

• 论 著 •

## 非小细胞肺癌远处转移与血小板参数变化的相关性分析\*

雷 鸣, 杨 丽<sup>△</sup>, 胡太华, 张嬉燕

(昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院检验科, 云南昆明 650031)

**摘要:**目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)不同临床分期血小板参数变化对肺癌远处转移的预测价值。方法 回顾性分析 2013 年 4 月至 2014 年 1 月就诊于该院诊治住院的肺癌患者, 分别检测患者血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)、大血小板比例(P-LCR)及血小板压积(PCT)等参数。结果 检测结果显示肺癌组 PLT、MPV、P-LCR 和 PCT 均高于肺部良性肿瘤组及健康对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 而 PDW 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。随 TNM 分期的增加, III 期(血小板增高比例 32.35%)和 IV 期(42.85%)明显高于 I 期(19.35%)和 II 期(22.85%)( $P < 0.01$ )。IV 期血小板五项参数与 I 期、II 期比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 但 III 期与 I 期、II 期 PDW 和 P-LCR 比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。IV 期与 III 期 PLT、MPV 和 PCT 比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 肺癌患者常以某种特殊机制刺激骨髓巨核细胞产生血小板, 分期愈晚血小板增高比例越明显, 连续动态观察血小板参数有助于临床判断病情的发展及预后。

**关键词:**非小细胞肺癌; 血小板参数; 远处转移

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.06.004

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)06-0729-03

## Analysis on correlation between platelet parameters and distant metastasis of non-small cell lung cancer\*

Lei Ming, Yang Li<sup>△</sup>, Hu Taihua, Zhang Xiyan

(Department of Clinical Laboratory, Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University/Yunnan Provincial Tumor Hospital, Kunming, Yunnan 650031, China)

**Abstract:** Objective To investigate the predictive value of platelet parameters on distant metastasis of different clinical stages of non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A retrospective analysis was performed on the inpatients with lung cancer in our hospital from April 2013 to January 2014. The parameters of platelet count (PLT), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), platelet-large cell ratio (P-LCR), platelet hematocrit (PCT), etc. were detected respectively. **Results** The results showed that PLT, MPV, P-LCR and PCT in the lung cancer group were higher than those in the benign lung tumor group and the healthy control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.01$ ), while PDW had no statistically significant difference among these groups ( $P > 0.05$ ). With the TNM stage increase, the increased platelet proportion in the stage III and IV was significantly higher than that in the stage I and II (32.35%, 42.85% vs. 19.35%, 22.85%,  $P < 0.01$ ). The platelet five parameters in the stage IV had statistical difference compared with those in the stage I and II ( $P < 0.05$ ); but PDW and P-LCR in the stage III had no statistical difference compared with those in the stage I and II ( $P > 0.05$ ); PLT, MPV and PCT in the stage IV had statistical difference compared with those in the stage III ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The patients with lung cancer often stimulate the bone marrow megakaryocytes to produce platelets by a particular mechanism. As the staging increase, the proportion of increased platelet is more obvious. Continuously and dynamically observing platelet parameters is conducive to judge the development and prognosis of the disease.

**Key words:** non-small cell lung cancer; platelet parameters; distant metastasis

转移是恶性肿瘤的特征和致死性质。远处转移是晚期肿瘤的表现, 而有转移的恶性肿瘤患者普遍存在全身多系统的功能障碍。有关肿瘤分期的研究表明: 血小板无论是质量还是数量的变化与恶性肿瘤的浸润、转移密切相关<sup>[1]</sup>。一方面, 肿瘤细胞能够诱导血小板活化, 表现为肿瘤宿主的血液高凝状态; 另一方面, 活化的血小板对恶性肿瘤的侵袭、转移、肿瘤细胞的生长、增殖以及肿瘤血管形成方面都起到至关重要的作用<sup>[2]</sup>。血小板参数作为一种价廉、快速、方便的实验室检测手段, 能反映体内血小板增殖动力学。本文旨在研究处于不同分期的非小细胞肺癌患者外周血血小板参数的动态变化情况, 并与良性疾病作比较, 以探讨参数变化对肺癌发生远处转移的预

测价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2013 年 4 月至 2014 年 1 月经病理组织确诊, 所有患者术前均未行化疗或放疗, 并按 2002 年美国联合癌症分类委员会 AJCC 和国际抗癌 UICC 联盟修订的肺癌分类方法进行 TNM 分期(肺癌组), I 期 31 例、II 期 25 例、III 期 77 例、IV 期 68 例。肺部良性肿瘤组 34 例, 包括错构瘤 18 例, 肺纤维瘤 7 例, 肺血管瘤 5 例, 肺炎性假瘤 4 例以及选择同期在本院体检的 50 例健康者作为健康对照组。

**1.2 仪器与试剂** 采用 Sysmex XE-2100 血细胞分析仪及配套试剂检测。

**1.3 方法** 全部入选对象均于清晨 6:00~8:00 采集空腹静脉血 2 mL, 以 EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝。严格按仪器操作程序检测血小板计数 (PLT)、血小板平均体积 (MPV)、血小板压积 (PCT)、血小板平均宽度 (PDW) 及大血小板比率 (P-LCR) 等参数。将血小板计数分为三类: PLT < 100 × 10<sup>9</sup> /L (减低)、100 × 10<sup>9</sup> /L ≤ PLT ≤ 300 × 10<sup>9</sup> /L (正常)、PLT > 300 × 10<sup>9</sup> /L (增高)。

**1.4 统计学处理** 数据均应用 SPSS 19.0 统计软件进行分析和处理。两独立样本采用 *t* 检验, 单因素方差分析以及配对样

本 *t* 检验, 其中计量资料结果采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 计数资料采用检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 肺癌组、肺部良性肿瘤组以及健康对照组间血小板五项参数比较** 检测结果显示肺癌患者 PLT、MPV、P-LCR、PCT 与肺部良性肿瘤组及健康对照组间比较差异有统计学意义 (P < 0.01), PDW 比较无统计学意义 (P > 0.05), 见表 1。

表 1 3 组血小板五项参数比较

组别	n	PLT(×10 <sup>9</sup> /L)	MPV(fL)	PDW(fL)	P-LCR(%)	PCT(%)
肺癌组	201	276.00 ± 105.99*	11.70 ± 1.03*	12.51 ± 2.17	33.35 ± 8.53*	0.29 ± 0.10*
肺部良性肿瘤组	34	230.00 ± 69.32	10.23 ± 1.01	11.56 ± 2.22	30.52 ± 8.22	0.24 ± 0.08
健康对照组	50	228.00 ± 64.21	9.06 ± 1.00	11.22 ± 2.42	30.37 ± 8.19	0.24 ± 0.06

\*: P < 0.01, 与其他组比较。

**2.2 肺癌患者血小板计数与 TNM 临床分期的关系** 随 TNM 分期的增加, III 期 (小板增高比例 32.35%) 和 IV 期 (42.85%) 明显高于 I 期 (19.35%) 和 II 期 (22.85%) (P < 0.01), 详见图 1。

板五项参数与 I 期、II 期比较, 差异均有统计学意义 (P < 0.05); 但 III 期与 I 期、II 期 PDW 和 P-LCR 比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。IV 期与 III 期 PLT、MPV 和 PCT 比较, 差异均有统计学意义 (P < 0.05)。

**2.3 不同 TNM 分期肺癌患者血小板参数间比较** IV 期血小

表 2 肺癌组各临床分期血小板参数间比较

TNM 分期	n	PLT(×10 <sup>9</sup> /L)	MPV(fL)	PDW(fL)	P-LCR(%)	PCT(%)
I 期	31	242.23 ± 77.40	10.22 ± 1.15	12.26 ± 2.66	32.34 ± 9.46	0.25 ± 0.38
II 期	25	251.45 ± 93.84	10.21 ± 1.23	12.21 ± 2.56	31.32 ± 10.42	0.25 ± 0.13
III 期	77	261.92 ± 88.77*	10.61 ± 0.97*	12.35 ± 1.99	29.45 ± 8.12	0.28 ± 0.08*
IV 期	68	280.84 ± 117.93*▲	10.68 ± 0.99*▲	12.45 ± 2.06*	29.24 ± 8.19*	0.30 ± 0.10*▲

\*: P < 0.05, 与 I 期和 II 期比较; ▲: P < 0.05, 与 III 期比较。

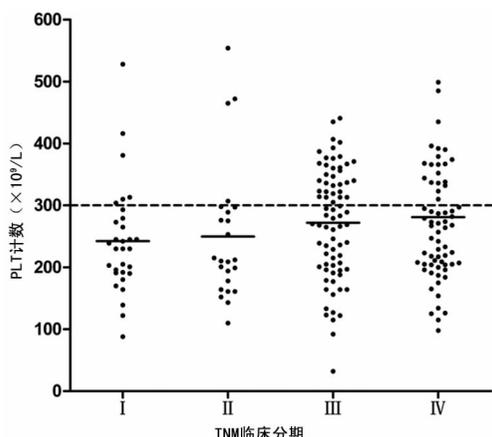


图 1 肺癌患者血小板计数与 TNM 临床分期的关系

**3 讨论**

近年来的研究表明癌细胞的浸润和转移是高度依赖凝血机制<sup>[3]</sup>。通过血液循环, 肿瘤细胞可转移到脑, 肝, 肾上腺, 骨等部位, 也可发生肺内转移<sup>[4]</sup>。有远处转移者常提示预后不良, 临床 TNM 分期大多处于 IV 期。本文通过血小板计数及其参数对比显示, 非小细胞肺癌患者 PLT、MPV、P-LCR 和 PCT 均高于肺部良性肿瘤组和健康对照组 (P < 0.05), 表明患者体内存在血小板生成、成熟异常及代偿性的增多。但 PDW

比较差异无统计学意义 (P > 0.05), 提示血小板呈均一性改变, 成熟血小板数量增多, 且血液易形成血栓前状态。图 1 显示, 随着分期愈晚, 肿瘤发生远处转移的概率随之增加。主要代表有淋巴结转移的 III 期和远处血行转移的 IV 期, 血小板增高比例分别为 32.35% 和 42.85%, 且增高比例明显高于 I 期的 19.35% 和 II 期的 22.85% (P < 0.01)。特别对处于 IV 期的远处转移者, 血小板计数增高比例明显, 表明血小板计数增高比例与肺癌的发展过程有一定的作用, 为临床判断预后提供了依据。

PLT 计数代表血小板生成与破坏的平衡情况<sup>[5]</sup>。PCT 是反映血小板占全血体积的百分比, 它是一个计算值 PCT 一般与 PLT 一致, PLT 升高时, PCT 也可增高。MPV 为血小板算术平均容积, 可作为血小板活化的一个重要指标。PDW 为血小板分布宽度, 是反映血小板体积差异程度的一个参数, 与 MPV 成正比关系, MPV 增大时, PDW 也增高<sup>[6]</sup>。循环中血小板计数的增加和血小板活化既是恶性肿瘤诱导的结果, 又可能是进一步促进肿瘤血行转移的重要原因。肺癌是一种消耗性疾病, 其所导致的慢性失血、营养不良与组织坏死都可反馈性引起骨髓巨核细胞增生。由此产生了较年轻的血小板, 含有较多的蛋白、酶和血小板颗粒, 其活性强、聚集性也强, 引起 MPV 和 PDW 增高。研究表明, 肿瘤细胞能够通过 (下转第 733 页)

淋巴细胞数量升高,升高的 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞中的细胞毒性 T 淋巴细胞会对肝细胞造成损伤,同时 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞中的抑制性 T 淋巴细胞又会抑制 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞,降低其辅助清除 HBV 的能力,上述两个方面互为因果,导致 T 淋巴细胞亚群的紊乱<sup>[9]</sup>。

本研究还发现,兰州地区 HBV 携带者 HBV DNA 载量与 T 淋巴细胞亚群中的各项指标(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值)之间均无相关性( $P>0.05$ )。以上结果说明 HBV 携带者 T 淋巴细胞亚群变化与 HBV DNA 的载量无明显相关性,与吴健林等<sup>[10]</sup>报道一致。在免疫耐受期,免疫细胞功能缺陷能导致机体的免疫功能障碍,这也许就能解释 HBV 携带者 T 淋巴细胞数量的变化与 HBV DNA 的载量无显著相关性的原因。CHB 组患者的 HBV DNA 水平与 CD3<sup>+</sup> T 淋巴细胞呈正相关( $r=0.221, P<0.05$ ),提示 HBV 感染能影响外周血 T 淋巴细胞亚群的变化和 HBV 的复制水平,促进细胞免疫功能紊乱,这和王辉等<sup>[11]</sup>和朱银芳等<sup>[12]</sup>的报道一致。

综上所述, T 淋巴细胞亚群失衡参与了 HBV 感染后疾病的发生、发展及转归,其可能是 HBV 感染后慢性化的重要原因。因此,慢性 HBV 感染是一个由多种免疫细胞和细胞因子参与的复杂过程。T 淋巴细胞免疫功能与 HBV DNA 载量变化具有一定相关性,是乙肝慢性化和成为携带者的重要原因。检测 T 淋巴细胞亚群有助于深入研究 HBV 的发病机制及预后判断。

参考文献

[1] 刘俊英,杨京,贾红云. 不同临床类型 HBV 感染者外周血 T 细胞亚群的差异[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(29): 3038-3042.  
 [2] 邱洁,龙启强,冯艳红,等. 慢性乙型肝炎患者外周血 NK 细胞和 T 淋巴细胞计数变化及其临床意义[J]. 实用肝脏病杂志, 2010,

13(3):178-179.  
 [3] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 乙型肝炎防治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(1): 88-89.  
 [4] 赵永晓,冯丽英,刘艳瑾. 慢性 HBV 感染不同阶段肝脏局部细胞免疫状态与病毒复制的关系[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(10): 889-892.  
 [5] Hui CK, Lau CK. Immune system and hepatitis B virus infection [J]. J Clin Virol, 2005, 34(1): 44-48.  
 [6] 赵永晓,冯丽英,刘艳瑾. 慢性 HBV 感染不同阶段肝脏局部细胞免疫状态与病毒复制的关系[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(10): 889-892.  
 [7] 白留江. 乙型肝炎患者 T 淋巴细胞亚群检测的临床意义[J]. 肝脏, 2011, 16(1): 87-88.  
 [8] 李鸿宾,江晓萍,叶裙,等. 测定慢性乙型肝炎患者外周血 T 淋巴细胞亚群的意义[J]. 安徽医药, 2006, 10(8): 1128-1131.  
 [9] Wu JL, Zeng ZL. Analysis of relationship between cellular immune status and HBV DNA levels in patients with HBeAg-negative and HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. 临床荟萃, 2008, 23(3): 116-168.  
 [10] 吴健林,曾志勋,李国坚,等. 乙型肝炎 e 抗原阴,阳性慢性乙型肝炎患者细胞免疫状态与乙型肝炎病毒 DNA 水平相关分析[J]. 临床荟萃, 2008, 23(3): 166-168.  
 [11] 王辉,高建鹏,游晶. 慢性乙型肝炎病毒感染者外周血 T 细胞亚群变化与其血清 HBV DNA 的水平分析[J]. 临床医药实践, 2012, 21(6): 418-422.  
 [12] 朱银芳,顾锡炳,蒋亦明,等. HBeAg 阴性的慢性乙型病毒性肝炎外周血 T 细胞亚群的变化[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(21): 2625-2626.

(收稿日期:2014-11-18)

(上接第 730 页)

诱导血小板活化,使血小板激活并聚集在肿瘤细胞周围形成血小板-肿瘤细胞复合物(TCIPA)<sup>[7]</sup>。随着分期越晚越易引起血小板形成微聚集,为肿瘤细胞在脉管系统中的存活及其成功转移提供了可能性。可表现为血小板体积大小不均,导致 MPV 和 PDW 升高。肿瘤细胞产生血小板衍生长因子致骨髓巨核细胞增生代谢活跃,产生大体积的血小板(P-LCR)。同时,肿瘤细胞能通过释放组织因子(TF)、凝血酶和基质金属蛋白酶(MMP)等诱导血小板活化,而被活化的血小板则进一步释放一些潜在的促聚集物质,如二磷酸腺苷(ADP)、TXA<sub>2</sub>、纤维蛋白原(Fg)、花生四烯酸(AA)等<sup>[8]</sup>;同时发生黏附分子的变构及上调,一方面继续促进血小板的聚集,另一方面,聚集的血小板进一步与肿瘤细胞黏附,促进肿瘤的血行转移<sup>[9-10]</sup>。

综上所述,血小板参数增高与肺癌的关系密切,测定血小板参数可作为肿瘤发生、发展及预后判断的参考指标。当对肺癌远处转移深入研究时,越来越多检测手段应用于临床,例如循环肿瘤细胞(CTCs)、可溶性组织因子等,但这些检测费用昂贵、不宜开展等缺点。因此更应关注常规检测项目,例如血小板的五项参数。通过这些简便易得、不用额外的检查费用而获得足够多的信息以指导临床。

参考文献

[1] Dashevsky O, Varon D, Brill A. Platelet-derived microparticles promote invasiveness of prostate cancer cells via upregulation of

MMP-2 production[J]. Int J Cancer, 2009, 124(8): 1773-1777.  
 [2] 宫亮,杨和平. 肺癌患者外周血血小板在肺癌血行转移中的作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2009, 20(13): 2502-2504.  
 [3] Riaz SP, Luchtenborg M, Coupland VH, et al. Trends in incidence of small cell lung cancer and all lung cancer [J]. Lung Cancer, 2012, 75(3): 280-284.  
 [4] Ohtsuka M, Sasaki K, Ueno T, et al. Platelet-derived microparticles augment the adhesion and neovascularization capacities of circulating angiogenic cells obtained from atherosclerotic patients [J]. Atherosclerosis, 2013, 227(2): 275-282.  
 [5] 高艳霞. 血小板参数在感染性休克患者中的变化[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(1): 28-32.  
 [6] Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression [J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(2): 237-249.  
 [7] 黄媛,陈建魁,于农,等. 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[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 20(19): 2532-2533.  
 [8] van den Berg YW, Osanto S, Reitsma PH, et al. The relationship between tissue factor and cancer progression: insights from bench and bedside[J]. Blood, 2012, 19(4): 924-923.  
 [9] 李娟,罗以勤. 血小板在恶性肿瘤中的作用[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(20): 2713-2716.  
 [10] 李明德,王东. 血小板活化的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2): 218-220.

(收稿日期:2014-12-10)