

磨玻璃样肺结节患者凝血功能的变化及意义

吴沂蒙, 蒋迎九[△]

重庆医科大学附属第一医院胸外科/心脏大血管外科, 重庆 400042

摘要:目的 探讨磨玻璃样肺结节(GGNs)患者的凝血、纤维蛋白溶解功能相关指标及D-二聚体的水平变化及临床意义。**方法** 选择79例行手术切除的GGNs患者,根据病理结果分为良性结节病变16例作为GGNs良性组,恶性肿瘤病变63例作为GGNs恶性组,选取同期84例体检健康者作为健康对照组。比较各组凝血及纤维蛋白溶解功能指标,包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)、纤维蛋白(原)降解产物(FDP)及D-二聚体水平。同时观察GGNs恶性组内不同病理类型凝血功能及D-二聚体水平差异。**结果** GGNs良性组和恶性组PT、APTT、Fib水平高于健康对照组($P < 0.05$),TT低于健康对照组($P < 0.05$)。D-二聚体及FDP水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。GGNs恶性组内肿瘤不同病理类型相关指标(除D-二聚体)水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** GGNs时期已有凝血功能紊乱的全身性变化,但早期GGNs中,病灶的良恶性及不同病理类型凝血功能差异不明显。

关键词:凝血功能; 磨玻璃样肺结节; D-二聚体

中图分类号:R446.11+1;R446.8

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)19-2753-04

Changes and significance of coagulation function in patients with ground glass-like pulmonary nodules

WU Yimeng, JIANG Yingjiu[△]

Department of Thoracic Surgery/Cardiovascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China

Abstract: **Objective** To investigate the changes and clinical significance of coagulation, fibrinolysis-related indicators, D-dimer levels in patients with ground glass-like pulmonary nodules (GGNs). **Methods** A total of 79 patients with GGNs who underwent surgical resection were selected. According to the pathological results, 16 patients with benign nodular lesions were selected as benign GGNs group, 63 patients with malignant tumor lesions were regarded as GGNs malignant group, and 84 healthy patients with physical examination during the same period were selected as healthy control group. The indexes of coagulation and fibrinolysis function were compared, including prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (Fib), fibrinogen (FDP) and D-dimer. At the same time, the differences of coagulation function and D-dimer level of different pathological types in GGNs malignant group were observed. **Results** The levels of PT, APTT and Fib in the benign and malignant groups of GGNs were higher than those of the healthy control group ($P < 0.05$), and the TT was lower than that of the healthy control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference between the levels of D-dimer and FDP ($P > 0.05$). There was no statistically significant difference in coagulation function-related indexes levels (except D-dimer) among different pathological types of tumors in the GGNs malignant group ($P > 0.05$). **Conclusion** There have been systemic changes in coagulation disorder during GGNs, but in early GGNs, the difference in coagulation function between benign and malignant lesions and different pathological types are not obvious.

Key words: coagulation function; ground-glass pulmonary nodules; D-dimer

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的重大疾病,其致死的主要原因除了肿瘤的进展与转移,还包括继发的血栓并发症。研究表明,进展期恶性肿瘤不仅有机体凝血与纤维蛋白溶解系统功能的改变,同时在肿瘤晚

期凝血功能常处于高凝状态,促进肿瘤的进展及转移^[1-2]。目前,对恶性肿瘤早期凝血功能的改变及其与肿瘤发生、发展关系的相关研究较少。肺癌是发病率和病死率排在第一的恶性肿瘤^[3]。但因为影像学

的进步,以磨玻璃样肺结节(GGNs)为临床表现的肺癌早期诊断取得了较大进展^[4]。笔者对手术切除的 GGNs 患者术前的凝血功能及 D-二聚体水平进行回顾性分析,旨在探讨以 GGNs 为临床表现的早期恶性肿瘤或良性病变的凝血功能变化及其意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 1—12 月在本院体检中心行肺薄层 CT 扫描筛查的体检者临床资料。纳入标准:(1)肺单个 GGNs,且在本院行手术切除留存有完整病历资料;(2)既往无肿瘤病史,术前检查未发现远处转移证据;(3)无高血压、糖尿病、出血性疾病病史;(4)无心、肝、肾等器质性疾病。排除标准:近一周内服用影响血小板及凝血功能药物。共纳入病例 79 例,男 32 例,女 47 例;30~<40 岁 3 例,40~<50 岁 13 例,50~<60 岁 22 例,60~<70 岁 31 例,70~79 岁 10 例,平均年龄(58.9±9.87)岁;其中良性结节病变均为炎症性病灶 16 例(GGNs 良性组),恶性肿瘤病变 63 例(GGNs 恶性组)包括 TNM 分期中 Tis 期患者 12 例,I 期患者 51 例;术后病理结果显示浸润性腺癌 40 例(浸润性腺癌组),微浸润性腺癌 8 例(微浸润性腺癌组),原位腺癌 12 例(原位腺癌组),鳞癌 2 例,肺泡癌 1 例。选取同期在本院体检中心的体检健康者 84 例(健康对照组)。纳入标准:(1)肺野清晰无结节;(2)无胸部手术史;(3)无肿瘤病史。排除标准:近一周内服用影响血小板及凝血功能药物。其中男 28 例,女 56 例;年龄 30~79 岁,平均(55.01±11.85)岁。两组年龄与性别构成比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 通过本院病案科病历管理系统,获取 GGNs 患者术前检查、手术记录及术后病理检查结果。通过本院体检中心数据管理系统获取影像学图像、影像学报告、凝血象及血常规等数据。

1.2.2 凝血功能检测项目 收集 GGNs 恶性组和良性组术前肺癌相关肿瘤标志物水平及各组凝血功能项目指标: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)、血小板、纤维蛋白(原)降解产物(FDP)及 D-二聚体。应用 Sysmex CA-1500 全自动血凝仪及 Sysmex 公司原装试剂,用单克隆抗体免疫比浊法测定 FDP、D-二聚体水平;凝固法测定 PT、TT、APTT,纤维蛋白原法测定 Fib 水平;流式细胞仪检测血小板水平。

1.2.3 标本采集 清晨抽取受试者空腹静脉血 2 mL,枸橼酸钠抗凝后,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液。血常规和凝血象均在 4 h 内完成。

1.3 统计学处理 使用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理分析。计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,不符合正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GGNs 恶性组、GGNs 良性组和健康对照组相关指标比较 与健康对照组比较,GGNs 恶性组和 GGNs 良性组的 PT、APTT 延长,TT 缩短,Fib 水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);D-二聚体及 FDP 水平亦有相对升高的趋势,但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 GGNs 恶性组、GGNs 良性组和健康对照组相关指标比较

指标	GGNs 恶性组($n=63$)	GGNs 良性组($n=16$)	健康对照组($n=84$)	P_1	P_2	P_3
PT($\bar{x} \pm s, s$)	13.2±0.57	13.20±0.74	11.20±0.63	<0.001	<0.001	0.687
APTT($\bar{x} \pm s, s$)	35.1±3.93	34.50±7.33	26.70±3.85	<0.001	<0.001	0.516
TT($\bar{x} \pm s, s$)	16.6±0.83	16.70±1.22	17.40±1.17	<0.001	0.003	0.976
Fib[$M(P_{25}, P_{75}), g/L$]	0.20(0.13, 0.33)	0.23(0.14, 0.48)	0.17(0.12, 0.24)	<0.001	0.002	0.630
D-二聚体[$M(P_{25}, P_{75}), mg/L$]	0.80(0.60, 1.50)	0.90(0.63, 1.40)	0.70(0.60, 1.03)	0.206	0.094	0.537
FDP[$M(P_{25}, P_{75}), \mu g/mL$]	1.50±2.09	1.10±0.61	0.80±0.43	0.229	0.194	0.866
血小板($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	197.70±70.42	195.90±50.94	209.70±45.85	0.044	0.865	0.906

注: P_1 表示 GGNs 恶性组与健康对照组比较; P_2 表示 GGNs 良性组与健康对照组比较; P_3 表示 GGNs 恶性组与 GGNs 良性组比较。

2.2 GGNs 恶性组与 GGNs 良性组相关指标比较 GGNs 恶性组与 GGNs 良性组年龄、性别、吸烟、血红蛋白、血小板、PT、APTT、TT、Fib、D-二聚体、FDP 及肺癌相关肿瘤标志物水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1、2。

2.3 原位腺癌组、微浸润性腺癌组和浸润性腺癌组相关指标比较 结果发现,原位腺癌组与微浸润腺癌组 D-二聚体水平比较,差异有统计学意义,考虑为样本量太小引起,参考价值不大,其余各项指标组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 2 GGNs 恶性组与 GGNs 良性组相关指标比较

项目	GGNs 恶性组(<i>n</i> = 63)	GGNs 良性组(<i>n</i> = 16)	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	60.00 ± 9.51	54.70 ± 10.40	0.086
男性[<i>n</i> (%)]	23(36.5)	9(56.3)	0.151
吸烟[<i>n</i> (%)]	12(19.0)	6(37.5)	0.216
血红蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	132.10 ± 14.48	133.40 ± 14.04	0.756
细胞角蛋白 19 片段($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	2.70 ± 0.56	2.50 ± 0.10	0.849
胃泌素释放肽前体($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	50.80 ± 18.34	46.10 ± 16.62	0.406
鳞状细胞癌抗原($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	1.20 ± 0.37	1.00 ± 0.52	0.630
癌胚抗原($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	2.50 ± 0.19	1.90 ± 0.69	0.327
神经元特异性烯醇化酶($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	10.70 ± 2.42	9.80 ± 1.47	0.355

表 3 原位腺癌组、微浸润性腺癌组和浸润性腺癌组相关指标比较

指标	原位腺癌组(<i>n</i> = 12)	微浸润性腺癌组(<i>n</i> = 8)	浸润性腺癌(<i>n</i> = 40)
PT($\bar{x} \pm s$, s)	13.30 ± 0.51	13.50 ± 0.62	13.10 ± 0.55
APTT($\bar{x} \pm s$, s)	33.60 ± 3.18	37.60 ± 5.30	35.30 ± 3.78
TT($\bar{x} \pm s$, s)	16.50 ± 0.76	17.00 ± 0.81	16.50 ± 0.88
Fib($\bar{x} \pm s$, g/L)	2.90 ± 0.53	3.00 ± 0.52	3.00 ± 0.63
D-二聚体[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg/L]	0.29(0.17, 0.38)	0.15(0.10, 0.25) ^a	0.20(0.12, 0.47)
FDP[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), μg/mL]	1.25(0.60, 1.73)	0.90(0.63, 0.98)	0.80(0.60, 1.55)
血小板($\bar{x} \pm s$, × 10 ⁹ /L)	204.20 ± 74.01	273.80 ± 120.73	181.80 ± 46.24

注:与原位腺癌组比较,^a*P* < 0.05。

3 讨 论

正常机体的凝血功能依赖于凝血-抗凝-纤维蛋白溶解系统之间不断变化调整而保持动态平衡,血小板、凝血因子、抗凝物质的增减或纤维蛋白溶解系统活性的单方面强弱变化均可破坏此平衡^[5],从而造成局部或全身的凝血功能障碍。研究表明,50%的肿瘤患者存在凝血功能的异常,转移性病变中凝血功能异常的概率高达 90%^[6]。恶性肿瘤导致机体凝血功能异常的机制可能包括:产生组织因子并释放,启动外源性凝血途径;促使内皮细胞剥离或剥脱,暴露细胞内胶原,启动内源性凝血途径;促进血小板活化,使更多巨噬细胞反应性增强,转而促进血小板生成;释放二磷酸腺苷等,促进血小板活化剂的释放;直接产生和释放肿瘤组织纤维蛋白溶解酶原激活物,使水平增高;抑制肝脏合成抗凝血酶Ⅲ和蛋白 C,同时增加消耗^[7-9]。可见肿瘤细胞可以作为促凝刺激因素,既可能通过促进组织因子在血液中直接暴露从而启动外源性凝血途径,也可能同时损伤血管内皮细胞启动内源性凝血途径,还能够促进血小板的生成,从而促进凝血。本研究结果显示,以 GGNs 为肿瘤早期表现的患者,亦存在反映凝血功能被激活的指标,TT 有明显缩短的现象,提示肺癌的早期可能即存在上述促凝机制的参与^[10]。肺癌还可通过抑制肝细胞合成导致蛋

白 C 系统及抗纤维蛋白溶解系统能力降低,使抗凝系统减弱。肿瘤细胞可以激活机体的纤维蛋白溶解系统,刺激巨噬细胞提高纤维蛋白溶解系统功能,从而发挥抗凝作用,同时刺激生成的血管内皮细胞,在生理条件下也会表现出抗凝及抗血栓生成的特性。本研究结果亦显示存在反映抗凝指标的 PT、APTT 明显延长的现象。根据 GGNs 患者既存在 TT 缩短,又存在 PT、APTT 延长的现象,笔者可以推测,在肿瘤发生、发展的早期,其对凝血功能的影响还停留在既有抗凝作用,又有促凝效果的双向均活跃,但平衡并未打破的紊乱阶段。此时凝血功能的紊乱在不同的组织局部是造成促凝还是抗凝,仍然取决于这种双向性变化何者占优,从而打破相对平衡。由于这种一定程度上的影响与破坏已经发生,可以想象在之后的发生、发展过程中对凝血系统的影响及破坏会进一步加重。

凝血系统功能的紊乱,会极大地促进肿瘤的进展和转移。机体凝血功能发生异常时,组织因子的上调可提供肿瘤微环境的促凝特性,促进肿瘤的进展、血管生成和转移。组织因子的过表达是肿瘤相关血栓形成的一个重要因素,并促进原发性肿瘤的生长,而以肺癌为例的肿瘤转移的早期阶段,癌栓的形成对于肿瘤细胞在转移部位停留、生存、生长是必要的。而内、

外源性凝血途径可通过信号转导,促使相关因子表达增加,促进肿瘤的生长、浸润、转移,同时还可促使内皮细胞在新的肿瘤纤维蛋白基质中增殖,从而促进肿瘤新生血管的生长^[11-12]。而纤维蛋白溶解系统激活不仅可以增加细胞外基质降解和局部蛋白水解促进肿瘤侵袭,甚至能使肿瘤的恶性表型转化升级。血小板的聚集与巨噬细胞的募集也是肿瘤转移成功的关键因素。Fib 是凝血系统中水平最高的凝血因子,是反映机体高凝状态的特异性指标,既参与凝血,还促进红细胞和血小板聚集。Fib 升高可促使血液处于高黏、高凝状态,易形成血栓^[13]。Fib 分解形成的纤维蛋白可以为肿瘤细胞浸润和转移提供支架,为促进肿瘤进展创造条件^[14]。可见凝血功能紊乱的多个环节对肿瘤的发生、发展都有重要的促进作用。本研究亦发现 GGNs 良性组和恶性组的 Fib 水平较健康对照组明显升高($P < 0.05$),提示无论是早期肿瘤,还是局限性慢性炎症,机体被激活处于高凝状态,可能是一种恒态,只是同时有抗凝激发所致的 PT、APTT 延长,使凝血与抗凝在均被激发后的高水平状态达到了一种平衡。所以此结果看似矛盾,其实正是 GGNs 患者的凝血-抗凝-纤维蛋白溶解系统紊乱的表现。

有关肿瘤患者血浆的 PT、APTT、TT 情况,研究结果不尽相同,其原因是否与病例的纳入标准、排除标准、样本量大小、检测精准度等因素的差异有关尚不可知。但本研究中 GGNs 良性组和恶性组,PT、APTT 较健康对照组明显延长,TT 明显缩短。同时,本研究对 GGNs 患者各个层面分组的观察比较,未见 D-二聚体与 FDP 水平的明显变化,且在 GGNs 良恶性的分组比较中,以及 GGNs 不同病理类型下均未见明显凝血指标的变化。这提示,以磨玻璃病变为表现的早期肺癌,其内、外源性凝血因子及纤维蛋白导致的影响,与慢性炎症对凝血功能的影响,其刺激的效果,可能处于相同的水平,早期肿瘤对凝血功能的影响,与范围局限性的慢性炎症是类似或接近同等水平的。但结论仍存在争议,需开展多中心、大样本的研究进一步证实。由于此次研究收集数据范围有限及 GGNs 本身特点,无晚期肿瘤病例,缺乏多发 GGNs 病例,并且未区分纯磨玻璃样结节及混杂磨玻璃样结节差异,故未做相应比较。

本研究结果显示,早期肺癌即使在看似非常局限的 GGNs 时期,即已存在明显的以凝血-抗凝-纤维蛋白溶解系统紊乱为表现的全身性的变化,凝血功能的变化可能已参与了早期肺癌的进展及转移。但早期 GGNs 中,病灶的良恶性及不同病理类型比较中凝血功能差异不明显。故在 GGNs 时期对患者定期进行凝血纤维蛋白溶解功能检查,对病灶的定性判断及

预后评估并无明确的指导意义。

参考文献

- [1] 刘发河,陈宇锋,周楚婵,等.肺癌病人凝血功能检测的临床特征及其意义[J].血栓与止血学,2018,24(2):217-219.
- [2] 高明照.肺癌患者凝血功能变化及其临床意义[J].医学信息,2016,29(7):121.
- [3] 董蕙,王存德,龚泉,等.凝血因子Ⅲ在非小细胞肺癌高凝状态患者外周血中的表达及其临床意义[J].中国肿瘤临床,2018,45(8):385-389.
- [4] National Lung Screening Trial Research Team, ABERLE D R, ADAMS A M, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening[J]. N Engl J Med, 2011, 365(5):395-409.
- [5] BRAIN M, WINSON E, ROODENBURG O, et al. Non anti-coagulant factors associated with filter life in continuous renal replacement therapy (CRRT): a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1):69.
- [6] RAK J, YU J L, LUYENDYK J, et al. Oncogenes, trousseau syndrome, and cancer-related change in the coagulum of mice and humans[J]. Cancer Res, 2006, 66(22):10643-10646.
- [7] 曹洪明,王旭,肖慧杰,等.高凝状态与肺癌之间的关系[J].临床和实验医学杂志,2013,12(7):553-556.
- [8] KAWAI K, WATANABE T. Colorectal cancer and hypercoagulability[J]. Surg Today, 2014, 44(5):797-803.
- [9] VENTURA J S, FARIA F, BATISTA I F, et al. A kunitz-type FXa inhibitor affects tumor progression, hypercoagulable state and triggers apoptosis[J]. Biomed Pharmacother, 2013, 67(3):192-196.
- [10] 陆龙,李军.64 排螺旋 CT 发现及随访肺磨玻璃样结节对早期肺癌的诊断价值[J].影像研究与医学应用,2017,1(11):41-42.
- [11] HEBLANC R, PEYRUCHAUD O. Metastasis: new functional implications of platelets and megakaryocytes[J]. Blood, 2016, 128(1):24-31.
- [12] KEARON C, AKL E A, ORNELAS J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: chest guideline and expert panel report[J]. Chest, 2016, 149(2):315-352.
- [13] VLIEG V H A, ROSENDAAL F R. High levels of fibrinogen are associated with the risk of deep venous thrombosis mainly in the elderly[J]. J Thromb Haemost, 2003, 1(12):2677-2678.
- [14] 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/CD].中华胸部外科电子杂志,2015,2(1):40-47.