

胃癌患者凝血指标变化及临床意义

张琳^{1,2}, 唐沪强^{3△} (1. 浙江大学医学院附属第二医院滨江院区检验科, 杭州 310009; 2. 杭州市滨江医院检验科 310001; 3. 浙江大学医学院附属第二医院检验科, 杭州 310009)

【摘要】 目的 探讨胃癌患者凝血功能指标检测的变化及临床意义。方法 采用 CA7000 全自动凝血分析仪测定 128 例胃癌患者的凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-D)和抗凝血酶-Ⅲ(AT-Ⅲ), 并与 67 例胃溃疡患者、84 例胃炎患者及 65 例健康体检者进行比较。结果 胃癌患者 PT、APTT、TT 较胃溃疡、胃炎患者和健康人明显延长($P < 0.05$), Fib、D-D 明显增高($P < 0.05$), AT-Ⅲ 则明显减低($P < 0.05$)。结论 PT、APTT、TT 结果延长, 提示胃癌患者存在凝血功能紊乱; Fib、D-D 结果增高可致胃癌患者血栓形成和癌细胞远处转移。因此, 凝血功能指标监测对胃癌患者的治疗具有一定的指导意义。

【关键词】 胃癌; 凝血功能; 肿瘤转移

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.02.019 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)02-0166-02

Changes and clinical significance of coagulation markers in patients with gastric cancer ZHANG Lin^{1,2}, TANG Hu-qiang^{3△} (1. Department of Clinical Laboratory, Second Affiliated Hospital (Binjiang Branch), School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310009, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Binjiang Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310001, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Second Affiliated Hospital, School of Medicine Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310009, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the change and clinical significance of the coagulation function indexes in gastric cancer patients. **Methods** Using CA7000 fully-automatic blood coagulation analyzer, the prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (Fib), D-dimer (D-D) and antithrombin-III (AT-III) were determined in 128 patients with gastric cancer, 67 patients with peptic ulcer, 84 patients with gastritis and 65 normal controls. **Results** PT, APTT and TT in the gastric cancer patients group were obviously extended than those in normal group ($P < 0.05$). And Fib and D-D were significantly higher than those in the normal group ($P < 0.05$). However, AT-III was remarkably lower than that in the normal group ($P < 0.05$). **Conclusion** Prolongation of PT, APTT and TT reveals the disorder of coagulation function in the patients with gastric cancer. Fib and D-D increase could lead to thrombosis and distal metastasis of cancer cells. Therefore, monitoring the coagulation indexes has certain guidance significance to treatment of gastric cancer.

【Key words】 gastric cancer; coagulation function; neoplasm metastasis

胃癌是发病率和病死率较高的消化道恶性肿瘤。在全世界范围内, 胃癌发病率在常见恶性肿瘤中居第 4 位, 病死率仅次于肺癌, 居各种恶性肿瘤死因第 2 位。在我国, 其发病率居所有恶性肿瘤的第 2 位, 病死率居消化系统恶性肿瘤首位。恶性肿瘤患者存在高凝状态, 凝血功能存在异常, 已受到广泛关注。Trousseau 首先报道癌症患者易发生血栓, 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^[1]。凝血纤溶系统紊乱与肿瘤的生长、浸润、迁徙相关。近年来, 综合治疗可以抑制肿瘤细胞的侵袭, 延长某些患者的存活期, 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。本文通过对 128 例胃癌患者的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-D)和抗凝血酶-Ⅲ(AT-Ⅲ)进行回顾性研究, 探讨胃癌患者凝血功能的变化及临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2010 年 1 月至 2011 年 5 月浙江大学附属第二医院收治的 128 例胃癌患者, 其中男 83 例, 女 45 例, 年龄 23~87 岁, 平均 59 岁, 均经病理检查确诊。胃溃疡组 67

例, 其中男 45 例, 女 22 例, 年龄 13~98 岁, 平均 55 岁, 均经胃镜确诊。胃炎组 84 例, 其中男 39 例, 女 45 例, 年龄 16~84 岁, 平均 51 岁。健康对照组为 65 例健康体检者, 其中男 38 例, 女 27 例, 年龄 16~78 岁, 平均 47 岁, 无心、肝、肾等重要脏器疾病史。所有患者采血前 2 周内未使用止血和抗凝药物治疗。

1.2 标本采集 所有病例及健康对照组分别采集足量空腹静脉血于含 109 mmol/L 枸橼酸钠真空采血管中(抗凝剂与全血之比为 1:9), 以 3 500 r/min 离心 10 min, 分离得到乏血小板血浆用于 PT、APTT、TT、Fib、D-D、AT-Ⅲ 含量测定。所有试验均于血样采集后 2 h 内分离血浆, 4 h 内完成测试。

1.3 检测方法 凝血项目检测采用日本 Sysmex 公司生产的 CA7000 全自动凝血分析仪检测, PT、APTT、TT 采用凝固法, Fib 采用 Clauss 法, D-D 采用乳胶增强免疫浊度法, AT-Ⅲ 采用发色底物法。并使用 Siemens 公司生产配套试剂、质控物。每天开机后进行室内质控, 结果均在范围内方进行标本测试。

1.4 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计学软件对所有数据进行统计和分析, 各组数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组均数比较采用单因素方差分析, 有统计学意义后进行组间两两比较, 方差齐同

△ 通讯作者, E-mail: tang1916@163.com.

采用 LSD 法, 方差不齐同采用 Tamhane's 法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

胃癌组患者的 PT、APTT、TT 较健康对照组、胃溃疡组和胃炎组显著延长, 胃癌患者的 D-D 结果与其他三组结果比较有显著增高, 而 AT-III 较其他三组明显降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。胃癌患者 Fib 结果与胃溃疡患者结果差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 比胃炎组和健康对照组结果有明显增

高 ($P < 0.05$)。胃溃疡患者的 PT、TT、Fib、AT-III 与健康对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 APTT、D-D 两项检测结果差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。胃炎患者 PT、APTT、TT、Fib、D-D 结果与健康对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), AT-III 较健康对照组明显下降。128 例胃癌患者中 PT 延长 58 例 (45%), APTT 延长 23 例 (18%), TT 延长 18 例 (14%), Fib 增高 31 例 (24%), D-D 升高 72 例 (56%), AT-III 降低 47 例 (37%)。见表 1、2。

表 1 胃癌组与胃溃疡组、胃炎组、健康对照组凝血指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	Fib(g/L)	D-D(mg/L)	AT-III(%)
胃癌组	128	13.37±1.84*	30.73±6.75*	16.89±1.75*	3.27±1.20*	0.68±0.94*	84.68±20.40*
胃溃疡组	67	12.20±0.84*	27.37±4.48	16.01±0.78*	2.97±1.06	0.25±0.33	93.01±13.80*
胃炎组	84	11.71±1.17	26.83±3.62	15.82±1.02	2.53±0.68	0.13±0.12	96.04±12.50
健康对照组	65	11.60±1.43	26.89±8.42	14.82±1.06	2.47±0.58	0.10±0.09	102.22±11.20

注:与健康对照组比, * $P < 0.05$ 。

表 2 胃癌组各项指标结果统计 (n)

指标	PT	APTT	TT	Fib	DD	AT-III
升高	58	23	18	31	72	6
降低	3	7	2	14	—	47
正常	67	98	108	83	56	75
总计	128	128	128	128	128	128

注:—表示无结果。

3 讨 论

正常机体内凝血和抗凝血功能保持动态平衡, 凝血因子的增减或纤溶系统活性的高低均可影响这种平衡。凝血异常在恶性肿瘤细胞中有较高的发病率, 有报道指出 95% 的肿瘤患者出现一项或者多项凝血指标异常, 凝血功能异常始终伴随恶性肿瘤发生、发展的全过程, 肿瘤细胞可直接或间接影响血液凝固及纤维蛋白溶解系统的功能而引起肿瘤细胞的增殖、浸润、转移^[2]。其主要机制: (1) 肿瘤细胞本身能够表达大量组织因子、促凝物及部分炎症因子, 同时还可以和血管内皮细胞、血小板、单核巨噬细胞相互作用, 破坏机体正常的凝血与抗凝血之间的动态平衡, 从而使血浆中的各种凝血物质发生不同的改变^[3]。(2) Fib 是一种急性期反应性凝血蛋白, 作为凝血酶和类凝血酶等促凝物质的底物, 其水平变化与凝血功能密切相关。Fib 升高提示机体有血栓形成的倾向即机体处于高凝状态。肿瘤细胞进入血液循环诱导血管内皮细胞分泌纤维蛋白溶解酶, 再激活抑制剂, 从而阻止 Fib 降解, 致 Fib 增高。另外, 肿瘤细胞本身不断分化产生血管形成因子, 血浆素原激活因子均可反馈地引起 Fib 增高^[4]。(3) 在凝血酶作用下 Fib 可转变为纤维蛋白, 为肿瘤细胞的生长、浸润和转移提供支架。由纤维蛋白、肿瘤细胞、血小板形成微血栓, 使肿瘤细胞可以逃避免疫攻击, 亦可引起恶性细胞黏附在血管内皮, 外渗进入周围组织, 从而促进肿瘤细胞浸润和转移, 同时消耗大量凝血因子, 造成 APTT 及 PT 延长^[5]。(4) 胃癌等恶性肿瘤患者在肿瘤免疫性因子刺激下可合成、释放大量的组织因子 (TF), 癌细胞对其他组织的破坏也可引起 TF 的释放。TF 是外源性凝血系统的启动激活物, 同时 TF-VII 复合物还可直接活化 FIX 而激活内源性凝血系统, 使血液凝固性增高, 常伴高凝倾向^[6]。(5) 研究表明, 肺癌、胃癌、结肠癌组织中均有纤溶抑制物存在, 使机体纤溶活性降低^[7]。肿瘤细胞也可分泌纤溶酶原活化剂, 可在局部形成纤溶酶, 降解细胞外基质, 使肿瘤细胞向周围侵蚀, 造成机

体继发性纤溶亢进; 纤溶酶原活化剂也可激活胶原酶, 使肿瘤细胞能穿入血管, 实现转移。

本组结果显示, 胃癌患者的 PT、APTT、TT 明显高于健康对照组, 提示胃癌患者存在凝血功能下降。除上述原因外, 肿瘤患者由于瘤体的恶性增长、机体免疫力下降、机体的消耗、体质衰竭、肝功能损伤致维生素 K 合成障碍, 可影响凝血因子合成, 致 PT、APTT 和 TT 延长^[8]。D-D 是 Fib 单体的降解产物, 其水平的升高特异性反映继发性纤溶活性的增强和凝血酶生成增多, 标志着机体凝血和纤溶系统的双重激活^[9]。D-D 是反映体内存在高凝状态及纤溶亢进的特异分子标志物之一。D-D 和 Fib 在胃癌患者体内明显升高, 提示胃癌患者继发纤溶活性增强。胃癌患者 AT-III 显著降低, AT-III 是肝脏合成的主要抗凝物之一, 肿瘤患者 AT-III 降低, 多数学者认为是消耗增加或肝脏合成不足所致^[10]。

综上所述, PT、APTT、TT、Fib、D-D 及 AT-III 结果异常, 提示胃癌患者可能出现复杂的凝血-抗凝-纤溶系统的改变。总体的高凝和抗凝功能降低、纤溶功能低下与继发纤溶亢进可交替出现, 表现为复杂的血栓前状态。这种状态有利于癌栓形成, 易于癌细胞的黏附、浸润和转移。凝血和纤溶系统在血管生成、细胞浸润、肿瘤形成等方面起着重要作用, 及时发现并采取针对性抗凝或纤溶抑制治疗, 可以有效地避免患者出现深静脉栓塞、肺栓塞等严重并发症, 并且可能阻止或减少肿瘤细胞浸润。

参考文献

- [1] Edwards RL, Rickles FR, Moritz TE, et al. Abnormalities of blood coagulation tests in patients with cancer[J]. Am J Clin Pathol, 1987, 88(5): 596-602.
- [2] 李家增. 止血异常与恶性肿瘤[J]. 血栓与止血学, 2006, 12(2): 881.
- [3] 林海英, 关莹. 恶性肿瘤血液学改变机制[J]. 医学综述, 2008, 14(1): 72-74.
- [4] Ikada M, Furukawa H, Imamura H, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2002, 9(3): 287-291.
- [5] 陈文慧, 王辰. 恶性肿瘤与血栓性疾病[J]. 中国医刊, 2008, 43(3): 14-15.
- [6] Lugassy G, Fanlanga A, Kskksr A, et al. (下转第 169 页)

(69.61±46.29)×10⁶/mL, 精子活率(57.27±26.94)%, a 级精子(32.36±19.26)%, b 级精子(13.13±7.44)%。

3 讨 论

精液检查是男性不育实验室检查中最为方便、直观、快捷、经济、省时的检查方法,是男性不育诊治过程中的一项基本检查手段,是评估男性生育能力最重要的检测方法,也是循证男科学发展的需要^[3],精液的各项参数:精子密度、活率、活力、及精液液化时间的异常均会引起男子不育。

3.1 本中心 4 598 例患者中检出精液异常者 1 873 例(45.04%),其中无精子症 136 例,占 2.96%,是导致男性不育的绝对因素。而造成男性无精症的病因繁多,主要病因:(1)干扰精子的产生。(2)干扰精子的成熟。精子产生通过附睾管并在管内停留 14 d 才能使精子趋于成熟,但在此期间应依赖如下物质:甘油磷酸胆碱(GPC)、肉毒碱和脂肪辅酶 A、含唾液酸的糖蛋白,因此,如果这些物质缺乏将阻碍精子的成熟。(3)输精管道阻塞。通过辅助检查确定病因是治疗的关键。

3.2 除了无精子症外,精液异常以精子活率和活力下降为主要原因,分别占 33.24%和 24.14%,也是男性不育的主要原因。病因主要见于精索静脉曲张,生殖系统感染及药物中毒等。(1)精索静脉曲张是青年男子的一种常见病,精索中的静脉由于某种原因导致血液滞留受阻,血液淤积,造成精索中的蔓状静脉丛迂曲、伸长和扩张,在阴囊里形成蚯蚓状的团块而引起。其导致男性不育的原因是患侧阴囊内温度升高并反射至对侧,使精原细胞退化、萎缩,精子数减少;或者是由于左肾上腺分泌的无羟色胺或类固醇经左精索内静脉反流入睾丸引起精子减少。(2)男性生殖道感染是引起男性不育的重要原因之一,近年来由于性病的传播、不良生活习惯等因素的影响,男性生殖道感染概率增加,如细菌、衣原体、支原体等感染^[4]。生殖道感染可以通过生精功能减退、精子功能的破坏及生殖道梗阻等途径损伤男性生殖功能,导致生育能力的下降,其中相当一部分感染所致的不育患者可出现抗精子抗体,从而引起免疫性不育;生殖系统的非特异性炎症,最常见的就是前列腺炎,炎症状态下前列腺分泌前列腺液减少,从而使精液量减少,干扰了精子的生存和活动,同时使前列腺液中的酶活性下降,精液黏度增加,液化时间延长。另外,炎症存在可使精液的 pH 值改变,使精子死亡,同时,炎症状态下含有大量的细菌和细菌毒素,可消耗精浆中的营养成分,影响精子的存活。(3)重金属损害,如铅、镉中毒,以及长期服用棉酚类药物等,其毒性成分对精子的存活和活力都有很大的影响。(4)放射性损伤。La Vignera 等^[5]研究证实,长时间使用手机所受到的辐射会降低精子浓度、活力以及正常形态精子的数量。(5)精浆微量元素锌和铜的含量也影响精子的质量^[6-8]。

3.3 行为因素及年龄对男性的生殖健康有重要的影响。吸烟对人类精液质量的影响国内外文献已有大量报道,有相关报道称,吸烟是导致精子数量降低的重要因素^[9]。香烟中含有大量有害物质,如尼古丁、可尼丁、苯并 a-芘、一氧化碳(CO)、镉、铅、重金属等,长期或大量吸烟者,经过长期积累而致血液中的有

害物质浓度逐渐增高,干扰睾丸及附睾微循环和内环境的物质交换,影响睾丸生精细胞的发育过程,改变了精子在附睾中成熟所必需的生化条件,从而造成了精子质量的下降、引起精子形态发生改变等。饮酒也是精液质量的危害因素,酒中的主要成分乙醇及其代谢产物乙醛可影响精子形态、损害睾丸的生精功能,甚至使生殖细胞染色体结构和数目发生变化,从而引起男性不育。Zhu 等^[10]研究表明,快速前向运动精子的活力和正常精子的百分率及前向运动精子的活力在不同年龄有下降趋势,因而有学者提出男性也有最佳生育年龄。随着近年来不育症比率的增高,男性不育已成为许多国家生殖健康服务的重要内容之一,应加强男性生殖健康知识的科普教育,倡导健康文明的生活方式。

参考文献

- [1] 胡松,王梅红. 154 例不育患者精液常规检验结果分析[J]. 海南医学, 2006, 17(3): 109-110.
- [2] 世界卫生组织. WHO 人类精液及精子-宫颈黏液相互作用实验室检验手册[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 25.
- [3] 罗汉宏. 精液常规在男性不育诊断中的重要作用[J]. 中国男科学杂志, 2001, 15(3): 214.
- [4] Saleh RA, Agarwal A, Kandirali E, et al. Leukocytospermia is associated with increased reactive oxygen species production by human spermatozoa[J]. Fertil Steril, 2002, 78(6): 1215-1224.
- [5] La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, et al. Effects of the exposure to mobile phones on male reproduction; a review of the literature[J]. J Androl, 2011. [Epub ahead of print]
- [6] Dissanayake D, Wijesinghe P, Ratnasooriya W, et al. Relationship between seminal plasma zinc and semen quality in a subfertile population[J]. Hum Reprod Sci, 2010, 3(3): 124-128.
- [7] Akinloye O, Abbiyesuku FM, Oguntibeju OO, et al. The impact of blood and seminal plasma zinc and copper concentrations on spermogram and hormonal changes in infertile Nigerian men[J]. Reprod Biol, 2011, 11(2): 83-98.
- [8] Colagar AH, Marzony ET, Chaichi MJ. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men[J]. Nutr Res, 2009, 29(2): 82-88.
- [9] 武俊青, 高尔生, 杨秋英, 等. 中国年轻男性精液质量与吸烟、饮酒等行为因素的关系[J]. 生殖医学杂志, 2004, 13(2): 87-91.
- [10] Zhu QX, Meads C, Lu ML, et al. Turning point of age for semen quality: a population-based study in Chinese men[J]. Fertil Steril, 2011, 96(3): 572-576.

(收稿日期: 2011-08-09)

(上接第 167 页)

Thrombosis and cancer[M]. London: Taylor & Francis, 2004: 117-127.

- [7] Mousa SA. Role of current and emerging antithrombotics in thrombosis and cancer[J]. Drugs Today (Barc), 2006, 42(5): 331-350.
- [8] 魏文宁, 郭涛, 祝建芳, 等. 恶性肿瘤血栓前体蛋白水平改变的临床意义[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(12): 1026-1027.

- [9] Antonious D, Pavlakou G, Stathopoulos GP, et al. Predictive value of D-dimer plasma levels in response and progressive disease in patients with lung cancer[J]. Lung Cancer, 2006, 53(2): 205-211.
- [10] Rickles FR. Mechanisms of cancer-induced thrombosis in cancer[J]. Pathophysiol Haemost Thromb, 2006, 35(1): 103-110.

(收稿日期: 2011-07-28)