

凝血功能与胃癌侵犯深度、分期及转移的关系

王润洁,刘超英,李江

(南京医科大学附属无锡市人民医院肿瘤科,江苏 无锡 214023)

[摘要] 目的:探讨胃癌患者凝血指标、血小板计数的变化与肿瘤侵犯深度、分期及淋巴结、血行转移的关系。方法:根据 TNM 分期将 229 例胃癌患者分为 I 期 53 例,II 期 45 例,III 期 116 例,IV 期 15 例,其中无淋巴结及远处转移者($T_{1-4}N_0M_0$)73 例,有转移者(N_{1-3} 和/或 M_1)156 例,按肿瘤侵犯深度分为早期胃癌组(癌组织浸润仅限于黏膜层及黏膜下层)36 例,进展期胃癌组(癌组织进入肌层及以下)193 例,同期 50 例健康体检者为对照组。术前检测血浆凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、凝血酶时间(thrombin time,TT)、纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)、抗凝血酶(antithrombin,AT)-III 和血小板(platelet,PLT)计数。结果:胃癌患者与对照组比较,FIB 升高,AT-III 增多,PLT 增多($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。胃癌分期越晚、侵犯深度越深,FIB 水平越高,PLT 计数越多($P < 0.01$)。胃癌无转移组 PT 缩短,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。胃癌转移组 FIB 明显升高,PLT 增多,与对照组及无转移组相比,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。结论:胃癌患者普遍存在凝血功能异常,与肿瘤分期、侵犯深度、淋巴结或血行转移有关,术前常规凝血指标检测有助于预测胃癌的进展和转移情况。

[关键词] 胃肿瘤;凝血功能;血小板;肿瘤转移

[中图分类号] R735.2

[文献标识码] B

[文章编号] 1007-4368(2012)11-1545-05

Correlation of coagulation function to tumor infiltration,tumor stage and metastasis status in patients with gastric cancer

WANG Run-jie,LIU Chao-ying,LI Jiang

(Department of Oncology,Wuxi People's Hospital Affiliated to NJMU,Wuxi 214023,China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between coagulation function,platelet(PLT)counting and tumor infiltration,the clinical stage and metastasis status in gastric cancer patients. **Methods:** A total of 229 patients with gastric cancer were included in the study,with 53 cases in stage I of TNM classification,45 cases in stage II,116 cases in stage III,15 cases in stage IV. According the depth of tumor infiltration,there were 36 cases of early gastric cancer and 193 cases of advanced gastric cancer. There were 73 cases without metastasis and 156 cases with metastasis. Fifty healthy volunteers were set as the control group. The prothrombin time (PT),activated partial thromboplastin time (APTT),thrombin time (TT),fibrinogen (FIB),antithrombase (AT)-III and PLT were detected. **Results:** FIB,AT-III and PLT were significantly higher in the group with gastric cancer than in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Along with the progression of tumor infiltration,the Levels of FIB and PLT became gradually higher. PT were obviously shorten in gastric cancer patients without metastasis than in control group ($P < 0.05$). FIB and PLT were significantly higher in group with metastasis than in group without metastasis and the normal group ($P < 0.01$). **Conclusion:** The patients with gastric cancer are usually accompanied with disorder of coagulation and fibrinolytic systems. FIB and PLT significantly increasing associated with tumor infiltration,lymphatic and distal metastasis of cancer cells. Therefore,monitoring the coagulation indexes could be a useful way to diagnose and predict clinical stage of gastric cancer.

[Key words] stomach neoplasm;coagulation function;platelet;neoplasm metastasis

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(11): 1545-1549]

恶性肿瘤患者多存在明显的凝血功能异常,很多研究表明恶性肿瘤患者出现高凝状态及纤溶亢进,在肿瘤的发展和转移中起着重要作用,但目前有关胃癌患者凝血功能的研究病例数均较少。本研究

通过对 229 例胃癌患者术前的凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、活化部分凝血活酶时(activated partial thromboplastin time,APTT)、凝血酶时间(thrombin time,TT)、纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)、

和抗凝血酶 (antithrombase, AT)-Ⅲ、血小板 (platelet, PLT) 计数进行回顾性研究, 并与 50 例对照组比较, 旨在探讨胃癌患者常规凝血功能指标和 PLT 计数与肿瘤分期、侵犯深度及转移的相关性, 为胃癌患者的肿瘤进展和转移的预测提供实验室辅助诊断信息。

1 对象和方法

1.1 对象

选择 2008 年 12 月~2011 年 12 月在无锡市人民医院住院的 229 例胃癌患者, 男 154 例, 女 75 例, 平均年龄(61.66 ± 11.15)岁。经术后病理确诊, 其中腺癌 145 例, 黏液腺癌 20 例, 印戒细胞癌 64 例。按照国际抗癌联盟 (American Joint Committee on Cancer Staging, AJCC) TNM 分期标准(第 7 版)进行分期。I 期 53 例, 平均年龄(59.74 ± 12.17)岁; II 期 45 例, 平均年龄(59.71 ± 10.78)岁; III 期 116 例, 平均年龄(62.97 ± 11.18)岁; IV 期 15 例, 平均年龄(64.20 ± 5.96)岁。其中无淋巴结及远处转移(T₁₋₄N₀M₀) 73 例, 平均年龄(61.98 ± 6.38)岁; 有转移(N₁₋₃和/或 M₁)156 例, 平均年龄(62.61 ± 10.71)岁。按肿瘤侵犯深度分组: 早期胃癌组(癌组织浸润仅限于黏膜层及黏膜下层)36 例, 平均年龄(59.36 ± 12.40)岁; 进展期胃癌组(癌组织进入肌层及以下)193 例, 平均年龄(62.10 ± 10.88)岁。所有病例均排除血液系统疾病, 既往血栓栓塞疾病, 6 个月内出现的心脑血管

管意外, 近期使用抗凝或抗血小板治疗, 急慢性炎症反应, 肝肾功能不全, 既往恶性肿瘤病史。同期健康体检 50 例为对照组, 其中男 31 例, 女 19 例, 平均年龄(61.98 ± 6.38)岁, 排除标准同对照组。

1.2 方法

患者术前 1 周内采用凝血专用负压真空管于清晨空腹采集静脉血 2 管, 每管 2 ml, 经 EDTA 抗凝后用血凝仪(法国 Stago-Sta 公司)检测并记录血浆 PT、APTT、TT、AT-Ⅲ及 FIB, 用血细胞分析仪(美国 Coulter 公司)电阻法测定血 PLT 计数。检测工作均于采血后 2 h 内完成, 严格按照仪器操作规程及试剂要求进行检测。

1.3 统计学方法

应用 SPSS13.0 软件处理数据, 统计变量以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 计数资料比较采用独立样本 *t* 检验, 多组资料比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD 法, 趋势分析采取回归分析曲线估计法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 按有无胃癌分组分析

对照组和胃癌组在性别、年龄方面无差异。胃癌组与对照组相比, FIB 升高, AT-Ⅲ增多, PLT 增多, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而 PT、APTT、TT 在两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

表 1 胃癌患者凝血功能与血小板计数与健康对照组的比较

Table 1 Comparison coagulation function and platelet counting between gastric cancer patients and healthy control

组别	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	AT-Ⅲ (%)	PLT(10 ⁹ /L)
对照组 ($n = 50$)	12.16 ± 1.35	32.98 ± 4.69	19.84 ± 2.39	2.91 ± 0.55	91.50 ± 14.95	187.30 ± 50.39
胃癌组 ($n = 229$)	229.78 ± 1.27	32.98 ± 4.58	19.48 ± 1.95	3.38 ± 0.68**	98.10 ± 17.67*	215.76 ± 71.81**
<i>t</i> 值	3.595	0.000	1.279	20.446	6.028	7.080
<i>P</i> 值	0.059	0.993	0.259	0.000	0.015	0.008

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

2.2 按胃癌分期分组分析

对照组、胃癌 I 期、II 期、III 期、IV 期各组在性别、年龄方面无差异。FIB、PLT 在各组间差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 组间分析显示, 在对照组与 I 期组, I 期组与 II 期组、II 期与 III 期组间 FIB 差异无统计学意义, 其余各组间 FIB 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。II、III、IV 期胃癌患者与对照组、I 期胃癌患者间 PLT 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。将各组均数进行曲线拟合, 采用二次多项式模型拟合, 胃癌分期越晚, FIB 增高越明显 (曲线方程 $y = 2.935 +$

$0.063x + 0.046x^2$, F 值 85.423, P 值 0.012, R^2 值 0.988); 同时, 采用线性模型拟合, 胃癌分期越晚, PLT 增高越明显 (线性方程 $y = 185.480 + 12.167x$, F 值 23.810, P 值 0.016, R^2 值 0.881)。

2.3 按肿瘤侵犯深度分组分析

对照组、早期胃癌组、进展期胃癌组在性别、年龄方面无差异。FIB、PLT、AT-Ⅲ在各组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。亚组分析显示, 进展期胃癌 FIB、PLT 明显升高, 与对照组及早期胃癌组相比差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 而早期胃癌

表 2 不同分期胃癌患者凝血功能和血小板计数的比较

Table 2 Comparison coagulation function and platelet counting in gastric cancer patients with different stages

组别	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	AT-III (%)	PLT(10 ⁹ /L)
对照组	12.16 ± 1.35	32.98 ± 4.69	19.84 ± 2.39	2.91 ± 0.55	91.50 ± 14.93	187.30 ± 50.39
I 期组	11.78 ± 1.52	33.99 ± 4.45	19.57 ± 1.85	3.09 ± 0.37	97.87 ± 18.46	188.55 ± 54.81
II 期组	11.66 ± 1.14	33.32 ± 3.82	19.16 ± 2.02	3.26 ± 0.45**	99.24 ± 17.39	218.09 ± 69.18 [△]
III 期组	11.75 ± 1.12	32.63 ± 3.85	19.61 ± 1.97	3.48 ± 0.77* ^{△△}	98.42 ± 17.22	225.48 ± 76.09 [△]
IV 期组	12.40 ± 1.63	31.14 ± 9.53	19.10 ± 2.04	3.96 ± 0.89* ^{△△*}	93.00 ± 20.05	229.67 ± 80.03 [△]
F 值	1.542	1.483	0.875	12.617	1.888	4.758
P 值	0.112	0.208	0.479	0.000	0.113	0.001

与对照组比较,*P < 0.05,**P < 0.01;与 I 期组比较,[△]P < 0.05,^{△△}P < 0.01;与 II 期组比较,*P < 0.01;与 III 期组比较,*P < 0.01。

组与对照组差异无统计学意义。早期胃癌和进展期胃癌组 AT-III 均升高,与对照组比较差异均有统计

学意义(P < 0.05),而早期胃癌与进展期胃癌组之间 AT-III 差异无统计学意义(表 3)。

表 3 不同侵犯深度胃癌患者凝血功能和血小板计数的比较

Table 3 Comparison coagulation function and platelet counting in gastric cancer patients with different tumor infiltration

组别	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	AT-III (%)	PLT(10 ⁹ /L)
对照组	12.16 ± 1.35	32.98 ± 4.69	19.84 ± 2.39	2.91 ± 0.55	91.50 ± 14.93	187.30 ± 50.39
早期胃癌组	11.78 ± 1.73	34.55 ± 4.39	19.82 ± 1.45	3.00 ± 0.34	99.64 ± 16.91*	189.94 ± 54.52
进展期胃癌组	11.78 ± 1.17	32.69 ± 4.56	19.42 ± 2.03	3.44 ± 0.71** [△]	97.81 ± 17.84*	220.57 ± 73.71** [△]
F 值	1.791	2.507	1.194	18.021	3.177	6.694
P 值	0.169	0.083	0.305	0.000	0.043	0.001

与对照组比较,*P < 0.05,**P < 0.01;与早期胃癌组比较,[△]P < 0.01。

2.4 按有无淋巴结或血行转移分组分析

无转移组和有转移组与对照组相比,在年龄、性别方面无差异。胃癌无转移组 PT 缩短,与对照组相比,差异有统计学意义(P < 0.05),而有转移组 PT 与对照组及无转移组相比,差异均无统计学意义

(P > 0.05)。胃癌转移组 FIB 明显升高,PLT 增多,与对照组及无转移组相比,差异均有统计学意义(P < 0.01),而无转移组与对照组相比,FIB、PLT 差异均无统计学意义(P > 0.05,表 4)。

表 4 无转移及转移性胃癌患者凝血功能与血小板计数的比较

Table 4 Comparison coagulation function and platelet counting in gastric cancer patients with or without lymphatic metastasis

组别	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	AT-III (%)	PLT(10 ⁹ /L)
对照组	12.16 ± 1.35	32.98 ± 4.69	19.84 ± 2.39	2.91 ± 0.55	91.50 ± 14.95	187.30 ± 50.39
无转移组	11.57 ± 1.19*	33.50 ± 4.21	19.54 ± 2.08	3.11 ± 0.41	97.85 ± 18.31	195.71 ± 66.34
有转移组	11.88 ± 1.29	32.75 ± 4.73	19.45 ± 1.90	3.50 ± 0.75** [△]	98.22 ± 17.43	225.13 ± 72.55** [△]
F 值	3.256	0.665	0.685	19.982	3.014	8.374
P 值	0.040	0.515	0.505	0.000	0.051	0.000

与对照组比较,*P < 0.05,**P < 0.01;与无转移组比较,[△]P < 0.01。

3 讨论

已有报道证实,FIB 值升高与多种恶性肿瘤的转移、复发相关,是临床上一项重要的监测指标^[1-3]。Palumbo 等^[4]研究发现,FIB 缺乏的小鼠接种肺癌细胞株后淋巴结转移及血行转移明显减少,提示 FIB 在介导肿瘤转移方面有重要作用。Yi 等^[5]研究发现在荷瘤小鼠中,即使原发病灶不明,纤维黏连蛋白 III-c 肽也可有效的抑制肿瘤生长、瘤体血管生成及肿瘤

转移。提示减少纤维蛋白有可能会降低肿瘤转移的风险,可能是未来肿瘤治疗的可行方向。

在胃癌相关研究中,Yamashita 等^[6]发现纤维蛋白原升高是胃癌淋巴转移的有效预测指标,并与肿瘤侵犯深度有关,高纤维蛋白原血症预示 T₂ 期胃癌患者出现淋巴管及血行转移,并提示临床疗效差^[7]。目前多数研究提示胃癌患者 FIB 明显升高,有血栓形成倾向,易于癌细胞远处转移^[8-9]。但也有研究表明 FIB 含量低是胃癌淋巴结转移的危险因素^[10]。本研

究结果发现,胃癌患者术前 FIB 值明显高于对照组,但 I 期患者 FIB 与对照组比较差异无统计学意义。随着胃癌侵犯加深,FIB 会逐渐升高,但局限在黏膜层的早期胃癌患者与对照组比较,差异也无统计学意义。提示 FIB 水平升高可能与胃癌的发生无关,并在早期胃癌患者中变化不大。当胃癌侵犯深度到达肌层以下或已经发生转移(淋巴结或血行转移)时,患者 FIB 将明显升高,提示胃癌的侵犯深度、淋巴结及血行转移可能与血清 FIB 升高有关,胃癌患者 FIB 升高可能提示患者已经为进展期胃癌或已经发生淋巴结或血行转移。

PT 属外源性凝血系统,反映血浆凝血因子 I、II、V、VII、X 水平;APTT 延长表明凝血酶原严重缺乏,反映受检者血液循环中存在抗凝物质;TT 则是内外源性凝血系统的共同途径,TT 延长表明抗凝物质多。Vavilala 等^[11]报道,测定患者的 PT 和 APTT 能够预测患者病死率。陈兴国等^[12]研究发现恶性肿瘤患者的 APTT、PT 有不同程度的缩短;而 TT 水平与对照组相比差异无统计学意义。提示恶性肿瘤凝血功能增强,抗凝及纤溶活性降低,机体处于高凝状态,有血栓形成倾向。在本研究中,无转移组胃癌 PT 下降更明显,与对照组比较差异有统计学意义,提示胃癌的发生可能与机体高凝状态有关。当发生转移后,PT 下降反而不明显,与对照组无差异。张琳等^[8]的研究中提示胃癌患者 PT、APTT、TT 较胃溃疡、胃炎患者和健康人明显延长。而本研究结果与之不同,胃癌患者的 PT、APTT、TT 与正常对照组比较差异无统计学意义,这可能与本研究中存在较大比例的中早期病例有关,同时按肿瘤分期分为 5 组,分组增多可能造成检验效能降低所致。

AT-III 是体内的主要抗凝物质,其抗凝作用占生理抗凝作用的 70%~80%。张琳等^[8]研究表明胃癌患者存在 AT-III 降低,但在肺癌的研究中,何丽钦等^[13]发现肺癌患者 AT-III 高于正常组并且与分期相关,提示不同肿瘤的抗凝功能改变不完全相同。本研究中胃癌患者 AT-III 升高,与健康对照组有差异,提示胃癌患者存在抗凝活性增高。在分析侵犯深度与 AT-III 关系时,早期胃癌患者及进展期胃癌患者较对照组 AT-III 均明显升高,但进展期胃癌患者 AT-III 又出现下降,且与早期胃癌组患者差异无显著性。按肿瘤分期及有无淋巴结或血行转移分组,AT-III 在各组间差异无显著性,从数值上看,AT-III 随肿瘤浸润加深、分期的加重逐步下降,提示胃癌发生的早期已经同时存在抗凝功能的活化,但随着肿

瘤的进展,消耗增加或肝脏合成不足可能引起 AT-III 的下降,而这种动态改变可能也是引起各组间差异不显著的原因。

20%~60%的恶性肿瘤患者伴 PLT 增多^[14]。本研究结果显示,胃癌患者 PLT 明显升高,高于对照组。PLT 在胃癌 I 期及局限在黏膜层时变化不大,与对照组比较差异无统计学意义,而侵犯至肌层后及出现转移时与对照组及非转移组之间差异有统计学意义,提示术前 PLT 计数升高预示胃癌已经侵犯至肌层或出现淋巴结、血行转移的可能性较大,PLT 增多在胃癌转移中可能起促进作用。PLT 参与转移的作用机制可能为参与肿瘤周围组织的降解。PLT 释放的颗粒蛋白及活化 PLT 与前列腺的共同作用使血管通透性增加,有利于肿瘤细胞移出血管外^[15],同时 PLT 分泌各种因素刺激肿瘤细胞分化、增殖,形成转移灶等。

恶性肿瘤凝血功能异常已被多项研究证实,但有关胃癌凝血功能的研究病例数均较少,本研究采用 229 例胃癌病例,并按肿瘤分期、侵犯深度、肿瘤转移等因素进行分析。研究结果表明,凝血功能改变与胃癌侵犯深度、病程进展分期有关,与淋巴结及血行转移相关。在胃癌的发生和发展过程中,都伴随着凝血、抗凝、纤溶系统的失衡。凝血功能指标检测对评估预后、指导诊疗具有重要价值。

[参考文献]

- [1] Yamashita H, Kitayama J, Taguri M, et al. Effect of preoperative hyperfibrinogenemia on recurrence of colorectal cancer without a systemic inflammatory response[J]. *World J Surg*, 2009, 33(6):1298-305
- [2] 王琼, 谢嵘, 张青云. 结直肠癌患者血浆纤维蛋白原的检测及其临床意义[J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27(9):544-546
- [3] Takeuchi H, Ikeuchi S, Kitagawa Y, et al. Pretreatment plasma fibrinogen level correlates with tumor progression and metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(12):2222-2227
- [4] Palumbo JS, Potter JM, Kaplan LS, et al. Spontaneous hematogenous and lymphatic metastasis, but not primary tumor growth or angiogenesis, is diminished in fibrinogen-deficient mice[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(23):6966-6972
- [5] Yi M, Ruoslahti E. A fibronectin fragment inhibits tumor growth, angiogenesis, and metastasis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(2):620-624
- [6] Yamashita H, Kitayama J, Nagawa H. Hyperfibrinogenemia

- is a useful predictor for lymphatic metastasis in human gastric cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*,2005,35(10):595-600
- [7] Yamashita H,Kitayama J,Kanno N,et al. Hyperfibrinogenemia is associated with lymphatic as well as hematogenous metastasis and worse clinical outcome in T2 gastric cancer[J]. *BMC Cancer*,2006,6:147
- [8] 张琳,唐沪强. 胃癌患者凝血指标变化及临床意义[J]. *检验医学与临床*,2012,9(2):166-168
- [9] 李云鹏,闫景全. 胃癌患者凝血指标的变化及临床意义[J]. *中国医学工程*,2011,19(2):99
- [10] Ma Y,Zhu G,Xue Y,et al. Extreme analysis of risk factors for lymph node metastasis in gastric cancer[J]. *Hepato-gastroenterology*,2010,57(98):362-366
- [11] Vavilala MS,Dunbar PJ,Rivara FP,et al. Coagulopathy predicts poor outcome following head injury in children less than 16 years of age[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*,2001,13(1):13-18
- [12] 陈兴国,徐海伟,张临泉. 部分恶性肿瘤患者凝血功能的改变与意义[J]. *检验医学与临床*,2011,8(16):1933-1934
- [13] 何丽钦,钟可芳. 肺癌患者凝血功能与肺癌分期的关系[J]. *放射免疫学杂志*,2012,25(3):287-289
- [14] 高阳. 血小板数与卵巢恶性肿瘤的诊断和治疗的相关性分析[J]. *首都医科大学学报*,2006,27(5):697-698
- [15] 金莉,刘鲁明. 血液高凝状态、血小板与恶性肿瘤及其转移的关系[J]. *实用癌症杂志*,2003,18(5):559-560
- [收稿日期] 2012-05-30

本刊来稿题名和作者署名的注意事项

1. 题名

- (1) 题名应以简明、确切的词语反映文章中最重要特点内容,要符合编制题录、索引和检索的有关原则,并有助于选定关键词。
- (2) 中文题名一般不超过 20 个字,必要时可加副题名。
- (3) 英文题名应与中文题名含义一致。
- (4) 题名应避免使用非公用的缩写词、字符、代号,尽量不出现数学式或化学式。

2. 作者署名和工作单位

- (1) 文章都应有作者署名,这是文责自负和拥有著作权的标志;
- (2) 作者姓名署于题名下方;
- (3) 英文摘要中附与中文同样的作者姓名与排列顺序,写法为:姓前名后,姓全部大写,名的首字母大写,其余字母小写,名间加连字符,如 ZHOU Ping,SHI Hong-lei;
- (4) 作者单位需注明全称(标注到二级或三级单位,如“南京医科大学第一附属医院心内科”,“南京医科大学公共卫生学院流行病学与统计学系”)、所在城市及邮政编码;
- (5) 对于有基金课题资助的论文需在课题负责人的名字后加上标“*”,并在论文首页下补充基金名称、编号,以及课题负责人的 E-mail。
- (6) 本刊对于没有课题资助的文章一律不标注通讯作者。

(本刊编辑:接雅俐)