

• 论 著 •

# 恶性肿瘤患者凝血功能相关指标与其临床特征关系的研究\*

贺家勇<sup>1</sup>, 王国良<sup>1</sup>, 张华彬<sup>1</sup>, 杨晨晨<sup>2△</sup>

(1. 中国石油乌鲁木齐石油化工总厂职工医院外科, 新疆乌鲁木齐 830019;

2. 新疆医科大学, 新疆乌鲁木齐 830011)

**摘要:**目的 探讨不同类型的恶性肿瘤患者凝血功能与其肿瘤分期、淋巴结转移的关系。方法 选取 2010 年 1 月至 2014 年 12 月于该院住院的恶性肿瘤患者 135 例, 选取同期于本院体检且合格的健康者 57 例纳入对照组。检测恶性肿瘤患者及对照人群凝血酶原时间(PT)、凝血酶凝固时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体、纤维蛋白原(FIB)水平, 并对不同肿瘤分期、不同淋巴结转移情况的同类型恶性肿瘤患者的凝血功能相关指标进行比较和分析。结果 与对照组比较, 恶性肿瘤患者 PT、APTT 缩短, D-二聚体及 FIB 水平升高( $P < 0.05$ )。食管癌、乳腺癌、胃癌患者 PT、TT、APTT 较肺癌组延长, D-二聚体及 FIB 水平较肺癌组降低( $P < 0.05$ )。恶性肿瘤(肺癌、食管癌、乳腺癌、胃癌)患者Ⅲ~Ⅳ期 PT、TT、APTT 缩短, 而 D-二聚体、FIB 水平升高( $P < 0.05$ )。有淋巴结转移的恶性肿瘤患者较无淋巴结转移者 PT、TT、APTT 缩短, FIB 水平增高( $P < 0.05$ )。结论 恶性肿瘤患者血液存在高凝状态。不同临床分期、淋巴结转移情况不同的恶性肿瘤患者凝血功能也有差异, 凝血功能的异常有可能参与了肿瘤的进展和转移。

**关键词:** 恶性肿瘤; 凝血功能; 临床特征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.17.013

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)17-2485-03

## The relationship between coagulation function indicators of cancer patients and their clinical features\*

He Jiayong<sup>1</sup>, Wang Guoliang<sup>1</sup>, Zhang Huabin<sup>1</sup>, Yang Chenchen<sup>2△</sup>

(1. Department of Surgery, Staff-worker Hospital of Urumqi Petrochemical Subsidiary China National Petroleum,

Urumqi, Xinjiang 830019, China; 2. Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationship between the clinical features of patients with different cancer and their clinical stage, lymph node metastasis situation. **Methods** 135 cancer patients diagnosed and treated in the hospital from January 2010 to December 2014 were enrolled in the study, in addition to that, 57 people who underwent healthy examination in the hospital and proved to be healthy were also recruited as control group. Prothrombin time(PT), thrombin clotting time(TT), activated partial thromboplastin time(APTT), D-dimer, fibrinogen(FIB) were tested for the people mentioned above. **Results** The level of routine coagulation indicators were statistically significant different between people with different types of cancers and control group( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, PT, APTT of the cancer patients significantly shortened, FIB, D-dimer levels were significantly increased( $P < 0.05$ ). PT, APTT was prolonged in lung cancer, esophageal cancer, breast cancer, stomach cancer compared with lung cancer, FIB, D-dimer decreased compared with other malignancies( $P < 0.05$ ). PT, APTT was decreased and D-dimer, FIB was significantly increased in cancer(lung, esophagus, breast, stomach) with Ⅲ-Ⅳ stage or lymph node metastasis than Ⅰ-Ⅱ stage or non-lymph node metastasis, the difference was statistically significant( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The malignant tumors were with hypercoagulable state, there are differences in coagulation in different clinical stages, lymph node metastasis.

**Key words:** malignancy; coagulation; clinical features

以往的研究证实, 恶性肿瘤合并高凝状态是血栓形成的根本原因<sup>[1-2]</sup>, 如何预防和处理凝血功能异常, 已成为目前肿瘤研究的方向之一。目前, 恶性肿瘤高凝状态与肿瘤类型、临床特征关系的报道尚不多见。本文旨在分析恶性肿瘤患者临床特征与凝血功能的关系, 探讨恶性肿瘤患者凝血功能的变化及其在肿瘤进展中的作用和意义, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2010 年 1 月至 2014 年 12 月于本院住院治疗的恶性肿瘤患者 135 例, 均经病理检查确诊, 男 72 例、女 63 例, 年龄 42~80 岁。同时选取同期于本院进行体检且合格的 57 例健康者纳入对照组, 年龄 36~56 岁。135 例肿瘤患者中, 肺癌 44 例, 食管癌 35 例, 乳腺癌 24 例, 胃癌 32 例。

**1.2 方法** 采用希森美康 CS2000i 全自动血凝分析仪检测凝血酶原时间(PT)、凝血酶凝固时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体、纤维蛋白原(FIB)水平。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行处理, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示。两组间比较采用独立样本  $t$  检验; 多组样本均数比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 恶性肿瘤患者与对照组人群凝血功能的比较** 多组间的 5 项常规凝血功能指标检测结果比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组比较, 各恶性肿瘤组 PT、APTT 均明显缩短, 而 D-二聚体和 FIB 水平明显升高( $P < 0.05$ ), TT 比较差

\* 基金项目: 新疆重大疾病医学重点实验室——省部共建国家重点实验室培育基地开放课题(SKLIB-XJMDR-2014-Y3)。 作者简介: 贺家勇, 男, 主治医师, 主要从事肿瘤的基础与临床研究。 △ 通讯作者, E-mail: yccbys@163.com。

异无统计学意义( $P>0.05$ )。食管癌、乳腺癌、胃癌组 PT、APTT 较肺癌组延长, D-二聚体及 FIB 较肺癌组降低( $P<0.05$ )。其他恶性肿瘤组间以上凝血指标比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

2.2 不同类型恶性肿瘤临床分期及淋巴结转移情况与凝血功

能的关系 恶性肿瘤(肺癌、食管癌、乳腺癌、胃癌)Ⅲ~Ⅳ期与同类型肿瘤Ⅰ~Ⅱ期比较, PT、TT、APTT 明显缩短, D-二聚体、FIB 水平升高( $P<0.05$ )。有淋巴结转移的恶性肿瘤患者与同类型肿瘤的无淋巴结转移者比较, PT、TT、APTT 明显缩短, FIB 水平明显增高( $P<0.05$ ), 见表 2。

表 1 各组常规凝血功能检测结果( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	PT(s)	TT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	D-二聚体( $\mu\text{g/L}$ )
对照组	57	12.67±1.21	15.7±1.08	36.7±1.0	3.1±0.1	177.7±3.6
肺癌组	44	7.37±0.74*	15.8±1.60	29.3±0.3*	5.4±0.3*	428.9±14.2*
食管癌组	35	8.67±1.27*△	16.4±0.89	23.7±1.8*△	4.7±0.4*△	381.5±7.0*△
乳腺癌组	24	9.80±0.33*△	16.4±2.35	22.3±2.4*△	4.6±0.7*△	377.7±11.6*△
胃癌组	32	9.18±1.22*△	16.2±1.17	22.7±1.6*△	4.7±0.7*△	389.5±15.1*△
<i>F</i> 值		22.652	0.303	88.418	18.763	47.100
<i>P</i> 值		0.000	0.873	0.000	0.000	0.000

\*: $P<0.05$ , 与对照组比较; △: $P<0.05$ , 与肺癌组比较。

表 2 恶性肿瘤不同临床分期及淋巴结有无转移各血液指标结果( $\bar{x}\pm s$ )

肿瘤类型	临床分期/淋巴结转移	PT(s)	TT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	D-二聚体( $\mu\text{g/L}$ )
肺癌	Ⅰ~Ⅱ期	11.2±0.71	12.6±0.4	28.6±3.1	4.3±0.9	310.6±12.4
	Ⅲ~Ⅳ期	7.4±0.4*	8.5±0.3*	26.5±2.3*	5.2±0.7*	337.7±13.5*
食管癌	Ⅰ~Ⅱ期	11.0±1.7	15.6±0.4	27.0±3.4	4.2±0.4	354.7±14.5
	Ⅲ~Ⅳ期	8.4±0.4*	12.4±0.7*	24.5±2.8*	5.0±0.8*	401.8±12.5*
乳腺癌	Ⅰ~Ⅱ期	12.5±0.4	15.3±1.3	24.8±3.8	4.4±0.5	420.8±15.8
	Ⅲ~Ⅳ期	9.6±0.9*	11.3±1.4*	23.8±4.1*	5.2±0.4*	440.5±16.2*
胃癌	Ⅰ~Ⅱ期	12.0±0.5	16.7±0.8	26.5±4.9	4.9±0.4	390.1±14.8
	Ⅲ~Ⅳ期	7.2±0.3*	14.2±1.0*	25.5±4.8*	5.1±0.6*	410.9±15.9*
肺癌	有	7.9±0.03△	12.9±0.9△	24.9±2.8△	4.9±0.5△	334.7±15.8△
	无	8.7±0.7	16.2±0.9	29.5±3.1	4.2±0.8	308.9±12.5
食管癌	有	7.3±0.3△	9.8±0.7△	22.4±2.8△	4.3±0.4△	340.8±14.0△
	无	8.9±0.7	13.4±0.8	27.83±0.4	3.9±0.6	318.4±13.7
乳腺癌	有	8.4±0.3△	12.4±0.9△	23.7±3.2△	5.0±0.4△	410.5±12.9△
	无	12.4±0.6	14.8±1.5	25.7±2.4	3.7±0.3	395.8±15.3
胃癌	有	8.5±0.3△	11.9±0.9△	22.5±3.1△	4.8±0.9△	413.9±18.1△
	无	12.5±0.4	13.9±1.4	24.9±2.1	3.9±0.7	387.5±13.5

\*: $P<0.05$ , 与同类型肿瘤Ⅰ~Ⅱ期比较; △: $P<0.05$ , 与同类型肿瘤无转移比较。

3 讨 论

恶性肿瘤患者血栓形成是癌症常见的并发症和居第二位的常见死因<sup>[2]</sup>。有研究报道, 恶性肿瘤普遍存在高凝状态<sup>[3-4]</sup>。本研究显示, 恶性肿瘤患者与对照组人群比较, PT、TT、APTT 均明显缩短, D-二聚体、FIB 水平升高, 恶性肿瘤患者存在凝血功能障碍, 与相关文献报道相符<sup>[5]</sup>。

FIB 是血液中水平最高的凝血蛋白, 其水平的变化与凝血障碍有关。D-二聚体可作为体内高凝状态和纤溶亢进的特异性分子标志物, 其水平升高可反映纤溶活性的增强。张瑜等<sup>[6]</sup>报道体内高凝状态可能有利于早期肿瘤诊断。本研究显示, 恶性肿瘤患者 FIB 及 D-二聚体水平较对照组高, 表明肿瘤患者存在凝血异常。

本研究显示, 在不同类型的恶性肿瘤中肺癌的高凝状态更

为明显, 可能与其患病率及病死率位居各种恶性肿瘤之首有关, 有文献报道, 在肺癌患者中深静脉血栓发生率为 4%~10%, 非小细胞肺癌(NSCLC)可达 13.6%<sup>[7]</sup>。考虑到临床上肺癌患者并发血栓较多, 建议肺癌患者在治疗过程中加强凝血纤溶功能的监测。

本研究显示不同临床分期、淋巴结转移情况不同的肿瘤患者凝血功能也有差异。可以推测机体的高凝状态可能是肿瘤发生转移或复发的重要因素。癌症患者高凝状态的发生机制十分复杂, 应对患者定期进行凝血功能检查, 早期发现癌症患者的高凝状态可以避免 DIC 或血栓形成, 延长患者的生存期。

参考文献

[1] Becker BF, Heindl B, Kupatt C, et al. Endothelial(下转第 2489 页)

参考区间<sup>[6]</sup>。但建立参考区间的参考个体选择条件要求高<sup>[7]</sup>，同时建立参考区间需要投入较多的成本，因此绝大多数实验室采用权威文献或厂家提供的参考区间作为自己实验室的参考区间。长期以来，我国临床应用的检验项目参考区间多基于几十年前欧美人群的研究结果或来自我国局部地区小样本人群的研究结果<sup>[8]</sup>。新发布的参考区间行业标准由中华医学会检验分会牵头并组织多中心大样本研究、论证后确定，具有广泛的人群代表性<sup>[8]</sup>，并且新参考区间已经写入新版《全国临床检验操作规程》<sup>[9]</sup>。然而，中国地域辽阔、人口众多，参考区间行业标准是基于全国六大地区人群所得的参考区间，尚未覆盖少数民族、高海拔地区、具有特殊生活习惯的健康人群等<sup>[8]</sup>。因此，尚红等<sup>[10]</sup>建议引用参考区间行业标准的实验室应参照行业标准中相关规定进行参考区间验证。吕礼应等<sup>[4]</sup>对新发布的临床常规生化项目参考区间行业标准进行了大样本数据的验证，并得到了该标准在验证实验室所在地区具有临床适用性的结论。新疆为多民族聚居区域，维族为新疆人口最多的少数民族。因此，参考区间行业标准在维族人群的适用性验证对于新参考区间能否在新疆地区得到推广非常重要。

本研究采用吕礼应等<sup>[4]</sup>报道的方法，基于健康体检对象筛选出用于验证参考区间行业标准的参考个体。尽管每个参考个体不一定完全符合参考区间的建立标准<sup>[7]</sup>，但所选参考个体是按建议的医学决定水平 2 剔除了有明显异常的人群<sup>[5]</sup>，基本为表面健康个体，具有一定的代表性。结果显示，按照各项目参考区间行业标准的分组，汉族和维族各项目检测结果中间 95% 区间的上、下限基本一致，在不同民族之间未显示较大的差异。汉族和维族血清 TP、ALB、ALT、AST 和 ALP 检测结果中间 95% 区间与参考区间行业标准也基本一致，但汉族男性、维族男性和维族女性血清 GGT 的上限则差异相对较大（见表 1），与吕礼应等<sup>[4]</sup>报道一致。推测可能为体检对象的来源及参考个体的饮食习惯造成 GGT 参考上限出现较大差异。本研究的体检对象均来自生活水平较高的机关和企事业单位，可能高脂肪、高蛋白的过多摄入以及习惯性饮酒造成肝脏负荷过重，导致汉族和维族体检对象血清 GGT 上限的升高。

尽管汉族和维族各项目检测结果中间 95% 区间的上、下限与行业标准基本一致，但并不能说明行业标准一定适用于汉族和维族人群。因此，按照行业标准验证的要求，又进一步统计了所有参考个体各验证项目检测结果超出行业标准的百分率。除 AST 项目外，其余项目的汉族和维族参考个体检测结果超出参考区间行业标准的比例均在 10% 以内，符合参考区间验证的判断标准。在 AST 项目中，汉族男性、维族男性以及维族女性参考个体检测结果在参考区间行业标准之外的比例

略微超出 10%，但超出的例数以低于行业标准下限值为主。血清 AST 高于参考区间上限对疾病诊断、治疗监测以及预后判断更具有意义，而血清 AST 低于参考区间下限的临床意义不大。因此，笔者认为 AST 参考区间行业标准基本适用于本研究的汉族男性、维族男性以及维族女性。

总之，新发布的临床常规生化参考区间（WS/T404.1-2012 及 WS/T404.2-2012）适用于本实验室检测的汉和维吾尔族人群。

## 参考文献

- [1] 陈桂山, 杨有业, 温冬梅, 等. 临床生化检验项目生物参考区间适用性验证探讨[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(2): 170-174.
- [2] 中华人民共和国卫生部. WS/T404.1-2012 临床常用生化检验项目参考区间第 1 部分: 血清丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、γ-谷氨酰转肽酶[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [3] 中华人民共和国卫生部. WS/T404.2-2012 中华人民共和国卫生行业标准: 临床常用生化检验项目参考区间第 2 部分: 血清总蛋白、白蛋白[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [4] 吕礼应, 杨九华, 刘万利, 等. 常规化学参考区间行业标准(WS/T404.1-2012、WS/T404.2-2012)的临床适用性验证[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(12): 951-953.
- [5] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006.
- [6] Clinical and Laboratory Standard Institute. C28-A3 Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical chemistry: approved guideline[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2010.
- [7] 中华人民共和国卫生部. WS/T402-2012 中华人民共和国卫生行业标准: 临床实验室检验项目参考区间的制定[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [8] 尚红, 陈文祥, 潘柏申, 等. 建立基于中国人群的临床常用检验项目参考区间[J]. 中国卫生标准管理, 2013, 4(1): 17-21.
- [9] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [10] 尚红, 陈文祥, 潘柏申, 等. 中国成人常用肝功能和电解质及血细胞分析项目参考区间[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(5): 393-394.

（收稿日期: 2015-04-12）



（上接第 2486 页）

- function and hemostasis[J]. Z Kardiol, 2000, 89(3): 160-167.
- [2] Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis[J]. Thromb Res, 2006, 118(5): 555-568.
  - [3] Kataoka H, Uchino H, Asada Y, et al. Analysis of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor or expression in human colorectal carcinoma cell lines and metastatic sublines to liver[J]. Int J Cancer, 1997, 72(5): 878-884.
  - [4] 朱武凌, 范秉琳, 贺立山, 等. 肝癌患者高纤维蛋白原血症及其原因分析[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(3): 180.

- [5] 温志震, 米登海, 任维维, 等. 恶性肿瘤患者凝血功能与临床特征关系的研究[J]. 国际肿瘤学杂志, 2014, 41(3): 238-240.
- [6] 张瑜, 杨宁蓉, 王锋, 等. 晚期恶性肿瘤患者凝血功能及 D-二聚体水平检测的临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(2): 165-167.
- [7] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized Cancer patients[J]. Cancer, 2007, 110(10): 2339-2346.

（收稿日期: 2015-03-12）