

• 临床检验研究论著 •

肺癌患者血小板计数与血浆纤维蛋白原水平变化与肿瘤转移的关系

黄 媛, 陈建魁, 于 农, 宋世平, 尹秀云, 金 欣, 左向华

(军事医学科学院附属医院检验科, 北京 100071)

摘要:目的 分析肺癌患者血小板计数及血浆纤维蛋白原水平的变化, 探讨其在肺癌患者转移中的临床意义。方法 选择临床明确诊断的肺癌患者 105 例(肺癌组)、肺良性疾病患者 36 例(肺良性疾病组)及健康体检者 30 例(健康对照组), 检测血小板计数及血浆纤维蛋白原水平并进行比较。结果 肺癌组血小板计数及血浆纤维蛋白原水平明显高于其他两组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。有转移的肺癌患者血小板计数及血浆纤维蛋白原水平明显高于无转移肺癌患者($P < 0.05$)。转移组中血小板计数和血浆纤维蛋白原水平具有相关性, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 肺癌患者血小板计数及血浆纤维蛋白原水平与肿瘤转移相关, 两指标联合检测可以提高预测肿瘤转移的敏感性、准确度。

关键词: 肺肿瘤; 纤维蛋白原; 血小板计数; 肿瘤转移

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.19.016

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)19-2532-02

Relation between the changes of platelet count, plasma fibrinogen and tumor metastases in patients of lung cancer

Huang Yuan, Chen Jiankui, Yu Nong, Song Shiping, Yin Xiuyun, Jin Xin, Zuo Xianghua

(Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China)

Abstract: Objective To analyse the changes of platelet count and fibrinogen level in patients of lung cancer and to evaluate their clinical application value in tumor metastases. Methods 105 lung cancer patients(lung cancer group), 36 lung benign tumor patients(lung benign tumor group) and 30 healthy controls(healthy control group) were enrolled in the study. The platelet count and fibrinogen level were measured. Results The platelet count and fibrinogen level in lung cancer group was significant higher than the other two groups ($P < 0.05$). The platelet count and fibrinogen level were significant higher in patients with metastasis than those patients without metastasis ($P < 0.05$). There were a positive correlation between the level of fibrinogen and platelet count in the metastasis group. The combined detection of platelet count and fibrinogen level can increase the sensitivity and accuracy on prediction of tumor metastases. Conclusion The platelet count and fibrinogen level were associated with metastasis in lung cancer. The combined detection of them can increase the sensitivity and accuracy on prediction of tumor metastases.

Key words: lung neoplasms; fibrinogen; platelet count; neoplasm metastasis

肺癌是目前中国发病率和病死率最高的肿瘤, 凝血及纤溶系统的异常在肺癌中较为常见, 且与肿瘤的生长、浸润、转移相关。近年来研究表明, 在凝血及纤溶系统检测指标中血小板增多是肿瘤不良预后的指标之一, 升高的纤维蛋白原水平可能有助于肿瘤转移^[1-5], 血小板与纤维蛋白原两者协同保护肿瘤细胞逃逸免疫攻击^[6-7]。本文通过分析肺癌患者血小板计数及血浆纤维蛋白原含量的变化, 探讨其在肺癌患者中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2012 年 1 月至 2012 年 11 月间明确诊断的肺癌病例 105 例(肺癌组), 其中, 男性 45 例, 女性 60 例; 年龄 29~83 岁, 平均 58.0 岁。病理确诊无转移者 65 例(无转移组), 有(骨、脑、淋巴结)转移者 40 例(转移组)。选择同期收治的肺良性疾病(肺炎、肺良性肿瘤)患者 36 例(肺良性疾病组), 其中, 男性 24 例, 女性 12 例; 年龄 29~83 岁, 平均 59.6 岁。选择同期健康体检者 30 例(健康对照组), 男性 18 例, 女性 12 例; 年龄 30~78 岁, 平均 49.8 岁。

1.2 方法 抽取静脉血于枸橼酸钠抗凝的真空管, 抗凝剂与全血之比为 1:9, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆待测。血液标本离体 4 h 内完成。用美国 Beckman Coulter 公司 ACL-TOP 全自动凝血分析仪进行纤维蛋白原(FIB)检测, 采用 Clauss 法, 使用美国 Beckman Coulter 公司原装试剂。FIB > 4.0 g/L 定义为高纤维蛋白原血症。受检者于清晨空腹抽取静脉血 2 mL 于 EDTA-K₂ 抗凝的真空管中, 用日本 Sysmex 公司 XE2100 全自动血细胞分析仪检测血小板计数(PLT)。PLT > 300 × 10⁹/L 定义为血小板增多症。

1.3 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数

资料用 χ^2 检验, FIB 与 PLT 相关分析采用线性相关。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结 果

2.1 各组 FIB 水平比较 肺癌组、肺良性疾病组和健康对照组 FIB 水平分别为 (4.13 ± 1.09) g/L、(3.28 ± 0.68) g/L、(3.06 ± 0.72) g/L, 肺癌组分别与其他两组比较差异有统计学意义 ($t = 4.389, 5.063, P < 0.05$); 肺良性疾病组和健康对照组比较差异无统计学意义 ($t = 0.038, P > 0.05$)。肺癌组中有 42.9% (45/105) 的患者为高纤维蛋白原血症。

2.2 各组 PLT 计数比较 肺癌组、肺良性疾病组和健康对照组 PLT 计数分别为 (242.17 ± 104.36) × 10⁹/L、(203.47 ± 60.60) × 10⁹/L、(197.83 ± 59.75) × 10⁹/L, 肺癌组分别与其他两组比较差异有统计学意义 ($t = 2.103, 2.222, P < 0.05$); 肺良性疾病组和健康对照组比较差异无统计学意义 ($t = 0.379, P > 0.05$)。肺癌组中有 25.7% (27/105) 的患者为血小板增多症。

2.3 FIB 水平和 PLT 计数与肿瘤转移的关系 见表 1、2。

表 1 FIB 水平与肿瘤转移的关系 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FIB(g/L)	t	P	FIB 增多 [n(%)]	χ^2	P
未转移组	65	3.74 ± 0.83	5.293	<0.05	17(26.2)	19.438	<0.05
转移组	40	4.77 ± 1.16			28(70.0)		

2.4 肺癌转移组中 FIB 水平和 PLT 计数的相关性 在肺癌转移组, 血小板增多症在高纤维蛋白原患者中多于纤维蛋白原水平正常的患者 (13/15 : 2/15, $\chi^2 = 3.175, P < 0.05$)。在肺癌转移组, FIB 水平和 PLT 计数具有相关性 ($r = 0.491, P < 0.01$)。

表 2 PLT 计数与肿瘤转移的关系

组别	n	PLT ($\times 10^9/L$)	t	P	PLT 增多 [n(%)]	χ^2	P
未转移组	65	218.80 \pm 91.66	3.039	<0.05	12(18.5)	4.699	<0.05
转移组	40	280.15 \pm 113.41			15(37.5)		

2.5 FIB 水平和 PLT 计数单独及同时升高对肿瘤转移预测效率评价 见表 3。

表 3 FIB 水平和 PLT 计数单独及联合检测对肿瘤转移预测效率评价 (%)

检测项目	敏感性	特异性	阳性预测者	阴性预测值	准确度
FIB	62.2	70.0	37.5	73.8	72.4
PLT	55.6	67.9	37.5	81.5	64.8
PLT+FIB	72.2	69.0	32.5	92.3	95.2

3 讨 论

本研究通过 105 例肺癌患者的回顾性研究发现肺癌患者 FIB 水平和 PLT 计数均高于健康对照组,肺癌组中有 42.9% (45/105) 的患者为高纤维蛋白原血症,25.7% (27/105) 的患者为血小板增多症。而且两指标在转移组显著高于未转移组,提示 FIB 水平和 PLT 计数的升高可能有利于肿瘤转移。

恶性肿瘤血小板增多的发生率为 30%~60%,尤其在肿瘤晚期此现象相当普遍^[8-9]。目前认为可能主要原因是恶性肿瘤细胞产生促血小板生成因子,类似促血小板生成素,刺激多能干细胞,促使巨核细胞集落刺激因子生成,形成巨核细胞集落,造成血小板生成增多。血小板增多程度与恶性肿瘤分期、转移存在一定的相关性。血小板增多在恶性肿瘤浸润转移中的作用机制主要有:(1)血小板与肿瘤细胞相互作用形成血小板-肿瘤细胞聚集体,血小板形成包膜将肿瘤细胞掩蔽起来后,肿瘤细胞就能逃避机体免疫系统的攻击;(2)血小板聚集导致内皮细胞收缩,有利于肿瘤向血管外移行;(3)血小板-肿瘤细胞聚集体在转移部位形成癌栓,分泌各种因子刺激肿瘤细胞分化、增殖、浸润生长^[10-11]。

纤维蛋白原是由肝脏合成的一种大相对分子质量蛋白质。肿瘤患者纤维蛋白原增高的可能机制是肿瘤细胞进入血循环,与血管内皮细胞和血小板相互作用,激活血小板或释放细胞因子,诱导肝细胞合成并释放纤维蛋白原。纤维蛋白原可能通过以下的机制促进肿瘤转移,首先,纤维蛋白原的分子是一个二聚体,由二硫键连接,这一结构使 Fib 成为肿瘤细胞和宿主细胞之间的分子桥梁,肿瘤细胞高表达纤维蛋白原受体,如 $\alpha 5\beta 1$, $\alpha v\beta 3$ 整合素或 ICAM-1 分子,纤维蛋白原与内皮细胞上的受体结合,可以促进肿瘤细胞与靶器官内皮细胞的黏附。另外,由于血小板糖蛋白 II b 和 III a 形成的复合物是纤维蛋白原的受体,所以肿瘤细胞可以通过纤维蛋白原与血小板形成大的聚集体,肿瘤细胞被血小板和纤维蛋白原所包裹,逃脱人体免

疫系统的杀灭作用^[12]。

另外,本研究还发现在肺癌转移组 FIB 水平和 PLT 计数具有相关性,FIB 水平和 PLT 计数同时升高可以提高预测肿瘤转移的敏感性和准确度,提示了血小板和纤维蛋白原对肿瘤转移有协同作用。

随着对肿瘤细胞发生、发展、转移,以及血小板、纤维蛋白原与肿瘤相互作用机制研究的深入,抗血小板药物可能成为肿瘤综合治疗的手段之一,而功能性阻断纤维蛋白原也可能是控制转移的新的治疗策略。

参考文献

- [1] Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, et al. Trombocytosis as a useful prognosis indicator in patients with lung cancer[J]. Respiration, 2004, 71(2):170-173.
- [2] 刘秀巧,王淑娟,吴振茹,等. 恶性肿瘤与高纤维蛋白原血症[J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(1):51-52.
- [3] 闫雳. 血小板参数及血浆纤维蛋白原检测在恶性肿瘤疾病中的临床价值[J]. 安徽医学, 2012, 33(3):330-331.
- [4] Cakar B, karaoglanoglu M, Sayici Y, et al. The prognostic value of thrombocytosis in newly diagnosed lung cancer patients: a retrospective analysis [J]. J BUON, 2011, 16(4):677-681.
- [5] Lin MS, Huang JX, Zhu J, et al. Elevation of platelet count in patients with colorectal cancer predicts tendency to metastases and poor prognosis[J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59(118):1687-1690.
- [6] Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, et al. Platelets and fibrin (ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells[J]. Blood, 2005, 105(1):178-185.
- [7] Camerer E, Qazi AA, Duong DN, et al. Platelets, protease-activated receptors and fibrinogen in hematogenous metastasis [J]. Blood, 2004, 104(3):397-401.
- [8] Qiu J, Yu Y, Fu Y, et al. Preoperative plasma fibrinogen, platelet count and prognosis in epithelial ovarian cancer [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2012, 38(4):651-657.
- [9] Heras P, Hatzopoulos A, Kritikos N, et al. Platelet count and tumor progression in gastric cancer patients[J]. Scand J Gastroenterol, 2010, 45(7/8):1005-1006.
- [10] 张丽娟,胡长路. 恶性实体肿瘤与血小板增多的关系[J]. 临床输血与检验, 2010, 12(4):189-192.
- [11] 赵宝有,苏薇薇. 恶性肿瘤继发血小板增多症的探讨[J]. 吉林医学, 2011, 32(25):5279.
- [12] Lee JH, Ryu KW, Kim S, et al. Preoperative plasma fibrinogen level in gastric cancer patients correlate with extent of tumor [J]. Hepatogastroenterology, 2004, 51:1860-1863.

(收稿日期:2013-02-10)

(上接第 2531 页)

Evaluation of a multiplex human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus nucleic acid testing assay to detect viremic blood donors in northern Thailand[J]. Transfusion, 2007, 47(10):1803-1808.

- [13] 王迅,郑岚,张晰,等. 核酸扩增技术(NAT)在上海血液筛查中的初步应用[J]. 中国输血杂志, 2003, 16(3):157.
- [14] Mitsunaga S, Fujimura K, Matsumoto C, et al. High-throughput HBV DNA and HCV RNA detection system using a nucleic acid purification robot and real-time detection PCR: its application to

analysis of posttransfusion hepatitis[J]. Transfusion, 2002, 42(1):100-106.

- [15] Marrero JA, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection in Patients with hepatocellular carcinoma: innocent bystander, cofactor, or culprit[J]. Gastroenterology, 2004, 126(1):347-350.
- [16] 胡兆平. 荧光定量 PCR 技术在血液筛查中的应用及可行性分析[J]. 临床输血与检验, 2002, 4(1):7-10.

(收稿日期:2013-02-20)