

## · 临 床 研 究 ·

# 肺癌患者血栓前状态的研究

姜正华 桑慧颖 葛辉 朱慕云 桑琳莉 王正东

**【摘要】**背景与目的 晚期肺癌患者存在血栓前状态。本研究旨在探讨肺癌患者凝血及纤溶指标与肺癌临床病理特征关系及与预后的相关性。方法 对60例肺癌患者及20例健康人的血浆凝血及纤溶指标分别进行测定。结果肺癌组中血浆纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体、纤维蛋白降解产物(FDP)值明显高于对照组，抗凝血酶(AT-Ⅲ)值明显低于对照组，肺癌组各指标与患者的年龄、性别、病理类型、肿瘤大小、TNM分期、有无远处转移等临床病理特征之间无明显关系。肺癌患者血浆FIB值、D-二聚体值与生存期之间有显著负相关(FIB相关系数 $r=-0.32$ ,  $P<0.05$ ; D-二聚体相关系数 $r=-0.41$ ,  $P<0.01$ )。结论 肺癌患者存在凝血及纤溶功能的异常，可导致血液的高凝状态，有利于血栓的形成，血浆FIB值、D-二聚体值与患者的预后密切相关。抗凝及活血化瘀治疗对肺癌的发生、发展及预后可能有重要的临床意义。

**【关键词】**肺肿瘤；血栓前状态；预后**【中图分类号】**R734.2 DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2009.01.007

## The Study of Prethrombotic State in Patients with Lung Cancer

Zhenghua JIANG, HuiYing SANG, Hui GE, Muyun ZHU, Linli SANG, Zhengdong WANG

Department of Respiratory Medicine, Subei Hospital, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: Zhenghua JIANG, E-mail: yzjzhua@yzcn.net

**【Abstract】**Background and objective The prethrombotic state can be observed in advanced lung cancer patients. The aim of this study is to investigate the relationship between coagulation and fibrinolysis marks on pathophysiological characteristics and prognosis in patients with lung cancer. Methods The coagulation and fibrinolysis marks were detected in sixty patients with lung cancer and twenty normal controls. Results The D-dimer, fibrinogen degradation products, plasma fibrinogen were significantly higher than those of normal controls. The plasma antithrombin was significantly lower than those of normal controls. All marks in patients with lung cancer were not related to age, sex, histological classification, the size of the primary tumors, P-TNM stages, distant metastasis. The plasma levels of D-dimer and fibrinogen in patients with lung cancer were negatively correlated to survival. Conclusion The patients with lung cancer have abnormal coagulation and fibrinolysis state, these contribute to hypercoagulability state and thrombi. The plasma levels of D-dimer and fibrinogen in patients with lung cancer were correlated with prognosis. The anti-coagulability medicine treatment are benefit for the patients with lung cancer.

**【Key words】**Lung neoplasms; Prethrombotic state; Prognosis

肺癌患者多有凝血机制的异常，提示有慢性弥漫性血管内凝血的存在。此外凝血及纤溶系统激活在肺癌患者中较为常见，且与重要临床变化有关。Kalweit等<sup>[1]</sup>通过对肺癌患者外周血和供应肺肿瘤的肺静脉血分别抽取血样进行凝血及纤溶指标检测，研究发现供应肺肿瘤的肺静脉血中各项指标明显高于外周静脉血，说明肺癌对凝血及纤溶系统有直接的激活的作用。肺癌是并发血栓的最常见肿瘤之一，凝血过程激活、肿瘤患者血液处于高凝状态、纤溶亢进均参与肿瘤的发生发展<sup>[2]</sup>，伴随高凝状态，患者可并发下肢深静脉血栓形成、肺血栓栓塞

等<sup>[3]</sup>，其中以腺癌多见，肺癌患者血液处于高凝状态是并发血栓栓塞性疾病的重要原因。虽然临幊上血栓性疾病和DIC仅发生于较少的癌症病人，但是近些年的研究证实在肺癌患者中亚临幊的凝血纤溶指标的改变尤为常见。本研究旨在探讨肺癌患者凝血及纤溶功能相关指标与临床病理特征及预后的相关性。

### 1 材料与方法

1.1 研究对象 为2005年5月-2006年4月期间在本院呼吸内科收治的诊断为原发性肺癌的患者（均经组织学或细胞学确诊，并排除严重心、肝、肾、血栓性疾病、糖尿病、风湿性关节炎、慢性阻塞性肺疾病、感染性疾病、贫血、长期服用激素及1月内仍手术史、创伤史）及健

作者单位：225001 扬州，扬州大学临床医学院江苏省苏北人民医院呼吸内科（通讯作者：姜正华，E-mail: yzjzhua@yzcn.net）

康体检者。肺癌组共60例，均为初治患者，其中男性46例，女性14例，年龄34岁-82岁，平均为65.3岁，有40例患者有吸烟史，吸烟指数均>400年支，另4例患者有痰中带血症状；所有患者经过详细的体检，血常规及肝肾功能均正常，同时进行胸部X线、胸部CT、头颅CT、纤维支气管镜、放射性骨扫描、腹部B超等检查确定病理类型及P-TNM分期，其中腺癌25例，鳞癌30例，小细胞癌5例；P-TNM分期（国际UICC1997分期标准），Ⅰ期13例，Ⅱ期32例，Ⅲ期15例（其中单独脑转移3例，单独骨转移6例，单独肺内转移3例，肺内转移合并骨转移或脑转移2例，单独肝转移1例）。所有患者进行随访并记录其生存期。健康体检者共20例，其中男性15例，女性5例，年龄22岁-80岁，平均年龄52.1岁。

**1.2 方法** 取静脉血3 mL置于1/10体积抗凝液（0.109 M枸橼酸钠）的试管中，3 000 rpm离心10 min，收集上清液（血浆）置于-20℃冰箱保存。纤维蛋白原（FIB）由美国ACL血凝仪测定。D-二聚体试剂盒、FDP试剂盒、抗凝血酶Ⅲ试剂盒均购于上海太阳生物技术有限公司。检测方法按试剂盒说明书进行，D-二聚体、FDP采用ELISA法测定，抗凝血酶Ⅲ采用免疫浊度法进行测定。（所有样本均在治疗前采血，且2周内未应用任何止血或

抗凝药物治疗。）

**1.3 统计学处理** 采用SPSS 10.0统计软件处理。所有数据均以Mean ± SD表示，两样本均数比较采用t检验，组间比较作方差分析，凝血及纤溶指标与生存期关系用直线相关分析。

## 2 结果

**2.1 肺癌患者凝血及纤溶指标与对照组比较**（表1）在肺癌组中，血浆FIB、D-二聚体、FDP值明显高于对照组，AT-Ⅲ值明显低于对照组，有统计学差异。

**2.2 肺癌患者凝血及纤溶指标与临床病理特征的关系**（表2）经统计学分析，肺癌组各指标与患者的年龄、性别、病理类型、肿瘤大小、TNM分期、有无远处转移等临床病理特征之间无明显关系。

**2.3 肺癌组患者血浆凝血及纤溶指标值与患者生存期的相关性**（图1，图2）肺癌组60例患者均获随访，随访率100%。生存期为确诊日至患者死亡或末次随访的时间（2008年2月1日）。通过随访肺癌患者生存期 $253.68 \pm 165.57$ ，35天-753天，中位生存期为211天，与肺癌患者血浆FIB值、D-二聚体值呈负相关（FIB相关系数 $r=-0.32$ ,  $t=-2.5582$ ,  $P=0.013$ ，D-二聚体相关系数

表1 肺癌组与对照组凝血及纤溶指标的比较  
Tab 1 Comparison of coagulation and fibrinolytic indexes between lung cancer patients and controls

Group	n	FIB (g/L)	FDP ( $\mu$ g/L)	AT-Ⅲ (mg/L)	DD (mg/L)
Control	20	2.72±0.57	0.64±0.34	336.55±78.27	0.19±0.07
Lung cancer	60	4.37±1.30 <sup>**</sup>	1.10±0.75 <sup>*</sup>	250.20±76.49 <sup>**</sup>	0.33±0.14 <sup>**</sup>

\* $P<0.05$ , \*\* $P<0.001$  vs control

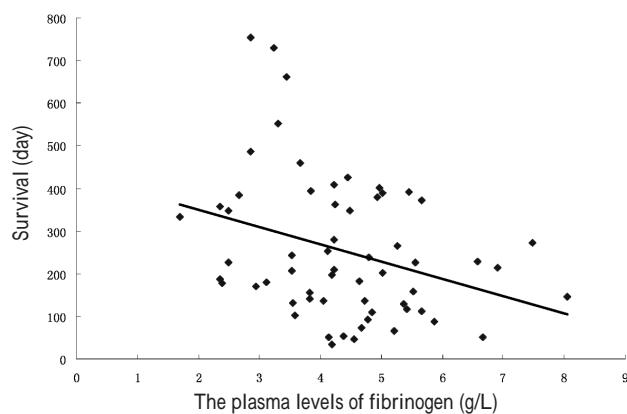


图1 肺癌组患者血浆FIB值与患者生存期的相关性

Fig 1 The correlation of the plasma levels of fibrinogen and Survival in patients with lung cancer

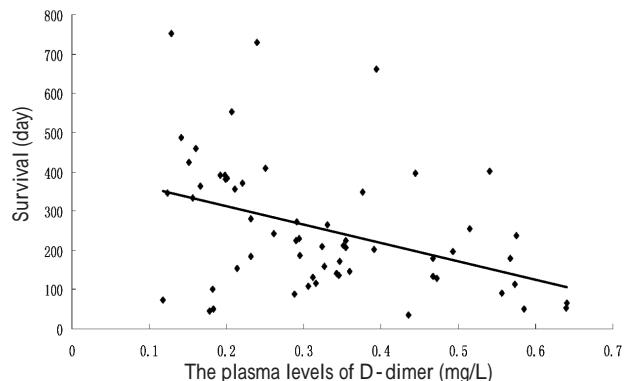


图2 肺癌组患者血浆D-二聚体值与患者生存期的相关性

Fig 2 The correlation of the plasma levels of D-dimer and Survival in patients with lung cancer

表2 肺癌患者凝血及纤溶指标与临床病理特征的关系

Tab 2 The correlation between coagulation and fibrinolytic indexes and the clinicopathological characteristics in patients with lung cancer

Item	n	FIB (g/L)	FDP ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	AT- (mg/L)	DD (mg/L)
Age (year)					
65	31	4.33±1.30	0.98±0.65	252.26±78.38	0.34±0.15
<65	29	4.41±1.33	1.22±0.84	248.00±75.74	0.31±0.13
Gender					
Male	46	4.32±1.38	1.06±0.78	257.78±64.16	0.33±0.15
Female	14	4.51±1.04	1.24±0.64	225.29±106.91	0.32±0.12
Histology					
Squamous cell	30	4.39±1.21	1.00±0.75	263.73±64.13	0.33±0.17
Adenocarcinoma	25	4.57±1.41	1.17±0.66	232.44±91.34	0.32±0.11
Small cell	5	3.21±0.81	1.31±1.21	257.80±54.84	0.34±0.16
Tumor size					
T1-2	17	4.69±1.56	1.00±0.65	253.12±49.89	0.31±0.14
T3	16	3.94±1.13	1.10±1.03	262.44±84.12	0.36±0.17
T4	27	4.42±1.20	1.16±0.64	242.30±85.24	0.31±0.13
Metastasis					
M0	41	4.44±1.39	1.10±0.74	260.17±75.87	0.34±0.14
M1	19	4.21±1.12	1.10±0.80	228.68±75.31	0.30±0.15
TNM stage					
+	12	4.32±1.49	0.86±0.48	252.17±48.82	0.28±0.12
	29	4.49±1.37	1.20±0.81	263.48±85.13	0.36±0.14
	19	4.21±1.12	1.10±0.80	228.68±75.31	0.30±0.15

$r=-0.41$ ,  $t=-3.3936$ ,  $P=0.0012$ 。血浆FDP、AT- 值与生存期无相关性。

### 3 讨论

血栓前状态是指血栓形成前后，血液有形成分和（或）无形成分发生易于形成血栓的病理生理的变化。可表现为：血管壁的受损，血管内皮细胞被启动；血小板含量增高或功能亢进；纤维蛋白原及相关凝血因子含量增多或功能亢进；抗凝蛋白和纤溶因子的含量减少或功能减弱；全血或血液粘滞度增高。在这种病理状态下，血液可能发生但并不必然发生血栓形成，若能根据某些分子标记物的改变，早期诊断血栓前状态的存在，采取相关且适当的措施，可望改善疾病的预后。肿瘤与凝血、纤溶系统是相互作用、相互影响的，凝血异常在恶性肿瘤细胞中有较高发生率，有报道95%肿瘤患者拥有一项或多项凝血异常，尤其是在晚期肺癌、胃肠道肿瘤患者中<sup>[4,5]</sup>。近年来的临床及实验研究结果均表明某些凝血功能异常与肿瘤发生发展及预后密切相关，且这种凝血功能异常可能促进肿瘤的转移。Sallah等<sup>[6]</sup>对1 041例实体瘤患者进行观察，有81例发生深静脉

血栓和肺栓塞，而进行化疗或恶性发展程度较高的患者更易并发静脉血栓。近年来，综合治疗使癌症患者生存期延长，但血栓栓塞性疾病发病率明显升高成为癌症患者第二大常见死亡原因。

纤维蛋白原（FIB）是由肝细胞合成和分泌一种粘蛋白，纤维蛋白原作为凝血系统中的重要因子，传统上主要用于凝血系统疾病的诊断。在病理状态下，如恶性肿瘤、感染、结缔组织性疾病与血栓性疾病时均可增高。有研究表明纤维蛋白原与肿瘤扩散和转移密切相关。D-二聚体是交联纤维蛋白的特异性降解产物，是特异性反映纤溶亢进及高凝状态的敏感指标。抗凝血酶

（AT-）为人体血浆中最重要的一种生理性抗凝的物质，抗凝血酶Ⅲ含量降低有利于血栓形成。纤维蛋白降解产物（FDP）是纤维蛋白在纤溶酶作用下形成各种片段、各种二聚体、多聚体及复合物的统称，FDP可以反映机体纤溶活性的总水平。

本研究结果显示肺癌患者血浆FIB、FDP及D-二聚体水平明显高于正常对照组，AT- 明显低于对照组，提示肺癌患者存在凝血功能增强及抗凝血活性减弱，即机体处于高凝状态。这种高凝状态的存在，有利于血栓

形成，这与相关的研究是一致的<sup>[7-11]</sup>。肺癌患者凝血及纤溶功能异常的机制是：肺癌细胞具有潜在凝血酶原活性，能提高血小板的粘附能力，促进血管内凝血；肺癌组织自身还能产生一些蛋白酶及异常蛋白，能直接激活凝血因子，促进凝血；近年的研究表明，许多肿瘤细胞可分泌促凝活性物质，如类组织因子促凝活性物质（PCA）、因子X活化剂、多糖蛋白及血浆素原激活剂等，使体内处于高凝状态，具有血栓形成倾向；肺癌在肿瘤免疫性淋巴细胞刺激下可以合成释放大量组织因子。癌细胞对其他组织的破坏也可引起其他组织释放一定量的组织因子。我们的研究结果显示，肺癌组血浆FIB水平、FDP、AT-及D-二聚体与患者的年龄、性别、病理类型、肿瘤大小、TNM分期、有无远处转移等临床病理特征之间无明显关系。而一些相关研究表明肺癌患者血浆纤维蛋白原、D-二聚体明显增高，且与肿瘤大小及转移不同分期逐渐增高<sup>[12-14]</sup>，鳞癌患者中FIB浓度较腺癌患者高<sup>[15]</sup>，说明血浆纤维蛋白原、D-二聚体增高与肺癌的进展与转移密切相关。而另一些研究则表明不同临床分期及不同病理类型肺癌患者FIB及D-二聚体浓度无明显差异<sup>[16-18]</sup>，这与我们的研究结果是一致的。肺癌的病理及临床TNM分期与肺癌患者的临床预后密切相关，但是它们并不能完全准确地预测患者的预后，所以临幊上需要更多的指标来判断。我们的研究显示肺癌患者血浆FIB及D-二聚体与患者的生存期呈明显的负相关，即肺癌患者中较高水平的FIB及D-二聚体提示较短的生存期，这与相关的研究是一致的<sup>[4,19]</sup>，国外的学者<sup>[20-22]</sup>对肺癌患者进行了研究，认为血浆纤维蛋白原、D-二聚体水平与肺癌的预后有关，这些均说明D-二聚体及FIB是反映患者病情，判断生存和预后的较好指标。

综上所述，肺癌患者常伴凝血及纤溶功能的异常，使机体内存在高凝状态，有利于血栓的形成，FIB及D-二聚体与患者的生存期密切相关。因此，对肺癌患者检测血浆中凝血及纤溶指标，可以早期发现血液高凝状态，临幊上应用抗凝及活血化瘀治疗对肿瘤的发生、发展及预后可能有重要的临幊意义。

## 参 考 文 献

- Kalweit GA, Feindt P, Micek M, et al. Markers of activated hemostasis and fibrinolysis in patients with pulmonary malignancies: comparison of plasma levels in central venous and pulmonary venous blood. Thromb Res, 2002, 97(3): 105-111.
- Lu WX, Li LY, Gao Y, et al. Thrombosis diseases and lung cancer. Chin J Tuberc Respir Dis, 2000, 23(7): 400-402. [陆慰萱, 李龙芸, 高岩, 等. 血栓栓塞性疾病与肺癌. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(7): 400-402.]
- Zhang JX, Cui CB. The clinical analysis of 18 patients with lung cancer complicated with venous thromboembolism. Chin J Lung Cancer, 2006, 9(6): 550-551. [张菊香, 崔朝勃. 肺癌合并静脉血栓栓塞症18例临床分析. 中国肺癌杂志, 2006, 9(6): 550-551.]
- Huang Y, Cheng JK, Jing X, et al. Changes and clinical value of coagulation function in patients with lung cancer. Chin J Clin Lab Sci, 2005, 23(4): 296-297. [黄媛, 陈建魁, 金欣, 等. 肺癌患者凝血功能变化及其临床意义. 临床检验杂志, 2005, 23(4): 296-297.]
- Li Y, Hang LX. The clinical value of coagulation markers in patients with malignant tumor. Mod J Integ Trad Chin West Med, 2006, 15(5): 636-637. [林粤, 韩玲霞. 恶性肿瘤患者凝血指标测定的临床评价. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(5): 636-637.]
- Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics. Thromb Haemost, 2002, 7: 576-579.
- Cheng SX, Wu LB, Jiang YY. The study of coagulation state in patients with lung cancer. Chin J Cancer Prev Treat, 2004, 11(1): 111-112. [陈素秀, 吴兰豹, 蒋亦燕. 肺癌患者凝血状态的研究. 肿瘤防治杂志, 2004, 11(1): 111-112.]
- Wang MS, Yang LH, Pan JY, et al. Dynamic changes and significance of antithrombin and fibrinolytic function in advanced lung cancer patients during chemotherapy. Chin J Lung Cancer, 2007, 10(3): 226-228. [王明山, 杨丽红, 潘景业, 等. 晚期肺癌患者化疗过程中抗凝血酶和纤溶功能的变化及意义. 中国肺癌杂志, 2007, 10(3): 226-228.]
- Yeh PS, Lin HJ. Cerebrovascular complications in patients with malignancy: report of three cases and review of the literature. Acta Neurol Taiwan, 2004, 13(1): 34-38.
- Yamaguchi T, Yamamoto Y, Yokota S, et al. Involvement of interleukin-6 in the elevation of plasma fibrinogen levels in lung cancer patients. Jpn J Clin Oncol, 1998, 28(12): 740-744.
- Yamaguchi T, Yamamoto Y, Yokota S, et al. Effect of IL-6 elevation in malignant pleural effusion on hyperfibrinogenemia in lung cancer patients. Jpn J Clin Oncol, 2000, 30(2): 53-58.
- Yan F, Zhang DC, Li AW, et al. Clinical value of hemorrhheological changes in lung cancer patients of different stages. Mod Oncol, 2004, 12(1): 277-278. [阎飞, 张定昌, 李受武, 等. 血液流变性在肺癌发展过程中的变化规律. 现代肿瘤医学, 2004, 12(1): 277-278.]
- Bai QY, Zhang JX. Analysis on the changes of coagulation function in patients with lung cancer. Zhejiang J Integ Trad Chin West Med, 2006, 16(11): 683-684. [白巧云, 张金喜. 肺癌患者凝血功能变化分析. 浙江中西医结合杂志, 2006, 16(11): 683-684.]
- Liu CQ. Study on the changes of coagulation state in patients with lung cancer. Hebei Med J, 2007, 29(9): 929-930. [刘春秋. 肺癌患者凝血状态变化的观察. 河北医药, 2007, 29(9): 929-930.]
- Jones JM, McGonigle NC, McAnespie M, et al. Plasma fibrinogen and serum C-reactive protein are associated with non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 2006, 53(1): 97-101.
- Wu JH, Shi WJ, Ju WD, et al. The correlative study of coagulation

- function in patients with lung cancer. *J Clin Exper Med*, 2006, 5(8): 1140-1141. [伍建辉, 施为建, 鞠文东, 等. 肺癌患者凝血功能异常相关性研究. 临床和实验医学杂志, 2006, 5(8): 1140-1141.]
- 17 Wang CC, Cao MG. Variation of coagulation and fibrinolytic molecular markers in lung cancer patients. *Med Lab Sci Clin*, 2007, 18(2): 41-42. [王朝春, 曹珉光. 肺癌患者部分凝血及纤溶分子标志物的变化. 医学检验与临床, 2007, 18(2): 41-42.]
- 18 Unsal E, Atalay F, Atikan S, et al. Prognostic significance of hemostatic parameters in patients with lung cancer. *Respir Med*, 2004, 98(2): 93-98.
- 19 Buccheri G, Ferrigno D, Ginardi C, et al. Haemostatic abnormalities in lung cancer: prognostic implications. *Eur J Cancer*, 1997, 33(1): 50-55.
- 20 Pavey SJ, Hawson GA, Marsh NA. Impact of the fibrinolytic enzyme sys-
- tem on prognosis and survival associated with non-small cell lung carcinoma. *Blood Coagul Fibrinol*, 2001, 12(1): 51-58.
- 21 Antoniou D, Pavlakou G, Stathopoulos GP, et al. Predictive value of D-dimer plasma levels in response and progressive disease in patients with lung cancer. *Lung Cancer*, 2006, 10(4): 1222-1227.
- 22 Buccheri G, Torchio P, Ferrigno D. Plasma levels of D-dimer in lung carcinoma: clinical and prognostic significance. *Cancer*, 2003, 97(12): 3044-3052.

(收稿: 2008-09-24 修回: 2008-10-13)

(本文编辑 南娟)

## · 启事 ·

### 《中国肺癌杂志》被美国著名护理学数据库CINAHL 及英国CABI Abstracts收录

2008年10月，《中国肺癌杂志》编辑部收到美国EBSCO出版公司Cinahl Information Systems部Elizabeth C. Hermann电邮，告知《中国肺癌杂志》2008年起所刊发文章摘要与参考文献被CINAHL (<http://www.ebscohost.com/cinahl/>) 收录。

另据英国CABI网站报道，《中国肺癌杂志》(Chinese Journal of Lung Cancer, ISSN: 1009-3419)自2008年9月起，被CABI Abstracts数据库收录 (<http://www.cabi.org/AbstractDatabases.asp?SubjectArea=&Subject=&Section=sc&DisplayNew=Yes&PID=125>)

CINAHL ( Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, 护理和辅助医学文献累积索引) 收录来自美国国家护理联盟 (National League for Nursing) 及美国护理学会 (American Nurses' Association) 2 737多种护理卫健期刊、杂志、书籍、论文、研讨会论文、医疗准则等文献，涵盖1982年至今。学科范围包括：护理学、生物医学、健康科学、替代/补充医学、大众健康等17个与健康有关的学科。此外，CINAHL还有卫生保健类图书、护理学论文、会议论文、标准、教育软件、视听资料和图书章节等。知名临床肿瘤类期刊，如：CA—A Cancer Journal for Clinicians, Clinical Oncology, European Journal of Cancer ; Journal of Clinical Oncology, Lancet Oncology, Nature Clinical Practice Oncology, Oncologist, Oncology等，及知名护理类期刊，如：Cancer Nursing, Cancer Nursing Practice, British Journal of Nursing, RN, Patient Care, Contemporary Pediatrics, Midwifery, International Journal of Palliative Nursing, Geriatrics, British Journal of Community Nursing等皆被CINAHL收录，为世界最全的医学护理检索数据库之一，也是医学界主要的循证医学和循证护理学检索来源数据库之一。

CABI Abstracts (<http://www.cabi.org/cababstracts>) 是国际农业和生物科学中心 (Centre for Agriculture and Bioscience International, CABI) 出版的文摘型数据库，文献选自世界上150多个国家或地区出版的1.4万余种期刊、图书、专题报告以及会议录等，语种涉及50多个，数据库自1973年以来累计数据约520万条记录，年增文摘约20万条。其内容覆盖了应用生命科学的各个领域，包括农艺学、生物技术、植物保护、乳品科学、林业、微生物、畜牧兽医、人类健康、经济及自然资源管理等，季度更新。该数据库为现今世界上最具权威性的应用声明科学文摘数据库之一。该数据库的最大特色之一是绝大多数的记录都带文摘，涵盖的信息年度达20-50年之久。

《中国肺癌杂志》被CINAHL及CABI Abstracts收录，标志着本刊所发表文章将有更高的国际展示度，也是对本刊长期致力于国际化办刊标准的肯定。

《中国肺癌杂志》编辑部

2008年11月