

• 论 著 •

转移与未转移消化道恶性肿瘤患者部分血栓前状态指标检测结果比较

刘 俊¹, 牡丹心¹, 程鹏飞², 张明洁^{1△}

(1. 武汉科技大学附属天佑医院检验科, 湖北武汉 430064; 2. 武汉大学医院检验科, 湖北武汉 430000)

摘要:目的 观察消化道恶性肿瘤患者血浆血管性血友病因子(vWF)、抗凝血酶(AT)、D-二聚体(DD)及全血组织因子促凝活性(TF-PCA)检测结果并进行比较。方法 使用仪器法对 50 例消化道恶性肿瘤转移患者(C 组)及 59 例消化道恶性肿瘤未转移患者(B 组)的 vWF、AT、DD 和 TF-PCA 进行检测, 并与 60 例健康体检者(A 组)进行比较。结果 与 A 组比较, B、C 两组患者 vWF、DD 和 TF-PCA 水平明显增高($P < 0.05$), AT 显著降低($P < 0.05$); C 组较 B 组 vWF、DD 和 TF-PCA 水平增高($P < 0.05$), AT 水平降低($P < 0.05$); B 组及 C 组内各种疾病之间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 消化道恶性肿瘤患者存在凝血及纤溶机制失衡, 且转移较未转移消化道恶性肿瘤更加明显; 其患者血栓前状态只与消化道恶性肿瘤本身有关, 与肿瘤发生的消化道部位无明显关系。检测消化道恶性肿瘤患者 vWF、AT、DD 及 TF-PCA 水平, 可为其病情监测和预后提供参考。

关键词:转移性消化道恶性肿瘤; 未转移消化道恶性肿瘤; 血管性血友病因子; 抗凝血酶; D-二聚体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.12.029

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)12-1705-03

The result comparisons of partial prethrombotic state indexes between patients with metastatic gastrointestinal malignant tumor and with non-metastatic gastrointestinal malignant tumor

Liu Jun¹, Du Danxin¹, Cheng Pengfei², Zhang Mingjie^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430064, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430000, China)

Abstract: Objective To observe the levels of von willebrand factor (vWF), antithrombin (AT), D-dimer (DD) and tissue factor procoagulant activity (TF-PCA) on patients with malignant gastrointestinal tumor and then make comparisons. Methods Use machine to detect the vWF, AT, DD and TF-PCA levels of 50 patients with metastatic gastrointestinal malignant tumor (group C) and another 59 patients with non-metastatic gastrointestinal malignant tumor (group B), and then compare them with those 60 cases of normal physical examination people (group A). Results Compared with group A, the levels of vWF, DD and TF-PCA showed obvious increases ($P < 0.05$) and the level of AT showed a significant decrease ($P < 0.05$) in group B and C. The levels of vWF, DD and TF-PCA in group C were higher than those of group B ($P < 0.05$), but the AT level showed an opposite change ($P < 0.05$). Those comparisons of levels between different diseases in group B and C had no significant difference ($P > 0.05$). Conclusion

Patients with malignant gastrointestinal tumor have imbalance in coagulation and fibrinolysis system, and this imbalance is much more obvious in metastatic tumor than non-metastatic tumor. The prethrombotic state indexes of patients are only correlated to gastrointestinal malignant tumor, but not to the parts where the tumor is in. Therefore, the detection of vWF, AT, DD and TF-PCA levels can provide reference for the condition monitoring and prognosis of gastrointestinal malignant tumor.

Key words: metastatic gastrointestinal malignant tumor; non-metastatic gastrointestinal malignant tumor; von willebrand factor; antithrombin; D-dimer

消化道恶性肿瘤的发病率在欧、美等发达国家一直居高不下, 在我国及其他发展中国家发病率及病死率也有逐年上升的趋势。恶性肿瘤患者出现的机体高凝状态及纤溶亢进在肿瘤的发展及转移中起着主要作用^[1]。为研究消化道恶性肿瘤患者凝血状态变化, 本文对 50 例消化道恶性肿瘤转移患者及 59 例消化道恶性肿瘤未转移患者的血浆血管性血友病因子(vWF)、抗凝血酶(AT)、D-二聚体(DD)及全血组织因子促凝活性(TF-PCA)等部分血栓前状态指标进行检测, 分析其对转移与未转移消化道恶性肿瘤患者肿瘤病情监测和预后观察的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 109 例 2009 年 1 月至 2013 年 6 月本院住院的消化道恶性肿瘤患者, 病程 3 个月至 4 年零 6 个月, 按照世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列诊断, 经 CT、B 超、

影像学、胃镜、病理活检及细胞学等方法确诊, 并根据淋巴结病理检查, 判断有无癌肿转移, 将其分为肿瘤转移组(C 组)及肿瘤未转移组(B 组)。C 组: 50 例, 男 28 例, 女 22 例。年龄 30~76 岁, 平均 (52.27 ± 13.43) 岁。其中胃癌 18 例, 结/直肠癌 13 例, 肝癌 9 例, 食管癌 10 例; B 组: 59 例, 男 33 例, 女 26 例。年龄 29~74 岁, 平均 (52.17 ± 12.68) 岁。其中胃癌 21 例, 结/直肠癌 15 例, 肝癌 12 例, 食管癌 11 例。均经肝、肾功能、血脂等检查。排除血栓病、高血压病及其他自身免疫性疾病等; 排除采血留样检测近期内使用免疫抑制剂、15 d 内使用抗血小板或抗凝药物者; 排除近期有明显的炎症感染, 且输血、输代血浆等。两组间性别, 年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。为比较转移与未转移消化道恶性肿瘤患者 vWF、AT、DD 和 TF-PCA 水平变化, 选择同期本院体检健康者 60 例作为对照组(A 组), 男 33 例, 女 27 例, 年龄 29~70

岁,平均(51.17±12.15)岁。均无肿瘤病史,无其他疾病,各项体检指标正常。其年龄、性别分布与两组消化道恶性肿瘤患者差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 血浆 vWF、AT 及 DD 采用日本 Sysmex 公司生产的 Sysmex CA1500 全自动血凝仪上检测,所用试剂、质控血浆及清洗剂均由 Sysmex 公司生产;全血 TF-PCA 检测用 BOCA 半自动血凝仪,仪器和试剂由武汉中太公司提供;低温离心机(Centrifug5810R)为德国 Eppendorf 公司产品;内毒素由美国 Sigma 公司提供。操作方法严格按厂家提供的操作手册进行。

1.3 方法 两组患者均于上午 7:30 左右抽静脉血 1.8 mL,置含有 0.109 mmol/L 枸橼酸钠 0.2 mL 的专用真空管分离血浆,检测 vWF、AT、DD 水平;另抽取枸橼酸钠抗凝静脉血 4 mL,采用 TiFaCT 法^[2],检测 TF-PCA(Δ s)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计学软件包进行统计分

析,计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间差异比较采用 t 检验,组内差异比较采用 F 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组 vWF、AT、DD 及 TF-PCA 结果比较 见表 1。与 A 组比较,B、C 两组 vWF($t=10.63$ 和 $t=19.60$)、DD($t=12.66$ 和 $t=12.58$)及 TF-PCA($t=6.75$ 和 $t=9.38$)水平明显增高($P<0.05$),AT($t=6.54$ 和 $t=13.35$)显著降低($P<0.05$);C 组较 B 组 vWF($t=10.49$)、DD($t=3.62$)及 TF-PCA($t=3.09$)水平增高($P<0.05$),AT($t=7.22$)水平降低($P<0.05$)。

2.2 B 组各疾病患者之间 vWF、AT、DD 及 TF-PCA 结果比较 见表 2。B 组各疾病患者之间 vWF、AT、DD 及 TF-PCA 结果比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 C 组各疾病患者之间 vWF、AT、DD 及 TF-PCA 结果比较 见表 3。C 组各疾病患者之间 vWF、AT、DD 及 TF-PCA 结果比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 3 组 vWF、AT、DD 及 TF-PCA 检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	vWF(%)	AT (%)	DD(mg/L)	TF-PCA(Δ s)
A 组	60	144.16±30.17	99.71±13.97	0.15±0.07	32.36±12.19
B 组	59	223.43±48.86*	84.45±11.36*	0.35±0.10*	50.15±16.25*
C 组	50	341.54±65.67*#	70.52±8.75*#	0.44±0.15*#	60.34±17.92*#

*: $P<0.05$,与 A 组比较;#: $P<0.05$,与 B 组比较。

表 2 B 组各疾病患者之间 vWF、AT、DD 及 TF-PCA 结果比较

项目	<i>n</i>	vWF(%)	AT (%)	DD(mg/L)	TF-PCA(Δ s)
胃癌	21	231.57±33.24	82.61±9.23	0.37±0.11	52.15±12.74
结/直肠癌	15	229.41±30.56	85.45±9.45	0.32±0.06	47.52±11.94
肝癌	12	213.26±29.73	80.12±8.69	0.34±0.07	45.48±11.56
食管癌	11	218.45±31.82	86.43±10.35	0.36±0.09	53.31±12.86
<i>F</i>		1.18	1.15	1.04	1.20
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 3 C 组各疾病患者之间 vWF、AT、DD 及 TF-PCA 结果比较

项目	<i>n</i>	vWF(%)	AT (%)	DD(mg/L)	TF-PCA(Δ s)
胃癌	18	340.64±41.61	69.34±6.32	0.48±0.13	65.54±13.81
结/直肠癌	13	358.57±43.87	71.56±6.58	0.46±0.12	62.52±13.87
肝癌	9	329.44±39.59	68.52±5.79	0.41±0.08	54.78±12.83
食管癌	10	348.73±42.92	73.46±6.95	0.43±0.09	55.36±13.16
<i>F</i>		1.12	1.31	1.01	1.63
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨 论

本文中,消化道恶性肿瘤患者 vWF、AT、DD 及 TF-PCA 均出现明显异常变化,这些变化反应患者可能存在血管内皮细胞及凝血、抗凝、纤溶功能以及血液动力学等多种因素改变从而使血液处于易凝状态。而消化道恶性肿瘤患者体内的易凝状态有利于肿瘤细胞的生长和浸润转移,且易出现静脉血栓或继发性出血^[3]。

vWF 是血管内皮细胞和骨髓巨核细胞合成的一种大分子糖蛋白,它既是血管内皮受刺激或损伤的标志物,又是促进血栓形成的主要因子,可使大量促凝物质释放入血,进而激活凝血系统^[4]。本文观察发现,消化道恶性肿瘤患者 vWF 水平较

对照组明显增高,表明消化道恶性肿瘤患者内皮细胞损伤。肿瘤转移组患者血液 vWF 较未转移组患者进一步升高 则示其内皮损伤加重 且内皮损伤参与消化道肿瘤的转移过程^[5]。抗凝血酶是抗凝系统的一个重要的组成部分,是体内主要的凝血酶抑制物,尤其对凝血酶的灭活能力占有所有抗凝蛋白的 70% 左右^[6]。本文结果显示:消化道恶性肿瘤患者抗凝血酶活性较对照组减低,提示有凝血酶激活后抗凝蛋白的过度消耗,肿瘤转移组患者抗凝血酶活性进一步降低,则提示其凝血及抗凝血系统进一步失衡。DD 是交联纤维蛋白稳定而特异的降解产物,作为高凝和纤溶亢进的分子标志物之一,对血栓形成性疾病具有早期诊断价值^[7]。本文中,DD 水平升高,且转移组较未转

移组明显升高,提示其凝血功能和继发性纤溶活性增强,而形成的高凝状态则进一步有利于肿瘤的浸润和转移,与相关研究相符^[8-9]。组织因子(TF)存在于内皮下组织或白细胞中,是血液凝固的最初启动子^[10]。近年研究^[11]证实,血管内膜损伤,血液流变性异常可促进 TF-PCA 增强,是血栓性疾病、弥散性血管内凝血的重要原因。本文 TF-PCA 增强提示消化道恶性肿瘤患者存在血栓前状态。而转移组较未转移组 TF-PCA 数值进一步增高,则提示 TF 参与肿瘤的易栓状态以及肿瘤的生长和转移^[12],且转移性消化道恶性肿瘤患者血栓前状态进一步加重或血栓形成。本文进一步分析发现,转移与未转移胃癌、结/直肠癌、肝癌和食管癌等消化道恶性肿瘤患者间的上述血栓前状态标志物水平无明显差异,提示患者血栓前状态只与消化道恶性肿瘤本身有关,与肿瘤发生的消化道部位无明显关系。

综上所述,消化道恶性肿瘤患者存在凝血及纤溶机制失衡,且转移较未转移消化道恶性肿瘤更加明显;其患者血栓前状态只与消化道恶性肿瘤本身有关,与肿瘤发生的消化道部位无明显关系。检测消化道恶性肿瘤患者 vWF、AT、DDTF-PCA 水平,可为其病情监测和预后提供参考。但本论文以转移和未转移来分组显得粗糙。因为越是趋向于终末期,患者的指标就越是异常。本考虑以诊断标准中的“Ⅳ级”分期法作为分组标准,但消化道恶性肿瘤患者,肿瘤的转移在同一级的不同病种之间不尽相同,如食管癌发生于Ⅱb期,而结/直肠癌发生于ⅢA期^[13],因此采取了目前的分组方法。研究者准备在下一步消化道恶性肿瘤患者的血栓前状态指标的观察中,以诊断标准中的“Ⅳ级”分期法作为每一种疾病的分组标准,进一步观察、分析其检验数据。

参考文献

[1] Mousa SA. Role of current and emerging antithrombotics in thrombosis and cancer[J]. Drugs Today (Barc), 2006, 42(1): 331-

350.
[2] Santucci RA, Erlich J, Labrieh J, et al. Measurement of tissue factor activity in whole blood[J]. Thromb Haemost, 2000, 83(3): 445-454.
[3] 邹丽芳, 胡钧培. 恶性肿瘤与止血功能[J]. 血栓与止血学, 2008, 14(2): 83-85.
[4] 王强, 卢国元, 张海涛, 等. 消化道恶性肿瘤患者血浆 vWF、TM 和血清 FN 测定及其临床意义[J]. 苏州大学学报: 医学版, 2008, 28(2): 247-248.
[5] 程艳, 蔡欣, 刘基. 恶性肿瘤与血栓形成[J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 4(15): 376-379.
[6] 苍忠齐, 蔡奕蓉, 徐成轩. 三种恶性肿瘤患者血浆 D-二聚体、抗凝血酶Ⅲ活性、纤维蛋白原含量的测定及其临床意义[J]. 吉林医学, 2011, 32(20): 4114-4115.
[7] 杨银芳, 李燕平. D-二聚体检测在静脉血栓栓塞症诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(13): 1758-1760.
[8] 梁亚嘉, 陈艳. 肿瘤患者血浆 D-二聚体检测的临床意义[J]. 福建医药杂志, 2009, 31(3): 100.
[9] 李晓凤, 张美云, 刘爱勇, 等. 血浆 D-二聚体水平对消化系统恶性肿瘤病情的评估[J]. 中国临床保健杂志, 2008, 11(3): 267-268.
[10] 刘鹏飞, 李亚, 王华庆. 恶性淋巴瘤血栓形成的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(6): 408-410.
[11] 魏文宁, 杨锐, 杨焰, 等. 弥散性血管内凝血患者全血细胞组织因子活性改变的意义[J]. 中华急诊医学杂志, 2008, 17(11): 1182-1185.
[12] 杨黎, 乔玉环, 王若琳. 妇科恶性肿瘤术后深静脉血栓形成患者组织因子、组织因子途径抑制物的检测及意义探讨[J]. 中外医疗, 2011, 30(29): 3-4.
[13] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 466-526.

(收稿日期: 2015-01-21)

(上接第 1704 页)

血小板(4℃, 48 h 内、20℃, 24 h 内、30℃, 4 h 内)和 MPV(4℃, 8 h 内、20℃, 6 h 内、30℃, 4 h 内)的测定值基本保持稳定, 变化率小于 5%^[2]。本院体检中心每天上午 8:00~10:00 采集血标本, 10:00 后送检, 故本调查的标本集中在 10:00~12:00 检测(4 h 内完成检测), 保证了结果的稳定性。标本检测模式均为封闭自动模式, 避免了人员操作误差。

2001 年, 全国范围内血细胞分析静脉血各参数调查时, 因血细胞分析仪的类型不同, 检测的 MPV 参考值分布范围有明显差异^[2]。本研究也证实了 XN 流水线 and PENTRA 120 检测的 MPV、PDW、PCT 的参考范围差异有统计学意义($P < 0.05$)。

本研究中 2 组仪器的 MPV 与 PCT 值女性略高于男性, PDW 值则男性略高于女性, 但 P120 组男女间的 3 参数比较差异均有统计学意义($P < 0.05$), XN 组男女间仅有 PCT 比较有统计学意义($P < 0.05$)。各年龄段间 P120 组男性的 MPV、PDW、PCT 结果比较差异有统计学意义($P < 0.05$), P120 组女性各年龄段间只有 PCT 结果比较差异有统计学意义($P < 0.05$), XN 组男、女性各年龄段间均只有 PCT 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组仪器的 MPV、PDW、PCT 值与年龄没有明显的相关关系, P120 组的 e 组的男女性均值结果均为

最低值, XN 组的 e 组中只有女性的 PDW、男女性的 PCT 均值结果为最低值。与国内的报道不全相同^[3-4], 可能与地理位置、自然环境不同, 各实验室的仪器类型及型号不同, 样本选取量、标准不同, 统计学方法不同有关。因此, 建议各地、各实验室应依据仪器不同建立与本实验室配套的血小板相关参数生物参考区间, 能区分男女性别则更佳。

参考文献

[1] 叶应妩, 王毓三, 申子渝. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006.
[2] 丛玉隆, 乐家新, 袁家颖. 实用血细胞分析技术与临床[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011.
[3] 杨雪, 李晓征, 沙蕾. 新疆乌鲁木齐市 392 例健康成人血小板参数的调查与分析[J]. 检验医学与临床, 2011, 7(22): 2485-2486.
[4] 梁勤, 黎媛媛, 周思彤, 等. 血小板参数与年龄的相关性分析[J]. 实验与检验医学, 2012, 30(4): 381-382.

(收稿日期: 2015-01-14)

