

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.21.017

组织因子阳性的细胞和微粒在胃癌高凝状态中的作用*

张津铭¹ 于牧鑫² 王瑞峰¹ 李文莹² 解汝娟^{2Δ}

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院消化内科 黑龙江 哈尔滨 150001;

2 哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:探讨胃癌患者血浆中组织因子阳性的血小板、白细胞和微粒的数量及其促凝活性。**方法:**将 45 例胃癌患者根据 TNM 分期分为 I、II、III、IV 期,同时选取 30 例健康人作为对照组。采用流式细胞术检测组织因子阳性的细胞和微粒数。凝血酶生成实验检测细胞和微粒的凝血活性。**结果:**胃癌 III/IV 期患者血浆中组织因子阳性的血小板、中性粒细胞、单核细胞和微粒的数量明显高于胃癌 I/II 期和健康对照组。胃癌 III/IV 期患者血小板、白细胞和微粒的促凝活性与其他组相比显著升高,与增加凝血酶的生成速度和生成总量有关。用抗组织因子抗体抑制 TF 后,细胞和微粒的凝血活性明显下降。然而,使用抗膜连蛋白 V 抑制 PS 后,细胞和微粒的凝血活性虽然有下降趋势,但是并不明显。此外,根治性手术治疗可以降低组织因子阳性的血小板、中性粒细胞、单核细胞和微粒的数量。**结论:**组织阳性的血小板、中性粒细胞、单核细胞和微粒是胃癌 III/IV 患者高凝状态的原因之一,通过抑制 TF 和凝血酶的生成可能降低胃癌患者的血栓发生率。

关键词:胃癌;组织因子;血小板;白细胞;微粒;高凝状态

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)21-4081-06

Tissue Factor-exposing Cells and Microparticles induce Procoagulant Activity in Gastric Cancer*

ZHANG Jin-ming¹, YU Mu-xin², WANG Rui-feng¹, LI Wen-ying², XIE Ru-juan^{2Δ}

(1 Department of Gastroenterology and Hepatology, the Forth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China; 2 Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: This study was designed to evaluate whether exposed tissue factor (TF) on platelets, leukocyte and microparticles were involved in the hypercoagulability of gastric cancer. **Methods:** Gastric cancer patients were divided into four groups based on tumor-node-metastasis (TNM) stage, defined as stage I (n=10), stage II (n=10), stage III (n=15) or stage IV (n=10), and compared with healthy controls (n=30). Flow cytometry was used to quantify the counts of tissue factor positive cells and microparticles. The procoagulant activity of cells and microparticles were tested by thrombin production assays. **Results:** Using flow cytometry, we found TF+ platelets, neutrophils, monocytes and microparticles were significantly higher in stage III/IV patients than in stage I/II patients and healthy controls. Moreover, the TF+ blood cells cooperated with microparticles, contributing to the increased rate and levels of thrombin formation. In addition, blockade of exposed TF on cells and microparticles with anti-TF antibody significantly inhibited the procoagulant activity. However, blockade of exposed PS with annexin V has little effect on the procoagulant activity. Meanwhile, we found that treatment with radical resection could reduce the number of TF+ platelets, neutrophils, monocytes and microparticles. **Conclusion:** Our results suggest that TF+ platelets, leukocyte and microparticles play procoagulant roles in patients with gastric cancer. Blockade of TF and inhibit the formation of thrombin maybe the therapeutic target to prevent coagulation in patients with stage III/IV gastric cancer.

Key words: Gastric cancer; Tissue factor; Platelet; Leukocyte; Microparticle; Hypercoagulability

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)21-4081-06

前言

凝血功能紊乱在胃癌患者中是非常常见的,容易出现心梗、中风以及深静脉血栓,甚至引起患者死亡^[1,2]。此外,血管内

的血栓形成也同样影响化疗药物到达靶点,进而减弱了患者对化疗药物的反应^[3]。因此,对胃癌患者进行血栓预防性治疗是非常重要的。然而,胃癌患者血栓形成的具体机制仍然不清楚。组织因子(Tissue Factor, TF)亦称凝血因子 III,其胞外区

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81670659);黑龙江省自然科学基金项目(H2017024)

作者简介:张津铭(1989-),硕士,住院医师,主要研究方向:消化系统肿瘤

Δ 通讯作者:解汝娟,电话:0451-85555114, E-mail: xierujuanhydy@163.com

(收稿日期:2018-04-30 接受日期:2018-05-26)

是与 VII/VIIa 结合并激发凝血的关键位置。TF-VIIa 复合物是外源性凝血途径的启动因子,促进凝血因子 X 转变成有活性的 Xa,引起凝血酶和纤维蛋白的生成^[4]。正常情况下,细胞表面并不表达 TF,当细胞受到刺激或凋亡时,细胞表面表达 TF^[5]。既往的研究显示 TF 在胃癌组织中含有升高^[6,7],但是并没有研究外周血中 TF 的含量。肿瘤细胞释放的白介素-1 和肿瘤坏死因子刺激血细胞(单核细胞和血小板),使其发生 TF 外翻^[8],但是这些 TF 阳性的细胞在患者高凝状态中的作用还不清楚。

体内真核细胞激活或凋亡时,细胞膜释放出一种小的囊泡,直径在 0.1-1 μm ,这种小囊泡即微粒^[9]。微粒的促凝活性与其表面表达的 TF 和磷脂酰丝氨酸 (Phosphatidylserine, PS) 有关^[10]。在很多血栓性疾病中,均已发现血浆中的微粒总数升高^[11,12]。之前的研究显示,胃癌患者体内癌细胞源性的微粒和血小板源性微粒数量增加^[13,14],但是这些实验并没有研究 TF+(TF 阳性)微粒的凝血活性。因此,本研究主要探讨了 TF 阳性血细胞和微粒在胃癌患者高凝状态中的作用。

1 材料和方法

1.1 研究对象

患者来源于 2016 年 3 月到 2017 年 12 月在哈尔滨医科大学附属第四医院消化科住院的 45 例胃癌患者,根据美国癌症联合委员会和国际抗癌联盟建立的 TNM(tumor-node-metastasis)分期标准将患者分为胃癌 I 期(10 人),II 期(10 人),III 期(15 人),IV 期(10 人)。排除糖尿病,心血管疾病,急性疾病,同时患有其他癌症以及接受抗凝治疗的患者。对照组为 30 名健康人。所有参加实验的患者及健康者均签署知情同意书。该研究获得了哈尔滨医科大学伦理委员会支持。

1.2 主要试剂和仪器

流式细胞仪(FACS Canto II,美国 BD 公司),超速低温离心机(德国 Eppendorf 公司),超低温冰箱(-80℃)(SANYO),血凝仪(TS4000,天津美德太平洋科技公司),微量加样器(Eppendorf)。

1.3 血细胞和微粒的提取

患者空腹 12 小时后,晨起采血,使用枸橼酸钠抗凝管。获取血小板:新鲜的抗凝血标本经过室温下 200× g, 13 min。制备贫血小板血浆(PPP):新鲜的抗凝血标本经过室温下 1500× g, 20 min,吸取上清液约 1000 μL 。再次离心,20℃,20000× g, 45 min,吸取上层 2/3 的液体,分别装入 500 μL 的 EP 管内,及为 PPP,并将其冻存在 -80℃ 的深低温冰箱,以上步骤在 2 h 内完成。用 percoll 液梯度离心法获取白细胞,将 68% 的 Percoll 打入 EP 管底部,30% 的 Percoll 液在其上层,400× g, 20 min 后,中间的白层即白细胞。

1.4 流式细胞术检测

标记血小板和白细胞:Tyrode 缓冲液稀释血小板/白细胞到 0.5-1× 10⁶/mL 的浓度,加入 5 μL 的 PE-TF,黑暗中室温下混合 10 min,上机,流式细胞仪检测 TF 阳性的细胞数。免疫荧光标记 TF⁺MPs:将冻存的 PPP 在 37℃ 下快速解冻,取 EP 管,加入 100 μL 的 PPP,然后加入 1 mL 的 PBS。将 EP 管离心(室温下,13000× g, 10 min)留下层沉淀物。取流式管做标记,加入离心后的沉淀(约 100 μL),在流式管内加入 5 μL 的 FITC-Annexin-V 和 5 μL 的 PE-TF,充分混匀,而后避光并在室

温下孵育 30 min。微粒的大小在 0.1-1 μm 之间,故本实验以 1.0 μm 的微粒来设定流式细胞仪的前向检测区。目的颗粒(TF⁺MPs)的界定为:直径在 0.1-1 μm 之间,FITC-Annexin-V 抗体和 Anti-CD142-PE 双标阳性。

1.5 TF⁺ 细胞的凝血酶生成实验及抑制实验

通过两步氨基底物法测定血小板、白细胞凝血酶生成的量。具体步骤如下,将 10 μL Hase 缓冲液(1 mL 10× TBS+50 L10% BSA+8.95 mL ddH₂O)加入 96 孔板;再加入 10 μL 不同细胞悬液(血小板或者白细胞);加入 10 μL 含 1 nM FVa, 0.05 nM FXa 混合溶液(均为终浓度);加入 10 μL 含 5 mM Ca²⁺, 1 M Prothrombin(凝血酶原)混合溶液启动反应;室温反应 5 min 后,加入终止缓冲液终止反应每孔立即加入 10 μL 0.8 mM 显色底物 S2238;每孔立即加入 10 μL 0.8 mM 显色底物 S2238;酶标仪立即在 405 nm 波长处读取吸光度值。抑制实验:我们对胃癌 IV 期患者血小板/白细胞的促凝活性进行抑制实验,在进行试验前将细胞悬液与抗 TF 抗体(TF 抑制剂)或者膜联蛋白 V(PS 抑制剂)孵育,重复上述实验方法。本实验重复三次,取平均值。

1.6 TF⁺ 微粒的凝血酶生成实验

采用 CAT 检测法^[15]。该法是一种新型的能实时检测凝血酶生成的方法,能更全面的反映凝血状态。我们选用的指标有:延迟时间(lag-time),即从反应开始到凝血酶开始生成所经历的时间;峰值(peak),即生成的凝血酶的最大量;达峰时间(tppeak),即从反应开始到凝血酶达到最大量所经历的时间;平均速率指标(mean rate index, MRI),公式 $\text{MRI} = \text{peak}/(\text{tppeak} - \text{lagtime})$ 。

1.7 统计学分析

所有数据使用 SPSS 17.0 统计学软件分析,数据以平均数±标准差形式表示,组间比较采用独立样本 t-test 或单因素方差分析,以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各期胃癌患者的一般临床特点

各组之间年龄和性别比较差别无统计学意义(P>0.05)。胃癌 IV 期患者血小板的计数高于其他的胃癌组和健康组。胃癌 III 期和 IV 期的患者血浆中的 D-二聚体和纤维蛋白原的水平明显高于胃癌 I/II 期的患者和对照组。45 名胃癌患者中,有 39 名接受了手术治疗,其中根治性手术治疗 30 例,非根治性手术治疗 5 例。有 4 名患者发生了远端转移,因此并没有接受手术治疗。

2.2 胃癌患者组织因子阳性的细胞和微粒的数量

因为 TF 多表达于血小板、白细胞,我们检测了胃癌患者血浆中 TF⁺ 血小板、中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞的数量。结果显示:胃癌 I/II 期患者 TF⁺ 细胞数与健康人比较差异没有统计学意义(P>0.05),而胃癌 III/IV 患者 TF⁺ 血小板、中性粒细胞、单核细胞的数量明显高于 I/II 期胃癌患者以及健康人(P>0.05),如图 1A。IV 期胃癌患者的 TF⁺ 血小板、中性粒细胞和单核细胞数高于 III 期胃癌患者。III 期胃癌患者的微粒数 (699±321/ μL , n=15) 和 IV 期胃癌患者的微粒数 (884±423.4/ μL , n=10) 明显高于 I 期胃癌患者 (456±256.4/ μL , n=10)、II 期胃癌患者 (476±277.4/ μL , n=10) 和健康对照组 (424±237.5/ μL , n=30),如图 1B。

表 1 各期胃癌患者的一般临床特点

Table 1 Baseline characteristics of the gastric patients at different stage

Vriable	Control	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
Sex (male/female)	16/14	7/3	8/2	11/4	6/4
Age (years)	54.4± 6.2	57.1± 7.3	58.5± 8.7	57.8± 7.6	58.5± 6.9
Platelets (10 ⁹ /L)	209± 26	224± 34	246± 25	269± 28	357± 35**
White blood cells (10 ⁹ /L)	6.32± 1.2	6.45± 1.5	6.37± 1.4	6.62± 1.8	6.58± 1.6
PT (s)	11.2± 1.4	11.6± 0.9	11.6± 1.1	11.8± 1.8	12.5± 0.7
APTT (s)	27.8± 2.4	28.6± 2.3	28.9± 2.5	30.6± 3.0	31.2± 1.8
D-D (mg/L)	0.3± 0.1	0.6± 0.2	0.6± 0.3	0.8± 0.3*	0.9± 0.3**
Fibrinogen (mg/dL)	176± 58	185± 62	188± 65	220± 70**	260± 72**
R/N-R-	0/0	10/0	10/0	10/5	0/4
Pathological feature					
Well differentiation	0	3	1	1	0
Moderately differentiation	0	1	2	2	0
Poorly differentiation	0	6	7	12	0
Lymphatic invasion(+/-)	0	4/6	7/3	10/5	0/0
Venous invasion(+/-)	0	5/5	6/4	11/4	0/0
Perineural invasion(+/-)	0	3/7	5/5	12/3	0/0

Note: PT: prothrombin time; APTT: activated partial thromboplastin time; D-D: D-dimers; R: radical resection; N-R: non-radical resection;

*P<0.05 vs Control; **P<0.05 vs Stage I/II.

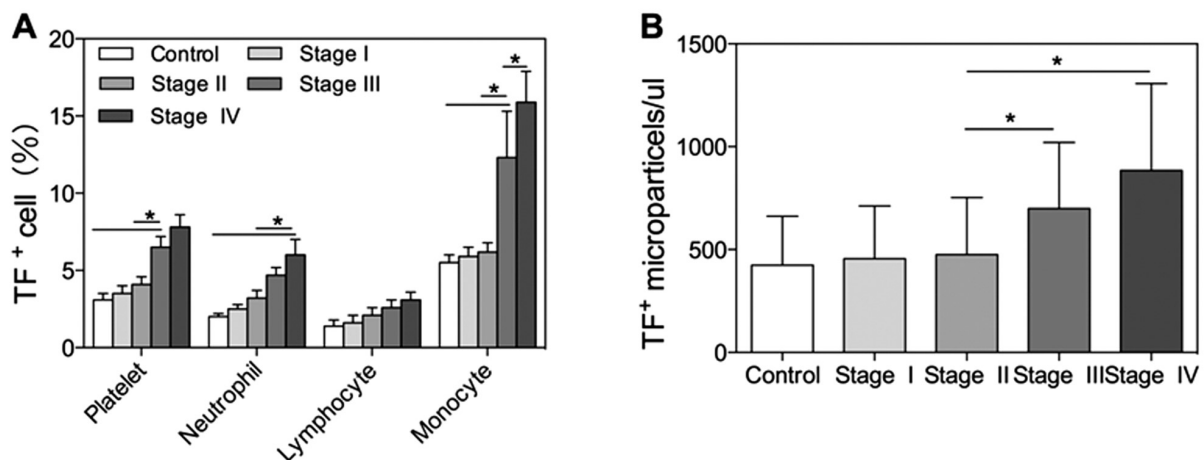


图 1 健康人以及各期胃癌患者血浆中 TF⁺ 细胞所占各细胞总数的百分比(A)。健康人以及各期胃癌患者血浆中 TF⁺ 微粒的总数(B)。

Fig.1 Percentage of tissue factor positive cells (A). Counts of microparticles in gastric cancer patients and control subjects(B)

Note: Data are displayed as mean± SD. *P<0.05.

2.3 胃癌患者血细胞的凝血活性实验及抑制实验

采用凝血酶生成实验研究细胞的凝血活性。结果显示:胃癌 III/IV 期患者的 TF⁺ 的血小板和白细胞的凝血酶生成量明显高于胃癌 I/II 期的患者和健康对照组。此外,胃癌 IV 期的患者 TF⁺ 白细胞的凝血酶生成量大于胃癌 III 期,如图 2A。进一步用抑制实验发现抑制 TF 后,IV 期胃癌患者的血小板和白细胞的凝血酶生成量明显降低;抑制 PS 后,血小板凝血酶生成量与未加入抑制剂相比降低,但仍高于抑制 TF 后的结果,如图 2B。抑制 PS 后,白细胞凝血酶的生成量与未加入抑制剂相比,没有明显差距。由此可见,胃癌患者白细胞的促凝活性主要与其表面外翻的 TF 有关。

2.4 胃癌患者微粒的凝血酶生成实验及抑制实验

与传统的凝血酶实验相比,采用 CAT 法检测微粒的凝血酶生成更加灵敏,检测指标也更加完善。如表 2 所示,胃癌 II-/IV 期患者 TF⁺ 血小板和白细胞的凝血酶生成速度明显快于胃癌 I/II 期的患者和健康对照组,生成的凝血酶的量也明显多于胃癌 I/II 期和健康者。进一步用抑制实验发现抑制 TF 后,凝血酶的生成速度和生成总量明显小于未加抑制剂组。抑制 PS 后,凝血酶的生成速度和生成总量也降低,但与未加入抑制剂组相比,差异没有统计学意义,见表 3。由此可见,胃癌患者血浆中的微粒主要通过其表面的 TF 发挥促凝作用。

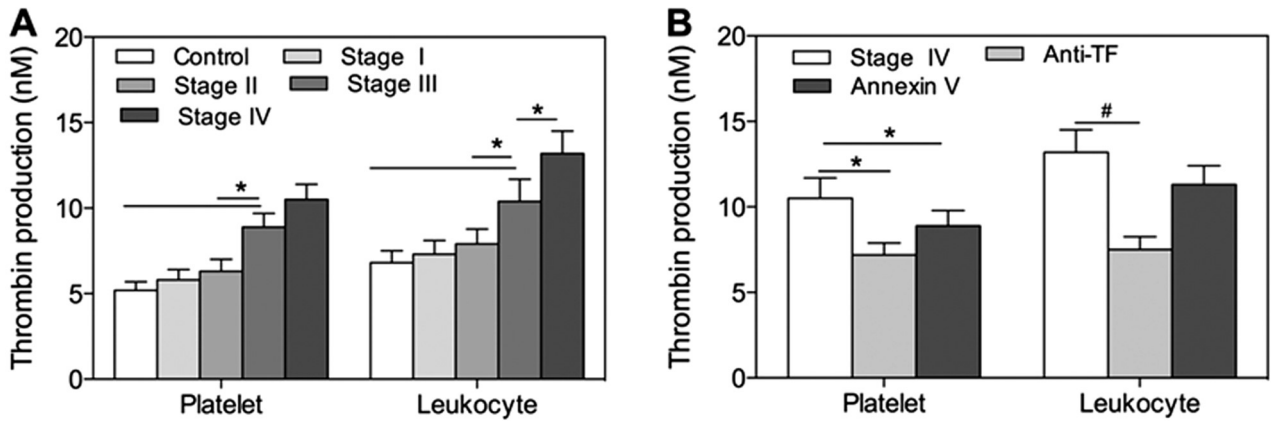


图 2 TF⁺ 血小板和白细胞的凝血酶生成实验(A)和抑制实验(B)

Fig.2 Formation(A) and Inhibition(B) assays of thrombin production of TF⁺ platelet/leukocyte

Note: Data are displayed as mean± SD. *P<0.05, #P<0.01.

表 2 不同组的微粒在健康人的贫血小板血浆中的凝血酶生成实验

Table 2 Impact of MPs on thrombin generation in normal PPP

	Control	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
Lagtime (min)	8.1± 0.8	7.8± 1.2	7.6± 0.8	5.2± 0.8*	2.3± 0.7*#
tt-Peak (min)	13.3± 1.5	12.3± 1.1	9.4± 1.0	7.0± 1.2*	3.2± 0.3*#
Peak (nM)	143± 12	153± 12	178± 12	223± 15*	379± 15*#
MRI (nM/min)	31± 11	36± 10	98± 13	125± 16*	246± 15*#

Note: *P<0.05 vs Stage II, #P<0.05 vs Stage III.

表 3 胃癌 IV 患者 TF⁺ MPs 加入抗组织因子抗体 / 膜联蛋白 V 对微粒凝血酶生成实验的影响

Table 3 Effect of anti-TF antibody or Annexin V on the generation of thrombin in the presence of MPs

	Lag-time(min)	tt-Peak (min)	Peak (nM)	MRI(nM/min)
Stage IV	2.3± 0.7	3.2± 0.3	379± 15	246± 15
Add anti-TF antibody	9.3± 1.1*	12.2± 1.0*	99± 11*	30± 12*
Add Annexin V	7.9± 0.8	8.3± 0.7	246± 20	145± 15

Note: *P<0.05 vs Stage IV.

2.5 胃癌 III 期患者根治性 / 非根治性手术对 TF⁺ 细胞 / 微粒数量的影响

通过前期的实验结果可以得出 TF⁺ 血小板、白细胞和微粒在进展期胃癌患者高凝状态中起到重要的作用。进一步研究胃癌患者根治性手术切除是否能够降低 TF⁺ 细胞 / 微粒数量。我

们选用胃癌 III 期患者,术后两周且在化疗之前,检测 TF⁺ 细胞和微粒的数量变化。结果如表 4 所示,患者根治性治疗术后 TF⁺ 血小板、中性粒细胞、单核细胞和微粒明显低于治疗之前,但是仍然高于健康组。非根治性术后患者的 TF⁺ 血小板、中性粒细胞、单核细胞和微粒有下降趋势,但并不明显。

表 4 III 期胃癌患者根治性 / 非根治性手术治疗对 TF⁺ MPs 数量的影响

Table 4 The counts of TF⁺ MPs in stage III patients with radical resection/non- radical resection

	Control	Radical resection		Non- radical resection	
		Pre-surgery	Post-surgery	Pre-surgery	Post-surgery
TF ⁺ MPs (/ μ L)	424± 237	736± 231*	512± 256*#	823± 357*	803± 362*
TF ⁺ PLT (%)	3.1± 0.4	6.2± 0.5*	4.8± 0.4*#	6.5± 0.7*	6.1± 0.6*
TF ⁺ PMN (%)	2.0± 0.2	4.2± 0.4*	3.1± 0.2*#	4.7± 0.5*	4.1± 0.4*
TF ⁺ LYM (%)	1.4± 0.4	2.4± 0.4	2.3± 0.3	2.6± 0.5	2.5± 0.4
TF ⁺ MNC (%)	5.5± 0.5	11.6± 3.1*	7.4± 0.8*#	12.2± 1.1*	10.9± 1.1*

Note: *P<0.05 vs control group, #P<0.05 vs pre-surgery group; PLT: platelets; PMN: neutrophil; LYM: lymphocyte;

MNC: mononuclear cell.

3 讨论

既往的研究显示胃癌患者血浆中的血小板激活的标志物如血小板因子 4、血小板反应蛋白增多^[16,17]。血小板可以保护肿

瘤细胞免受宿主免疫系统的攻击,而且激活的血小板释放的促血管再生的因子可以促进肿瘤血管的再生,从而引起癌症的进展和远端转移^[18,19]。我们发现胃癌 III/IV 期患者 TF^+ 血小板数量增多,这可能与患者体内的多种因素有关,比如肿瘤细胞分泌癌性促凝物可以直接激活血小板,患者体内的炎症细胞分泌肿瘤坏死因子和白介素也可以激活血小板^[20]。激活的血小板通过表面表达的 TF 增加凝血酶的生成量增加胃癌患者的凝血活性,此外,TF 的增多与癌症的转移和肿瘤的血管再生有关^[21]。进展期胃癌患者血浆中的血小板计数明显高于胃癌 I 期和 II/I-II 期的患者。由此可见,进展期胃癌患者进行抗 TF 和抗血小板治疗可能对于控制患者的病情有效,但是还需要进一步的研究。

胃癌患者肿瘤相关性的中性粒细胞和单核细胞在癌组织中明显增多,并且与癌症进展有关^[22,23]。我们的结果显示进展期胃癌患者血浆中 TF^+ 中性粒细胞和单核细胞增多,说明中性粒细胞和单核细胞激活增多,提示炎症过程参与胃癌患者的病情进展。此外,中性粒细胞和单核细胞通过表面增多的 TF,增加凝血酶的生成,促进胃癌的高凝状态。活化的白细胞还可以通过血小板和内皮细胞黏附分子相互作用,聚集在血栓形成的位置,参与癌症患者血栓的生成和扩大^[24]。单核细胞是血管内 TF 的主要来源^[25],正常情况下,TF 表达水平很低,在受到刺激或凋亡,TF 外翻并且活性增多,从而增加凝血酶的生成^[26]。我们发现 TF^+ 中性粒细胞的比例明显小于单核细胞,可能是因为血管内中性粒细胞表面的 TF 也是来源于单核细胞,通过微粒介导 TF 从单核细胞转移到中性粒细胞表面^[27]。

本研究中,胃癌患者 TF^+ 的微粒数量与病情的进展有关,III/IV 期患者血浆中 TF^+ 的微粒数量明显高于胃癌 I/II 期和健康对照组,与 Hernandez 等人的研究结果相似,即胃癌患者 TF^+ 微粒数升高^[28]。此外, TF^+ 的微粒可以增加凝血酶的生成速度和生成总量,加入抗 TF 抗体明显降低微粒的凝血酶生成速度和生成量。然而,加入膜连蛋白 V 抑制 PS 后,微粒的凝血酶生成速度和总量并没有明显降低,说明 PS 在胃癌患者凝血酶生成中的作用有限。胃癌患者血浆中微粒生成的凝血酶量要明显高于血小板和白细胞,原因可能是血浆中的微粒不仅仅来源于血小板^[14],还来源于癌症细胞^[29],血小板源性微粒以及癌症细胞源性的微粒的促凝活性均高于血小板癌细胞本身^[30]。

既往的研究显示癌症患者静脉血栓发生率在手术后明显降低^[31]。本研究中,胃癌 III 期患者根治性手术治疗后 TF^+ 微粒、血小板、中性粒细胞和单核细胞数量相比于术前明显下降。然而,非根治性手术治疗后 TF^+ 微粒、血小板、中性粒细胞和单核细胞数量相比于术前下降并不明显。根治性手术和非根治性手术后 TF^+ 微粒和细胞数虽然下降,但是仍然明显高于健康人,腹腔内化疗、药物性预防血栓、输血、手术时常、炎症、未切净的肿块都是导致术后血栓形成的原因^[32-34]。我们分析比较了根治性手术组合非根治性手术组这些因素上的差距,发现有肿瘤残余、手术时间长和腹腔内化疗可能是非根治性手术组患者术后 TF^+ 微粒和细胞数量下降不明显的原因。

总之,本实验证明胃癌 III/IV 患者血浆中 TF 阳性的血小板、白细胞以及 TF^+ 的微粒数量高于胃癌 I/II 期患者和健康人,并且 TF^+ 细胞和微粒通过增加凝血酶的生成量和生成速度增

加胃癌患者的凝血活性。根治性手术术后 TF^+ 细胞和微粒的数量降低,而非根治性手术术后 TF^+ 细胞和微粒数量却下降不明显。由于癌症患者形成血栓的风险和出血的风险同时存在,因此癌症患者血栓的预防治疗一直是个难题。本研究结果提示对胃癌 III/IV 患者常规应用抗血小板治疗之外,抗凝血酶和抗组织因子同样可以在预防血栓中发挥重要的作用,但还需要进一步的研究。

参考文献(References)

- [1] Repetto O, De Re V. Coagulation and fibrinolysis in gastric cancer[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2017, 1404(1): 27-48
- [2] Fuentes HE, Oramas DM, Paz LH, et al. Venous Thromboembolism Is an Independent Predictor of Mortality Among Patients with Gastric Cancer[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2017[Epub ahead of print]
- [3] Wang J, Zhu C. Anticoagulation in combination with antiangiogenesis and chemotherapy for cancer patients: evidence and hypothesis [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 4737-4746
- [4] Grover SP, Mackman N. Tissue Factor: An Essential Mediator of Hemostasis and Trigger of Thrombosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(4): 709-725
- [5] Åberg M, Eriksson O, Siegbahn A. Tissue Factor Noncoagulant Signaling: Mechanisms and Implications for Cell Migration and Apoptosis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2015, 41(7): 691-699
- [6] Lo L, Valentine H, Harrison J, et al. Tissue factor expression in the metaplasia-adenoma-carcinoma sequence of gastric cancer in a European population[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(7): 1125-1130
- [7] Yamashita H, Kitayama J, Ishikawa M, et al. Tissue factor expression is a clinical indicator of lymphatic metastasis and poor prognosis in gastric cancer with intestinal phenotype[J]. *J Surg Oncol*, 2007, 95(4): 324-331
- [8] Andrea N, Ansell J. Management of thrombosis in the cancer patient [J]. *J Support Oncol*, 2003, 1(4): 235-238
- [9] Mooberry MJ, Key NS. Microparticle analysis in disorders of hemostasis and thrombosis[J]. *Cytometry A*, 2016, 89(2): 111-122
- [10] Falanga A, Russo L, Milesi V. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 118: 79-83
- [11] Mege D, Panicot-Dubois L, Dubois C. Tumor-Derived Microparticles to Monitor Colorectal Cancer Evolution[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1765: 271-277
- [12] Thaler J, Koder S, Kornek G, et al. Microparticle-associated tissue factor activity in patients with metastatic pancreatic cancer and its effect on fibrin clot formation[J]. *Transl Res*, 2014, 163(2): 145-150
- [13] Baran J, Baj-Krzyworzeka M, Weglarczyk K, et al. Circulating tumour-derived microvesicles in plasma of gastric cancer patients [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(6): 841-850
- [14] Kim HK, Song KS, Park YS, et al. Elevated levels of circulating platelet microparticles, VEGF, IL-6 and RANTES in patients with gastric cancer: possible role of a metastasis predictor[J]. *Eur J Cancer*, 2003, 39(2): 184-191
- [15] Gerotziakas GT, Depasse F, Busson J, et al. Towards a standardization of thrombin generation assessment: the influence of tissue factor, platelets and phospholipids concentration on the normal values of Thrombogram-Thrombinoscope assay[J]. *Thromb J*, 2005, 3: 16

- [16] Yun ZY, Li N, Zhang X. Mean platelet volume, platelet distribution width and carcinoembryonic antigen to discriminate gastric cancer from gastric ulcer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37): 62600-62605
- [17] Matowicka-Karna J, Kamocki Z, Kemon H. Assessment of platelet activation and phagocytic activity in gastric cancer patients[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2013, 4(1): 12-17
- [18] Da Silva-Junior IA, Dalmaso B, Herbst S, et al. Platelet-Activating Factor Receptor Ligands Protect Tumor Cells from Radiation-Induced Cell Death[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 10
- [19] Tesfamariam B. Involvement of platelets in tumor cell metastasis[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 157: 112-119
- [20] Bromberg ME, Cappello M. Cancer and blood coagulation: molecular aspects[J]. *Cancer J Sci Am*, 1999, 5(3): 132-138
- [21] Tseng JC, Chang LC, Jiang BY, et al. Elevated circulating levels of tissue factor-positive microvesicles are associated with distant metastasis in lung cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(1): 61-67
- [22] Zhang H, Liu H, Shen Z, et al. Tumor-infiltrating Neutrophils is Prognostic and Predictive for Postoperative Adjuvant Chemotherapy Benefit in Patients With Gastric Cancer [J]. *Ann Surg*, 2018, 267(2): 311-318
- [23] Park JY, Sung JY, Lee J, et al. Polarized CD163+ tumor-associated macrophages are associated with increased angiogenesis and CXCL12 expression in gastric cancer[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016, 40(3): 357-365
- [24] Swystun LL, Liaw PC. The role of leukocytes in thrombosis [J]. *Blood*, 2016, 128(6): 753-762
- [25] Stojkovic S, Thulin Å, Hell L, et al. IL-33 stimulates the release of procoagulant microvesicles from human monocytes and differentially increases tissue factor in human monocyte subsets [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(7): 1379-1390
- [26] Tripisciano C, Weiss R, Eichhorn T, et al. Different Potential of Extracellular Vesicles to Support Thrombin Generation: Contributions of Phosphatidylserine, Tissue Factor, and Cellular Origin[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6522
- [27] Egorina EM, Sovershaev MA, Olsen JO, et al. Granulocytes do not express but acquire monocyte-derived tissue factor in whole blood: evidence for a direct transfer[J]. *Blood*, 2008, 111(3): 1208-1216
- [28] Hernández C, Orbe J, Roncal C, et al. Tissue factor expressed by microparticles is associated with mortality but not with thrombosis in cancer patients[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 110(3): 598-608
- [29] Baran J, Baj-Krzyworzeka M, Weglarczyk K, et al. Circulating tumour-derived microvesicles in plasma of gastric cancer patients [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(6): 841-850
- [30] Rousseau A, Van Dreden P, Khaterchi A, et al. Procoagulant microparticles derived from cancer cells have determinant role in the hypercoagulable state associated with cancer [J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(6): 1793-1800
- [31] White RH, Chew H, Wun T. Targeting patients for anticoagulant prophylaxis trials in patients with cancer: who is at highest risk? [J]. *Thromb Res*, 2007, 120(Suppl 2): S29-S40
- [32] Jeong O, Ryu SY, Park YK, et al. The effect of low molecular weight heparin thromboprophylaxis on bleeding complications after gastric cancer surgery[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(9): 2363-2369
- [33] Mita K, Ito H, Murabayashi R, et al. Postoperative bleeding complications after gastric cancer surgery in patients receiving anticoagulation and/or antiplatelet agents [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(12): 3745-3752
- [34] Xenos ES, Vargas HD, Davenport DL. Association of blood transfusion and venous thromboembolism after colorectal cancer resection [J]. *Thromb Res*, 2012, 129(5): 568-572

(上接第 4109 页)

- [21] Tangjitgamol S, Katanyoo K, Laopaiboon M, et al. Adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiation for locally advanced cervical cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (12): D10401
- [22] Papadia A, Bellati F, Bogani G, et al. When Does Neoadjuvant Chemotherapy Really Avoid Radiotherapy? Clinical Predictors of Adjuvant Radiotherapy in Cervical Cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22 Suppl 3: S944-S951
- [23] Gong L, Zhang J W, Yin R T, et al. Safety and Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Radical Surgery Alone in Locally Advanced Cervical Cancer Patients[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(4): 722-728
- [24] Guo L, Liu X, Wang L, et al. Outcome of international Federation of gynecology and obstetrics stage IIb cervical cancer from 2003 to 2012: an evaluation of treatments and prognosis: a retrospective study [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(5): 910-918
- [25] Siesto G, Romano F, Accardi A, et al. Robotic Surgery in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy: Survival Outcomes[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(3): 521-527
- [26] Wang T, Liu Z, Shi F, et al. Pin1 modulates chemo-resistance by up-regulating FoxM1 and the involvements of Wnt/beta-catenin signaling pathway in cervical cancer [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 413(1-2): 179-187
- [27] Drozd E, Krzyszton-Russjan J, Marczevska J, et al. Up-regulation of glutathione-related genes, enzyme activities and transport proteins in human cervical cancer cells treated with doxorubicin [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 397-406
- [28] Marchetti C, De Felice F, Di Pinto A, et al. Survival Nomograms After Curative Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Surgery for Stage IB2-IIIB Cervical Cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2017
- [29] Ye Q, Yuan H X, Chen H L. Responsiveness of neoadjuvant chemotherapy before surgery predicts favorable prognosis for cervical cancer patients: a meta-analysis [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(11): 1887-1898
- [30] Gadducci A, Barsotti C, Lalisca C, et al. Dose-dense Paclitaxel and Carboplatin-based Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery or Concurrent Chemo-radiotherapy in Cervical Cancer: a Preliminary Analysis[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(3): 1249-1255