

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.14.005

恶性肿瘤患者血浆 SFMC 水平及临床意义*

易婷婷^{1,2,3}, 罗光成¹, 郭斌¹, 费中海¹, 张金花¹, 李君安¹, 邓健康^{1△}

(1. 川北医学院附属医院检验科, 四川南充 637000; 2. 川北医学院医学检验系, 四川南充 637000;

3. 川北医学院转化医学研究中心, 四川南充 637000)

摘要:目的 探讨血浆可溶性纤维蛋白单体复合物(SFMC)在恶性肿瘤患者中的表达水平及临床意义。
方法 选择肝癌、肺癌、食管癌和白血病等恶性肿瘤患者 123 例(恶性肿瘤组), 健康体检者 60 例(健康对照组)为研究对象, 以及 50 例弥散性血管内凝血(DIC)患者(DIC 对照组), 测定其血浆 SFMC、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(Fbg)、纤维蛋白降解产物(FDP)、D-二聚体(D-Dimer)和血小板(PLT)等指标。
结果 恶性肿瘤组患者血浆 SFMC、Fbg、FDP 和 D-Dimer 水平明显高于健康对照组($P < 0.05$), 且明显低于 DIC 对照组($P < 0.05$); 其中肝癌患者的血浆 SFMC 水平显著高于肺癌、食管癌、白血病等其他肿瘤患者($P < 0.05$); 恶性肿瘤患者血浆 SFMC 与 D-Dimer($r = 0.709, P < 0.001$)、FDP($r = 0.649, P < 0.001$)和 PT($r = 0.333, P < 0.001$)之间呈正相关, 与 Fbg 之间呈负相关($r = -0.229, P = 0.011$)。
结论 恶性肿瘤患者血浆 SFMC 水平明显升高, 提示其具有并发 DIC 的风险。

关键词:可溶性纤维蛋白单体复合物; 恶性肿瘤; 凝血功能; 胶乳免疫比浊法

中图分类号: R446

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)14-2043-04

Plasma level of soluble fibrin monomer-fibrinogen complex elevates in patients with malignant tumor*

YI Tingting^{1,2,3}, LUO Guangcheng¹, GUO Bin¹, FEI Zhonghai¹,ZHANG Jinhua¹, LI Jun'an¹, DENG Jiankang^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College,

Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. Laboratory Medicine, North Sichuan Medical College,

Nanchong, Sichuan 637000, China; 3. Translational Medical Research

Center of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

Abstract: Objective To explore the clinical significance of soluble fibrin monomer-fibrinogen complex (SFMC) in patients with malignant tumor. **Methods** Patients with malignant tumors (27 patients with liver cancer, 25 patients with lung cancer, 27 patients with esophageal cancer, 21 patients with leukemia and 23 patients with other carcinoma) were enrolled in this study, and marked as the malignant tumor group. Sixty healthy controls in the same period were enrolled as the healthy control group, and 50 patients with disseminated intravascular coagulation (DIC) were enrolled as the DIC control group. Plasma levels of SFMC, prothrombin time (PT), partial thrombin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (Fbg), D-dimer, and platelet count (PLT) in the three groups were detected. **Results** The plasma levels of SFMC, FIB, FDP and D-Dimer in malignant tumor group were significantly higher than those in healthy control group ($P < 0.05$), and were significantly lower than those in DIC control group ($P < 0.05$). The plasma levels of SFMC in patients with liver cancer were significantly higher than those in patients with other types of malignant tumor ($P < 0.05$). There were significant correlations between the plasma SFMC level and the PT ($r = 0.333, P < 0.001$), FDP ($r = 0.649, P < 0.001$), D-Dimer ($r = 0.709, P < 0.001$) and Fbg levels ($r = -0.229, P = 0.011$). **Conclusion** Patients with malignant tumor show elevated plasma level of SFMC, and have a risk of DIC.

Key words: soluble fibrin monomer-fibrinogen complex; malignant tumor; coagulation function; latex immunoturbidimetry

可溶性纤维蛋白单体复合物(SFMC)是纤维蛋白原在凝血酶的作用下脱去纤维肽 A 和纤维肽 B 后形

成纤维蛋白单体, 纤维蛋白单体间易黏附形成的可溶性复合物^[1]。SFMC 是反映血栓前状态的敏感指标,

* 基金项目: 天晴肝病基金资助项目(TQGB20150016); 川北医学院科研发展计划项目(CBY15-A-ZD05)。

作者简介: 易婷婷, 女, 主管技师, 主要从事出凝血实验室检验方面的研究。△ 通信作者, E-mail: dengjk_71@sina.com

特异地反映凝血酶的活性。目前,恶性肿瘤患者血浆中D-二聚体(D-Dimer)、纤维蛋白原(Fbg)等凝血指标水平测定对肿瘤疾病的诊断、发展及预后已经有不少报道^[2-4],但恶性肿瘤患者血浆中SFMC水平测定研究报道则少见。因此,本文旨在研究常见恶性肿瘤患者血浆中SFMC变化情况及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集川北医学院附属医院住院恶性肿瘤患者123例为研究对象,其中男71例、女52例,平均年龄(54.8±22.5)岁。患者中肝癌27例,肺癌25例,食管癌27例,白血病21例,其他肿瘤23例。恶性肿瘤患者均经病理或细胞学检查确诊,标本采集前均未接受手术治疗、放化疗和介入治疗等,排除先天性凝血功能障碍、肝硬化、大量输血、抗凝药物治疗等患者。恶性肿瘤患者进一步分为未转移组103例和转移组20例。收集健康体检者60例(健康对照组),其中男30例、女30例,平均年龄(44.8±12.5)岁。健康对照组纳入标准:体检证实无肿瘤及心脑血管疾病、肝病、高血压、糖尿病等,三大常规、凝血功能、肝肾功能、胸片、心电图等均正常。另外,收集弥散性血管内凝血(DIC)患者50例(DIC对照组),其中男31例、女19例,平均年龄(45.3±18.5)岁。DIC的诊断标准参照《弥散性血管内凝血诊断中国专家共识》(2017年版)^[5]。

1.2 方法 所有研究对象均于清晨空腹抽取静脉血5.0 mL,注入含109 mmol/L枸橼酸钠的抗凝管中,充分混匀,以3 000 r/min离心5 min,取血浆备用,2 h内完成测定。SFMC检测采用日本积水公司全自动凝血分析仪CP-2000及其配套试剂、SFMC检测试剂盒(胶乳免疫比浊法),严格按照仪器及试剂说明书

中的操作程序进行测定;采用STAGO ST-Compact凝血分析仪及其配套试剂检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、Fbg、纤维蛋白降解产物(FDP)和D-Dimer。采用Sysmex XE5000血液分析仪及配套试剂检测血小板(PLT)。在本研究开展过程中,选择7例(肝癌5例,白血病2例)进行了多次采血,且最终进展为DIC的恶性肿瘤患者,分别在DIC发生前进行了两次SFMC检测(DIC前1、DIC前2),在DIC发生后进行3次两次SFMC检测(DIC 1、DIC 2、DIC 3)。

1.3 统计学处理 采用SPSS13.0统计软件进行数据处理与分析,呈正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析或t检验,组间两两比较采用最小显著差数法(LS法);非正态分布数据采用中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Kruskal-Wallis秩和检验,组间两两比较采用Mann-Whitney U检验;变量间的相关性采用Spearman相关分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 恶性肿瘤患者血浆SFMC及其他凝血指标水平分析 恶性肿瘤组患者血浆SFMC、Fbg、FDP和D-Dimer水平明显高于健康对照组,且明显低于DIC对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。恶性肿瘤组患者血浆PLT水平明显高于DIC患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。PT、APTT、TT在3组间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。进一步分析显示,血浆SFMC水平在不同种类恶性肿瘤患者间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),两两比较显示肝癌患者的血浆SFMC显著高于肺癌、食管癌、白血病和其他肿瘤患者($P < 0.05$),见表2。

表1 恶性肿瘤患者血浆凝血指标分析 $[M(P_{25}, P_{75})]$

组别	n	SFMC(g/L)	PT(s)	APTT(s)	TT(s)
恶性肿瘤组	123	5.6(0.3,197.3)*#	14.3(11.8,23.6)	39.0(25.8,69.4)	17.1(13.2,31.2)
DIC对照组	50	22.8(5.8,251.3)	17.7(12.5,27.4)	41.0(35.7,72.4)	18.7(13.7,28.0)
健康对照组	60	2.2(0.1,6.2)	13.2(12.0,15.5)	35.4(28.3,45.0)	16.8(15.1,18.9)

组别	n	Fbg(g/L)	FDP(g/L)	D-Dimer(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)
恶性肿瘤组	123	4.01(1.04,13.65)*#	7.4(1.3,254.0)*#	2.6(0.2,94.5)*#	152.5(1.0,1149.0)#
DIC对照组	50	2.09(1.04,3.48)	14.7(1.9,259.0)	66.2(24.9,92.5)	4.9(0.5,94.5)
健康对照组	60	3.10(2.00,4.20)	0.8(0.3,1.8)	0.6(0.1,1.0)	189.0(121.0,279.0)

注:与健康对照组比较,* $P < 0.05$;与DIC对照组比较,# $P < 0.05$

表2 不同种类恶性肿瘤患者血浆凝血指标分析 $[M(P_{25}, P_{75})]$

肿瘤类型	n	SFMC(g/L)	PT(s)	APTT(s)	TT(s)
肝癌	27	9.5(1.7,186.0)	15.5(12.0,27.0)	43.0(31.0,59.0)	18.7(16.0,31.0)
肺癌	25	2.8(0.3,197.0)#	14.0(12.6,15.0)	40.5(26.0,54.0)	17.3(14.0,23.0)
食管癌	27	4.9(0.6,95.0)#	13.5(12.0,136.0)	36.9(29.0,69.0)	16.5(13.0,23.0)
白血病	21	5.7(0.3,131.0)#	14.8(13.0,18.0)	38.0(26.0,53.0)	16.0(14.0,23.0)
其他肿瘤	23	4.7(1.0,127.0)#	14.3(12.0,19.0)	39.0(28.0,51.0)	17.0(15.0,24.0)

注:与肝癌患者比较,# $P < 0.05$

2.2 恶性肿瘤患者发生 DIC 过程中血浆 SFMC 动态变化 结果显示, DIC 前 1、DIC 前 2 的 SFMC 水平为 14.4(8.2, 22.8)、20.1(12.5, 27.2)g/L, DIC 1、DIC 2、DIC 3 的 SFMC 水平为 45.2(24.1, 79.6)、43.9(21.9, 69.3)、37.0(9.0, 47.5)g/L, 健康对照组的 SFMC 水平为 2.2(0.1, 6.2)g/L。恶性肿瘤患者在 DIC 发生前后, 其血浆 SFMC 水平明显高于健康对照组($P < 0.05$), 并且在 DIC 早期血浆 SFMC 水平达到峰值, 随后下降, 表现为“先升高后降低”模式。

2.3 恶性肿瘤患者转移组和未转移组之间 SFMC 比较 进一步分析恶性肿瘤转移组的 SFMC 水平为 7.6(1.0, 141.7)g/L, 恶性肿瘤未转移组的 SFMC 水平为 5.7(0.3, 197.3)g/L, 血浆 SFMC 水平在恶性肿瘤转移组和恶性肿瘤未转移组之间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 肿瘤患者血浆 SFMC 与其他凝血指标相关性分析 Spearman 相关性分析显示, 恶性肿瘤患者血浆 SFMC 与 PT、D-Dimer、FDP 之间呈正相关($P < 0.05$), 血浆 SFMC 与 Fbg 呈负相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 肿瘤患者血浆 SFMC 与其他凝血指标相关性分析

统计量	PT	APTT	TT	Fbg	FDP	D-Dimer
<i>r</i>	0.333	0.038	0.034	-0.229	0.649	0.709
<i>P</i>	<0.001	0.676	0.711	0.011	<0.001	<0.001

3 讨论

恶性肿瘤是当今危害人类健康的常见病之一, 其中以肝癌、肺癌和食管癌最常见。一般认为恶性肿瘤患者外周血呈高凝状态, 可导致静脉血栓, 而血栓的形成又参与了肿瘤的进展、血管生成和转移^[6-7]。在凝血过程中, 纤维蛋白原首先在凝血酶的作用下生成 SFMC, 然后在 X Ⅲ因子和纤维蛋白聚合酶的作用下与 SFMC 相互连接, 最后在纤溶酶的作用下降解成 D-Dimer 和 FDP。故 SFMC 被认为是血栓前状态的标志物, D-Dimer 则被认为是血栓发生后的标志物^[8]。D-Dimer 为血栓形成和 DIC 的筛查指标, 已经得到充分认可和广泛应用。然而, 关于 SFMC 在肿瘤中应用价值的报道较少。

本研究发现, 恶性肿瘤组患者血浆 SFMC、Fbg、FDP 和 D-Dimer 水平明显升高, 但升高程度明显低于 DIC 患者。这与苍忠齐等^[2]、DIAO 等^[3]、GRAN 等^[4]的研究结果一致。既往研究表明, SFMC 在凝血激活的早期即可形成, 被认为是血栓形成和 DIC 的早期筛查指标^[8]。本研究进一步对肿瘤患者发生 DIC 过程中血浆 SFMC 动态观察发现, 恶性肿瘤患者在 DIC 发生前后的血浆 SFMC 均较健康对照组明显升高, 并且在 DIC 早期血浆 SFMC 水平达到峰值, 随后

下降, 表现为“先升高后降低”模式。这提示, 血浆 SFMC 在肿瘤患者 DIC 发生前和 DIC 早期明显升高, 可能具有作为 DIC 早期预警标志物的潜在价值。FDP 是在纤溶酶的作用下, 纤维蛋白或 Fbg 被分解后产生的降解产物的总称。D-Dimer 是继发性纤溶的特异性指标, 其增高可作为机体内高凝状态和纤溶亢进的标志物。Spearman 相关性分析显示, 肿瘤患者血浆 SFMC 与 D-Dimer 呈正相关($r = 0.709, P < 0.001$), 与 FDP 呈正相关($r = 0.649, P < 0.001$), 说明血浆 SFMC 可作为高凝状态和纤溶亢进的标志物, 恶性肿瘤患者血浆 SFMC 升高, 表明其处于血栓前状态, 具有发生血栓、DIC 的趋势。

不同种类的恶性肿瘤血浆 SFMC 分析显示, 血浆 SFMC 水平在不同种类恶性肿瘤患者中升高程度明显不同, 其中肝癌患者的血浆 SFMC 水平升高最为明显, 明显高于肺癌和食管癌, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。肿瘤细胞具有内分泌功能, 可通过释放组织因子、癌促凝物质和细胞因子等激活凝血系统, 并且不同肿瘤细胞的内分泌功能存在明显差异。这可能是不同种类肿瘤血浆 SFMC 水平存在差异的原因之一。肝癌患者血浆 SFMC 水平升高最为明显, 可能与凝血因子大多由肝脏合成有关, 而肝癌患者是否较其他肿瘤更易于发生 DIC 尚不清楚, 有待进一步研究。研究表明恶性肿瘤患者呈高凝状态, 导致静脉血栓形成, 而凝血因子浓度变化和血栓的形成又与肿瘤转移密切相关^[9-10]。因此, 本研究进一步比较了发生转移恶性肿瘤患者和未转移患者之间血浆 SFMC 水平, 结果发现血浆 SFMC 水平在发生转移恶性肿瘤患者和未转移患者之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。这提示血浆 SFMC 可能仅仅是凝血过程中的中间产物, 而与肿瘤转移无关。

综上所述, 恶性肿瘤组患者, 尤其是肝癌患者, 其血浆 SFMC 水平明显升高, 血浆 SFMC 与 D-Dimer、FDP 之间呈正相关。在恶性肿瘤组患者进展为 DIC 过程中, 血浆 SFMC 水平在 DIC 早期达峰, 随后下降。由于 SFMC 产生于凝血的早期阶段, 可能对血栓形成的筛查较 D-Dimer 和 FDP 更灵敏。当恶性肿瘤患者的 SFMC 水平显著升高时, 应当警惕血栓形成以及 DIC 的发生。早期动态监测 SFMC 的水平, 对预测恶性肿瘤患者血栓形成和 DIC 发生有重要意义。

参考文献

[1] HOSAKA A, MIYATA T, ARAMOTO H, et al. Clinical implication of plasma level of soluble fibrin monomer-fibrinogen complex in patients with abdominal aortic aneurysm[J]. J Vasc Surg, 2005, 42(2):200-205.
 [2] 苍忠齐, 蔡奕蓉, 徐成轩, 等. 三种恶性(下转第 2048 页)

碱性磷酸酶、抗酒石酸酸性磷酸酶影响的实验研究中发现,补肾和健脾方法能显著提高骨质疏松小鼠的骨量,明显抑制成破骨活性,使小鼠脱离高骨转换状态,起到治疗骨质疏松症的作用;姚晓冬等^[10]从在治疗骨质疏松的中医理论探讨中得出,肝、脾、肾是骨质疏松的辩证主要脏腑;陈娟等^[11]从长链非编码 RNA(LncRNA)分子水平分析,科学的解释了绝经后骨质疏松症肾阴虚证中的表达特征,进一步肯定了补肾在治疗骨质疏松中的重要性。

温针灸法始见于东汉时张仲景的《伤寒论》,由于疗效显著而流传至今,兼具针与灸的双重作用,在针刺得气后,将毫针留在适当的深度,将艾绒捏在针柄上点燃,直到艾绒燃尽为止,使热力通过针身传入体内,调理静脉气血的作用,具有温通经脉、行气活血的作用。有研究显示,温针灸能通过调节转化生长因子- $\beta 1$ 和促生长因子的水平促进关节软骨的修复^[12]。

本研究采用中医辨证,通过温针灸调理肝脾,达到补肝肾、健脾,使气血得生,筋脉得养,骨得健,最终达到治疗骨质疏松的效果。同时,本研究结果显示,温针灸组治疗后骨密度、骨钙素、VAS 评分皆优于治疗前,治疗后温针灸组骨密度、骨钙素、VAS 评分优于补钙组,差异有统计学意义($P < 0.05$);温针灸组治疗后总有效率达 90.10%,显著高于补钙组(80.22%),差异有统计学意义($P < 0.05$),说明补肝肾健脾温针灸法防治原发性骨质疏松症及骨量减少效果明显,临床上值得借鉴。

参考文献

[1] 韩冰. 补肾活血汤联合钙尔奇治疗绝经后原发性骨质疏松症疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(20): 2207-2209.

(上接第 2045 页)

肿瘤患者血浆 D-二聚体、抗凝血酶 III 活性、纤维蛋白原含量的测定及其临床意义[J]. 吉林医学, 2011, 32(20): 4114-4115.

[3] DIAO D, CHENG Y, SONG Y, et al. D-dimer is an essential accompaniment of circulating tumor cells in gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 56.

[4] GRAN O V, BREKKAN S K, PAULSEN B, et al. D-dimer measured at first venous thromboembolism is associated with future risk of cancer[J]. Haematologica, 2016, 101(12): e473-e475.

[5] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 弥散性血管内凝血诊断中国专家共识(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(5): 361-363.

[6] 余佩芝, 秦建川, 郑志龙. 恶性肿瘤患者凝血指标检测的临床价值[J]. 血栓与止血学, 2016, 22(2): 165-167.

[2] ZHOU J, MA X, WANG T, et al. Comparative efficacy of bisphosphonates in short-term fracture prevention for primary osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(11): 3289-3300.

[3] ZHANG L, PANG Y, SHI Y, et al. Indirect comparison of teriparatide, denosumab, and oral bisphosphonates for the prevention of vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis [J]. Menopause, 2015, 22(9): 1021-1025.

[4] VONDRACEK S F, LINNEBUR S A. Diagnosis and management of osteoporosis in the older Senior[J]. Clin Interv Aging, 2009, 4(1): 121-136.

[5] 单国华, 张庆龙, 郭义彬, 等. 依降钙素致上消化道出血 1 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(21): 5277.

[6] 胡志俊, 王世伟, 刘文波, 等. 骨质疏松的中医辨证分型研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(1): 23-25.

[7] 葛继荣, 郑洪新, 万小明, 等. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(9): 1023-1028.

[8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 357-359.

[9] 蒋宁, 杨芳, 孙鑫, 等. 中医不同治法对骨质疏松症小鼠骨密度、碱性磷酸酶、抗酒石酸酸性磷酸酶影响的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(7): 789-791.

[10] 姚晓冬, 朱晓月. 肝脾肾三脏与骨质疏松关系探讨[J]. 深圳中西医结合杂志, 2010, 20(6): 359-360.

[11] 陈娟, 谢丽华, 李生强, 等. lncRNA 在绝经后骨质疏松症肾阴虚证中的表达特征及调控网络分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(5): 553-559.

[12] 高亮, 陈默, 岳萍, 等. 温针灸对膝关节炎兔膝关节软骨转化生长因子 $\beta 1$ 和胰岛素生长因子 I 水平的影响[J]. 针刺研究, 2015, 40(3): 229-232.

(收稿日期: 2017-11-14 修回日期: 2018-01-23)

[7] 闫绍辉, 王栋, 李湘红, 等. 恶性肿瘤患者高凝状态与血栓形成的临床研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2014, 21(5): 542-544.

[8] KOGA S. A novel molecular marker for thrombus formation and life prognosis—clinical usefulness of measurement of soluble fibrin monomer-fibrinogen complex (SF) [J]. Rinsho Byori, 2004, 52(4): 355-361.

[9] 王静, 张侠. 恶性肿瘤患者高凝状态的危险因素、发生机制及实验室检测[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(15): 2284-2287.

[10] 赵立杰, 许丹丹, 刘蕊, 等. 结直肠癌合并 2 型糖尿病患者凝血及纤溶指标的变化[J]. 山东医药, 2015, 55(21): 30-31.

(收稿日期: 2017-11-29 修回日期: 2018-02-15)