

• 论 著 •

血小板和血浆纤维蛋白原水平与非小细胞肺癌转移及进展的相关研究

胡 波¹,王道义²

(安徽省蒙城县中医院:1. 检验科;2. 心内科,安徽亳州 233500)

摘 要:目的 分析检测非小细胞肺癌患者血液血小板与血浆纤维蛋白原的水平,并探讨其与患者生存预后的关系。方法 检测 124 例非小细胞肺癌患者治疗前后的血浆纤维蛋白原和血小板的水平,采用手术和新辅助化疗进行治疗,分析治疗前后的血浆纤维蛋白原和血小板的水平与癌细胞转移与进展的关系。结果 67 例(54.03%)患者治疗前血浆纤维蛋白原升高,64 例(51.61%)患者治疗前血小板水平升高;血浆纤维蛋白原及血小板的水平与肿瘤的临床分期、浸润特性有关,两项指标水平较低均可明显缩短患者的无瘤生存期;治疗后血小板、血浆纤维蛋白过高患者预后较差。结论 非小细胞肺癌患者的血小板及血浆纤维蛋白原水平升高,与肿瘤的临床分期及浸润能力相关,可预测患者的生存预后较差。

关键词:非小细胞肺癌; 血小板; 血浆纤维蛋白原; 预后
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.02.024 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2015)02-0200-03

Correlations between the levels of platelets and plasma fibrinogen and the metastasis and progression of non-small cell lung cancer

Hu Bo¹, Wang Daoyi²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Cardiology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Mengcheng, Bozhou, Anhui 233500, China)

Abstract: **Objective** To analyze the correlations between the levels of platelets and plasma fibrinogen and the metastasis and progression of non-small cell lung cancer. **Methods** The levels of plasma fibrinogen and platelets of 124 patients diagnosed with non-small cell lung cancer were detected before and after therapy. The neoadjuvant chemotherapy and surgery were used in treatment. The relationship between the levels of plasma fibrinogen and platelets before and after treatment and the metastasis and progression of the cancer was analyzed. **Results** There were 67 (54.03%) patients with hyper-fibrinogenemia and 64 (51.61%) patients with hyper-platelet levels before treatment. Both plasma fibrinogen and platelet correlated with clinical stage and metastasis characteristics, and the two indicators decreasing could shorten the patients' tumor-free survival. Hyper-fibrinogenemia and hyper-platelet levels after therapy could predict poor prognosis in patients. **Conclusion** Hyper levels of platelets and fibrinogen in non-small cell lung cancer patients associated with clinical stage and invasive ability of cancer significantly, also had a predictive value for poor prognosis of patients.

Key words: non-small cell lung cancer; platelet; fibrinogen; prognosis

非小细胞肺癌约占肺癌总数的 80%~85%,虽然近年来恶性肿瘤的诊治技术得到了长足发展,但由于早期诊断技术不佳、放、化疗抵抗力较强,治疗操作不完善等原因,其 5 年生存率仍未得到明显改善^[1-2]。血液血小板、血浆纤维蛋白原是重要的凝血指标,有学者发现血浆纤维蛋白原的过表达与恶性肿瘤的发生具有相关性,血小板的增多往往可以提示恶性肿瘤的存在及进展,包括肺癌、胃癌及妇科肿瘤等^[3]。此外,相关研究表明,血浆纤维蛋白原可以预测恶性肿瘤的远处转移状况^[4]。为了进一步探索血液血小板、血浆纤维蛋白原对非小细胞肺癌转移及进展的预测价值,本研究观察分析了非小细胞肺癌患者血液血小板、血浆纤维蛋白原的水平及其临床病理参数的相关性,并评估了其对患者生存预后的预测价值。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用回顾性队列研究设计,选取 2007 年 1 月 1 日至 2010 年 1 月 1 日在安徽省蒙城县中医院接受治疗,并经组织病理学确诊的非小细胞肺癌患者 124 例为研究对象,均根据美国联合癌症委员会(AJCC)及国际抗癌联盟制定的标准进行 TNM 分期。本研究获得本院伦理委员会的批准。所入选的患者均进行过血小板和血浆纤维蛋白原浓度检测并

有详细记录,并经新辅助化疗方案进行治疗。

1.2 检测方法 所有患者的血液血小板和血浆纤维蛋白原浓度检测均在手术和放、化疗前一周和治疗后一周进行。患者禁食一夜,于次日早晨采集静脉血 5 mL。血小板检测采用 KX-21N 全自动血细胞分析仪(日本 Sysmex 公司)检测;血浆纤维蛋白原通过 CA-500 全自动血凝分析仪(日本 Sysmex 公司)检测。根据血小板和血浆纤维蛋白原的 95% 正常值范围,血浆纤维蛋白原大于 4.0 g/L、血液血小板大于 $300 \times 10^9/L$ 分别界定为血小板过高和血浆纤维蛋白原过高。

1.3 新辅助化疗方案 入选患者经手术切除癌组织后采用 TP 方案[紫杉醇 175 mg/(m²·d)+顺铂 75 mg/(m²·d),每 3 周 1 次]化疗。参考世界卫生组织实体瘤放、化疗疗效标准,并结合喉鳞状细胞癌的病理学特点,制定如下改良的放疗疗效评定标准^[5-7]:完全缓解(CR),影像学未发现肿瘤或肿瘤消失,症状、体征消失,维持治疗大于或等于 4 周;部分缓解(PR),影像学暂未发现肿瘤或肿瘤消失,症状、体征部分消失,维持治疗小于 4 周;稳定(SD),临床症状、体征等未见明显改变;进展(PD),影像学发现肿瘤,临床症状、体征加重。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据处理及统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,

作者简介:胡波,男,主管检验技师,主要从事心脑血管疾病的血清学研究。

计数资料以 n 或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。生存分析采用 KaPlan-Meier 法进行检验,生存率的影响因素采用 Log-rank 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同特征患者治疗前两项指标水平的比较 不同性别、年龄、肿瘤直径等特征的患者血小板及血浆纤维蛋白原水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);但不同临床分期、有无淋巴结转移的患者,血液血小板及血浆纤维蛋白原水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同临床病理参数患者治疗前两项指标水平比较 根据治疗前血液血小板及血浆纤维蛋白原水平将被试分为血浆纤

维蛋白原大于 4 g/L 组(67 例)和血浆纤维蛋白原小于 4 g/L 组(57 例),血小板大于 300×10^9 /L 组(64 例)和血小板小于 300×10^9 /L 组(60 例)。不同血小板及血浆纤维蛋白原水平患者的年龄比较差异均无统计学差异($P>0.05$);不同血小板及血浆纤维蛋白原水平患者的癌细胞浸润深度及淋巴结转移状况等比较差异无统计学意义($P>0.05$);血小板及血浆纤维蛋白原水平越高,Ⅲ期及 SD、PD 的患者所占比例越大,比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 无瘤生存率的影响因素多元回归分析 经 Log-rank 检验,患者无瘤生存期独立影响因素有:浸润深度、淋巴结转移、治疗后血小板及血浆纤维蛋白原水平。见表 3。

表 1 不同特征患者治疗前两项指标水平的比较

患者特征		n	纤维蛋白原(g/L)	t	P	血小板($\times 10^9$ /L)	t	P
性别	男	53	3.56 ± 0.86	1.223	0.218	224.78 ± 90.36	0.429	0.532
	女	71	3.47 ± 0.89			230.78 ± 86.33		
年龄	>60 岁	45	3.50 ± 0.78	1.421	0.132	231.78 ± 75.22	1.002	0.287
	≤ 60 岁	79	3.52 ± 0.80			221.46 ± 92.39		
肿瘤直径	>4 cm	36	3.54 ± 0.79	0.987	0.435	221.79 ± 87.24	1.758	0.068
	≤ 4 cm	88	3.42 ± 0.85			239.78 ± 92.05		
临床分期	I~II	89	3.20 ± 0.72	5.269	0.022	317.48 ± 70.33	3.026	0.037
	I~III	35	4.17 ± 0.99			234.87 ± 92.87		
远处转移	无	40	3.14 ± 0.85	6.554	0.015	208.37 ± 68.74	8.225	0.000
	有	84	4.20 ± 0.92			347.33 ± 90.35		

表 2 不同临床病理参数患者治疗前两项指标水平比较

病理参数		纤维蛋白原 >4 g/L ($n=67$)	纤维蛋白原 <4 g/L ($n=57$)	t/χ^2	P	血小板>300 $\times 10^9$ /L ($n=64$)	血小板<300 $\times 10^9$ /L ($n=60$)	t/χ^2	P
年龄		(64.25 \pm 8.55)岁	(61.09 \pm 8.09)岁	1.000	0.288	(63.46 \pm 7.49)岁	(60.20 \pm 8.33)岁	1.755	0.068
浸润深度	T1	5	7	2.536	0.281	3	9	3.807	0.149
	T2	40	38			42	36		
	T3	22	12			19	15		
淋巴转移	N0	17	10	1.108	0.292	13	14	0.166	0.684
	N1、N2、N3	50	47			51	46		
临床分期	I	4	6	6.176	0.046	2	8	6.948	0.031
	II	38	41			39	40		
	III	25	10			23	12		
治疗效果	CR、PR	19	41	23.412	0.000	20	40	15.554	0.000
	SD、PD	48	16			44	20		

表 3 患者无瘤生存率的影响因素多元回归分析

影响因素		OR	OR 的 95%置信区间	P
浸润深度	T1~T2 与 T3	0.722	0.269~0.923	0.003
淋巴转移	N0 与 N1~N3	0.598	0.126~0.898	0.004
血小板*	>300×10 ⁹ /L 与 <300×10 ⁹ /L	1.987	1.036~2.698	0.006
血浆纤维蛋白原*	>4.0 g/L 与 <4.0 g/L	2.301	1.569~3.265	0.000

*:为治疗后的水平。

2.5 治疗后两项指标水平与无瘤生存率的 KaPlan-Meier 分析 本研究对 124 例被试进行了随访,其中 112 例(90.32%)完成 2 个以上的化疗周期,并完成了大于或等于 3 年的随访。KaPlan-Meier 生存分析结果显示:血浆纤维蛋白原大于 4 g/L

组、血小板大于 300×10^9 /L 组患者的预后明显较血浆纤维蛋白原小于 4 g/L 组、血小板小于 300×10^9 /L 组患者差,比较差异有统计学意义($P=0.042,P=0.013$)。见图 1。

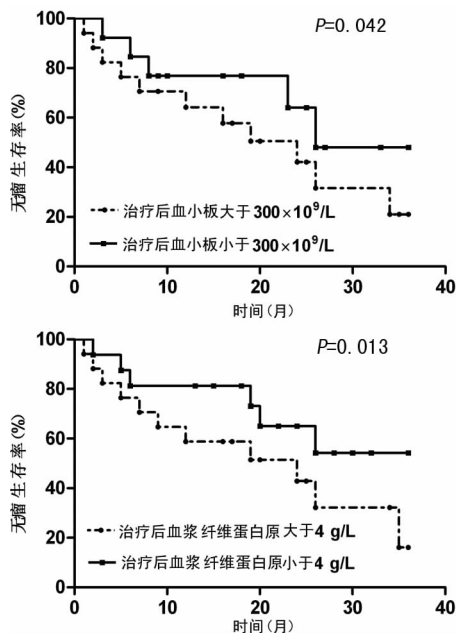


图 1 治疗后两项指标水平与无瘤生存率的
Kaplan-Meier 分析

3 讨 论

近年来,血浆纤维蛋白原及血小板水平与恶性肿瘤的关系越来越受到临床医生的关注。相关研究表明,胃癌、食管癌、结肠癌、肺癌及妇科恶性肿瘤患者的血浆纤维蛋白原及血小板水平均有明显升高,并且与恶性肿瘤的进展、淋巴结转移及预后均相关^[5-6]。本研究分析了 124 例非小细胞肺癌患者治疗前、后血浆纤维蛋白原及血小板的水平,并分析了其与患者生存预后的关系。本研究中,有 67 例(54.03%)患者治疗前血浆纤维蛋白原升高,64 例(51.61%)患者治疗前血小板水平升高。本研究结果显示,血浆纤维蛋白原及血小板的水平与肿瘤的临床分期、浸润特性有关,但上述两项指标与肿瘤直径均无明显关系。经多因素分析,上述两项指标水平均可影响患者的无瘤生存期,经手术、化疗等综合治疗后,若血小板、血浆纤维蛋白原仍呈较高的水平,则可以预测患者的无瘤生存期缩短。

导致血小板及血浆纤维蛋白原水平升高的病理机制目前尚不明确,但可以确定的是,血小板及血浆纤维蛋白原水平升高在很多恶性肿瘤患者中较普遍。相关研究结果显示,胃癌患者血小板增多的发生率约为 12%,妇科肿瘤患者约为 28%,胰腺癌患者约为 14%^[7]。本研究中血小板增高发生率略高于上述研究,这可能与所选疾病不同有关。另有研究结果显示,血浆纤维蛋白原主要通过炎性因子白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 的活化作用而产生于肝脏^[8],因此可以认为高血浆纤维蛋白原水平可能与肿瘤引起的炎性细胞因子水平过高有关。另一方面,有研究发现某些恶性肿瘤细胞也具有产生血浆纤维蛋白原的作用^[7]。血小板则可能通过大量的血小板源性因子,如血管内皮生长因子、肝细胞生长因子等,促进癌细胞分化;癌细胞还可能通过关键的血小板转化生长因子 β (TGF β) 信号通路获得浸润和迁移的能力^[9]。

血小板及纤维蛋白原影响患者预后的机制可能更为复杂。有学者提出纤维蛋白原可能通过如下机制影响患者的预后:(1)血浆纤维蛋白原可被绑定到相关的细胞因子,如成纤维细胞因子、血管内皮生长因子等,借此调节内皮细胞和血管的生成;(2)血浆纤维蛋白原可能通过整合相关细胞而引起基质细

胞、炎性细胞的功能变化,促进细胞增生和迁移^[10]。但是,血小板与血浆纤维蛋白原存在何种关联?其在影响患者预后的过程中,谁的作用更大,仍不明确。有研究表明,血小板及纤维蛋白原均具有保护肿瘤细胞免受自然杀伤细胞毒性损害的作用;二者还可相互联合而在肿瘤细胞周围形成保护屏障;血浆纤维蛋白原还可以加强血小板与肿瘤细胞的黏合,从而发挥一系列保护肿瘤细胞的作用^[11]。

综上所述,非小细胞肺癌患者的血液血小板及血浆纤维蛋白原水平升高,与肿瘤的临床分期及浸润能力相关,还可以影响患者的治疗效果,同时对患者的生存预后具有预测价值。

参考文献

- [1] Zhu JF, Cai L, Zhang XW, et al. High plasma fibrinogen concentration and platelet count unfavorably impact survival in non-small cell lung cancer patients with brain metastases[J]. Chin J Cancer, 2014, 33(2): 96-104.
- [2] Obyrne KJ, Koukourakis M, Giatromanolaki A, et al. Vascular endothelial growth factor, platelet-derived endothelial cell growth factor and angiogenesis in non-small-cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2000, 82(8): 1427-1432.
- [3] Youlyouy I, Magnoux E, Guglielmi L, et al. Expression of a splice variant of the platelet-activating factor receptor transcript 2 in various human cancer cell lines[J]. Mediators Inflamm, 2002, 11(5): 329-331.
- [4] Pichler M, Hutterer GC, Stojakovic T, et al. High plasma fibrinogen level represents an independent negative prognostic factor regarding cancer-specific, metastasis-free, as well as overall survival in an European cohort of non-metastatic renal cell carcinoma patients[J]. Br J Cancer, 2013, 109(5): 1123-1129.
- [5] Lee SE, Lee JH, Ryu KW, et al. Preoperative plasma fibrinogen level is a useful predictor of adjacent organ involvement in patients with advanced gastric cancer[J]. J gastric Cancer, 2012, 12(2): 81-87.
- [6] 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.
- [7] Fox SB, Westwood M, Moghaddam A, et al. The angiogenic factor platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase is up-regulated in breast cancer epithelium and endothelium[J]. Br J Cancer, 1996, 73(3): 275-280.
- [8] Dolloff NG, Shannon SS, Autumn VN, et al. Bone-metastatic potential of human prostate cancer cells correlates with Akt/pKB activation by α platelet-derived growth factor receptor[J]. Oncogene, 2009, 24(45): 6848-6854.
- [9] Tang L, Liu K, Wang J, et al. High preoperative plasma fibrinogen levels are associated with distant metastases and impaired prognosis after curative resection in patients with colorectal cancer[J]. J Surg Oncol, 2010, 102(5): 428-432.
- [10] Seebacher V, Polterauer S, Grimm C, et al. The prognostic value of plasma fibrinogen levels in patients with endometrial cancer: a multi-centre trial[J]. Br J Cancer, 2010, 102(6): 952-956.
- [11] Salgado R, Vermeulen PB, Benoy I, et al. Platelet number and interleukin-6 correlate with VEGF but not with bFGF serum levels of advanced cancer patients[J]. Br J Cancer, 1999, 80(5/6): 892-897.