

## · 临床检验研究论著 ·

## 食管癌患者血栓弹力图临床研究

佟 珊,汪德清,于 洋,孙 丹,陈麟凤,冯 倩  
(解放军总医院输血科,北京 100853)

**摘要:**目的 应用血栓弹力图(TEG),探讨食管癌患者(EC)体内的凝血情况。方法 选取无血液疾病的 150 例食管癌患者为实验组,行 TEG 及常规凝血测定;另选取 50 例健康人(N)为对照组。结果 实验组反应时间(R 值)为(4.14±1.90)min、凝固时间(K 值)为(2.19±1.83)min,对照组 R 值为(5.13±1.70)min、K 值为(3.19±1.63)min,两组比较,实验组明显缩短( $P < 0.01$ );实验组血栓最大幅度(MA 值)为(65.54±6.25)min、血栓弹力度(M $\epsilon$  值)为(229.89±65.08),对照组 MA 值为(52.32±5.90)min、M $\epsilon$  值为 110.23±30.14,实验组较对照组增宽明显( $P < 0.01$ )。实验组 TEG 结果与疾病病理分期呈正相关,实验组与对照组的常规凝血检测结果相比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 食管癌患者体内存在病理性高凝状态,其高凝状态与病理分期有关,在常规凝血检测中不易测出。应用 TEG 可以明确诊断食管癌患者凝血状态,并能够进行动态观察;在判断病情、指导临床治疗和预防并发症方面比常规凝血检测更有意义。

**关键词:**食管肿瘤; 血栓弹力图描记术; 凝血

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.16.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)16-1950-02

### Clinical study of blood thrombelastography in patients with esophageal cancer

Tong Shan, Wang Deqing, Yu Yang, Sun Dan, Chen Linfeng, Feng Qian

(Department of Blood Transfusion, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**Abstract:** Objective To investigate the coagulable states in patients with esophageal cancer (EC) by thrombelastography (TEG). Methods TEG and coagulation routine method were performed in 150 patients with EC (experimental group) and 50 healthy individuals (control group). Comparisons were made between the two groups. Results The hypercoagulable sign of the most patients with EC showed that R value[(4.14±1.90)min] and K value[(2.19±1.83)min] were obviously short and MA value[(65.54±6.25)min] and M $\epsilon$  value(229.89±65.08) were obvious wide, compared with R value[(5.13±1.70)min], K value[(3.19±1.63)min], MA value[(52.32±5.90)min] and M $\epsilon$  value(110.23±30.14) in control group ( $P < 0.01$ ). And the results were correlated with pathological stage. There was no difference between the experimental group and control group in the results of routine blood coagulation test ( $P > 0.05$ ). Conclusion Patients with EC might be with hypercoagulable sign, related with pathology and not easily be demonstrated in routine blood coagulation detection. TEG could be helpful for the diagnosis and monitoring of coagulation state in patients with EC, with more significance for the judgment of diseases condition, guidance of treatment and prevention of complications than conventional blood coagulation detection.

**Key words:** esophageal neoplasms; thrombelastography; coagulation

食管癌患者血液常处于高凝状态,高凝与恶性肿瘤的生长和侵袭高度相关。50%的恶性肿瘤患者和约 95%转移癌患者可检测到高凝状态。而反复术后出血和血栓栓塞,尤其是术后肺栓塞是恶性肿瘤常见并发症之一,甚至是导致死亡的主要原因<sup>[1-2]</sup>。常规凝血试验只能提供部分有价值的信息,且操作繁琐,耗时较长,无法进一步了解患者体内凝血状况,更无法利用常规凝血试验进行凝血功能动态监测<sup>[3]</sup>。血栓弹力图(TEG)可以检测患者血液中凝血因子、纤维蛋白原、血小板的功能,能够全面反映患者从凝血到纤溶的全过程中各个凝血成分之间的相互作用,并可进行凝血功能的动态监测,数据准确,操作简便;同时也能为临床医生选择合适的血液制品提供依据,弥补了常规凝血试验不足<sup>[4-7]</sup>。

#### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 实验组:为 2010 年 12 月至 2011 年 7 月该院胸外科患者 150 例,其中男 99 例,女 51 例,年龄 40~72 岁,平均(58±14)岁,血常规及常规凝血检查均正常,手术后经病理确诊为食管鳞癌,排除患有心脑血管、肝、肾功能障碍等疾病患者以及近期使用过止、凝血药物和血浆、血小板等血液制品的患者。按 TNM 分期:I 期 20 例,II 期 25 例,III 期 62 例,IV 期 43 例。对照组:为 2010 年 12 月至 2011 年 7 月在该院的健康献血者 50 例,

其中男 25 例,女 25 例,年龄 38~55 岁,平均(50±11)岁。

**1.2 仪器与试剂** TEG-5000 血栓弹力图仪及配套试剂(Haemoscope,美国),STA COMPACT 全自动凝血分析仪及配套试剂(STAGO,法国),B600-A 型低速离心机(白洋,中国)。

**1.3 方法** 采集健康对照者及食管癌患者空腹静脉血,按全血与 0.019 mmol/L 枸橼酸盐抗凝剂 9:1 的比例,将全血加入含抗凝剂的真空试管中充分混匀。血栓弹力图用全血复钙法:取枸橼酸盐抗凝全血 360  $\mu$ L,加氯化钙 20  $\mu$ L,混合检测;常规凝血检测采用磁珠法:抗凝全血经离心后取血浆检测。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  时比较差异有统计学意义。

#### 2 结果

食管癌患者与对照组 TEG 检测结果对比见表 1。其中反应时间(R 值)、凝固时间(K 值)明显缩短( $P < 0.01$ ),血栓最大幅度(MA)、血栓弹力度(M $\epsilon$ )明显增宽( $P < 0.01$ ),94%食管癌患者(141/150)TEG 表现典型高凝图象。常规凝血结果(APTT、TT、PT、Fg)与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。食管癌随病理分期变化,R、K 值明显缩短,

MA、Me 明显增宽 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 食管癌患者与对照组 TEG 的比较

组别	R(min)	K(min)	MA(min)	Me
食管癌组	4.14±1.90	2.19±0.83	65.54±6.25	229.89±65.08
对照组	5.13±1.70	3.19±1.03	52.32±5.90	110.23±30.14
t	-3.273	-6.929	13.131	12.545
P	0.001 3	0.000 0	0.000 0	0.000 0

R: 是反映从凝血系统启动直到纤维蛋白凝块形成之间的一段潜伏期; K: 评估凝块强度达到某一水平的速度, 主要反映纤维蛋白原的功能和水平; MA: 代表纤维蛋白凝块的最终强度, 主要反映血小板功能; Me: 评估纤维蛋白块形成及相互联结速度, 反映纤维蛋白功能。

表 2 食管癌患者与对照组凝血象的比较

组别	APTT(min)	TT(min)	PT(min)	Fg(g/L)
食管癌组	1.18±0.23	1.20±0.31	11.52±1.12	2.53±0.22
对照组	1.17±0.26	1.17±0.22	11.09±1.09	2.49±0.31
t	0.258	0.633	2.367	0.998
P	0.797 0	0.527 6	0.018 9	0.319 4

表 3 食管癌临床病理分期与 TEG 关系

分期	R(min)	K(min)	MA(min)	Me
I+II期	5.22±1.34	2.49±0.93	56.54±4.25	188.89±69.08
III+IV期	3.73±1.87	1.59±0.76	67.32±3.40	230.23±75.14
t	4.835	6.186	-16.471	-3.161
P	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.001 9

### 3 讨 论

现代医学认为大部分恶性肿瘤患者体内的血液处于高凝状态。当机体处于高凝状态时, 由于凝血因子不断聚集, 很容易发生血栓栓塞甚至出血。而高凝状态对肿瘤的生长和侵袭具有重要意义<sup>[1-2]</sup>, 高凝状态是引起肿瘤转移的重要原因之一, 其机制与血液成分的密切变化相关。一方面肿瘤患者血浆纤维蛋白原和凝血因子相对增高, 蛋白 C 含量及抗凝血酶 III 低, 另一方面肿瘤细胞可直接激活止、凝血系统。肿瘤细胞通过诱导 ADP 的产生和激活和凝血酶产生以及激活前列腺素代谢, 使血小板聚集, 被激活的血小板释放许多促凝血物质进入血液循环; 肿瘤细胞本身可产生促凝物质组织因子和因子 X 激活剂, 并且肿瘤细胞还可作用于单核巨噬细胞, 产生促凝物质, 已证明食管癌患者的单核细胞和巨噬细胞表面的组织因子较健康人明显增高。肿瘤细胞侵袭血管可引起血管内皮损伤, 使血管内皮细胞下基底膜及结缔组织暴露, 激活凝血系统, 产生血液高凝状态并促进血栓形成。

血液凝固是一个动态过程, 传统的凝血实验 PT、APTT 值只代表凝血反应中孤立的终点检测, 不能体现各数值间的关联性, 不能切实反映肿瘤患者体内凝血的动态变化。而 TEG 的出现恰恰弥补了这一不足, 它可以连续动态监测患者体内凝血的动态变化。

TEG 于 1948 年开始被应用于临床, 其机制是基于凝血到纤溶的整个凝血过程, 包括凝血因子、血小板、纤维蛋白以及纤维蛋白溶解的整个过程, 反应各个元素之间相互作用最终结果是形成血凝块, 而血凝块的物理特性(形成速率、血凝块强度和

稳定性)决定患者是否有正常凝血功能<sup>[8-10]</sup>。本文的实验数据充分证明了 TEG 能够动态完整地监测凝血过程和纤溶过程, 较传统凝血实验具有更高的敏感性<sup>[11]</sup>。

食管癌患者 R 值、K 值较对照组明显缩短(表 1), MA、Me 值较对照组明显增宽, 两组数据间的差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 表明患者体内处于高凝状态, 并且可以通过 TEG 检测数值判断患者体内处于高凝状态的原因, 为抗凝药物选择提供依据。食管癌组和对照组除 PT 值外其他差异均无统计学意义(表 2), 说明常规检测方法无法有效检测出食管癌患者体内凝血状态的改变, 仅能反映患者内源性凝血功能减弱, 并未像 TEG 仪器检测到患者外源性凝血、内源性凝血和纤维蛋白原均导致患者体内凝血系统处于高凝状态, 这充分说明 TEG 较传统凝血仪有优势。传统凝血功能检查仅能反映血浆或某一主要凝血成分在一个阶段的表现, 缺乏连续的凝血纤溶过程分析, 而 TEG 的出现恰恰弥补了这一不足。值得一提的是单纯血小板计数仅仅能反映血小板数量是否正常, 不能反映血小板凝血功能强弱, TEG 报告中 K 值变化恰恰反映了血小板凝血功能是否正常, TEG 较传统凝血实验不仅可以估计血小板数量且能更好反映血小板功能<sup>[12]</sup>。因此, 观察食管癌患者的血栓弹力图变化能更精准了解患者体内是否处于血栓前状态或血栓形成状态。从本实验结果不难看出, 食管癌患者 TEG 检测多数呈现高凝图像, TEG 结果显示为 R 值和 K 值明显缩短, 即凝血因子相对增多、血小板凝血功能增强; Me 值和 MA 值明显增宽, 说明患者处于血栓前状态。从表 3 可以看出随着病情进展, 食管癌患者 TEG 高凝状态变化更显著 ( $P < 0.05$ )。晚期食管癌患者体内高凝状态较早期更明显, 可以将 TEG 作为评估食管癌患者病情程度的实验指标之一。

本试验食管癌患者凝血实验结果 APTT、PT、TT 和 Fg 没有显著改变, 说明 TEG 较常规凝血检测更能准确地反映食管癌患者体内的凝血状态。应用 TEG 动态观察食管癌患者凝血状态, 对估计病情, 判断预后及指导治疗和防治并发症有一定帮助, 且检测方法快速, 易于推广, 具有临床实用价值。

### 参考文献

- [1] Rickles FR, Levine M, Edwards RL, et al. Hemostatic alterations in cancer patients[J]. Cancer Metastasis Rev, 1992, 11(3/4): 237.
- [2] 肖伟, 佟学一, 侯明, 等. 肺癌患者血液抗凝和纤溶状态的变化及意义[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1996, 19(5): 316.
- [3] Kozek-Langenecker S. Management of massive operative blood loss[J]. Minerva Anesthesiol, 2007, 73(7/8): 401-415.
- [4] Mallett SV, Cox DJ. Thrombelastography[J]. Br J Anaesth, 1992, 69(3): 307-313.
- [5] Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry [J]. Clin Lab Haematol, 2005, 27(2): 81-90.
- [6] Hett DA, Walker D, Pilkington SN, et al. Sonoclot analysis[J]. Br J Anaesth, 1995, 75(6): 771-776.
- [7] Sorensen ER, Lorme TB, Heath D. Thromboelastography: a means to transfusion reduction[J]. Nurs Manage, 2005, 36(5): 27-33.
- [8] Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Overestimation of platelet aspirin resistance detection by thrombelastograph platelet mapping and validation by conventional aggregometry using arachidonic acid stimulation[J]. Am Coll Cardiol, 2005, 46(9): 1705-1709.
- [9] Stein SC, Chen XH, Sinson GP, et al. Intravascular coagulation: a major secondary insult in nonfatal traumatic (下转第 1953 页)

0.05), 在肿瘤最大径、临床分期和有无转移中的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 肿瘤最大径越大、临床分期越晚及有转移时原发性肝癌 Dkk-3 蛋白质低表达越低 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。相关性分析表明原发性肝癌 Dkk-3 蛋白质表达与肿瘤最大径、临床分期及有转移呈负相关关系 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 Dkk-3 表达与原发性肝癌临床病理因素的关系

临床病理因素	n	Dkk-3 表达[n(%)]			$\chi^2$ 值	P 值	
		低表达	中表达	高表达			
性别	男	46	28(60.7)	11(23.9)	7(15.2)	0.867	0.648
	女	34	21(61.8)	10(29.4)	3(8.7)		
年龄	<50 岁	45	25(55.6)	14(31.1)	6(13.3)	1.528	0.466
	≥50 岁	35	24(68.6)	7(20.0)	4(11.4)		
肿瘤最大径	<5 cm	26	10(38.5)	11(42.3)	5(19.2)	9.664	0.046
	5~10 cm	33	22(66.7)	7(21.2)	4(12.1)		
	>10 cm	21	17(80.9)	3(14.3)	1(4.8)		
临床分期	I 期	17	6(35.3)	6(35.3)	5(29.4)	9.935	0.042
	II 期	39	24(61.5)	11(28.2)	4(10.3)		
	III 期	24	19(79.1)	4(16.7)	1(4.2)		
有无转移	无	59	31(52.5)	19(32.2)	9(15.3)	7.181	0.028
	有	21	18(85.7)	2(9.5)	1(4.8)		

表 2 原发性肝癌 Dkk-3 表达影响因素相关性分析

临床病理因素	相关系数 r	t 值	P 值
肿瘤最大径	-0.617	11.235	<0.05
临床分期	-0.476	8.127	<0.05
有转移	-0.635	12.182	<0.05

### 3 讨 论

Dkk-3 由 255~350 个氨基酸组成, 包括 N 端信号肽和 2 个半胱氨酸富集区域, 具有抑制肿瘤细胞生长、促进细胞凋亡及肿瘤血管生成的功能, 在骨肉瘤、肺癌及前列腺癌等肿瘤组织中呈低表达状态, 而在癌旁组织呈高表达状态<sup>[9-10]</sup>。研究表明, 原发性肝癌中 Dkk-3 基因启动子呈甲基化状态, mRNA 表达显著低于正常组织, 认为 Dkk-3 基因启动子甲基化及 mRNA 表达可作为肝癌的分子水平的生物学标志物<sup>[11-12]</sup>。Ding 等<sup>[13]</sup>采用甲基化特异性 PCR 及 RT-PCR 检测 33 例肝癌组织 Dkk-3 基因启动子及 mRNA 表达, 结果表明肝癌组织 Dkk-3 基因启动子甲基化率显著高于癌旁组织及正常对照组织, 而 mRNA 表达则显著低于癌旁组织。本研究中, 原发性肝癌组织 Dkk-3 表达评分显著低于癌旁组织 ( $P < 0.01$ ), 表明原发性肝癌组织中 Dkk-3 蛋白质呈低表达状态, 基于 mRNA 与蛋白质表达的关系, 笔者认为 Dkk-3 基因蛋白质表达与 mRNA 表达在原发性肝癌中的生物学行为一致。

本研究中, 原发性肝癌 Dkk-3 蛋白质表达在性别和年龄中的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 肿瘤最大径越大、临床分期越晚及有转移时原发性肝癌 Dkk-3 蛋白质低表达越低 ( $P < 0.05$ ), 相关性分析提示原发性肝癌 Dkk-3 蛋白质

表达与肿瘤最大径、临床分期及有转移呈负相关关系 ( $P < 0.05$ ), 这些证据表明 Dkk-3 蛋白质表达与肿瘤大小、临床分期、分化程度及转移有关。因此, 笔者认为 Dkk-3 蛋白质表达可作为原发性肝癌病情及预后评估的标志物, 在原发性肝癌一旦检测出低水平表达, 患者病情及预后可能不佳, 应积极干预治疗。

### 参考文献

- [1] Veeck J, Dahl E. Targeting the Wnt pathway in cancer: The emerging role of Dickkopf-3[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1825(1): 18-28.
- [2] 丁振, 钱叶本, 熊奇如, 等. DKK-3 和 WIF-1 基因启动子甲基化状态与肝癌的关系研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2009, 13(3): 12-15, 20.
- [3] Ueno K, Hirata H, Majid S, et al. Wnt antagonist DICKKOPF-3 (Dkk-3) induces apoptosis in human renal cell carcinoma[J]. *Mol Carcinog*, 2011, 50(6): 449-457.
- [4] Fong D, Hermann M, Untergasser G, et al. Dkk-3 expression in the tumor endothelium; a novel prognostic marker of pancreatic adenocarcinomas[J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(8): 1414-1420.
- [5] 郭晓亮. REIC/Dkk-3 基因在结直肠癌中的表达及其意义[D]. 中国医科大学, 2010, 20(3): 321-323.
- [6] Edamura K, Nasu Y, Takaishi M, et al. Adenovirus-mediated REIC/Dkk-3 gene transfer inhibits tumor growth and metastasis in an orthotopic prostate cancer model[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 14(9): 765-772.
- [7] Zitt M, Untergasser G, Amberger A, et al. Dickkopf-3 as a new potential marker for neoangiogenesis in colorectal cancer: expression in cancer tissue and adjacent non-cancerous tissue[J]. *Dis Markers*, 2008, 24(2): 101-109.
- [8] 覃山羽, 刘志明, 姜海行, 等. 原发性肝癌 REIC/Dkk-3 基因 mRNA 低表达及其意义[J]. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14(10): 775-776.
- [9] Yang B, Du Z, Gao YT, et al. Methylation of Dickkopf-3 as a prognostic factor in cirrhosis-related hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(6): 755-763.
- [10] Nozaki I, Tsuji T, Iijima O, et al. Reduced expression of REIC/Dkk-3 gene in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Oncol*, 2001, 19(1): 117-121.
- [11] Nomoto S, Kinoshita T, Kato K, et al. Hypermethylation of multiple genes as clonal markers in multicentric hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(9): 1260-1265.
- [12] Harder J, Opitz OG, Brabender J, et al. Quantitative promoter methylation analysis of hepatocellular carcinoma, cirrhotic and normal liver[J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(12): 2800-2804.
- [13] Ding Z, Qian YB, Zhu LX, et al. Promoter methylation and mRNA expression of DKK-3 and WIF-1 in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(21): 2595-2601.

(收稿日期: 2012-01-08)

(上接第 1951 页)

brain injury[J]. *J Neurosurg*, 2002, 97(6): 1373-1377.

- [10] Pivalizza EG, Abramson DC, King FS. Thromboelastography with heparinase in orthotopic live transplantation[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1998, 12(3): 305-308.

- [11] Martini WZ, Cortez DS, Dubick MA. Thrombelastography is better than PT, aPTT, and activated clotting time in detecting clinically rele-

vant clotting abnormalities after hypothermia, hemorrhagic shock and resuscitation in pigs[J]. *J Trauma*, 2008, 65(3): 534-543.

- [12] Bowbrik VA, Mikhailidis DP, Stansby G. Influence of platelet count and activity on thromboelastography parameters[J]. *Platelets*, 2003, 14(4): 219-224.

(收稿日期: 2012-01-05)