doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.29.025

高凝状态对非小细胞肺癌患者深静脉血栓形成的影响 *

郑丽新[1] 赵 明[1] 王 玉[1] 苏 迪[1] 郭晓东[2]

（1 解放军总医院呼吸科 北京 100853；2 解放军第 302 医院 北京 100039）

摘要 目的：探讨高凝状态对非小细胞肺癌患者深静脉血栓形成的影响，为临床治疗提供依据。**方法：**选择 2010 年 5 月至 2013 年 6 月在我院接受治疗的非小细胞肺癌患者 195 例，记录患者姓名、年龄、性别、病理类型、手术、临床分期、放化疗、伴随疾病、身体状况评分(eastern cooperative oncology group, ECOG 评分)及是否发生血栓等指标。调查入选患者的高凝状态指标，包括血小板(platelet，PLT)、纤维蛋白原(fibrinogen，Fib)、血浆凝血酶原时间(plasma prothrombin time，PT)、凝血酶时间(thrombin time，TT)、活化部分凝血活酶时间(activated coagulation time of whole blood，APTT)和 D- 二聚体(D-dimer)。**结果：**195 例非小细胞肺癌患者中，PLT 高于正常上限的有 42 例(21.5%)，FIB 升高的有 78 例(40%)，TT 延长的有 12 例(6.2%)，PT 缩短的有 45 例(23.1%)，D-D 升高的有 60 例(30.8%)，APTT 缩短的有 15 例(7.7%)。两项指标异常的有 62 例(31.8%)，FIB 和 D-D 升高的有 32 例(16.4%)；三项指标异常的有 27 例(13.8%)，PLT、FIB 及 D-D 升高的有 15 例(7.7%)；四项指标异常的有 5 例(2.6%)，PLT、FIB 及 D-D 升高，而 PT 缩短的有 5 例(2.6%)。所有患者各凝血指标中位值 PLT 为 219× 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 29.7 s。**结论：**高凝状态对非小细胞肺癌患者深静脉血栓形成具有重要的促进作用，应受到临床的重视。

关键词：高凝状态；非小细胞肺癌；静脉血栓形成；临床意义

中图分类号：R734.2 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2014)29-5699-03

Effect of the Hypercoagulability on the Formation of Deep Vein Thrombosis in Patients with Non-small Cell Lung Cancer*

ZHENG Li-xin[1], ZHAO Ming[1], WANG Yu[1], SU Di[1], GUO Xiao-dong[2]

(1 Department of Respiratory, General Hospital of PLA, Beijing, 100853, China; 2 302 Hospital of PLA, Beijing, 100039, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the high coagulation state on the formation of deep vein thrombosis for patients with non-small cell lung cancer so as to provide a basis for clinical treatment. **Methods:** 195 patients with non-small cell lung cancer who were treated in our hospital from May 2010 to June 2013 were selected. Then the clinical data of patients such as the name, the age, the gender, the pathological type, surgery, radiation and chemotherapy, the clinical stages, with disease and health score (ECOG) and the indexes of blood clots were recorded. The high coagulation state indicators, including the PLT, the fibrinogen (Fib), the plasma prothrombin time, the thrombin time (TT), the activated partial thrombin time (APTT) and the D dimer (D-D) of patients were detected and analyzed. **Results:** Among the 195 patients with non-small cell lung cancer, 42 cases (21.5%) with the PLT that higher than the normal, 78 patients (40%) with the FIB elevated, TT extended in 12 cases (6.2%), PT a shortened in 45 cases (23.1%), D-D rising in 60 cases (30.8%), APTT shortening in 15 cases (7.7%). Two indicators of abnormal in 62 patients (31.8%), FIB and D-D rise in 32 cases (16.4%); There are three indicators of abnormal 27 cases (13.8%), PLT, FIB and D-D rising in 15 cases (7.7%). There were four indicators of abnormal in 5 cases (2.6%), PLT, FIB and D-D higher, and PT lower in 5 cases (2.6%). The median blood coagulation indexes were: PLT 219× 10^9/L, FIB 3.6 g/L, TT 13.4 s, PT 10.8 s, D-D 0.341 mg/L, APTT 29.7 s. **Conclusions:** High coagulation state plays an important role in the promotion of deep vein thrombosis for patients with the non-small-cell lung cancer that should be brought to the attention in the clinical.

Key words: Hypercoagulability; Non-small-cell lung cancer; Deep vein thrombosis; Clinical significance

Chinese Library Classification: R734.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2014)29-5699-03

前言

高凝状态(hyper-coagulable state, HCS)是指多种因素引起的血管内皮损伤，止血、凝血、纤溶及抗凝系统功能失调的一种病理过程，而血液凝固性增高则容易导致血栓形成等血液系统发生改变[1,2]。非小细胞肺癌（Non small cell lung cancer, NSCLC)属于肺癌的一种，它包括鳞癌、腺癌、大细胞癌，发病率和死亡率居癌症的首位。研究表明，非小细胞肺癌患者深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)的发生率为 13.6%[3-5]。近年来，高凝状态对恶性肿瘤患者并发症发生的影响越来越受到重

* 基金项目：国家自然科学基金青年科学基金项目(81301239)

作者简介：郑丽新(1985-)，女，护师，主要从事呼吸系统等相关研究，E-mail：laohushanshang@163.com

（收稿日期：2014-03-25 接受日期：2014-04-22）

视[6]。本文拟对非小细胞肺癌高凝状态实验室特征进行研究，分析 195 例非小细胞肺癌患者高凝状态的临床资料，期望能够为非小细胞肺癌合并静脉血栓的早期诊治及预防提供依据。

1 资料与方法

1.1 患者资料

选择 2010 年 5 月至 2013 年 6 月在我院接受治疗的非小细胞肺癌患者 195 例，均获得影像学、病理学及细胞学诊断为腺癌、鳞癌及大细胞癌的患者。其中男性患者 132 例，女性患者 63 例；年龄 32-75 岁，平均年龄为(59.8± 3.7)岁。

1.2 数据收集

记录患者姓名、年龄、性别、病理类型、手术、临床分期、放化疗、伴随疾病、身体状况评分（eastern cooperative oncology group, ECOG 评分）及是否发生血栓等指标，调查入选患者的高凝状态指标，包括血小板(platelet，PLT)、纤维蛋白原(fibrinogen，Fib)、血浆凝血酶原时间(plasma prothrombin time，PT)、凝血酶时间(thrombin time，TT)、活化部分凝血活酶时间(activated coagulation time of whole blood，APTT)和 D- 二聚体（D-dimer）。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件进行分析，各指标采用单样本 t 检验，计量资料采用均数± 标准差($\bar{x}$ ± s)。

2 结果

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer，NSCLC) 195 例患者中，PLT 高于正常上限 42 例 （21.5%），FIB 升高 78 例 (40%)，TT 延长 12 例(6.2%)，PT 缩短 45 例(23.1%)，D-D 升高 60 例(30.8%)，APTT 缩短 15 例(7.7%)。两项指标异常 62 例(31.8%)，FIB 和 D-D 升高 32 例(16.4%)；三项指标异常 27 例(13.8%)，PLT、FIB 及 D-D 升高 15 例(7.7%)；四项指标异常 5 例(2.6%)，PLT、FIB 及 D-D 升高，而 PT 缩短 5 例。

对 195 例患者各凝血指标进行单样本 t 检验，PLT 为 235.76× 10^9/L （95%CI221.03～250.49× 10^9/L)，FIB 为 3.77 g/L (95%CI3.56～3.99 g/L)，TT 为 13.55 s (95%CI13.22～13.87 s)，PT 为 12.29 s (95%CI10.85～13.73 s)，DD 为 0.624 mg/L(95% CI0.452～0.797 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× 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 29.7 s。

3 讨论

恶性肿瘤与凝血功能之间存在一定的关系，可能会导致出血及血栓性并发症的发生。研究显示，恶性肿瘤患者发生 VTE 的可能机制为以下三方面：① 血液成分异常；② 管壁损伤；③ 血管内皮损伤。异常的静脉血管壁导致血浆凝血蛋白质和纤维蛋白原在血管内过度聚积，并与瘤细胞或良性基质细胞及前凝血物质一起形成血栓[7-10]。本研究共观察 195 例 NSCLC 患者的临床资料，发现 170 例患者(87%)出现不同程度的凝血指标异常，9 例患者存在静脉血栓形成。

纤维蛋白原（Fibrinogen，FIB）是由肝脏产生的人体内重要的凝血因子，被激活后可转变为纤维蛋白多聚体，具有极强的交织网络功能，可使血细胞形成血块，也可与血小板膜表面糖蛋白结合而介导血小板聚集反应[11,12]。据研究显示，恶性肿瘤、深静脉血栓形成、糖尿病及其引起的酮症酸中毒、急性心肌梗死、冠状功脉动脉粥样硬化性心脏病等容易引起 FIB 升高，而重症肝炎、肝硬化、原发性纤维蛋白溶解症等易引起其降低[13]。本研究中，78 例患者 FIB 升高，说明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，血小板分泌的富组氨酸糖蛋白(HRG)与 FIB 结合可阻止 FIB 的降解，最终导致 FIB 升高。D- 二聚体（D-dimer）是纤维蛋白单体活化因子交联后，再经纤溶酶水解作用下所产生的一种特异降解产物，升高反映机体凝血和纤溶系统的双重激活，是血管中纤维蛋白形成的敏感指标，间接反映了血管内皮受损，可作为体内高凝状态和纤溶亢进的分子标志物之一[14]。本研究中，非小细胞肺癌患者 D- 二聚体数值升高，提示血栓患者体内存在高凝状态及纤溶亢进。凝血酶原时间（Prothrombin Time，PT）能够反映外源性凝血系统发生异常，PT 缩短见于高凝状态，PT 延长见于先天性凝血因子缺乏、获得性凝血因子缺乏应用肝素、血液循环中存在凝血酶原、因子 V 及纤维蛋白原等物质的抗体等[15,16]。活化部分凝血活酶时间（Activated Partial Thromboplastin Time，APTT）则是内源凝血系统较为常用检测标志物，APTT 增高主要为纤维蛋白原缺乏症、血浆中凝血因子缺乏等，而 APTT 降低则表明体内高凝 [17,18]。凝血酶时间（Thrombin time，TT)延长提示抗凝系统处于激活状态[19]。本研究结果显示，非小细胞肺癌患者 FIB 升高，TT 和 D-D 升高，PT 和 APTT 缩短，几项指标中，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。结果说明，非小细胞肺癌患者的凝血纤溶系统发生异常。既往研究表明，APTT，PT 和 TT 在恶性肿瘤的阳性率亦可达 10%，PT、TT、APTT 时间缩短见于血液高凝状态，这与本研究结果基本一致[20]。

综上所述，高凝状态对非小细胞肺癌患者深静脉血栓的形成具有促进作用，应受到临床的重视。但有关非小细胞肺癌肺癌患者血浆 PT、APTT、TT 值的变化报告尚不统一，这可能与病例的选择、样本数量等因素有关，我们将在后续研究中需扩大样本继续探讨非小细胞肺癌高凝状态的实验室特征及其防治。

参 考 文 献(References)

[1] 胡岗，邱倩，杨再兴，等. 血清肿瘤标志物检测对晚期非小细胞肺癌靶向治疗的预后分析[J]. 现代生物医学进展，2013，13(31)：6085-6087+6126

Hu Gang, Qiu Qian, Yang Zai-xing, et al. Clinical Analysis of Detecting Serum Tumor Markers in the Prognosis of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Targeted Therapy [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(31): 6085-6087+6126

[2] Arkhipova KA, Sheyderman AN, Laktionov KK, et al. Simultaneous expression of flotillin-1, flotillin-2, stomatin and caveolin-1 in

non-small cell lung cancer and soft tissue sarcomas [J]. BMC Cancer, 2014, 14(1): 100

[3] Benlloch S, Botero ML, Beltran-Alamillo J, et al. Clinical Validation of a PCR Assay for the Detection of EGFR Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: Retrospective Testing of Specimens from the EURTAC Trial[J]. PLoS One, 2014, 9(2): 89518

[4] Kim EY, Kim A, Kim SK, et al. Inhibition of mTORC1 induces loss of E-cadherin through AKT/GSK-3β signaling-mediated upregulation of E-cadherin repressor complexes in non-small cell lung cancer cells[J]. Respir Res, 2014, 15(1): 26

[5] Gornik HL, Sharma AM. Duplex ultrasound in the diagnosis of lower-extremity deep venous thrombosis[J]. Circulation, 2014, 129(8): 917-921

[6] Shien K, Tanaka N, Watanabe M, et al. Anti-Cancer Effects of REIC/Dkk-3-encoding Adenoviral Vector for the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e87900

[7] Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed- bevacizumab for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial[J]. Ann Oncol, 2014, 27[Epub ahead of print]

[8] 刘颖汇, 朱彦君, 郭延林, 等. C/EBPα 在非小细胞肺癌中的表达及其与微血管密度的关系 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(18): 3475-3478
Liu Ying-hui, Zhu Yan-jun, Guo Yan-lin, et al. The Relationship Between C/EBPα Expression and Microvessel Density in Non-small-cell Lung Carcinoma[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(18): 3475-3478

[9] Miller RE, Jones JC, Tometsko M, et al. RANKL Inhibition Blocks Osteolytic Lesions and Reduces Skeletal Tumor Burden in Models of Non-Small-Cell Lung Cancer Bone Metastases [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(3): 345-354

[10] Hsiao CJ, Hsiao G, Chen WL, et al. Cephalochromin Induces G0/G1 Cell Cycle Arrest and Apoptosis in A549 Human Non-Small-Cell Lung Cancer Cells by Inflicting Mitochondrial Disruption [J]. J Nat Prod, 2014, 3[Epub ahead of print]

[11] Xu S, Jiang J, Yu X, et al. Association of Merkel cell polyomavirus infection with EGFR mutation status in Chinese non-small cell lung cancer patients[J]. Lung Cancer, 2014, 83(3): 341-346

[12] De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2014, 26[Epub ahead of print]

[13] 张立侠, 曹艳军, 张侠, 等. 121 例肺癌患者血液高凝状态的临床研究[J]. 医学综述, 2012, 14: 2285-2288
Zhang Li-xia, Cao Yan-jun, Zhang Xia, et al. Clinical research on the High coagulation state of 121 patients with non small cell lung cancer [J]. Medical Recapitulate, 2012, 14: 2285-2288

[14] Adamson RT. Biomarkers and molecular profiling in non-small cell lung cancer: an expanding role and its managed care implications[J]. Am J Manag Care, 2013, 19(19 Suppl): s398-404

[15] Yu Y, Chen Z, Dong J, et al. Folate receptor-positive circulating tumor cells as a novel diagnostic biomarker in non-small cell lung cancer[J]. Transl Oncol, 2013, 6(6): 697-702

[16] 赵晶, 姜达. 恶性肿瘤高凝状态及其干预 [J]. 癌症进展, 2013, 01: 48-52
Zhao Jing, Jiang Da. High coagulation state of Malignant tumor and the interventions[J]. Oncology Progress, 2013, 01: 48-52

[17] Reinmuth N, Meyer A, Hartwigsen D, et al. Randomized, double-blind phase II study to compare nitroglycerin plus oral vinorelbine plus cisplatin with oral vinorelbine plus cisplatin alone in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Lung Cancer, 2014, 83(3): 363-368

[18] 范秉杰. 肿瘤患者的高凝状态及化疗对消化系统肿瘤患者凝血状态的影响[D]. 山东大学, 2011
Fan Bing-jie. Effects of the High coagulation state and blood coagulation on the digestive system of patients with tumor chemotherapy[D]. Shandong University, 2011

[19] 贾晓燕, 曹卫红, 张竹青, 等. 肿瘤患者高凝状态原因分析与护理 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 30: 3872-3873
Jia Xiao-yan, Cao Wei-hong, Zhang Zhu-qing, et al. Analysis of the High coagulation of patients with tumors and the nursing methods[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2011, 30: 3872-3873

[20] Hughes B, Mileshkin L, Townley P, et al. Pertuzumab and Erlotinib in Patients With Relapsed Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase II Study Using 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/ Computed Tomography Imaging[J]. Oncologist, 2014, 19(2): 175-176

（上接第 5698 页）

[17] Takeuchi T, Miyasaka N, Zang C, et al. A phase 3 randomized, double-blind, multicenter comparative study evaluating the effect of etanercept versus methotrexate on radiographic outcomes, disease activity, and safety in Japanese subjects with active rheumatoid arthritis[J]. Mod Rheumatol, 2013, 23(4): 623-633

[18] van Vollenhoven R F, Chatzidionysiou K. Rheumatoid arthritis. Triple therapy or etanercept after methotrexate failure in RA?[J]. Nat Rev Rheumatol, 2013, 9(9): 510-512

[19] Senapati S, Singh S, Das M, et al. Genome-wide analysis of methotrexate pharmacogenomics in rheumatoid arthritis shows multiple novel risk variants and leads for TYMS regulation [J]. Pharmacogenet Genomics, 2014, 24(4): 211-219

[20] Liu S Y, Yang L, Zhang L, et al. The short-term efficacy and safety of methotrexate plus low dose prednisone in patients with rheumatoid arthritis] [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2013, 52 (12): 1018-1022