

论著·临床研究

非小细胞肺癌患者凝血功能检测及临床意义探讨

尹 梅

(贵州省都匀市黔南州人民医院肿瘤科 558000)

摘 要:目的 观察非小细胞肺癌(NSCLC)患者凝血功能变化及其临床意义。方法 选择该院 2011 年 1 月至 2013 年 4 月收治的 NSCLC 患者 148 例作为研究组,选取同期门诊体检健康者 120 例作为对照组,分别检测两组血浆凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、血小板计数(PLT)及 D-二聚体(D-D)水平。结果 研究组中 PT 延长 8 例(5.4%),APTT 延长 27 例(18.2%),Fib 升高 80 例(54.1%),PLT 升高 25 例(16.9%),PLT 减少 4 例(2.7%),D-D 升高 88 例(59.5%)。研究组 APTT、Fib、PLT 及 D-D 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组 PT 差异无统计学意义($P>0.05$)。IV 期患者 Fib 及 D-D 水平显著高于 I~III 期,出现肿瘤转移患者 Fib 及 D-D 水平显著高于无肿瘤转移患者,差异有统计学意义($P<0.05$);而肿瘤大小、病理分型、肿瘤分化程度等与患者 APTT、Fib、PLT 及 D-D 水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 NSCLC 患者 APTT、Fib、PLT、D-D 水平明显升高,Fib 及 D-D 水平与其预后密切相关。

关键词:癌,非小细胞肺;凝血功能;预后

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.04.018 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2014)04-0424-03

Discussion on clinical significance of the coagulation function detection of non small cell lung cancer patients

Yin Mei

(Department of Oncology, Qiannan People's Hospital, Duyun, Guizhou 558000, China)

Abstract: Objective To observe the changes and clinical significance of the coagulation function detection of non small cell lung cancer patients. Methods Selected 148 cases of non-small cell lung cancer admit of our hospital from 2011 January to 2013 April as the study group, and 120 healthy persons as control group, two groups were detected plasma prothrombin time(PT), activated partial thromboplastin time(APTT), fibrinogen(Fib), platelet count(PLT) and D-dimer(D-D). Results In the study group: PT extension 8 cases(5.4%), APTT extension 27 cases(18.2%), Fib increased 80 cases(54.1%), PLT increased 25 cases(16.9%), PLT reduced 4 cases(2.7%), D-D increased 88 cases(59.5%). APTT, Fib, PLT and D-D level in the study group was significantly higher than the control group($P<0.05$). No significant differences between the two groups of PT($P>0.05$). Fib and D-D levels in stage IV NSCLC were significantly higher than patients with stage I~III lung cancer tumor metastasis, Fib and D-D levels of patients were significantly higher than those without metastasis patients($P<0.05$); for tumor size, pathological type, tumor differentiation degree unrelated to APTT, Fib, PLT, D-D levels, there were no difference statistical significance($P>0.05$). Conclusion Patients with lung cancer APTT, Fib, PLT, D-D level increased significantly, there is a close relationship between the prognosis of patients with Fib and D-D levels and lung cancer.

Key words: carcinoma, non-small-cell-lung; blood coagulation; prognosis

肺癌是临床上常见的恶性肿瘤之一,近年来其发病率和病死率均呈不断上升的趋势。研究发现^[1],非小细胞肺癌(NSCLC)患者常出现为一种或多种凝血指标异常,血液处于高凝状态,其原因可能与肿瘤生长、浸润和转移有关。而临床上在化疗的同时联合抗凝治疗可以提高患者的预后^[2],这也提示凝血功能可能与 NSCLC 患者预后有密切的关系。为观察 NSCLC 患者凝血功能变化及其临床意义,笔者进行了相关研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2011 年 1 月至 2013 年 4 月收治的 NSCLC 患者 148 例(研究组),所有患者均经胸部 CT 检查存在客观病灶并经病理学检查确诊为 NSCLC,其中男 96 例,女 52 例;年龄 45~78 岁,平均(52.5±7.2)岁;鳞癌 56 例、腺癌 78 例、腺鳞癌 14 例;TNM 分期: I 期 28 例、II 期 51 例、III 期 32 例、IV 期 37 例。同时选取同期门诊体检健康者 120 例(对照组),男 78 例,女 42 例,年龄 42~75 岁,平均(51.1±6.8)岁。

1.2 方法 所有受检者均清晨采集肘静脉血 2 mL,注入枸橼酸钠抗凝管中,3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆,采用法国 Stato 公司生产 STACOMpact 全自动凝血/纤溶分析仪检测凝血功能,包括血浆凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、血小板计数(PLT)及 D-二聚体(D-D)。PT、APTT 采用凝固法,Fib 采用 Clauss 法,D-D 采用免疫比浊法。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料组间比较采用 t 检验,多组间计量资料比较应用方差分析,计数资料比较使用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NSCLC 患者凝血功能检测结果 研究组患者中 PT 延长 8 例(5.4%),APTT 延长 27 例(18.2%),Fib 升高 80 例(54.1%),PLT 升高 25 例(16.9%),PLT 减少 4 例(2.7%),D-D 升高 88 例(59.5%)。

2.2 两组各项凝血指标水平比较 研究组 APTT、Fib、PLT

作者简介:尹梅(1968—),副主任医师,本科,主要从事肿瘤内科工作。

表 1 两组各项凝血指标水平比较(±s)

组别	n	PT(s)	APTT(s)	Fib(g/L)	PLT(×10 ⁹ L)	D-D(mg/L)
研究组	148	12.28±1.33	38.25±5.13 [*]	5.42±1.42 ^{**}	267.10±58.40 [*]	0.72±0.13 ^{**}
对照组	120	11.51±1.30	30.73±3.72	2.88±0.72	205.20±52.30	0.25±0.08

^{*}:*P*<0.05,^{**}:*P*<0.01,与对照组比较。

表 2 不同因素 NSCLC 患者凝血指标水平比较(±s)

临床因素	n	PT(s)	APTT(s)	Fib(g/L)	PLT(×10 ⁹ L)	D-D(mg/L)
肿瘤大小(cm)						
≥5	72	12.33±1.32	39.12±5.28	5.43±1.38	272.30±55.60	0.73±0.14
<5	76	12.24±1.30	37.88±5.02	5.41±1.41	258.40±62.30	0.70±0.10
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
病理分型						
鳞癌	56	12.33±1.27	37.45±5.37	5.40±1.40	267.10±52.30	0.70±0.10
腺癌	78	12.55±1.35	38.83±5.07	5.47±1.55	265.80±62.30	0.72±0.14
腺鳞癌	14	12.08±1.30	36.25±4.21	5.38±1.27	275.60±48.30	0.71±0.08
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
TNM 分期						
I~Ⅲ期	111	12.26±1.43	37.52±5.07	4.67±1.57	265.90±55.30	0.56±0.11
Ⅳ期	37	12.33±1.03	39.73±5.18	6.68±1.33	269.10±61.30	0.98±0.22
<i>P</i>		>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.01
肿瘤分化程度						
低分化	29	12.66±1.22	38.25±5.08	5.41±1.42	267.10±58.30	0.70±0.12
中分化	82	12.51±1.31	38.63±5.27	5.43±1.51	265.90±52.60	0.72±0.11
高分化	37	12.22±1.31	37.73±5.07	5.38±1.38	268.20±55.40	0.71±0.11
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
是否转移						
是	81	12.31±1.17	39.23±5.22	6.72±1.77	268.60±61.10	0.98±0.22
否	67	12.29±1.41	37.82±5.31	4.61±1.52	266.20±62.40	0.52±0.17
<i>P</i>		>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.01

及D-D平均水平明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05);两组PT平均水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05),见表1。

2.3 不同因素 NSCLC 患者凝血指标水平比较 Ⅳ期NSCLC患者Fib及D-D水平明显高于I~Ⅲ期NSCLC患者,出现肿瘤转移患者Fib及D-D水平明显高于无肿瘤转移患者,差异有统计学意义(*P*<0.05);肿瘤大小、病理分型、肿瘤分化程度等因素与患者APTT、Fib、PLT、D-D水平无关,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表2。

3 讨 论

恶性肿瘤患者出现纤溶凝血功能异常是临床上的常见现象。有报道显示,大约有32%~57%的恶性肿瘤患者存在不同程度的凝血功能异常,而在晚期恶性肿瘤患者这一比例更高^[3]。NSCLC是临床上常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率均较高,临床工作中发现,有相当一部分NSCLC患者死于重要脏器出血或血栓,提示纤溶凝血功能异常与NSCLC患者预后有密切关系。Borensztajn等^[4]通过对206例NSCLC患者PLT、PT、APTT、D-D等检测发现,NSCLC患者PLT、

PT、APTT、D-D明显高于健康人,并认为NSCLC患者血液处于高凝状态,其原因可能与肿瘤生长、浸润和转移有关。Komurcuoglu等^[5]通过对119例NSCLC患者的观察发现,Fib升高的患者病情较重,临床生存期较短。Hahn等^[6]报道,在化疗的同时联合抗凝治疗可以明显提高治疗效果,改善患者的预后。以上均提示凝血功能可能与NSCLC患者预后有密切的关系。

本研究结果显示,54.1%的患者存在Fib升高,59.5%的患者存在D-D升高。进一步分析显示,NSCLC患者APTT、Fib、PLT及D-D平均水平明显高于对照组,证实了NSCLC患者存在不同程度的凝血功能异常。本研究将患者根据肿瘤大小、病理分型、TNM分期、肿瘤分化程度和是否转移等因素进行分组研究,结果显示Ⅳ期NSCLC患者Fib及D-D水平明显高于I~Ⅲ期NSCLC患者,出现肿瘤转移患者Fib及D-D水平明显高于无肿瘤转移患者,而肿瘤大小、病理分型、肿瘤分化程度等因素与患者APTT、Fib、PLT、D-D水平无关,这一结果提示Fib及D-D水平与NSCLC预后有密切关系。Fib是肝脏合成的一种糖蛋白,也是凝血功能的一项重要指标^[7]。Fib是

纤维蛋白的前体,在凝血酶的作用下,Fib 可以释放出 A 肽与 B 肽,生成纤维蛋白单体,并发挥凝血功能^[8-9]。NSCLC 患者 Fib 异常升高,可以增强血小板对癌细胞的黏附作用,从而促进肿瘤细胞的转移,因此Ⅳ期 NSCLC 患者血浆 Fib 高于Ⅰ~Ⅲ期 NSCLC 患者,而出现转移的患者血浆 Fib 高于无转移的患者。而 D-D 是纤维蛋白单体经活化因子交联后,再经纤溶酶水解形成的特异性降解产物,是反映凝血及纤溶活化的重要指标^[10]。NSCLC 患者血浆 D-D 水平升高表明患者存在继发性纤溶亢进,易发生 DIC 或肺栓塞。同时患者继发性纤溶亢进也可促进肿瘤的浸润和转移,影响患者的预后。

综上所述,NSCLC 患者 APTT、Fib、PLT、D-D 水平明显升高,Fib 及 D-D 水平与 NSCLC 患者预后有密切关系。

参考文献:

[1] 王静,李峻岭. 晚期非小细胞肺癌患者的凝血功能分析[J]. 中国肿瘤临床与康复,2012,19(2):139-141.
[2] 徐春华,于力克. 化疗对晚期非小细胞肺癌患者凝血功能的影响[J]. 现代肿瘤医学,2011,19(1):65-66.
[3] 徐澄澄,付向宁. 肺癌患者手术前后凝血状态的变化[J]. 中国肺癌杂志,2010(2):136-139.
[4] Borensztajn K, Bijlsma MF, Reitsma PH, et al. Coagulation factor Xa inhibits cancer cell migration via protease-activated receptor-1 activation[J]. Thromb Res, 2009, 124

(2):219-225.
[5] Komurcuoglu B, Ulusoy S, Gayaf M, et al. Prognostic value of plasma D-dimer levels in lung carcinoma[J]. Tumori, 2011, 97(6):743-748.
[6] Hahn N, Heiden M, Seitz R, et al. Inducible expression of tissue factor in small-cell lung cancer: impact on morphology and matrix metalloproteinase secretion[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138(4):695-703.
[7] 刘毅,颜又新. 肺癌患者凝血功能与肺癌临床分期的关系[J]. 中国医药指南, 2012, 10(32):592-593.
[8] 杨晓娟,陈虹. 肺癌患者血清血管内皮钙黏着蛋白水平及其临床意义[J]. 重庆医学, 2012, 41(36):3812-3813.
[9] Wu S, Keresztes RS. Antiangiogenic agents for the treatment of nonsmall cell lung cancer: characterizing the molecular basis for serious adverse events[J]. Cancer Invest, 2011, 29(7):460-471.
[10] Liu PL, Tsai JR, Chiu CC, et al. Decreased expression of thrombomodulin is correlated with tumor cell invasiveness and poor prognosis in nonsmall cell lung cancer[J]. Mol Carcinog, 2010, 49(10):874-881.

(收稿日期:2013-09-10 修回日期:2013-11-04)

(上接第 393 页)

stromal cells from umbilical cord blood[J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2007, 2(3):310.
[2] Bi Y, Ehrichtou D, Kilts TM, et al. Identification of tendon stem/progenitor cells and the role of the extracellular matrix in their niche[J]. Nat Med, 2007, 13(10):1219-1227.
[3] Conrad C, Niess H, Huss R, et al. Multipotent mesenchymal stem cells acquire a lymphendothelial phenotype and enhance lymphatic regeneration in vivo[J]. Circulation, 2009, 119(2):281-292.
[4] Wang KX, Denhardt DT. Osteopontin: role in immune regulation and stress responses[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2008, 19(4):333-345.
[5] Nilsson SK, Johnston HM, Whitty GA, et al. Osteopontin, a key component of the hematopoietic stem cell niche and regulator of primitive hematopoietic progenitor cells[J]. Blood, 2005, 106(1):123-131.
[6] Schauwer CD, Meyer E, Walle GR, et al. Markers of stemness in equine mesenchymal stem cells: a plea for uniformity[J]. Theriogenology, 2011, 75(8):1431-1443.
[7] Zou C, Song G, Luo Q, et al. Mesenchymal stem cells require integrin $\beta 1$ for directed migration induced by osteopontin in vitro[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anm, 2011, 47(2):241-249.
[8] Shi Y, Hu G, Su J, et al. Mesenchymal stem cells: a new

strategy for immunosuppression and tissue repair[J]. Cell Res, 2010, 20(4):510-518.
[9] Bourzac C, Smith LC, Vincent P, et al. Isolation of equine bone marrow-derived mesenchymal stem cells: a comparison between three protocols[J]. Equine Vet J, 2010, 42(6):519-532.
[10] Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1[J]. Nat Med, 2004, 10(8):858-864.
[11] Khan SA, Cook AC, Kappil M, et al. Enhanced cell surface CD44 variant (v6, v9) expression by osteopontin in breast cancer epithelial cells facilitates tumor cell migration: novel post-transcriptional, post-translational regulation[J]. Clin Exp Metastasis, 2005, 22(7):663-671.
[12] Brakebusch C, Fassler R. Beta 1 integrin function in vivo: adhesion, migration and more[J]. Cancer Metastasis Rev, 2005, 24(5):403-412.
[13] Suzuki Y, Yanagisawa M, Yagi H, et al. Involvement of $\beta 1$ -integrin up-regulation in basic fibroblast growth factor- and epidermal growth factor-induced proliferation of mouse neuroepithelial cells[J]. J Biol Chem, 2010, 285(24):1843-1851.

(收稿日期:2013-08-10 修回日期:2013-10-22)