

化疗对晚期肺癌患者凝血、纤溶系统影响的临床研究

薛英波, 倪婷婷, 俞 婕, 李 杭

(贵州省人民医院 肿瘤科, 贵州 贵阳, 550002)

摘要:目的 探讨晚期肺癌患者化疗前后凝血指标的变化及意义。方法 对50例晚期肺癌患者(肺癌组)化疗前后血浆凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、血纤维蛋白原量(Fbg)及D-二聚体(D-D)水平进行检测,并与30例健康成人(对照组)所测结果进行对比分析。结果 肺癌组APTT、TT均较对照组显著缩短($P < 0.01$),血浆Fbg、D-D水平均明显高于对照组($P < 0.01$)。肺癌组化疗后较化疗前PT显著延长,APTT、TT显著缩短,Fbg及D-D水平显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 化疗加剧晚期肺癌患者机体凝血因子的释放以及纤溶功能受抑状态,使凝血功能异常。

关键词: 肺肿瘤; 化疗; 凝血指标; 纤溶功能

中图分类号: R 734.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2012)19-0046-03

Influence of chemotherapy on coagulation and fibrinolysis system in patients with advanced lung cancer

XUE Yingbo, NI Tingting, YU Jie, LI Hang

(Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou, 550002)

ABSTRACT: Objective To evaluate the variation and meaning of coagulation index before and after chemotherapy in patients with advanced lung cancer. **Methods** The plasma levels of prothrombin time (PT), fibrinogen (Fbg), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and D-dimer (D-D) were tested in 50 patients with advanced lung cancer (lung cancer group) and compared with 30 healthy adults (control group). **Results** Compared with the control group, the mean values of APTT, TT in lung cancer group were significantly shorter, and the Fbg, D-D were significantly higher ($P < 0.01$). Compared with pre-chemotherapy, the PT in lung cancer group post-chemotherapy was longer, the APTT, TT were shorter, and the Fbg, D-D were higher ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Chemotherapy may exacerbate the release of coagulation factors and inhibition state of fibrinolysis system, which results in abnormal coagulation in advanced lung cancer.

KEY WORDS: lung cancer; chemotherapy; coagulation index

肺癌患者常伴凝血功能的异常,涉及凝血、纤溶等复杂病理变化,因此,机体常存在高凝状态^[1]。凝血功能异常与肿瘤的发生发展密切相关,且直接影响肿瘤患者的临床疗效及预后^[2]。化疗是肺癌治疗的重要手段之一,为了了解化疗对机体凝血、纤溶系统的影响,本研究对晚期肺癌患者化疗前后凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、血纤维蛋白原量(Fbg)及D-二聚体(D-D)的变化进行了对照分析,

以为肺癌患者抗凝治疗提供依据,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2010年12月—2011年10月本科收治的原发性支气管肺癌的患者50例作为肺癌组,其中男36例,女14例;年龄39~84岁,平均(68.5±3.9)岁。所有患者均经术后病理、纤维支气管镜、

收稿日期: 2012-05-10

通信作者: 李杭, Email: lhqang_sy@163.com

经皮肺穿刺活检或胸水脱落细胞学确诊病理类型,其中腺癌 21 例,鳞癌 18 例,小细胞肺癌 10 例,混合型癌 1 例;经仔细体检、胸部及头颅 CT、腹部 B 超、放射性骨扫描等检查确定 TNM 分期,其中ⅢA 期 6 例,ⅢB 期 14 例,ⅣA 期 20 例,ⅣB 期 10 例。所有患者化疗前 1 个月内均未使用过任何抗凝或促凝药物,且化疗后留院治疗 1 周以上;排除严重心肝肾胰腺疾患、造血功能障碍、出血倾向、出血性疾病,以及伴有动脉粥样硬化、高血脂、冠心病、风湿性关节炎等可导致血栓形成的患者。另将健康体检者(自愿)30 例作为对照组,其中男 17 例,女 13 例,年龄 30~78 岁,平均(67.6±4.1)岁。2 组研究对象性别、年龄、病理类型、分期等一般资料比较,差异不显著无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

肺癌组患者采用 GP 方案或 NP 方案进行化疗。GP 方案:顺铂(DDP)60~75mg/m²,分 2~3d 使用,吉西他滨 800~1 000 mg/(m²·d),第 1 天和第 8 天使用;NP 方案:DDP 60~75 mg/m²,分 2~3 d 使用,长春瑞滨 20~25 mg/(m²·d),第

1 天和第 8 天使用。以 28 d 为 1 个周期,所有患者均化疗 2 个周期。

1.3 观察指标

采集 2 组患者化疗前 3 d 及 2 周期化疗结束后 14 d 清晨空腹静脉血,采用 ACL TOP 全自动凝血仪检测 PT、APTT、TT 及 Fbg,采用 ELISA 法检测 D-D;并统计肺癌组化疗后静脉血栓栓塞症(VTE)的发生率。各指标正常值分别为:PT 9.7~13.1s,APTT 18.5~34.50s,TT 14.0~21.0s, Fbg 2.000~4.000 g/L, D-D 0~1.5 μg/mL。

2 结果

2.1 肺癌组化疗前与对照组凝血及纤溶指标比较

肺癌组 APTT、TT 均较对照组显著缩短,差异有统计学意义($P<0.01$),血浆 Fbg、D-D 值均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),而 2 组 PT 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 肺癌组化疗前与对照组凝血及纤溶指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PT/s	APTT/s	TT/s	Fbg/g·L ⁻¹	DD/μg·mL ⁻¹
肺癌组	50	12.2±1.9	22.18±4.04**	13.20±1.34**	4.225±1.160**	2.85±2.12**
对照组	30	11.4±2.3	27.80±4.62	15.10±1.57	2.508±0.430	0.12±0.08

与对照组比较,** $P<0.01$

2.2 肺癌组化疗前后凝血及纤溶指标比较

肺癌组化疗后较化疗前 PT 显著延长,APTT、TT 均显著缩短,Fbg 及 DD 值显著升高,

差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 2。

表 2 肺癌组化疗前后凝血及纤溶指标比较($\bar{x}\pm s$)

时间	n	PT/s	APTT/s	TT/s	Fbg/g·L ⁻¹	DD/μg·mL ⁻¹
化疗前	50	12.2±1.9	22.18±4.04	13.20±1.34	4.225±1.160	2.85±2.12
化疗后	50	13.8±2.1**	20.47±3.21*	11.10±0.75**	5.805±1.262**	4.45±2.26**

与化疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

2.3 化疗后 VTE 发生率

肺癌组中 4 例患者化疗后第 5~20 天出现 VTE,经抗凝治疗后好转。

3 讨论

血液凝固是由凝血因子参与的、复杂的蛋白质酶解过程,包括外源性和内源性 2 条途径,其中纤维蛋白原转变为不溶的纤维蛋白是凝固过程的关键所在。凝血和纤溶功能异常是恶性肿瘤常见

而重要的病理过程。肺癌患者凝血功能的异常,多表现为凝血途径激活、纤溶系统亢进、血小板活化以及最终血栓形成。本研究比较了健康体检者以及肺癌患者化疗前后凝血及纤溶系统的差异,结果显示,肺癌组患者化疗前血浆 Fbg、D-D 值均明显高于对照组,表明肺癌患者凝血及纤溶系统存在异常,即凝血功能增强、抗凝血功能减弱,因此,机体通常处于高凝状态,从而大大提高了血栓形成率,这与其他文献报道相符^[3-5]。Fbg 是—

种由肝脏合成的具有凝血功能的蛋白质,是凝血系统中重要的凝血因子,可用于凝血系统疾病的诊断及筛查。在某些病理状态下,如恶性肿瘤、肝功能受损、结缔组织疾病、感染、心脑血管疾病时,Fbg 水平均可升高或降低。D-D 是纤维蛋白单体经活化因子Ⅷ交联后,再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物,可特异性地反映纤溶亢进及高凝状态。当 D-D 水平升高时,表明体内发生继发性纤维蛋白溶解功能亢进,如出现高凝状态、弥散性血管内凝血(DIC)等。研究表明^[6],晚期肺癌患者常伴有凝血及纤溶功能变化,这一改变有利于癌栓形成,使癌细胞逃避机械或免疫损伤,阻塞毛细血管、损伤血管内皮,使癌细胞易于黏附、浸润和转移。

研究表明^[7],化疗可使肿瘤并发 VTE 的几率增加 6 倍。化疗药如环磷酰胺、丝裂霉素 C 等可以使蛋白 S、蛋白 C 缺乏、抗凝血酶Ⅲ减少,长春新碱、多柔比星等可直接损伤血管内膜^[8],其他因素如放疗、激素治疗、促红素、生物靶向药物(如血管内皮生长抑制剂)等均可增加肺癌合并 VTE 的几率^[9];另外,肺癌合并其他情况也可增加发生 VTE 的风险。骨转移、DIC、败血症、脏器衰竭及化疗所引发的并发症(如骨髓抑制等)也是导致 VTE 的高危因素。APTT、PT 主要反映内、外源凝血系统各凝血因子的含量与活性。本研究结果显示,肺癌组化疗后较化疗前 PT 显著延长,APTT、TT 均显著缩短,Fbg 及 D-D 值显著升高,肺癌组化疗后第 5~20 天有 4 例患者出现 VTE。提示化疗药物的毒素及化疗过程中血管内皮的损伤和癌细胞促凝物质的释放,进一步加剧了机体凝血因子的释放及机体所处的高凝血状态,进一步加剧患者的纤溶功能受抑状态,是导致 VTE 的高危因素。

Kuderer 等^[10]的研究表明,对于肿瘤患者进行抗肿瘤治疗同时,予以长期的抗凝治疗,可有效延长生存期。本研究发现肺癌患者化疗前已存在高凝状态,而化疗后则高凝状态更为明显,且有 4 例患者在化疗后出现 VTE,提示对肺癌患者根据临床检验指标化疗同期行抗凝干预以降低患者

的血栓前状态,预防血栓形成有一定必要性。但是目前,国内对于肺癌化疗同期使用抗凝治疗仍缺乏临床经验^[11-13],其疗效及安全性还有待进一步评价。

参考文献

- [1] 刘延鹏,李玲,纪全江,等.非小细胞肺癌患者血浆凝血酶激活的纤溶抑制物和组织因子途径抑制物及凝血酶原片段 1+2 的水平变化及临床意义[J].中华检验医学杂志,2012,35(5):466.
- [2] 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[J].中国肺癌杂志,2007,10(3):226.
- [3] 辛英才,陈洪昌,等.肺癌患者凝血四项和肿瘤标志物的变化与临床治疗和预后的关系[J].中国实用医药,2012,7(2):1.
- [4] Korumcuoglu B, Ulusoy S, Gayaf M, et al. Prognostic value of plasma D-dimer levels in lung carcinoma[J]. Tumori, 2011, 97(6): 743.
- [5] Zhao J, Zhao M, Jin B, et al. Tumor response and survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer: the predictive value of chemotherapy-induced changes in fibrinogen[J]. BMC Cancer, 2012, 12(1): 330.
- [6] 张咏梅,刘艳,毛毅敏,等.肺癌患者凝血系统功能的相关性研究[J].河南科技大学学报(医学版),2011,29(2):97.
- [7] Thaler J, Ay C, Pabinger I. Clinical significance of circulating microparticles for venous thromboembolism in cancer patients[J]. Hamostaseologie, 2012, 32(2): 127.
- [8] Pangilinan J M. Venous thromboembolism in patients with cancer: an overview for pharmacists using a case-based approach[J]. J Pharm Pract, 2010, 23(4): 294.
- [9] Battinelli E M, Murphy D L, Connors J M. Venous thromboembolism overview[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2012, 26(2): 345.
- [10] Kuderer N M, Ortel T L, Francis C W. Impact of venous thromboembolism and anticoagulation on cancer and cancer survival[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(29): 4902.
- [11] 李笑,万里燕,申洪,等.血清甲状腺转录因子-1 蛋白的变化特点及在肺癌诊断中的意义分析[J].南方医科大学学报,2011,9(31):1952.
- [12] 左一俊,蔡雷鸣,关乃福. COX-2 在非小细胞肺癌中的表达及意义[J].实用临床医药杂志,2012,(16):11.
- [13] 江联萍.多西他赛单药一线治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].实用临床医药杂志,2012,15(16):63.