

器线性范围内,标本数量和浓度满足 EP9-A3 文件要求,检测结果显示:在散点图中未见异常值点,ESD 法检验未发现离群值点;化学发光法和免疫透射比浊法检测结果相关性良好( $r^2>0.95$ ),其差值为恒定变异系数变化;在以上不同的 PCT 医学决定水平处,化学发光法和免疫透射比浊法的偏倚也均小于可接受标准。

化学发光法检测 PCT 的原理是采用双抗体夹心法使复合体化学发光,并通过光电倍增器测量发光强度,然后通过定标曲线计算得到检测结果。免疫透射比浊法检测 PCT 的原理主要是采用超敏性 PCT 胶乳颗粒反应法,在波长 600 nm 处检测反应液吸光度,其变化程度与标本中的 PCT 水平成正比。由于检测原理的不同,有可能导致检测结果有一定的差异,但两种方法的差异较小。本研究结果显示,用免疫透射比浊法测定 PCT 具有较好的可比性,其检测结果可被临床接受。

综上所述,免疫透射比浊法测定 PCT 的偏倚可接受,化学发光法和免疫透射比浊法测定 PCT 的结果具有可比性。EP9-A3 文件较以前的几个版本有了较大的改变,其操作性更强、试验设计更合理、统计分析更为科学、适用性也更广,主要可用于 3 个方面<sup>[15]</sup>:(1)临床实验室试验方法与参比方法间的比对;(2)厂家新建立的测量方法与参比方法间的相关性研究;(3)厂家对新建立的测量方法比对申明标准确认。

参考文献

[1] Günel Ö, Ulutan F, Barut S. Procalcitonin[J]. Scand J Infect Dis, 2012, 44(9): 710.  
[2] 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, 2015:308-315.  
[3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline-third edition[S]. Wayne, PA: CLSI, 2013: 21-33.  
[4] 张倩,周敬静,徐华. 免疫透射比浊法与免疫散射比浊法检测特定蛋白的比较[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33

(20): 2530-2531.  
[5] 王建琼,牛华,刘莉. 透射比浊法和散射比浊法测定血清胱抑素 C 的方法学评价[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(3): 340-340.  
[6] 冯仁丰. 临床检验质量管理技术基础[M]. 2 版. 上海:上海科学技术文献出版社, 2007: 332-340.  
[7] 徐建华,刘冬冬,戴永辉,等. CLSI EP9-A3 在临床生化方法学比对中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(5): 346-348.  
[8] 胡红霞,张秀明,温冬梅,等. 糖化血红蛋白不同测定方法的可比性研究[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(2): 147-151.  
[9] 石文,戴永辉,邱峰,等. CLSI EP9-A3 在血液分析仪比对中的应用[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(1): 67-69.  
[10] Cornelissen CG, Frechen DA, Schreiner K, et al. Inflammatory parameters and prediction of prognosis in infective endocarditis[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13(1): 272.  
[11] 周园,王岚,周蓉,等. 血清降钙素原对多发性骨折术后感染的诊断价值[J]. 中国现代医药杂志, 2012, 14(11): 38-39.  
[12] 曹艳林,刘德贝,夏先考. 新生儿肺炎合并脓毒症患者检测血清降钙素原和高敏 C 反应蛋白的临床价值[J]. 检验医学, 2014, 29(10): 1000-1003.  
[13] Jain S, Sinha S, Sharma SK, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study [J]. BMC Res Notes, 2014, 7(1): 458.  
[14] 丁学良. 降钙素原检测的临床意义及应用[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(4): 509-509.  
[15] 徐建华,刘冬冬,黄宪章,等. 新指南 CLSI EP9-A3 在方法学比对及偏移评估中的应用[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(12): 894-897.

(收稿日期:2017-03-15 修回日期:2017-07-06)

• 临床研究 •

不同病理特征 NSCLC 患者凝血功能相关指标变化研究

张小双<sup>1</sup>, 葛亮<sup>2</sup>

(1. 南京市溧水区人民医院检验科, 江苏南京 211200; 2. 江苏省中医院检验科, 江苏南京 210000)

**摘要:**目的 探讨不同临床病理特征非小细胞肺癌(NSCLC)患者凝血功能指标的变化。方法 选取 2015 年 1 月至 2016 年 7 月南京市溧水区人民医院 136 例 NSCLC 患者和 124 例健康体检者分别作为观察组和对照组,观察两组凝血酶时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、血小板计数(PLT)和 D-二聚体(D-D)水平变化,并分析其与临床病理特征的关系。结果 观察组 PT、APTT、Fib、PLT 和 D-D 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。不同病理分型、不同分化程度 NSCLC 患者 PT、APTT、Fib、PLT 和 D-D 水平变化差异无统计学意义( $P>0.05$ );Ⅳ期 NSCLC 患者 Fib、D-D 水平明显高于Ⅰ~Ⅲ期 NSCLC 患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ );有肿瘤转移的 NSCLC 患者 Fib、D-D 水平明显高于无肿瘤转移的 NSCLC 患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 NSCLC 患者凝血功能指标水平明显升高,其中 Fib、D-D 水平变化与患者预后密切相关。

**关键词:**非小细胞肺癌; 并发症; 凝血指标  
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.22.049 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2017)22-3200-03

近年来随着环境的日益恶化,肺癌的发病率呈上升趋势,已成为严重的公共卫生问题。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌

的常见类型,病死率较高。NSCLC 患者的死亡原因除了恶性肿瘤本身以外,各种并发症也是其常见的死亡原因<sup>[1]</sup>。有研究发现,随着癌细胞的生长、浸润和转移,恶性肿瘤患者的血液常处于高凝状态;这不仅增加了患者并发血栓的风险,而且会对患者的预后造成不利影响<sup>[2]</sup>。探讨恶性肿瘤分期和凝血指标之间的关系具有重要的现实意义,因此本研究分析了不同临床病理特征 NSCLC 患者凝血酶时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、血小板计数(PLT)和 D-二聚体(D-D)水平变化,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 7 月南京市溧水区人民医院 136 例 NSCLC 患者作为观察组,其中男 66 例,女 70 例,年龄 46~78 岁,平均(56.34±14.52)岁,鳞癌 54 例,腺癌 70 例,腺鳞癌 12 例。观察组按 TNM 分期分为 I 期(16 例)、II 期(54 例)、III 期(32 例)和 IV 期(34 例),按肿瘤分化程度分为低分化组(25 例)、中分化组(79 例)和高分化组(32 例)。纳入标准:患者均经病理诊断确诊;患者年龄大于 33 岁。排除标准:严重心、肝、肾、血栓性疾病患者;感染性疾病患者;慢性阻塞性肺病患者;近期有手术史的患者。同时选取健康体检者 124 例作为对照组,其中男 65 例,女 59 例,年龄 34~73 岁,平均(54.32±14.21)岁。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。两组性别、年龄、文化程度等一般资料方面差异无统计学意义,具有可比性( $P>0.05$ )。见表 1。

1.2 方法 取空腹静脉血 3 mL,枸橼酸钠抗凝,离心分离血清,采用 Sysmex CS-5100 全自动血凝仪测定 PT、APTT 和 Fib,采用雅培全自动血细胞分析仪及配套试剂检测 PLT,采用干式免疫散射色谱法检测 D-D。

1.3 观察指标 观察两组 PT、APTT、Fib、PLT 和 D-D 水平

变化,其中 PT 正常值为 9~12 s,APTT 正常值为 28~41 s, Fib 正常值为 2.00~4.40 g/L,PLT 正常值为(100~300)×10<sup>9</sup>/L,D-D 正常值为 0.00~1.00 mg/L。

表 1 两组间一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女( <i>n</i> / <i>n</i> )	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )
观察组	136	66/70	56.34±14.52
对照组	124	65/59	54.32±14.21
$\chi^2/t$		0.393	1.132
<i>P</i>		0.531	0.129

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学处理;计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,多组间比较 *F* 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组凝血指标水平比较 观察组 PT、APTT、Fib、PLT 和 D-D 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。见表 2。

2.2 不同临床病理特征 NSCLC 患者凝血指标水平比较 不同病理分型、不同分化程度 NSCLC 患者 PT、APTT、Fib、PLT 和 D-D 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ );IV 期 NSCLC 患者 Fib、D-D 水平明显高于 I~III 期 NSCLC 患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ );有肿瘤转移的 NSCLC 患者 Fib、D-D 水平明显高于无肿瘤转移的 NSCLC 患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

表 2 两组凝血指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	Fib(g/L)	PLT(×10 <sup>9</sup> L)	D-D(mg/L)
观察组	136	12.15±1.32	38.14±5.14	5.26±1.54	267.51±58.37	0.81±0.11
对照组	124	11.50±1.29	30.12±3.70	2.85±0.71	205.31±52.61	0.24±0.07
<i>t</i>		4.009	14.318	15.947	8.994	49.309
<i>P</i>		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

表 3 不同临床病理特征 NSCLC 患者凝血指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

病理特征		<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	Fib(g/L)	PLT(×10 <sup>9</sup> L)	D-D(mg/L)
病理分型	鳞癌	54	12.31±1.24	37.42±5.34	5.41±1.39	267.14±52.31	0.70±0.11
	腺癌	70	12.54±1.36	38.42±5.10	5.43±1.56	265.82±62.31	0.72±0.13
	鳞腺癌	12	12.06±1.29	36.27±4.25	5.38±1.29	275.64±48.34	0.71±0.09
TNM 分期	I~III 期	102	12.25±1.45	37.53±5.06	4.66±1.54	265.94±55.31	0.57±0.12
	IV 期	34	12.34±1.04	38.36±5.16	6.65±1.32	269.12±61.34	0.99±0.21
肿瘤分化程度	低分化组	25	12.63±1.21	38.23±5.06	5.42±1.43	267.11±58.29	0.70±0.11
	中分化组	79	12.50±1.30	38.61±5.26	5.42±1.50	265.89±52.61	0.72±0.10
	高分化组	32	12.20±1.31	37.71±5.06	5.36±1.37	268.19±55.39	0.71±0.10
是否转移	是	76	12.30±1.16	39.21±5.19	6.70±1.76	268.58±61.08	0.97±0.21
	否	60	12.27±1.39	37.80±5.29	4.60±1.50	266.19±62.37	0.51±0.17

### 3 讨 论

恶性肿瘤是全球范围内的公共卫生问题,不仅占用了巨大的社会医疗资源,也给人们的身体健康和生命安全造成严重的威胁<sup>[3]</sup>。NSCLC 是临床常见的肿瘤类型,其发病机制比较复杂,目前尚未完全阐明<sup>[4]</sup>,但关于 NSCLC 的高危因素、治疗方法和预后评估方面的研究已成为热点。NSCLC 患者机体存在不同程度的炎性反应、免疫紊乱,具体表现为血清炎症细胞因子水平异常、凝血功能紊乱,其中凝血功能异常的危害较大,不仅可引起重要脏器的缺血或出血性损伤,还易形成血栓,导致血管栓塞、肺栓塞,甚至可直接导致患者死亡<sup>[5]</sup>。凝血功能异常已成为导致 NSCLC 患者死亡的主要原因之一<sup>[6]</sup>,临床上应引起高度重视。

引起 NSCLC 患者机体凝血功能异常的机制比较复杂,已有的基础研究认为:随着恶性肿瘤细胞的大量增殖,促凝物质、组织因子和炎症因子大量表达;恶性肿瘤细胞与血小板、血管内皮细胞、单核巨噬细胞等发生相互作用,破坏机体正常的凝血和抗凝平衡,使患者机体常处于高凝状态<sup>[7]</sup>;而高凝病理状态促进血栓的形成<sup>[8]</sup>。本研究通过对比 NSCLC 患者和健康人群的凝血功能,发现 NSCLC 患者 PT、APTT、Fib、PLT 和 D-D 水平明显高于健康人群。PT、APTT 水平的增高可能是因为恶性肿瘤细胞增殖引起 NSCLC 患者机体凝血因子合成增多或功能亢进,Fib、PLT、D-D 水平的增高是因为 NSCLC 患者机体纤溶抗凝系统功能减弱。同时,本研究对不同临床病理特征 NSCLC 患者凝血指标进行分析,发现不同病理分型、不同分化程度 NSCLC 患者 PT、APTT、Fib、PLT 和 D-D 水平变化差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示 NSCLC 患者机体的凝血功能紊乱状态与病理分型、肿瘤分化程度无关。

恶性肿瘤患者凝血功能的激活机制与多种因素有关,肿瘤细胞组织因子表达水平的升高是凝血功能紊乱的主要原因,后者会促进凝血酶原转化为凝血酶,进而产生不溶性纤维凝块而致血栓的形成<sup>[9]</sup>。因此恶性肿瘤细胞的活跃程度与机体凝血功能紊乱密切相关<sup>[10]</sup>。Fib 可增强血小板对恶性肿瘤细胞的黏附作用,促进其转移<sup>[11]</sup>。D-D 是纤维蛋白单体水解形成的特异性产物,其水平升高是肺栓塞的独立危险因素,反映 NSCLC 患者存在着继发性纤溶亢进<sup>[12]</sup>。纤维蛋白前体在凝血酶的作用下释放出 A、B 肽,可增加肿瘤组织局部的血管密度,有利于恶性肿瘤细胞发生转移和浸润<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,Ⅳ期 NSCLC 患者 Fib、D-D 水平明显高于 I~Ⅲ期 NSCLC 患者( $P<0.05$ ),有肿瘤转移的 NSCLC 患者 Fib、D-D 水平明显高于无肿瘤转移的 NSCLC 患者( $P<0.05$ )。这表明晚期和转移性 NSCLC 患者机体凝血功能紊乱更加严重。此外血栓、重要脏器出血是直接引起 NSCLC 患者死亡的常见原因<sup>[14]</sup>,凝血功能紊乱对 NSCLC 患者的预后产生不利影响<sup>[15]</sup>。

综上所述,NSCLC 患者凝血功能指标水平明显升高,其中 Fib、D-D 水平变化与患者预后有密切关系。在临床工作中检测凝血功能指标有助于判断预后,值得临床推广使用。

### 参考文献

[1] 姚晓军,刘伦旭. 肺癌的流行病学及治疗现状[J]. 现代肿

瘤医学,2014,4(8):1982-1986.

- [2] 李鸿波,许启霞. 晚期肺癌患者凝血-纤溶系统的变化及化疗对其的影响[J]. 肿瘤防治研究,2014,41(7):766-770.
- [3] 赵保平,张明智,陈曦. 肺癌患者化疗前后凝血、纤溶功能及血小板参数的变化及其临床意义[J]. 肿瘤基础与临床,2015,2(2):150-153.
- [4] 吕欣,马国峰,应可净. 老年肺癌患者血浆部分止血和凝血标志物变化的临床研究[J]. 中华老年医学杂志,2014,33(9):990-992.
- [5] 王会芳,于彩霞,王家坡,等. 肺癌患者凝血功能相关指标变化及其临床意义[J]. 中华保健医学杂志,2015,17(4):274-276.
- [6] 姬利萍,邝先奎,杨佳,等. 晚期肺癌患者凝血及纤溶异常与血栓形成的相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(12):1203-1204.
- [7] 白凤辉,吴洁,王胜江. 肺癌多发转移患者凝血特征及临床护理要点[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2014,7(6):49-50.
- [8] 龚长艳,李智文,周德训,等. 肺癌患者症状性静脉血栓栓塞症危险因素分析[J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(6):454-458.
- [9] 黄戈伦,秦超,梁志坚,等. 躯体恶性肿瘤合并脑出血的发病特点[J]. 中华医学杂志,2016,96(17):1336-1340.
- [10] Tiseo M, Andreoli R, Gelsomino F, et al. Correlation between erlotinib pharmacokinetics, cutaneous toxicity and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Lung Cancer, 2014, 83(2):265-271.
- [11] 索海进,张华,朱建权,等. 术前凝血检测对于评估根治性非小细胞肺癌患者预后的意义[J]. 中华胸部外科电子杂志,2015,2(1):40-47.
- [12] 朱江红,艾亮,刘勇,等. 肺癌晚期患者临终前血小板和 D-聚体的变化及临床意义[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2015,8(5):43-45.
- [13] 赵辉,吴魏. 肺癌食管癌开胸手术患者术中凝血功能改变及其临床意义[C]. 北京:全国慢性病诊疗论坛,2016:145-146.
- [14] Young HS, Ju HJ. Synthesis of butein analogues and their anti-proliferative activity against gefitinib-resistant non-small cell lung cancer(NSCLC) through Hsp90 inhibition[J]. Bull Korean Chem Soc, 2014, 35(5):1294-1298.
- [15] 施益挺,何立峰,华钢,等. 肺癌与肺部感染患者凝血指标及血清炎性因子的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(6):1306-1308.

(收稿日期:2017-03-21 修回日期:2017-07-03)