

部分恶性肿瘤患者凝血功能的改变与意义

陈兴国¹, 徐海伟¹, 张临泉² (江苏省徐州医学院第二附属医院: 1. 检验科; 2. 肿瘤科 221006)

【摘要】 目的 研究通过对食管癌、肺癌、乳腺癌、胃癌、肠癌等恶性肿瘤患者的常规凝血功能指标检查, 探讨部分恶性肿瘤患者凝血功能改变的意义。**方法** 用贝克曼 ACL9000 全自动凝血仪, 采用凝固法原理对 98 名健康对照, 263 例恶性肿瘤(食管癌 69 例, 肺癌 59 例, 乳腺癌 44 例, 胃癌 52 例, 肠癌 39 例)患者的常规凝血功能指标: 凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)和 D-二聚体进行检查。**结果** 恶性癌患者的 D-二聚体、Fib 水平和健康对照组相比明显增加($P < 0.01$), 且 APTT、PT 有不同程度的缩短($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 而大部分肿瘤患者与健康对照组相比 TT 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 恶性肿瘤凝血功能增强, 抗凝及纤溶活性降低, 机体处于高凝状态, 有血栓形成倾向, 而肺癌患者高凝状态更为明显。

【关键词】 恶性肿瘤; 凝血功能; 血栓; 高凝状态

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.16.007 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)16-1933-02

The change and significance of coagulation function of some patients with malignant tumors CHEN Xing-guo¹, XU Hai-wei¹, ZHANG Lin-quan² (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221006, China)

【Abstract】 Objective To study the coagulative function indexes of patients with malignant tumors, such as esophageal cancer, lung cancer, breast cancer, gastric cancer, colorectal cancer, and explore the change of coagulation function of some patients with malignant tumors. **Methods** We used Beckmann ACL9000 automatic coagulometer freezing method to determine conventional blood function: prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (Fib) and D-dimer of 98 normal controls, 263 cases of malignant tumors (69 cases of esophageal cancer, 59 cases of lung cancer, 44 cases of breast cancer, 52 cases of gastric cancer, 39 cases of colorectal cancer). **Results** The levels of D-dimer, Fib of patients with malignant cancer were higher than those of the normal control group ($P < 0.01$), and APTT, PT were reduced ($P < 0.01$ or $P < 0.05$); But the result of TT level between majority of tumor patient and the normal control group compare was not significantly different ($P > 0.05$). **Conclusion** With the strengthen of the coagulation function of the patients with malignant tumor, the activities of anticoagulation and fibrinolytic decrease, and patients are in hypercoagulable state, there is a tendency to form thrombosis, which makes the hypercoagulable state more obvious.

【Key words】 malignant tumor; hemagglutination; thrombus; hypercoagulable state

研究表明止凝血功能在食管癌、肺癌、结肠癌、胃癌、食道的浸润、转移过程中起重要作用^[1]。通过观察恶性肿瘤患者凝血及纤溶分子标志物的变化情况, 探讨它们之间的相互关系。血栓形成是恶性肿瘤患者致死的主要原因之一。肿瘤细胞可以直接激活凝血系统, 也能间接刺激单核细胞合成和表达各种促凝血因子, 导致凝血酶原的活化、纤维蛋白的形成, 产生血栓。此外, 其他因素如: 手术、长期卧床、感染、血管介入性操作与抗癌药的使用等, 均可导致恶性肿瘤的患者呈高凝状态和血栓形成。诸多研究表明, 95% 的肿瘤患者有一项或多项凝血功能异常^[2-3]。本文对 263 例恶性肿瘤患者凝血功能进行了研究, 现将其结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 健康对照组 98 名(男 65 名, 女 33 名), 均为本院体检中心提供(公务员健康体检)。排除家族中有肿瘤或遗传病史者, 肝、心、肾、肺功能检查健康者。年龄为 26~56 岁, 平均(36.5±5.6)岁。

1.1.2 病例组 为 2008 年 10 月至 2010 年 10 月本院收治的部分恶性肿瘤患者 263 例(食管癌 69 例, 肺癌 59 例, 乳腺癌 44

例, 胃癌 52 例, 肠癌 39 例), 经胸部摄片、腹部 CT 等检查无远处转移, 标本收集前患者未接受手术治疗及临床特殊治疗(化疗、抗凝治疗)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 患者清晨于右肘采空腹静脉抽血 2 mL, 标本用 0.109 mol/L 枸橼酸钠 1:9 抗凝, 分离血浆, 备用。

1.2.2 试剂 由上海贝克曼公司提供。

1.2.3 检测仪器 采用贝克曼 ACL9000 全自动凝血分析仪测定。

1.2.4 检测项目 部分活化凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体。

1.3 统计学处理 用 SPSS 11.5 软件处理, 计量资料属于正态分布的用 t 检验, 偏态分布的用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

与对照组比较, 不同恶性肿瘤组 PT、APTT 有不同程度的缩短($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), D-二聚体和 Fib 则显著升高($P < 0.01$), 说明恶性肿瘤患者都有不同程度存在血液高凝状态, 而肺癌患者高凝状态更为显著($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 各组常规凝血功能指标检测结果($\bar{x}\pm s$)						
组别	例数	APTT(s)	PT(s)	Fib(g/L)	TT(s)	D-二聚体($\mu\text{g/L}$)
健康对照组	98	35.65±3.78	12.60±1.03	2.28±0.47	14.19±1.14	95.30±22.30
食管癌	69	32.70±6.18 ^b	10.18±1.52 ^b	4.30±1.67 ^a	14.50±17.34 ^c	342.30±31.22 ^a
肺癌	59	30.23±2.36 ^a	9.66±1.36 ^a	5.23±1.03 ^a	13.23±2.45 ^a	336.25±26.93 ^a
乳腺癌	44	32.94±6.98 ^b	10.12±0.98 ^b	4.43±2.07 ^a	15.38±4.08 ^c	302.35±84.79 ^a
胃癌	52	34.21±2.56 ^b	10.32±2.21 ^b	4.21±1.03 ^a	14.08±4.21 ^c	312.16±24.91 ^a
肠癌	39	33.25±3.29 ^b	9.96±2.45 ^a	5.05±1.65 ^a	14.25±3.25 ^c	309.38±25.62 ^a

注:与健康对照组比较,^a $P<0.01$;与健康对照组比较,^b $P<0.05$;与健康对照组比较,^c $P>0.05$ 。

3 讨 论

有研究报道,50%癌症患者和 90%有转移的患者显示凝血指标异常,存在较普遍的血液“高黏”状态,中晚期癌症患者全血黏度和血浆黏度增高,血球压积增高,红细胞沉降率加快^[1]。恶性肿瘤患者存在高凝状态,其凝血功能存在异常^[4],已受到广泛的关注,凝血系统包括凝血和抗凝两个方面,两者间的动态平衡是健康机体维持体内血液流动状态和防止血液丢失的关键。若两者之间的平衡遭到破坏,则会激活凝血系统。恶性肿瘤患者在多种因素下都可引起凝血系统的激活,其发病机制十分复杂,其机制可分为:其一是肿瘤细胞的活性,包括促凝活性[其中已明确认定的是组织因子(TF)和癌促凝物质(CP)]、纤维蛋白溶解活性和释放细胞因子[白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子(TNF)和血管内皮生长因子(VEGF)];其二是直接与其他血细胞相互作用,如内皮细胞、血小板和单核细胞;其三是一般的因素,如化疗,发生急性相反应,蛋白代谢异常、坏死,血流动力学改变,以上均可引起凝血系统的激活导致凝血。本组资料表明肺癌患者存在血液的高凝异常,发生转移的患者高凝状态更加显著。1865 年 Trousseau 报道癌症患者易发血栓,在肿瘤患者中存在一种易产生自发凝血的情况。这一观察结果在几个回顾性研究和前瞻性研究中得到证实,因此被称为 Trousseau 综合征。Sallah 等^[5]对 1 041 例实体瘤患者进行观察,有 81 例发生深静脉血栓和肺栓塞,而进行化疗或恶性发展的患者更易并发静脉血栓。近年来,综合治疗使癌症患者生存期延长,但血栓栓塞性疾病发病率明显升高,成为癌症患者第二大常见死亡原因。因此,对肿瘤患者作定期的凝血功能检查,早期发现并及时改善血液高凝状态,对肿瘤的发生、发展及预后具有指导性意义。血液高凝状态在肺癌的发

生、发展和转移中起重要作用。陈少贤等^[3]的研究显示,肺癌患者血液处于高凝状态是由于凝血因子含量增加,而不是由于抗凝物质减少,对肺癌患者早期应用抑制内皮细胞产生促凝物质的药物可能有助于防止肺癌转移和生长,并有利于改善预后。其他抗凝药物的应用报道很少。在中医领域中,有优势可以发挥,血液高凝状态属中医血瘀范畴,活血化瘀不但可以降低血液的黏度、促进纤维蛋白溶解,还可以直接杀伤癌细胞,提高机体免疫力等,并配合放、化疗,有增效减毒之功,在癌症治疗方面有广阔的前景。

参考文献

[1] 邵梦阳. 454 例癌症患者血液流变学临床观察[J]. 实用中西医结合杂志, 1990, 1(2): 151.
[2] Kataoka H, Uchino H, Asada Y, et al. Analysis of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor expression in human colorectal carcinoma cell lines and metastatic sub-lines to liver[J]. Int J Cancer, 1997, 72(5): 878-884.
[3] 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.
[4] 陈少贤, 王明山, 王良兴, 等. 中晚期肺癌患者血液高凝状态的实验研究[J]. 温州医学院学报, 1997, 27(1): 82-83.
[5] Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics[J]. Thromb Haemost, 2002, 87(4): 575-579.

(收稿日期: 2011-02-23)

(上接第 1932 页)
影响较大。故研究时,不能只考虑某一项指标,应综合评估患者的各个方面,以做出判断。因此,有必要进行更全面和深入的研究,从而更准确的预测患者的出血倾向,进一步指导临床治疗。

参考文献

[1] Stanworth SJ, Dyer C, Choo L, et al. Do all patients with hematologic malignancies and severe thrombocytopenia need prophylactic platelet transfusions: background, rationale, and design of a clinical trial(trial of platelet prophylaxis) to assess the effectiveness of prophylactic platelet transfusions[J]. Trans Med Rev, 2009, 24(3): 163-171.
[2] Avvisati G, Tirindelli MC, Annibali O. Thrombocytopenia and hemorrhagic risk in cancer patients[J]. Cirit Rev Oncol Hematol, 2003, 48(S): 13-16.

[3] Webert KE, Cook RJ, Sigouin CS, et al. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia[J]. Haematological, 2006, 91(11): 1530-1537.
[4] Slichter SJ. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients[J]. Trans Med Rev, 2004, 18(3): 153-167.
[5] Reikvam H, Steien E, Hauge B, et al. Thrombelastography[J]. Trans Apher Sci, 2009, 40(2): 119-123.
[6] Roeloffzen WWH, Kluin-Nelemans HC, Mulder AB, et al. In normal controls, both age and gender affect coagulability as measured by thrombelastography[J]. Anesth Analg, 2010, 110(4): 987-994.
[7] Ng KF. Changes in thrombelastograph variables associated with aging[J]. Anesth Analg, 2004, 99(2): 449-454.

(收稿日期: 2011-03-16)