

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.16.017

凝血功能对胸腔镜手术治疗非小细胞肺癌疗效评估及 预后预测的临床价值分析*

陈 涛¹ 李向成^{1Δ} 廉 彧¹ 汲克强¹ 华 军¹ 马路遥²

(1 南京医科大学附属无锡第二医院心胸外科 江苏 无锡 214002; 2 南京医科大学第一附属医院心脏大血管外科 江苏 南京 211166)

摘要 目的:探究凝血功能对胸腔镜手术治疗非小细胞肺癌的疗效评估及预后预测的临床应用价值。**方法:**选择在我院行胸腔镜手术治疗的 50 例非小细胞肺癌患者为研究对象,分析凝血功能指标与患者临床病理特征的关系,比较患者治疗前后凝血功能指标水平的变化,并对患者的预后进行预测。**结果:**不同性别、病理类型、病理期及淋巴结转移状态患者的凝血功能指标比较差异具有统计学意义($P<0.05$);患者行胸腔镜手术治疗后凝血功能指标水平变化显著($P<0.05$);Log-Rank 单因素生存分析显示凝血功能指标中纤维蛋白原(Fib)和 D-二聚体(D-D)水平高于平均值的非小细胞肺癌患者生存率显著降低($P<0.05$);Logistic 多因素回归分析显示 Fib 和 D-D 升高为影响非小细胞肺癌患者生存期和预后的独立危险因素($P<0.05$)。**结论:**凝血功能指标与胸腔镜手术治疗的非小细胞肺癌患者疗效及预后有一定的相关性,Fib 和 D-D 是患者预后的独立危险因素。

关键词:胸腔镜手术;非小细胞肺癌;凝血功能;预后

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)16-3082-05

Analysis of the Efficacy Evaluation and Prognostic Prediction Value of Coagulation Function for the Non-small Cell Lung Cancer Patients with Thoracoscopic Surgery*

CHEN Tao¹, LI Xiang-cheng^{1Δ}, LIAN Yu¹, JI Ke-qiang¹, HUA Jun¹, MA Lu-yao²

(1 Department of Thoracic Surgery, the affiliated Wuxi No.2 hospital of Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu, 214002, China;

2 Cardiovascular surgery, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 211166, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the efficacy evaluation and prognostic prediction value of Coagulation function for the non-small cell lung cancer patients with thoracoscopic surgery. **Methods:** 50 patients with non-small cell lung cancer who underwent thoracoscopic surgery in our hospital were selected as subjects. The relationship between coagulation function index and clinicopathological features was analyzed. The changes of coagulation function index before and after treatment were compared, and the prognosis of patients was evaluated. **Results:** Statistically significant differences were found in the coagulation function indexes between patients with different gender, pathological type, pathological stage and lymph node metastasis($P<0.05$). The level of coagulation function was significantly changed after thoracoscopic surgery ($P<0.05$). Log-Rank one-way survival analysis showed that the survival rate of non-small cell lung cancer patients whose with fibrinogen (Fib) and D-dimer (DD) levels were higher than average was significantly lower ($P<0.05$). Logistic multivariate regression analysis showed that increased Fib and D-D were independent risk factors affecting the survival and prognosis of patients with non-small cell lung cancer ($P<0.05$). **Conclusion:** Coagulation function is correlated with the efficacy and prognosis of patients with non-small cell lung cancer treated by thoracoscopic surgery. Fib and D-D are independent risk factors for the prognosis of patients.

Key words: Thoracoscopic surgery; Non-small cell lung cancer; Coagulation function; Prognostic analysis

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

Article ID: 1673-6273(2020)16-3082-05

前言

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的肺癌病理类型,多发生于老年男性,且病情险恶、预后差,

居全世界男性恶性肿瘤疾病致死的首位^[1]。随着环境污染问题加剧及人们饮食习惯改变,非小细胞肺癌发病率不断上升,已经成为一个严峻的公共健康问题^[5-11]。研究显示凝血功能与肿瘤生物学紧密相关^[2],肿瘤患者凝血功能异常主要表现为出血

* 基金项目:江苏省科技基金资助项目(BK20191069)

作者简介:陈涛(1983-),男,硕士,主治医师,主要从事普胸外科方向的研究,电话:13961702727, E-mail:ct67527@163.com

Δ 通讯作者:李向成(1962-),男,硕士,主任医师,主要从事普胸外科方向的研究

(接受日期:2019-12-07 收稿日期:2019-12-31)

倾向与血液高凝,现代临床上常对非小细胞肺癌患者采用胸腔镜手术进行治疗。但由于患者肿瘤、精神状况等因素的差异会造成手术期机体处于高凝血状态,而高凝血状态、血管损伤和术后制动血流淤滞是静脉血栓形成的三大因素^[12-14]。为了探究凝血功能指标对胸腔镜手术治疗非小细胞肺癌患者疗效及预后的关系,收集本院 2015 年 1 月至 2018 年 1 月收治的非小细胞肺癌患者,分析其凝血功能与临床特征的关系,比较患者手术前后凝血功能水平的变化,并通过随访统计患者生存情况进行预后分析,以期为凝血功能指标在非小细胞肺癌临床预防、诊断及治疗方面的价值提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 1 月-2018 年 1 月在我院行胸腔镜手术治疗的 50 例非小细胞肺癌患者为研究对象,包括男性 27 例,女性 23 例;年龄 37~76 岁,平均年龄(57.23 ± 4.53)岁;病理类型:鳞癌 17 例、腺癌 33 例;病理分期:ⅠA 期 18 例、ⅠB 期 16 例、ⅡA 期 16 例。

纳入标准:①经细胞学或组织学检查并确诊为非小细胞肺癌,依据 UICC 肺癌 TNM 标准分期;②经 KPS(Karnofsky performance status) 评分标准体力情况 ≥ 60 分;③生存期预计 >6 个月;④术中无大出血,未输血;⑤依从性较好;⑥无胸腔手术禁忌。排除标准:①术前有导致血栓形成的高危因素;②合并患有其它恶性肿瘤或有造血功能障碍等其它严重疾病;③术前 1 月内服用过抗凝药物;④意识不清有精神障碍者;⑤妊娠期、哺乳期妇女;⑥中途退出研究或失联患者。

1.2 治疗方法

患者均取侧卧位,采用双腔气管插管全身麻醉。选取腋中线第 7 肋间开 1.5 cm 切口作为观察孔,置入胸腔镜,第 5 肋间开 3 cm 切口作为操作孔。通过电视胸腔镜观察确定胸腔内有无明显粘连及胸腔积液,置入腔镜夹离钳,探查肿瘤与周围组织脏器关系及淋巴结情况,确定具体手术方案。置入电刀松解下肺韧带,游离叶间裂,打开肺动脉鞘,置入直线切割缝合器完全切开叶裂。解剖游离前后纵膈胸膜,显露出目标肺动静脉,予直线切割缝合器分别离断。再解剖显露支气管,在距根部 0.5 cm 处用直线切割器钳夹离断支气管,清理肺门、隆突下、叶间等组

淋巴结,取出标本送检。冲洗胸腔,放置胸腔闭式引流管及止血材料后关胸。

1.3 观察指标

(1)凝血指标:收集研究对象凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)、血小板(PLT)计数资料。所有研究对象均为术前 2 d 和术后 14 d 清晨空腹抽取静脉血 1.8 mL,置于放有 0.109 mol/L 枸橼酸钠的抗凝管中,轻轻摇晃均匀,以 3000 r/min 离心处理 10 min,用全自动血液凝固分析仪(日本 Sysmex CA-1500)及配套西门子公司提供的试剂测定 PT、APTT、Fib 和 D-D,用血球计数仪(迈瑞 BC-5180)及配套试剂测定 PLT,所有检测均予采血后 2 h 内完成。(2)凝血功能指标正常值范围 PT:9~12 s,APTT:14~28 s, Fib:2.0~4.4 g/L, D-D:0~10 mg/L, PLT 计数: $(100 \sim 300) \times 10^9$;凝血功能指标平均值为研究患者对应指标的加权平均数。(3)预后分析:对患者进行长期规律性随访,统计患者手术情况及生存时间,对患者预后的影响因素进行分析。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 对所有数据进行统计学分析处理,各组计量资料以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;各组计数资料以百分号(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;对患者预后单因素分析采用 Log-Rank 检验,多因素分析采用 Logistic 回归模型; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 非小细胞肺癌患者术前凝血功能指标与其临床特征的关系

不同性别患者的凝血功能指标比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),与女性患者相比,男性患者 Fib、D-D 和 PLT 明显升高,PT、APTT 差异无统计学意义($P < 0.05$);不同年龄、肿瘤直径患者的凝血功能指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);与鳞癌患者相比,腺癌患者的 PT、APTT 缩短, Fib、D-D 水平升高, PLT 升高;不同病理期患者中,ⅠA+ⅠB 期比ⅡA 期患者 APTT 明显延长, Fib、PLT 降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),而 PT、D-D 差异无统计学意义($P > 0.05$);不同淋巴结转移状态患者中转移比未转移患者 PT、APTT 明显缩短, Fib 和 D-D 升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),而 PLT 差异无统计学意义($P > 0.05$);见表 1。

表 1 非小细胞肺癌患者术前凝血功能指标与其临床特征的关系($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Relationship between the preoperative coagulation tests and various clinical and pathological characteristic of NSCLC patients($\bar{x} \pm s$)

Parameters			Preoperative coagulation tests				
			PT(s)	APTT(s)	Fib(g/L)	D-D(μ g/L)	PLT($\times 10^9$ /L)
Gender	Male	27	14.24 $\pm$ 2.42	31.53 $\pm$ 3.14	4.76 $\pm$ 0.51	217.87 $\pm$ 6.21	260.56 $\pm$ 41.53
	Female	23	14.78 $\pm$ 2.16	31.11 $\pm$ 2.78	3.68 $\pm$ 0.43	196.90 $\pm$ 4.20	236.77 $\pm$ 48.28
	t		0.826	0.497	8.013	13.730	1.874
	P		0.206	0.311	0.000	0.000	0.034
Age(yr)	≥ 60	19	14.30 $\pm$ 2.02	31.22 $\pm$ 4.22	4.20 $\pm$ 0.32	206.99 $\pm$ 5.21	249.07 $\pm$ 48.41
	<60	31	14.72 $\pm$ 2.96	31.42 $\pm$ 4.13	4.24 $\pm$ 0.40	207.78 $\pm$ 2.22	248.26 $\pm$ 42.23
	t		0.545	0.165	0.369	0.745	0.062
	P		0.294	0.435	0.357	0.230	0.475

Tumor diameter (cm)	≥ 3	13	14.36± 2.28	31.27± 3.55	4.21± 1.53	205.92± 7.21	249.61± 49.61
	<3	37	14.66± 2.45	31.38± 3.97	4.23± 1.49	208.84± 6.19	247.73± 42.37
	t		0.440	0.101	0.046	1.536	0.144
	P		0.331	0.460	0.482	0.066	0.443
Histological type	Squamous cell carcinoma	17	16.35± 2.78	35.26± 3.47	3.64± 0.89	184.41± 5.28	235.65± 50.43
	Adenocarcinoma	33	12.68± 2.36	27.08± 3.48	4.80± 0.48	230.35± 6.19	261.68± 44.33
	t		5.047	8.261	5.900	27.760	1.910
	P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.031
TNM stage	I A+ I B	34	14.63± 2.85	35.41± 2.57	3.43± 1.46	206.39± 6.26	223.13± 74.13
	II A	16	14.40± 2.53	27.22± 2.18	5.02± 1.41	208.37± 10.27	274.21± 64.87
	t		0.275	11.005	3.631	0.844	2.361
	P		0.392	0.000	0.000	0.201	0.011
Lymphonode metastasis	Yes	17	12.80± 2.58	27.89± 3.47	4.69± 1.44	228.41± 9.25	250.18± 50.02
	No	33	16.22± 2.66	34.75± 2.90	3.75± 1.46	186.36± 6.21	247.16± 63.64
	t		4.350	7.408	2.166	19.127	0.184
	P		0.000	0.000	0.018	0.000	0.427

表 2 胸腔镜手术治疗后患者凝血功能指标的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes of the coagulation function after thoracoscopic surgery($\bar{x} \pm s$)

Time	PT(s)	APTT(s)	Fib(g/L)	D-D(μ g/L)	PLT($\times 10^9/L$)
Before operation 2 d	14.51± 1.52	31.32± 2.14	4.22± 0.29	207.38± 11.32	248.67± 86.80
Postoperative 14 d	12.62± 0.87	27.09± 2.02	5.53± 0.59	241.67± 9.17	273.34± 81.73
t	7.631	10.164	14.090	16.644	1.726
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.044

表 3 非小细胞肺癌患者预后的单因素生存分析

Table 3 Single factor survival analysis of NSCLC patients

Factors		n	Median survival (months)	3-year survival rate (n/%)	χ^2	P
PT(s)	<Average	23	22	19(38.00)	2.378	0.123
	≥ Average	27	21	17(34.00)		
APTT(s)	<Average	22	23	18(36.00)	1.878	0.171
	≥ Average	28	21	18(36.00)		
Fib(g/L)	<Average	27	28	23(46.00)	5.062	0.024
	≥ Average	23	17	13(26.00)		
D-D(μ g/L)	<Average	28	26	24(48.00)	5.576	0.018
	≥ Average	22	18	12(24.00)		
PLT($\times 10^9/L$)	<Average	24	23	17(34.00)	0.031	0.860
	≥ Average	26	22	19(38.00)		

表 4 非小细胞肺癌患者预后多因素回归分析

Table 4 Multifactor regression analysis of NSCLC patients

Risk factors	Ward	OR	β	SE	95%CI	P
Fib	8.438	2.490	0.915	0.315	1.345~4.608	<0.05
D-D	9.597	3.315	1.202	0.388	1.553~7.074	<0.05

2.2 胸腔镜手术治疗后患者凝血功能指标的变化

胸腔镜手术治疗后,非小细胞肺癌患者 PT 和 APTT 缩短, Fib、D-D 和 PLT 升高,差异具有统计意义($P<0.05$);见表 2。

2.3 非小细胞肺癌患者预后的单因素生存分析

Log-Rank 单因素生存分析结果显示术后 PT、APTT 及 PLT 高于平均值与低于平均值的非小细胞肺癌患者生存率差异无统计学意义($P>0.05$);而 Fib 和 D-D 高于平均值的非小细胞肺癌患者生存率显著降低 ($P<0.05$),Fib 和 D-D 低于平均值的患者 3 年生存率最高,为 46.00%和 48.00%,中位生存时间为 28 和 26 个月;见表 3。

2.4 非小细胞肺癌患者预后多因素生存分析

Logistic 多因素回归分析结果显示 Fib 和 D-D 升高均为影响非小细胞肺癌患者生存期和预后的独立危险因素($P<0.05$),见表 4。

3 讨论

肺癌的发生与发展过程是由多因素参与的综合结果,患者的肿瘤情况与机体出现血液高凝状态之间存在密切的关系^[15,16]。血液高凝状态会促进肿瘤的转移或浸润,肿瘤的发展又会导致血液高凝状态^[17]。血液高凝状态是除肿瘤本身之外导致患者死亡的重要因素。据文献报道,有 90%肺癌转移患者和 50%的未转移患者出现凝血参数异常现象^[18]。本研究通过对非小细胞肺癌患者术前凝血功能指标与临床特征的分析发现与女性患者相比,男性患者的 Fib、D-D 和 PLT 明显升高,说明男性患者更具有活化凝血级联反映趋势,因此更需警惕血栓和弥散性血管内凝血的发生,这可能与男性患者高脂饮食和不良的生活习惯有关^[19]。与鳞癌患者相比,腺癌患者的 PT、APTT 缩短, Fib、D-D 水平升高,说明肺癌患者更容易发生血栓,机制主要是黏蛋白与 TF 结合,形成血小板激活黏着点,产生经典的弥漫性凝血,这一结果与 Jones 等的研究一致^[20]。与 I A+I B 期患者相比, II A 期患者 APTT 明显缩短, Fib、PLT 升高,说明 II A 期患者更具血液高凝状态的趋势,这可能与 Fib 水平升高、纤溶系统亢进及血小板聚集等因素密切相关^[21]。与淋巴结未转移患者相比,转移患者 PT、APTT 明显缩短, Fib 和 D-D 升高,说明对肿瘤细胞转移及早进行干预^[22]。因此,检测凝血功能指标对发现血液高凝状态、及早采取适当治疗具有重要的临床意义。

由于临床手术治疗均能增加肺癌患者并发静脉血栓栓塞症和深静脉血栓的风险,且在患者中静脉血栓栓塞症的发病率逐年升高,肺癌患者凝血功能指标与预后之间的关系应引起关注^[23,24]。凝血功能指标中,PT 和 APTT 是反映外、内源凝血系统各凝血因子的含量与活性的指标;Fib 和 D-D 是反映体内存在纤溶亢进较为特异性的指标;PLT 具有黏附、聚集和释放的功能,是直接参与血栓形成并在血栓形成过程中起关键性作用的指标^[25,26]。本研究通过对胸腔镜手术治疗非小细胞患者凝血功能指标水平的变化发现患者术后的凝血功能指标变化明显,PT 和 APTT 缩短, Fib、D-D 和 PLT 升高,机体均处于高凝血状态。这是由于 PT、APTT 在手术过程中异常消耗和产生, Fib 被激活后转变为具有极强交联网络功能的纤维蛋白多聚体,通过交联各种血细胞形成大量微血栓,同时血栓纤溶系统亢进产生

D-D,炎症和肿瘤等因素可激活内皮细胞和血小板产生纤溶抑制剂、蛋白酶链抑制素等。PLT 则通过炎症反应细胞间的直接作用或二磷酸腺苷、凝血酶、蛋白酶类和白介素等释放的因子介导激活产生而升高。激活的 PLT 有更强的黏附、聚集性及释放作用,使血液凝固性大大增强^[27,28],导致微小血栓或血栓性疾病的发生率增加,因此可提前干预患者的凝血系统,降低术后出现血液高凝状态。

恶性肿瘤及手术治疗导致的凝血功能异常已作为评价现阶段病情和预测疾病预后的重要指标^[29],因此随访患者预后生存情况对提高手术疗效具有重要意义。本研究通过 Log-Rank 单因素分析发现术后 PT、APTT 及 PLT 高于平均值对非小细胞肺癌患者生存无显著影响,而 Fib 和 D-D 高于平均值的非小细胞肺癌患者生存率显著降低, Fib 和 D-D 低于平均值的患者 3 年生存率最高,为 46.00%和 48.00%,中位生存时间为 28 和 26 个月,这一趋势与 Ferrigno^[30]等的报道一致。此外, Logistic 多因素回归分析显示 Fib 和 D-D 升高均为影响非小细胞肺癌患者生存期和预后的独立危险因素,提示 Fib 和 D-D 对胸腔镜手术治疗非小细胞肺癌患者的预后判断有较高的应用价值。

综上所述,凝血功能与胸腔镜手术治疗非小细胞肺癌患者的疗效有关,且 Fib 和 D-D 是影响非小细胞肺癌患者预后的独立危险因素。因此,常规凝血功能指标检测是非小细胞肺癌辅助诊断、预后判断的良好的实验室辅助指标。

参考文献(References)

- [1] 章晔,胡建明,孙黄涛,等. 腔镜肺癌手术治疗老年非小细胞肺癌的临床效果分析[J]. 肿瘤医学, 2018, 25(8): 52-53
- [2] 凝血指标和癌胚抗原表达水平与小细胞肺癌患者生存的关系[D]. 承德医学院, 2015
- [3] 艾成,陈有东,李勇,等. 全胸腔镜肺叶切除术治疗早期非小细胞肺癌患者的预后分析[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(31): 6165-6168
- [4] 张克,赵得宝. 全胸腔镜肺叶切除术治疗老年非小细胞肺癌的远期疗效分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(34): 4829-4831
- [5] 田源,潘磊,徐国纲,等. 老年非小细胞肺癌靶向治疗 EGFR-TKI 研究进展[J]. 老年医学与保健, 2016, 22(3): 140-143
- [6] Lumachi F, Mazza F, Del Conte A, et al. Short-term survival of patients with lung metastases from colorectal and non-colorectal cancer who underwent pulmonary metastasectomy[J]. Anticancer Res, 2015, 35(6): 3563-3566
- [7] 刘新国,鄂勇. 全胸腔镜下与开胸肺叶切除术治疗早期肺癌疗效对比观察[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(8): 1163-1165
- [8] 张秀强,岳东升,王长利. 两种术式治疗老年 I 期非小细胞肺癌的预后分析[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(7): 386-391
- [9] 隋锡朝,杨帆,李运,等. 1131 例单中心全胸腔镜肺叶切除治疗非小细胞肺癌的远期疗效 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2015, 31(8): 472-476
- [10] 余忠林,袁德武. 全胸腔镜肺叶切除术治疗高龄非小细胞肺癌近期效果及远期预后生存分析 [J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(1): 35-37
- [11] 杨尧庆,刘勇世,辛向兵,等. 老年患者在传统开胸与胸腔镜下手术切除周围型肺癌疗效的比较研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(22): 4322-4324
- [12] 李定杰,张有改,薛莹,等. 早期 NSCLC 无均整器模式 VMAT 计

- 划剂量比较研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(1): 53-56
- [13] 吴阶平, 裘法祖. 黄家驹外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1228-1236
- [14] 佚名. 妇科肿瘤围手术期凝血功能变化的临床研究 [J]. 交通医学, 2018, 32(5): 26-29
- [15] 王倩, 钟益芳, 周颖. 狼疮抗凝物质与非小细胞肺癌患者血液高凝状态及病情的关系[J]. 浙江医学, 2017, 39(3): 185-188
- [16] 非小细胞肺癌患者血液高凝状态的临床调查[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(5): 882-886
- [17] 沈宜君. 血液高凝状态促进肿瘤患者发生转移的研究进展 [J]. 心理医生, 2015, 21(17): 4-5
- [18] Narazaki H, Kaizu K, Miyatake C, et al. Delayed type hypersensitivity in response to L-asparaginase in a case of acute lymphoblastic leukemia[J]. J Nippon Med Sch, 2012, 79(6): 489-493
- [19] 曲洪澜. 晚期非小细胞肺癌患者血浆纤维蛋白原、D-二聚体水平与预后的相关性分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(19): 2665-2667
- [20] Jones JM, McGonigle NC, McAnespie M, et al. Plasma fibrinogen and serum C-reactive protein are associated with non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2006, 53(1): 97-101
- [21] 张雪菲, 张帅, 于雁. 凝血指标异常与非小细胞肺癌转移及预后的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(13): 2070-2072
- [22] 吴铁鹰, 李改兰, 陈琳, 等. 非小细胞肺癌带瘤生存患者预防抗凝治疗疗效分析[J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(6): 410-413
- [23] 罗丹. 肺癌化疗患者 PICC 置管与静脉血栓栓塞症的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(6): 850-852
- [24] 邹华, 田东波, 刘春磊, 等. 肺癌患者静脉血栓栓塞症及预防性抗凝治疗状况调查分析[J]. 临床内科杂志, 2018, (4): 273-274
- [25] 乳腺癌患者新辅助化疗后凝血功能相关指标变化的临床分析[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(4): 227-233
- [26] 匡克洪, 任焱, 袁灵. 短暂性脑缺血发作患者 vWF 和 FVIII:C 及相关凝血指标的变化与临床意义 [J]. 中国临床研究, 2018, 31(3): 390-392
- [27] 李艳华, 魏素菊, 王彩, 等. 非小细胞肺癌患者凝血功能异常的相关因素与预后分析[J]. 中国肺癌杂志, 2014, 17(11): 789-795
- [28] 龚长艳, 李智文, 周德训, 等. 肺癌患者症状性静脉血栓栓塞症危险因素分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39 (6): 454-458
- [29] 史云光, 张志刚, 张瑞英, 等. 多发伤患者凝血功能指标在病情程度和预后判断中的作用研究 [J]. 海军医学杂志, 2017, 38(2): 170-174
- [30] Ferfigno D, Buccheri G, Ricca I. Prognostic significance of blood coagulation tests in lung cancer[J]. Eur Respir J, 2001, 17(4): 667-673

(上接第 3073 页)

- [23] Wang L, Meng Y, Zhang QY. LAPTM4B is a novel diagnostic and prognostic marker for lung adenocarcinoma and associated with mutant EGFR[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 293
- [24] Park JY, Park DH, Jeon Y, et al. Eupatilin inhibits angiogenesis-mediated human hepatocellular metastasis by reducing MMP-2 and VEGF signaling[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2018, 28(19): 3150-3154
- [25] Guo H, Dai Y, Wang A, et al. Association between expression of MMP-7 and MMP-9 and pelvic lymph node and para-aortic lymph node metastasis in early cervical cancer [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44(7): 1274-1283
- [26] Wu WS, You RI, Cheng CC, et al. Snail collaborates with EGR-1 and SP-1 to directly activate transcription of MMP 9 and ZEB1 [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 17753
- [27] Bogani G, Mariani A, Paolini B, et al. Low-volume disease in endometrial cancer: The role of micrometastasis and isolated tumor cells [J]. Gynecol Oncol, 2019, 153(3): 670-675
- [28] Kennard JA, Stephens AJ, Ahmad S, et al. Sentinel lymph nodes (SLN) in endometrial cancer: The relationship between primary tumor histology, SLN metastasis size, and non-sentinel node metastasis[J]. Gynecol Oncol, 2019, 154(1): 53-59
- [29] Pinto MT, Ferreira Melo FU, Malta TM, et al. Endothelial cells from different anatomical origin have distinct responses during SNAIL/TGF- β 2-mediated endothelial-mesenchymal transition[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(12): 4065-4081
- [30] Zhang Z, Xu J, Liu B, et al. Ponocidin inhibits pro-inflammatory cytokine TNF- α -induced epithelial-mesenchymal transition and metastasis of colorectal cancer cells via suppressing the AKT/GSK-3 β /Snail pathway [J]. Inflammopharmacology, 2019, 27 (3): 627-638