

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.05.021

非小细胞肺癌患者血液高凝状态的临床调查 *

韩啸东^{1,2} 张 侠^{1Δ} 刘 畅¹ 阮新建¹ 王 莉¹ 杨国旺³ 李 全⁴ 贾立群⁵
王 静^{1,2} 武红霞^{1,2} 徐 勇¹ 曲泽睿^{1,2} 张立侠⁶

(1 北京军区总医院肿瘤内科诊治中心 北京 100007; 2 山西医科大学第二临床医学院 山西 太原 030001;
3 首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科 北京 100010; 4 北京中医药大学第三附属医院肿瘤科 北京 100029;
5 中日友好医院中西医结合肿瘤内科 北京 100029; 6 天津市武清区人民医院 天津 301700)

摘要 目的:调查影响非小细胞肺癌患者高凝状态的临床相关因素。**方法:**对 2011 年 3 月至 2012 年 11 月入住北京军区总医院肿瘤科的 195 例非小细胞肺癌患者的高凝状态特征进行调查,并分析其与临床相关因素如年龄、性别、病理特征、ECOG 评分、中心静脉置管、化疗、放疗、临床分期和合并疾病的关系。**结果:**195 例 NSCLC 患者中,170 例(87%)出现不同程度的凝血指标异常,42 例(21.5%)出现 PLT 升高,78 例(40%)出现 FIB 升高,12 例(6.2%)出现 TT 延长,45 例出现(23.1%)PT 缩短,60 例出现(30.8%)D-D 升高,15 例出现(7.7%)APTT 缩短。NSCLC 患者的高凝状态与其年龄、放疗、中心静脉置管均无关($P>0.05$)。而男性 TT 值显著高于女性,腺癌 NSCLC 患者 FIB 值显著高于鳞癌和其它类型 NSCLC 患者,ECOG ≤ 2 的 NSCLC 患者 PT、FIB 的水平显著高于 ECOG >2 者,接受化疗的 NSCLC 患者 APTT、PT 水平均显著低于未化疗者,III~IV 期 NSCLC 患者 FIB 水平显著高于 I~II 期 NSCLC 患者,合并其它疾病的 NSCLC 患者 TT、PT 水平均显著低于无合并疾病者($P<0.05$)。**结论:**NSCLC 患者易发生高凝状态,可能与其性别、病理类型、ECOG 评分、化疗、临床分期及合并疾病有关,如何进行抗凝治疗以改善患者的生存质量还需要进一步研究。

关键词:非小细胞肺癌;高凝状态;静脉血栓

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)05-882-05

Clinical Investigation of Hypercoagulable State of Patients with Non-small Cell Lung Cancer*

HAN Xiao-dong^{1,2}, ZHANG Xia^{1Δ}, LIU Chang¹, RUAN Xin-jian¹, WANG Li¹, YANG Guo-wang³, LI Tong⁴, JIA Li-qun⁵, WANG Jing¹,
WU Hong-xia¹, XU Yong¹, QU Ze-ru^{1,2}, ZHANG Li-xia⁶

(1 Diagnosis and Treatment Center of Department of Oncology General Hospital of Beijing Military Region Beijing, 100007, China;
2 Shanxi Medical University Second Clinical College Taiyuan Shanxi Province, 030001, China; 3 Department of Oncology, Beijing Hospital of TCM, Beijing, 100010, China; 4 Department of Oncology, The Third Affiliated Hospital to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China; 5 Oncology Department, China-Japan Friendship Hospital, Beijing, 100029, China;
6 People's Hospital of Wuqing District Tianjin, 301700, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical characteristics and influencing factors of non-small cell lung cancer with hypercoagulability. **Methods:** A total of 195 cases of non-small cell lung cancer patients with hypercoagulability admitted in Beijing Military Region Oncology from March 2011 and Nov 2012 were investigated and the relationship between clinical factors, including age, gender, pathological, ECOG performance, central venous catheters, chemotherapy, radiotherapy, clinical stage as well as merger disease, and hypercoagulability of non-small cell lung cancer patients were analyzed. **Results:** Among 195 non small cell lung cancer patients, 170 (85%) cases had abnormal hypercoagulable indicators, PLT elevated were found in 42 patients (21.5%), FIB increased in 78 cases (40%), TT extended in 12 cases (6.2%), PT shortened in 45 cases (23.1%) again, D-D increased in 60 cases (30.8%), and APTT reduced in 15 cases (7.7%). No significant difference was observed among the age, radiotherapy, central venous catheters and hypercoagulable state of NSCLC patients ($P>0.05$). But the male group had higher level of TT than female group, the Adenocarcinoma group had higher level of FIB than Squamous and others group, ECOG ≤ 2 group had higher level of PT and FIB than ECOG >2 groups, the level of APTT and PT of Chemotherapy group were lower than those of non-chemotherapy group, stage III~IV had higher levels of FIB than those in stage I~II NSCLC patients, the TT, PT levels of non-complications group were lower than those of each complications group ($P<0.05$). **Conclusion:** Patients with NSCLC were susceptible to hypercoagulable state, which may be related with the gender, ECOG performance, chemotherapy, clinical stage and merger disease. How to use the anticoagulant therapy and improve the quality of life of NSCLC should be further researched.

Key words: Non-small cell lung cancer; Hypercoagulability; Venous thrombosis

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)05-882-05

* 基金项目:首都医学发展科研基金(首发基金联合攻关项目)(SF-2009-I-14)

作者简介:韩啸东(1987-),男,硕士研究生,主要研究方向:恶性肿瘤血液高凝状态

Δ 通讯作者:张侠, E-mail:zxlc@hotmail.com

(收稿日期:2014-07-22 接受日期:2014-08-17)

前言

高凝状态(hyper-coagulable state, HCS)是由多种病理因素引起的凝血与抗凝血系统、纤溶系统平衡失调,血液粘滞性增高,有利于血栓形成的一种病理生理状态^[1,2]。近年来,有关肺癌伴发深静脉血栓的报道逐渐增多,非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)患者深静脉血栓(Venous thromboembolism, VTE)的发生率为 13.6%,男性、癌症晚期均是发生 VTE 的独立危险因素^[3]。恶性肿瘤高凝状态越来越受到临床重视,但到目前为止,对恶性肿瘤高凝状态的高级别研究仍较少,本研究拟对 195 例 NSCLC 患者的高凝状态进行临床调查,以期有助于改善 NSCLC 伴发 VTE 患者的预后,提高其生活质量。

1 资料与方法

1.1 病例纳入标准

1.1.1 非小细胞肺癌的诊断 通过影像学、病理学、细胞学诊断确诊的腺癌、鳞癌及大细胞癌的患者。

1.1.2 肺栓塞的诊断标准 ①在临床实践中 CT 血管造影术已成为可疑 PE 患者肺血管系统成像的首选方法;②通气/灌注显像(V/Q 显像)阳性者能确诊高临床可能性 PE 患者,而灌注扫描正常可排除 PE;③肺动脉造影具有良好的敏感性及特异性,可以发现肺动脉亚段内 1-2 mm 的小血栓,是诊断或排除 PE 的金标准^[4]。

1.1.3 深静脉血栓形成的诊断标准 根据影像学检查(包括下肢多普勒超声、螺旋 CT 或静脉造影)、D-二聚体检测以及患者临床表现(小腿疼痛和/或无力、肿胀、皮肤温度升高、浅静脉扩张,严重者可出现紫绀现象、咳嗽或胸痛)^[5]。

1.2 数据收集

按患者的一般临床体征记录观察表,记录入选患者的凝血指标,包括血小板(platelet, PLT)、部分活化凝血活酶时间(activated coagulation time of whole blood, APTT)、血浆凝血酶原时间(plasma prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)和纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、D-二聚体(D-Dimer, D-D)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 for windows 统计软件对所有入选患者的临床资料及凝血指标进行统计分析,计量资料统一采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各凝血指标采用单样本 t 检验,两组间比较采用两独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,等级资料采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

195 例 NSCLC 患者中,PLT 高于正常上限者 42 例(21.5%),FIB 升高者有 78 例(40%),TT 延长者有 12 例(6.2%),PT 缩短者有 45 例(23.1%),D-D 升高者有 100 例(51.3%),APTT 缩短者有 15 例(7.7%)。对 195 例患者各凝血指标进行单样本 t 检验,PLT 为 $235.76 \times 10^9/L$ (95%CI 221.03~250.49 $\times 10^9/L$),FIB 为 3.77g/L (95%CI 3.56~3.99 g/L),TT 为 13.55s (95%CI 13.22~13.87 s),PT 为 12.29 s (95%CI 10.85~13.73 s),DD 为 0.624 mg/L (95%CI 0.452~0.797 mg/L),APTT 为 30.19 s (95%CI 29.48~30.9 s)。195 例患者各凝血指标中位值 PLT 为 $219 \times 10^9/L$,FIB 为 3.6 g/L,TT 为 13.4 s,PT 为 10.8 s,D-D 为 0.341 mg/L,APTT 为 29.7s。

2.1 NSCLC 患者高凝状态与年龄的关系

按照 NSCLC 患者的年龄将患者分为 20~40 岁组、41~60 岁组和 >60 岁组,各组之间 PLT、APTT、TT、PT、FIB、DD 水平比较均无统计学差异($P > 0.05$)。

表 1 NSCLC 患者的高凝状态与年龄的关系($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The relationship between hypercoagulable state indicators and age of NSCLC patients($\bar{x} \pm s$)

Group	Number	PLT	APTT	TT	PT	FIB	D-D
20-40	5	414.50 $\pm$ 215.69	28.03 $\pm$ 4.08	11.57 $\pm$ 1.38	11.00 $\pm$ 1.25	6.73 $\pm$ 2.45	0.84 $\pm$ 1.33
41-60	81	253.94 $\pm$ 107.00	31.61 $\pm$ 6.25	12.62 $\pm$ 1.23	11.25 $\pm$ 2.75	4.03 $\pm$ 1.34	0.89 $\pm$ 2.13*
>60	109	267.82 $\pm$ 120.40	30.30 $\pm$ 5.06	12.73 $\pm$ 1.89	13.55 $\pm$ 1.53	4.21 $\pm$ 1.46	0.86 $\pm$ 1.00*
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 NSCLC 患者高凝状态与性别的关系

如表 2 所示,按照患者性别将其分为男性组和女性组,两组 PLT、APTT、PT、FIB、D-D 水平比较均无统计学差异($P > 0.05$)。

但男性 NSCLC 患者值显著高于女性,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 NSCLC 患者高凝状态与性别的关系($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The relationship between hypercoagulable state indicators and Gender of NSCLC patients($\bar{x} \pm s$)

Group	Number	PLT	APTT	TT	PT	FIB	D-D
Male	124	231.64 $\pm$ 104.88	30.63 $\pm$ 5.25	15.47 $\pm$ 1.76*	12.61 $\pm$ 6.94	3.61 $\pm$ 1.38	0.52 $\pm$ 1.22
Female	71	242.96 $\pm$ 103.53	29.43 $\pm$ 4.59	13.69 $\pm$ 1.16	11.73 $\pm$ 6.29	4.06 $\pm$ 1.74	0.81 $\pm$ 1.22
P		>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:* $P < 0.05$ 与女性相比较。

Note: * $P < 0.05$ Compared with female group.

2.3 NSCLC 患者高凝状态与病理类型的关系

统计学差异($P>0.05$),但腺癌组 FIB 值高于鳞癌和其它类型组,

如表 3 所示,按照患者的病理类型将其分为腺癌组、鳞癌组和其它类型组,两组 PLT、APTT、TT、PT、D-D 水平比较均无

差异有统计学意义($P<0.05$)。表 3 NSCLC 患者高凝状态与病理类型的关系($\bar{x} \pm s$)Table 3 The relationship between hypercoagulable state indicators and pathology of NSCLC patients($\bar{x} \pm s$)

Group	Number	PLT	APTT	TT	PT	FIB	D-D
Adenocarcinoma	135	274.85± 129.45	30.98± 6.12	12.72± 1.51	13.14± 12.01	4.07± 1.57	0.84± 1.05
Squamous	41	242.88± 91.91	30.47± 3.98	12.68± 1.77	11.25± 2.75	3.12± 1.30*	0.84± 2.08*
Others	19	243.37± 57.88	29.37± 3.00	12.35± 2.57	13.66± 12.01	3.33± 1.30*	0.86± 1.00*
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

注:* $P<0.05$ 与腺癌比较。Note: * $P<0.05$ Compared with Adenocarcinoma group.

2.4 NSCLC 患者高凝状态与 ECOG 评分的关系

统计学差异 ($P>0.05$), 但 ECOG≤ 2 组 PT、FIB 的水平显著高于

如表 4 所示,按照患者的 ECOG 评分将其分为 ECOG≤ 2 组和 ECOG>2 组,两组 PLT、APTT、TT、D-D 水平比较均无统

差异有统计学意义($P<0.05$)。表 4 NSCLC 患者高凝状态与 ECOG 评分的关系($\bar{x} \pm s$)Table 4 The relationship between hypercoagulable state indicators and ECOG performance score of NSCLC patients($\bar{x} \pm s$)

Group	Number	PLT	APTT	TT	PT	FIB	D-D
ECOG≤ 2	90	252.12± 114.36	30.50± 3.68	12.89± 1.33	14.32± 1.90	3.78± 1.12	0.64± 1.56
ECOG>2	105	272.94± 120.07	30.87± 6.51	12.52± 1.89	10.70± 1.00*	4.49± 1.61*	0.99± 1.14
P		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05

注:* $P<0.05$ 与 ECOG≤ 2 组比较。Note: * $P<0.05$ Compared with ECOG≤ 2 group.

2.5 NSCLC 患者高凝状态与中心静脉置管的关系

组和非留置组,两组 PLT、APTT、TT、PT、FIB、D-D 水平比较均

如表 5 所示,按照患者是否行中心静脉置管将其分为留置

无统计学差异($P>0.05$)。表 5 NSCLC 患者高凝状态与中心静脉置管的关系($\bar{x} \pm s$)Table 5 The relationship between hypercoagulable state indicators and central venous catheters of NSCLC patients($\bar{x} \pm s$)

Group	Number	PLT	APTT	TT	PT	FIB	D-D
Yes	82	275.52± 112.94	30.75± 5.86	12.41± 2.06	14.58± 6.87	4.23± 1.24	0.66± 0.76
No	113	258.77± 120.17	30.70± 5.33	12.80± 1.46	11.94± 5.80	4.18± 1.56	0.94± 1.54
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.6 NSCLC 患者高凝状态与化疗的关系

差异($P>0.05$),但化疗组 APTT、PT 水平均显著低于非化疗组,

如表 6 所示,按照患者是否行化疗将其分为化疗组和非化疗组,两组 PLT、APTT、TT、PT、FIB、D-D 水平比较均无统计学

差异有统计学意义($P<0.05$)。表 6 NSCLC 患者高凝状态与化疗的关系($\bar{x} \pm s$)Table 6 The relationship between hypercoagulable state indicators and chemotherapy of NSCLC patients($\bar{x} \pm s$)

Group	Number	PLT	APTT	TT	PT	FIB	D-D
Yes	85	279.76± 110.34	30.15± 3.96*	12.65± 1.53	10.71± 1.00*	4.11± 1.27	0.76± 1.45
No	110	249.98± 123.14	31.23± 6.57	12.69± 1.82	14.69± 1.59	4.49± 1.61	0.93± 1.21
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

注:* $P<0.05$ 与非化疗组比较。Note: * $P<0.05$ Compared with non chemotherapy group.

2.7 NSCLC 患者高凝状态与放疗的关系

如表 7 所示,按照患者是否行放疗将其分为放疗组和非放

疗组,两组 PLT、APTT、TT、PT、FIB、D-D 水平比较均无统计学差异($P>0.05$)。

表 7 NSCLC 患者高凝状态与放疗的关系($\bar{x} \pm s$)Table 7 The relationship between hypercoagulable state indicators and radiotherapy of NSCLC patients($\bar{x} \pm s$)

Group	Number	PLT	APTT	TT	PT	FIB	D-D
Yes	29	242.14 $\pm$ 81.39	30.59 $\pm$ 2.63	13.11 $\pm$ 1.69	10.82 $\pm$ 0.95	4.38 $\pm$ 2.71	0.48 $\pm$ 0.23
No	166	265.89 $\pm$ 120.21	30.72 $\pm$ 5.66	12.64 $\pm$ 1.68	12.95 $\pm$ 1.13	4.18 $\pm$ 1.33	0.87 $\pm$ 1.38
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.8 NSCLC 患者高凝状态与临床分期的关系

如表 8 所示,III~IV 期 NSCLC 患者 FIB 水平显著高于 I

~II 期 NSCLC 患者,差异有统计学意义($P<0.05$),两组 PLT、APTT、TT、PT、D-D 水平比较均无统计学差异($P>0.05$)。

表 8 NSCLC 患者高凝状态与临床分期的关系($\bar{x} \pm s$)Table 8 The relationship between hypercoagulable state indicators and clinical stage of NSCLC patients($\bar{x} \pm s$)

Group	Number	PLT	APTT	TT	PT	FIB	D-D
I + II	19	217.08 $\pm$ 97.37	28.68 $\pm$ 2.89	12.73 $\pm$ 1.36	10.13 $\pm$ 0.66	3.66 $\pm$ 1.04	0.45 $\pm$ 0.27
III	48	267.52 $\pm$ 127.37	30.79 $\pm$ 6.68	12.57 $\pm$ 1.35	12.53 $\pm$ 8.50	4.35 $\pm$ 1.49*	0.77 $\pm$ 0.84
IV	128	267.76 $\pm$ 116.30	30.85 $\pm$ 5.24	12.70 $\pm$ 1.82	13.14 $\pm$ 11.86	5.20 $\pm$ 1.48*	0.91 $\pm$ 1.53
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

注:* $P<0.05$ 与 I ~ II 期比较。

Note: * $P<0.05$ Compared with I ~ II stage group.

2.9 NSCLC 患者高凝状态与合并疾病的关系

如表 9 所示,根据 NSCLC 患者的合并疾病分组,单纯合并糖尿病、高血压、高脂血症冠心病以及合并两种以上疾病的

NSCLC 患者 TT、PT 水平均显著低于无合并疾病组($P<0.05$);而各组 NSCLC 患者 PLT、APTT、FIB、D-D 水平比较均无统计学差异($P>0.05$)。

表 9 NSCLC 患者高凝状态与合并疾病的关系($\bar{x} \pm s$)Table 9 The relationship between hypercoagulable state indicators and merger disease of NSCLC patients($\bar{x} \pm s$)

Group	Number	PLT	APTT	TT	PT	FIB	D-D
Diabetes Mellitus	10	283.33 $\pm$ 129.61	30.33 $\pm$ 3.24	12.68 $\pm$ 1.05*	10.67 $\pm$ 1.08*	4.37 $\pm$ 0.81	0.60 $\pm$ 0.45
Hypertension	19	232.06 $\pm$ 71.61	28.5 $\pm$ 6.37	12.89 $\pm$ 1.67*	11.01 $\pm$ 1.22*	4.26 $\pm$ 0.43	0.56 $\pm$ 0.69
Hyperlipemia	4	212.00 $\pm$ 42.910	28.67 $\pm$ 1.98	11.56 $\pm$ 2.56*	10.56 $\pm$ 1.77*	3.91 $\pm$ 0.92	0.75 $\pm$ 0.35
Coronary Disease	5	220.00 $\pm$ 54.73	28.05 $\pm$ 3.78	12.09 $\pm$ 1.98*	12.00 $\pm$ 1.22*	4.37 $\pm$ 0.75	0.57 $\pm$ 0.49
Two or more disease	57	259.87 $\pm$ 117.78	27.89 $\pm$ 5.46	13.01 $\pm$ 1.87*	11.23 $\pm$ 1.62*	4.27 $\pm$ 0.72	0.56 $\pm$ 0.28
No	100	266.33 $\pm$ 119.45	29.07 $\pm$ 2.45	13.76 $\pm$ 2.01	12.37 $\pm$ 1.58	4.07 $\pm$ 0.59	0.49 $\pm$ 0.38
P		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

注:* $P<0.05$ 与无合并疾病组比较。

Note: * $P<0.05$ Compared with non complications group.

3 讨论

恶性肿瘤与凝血功能之间存在一定的关系^[6],癌症患者容易伴发 VTE,其机制为血液系统的改变,主要包括以下三个方面:①血液成分异常:肿瘤细胞产生促凝物质或分泌细胞因子,单核-巨噬细胞、血小板相互作用,激活凝血和纤溶系统,最具有特征的是肿瘤前凝血物质和细胞因子;②管壁损伤:肿瘤压迫血管使管腔狭窄,使血液在管壁中产生涡流;血液粘滞性增高,有利于血栓形成;③血管内皮损伤:肿瘤细胞趋化活化的单细

胞穿过胶原膜和单层内皮细胞以及血管壁,通过释放组织因子、损伤血管内皮因子导致血小板和白细胞的粘附并激活凝血系统,形成血栓。FIB 以及血浆凝血蛋白在损伤的静脉血管管壁上粘附聚集,与瘤细胞及促凝血物质的交互作用形成血栓^[7,8]。本研究共观察了 195 例 NSCLC 患者,有 170 例(87%)出现不同程度的凝血指标异常,9 例(5%)发生了 VTE。PT、APTT 和 FIB 是反应凝血系统的指标,D-D 是反应纤溶系统的指标,PT 和 APTT 缩短,TT、FIB 和 D-D 升高均提示高凝状态。本研究结果显示 FIB、TT 和 D-D 水平升高,PT 和 APTT 缩短,表明

NSCLC 患者存在凝血纤溶系统的异常。

FIB 是体内重要的凝血因子,由肝脏产生,被激活后转变为纤维蛋白多聚体,具有极强的交织网络功能,网络血细胞形成血块,又可与血小板膜表面糖蛋白结合而介导血小板聚集反应。姜正华等^[9]报道 ECOG>2 分的患者 FIB 水平高于 ECOG≤2 的 NSCLC 患者,与本研究的结果一致。Chew 等^[10]的一项关于肺癌与血液高凝状态的研究结果显示晚期肺癌患者 FIB 明显增高,表明晚期的肺癌患者更容易处于血液高凝状态,本研究也显示Ⅲ~Ⅳ期 NSCLC 患者 FIB 值高于Ⅰ~Ⅱ期 NSCLC 患者。此外,腺癌 FIB 水平高于鳞癌及其他病理类型,易发生高凝状态,这与肿瘤产生的黏液可能导致促凝血因子分泌增加有关。肿瘤细胞进入血液后与血管内皮细胞及血小板相互作用,释放生物活性物质,促使血小板激活;血小板还可分泌富组氨酸糖蛋白(HRG),HRG 有与 FIB 结合的作用,阻止 FIB 的降解,导致 FIB 升高^[11,12]。因此,血浆中 FIB 水平升高提示机体血栓形成的倾向,对高凝状态的诊断有很大帮助^[13]。

PT 是检测外源性凝血因子的一种过筛试验,也常用于口服抗凝药物的监控,PT 缩短常见于血液高凝状态、凝血酶原以及凝血因子缺乏、血栓性疾病等,血液循环中存在凝血因子 V 及 FIB 的抗体等常见于 PT 延长。APTT 是内源凝血系统较为常用的筛选试验,常用于监测肝素的剂量,其延长主要见于纤维蛋白原缺乏症,缩短提示高凝状态。TT 是检测凝血、抗凝及纤维蛋白溶解系统功能的一项指标,其延长提示纤溶亢进。有研究指出 APTT、PT 和 TT 在恶性肿瘤的阳性率可达 10%以上^[14],PT、TT、APTT 时间缩短见于血液高凝状态^[15]。本研究显示,ECOG>2 分的 NSCLC 患者 PT 水平低于 ECOG≤2 分的 NSCLC 患者,男性 TT 水平高于女性,无合并疾病组的 NSCLC 患者 TT、PT 水平低于各合并疾病组的 NSCLC 患者(单纯或两种以上组),接受化疗的 NSCLC 患者 PT 水平低于未接受化疗的 NSCLC 患者。关于 NSCLC 患者 PT、APTT、TT 水平的变化与其临床特征的相关性尚无统一的结论,可能与病例的选择、样本含量大小等因素相关,尚需要进一步研究探讨。

具有细胞毒性的化疗药物的摄入可以发生致栓效应,细胞毒性直接损伤血管内皮,降低纤溶活性,裂解释放出促凝血物质和组织因子产生高凝状态^[16]。本研究结果显示晚期 NSCLC 化疗后 PT 水平明显低于未接受化疗的患者,与 Blom JW^[17]等报道一致。与未接受化疗的 NSCLC 患者相比,接受化疗的 NSCLC 患者 VTE 发生风险增加 6.5 倍。

凝血功能障碍主要存在于晚期 NSCLC 患者,可能是肿瘤相关抗原和促凝血物质通过刺激巨噬细胞和 T 细胞释放出炎性介质,如白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α),粘附分子激活机体内血管内皮细胞、单核巨噬细胞和血小板的产生,为这些细胞与肿瘤细胞提供相互作用的介质,打破凝血与抗凝系统的平衡,加速了肿瘤细胞生长和转移^[18,19]。本研究显示无合并疾病的 NSCLC 患者 TT、PT 水平显著低于各合并疾病组(单纯或两种以上组),其发生 VTE 风险随并存疾病的增多而有增加的趋势,与文献^[20]中报道一致。在肿瘤治疗过程中,各种临床治疗手段,如手术、放疗、化疗、中心静脉置管、长期卧床等^[18-21],都可能对 NSCLC 患者的凝血系统造成影响,增加 VTE 的发生风险。

NSCLC 高凝状态可导致 VTE 形成,NSCLC 患者是否存在 VTE 与患者的预后紧密相关,对判断病情、疗效评估及预后发展均具有重要的临床应用价值。后续的研究需扩大样本继续探讨 NSCLC 高凝状态的治疗及预后。

参考文献(References)

- [1] Farge D, Durant C, Villiers S, et al. Lessons from French National Guidelines on the treatment of venous thrombosis and central venous catheter thrombosis in cancer patients [J]. *Thromb Res*, 2010, 125 (Suppl 2):S108-116
- [2] 张立侠, 张侠. 121 例肺癌血液高凝状态的临床研究 [J]. *医学综述*, 2012, 18(14): 2285-2288
Zhang Li-xia, Zhang Xia. Clinical Study on 121 Cases of Patients with Hypercoagulability of Lung Cancer [J]. *Medical Recapitulate*, 2012, 18(14): 2285-2288
- [3] Tagalakakis V. High risk of deep vein thrombosis in patients with non-small cell lung cancer: a cohort study of 493 patients [J]. *Thorac Oncol*, 2007, 2(8): 729-34
- [4] 宋浩明, 王乐民. 肺栓塞诊治进展 [J]. *国际心血管病杂志*, 2009, 36 (3): 129-135
Song Hao-ming, Wang Le-min. Diagnosis and treatment progress of pulmonary embolism[J]. *International Journal of Cardiovascular Disease*, 2009, 36(3): 129-135
- [5] 郭李龙, 李拥军. 深静脉血栓及其诊断 [J]. *中国实用内科杂志*, 2013, 33(5): 359-362
Guo Li-long, Li Yong-jun. Diagnosis of deep vein thrombosis[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2013, 33(5): 359-362
- [6] Nichols L, Saunders R, Knollmann FD. Causes of death of patients with lung cancer[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2012, 136(12): 1552-1557
- [7] Kessler CM. The link between cancer and venous thromboembolism: a review[J]. *Am J Clin Oncol*, 2009, 32(4 suppl): S3-7
- [8] Abhay RS, Alok AK. Cancer-associated thrombosis update [J]. *Haematology*, 2011, 1(2): e39-e45
- [9] 姜正华, 朱慕云, 桑惠颖, 等. 肺癌患者凝血常规指标检测的临床意义[J]. *临床肺科杂志*, 2009, 14(6): 725-726
Jiang Zheng-hua, Zhu Mu-yun, Sang Hui-ying, et al. The clinical significance of coagulation markers detection in patients with lung cancer[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2009, 14(6): 725-726
- [10] Chew HK, Davies AM, Wun T, et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer [J]. *Thromb Haemost*, 2008, (6): 601-608
- [11] Lee J H, R yu K W, K mi S, et al. Preoperative plasma fibrinogen levels in gastric cancer patients correlate with extent of tumor [J]. *Hepatogastroenterology*, 2004, 51(60): 1860-1863
- [12] Wang W S, Lin J K, Lin T C, et al. Plasma von Willebrand factor level as a prognostic indicator of patients with Metastatic colorectal carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(14): 2166-2166
- [13] 叶跃红, 李兴禄. 血栓前状态实验室诊断指标研究 [J]. *重庆医学*, 2005, 34(3): 366-367
Ye Yue-hong, Li Xing-lu. Study of laboratory markers on prethrombotic state[J]. *Chongqing Medicine*, 2005, 34(3): 366-367
- [14] 王学锋, 王鸿利. 血栓与止血的检测及应用[M]. 上海:世界图书出版公司, 2010:164-208

- teosynthesis: does percutaneous plating disrupt femoral blood supply less than the traditional technique? [J]. Orthop Trauma, 1999, 13(6): 401-406
- [8] 黄长明,胡喜春,王剑敏,等.AO微创内固定系统治疗股骨远端骨折近期效果观察 [J]. 中国矫形外科杂志,2005,13(18): 1373-1375
- Huang Chang-ming, Hu Xi-chun, Wang Jian-min, et al. Recent Observation of AO less invasive stabilization system for treatment of distal femoral fractures [J]. Chinese Journal of Orthopedic Surgery, 2005, 13(18): 1373-1375
- [9] Ehlinger M, Adam P, DiMarco A, et al. Periprosthetic femoral fractures treated by locked plating: feasibility assessment of the mini-invasive surgical option. A prospective series of 36 fractures [J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2011, 97 (6): 622-628
- [10] Streubel PN, Ricci WM, Wong A, et al. Mortality after Distal Femur Fractures in Elderly Patients [J]. Clin Orthop Relat Res, 2011, 469(4): 1188-1196
- [11] Kammerlander C, Riedmüller P, Gosch M, et al. Functional outcome and mortality in geriatric distal femoral fractures [J]. Injury, 2012, 43 (7): 1096-1101
- [12] El-Zayat BF, Ruchholtz S, Efe T, et al. NCB-plating in the treatment of geriatric and periprosthetic femoral fractures [J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2012, 98(7): 765-772
- [13] Wong MK, Leung F, Chow SP. Treatment of distal femoral fractures in the elderly using a less-invasive plating technique [J]. Int Orthop, 2005, 29 (2): 117-120
- [14] Hoffmeier KL, Hofmann GO, Muckley T. Choosing a proper working length can improve the lifespan of locked plates. a biomechanical study [J]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2011, 26 (4): 405-409
- [15] Abelseh G, Buckley RE, Pineo GE, et al. Incidence of deep-vein thrombosis in patients with fractures of the lower extremity distal to the hip [J]. J Orthop Trauma, 1996, 10(4): 230-235
- [16] White RH, Keenan CR. Effects of race and ethnicity on the incidence of venous thromboembolism [J]. Thromb Res, 2009, 123 (suppl 4): S11-S17
- [17] Kanchanabatt B, Stapanavath W, Meknavin S, et al. Systematic review and meta-analysis on the rate of postoperative venous thromboembolism in orthopedic surgery in Asian patients without thromboprophylaxis [J]. Br J Surg, 2011, 98(10): 1356-1364
- [18] 陆芸,马宝通,郭若霖,等.骨科创伤患者深静脉血栓危险因素的研究 [J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(9): 693-698
- Lu Yun, Ma Bao-tong, Guo Ruo-lin, et al. The risk factors study for deep vein thrombosis of orthopedic trauma patients [J]. Chinese J Orthopedic, 2007, 27(9): 693-698
- [19] Sen RK, Tripathy SK, Singh AK, et al. Is routine thromboprophylaxis justified among Indian patients sustaining major orthopedic trauma? a systematic review [J]. Indian J Orthopedic, 2011, 45 (3): 197-207
- [20] Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients. antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2012, 11(suppl2): e278S-e325S
- (上接第 886 页)
- Wang Xue-feng, Wang Hong-li. Testing and application of Thrombosis and Hemostasis [M]. Shanghai: The world Publishing company, 2010: 164-208
- [15] 陈文彬,潘祥林.诊断学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2007: 301-302
- Chen Wen-bin, Pan Xiang-lin. Diagnostics [M]. Beijing: People's Medical Publishing House Co, LTD, 2007: 301-302
- [16] 徐春华, 于克力. 化疗对晚期非小细胞肺癌患者凝血功能的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(1): 65-66
- Xu Chun-hua, Yu Ke-li. The influence of chemotherapy on coagulation function in patients with advanced non small lung cancer [J]. Journal of Modern Oncology, 2011, 19(1): 65-66
- [17] Castelli R, Porro F. Cancer and thromboembolism: from biology to clinics [J]. Minerva Med, 2006, 97(2): 175-189
- [18] Jung-Woo Lee, Seung-Ick Cha, Chi-Young Jung, et al. Clinical Course of Pulmonary Embolism in Lung Cancer Patients [J]. Respiration, 2009, 78(1): 42-48
- [19] 赵燕,杨树军,赵红星. 非小细胞肺癌患者凝血功能变化及临床意义 [J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(21): 1250-1252
- Zhao Yan, Yang Shu-jun, Zhao Hong-xing. Coagulation in patients with non-small cell lung function changes and clinical significance [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2007, 34(21): 1250-1252
- [20] Linnemann B, Lindhoff Laste. Risk factors, management and primary prevention of thrombotic complications related to the use of central venous catheters [J]. Vasa, 2012, 41(5): 319-332
- [21] 黎银焕,周燕斌,黄碗玲,等. 383 例原发性支气管肺癌临床特征的分析研究 [J]. 中华全科医学, 2011, 9(7): 1006-1007, 1105
- Li Yin-huan, Zhou Yan-bin, Huang Wan-ling, et al. Analysis of the Clinical Feature of 383 Patients with Lung Cancer [J]. Chinese Journal of General Practice, 2011, 9(7): 1006-1007, 1105