

• 论 著 •

BRD4、Ki-67、SSBP1 水平与胃癌前病变进展的关系及在胃癌早期诊断中的价值

张 竹¹, 许 乐^{1△}, 贾文卓²

(北京医院/国家老年医学中心/中国医学科学院老年医学研究院:1. 消化科;2. 普外科, 北京 100730)

摘要:目的 分析溴结构域蛋白(BRD4)、核抗原 Ki-67(简称 Ki-67)、线粒体单链 DNA 结合蛋白(SSBP1)水平与胃癌前病变进展的关系及在胃癌早期诊断中的价值。方法 选择 2016 年 3 月至 2019 年 3 月在该院普外科接受手术切除或消化内镜黏膜下剥离术(ESD)切除或胃镜活检获得胃组织的 267 例患者纳入本研究。其中胃组织包括早期胃癌组织 82 例, 胃癌前病变组织 135 例, 正常胃黏膜上皮组织 50 例。采用免疫组织化学法分析以上组织 BRD4、Ki-67、SSBP1 表达水平。结果 正常胃黏膜、胃癌前病变和早期胃癌组织中 Ki-67 阳性率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。正常胃黏膜、胃癌前病变和早期胃癌组织 BRD4 阳性率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。正常胃黏膜、胃癌前病变和早期胃癌组织 SSBP1 阳性率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 BRD4、Ki-67、SSBP1 水平与胃癌前病变的进展存在一定的相关性, 可作为预测胃癌前病变的潜在指标进行深入研究。

关键词:溴结构域蛋白; 核抗原 Ki-67; 线粒体单链 DNA 结合蛋白; 胃癌前病变; 胃癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.14.010

文章编号:1673-4130(2020)14-1703-04

中图法分类号:R735.2

文献标识码:A

Relationship between BRD4, Ki-67 and SSBP1 levels with progress of gastric precancerous lesions and their values in early diagnosis of gastric cancer

ZHANG Zhu¹, XU Le^{1△}, JIA Wenzhuo²

(1. Department of Digestion; 2. Department of General Surgery, Beijing Hospital/National Center of Gerontology/Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medicinal Sciences, Beijing 100730, China)

Abstract: Objective To analyze the relationship between bromodomain-containing protein 4 (BRD4), Ki-67 and mitochondrial single-strand DNA-binding protein 1 (SSBP1) levels with the progress of gastric precancerous lesions and their values in early diagnosis of gastric cancer. **Methods** The gastric tissue samples obtained by the operation excision or digestive endoscopic submucosal dissection (ESD) or gastroscopy biopsies in the general surgery department of this hospital from March 2016 to March 2019 were selected into the study, including 82 cases of early gastric cancer tissue, 135 cases of gastric precancerous lesion tissue and 50 cases of normal gastric epithelial tissue. The expression levels of BRD4, Ki-67 and SSBP1 in these tissues were analyzed by adopting the immunohistochemical method. **Results** The positive rate of Ki-67 had statistical difference among normal gastric epithelial tissue, gastric precancerous lesion and early gastric cancer tissue ($P < 0.05$). The positive rate of BRD4 had statistical difference among normal gastric epithelial tissue, gastric precancerous lesion and early gastric cancer tissue ($P < 0.05$). The positive rate of SSBP1 had statistical difference among normal gastric epithelial tissue, gastric precancerous lesion and early gastric cancer tissue ($P < 0.05$). **Conclusion** There is a certain correlation between BRD4, Ki-67 and SSBP1 levels with the progress of gastric precancerous lesions, which can serve as the potential indexes for predicting gastric precancerous lesions to conduct in-depth study.

Key words:bromodomain-containing protein 4; antigen Ki-67; mitochondrial single-strand DNA-binding protein 1; gastric precancerous lesion; gastric cancer

胃癌是世界范围内最为常见的一种恶性肿瘤, 病死率较高, 预后多不良, 对人们生命健康造成严重威

作者简介:张竹, 女, 主治医师, 主要从事消化道早期癌症的诊断与治疗研究。 **△ 通信作者:**E-mail:fan11212@sina.com。

本文引用格式:张竹, 许乐, 贾文卓. BRD4、Ki-67、SSBP1 水平与胃癌前病变进展的关系及在胃癌早期诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14):1703-1705.

胁。根据 2012 年国际机构 GLOBOCAN 系列癌症研究结果,我国胃癌发病率高居全球第 5 位,病死率也位居第 6 位^[1]。目前,临床对胃癌的治疗以手术切除为主,研究表明即使采用手术、放化疗等综合治疗措施,胃癌患者的 5 年生存率仍不足 30%^[2-4]。多数早期胃癌可利用放大内镜联合窄带成像技术进行诊断,并通过病理组织检查确认。胃癌的早期治疗可使患者 5 年生存率超过 90%,因此,胃癌的早期发现、诊断和治疗至关重要^[5-7]。线粒体单链 DNA 结合蛋白 (SSBP1) 是线粒体 DNA 合成的关键分子,与线粒体 DNA 的复制、修复和转录均密切相关,可影响线粒体的生物功能。研究表明,SSBP1 与肝癌、乳腺癌等肿瘤的发生密切相关^[8]。核抗原 Ki-67(简称 Ki-67) 的表达水平与消化道肿瘤的形成、分化程度、浸润深度、转移以及预后均密切相关^[9]。此外,溴结构域蛋白 (BRD4) 是近年来发现的一个与细胞恶性转化、肿瘤进展相关的生物标志物。但关于 BRD4、Ki-67、SSBP1 水平与胃癌前病变的相关性及其在胃癌早期诊断方面的研究较少,在此背景下,本研究旨在探讨 BRD4、Ki-67、SSBP1 水平与胃癌前病变进展的关系及在胃癌早期诊断中的价值,为临床对胃癌的早期诊断和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 3 月至 2019 年 3 月在本院普外科接受手术切除或消化内镜黏膜下剥离术 (ESD) 切除或胃镜活检的 267 例患者,获得的胃组织包括:(1)早期胃癌组织 82 例(2016 年手术切除);(2)胃癌前病变组织 135 例(2016—2019 年 ESD 切除),并经病理证实为低级别或高级别上皮内瘤变;(3)正常胃黏膜上皮组织 50 例(2017—2018 年胃镜活检获得),病理检查确诊为非萎缩性胃炎。

1.2 纳入与排除标准 入选病例具有完整的病史资料和随访资料,所有胃癌患者术前均未经化疗和放疗。

1.3 方法 所有入组研究对象胃组织标本经 4% 甲醛固定,常规脱水后石蜡包埋。设置厚度为 2 μm 连续切片。单克隆抗体 Ki-67 购自丹麦 DAKO 公司。免疫组织化学法采用 Envision 两步法,具体操作步骤按说明书进行,以磷酸盐缓冲液代替一抗作为阴性对照。检测 SSBP1 的组织切片采用枸橼酸缓冲液高温高压法进行抗原修复,加入兔抗人 SSBP1 抗体(1:200),4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱孵育过夜,次日取出置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱孵育 30 min,DAB 显色,苏木精复染,以磷酸盐缓冲液代替一抗作为阴性对照。BRD4 抗体 1:1 000 稀释,4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜,之后加入相应二抗,其余步骤同上。

1.4 结果评价 安排两名有经验的临床病理医师以双盲法进行分析,Ki-67、BRD4 阳性物质在细胞核内,每张切片均在光学显微镜下选择 10 个高倍视野($\times 400$),每个视野均进行 100 个细胞计数,计算同类细

胞中 BRD4 阳性细胞的比例。阳性细胞比例 $\leq 5\%$ 为 0 分(阴性),阳性细胞比例在 $>5\% \sim 30\%$ 为 1 分(弱阳性),阳性细胞比例在 $>30\% \sim 60\%$ 为 2 分(中等阳性),阳性细胞比例 $>60\%$ 为 3 分(强阳性)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Ki-67、BRD4 和 SSBP1 在正常胃黏膜、胃癌前病变、早期胃癌组织内的表达情况 正常胃黏膜组织中仅有 3 例 Ki-67 阳性,胃癌前病变组织中有 65 例 Ki-67 阳性,早期胃癌组织中有 69 例 Ki-67 阳性。各组织 Ki-67 阳性率比较,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 77.021, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 Ki-67 在正常胃黏膜、胃癌前病变、早期胃癌组织内的表达情况

项目	<i>n</i>	0 分(<i>n</i>)	1 分(<i>n</i>)	2 分(<i>n</i>)	3 分(<i>n</i>)	阳性率(%)
正常胃黏膜组织	50	47	3	0	0	6.00
胃癌前病变组织	135	70	33	21	11	48.15
早期胃癌组织	82	13	34	22	13	84.15

2.2 BRD4 在正常胃黏膜、胃癌前病变、早期胃癌组织内的表达情况 正常胃黏膜组织中仅有 4 例 BRD4 阳性,胃癌前病变组织中有 81 例 BRD4 阳性,早期胃癌组织中有 73 例 BRD4 阳性。各组织 BRD4 阳性率比较,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 84.481, P < 0.05$)。见表 2、图 1。

表 2 BRD4 在正常胃黏膜、胃癌前病变、早期胃癌组织内的表达情况

项目	<i>n</i>	0 分(<i>n</i>)	1 分(<i>n</i>)	2 分(<i>n</i>)	3 分(<i>n</i>)	阳性率(%)
正常胃黏膜组织	50	46	2	2	0	8.00
胃癌前病变组织	135	54	43	28	10	60.00
早期胃癌组织	82	9	35	21	17	89.02

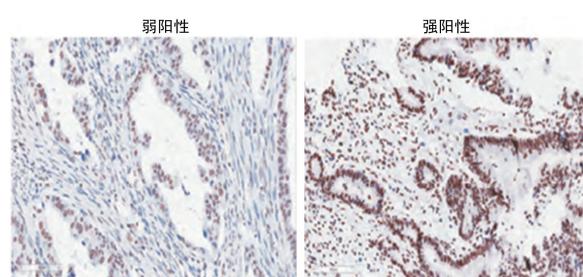


图 1 BRD4 在胃组织的表达情况($\times 400$)

2.3 SSBP1 在正常胃黏膜、胃癌前病变、早期胃癌组织内的表达情况 正常胃黏膜组织中仅有 2 例 SSBP1 阳性,胃癌前病变组织中有 62 例 SSBP1 阳性,早期胃癌组织中有 71 例 SSBP1 阳性。各组织 SSBP1

阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 87.100, P < 0.05$)。见表 3。

表 3 SSBP1 在正常胃黏膜、胃癌前病变、早期胃癌组织内的表达情况

项目	n	0 分 (n)	1 分 (n)	2 分 (n)	3 分 (n)	阳性率(%)
正常胃黏膜组织	50	48	1	1	0	4.00
胃癌前病变组织	135	73	35	18	9	45.92
早期胃癌组织	82	11	38	19	14	86.56

3 讨 论

研究表明,胃癌的发生、发展是多种基因参与、多个步骤的复杂过程,涉及癌基因激活和抑癌基因的失活等。这些基因的表达及蛋白功能的增强或减弱,会使细胞增殖失控,发生侵袭转移,从而推动肿瘤进展。同时,近年来的临床研究发现胃癌的早发现、早治疗可显著提高患者 5 年生存率,有效改善患者预后。但由于目前缺乏能够反映早期胃癌及癌前病变的指标,临床医师很难在胃癌早期进行诊断。筛选能够反映胃癌病情进展的生物学指标,用于早期胃癌及癌前病变的诊断具有重要意义。因此,本研究选择 BRD4、Ki-67 及 SSBP1 3 个与肿瘤进展密切相关的指标作为研究对象,分析其在胃癌早期病变中的诊断价值。

本研究表明,50 例正常胃黏膜组织中仅有 3 例 Ki-67 阳性,135 例胃癌前病变组织中有 65 例 Ki-67 阳性,82 例早期胃癌组织中有 69 例 Ki-67 阳性。各组织 Ki-67 阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$)。Ki-67 是一种重要的核增殖标记物,研究表明其在未分化的精原细胞、上皮基底层细胞、外周血淋巴细胞中均有一定程度的表达,且可影响细胞的增殖,可用于评估肿瘤的良恶性程度、肿瘤分化程度,与肿瘤分化和转移均相关。Ki-67 还可作为评估恶性肿瘤治疗效果和预后的分子标志物。Ki-67 在胃黏膜肠化生、低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变以及肠型胃癌组织中的阳性率及表达水平逐渐升高。但由于缺乏临床跟踪随访研究,Ki-67 判断胃癌病情进展的可靠性和准确性还需要进一步的临床研究验证。

本研究中 BRD4 在正常胃黏膜、胃癌前病变、早期胃癌组织内表达水平的结果表明,各组织 BRD4 阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$)。BRD4 是 BET 家族的重要成员,有研究表明其与肿瘤的进展相关^[10]。YOKOYAMA 等^[11]利用急性髓性白血病小鼠筛选了已知染色质调节因子的 shRNA 文库,发现 BRD4 在急性髓性白血病发病过程中发挥了重要作用,该研究同时使用 BRD4 shRNA 和 BRD4 小分子抑制剂进行在体试验,结果表明二者均可发挥一定的抗白血病作用^[12]。结合本研究结果,随着病情的进展,胃癌组织 BRD4 的阳性率更高,因此可认为 BRD4

参与了胃癌的发病,可用于胃癌的早期预测。

本研究中正常胃黏膜、胃癌前病变、早期胃癌组织 SSBP1 阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$)。SSBP1 定位于线粒体基质和拟核,是一种同源四聚体,其主要功能为参与线粒体 DNA 的复制和转录。近年来对肿瘤组织的研究发现,肿瘤组织存在大量的 mtDNA 突变,尤其是 DD310 区内的突变更丰富,而 SSBP1 也位于该区域,因此认为 SSBP1 的突变可能引起 mtDNA 的突变,当这种突变累积到一定程度即可导致各种肿瘤的发生^[13]。

4 结 论

综上所述,BRD4、Ki-67、SSBP1 水平与胃癌前病变的进展存在一定的相关性,可作为预测胃癌前病变的潜在指标进行深入研究。同时由于本研究病例偏少,缺乏临床随访结果,后期可在此基础上深入研究,为胃癌前病变的诊断提供依据。

参考文献

- [1] KARIMI P, ISLAMI F, ANANDASABAPATHY S A, et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention[J]. Cancer Epidemiol Biomark Prev, 2014, 23(5): 700-713.
- [2] 中华人民共和国卫生部医政司. 胃癌诊疗规范(2011 年版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2012, 4(5): 62-71.
- [3] 董哲, 赵岩, 郭帅, 等. 同时接受术前和术后放疗的胃癌患者预后分析[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(15): 1672-1677.
- [4] 胡建, 周阮萍, 陈梦婷, 等. 近端胃癌的全胃切除术与近端胃切除术术后 5 年生存率 Meta 分析[J]. 南昌大学学报(医学版), 2016, 56(4): 43-47.
- [5] 庞丽兴, 颜新, 苏东星. 早期胃癌内镜诊断进展[J]. 医学综述, 2019, 25(16): 3284-3288.
- [6] 张韵竹, 朱春鹏, 陆新良. 胃癌早期诊断的血清生物学标志物研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2019, 48(3): 1008-1013.
- [7] 温国辉, 李麟, 袁锡欣. 血清蛋白酶原联合胃泌素-17 检测在胃癌早期诊断中的临床价值[J]. 广东医科大学学报, 2019, 37(4): 371-374.
- [8] 马荣芬, 陈秋英, 刘艳芬. SSBP1 在肝癌组织中的表达及意义[J]. 河北医药, 2017, 39(16): 2428-2431.
- [9] 周成美, 程新宇. p62、p16 和 Ki-67 在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(18): 1005-1010.
- [10] MAZUR P K, HERNER A, MELLO S S, et al. Combined inhibition of BET family proteins and histone deacetylases as a potential epigenetics-based therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Nat Med, 2015, 21(10): 1163-1172.
- [11] YOKOYAMA Y, ZHU H, LEE J H, et al. BET inhibitors suppress ALDH activity by targeting ALDH1A1 super-enhancer in ovarian cancer[J]. Cancer Res, 2016, 76(21): 6320-6330.

(下转第 1709 页)

• 论 著 •

肝功能、凝血因子及血常规检测在肺癌诊断与治疗中的应用价值

吴 剑^{1,2}, 冯 杰¹, 高艳红¹, 高 静¹, 颜光涛^{1△}

(1. 解放军总医院医学检验中心, 北京 100853; 2. 福建省邵武市立医院检验科, 福建邵武 354000)

摘要:目的 探讨肝功能、凝血因子及血常规检测在肺癌诊断与治疗中的临床应用价值。方法 选择 2018 年 6 月至 2019 年 5 月在解放军总医院确诊且尚未治疗的肺癌患者 98 例和健康对照者 205 例, 对两组研究对象的肝功能(碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶、乳酸脱氢酶、总蛋白、清蛋白、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、总胆红素、直接胆红素)、凝血因子(凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、纤维蛋白原、D-二聚体)及血常规(红细胞计数、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数)结果进行回顾性分析。结果 肺癌组患者血清清蛋白水平显著低于健康对照组($P < 0.05$), 碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶、乳酸脱氢酶、活化部分凝血活酶时间、血浆纤维蛋白原、D-二聚体、白细胞计数、血小板计数水平显著高于健康对照组($P < 0.05$), 以上指标水平的差异与肺癌病理分型无关($P > 0.05$)。肺癌组中, 清蛋白水平下降患者碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶、血浆纤维蛋白原、D-二聚体水平显著高于清蛋白水平正常患者。结论 在肺癌诊断与治疗过程中进行肝功能、凝血因子及血常规检测可及时判断患者的营养状态、血液高凝状况, 有助于后续治疗。

关键词:肺癌; 肝功能; 凝血因子; 血常规**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2020.14.011**文章编号:**1673-4130(2020)14-1706-04**中图法分类号:**R446.11**文献标识码:**A

**Application value of liver function, coagulation factors and blood routine
test in diagnosis and treatment of lung cancer**

WU Jian^{1,2}, FENG Jie¹, GAO Yanhong¹, GAO Jing¹, YAN Guangtao^{1△}

(1. Laboratory Medical Center, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Shaowu Municipal Hospital, Shaowu, Fujian 354000, China)

Abstract: Objective To explore the clinical application value of liver function, coagulation factors and blood routine test in the diagnosis and treatment of lung cancer. **Methods** Ninety-eight untreated patients with lung cancer and 205 healthy controls in General Hospital of PLA from June 2018 to May 2019 were selected. The results of liver function (alkaline phosphatase, glutamyltransferase, lactate dehydrogenase, total protein, albumin, glutaminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin, direct bilirubin), coagulation factors (thromboplastin time, activated partial thromboplastin time, thrombin time, fibrinogen, D-dimer) and blood routine (RBC count, WBC count, Hb, PLT count) were retrospectively analyzed. **Results** Serum albumin level in the patients with lung cancer was significantly lower than that in the healthy control group ($P < 0.05$), alkaline phosphatase, glutamyltransferase, lactate dehydrogenase, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, D-dimer, WBC count and PLT count were significantly higher than those in the healthy control group ($P < 0.05$). The differences of above indicators had no relation with the lung cancer pathological classification ($P > 0.05$). In the lung cancer group, the levels of alkaline phosphatase, glutamyltransferase, plasma fibrinogen, D-dimer in the patients with decreased albumin were significantly higher than those in the patients with normal albumin. **Conclusion** In the process of diagnosis and treatment of lung cancer, the detection of liver function, coagulation factors and blood routine test can timely judge the status of nutrition and blood hypercoagulability in the patients, which is helpful for follow-up treatment.

Key words:lung cancer; liver function; coagulation factor; blood routine

2018 年 2 月我国国家癌症中心发布的全国癌症报告显示, 肺癌位居我国恶性肿瘤发病首位, 每年发

病约 78.1 万, 分别位居男、女性恶性肿瘤中的第 1 位和第 2 位^[1], 病死率位居全部恶性肿瘤的第 1 位。目

作者简介:吴剑,女,副主任技师,主要从事生物化学检验研究。 △ 通信作者, E-mail:yan301@263.net。

本文引用格式:吴剑,冯杰,高艳红,等. 肝功能、凝血因子及血常规检测在肺癌诊断与治疗中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14): 1706-1709.

前肺癌的病因尚不完全明确,由于患者早期症状、体征不典型,易延误诊断与治疗,明确诊断时,患者往往已处于疾病中晚期,而错失手术治疗的最佳时机。近年来肺癌手术等治疗手段发展较快,但 5 年总生存率仍然只有 16%~18%^[2-3]。因此,及早发现肺部恶性肿瘤,及时对患者病情进行评估,对疾病的治疗、预后有着重要的意义。本研究旨在分析肝功能、凝血因子及血常规检测对肺癌诊断与治疗的临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 6 月至 2019 年 5 月在解放军总医院确诊且尚未治疗的肺癌患者 98 例(肺癌组),其中男 61 例,女 37 例;平均年龄(60.78±10.05)岁;小细胞肺癌 18 例,非小细胞肺癌 3 例,腺癌 52 例,鳞状细胞癌 25 例。肺癌组患者纳入标准:(1)患者均在解放军总医院经病理及影像学确诊;(2)患者入院前均未在其他医院进行治疗。排除标准:(1)各种急、慢性感染患者;(2)合并其他类型原发性恶性肿瘤患者;(3)免疫系统疾病患者。选取同期健康体检者 205 例纳入健康对照组,其中男 123 例,女 82 例;平均年龄(52.96±11.27)岁。两组的年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得解放军总医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 罗氏 Cobas-C701 仪器及罗氏原装试剂,Stago 全自动血凝分析仪及原装试剂,Sysmex-XN9000 仪器及原装试剂。

1.3 方法 收集两组研究对象的肝功能指标[碱性

磷酸酶(ALP)、谷氨酰转肽酶(GGT)、乳酸脱氢酶(LDH)、总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)]、凝血因子[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)]及血常规[红细胞计数(RBC)、白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)]结果进行回顾性分析。将肺癌组与健康对照组相比有统计学意义的项目在不同病理分型肺癌患者中进行比较。根据 ALB 水平,将肺癌组患者分为 ALB 降低组(<35 g/L)与 ALB 正常组(≥35 g/L),比较两组部分肝功能指标、凝血因子水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件对数据进行处理和分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用 F 检验;非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组肝功能、凝血因子及血常规检测结果比较 肺癌组 ALB 水平显著低于健康对照组,ALP、GGT、LDH、APTT、FIB、D-D、WBC、PLT 水平显著高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组间 TP、TBIL、DBIL、ALT、AST、PT、TT、RBC、Hb 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组肝功能、凝血因子与血常规检测结果比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	肺癌组($n=98$)	健康对照组($n=205$)	t/Z	P
ALP(U/L)	92.09±32.19	68.70±25.92	19.662	<0.001
GGT(U/L)	46.81±11.79	32.19±8.11	5.653	0.018
LDH(U/L)	207.77±89.09	167.07±39.71	29.610	<0.001
TP(g/L)	67.77±5.46	67.39±7.28	0.544	0.461
ALB(g/L)	38.79±4.88	42.47±4.54	5.829	0.016
ALT(U/L)	23.05±6.47	21.91±8.53	0.386	0.535
AST(U/L)	19.39±8.69	18.21±6.85	0.132	0.716
TBIL(μmol/L)	10.54±4.14	11.97±4.97	4.685	0.181
DBIL(μmol/L)	2.76±0.39	3.43±1.19	0.933	0.335
PT(s)	13.36±0.78	13.09±1.05	0.494	0.483
APTT(s)	36.50(33.80,39.60)	35.15(33.40,37.60)	4.360	0.038
TT(s)	15.60(15.10,16.40)	15.90(15.40,16.30)	0.594	0.441
FIB(g/L)	4.49±1.38	2.93±0.75	52.610	<0.001
D-D(μg/mL)	0.71(0.43,1.75)	0.28(0.21,0.39)	26.810	<0.001
RBC($\times 10^9/L$)	4.39±0.56	4.52±0.59	0.186	0.667
WBC($\times 10^9/L$)	7.03(5.40,8.76)	6.20(5.26,7.47)	5.542	0.019
Hb(g/L)	132.03±17.63	136.43±18.71	0.482	0.488
PLT($\times 10^9/L$)	238.50(195.75,308.25)	227.01(191.01,260.01)	26.470	<0.001

表 2 不同病理分型肺癌患者肝功能、凝血因子及血常规检测结果比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	小细胞肺癌 (n=18)	非小细胞肺癌 (n=3)	腺癌 (n=52)	鳞状细胞癌 (n=25)	F/H	P
ALB(g/L)	38.62±5.89	32.57±7.30	38.79±4.41	39.64±4.49	1.942	0.128
ALP(U/L)	79.07±21.02	128.33±30.55	96.81±31.41	86.39±28.90	1.040	0.379
GGT(U/L)	38.19±16.94	59.90±41.92	53.00±11.95	38.46±13.09	0.469	0.704
LDH(U/L)	227.73±93.14	194.30±44.58	209.23±51.69	207.77±89.09	0.253	0.859
APTT(s)	35.80(33.95,38.05)	39.10(36.20,40.90)	36.00(32.90,39.45)	37.40(35.32,40.65)	1.492	0.222
FIB(g/L)	4.26±1.39	4.59±1.35	4.37±1.36	4.87±1.42	0.892	0.447
D-D(μg/mL)	0.49(0.37,1.06)	1.28(0.47,2.33)	0.87(0.54,2.05)	0.54(0.30,1.19)	1.166	0.328
WBC(×10 ⁹ /L)	7.00(5.36,8.69)	5.43(5.18,9.75)	6.58(5.21,8.78)	7.89(6.22,9.05)	0.901	0.444
PLT(×10 ⁹ /L)	270.83±96.17	180.33±30.02	264.23±91.85	264.52±80.39	0.636	0.594

2.2 不同病理分型肺癌患者肝功能、凝血因子及血常规检测结果比较 将肺癌组与健康对照组相比有统计学意义的项目(ALB、ALP、GGT、LDH、APTT、FIB、D-D、WBC、PLT)在肺癌不同病理分型间进行比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 ALB降低组与ALB正常组肝功能、凝血因子检测结果比较 根据ALB水平,将肺癌组分为ALB降低组(22例)与ALB正常组(76例)。两组间ALP、GGT、FIB、D-D水平差异有统计学意义($P<0.05$),两组间LDH、APTT水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 ALB降低组与ALB正常组肝功能、凝血因子检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	ALB降低组 (n=22)	ALB正常组 (n=76)	t	P
APTT(s)	39.94±6.05	36.37±5.14	1.989	0.162
FIB(g/L)	5.59±1.56	4.17±1.15	4.780	0.031
D-D(μg/mL)	3.33±1.11	0.88±0.29	28.777	<0.001
ALP(U/L)	114.84±64.27	84.51±45.53	6.354	0.013
GGT(U/L)	67.01±22.3	40.45±13.5	5.006	0.028
LDH(U/L)	222.60±74.2	202.61±67.5	0.440	0.509

3 讨 论

2015年,中国癌症统计数据显示,病死率较高的癌症为肺和支气管癌、胃癌、肝癌、食管癌、结直肠癌,以上癌症导致的死亡占到了所有因癌症死亡的3/4^[4-6]。肺癌是癌症相关性死亡的主要原因之一,对人们的健康有极大的威胁^[7]。本研究对98例肺癌患者的肝功能、凝血因子及血常规检测结果进行回顾性分析,探讨患者以上检测指标对肺癌的诊断价值。

ALB是由肝脏合成的、人体血浆中广泛分布的蛋白质,反映机体的营养水平及维持血浆胶体渗透压,属于非专一性的运输蛋白,能与体内许多难溶性小分子有机物和无机离子可逆地结合形成易溶性复合物。

恶性肿瘤患者由于肿瘤细胞的快速增长,掠夺体内营养,导致血清ALB水平下降。张苗苗等^[8]的研究表明,血清ALB水平下降是影响肺癌患者预后的独立危险因素;吴代强等^[9]研究表明,血清ALB水平下降是引起机体高凝状态的原因之一。

ALP广泛分布于人体各器官中,其中肝脏分布最多,其次为肾脏、骨骼、肠和胎盘等。血清中的ALP主要来源于肝脏和骨骼。陈旭芳^[10]的研究显示,血清ALP活性与肿瘤骨转移有一定的相关性。定期检测恶性肿瘤患者的血清ALP活性,可以判断肿瘤骨转移。另有研究显示,血清LDH与ALP对恶性肿瘤的发生风险及预后具有预测价值^[11]。血清中的GGT主要来源于肝脏。越来越多的研究提示GGT可能成为多种恶性肿瘤新的预测指标^[12]。

本研究发现,肺癌患者的FIB、APTT、D-D、PLT、WBC水平显著升高。FIB是凝血酶和类凝血酶等促凝物质的底物,又称为凝血因子I,最终在凝血酶的作用下形成纤维蛋白,可增加血液的黏滞力,引起血管内皮细胞损伤,促进红细胞黏附、血小板聚集与血栓形成^[13-14]。在肺部恶性肿瘤的发生及发展过程中,血浆FIB水平升高有助于肿瘤细胞附着于血管壁,为肿瘤生长、浸润与远处转移创造条件。APTT是内源性凝血系统最为敏感与常用的指标。有研究显示,肺癌患者在合并血栓栓塞性疾病时,血浆APTT缩短^[15-16]。另有研究表明,肺癌患者存在持续低水平的弥散性血管内凝血,导致APTT延长、FIB和ALP水平升高^[17]。在本研究中,肺癌组的APTT较健康对照组显著延长,可能是由于机体对肿瘤的慢性消耗产生了代偿反应^[18]。D-D是纤维蛋白降解产物,能够准确地反映体内凝血与纤溶系统活化情况,可作为判断肿瘤患者预后的一项重要指标,D-D水平越高,预后越差^[19]。同时,有研究表明,D-D诊断肺癌与病理诊断结果具有良好的一致性^[19]。血小板可引起血液高凝状态和促进肿瘤的进展,有研究显示,血小板增多是肺癌患者的不利预后因素^[20]。同时,肿瘤细胞可引

起大量炎症介质释放,导致 WBC 升高,增多的白细胞也会引起血液高凝状态。现普遍认为肺癌是一种非感染性的炎性疾病^[21],此说法与本研究中肺癌组 WBC 高于健康对照组的结果一致。在本研究中各凝血因子与 PLT、WBC 的变化提示,肺癌患者处于凝血与纤溶紊乱的状态,可能原因是肺癌在发生、发展过程中,肿瘤细胞通过分泌大量的血管生长因子促进肿瘤部位的血管新生,导致机体凝血功能发生紊乱。

恶性肿瘤患者肝脏合成功能受损时,血清 ALB 水平下降,而 FIB 也是由肝脏合成的,D-D 是 FIB 的降解产物,ALP、GGT 与 LDH 均可反映肝功能的变化情况。本研究中根据 ALB 水平,将肺癌组分为 ALB 正常组与 ALB 降低组,对 LDH、ALP、GGT、APTT、FIB、D-D 进行观察,发现 ALB 降低组 ALP、GGT、FIB、D-D 水平均显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明在肺癌患者中,肝功能受损越严重,发生远处转移、深静脉血栓的可能性越大,患者预后越不良。

4 结 论

在肺癌患者的诊断与治疗过程中,及时进行肝功能、凝血因子及血常规检测,可及时了解患者机体的肝功能损伤情况、血液高凝状态,有助于肺癌的后续治疗,具有较为重要的临床应用价值。

参考文献

- [1] 陈万青,孙可欣,郑荣寿,等.2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2018,27(1):1-14.
- [2] TANOUE L T, TANNER N T, GOULD M K, et al. Lung cancer screening[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015,191(1):19-33.
- [3] 李鹏,闫相涛,张国伟,等.血小板与淋巴细胞比值在非小细胞肺癌患者预后评估中的价值[J].中国实用医药,2016,11(13):831-835.
- [4] 黄懿,刘丹,李为民,等.小细胞肺癌患者中性粒细胞淋巴细胞比值与临床预后的相关因素分析[J].西部医学,2016,28(1):109-112.
- [5] JIE C, QIWEN D, YUQIN P, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer[J]. FEBS Open Bio, 2015,5:502-507.
- [6] 冯杰,贾兴旺,董矜,等.血红蛋白和血清铁对乙状结肠癌的诊断价值评估[J].标记免疫分析与临床,2018,25(5):593-597.
- [7] 霍云丽,郭子建.肺癌自身抗体在肿瘤早期诊断和治疗中的临床应用进展[J].标记免疫分析与临床,2019,26(5):887-891.
- [8] 张苗苗,鲁培.清蛋白及前清蛋白水平与小细胞肺癌患者预后的关系研究[J].河南医学研究,2017,26(2):203-206.
- [9] 吴代强,周华,周建英.老年肺癌合并血液高凝状态患者的临床特征[J].中国老年学杂志,2017,37(17):4295-4297.
- [10] 陈旭芳.血清碱性磷酸酶检测恶性肿瘤骨转移诊断价值的探讨[J].中华肿瘤防治杂志,2009,16(12):953-954.
- [11] DING J, JING X, WANG Y, et al. Thermal ablation for hepatocellular carcinoma: a large-scale analysis of long-term outcome and prognostic factors[J]. Clin Radiol, 2016,71(12):1270-1276.
- [12] 赵玥,王天娇,吴瑾.γ-谷氨酰转肽酶对恶性肿瘤预后的评价[J].现代肿瘤医学,2018,26(18):2976-2979.
- [13] ALEMAN M M, WALTON B L, BYRNES J R, et al. Fibrinogen and red blood cells in venous thrombosis[J]. Thromb Res, 2014,133(Suppl 1):S38-S40.
- [14] 刘泽霖,贺石林.血栓性疾病的诊断与治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2001:478-479.
- [15] 庞宗东,向永红,梁世峰.肺癌合并血管栓塞患者凝血因子、炎症因子的表达水平及其与吉非替尼疗效相关性研究[J].临床和实验医学杂志,2019,18(11):1153-1156.
- [16] 李少昆,安生花,郭凤龙,等.肺癌患者血清 TNF-α、IL-6 与凝血功能的相关性研究[J].实用癌症杂志,2018,33(11):1773-1776.
- [17] 张月莉,梁红,沈维敏,等.凝血指标与肺癌患者预后的关系[J].上海医学,2013,36(12):1031-1037.
- [18] 王建玲,杨嘉,宋玉良.化疗对晚期非小细胞肺癌患者凝血四项的影响[J].现代肿瘤医学,2015,23(17):2440-2442.
- [19] 武标,徐丽丽,李玉生.D-二聚体检测对肺癌的临床应用价值分析[J].中国实验诊断学,2019,23(6):1045-1046.
- [20] 陈浩然,薛昊,刘文静,等.血小板淋巴细胞比值作为非小细胞肺癌预后因素的 Meta 分析[J].中国肺癌杂志,2019,22(5):289-298.
- [21] 宋健,高晓燕,范小琴,等.白细胞及其亚类计数揭示肺癌的代偿机制[J].免疫学杂志,2018,34(8):690-695.

(收稿日期:2019-07-28 修回日期:2020-03-03)

(上接第 1705 页)

- [12] DA MOTTA L L, LEDAKI I, PURSHOUSE K, et al. The BET inhibitor JQ1 selectively impairs tumour response to hypoxia and downregulates CA9 and angiogenesis in triple negative breast cancer[J]. Oncogene, 2017, 36(1):122-132.

- [13] KAZDAL D, HARMS A, ENDRIS V, et al. Prevalence of somatic mitochondrial mutations and spatial distribution of mitochondria in non-small cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2017,117(2):220-226.

(收稿日期:2019-10-19 修回日期:2020-03-28)