

肺癌患者化疗前后凝血、纤溶功能与血小板参数的变化及其临床意义

毛德奎^{1,2#}, 秦海峰^{3#}, 于爱平², 刘晋³, 王沙沙³, 高红军³, 吴祖泽²

[摘要] 目的 探讨肺癌患者化疗前后凝血、纤溶功能相关指标与血小板参数的变化及其临床意义。方法 检测60例肺癌患者化疗前后血浆凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、血浆蛋白C(PC)、游离蛋白S(FPS)、纤溶酶原激活剂抑制物-I(PAI-I)、血小板计数(PLT)、血小板压积(PCT)、平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW),并以20例健康体检者作为正常对照。结果 肺癌患者化疗前与正常对照相比,血浆FIB、D-D、PAI-I含量明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),血浆PC、FPS含量明显降低($P < 0.05$),PLT、PCT、MPV明显升高($P < 0.05$);肺癌患者化疗后与化疗前相比,血浆PT、TT、APTT明显缩短($P < 0.01$),血浆FIB、D-D含量降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),PAI-I含量升高($P < 0.01$),PC、FPS含量降低($P < 0.05$),PLT、PCT、MPV下降($P < 0.01$);肺癌患者化疗前后的凝血、纤溶功能相关指标和血小板参数与患者性别、病理类型、TNM分期、有无转移等临床病理特征之间无显著关联($P > 0.05$)。结论 肺癌患者化疗前凝血、纤溶功能和血小板各项指标明显不同于正常人,总体处于高凝、抗凝功能降低、继发纤溶亢进的状态下,化疗可进一步加剧肺癌患者的凝血功能紊乱。

[关键词] 肺癌;化疗;凝血;纤维蛋白原;血小板计数

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1674-9960(2012)02-0141-06

Dynamic changes and clinical significance of coagulation, fibrinolytic function and platelet parameter before and after chemotherapy in lung cancer patients

MAO De-kui^{1,2#}, QIN Hai-feng^{3#}, YU Ai-ping², LIU Jin³, WANG Sha-sha³, GAO Hong-jun^{3*}, WU Chu-tse^{2*}

(1. College of Life Science and Bioengineering, Beijing University of Technology, Beijing 100024, China; 2. Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China; 3. Department of Oncology, Hospital 307 of PLA, Beijing 100071, China)

* Co-corresponding authors, GAO Hong-jun, E-mail: gaohj6708@hotmail.com; WU Chu-tse, E-mail: wuct@nic.bmi.ac.cn

[Abstract] **Objective** To evaluate the dynamic changes and clinical significance of coagulation, fibrinolytic markers and platelet parameters before and after chemotherapy in lung cancer patients. **Methods** The prothrombin time (PT), thrombin time (TT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D), protein C (PC), free protein S (FPS), plasminogen activator inhibitor-I (PAI-I), platelet total (PLT), plateletcrit (PCT), mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) were measured in sixty lung cancer patients before and after chemotherapy, with twenty healthy people as control. **Results** Compared with the control group, the mean value of FIB, D-D, PAI-I, PLT, PCT and MPV were significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) in patients with lung cancer while the mean value of PC and FPS was decreased ($P < 0.05$). Compared with the pre-treatment patients, the mean value of PT, TT, APTT, FIB, D-D, PC, FPS, PLT, PCT and MPV was significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) in post-treatment patients. However, the mean value of PAI-I was increased ($P < 0.01$). There existed no relationship between the plasma level of coagulation, fibrinolytic markers, platelet parameters, sex, histological classification, TNM stages, and metastasis in lung cancer patients before or after chemotherapy ($P > 0.05$). **Conclusion** The state of

[作者简介] 毛德奎,男,硕士研究生,研究方向:出凝血机制与药物研究;#共同第一作者,秦海峰,男,硕士,副主任医师,研究方向:肺部肿瘤综合治疗

[作者单位] 1.北京工业大学生命科学与生物工程学院,北京 100024; 2.军事医学科学院放射与辐射医学研究所,北京 100850; 3.解放军307医院肿瘤内科,北京 100071

[通讯作者] 高红军, E-mail: gaohj6708@hotmail.com; 吴祖泽, E-mail: wuct@nic.bmi.ac.cn

hypercoagulability, secondary hyperfibrinolysis and low anticoagulation occur among patients with lung cancer. Chemotherapy may enhance blood coagulation functional disorders.

[Key words] lung cancer; chemotherapy; coagulation; fibrinogen; platelet count

恶性肿瘤往往通过多种复杂机制破坏机体内凝血和抗凝血之间的动态平衡,从而导致机体的凝血功能异常,这不仅与肿瘤的生长、浸润、侵袭、转移以及并发血栓性疾病等密切相关,而且还直接影响肿瘤患者的预后^[1-3]。目前静脉血栓形成(venous thromboembolism, VTE)已成为导致肿瘤患者死亡的第2位原因^[4],其中深静脉血栓栓塞(deep venous thrombosis, DVT)与肺血栓栓塞(pulmonary thromboembolism, PTE)是实体恶性肿瘤最常见的并发症^[5],并且在肺癌患者中发病率较高^[2,6]。化疗是肺癌患者进行治疗的主要手段之一,而在化疗过程中肺癌组织的坏死产物及毒素可造成肝脏、周围组织和血管内皮细胞损伤,激活凝血过程,而且大多数化疗药物还能抑制骨髓造血功能,使患者凝血功能紊乱程度进一步恶化^[7]。以往研究资料多是对肿瘤患者凝血机制进行单方面回顾性考察,本研究以20例健康体检者作为对照组,对60例肺癌患者的凝血、抗凝、纤溶系统相关指标和血小板参数进行全面系统的检测比较,探讨其相关规律,以期对肺癌患者的临床治疗及预后提供依据。

1 材料和方法

1.1 一般资料

60例肺癌患者均为军事医学科学院附属医院肿瘤内科2010年4月至2011年8月期间住院患者,其中男性44例,女性16例,年龄40~76岁,平均57.6岁,所有患者经过详细的体检,同时进行胸部X线、胸部和头颅CT、纤维支气管镜、放射性骨扫描、腹部B超等检查确定病理类型及TNM分期(国际UICC 2009年第7版肺癌TNM分期标准),并排除严重心脏、肝脏、肾脏、血栓性疾病、糖尿病、风湿性关节炎、慢性阻塞性肺疾病、感染性疾病、贫血、长期服用激素及近1个月内有手术史、创伤史者。其中40例为非小细胞肺癌(non-small-cell lung carcinoma NSCLC),20例为小细胞肺癌(small-cell lung carcinoma SCLC)。NSCLC中,鳞癌(squamous cell carcinoma SQC)15例,腺癌(adenocarcinoma ADC)24例,大细胞肺癌(large cell lung cancer, LCLC)1例,Ⅰb期2例,Ⅲa期5例,Ⅲb期12例,Ⅳ41例。对照组为20例健康体检者,其中男性12例,女性8例,

年龄28~65岁,平均52.4岁。所有研究对象在采血前2周内未用任何抗凝或促凝药物。

1.2 方法

标本采集与处理:分别采集健康体检者以及肺癌患者化疗前、一期化疗结束后第2天静脉血5 ml,用3.8%枸橼酸钠抗凝,抗凝剂与全血之比为1:9,3000 r/min离心10 min分离血浆后,血常规和凝血均在4 h内完成。部分血浆保存于-80℃低温冰箱2周内完成PC、FPS、PAI-I的检测。血凝检测项目用美国Beckman Coulter公司ACL-9000全自动凝血/纤溶分析仪检测,D-D用单克隆抗体免疫比浊法,TT、PT、APTT用凝固法,FIB采用Clauss法,均使用Beckman公司原装试剂。用Beckman全自动血液分析仪测定血小板参数。PC、FPS、PAI-I含量均采用ELISA方法测定(PC、FPS试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供,PAI-I试剂盒由上海太阳生物技术有限公司提供),检验方法严格按试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理

所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数比较采用 t 检验,组间比较作方差分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 肺癌组化疗前与对照组凝血、纤溶功能相关指标和血小板参数的比较

表1和表2结果显示,肺癌患者化疗前与正常对照相比,PT、TT、APTT差异无显著性($P > 0.05$),血浆FIB、D-D、PAI-I含量明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),血浆PC、FPS含量明显降低($P < 0.05$),PLT、PCT、MPV明显升高($P < 0.05$),PDW无明显变化($P > 0.05$)。

2.2 肺癌组化疗后与化疗前凝血、纤溶功能相关指标和血小板参数的比较

由表3和表4结果可见,肺癌患者化疗后与化疗前相比,血浆PT、TT、APTT明显缩短($P < 0.01$),血浆FIB、D-D含量降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),PAI-I含量升高($P < 0.01$),PC、FPS含量降低($P < 0.05$),PLT、PCT、MPV下降($P < 0.01$),PDW无明显变化($P > 0.05$)。

表1 肺癌组化疗前与对照组凝血、纤溶功能相关指标的比较

分组	PT(s)	TT(s)	APTT(s)	FIB ($\rho_B/g \cdot L^{-1}$)	D-D ($\rho_B/ng \cdot ml^{-1}$)	PAI-I ($\rho_B/ng \cdot ml^{-1}$)	PC ($\rho_B/\mu g \cdot ml^{-1}$)	FPS ($\rho_B/\mu g \cdot ml^{-1}$)
对照组(n=20)	11.25 ± 0.55	13.48 ± 1.05	29.10 ± 2.31	3.21 ± 0.49	142 ± 37	26.20 ± 9.45	4.45 ± 0.57	9.12 ± 1.65
肺癌组化疗前(n=60)	11.59 ± 0.87	13.59 ± 1.17	30.08 ± 2.95	4.24 ± 0.76**	738 ± 860**	45.49 ± 39.81*	3.76 ± 0.88*	7.72 ± 2.85*

* P < 0.05, ** P < 0.01 与对照组相比

表2 肺癌组化疗前与对照组血小板参数的比较

分组	PLT($10^9/L$)	PCT(%)	MPV(fl)	PDW(fl)
对照组(n=20)	213.60 ± 55.91	0.21 ± 0.05	10.01 ± 0.95	15.56 ± 1.07
肺癌组化疗前(n=60)	282.03 ± 125.43*	0.27 ± 0.10*	10.54 ± 1.03*	16.00 ± 2.97

* P < 0.05 与对照组相比

表3 肺癌患者化疗后与化疗前凝血、纤溶功能相关指标的比较

分组	PT(s)	TT(s)	APTT(s)	FIB ($\rho_B/g \cdot L^{-1}$)	D-D ($\rho_B/ng \cdot ml^{-1}$)	PAI-I ($\rho_B/ng \cdot ml^{-1}$)	PC ($\rho_B/\mu g \cdot ml^{-1}$)	FPS ($\rho_B/\mu g \cdot ml^{-1}$)
肺癌组化疗后(n=60)	10.57 ± 0.75	12.76 ± 1.16	28.72 ± 2.83	3.76 ± 0.46	474 ± 568	84.60 ± 51.26	3.21 ± 1.02	6.27 ± 2.15
肺癌组化疗前(n=60)	11.59 ± 0.87**	13.59 ± 1.17**	30.08 ± 2.95**	4.24 ± 0.76**	738 ± 860*	45.49 ± 39.81**	3.76 ± 0.88*	7.72 ± 2.85*

* P < 0.05, ** P < 0.01 与化疗后相比

表4 肺癌患者化疗后与化疗前血小板参数的比较

分组	PLT($10^9/L$)	PCT(%)	MPV(fl)	PDW(fl)
肺癌组化疗后(n=60)	209 ± 87.89	0.20 ± 0.08	9.77 ± 0.94	15.28 ± 2.23
肺癌组化疗前(n=60)	282.03 ± 125.43**	0.27 ± 0.10**	10.54 ± 1.03**	16.00 ± 2.97

** P < 0.01 与化疗后相比

2.3 肺癌组化疗前不同性别、病理类型、TNM分期、转移与否等临床病理特征之间的凝血、纤溶功能和血小板参数比较
肺癌患者化疗前的凝血、纤溶功能相关指标和

血小板参数与患者的性别、病理类型、TNM分期、有无转移等临床病理特征之间无显著关联(P > 0.05)(表5)。

表5 肺癌组化疗前不同性别、病理类型、TNM分期、转移与否等临床病理特征之间的凝血、纤溶功能相关指标的比较

项目	n	PT(s)	TT(s)	APTT(s)	FIB ($\rho_B/g \cdot L^{-1}$)	D-D ($\rho_B/ng \cdot ml^{-1}$)	PAI-I ($\rho_B/ng \cdot ml^{-1}$)	PC ($\rho_B/\mu g \cdot ml^{-1}$)	FPS ($\rho_B/\mu g \cdot ml^{-1}$)
性别									
男	44	11.70 ± 0.85	13.53 ± 1.15	30.01 ± 2.63	4.27 ± 0.76	782 ± 955	45.57 ± 39.89	3.74 ± 0.87	7.68 ± 2.80
女	16	11.26 ± 0.89	13.78 ± 1.26	30.26 ± 3.78	4.14 ± 0.79	618 ± 520	45.41 ± 38.91	3.77 ± 0.86	7.79 ± 2.78
病理类型									
NSCLC	40	11.71 ± 0.79	14.04 ± 1.12	29.72 ± 2.61	4.33 ± 0.80	857 ± 989	49.20 ± 43.52	3.42 ± 0.54	7.58 ± 2.71
SCLC	20	11.72 ± 0.90	14.08 ± 1.05	30.09 ± 2.87	4.04 ± 0.65	500 ± 448	43.71 ± 41.60	3.97 ± 0.68	7.92 ± 2.64
分期									
I b ~ III a	7	11.55 ± 0.85	13.54 ± 1.18	30.19 ± 2.90	4.23 ± 0.78	761 ± 898	43.87 ± 41.43	3.88 ± 0.75	7.90 ± 2.67
III b ~ IV	53	11.83 ± 1.08	13.97 ± 1.11	29.21 ± 3.47	4.24 ± 0.64	565 ± 505	47.21 ± 41.53	3.47 ± 0.61	7.32 ± 2.45
有无转移									
有	51	11.54 ± 0.88	13.60 ± 1.22	30.32 ± 3.02	4.27 ± 0.81	756 ± 906	44.56 ± 40.73	3.85 ± 0.79	7.81 ± 2.76
无	9	11.84 ± 0.84	13.54 ± 0.90	28.69 ± 2.08	4.06 ± 0.40	636 ± 557	46.85 ± 41.18	3.62 ± 0.75	7.68 ± 2.81

表6 肺癌组化疗前不同性别、病理类型、TNM分期、转移与否等临床病理特征之间的小血小板参数的比较

项目	n	PLT(10 ⁹ /L)	PCT(%)	MPV(fl)	PDW(fl)
性别					
男	44	272 ± 112	0.26 ± 0.10	10.40 ± 1.05	16.08 ± 2.65
女	16	310 ± 157	0.31 ± 0.12	10.94 ± 0.87	17.33 ± 3.24
病理类型					
NSCLC	40	282 ± 117	0.28 ± 0.10	10.57 ± 0.98	16.63 ± 2.68
SCLC	20	280 ± 144	0.27 ± 0.12	10.49 ± 1.14	16.00 ± 3.18
分期					
I b ~ III a	7	286 ± 131	0.28 ± 0.11	10.60 ± 0.99	16.26 ± 3.05
III b ~ IV	53	251 ± 63	0.24 ± 0.07	10.08 ± 1.28	13.99 ± 0.72
有无转移					
有	51	284 ± 130	0.28 ± 0.11	10.50 ± 0.96	16.38 ± 2.56
无	9	270 ± 105	0.27 ± 0.10	10.76 ± 1.40	16.61 ± 4.31

2.4 肺癌组化疗后不同性别、病理类型、TNM分期、转移与否等临床病理特征之间的凝血、纤溶功能和血小板参数比较

肺癌患者化疗后的凝血、纤溶功能相关指标和

血小板参数与患者的性别、病理类型、TNM分期、有无转移等临床病理特征之间无显著关联($P > 0.05$) (表7 8)。

表7 肺癌组化疗后不同性别、病理类型、TNM分期、转移与否等临床病理特征之间的凝血、纤溶功能相关指标的比较

项目	n	PT(s)	TT(s)	APTT(s)	FIB ($\rho_B/g \cdot L^{-1}$)	D-D ($\rho_B/ng \cdot ml^{-1}$)	PAI-I ($\rho_B/ng \cdot ml^{-1}$)	PC ($\rho_B/\mu g \cdot ml^{-1}$)	FPS ($\rho_B/\mu g \cdot ml^{-1}$)
性别									
男	44	10.59 ± 0.80	12.70 ± 1.17	28.61 ± 2.75	3.81 ± 0.49	506 ± 647	85.40 ± 50.46	3.18 ± 0.99	6.23 ± 2.11
女	16	10.52 ± 0.60	12.91 ± 1.15	29.03 ± 3.13	3.59 ± 0.33	387 ± 244	84.10 ± 50.76	3.24 ± 0.99	6.29 ± 2.13
病理类型									
NSCLC	40	10.67 ± 0.73	12.72 ± 1.16	28.70 ± 2.66	3.76 ± 0.46	506 ± 611	89.50 ± 46.36	2.98 ± 0.79	5.76 ± 1.64
SCLC	20	10.37 ± 0.77	12.84 ± 1.18	28.76 ± 3.23	3.75 ± 0.47	409 ± 479	79.30 ± 45.96	3.57 ± 0.66	6.76 ± 1.66
分期									
I b ~ III a	7	10.55 ± 0.77	12.74 ± 1.20	28.75 ± 2.76	3.78 ± 0.48	490 ± 595	80.30 ± 46.96	3.72 ± 0.51	6.85 ± 1.50
III b ~ IV	53	10.76 ± 0.52	12.87 ± 0.86	28.50 ± 3.60	3.59 ± 0.22	354 ± 306	88.40 ± 47.46	2.75 ± 0.56	75.61 ± 1.49
有无转移									
有	51	10.55 ± 0.78	12.76 ± 1.19	28.98 ± 2.89	3.75 ± 0.50	488 ± 603	85.70 ± 50.16	3.16 ± 0.97	6.25 ± 2.13
无	9	10.66 ± 0.55	12.76 ± 1.03	27.26 ± 2.09	3.77 ± 0.20	395 ± 325	83.50 ± 50.16	3.27 ± 0.96	6.34 ± 2.08

表8 肺癌组化疗后不同性别、病理类型、TNM分期、转移与否等临床病理特征之间的小血小板参数的比较

项目	n	PLT(10 ⁹ /L)	PCT(%)	MPV(fl)	PDW(fl)
性别					
男	44	204 ± 86	0.19 ± 0.08	9.66 ± 0.92	14.63 ± 2.01
女	16	224 ± 95	0.23 ± 0.10	10.08 ± 0.96	15.53 ± 2.49
病理类型					
NSCLC	40	211 ± 76	0.23 ± 0.27	9.77 ± 0.88	14.95 ± 2.08
SCLC	20	207 ± 110	0.20 ± 0.10	9.77 ± 1.08	14.70 ± 2.38
分期					
I b ~ III a	7	208 ± 91	0.20 ± 0.09	9.82 ± 0.97	15.38 ± 2.26
III b ~ IV	53	225 ± 61	0.22 ± 0.07	9.42 ± 0.71	14.47 ± 1.90
有无转移					
有	51	213 ± 92	0.21 ± 0.86	9.73 ± 0.90	14.79 ± 2.02
无	9	190 ± 61	0.19 ± 0.08	10.00 ± 1.18	15.32 ± 2.98

3 讨论

对于正常机体而言,其体内凝血和抗凝血之间保持着动态平衡,血小板的变化、凝血因子和抗凝物

质的增减或纤溶系统活性的强弱均可破坏这种平衡。Armand Trousseau 教授于1865年首先报道了恶性肿瘤与血栓形成的相关性,肿瘤患者体内往往呈高凝状态,有并发血栓性疾病的潜在风险^[8],而且血

栓通常作为隐性癌症的临床表现出现^[9,10]。另有报道指出,95%肿瘤患者机体内拥有一项或多项凝血功能异常情况存在,尤其是在晚期肺癌、胃肠道肿瘤患者中最为明显^[11,12]。肺癌疾病在我国有相当高的发病率,化疗是肺癌的主要治疗手段之一,虽然可使患者有较好的预后并延长生存期,但在化疗过程中也可激活凝血过程,并造成骨髓造血抑制,使患者凝血功能紊乱程度进一步恶化。国外资料也显示接受化疗的肿瘤患者的血栓发生率进一步提高^[13,14]。

本研究结果显示,肺癌患者化疗前凝血系统指标PT、TT、APTT较正常对照组差异无显著性($P > 0.05$)。有关肺癌患者血浆PT、TT、APTT的变化,国内外报道结果各不相同,可能与病例的入列选择、样本量大小等因素有关,提示该问题仍然需要进一步深入研究。本组肺癌患者接受化疗后PT、TT、APTT较化疗前明显缩短($P < 0.01$),提示患者机体内、外源凝血系统处于激活状态,相关凝血因子被激活形成复合物,再进一步使凝血酶原被激活为凝血酶,并使纤维蛋白原降解成单体,形成不溶于水的交联纤维蛋白多聚体,转化为血栓前状态,继而有形成血栓的风险,本文结果与徐春华等^[15]报道基本一致。

本研究中肺癌组化疗前纤溶系统指标血浆FIB、D-D、PAI-I较正常对照组含量明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),说明肺癌患者在化疗前已处于高凝和继发性纤溶亢进状态。血浆FIB增高,不仅提示机体处于高凝状态有存在血栓形成的倾向^[16],而且肿瘤易形成癌栓并转移,即纤维蛋白原在凝血酶作用下可转变为纤维蛋白,由纤维蛋白、血小板、肿瘤细胞形成微血栓,使癌细胞可逃避机械损伤和免疫攻击,并可使得恶性细胞黏附在血管内皮,破坏血管壁的基膜及结缔组织屏障,外渗进入周围组织,从而促进恶性肿瘤细胞的浸润与转移。D-D是纤维蛋白单体经活化因子交联后,再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物,其水平的增高反映体内血液高凝状态和继发性纤溶活性的增强。本组肺癌患者接受化疗后FIB、D-D含量较化疗前降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),有报道提示低水平的FIB和D-D的肺癌患者有较好的预后和较长的生存期^[17~19]。PAI-I作为内皮细胞激活的血浆标志,其含量升高提示内皮细胞受到损伤、血小板处于活化状态,还可以促进肿瘤细胞从纤连蛋白(fibronectin, FN)上解离,参与组成重构和细胞代谢,加速细胞浸润,由此促进或加重血栓形成^[20]。肺癌患者化疗前其PAI-I水平高于正常对照组($P < 0.05$),而进行化疗后,肺癌患者的PAI-I含量进一步升高($P < 0.01$),提示化疗可加重纤溶系统受抑状态并有引发VTE发生的可

能性。

恶性肿瘤患者常伴有抗凝系统活性的降低^[21,22],PC和FPS是由肝脏合成的依赖维生素K的蛋白质,其主要生理作用是发挥抗凝血作用。PC为血浆糖蛋白,活化蛋白C(APC)能灭活凝血因子VIIIa、Va,且能与PAI相互作用;若PC含量降低,则抗凝作用被削弱,PAI对组织型纤溶酶原激活物(t-PA)的抑制作用增强,使纤溶功能降低。PS是蛋白C系统的另一成员,作为辅助因子而参与PC对因子Va和VIIIa的灭活作用。PS在血浆中有两种形式:一种是与C4b结合蛋白(C4bP)结合形成结合PS,占60%;另一种是游离蛋白S(FPS),占40%左右。只有FPS才有加速PC灭活因子Va、VIIIa的作用。本研究中,肺癌组化疗前PC、FPS含量较正常对照组明显降低($P < 0.05$),提示内源性抗凝系统活性下降。而在接受化疗后PC、FPS含量较化疗前进一步降低($P < 0.05$),提示肺癌患者,尤其是化疗后,其体内抗凝功能减弱,成为肺癌患者接受化疗后易发VTE的重要原因。

血小板除了参与血栓形成外,在肿瘤生长和转移中也起重要作用,如在高凝状态下,可通过血小板聚集促进血小板分泌VEGF,从而增加肿瘤组织局部血管密度,增加肿瘤转移的可能性。研究发现30%~60%的肿瘤患者有血小板增多,血小板增多在肺癌患者中较普遍^[23]。本研究肺癌组化疗前与正常对照相比,PLT、PCT、MPV升高($P < 0.05$),是由于骨髓巨核细胞反应性增加,是对慢性消耗的代偿反应,产生体积较大的血小板,使MPV增加,PCT升高。但PDW无显著性改变,表明血小板呈均一性改变,成熟血小板增多,血液易成血栓前状态。而在接受化疗后肺癌患者较化疗前PLT、PCT、MPV明显降低($P < 0.01$),提示因大多数化疗药物直接入血,不仅可造成血小板破坏和生成障碍,还能对骨髓造血形成一定的抑制,循环血液中可能多为活化状态的小型血小板。

本研究结果显示,肺癌患者化疗前后的凝血、纤溶功能相关指标和血小板参数与患者的性别、病理类型、TNM分期、有无转移等临床病理特征之间无显著关联($P > 0.05$),与部分国内外以往研究结果基本一致^[24~27]。本研究由于受时间和病例选择等条件限制样本量较小,可能结论有所争议,有待于多中心、大样本的进一步研究证实。但结果提示我们,应对肿瘤化疗患者的凝血、纤溶功能、血小板参数等各项指标作定期检查,早期发现并及时改善血液高凝状态,对肿瘤的发生、发展及预后都有指导性意义。

总之,本研究显示,肺癌患者可出现复杂的凝

血、纤溶系统相关指标及血小板参数的改变,化疗前患者总体处于高凝、抗凝功能降低、继发纤溶亢进的状态下,表现为复杂的血栓前状态,化疗作为肺癌治疗的主要手段之一,虽然可使患者有较好的预后并延长生存期,但在一定程度上可使机体内肝脏、骨髓、血管内皮细胞等受到不同程度的损伤,从而进一步加剧肺癌患者的凝血功能紊乱。有资料显示,应用低分子肝素抗凝与化疗联合治疗对肺癌患者有明显的生存优势在于能够抑制肿瘤患者机体内高凝状态^[28,29],以达到抑制肿瘤细胞的转移。因此,对肺癌患者化疗前后进行凝血、纤溶功能相关指标与血小板参数的检测与动态观察,有助于分析患者并发VTE的风险,以使医师对患者实施有效的抗凝预防和治疗,对于提高肺癌患者的治疗效果和预后具有重要的临床意义。

【参考文献】

- [1] Ay C, Simanek R, Vormittag R *et al.* High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS) [J]. *Blood*, 2008, 112(7): 2703-2708.
- [2] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, *et al.* Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients [J]. *Cancer*, 2007, 110(10): 2339-2346.
- [3] Chen HT, Tsou HK, Tsai CH, *et al.* Thromb in enhanced migration and MMPs expression of human chondrosarcoma cells involves PAR receptor signaling pathway [J]. *Cell Physiol*, 2010, 223(3): 737-745.
- [4] Korte W. Cancer and thrombosis: an increasingly important association [J]. *Support Care Cancer*, 2008, 16(3): 223-228.
- [5] Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis [J]. *Br J Cancer*, 2010, 102: S2-S9.
- [6] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, *et al.* Global cancer statistics, 2002 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2): 74-107.
- [7] Altinbas M, Coskun HS, Er O, *et al.* A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer [J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(8): 1266-1271.
- [8] Khorana AA, Francis CW, Culava E, *et al.* Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(3): 484-490.
- [9] Lee AY. Thrombosis and cancer: the role of secreting for occult cancer and recognizing the underlying biological mechanisms [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2006: 438-443.
- [10] Rak J, Yu JL, Luyendyk J, *et al.* Oncogenes, Trousseau syndrome, and cancer-related changes in the coagulation of mice and humans [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(22): 10643-10646.
- [11] 黄媛, 陈建魁, 金欣, 等. 肺癌患者凝血功能变化及其临床意义 [J]. *临床检验杂志*, 2005, 23(4): 296-297.
- [12] 林粤, 韩玲霞. 恶性肿瘤患者凝血指标测定的临床评价 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2006, 15(5): 636-637.
- [13] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, *et al.* Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study [J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(6): 809-815.
- [14] Kröger K, Weiland D, Ose C, *et al.* Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(2): 297-303.
- [15] 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.
- [16] 黄松音, 段朝晖, 梁穆星, 等. 肿瘤患者凝血指标变化的临床意义 [J]. *血栓与止血学*, 2002, 8(4): 156-157.
- [17] Pavey SJ, Hawson GA, Marsh NA. Impact of the fibrinolytic enzyme system on prognosis and survival associated with non-small cell lung carcinoma [J]. *Blood Coagul-Fibrinolysis*, 2001, 12(1): 51-58.
- [18] Antoniou D, Pavlaku G, Stathopoulos GP, *et al.* Predictive value of D-dimer plasma levels in response and progressive disease in patients with lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2006, 10(4): 1222-1227.
- [19] Buccheri G, Torchio P, Ferrigno D. Plasma levels of D-dimer in lung carcinoma: clinical and prognostic significance [J]. *Cancer*, 2003, 97(12): 3044-3052.
- [20] Paskauskas S, Pundzius J, Barauskas G. Venous thromboembolism and prophylaxis in cancer patients [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2008, 44(3): 175-181.
- [21] Koh SC, Khalil R, Lim FK, *et al.* The association between fibrinogen, von Willebrand factor, antithrombin, and D-dimer levels and survival outcome by 36 months from ovarian cancer [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2006, 12(1): 3-8.
- [22] Eroglu A, Ulu A, Kurfman C, *et al.* 23-bp Endothelial protein C receptor (EPCR) gene insertion mutation in cancer patients with and without thrombosis [J]. *Am J Hematol*, 2006, 81(3): 220.
- [23] Pedersen LM, Milman N. Diagnostic significance of platelet count and other blood analyses in patients with lung cancer [J]. *Oncol Rep*, 2003, 10(1): 213-216.
- [24] 伍建辉, 施为建, 鞠文东, 等. 肺癌患者凝血功能异常相关性研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2006, 5(8): 1140-1141.
- [25] 王朝春, 曹珉光. 肺癌患者部分凝血及纤溶分子标志物的变化 [J]. *医学检验与临床*, 2007, 18(2): 41-42.
- [26] 姜正华, 朱慕云, 桑慧颖, 等. 肺癌患者凝血常规指标检测的临床意义 [J]. *临床肺科杂志*, 2009, 14(6): 725-726.
- [27] Unsal E, Atalay F, Atikan S, *et al.* Prognostic significance of hemostatic parameters in patients with lung cancer [J]. *Respir Med*, 2004, 98(2): 93-98.
- [28] 崔朝勃, 班海玲, 李龙芸. 低分子肝素治疗晚期非小细胞肺癌血栓前状态的研究 [J]. *医师进修杂志(内科版)*, 2004, 27(11): 47-48.
- [29] 顾爱琴, 白皓, 纪灏, 等. 低分子肝素联合化疗治疗非小细胞肺癌的随机研究 [J]. *中国癌症杂志*, 2003, 13(4): 364-365.

(杨兆弘 编辑 2011-12-14 收稿)