

3. 各指标的阳性率以及 TF 与其余指标的相关性:

(1) 各指标的阳性率: TF: 100.0% (97/97), PMA: 92.8% (90/97), PAR: 87.6% (85/97), CPC: 70.1% (68/97), MPV: 76.3% (74/97), PDW: 78.4% (76/97)。TF 及 PMA 阳性率显著高于 CPC、MPV 及 PDW 的阳性率(P 均 <0.05)。(2) TF 与其余指标的相关性(R^2 , P): TF 与各指标间均呈显著的正相关: TF/CPC (0.40, <0.01), TF/MPV (0.440, <0.05), TF/PDW (0.479, <0.05), TF/PAR (0.689, <0.001), TF/PMA (0.798, <0.001)。TF 与 PAR 和 PMA 的相关系数均显著高于与血小板参数的相关系数(P 均 <0.01)。

讨 论

组织因子是体内凝血系统激活的起始因子,它通过激活凝血因子 VII 并与其结合成复合物从而启动凝血反应,并通过一系列瀑布式的酶促反应使凝血酶原活化成凝血酶^[4];凝血酶生成是凝血活化的关键环节,可激活众多凝血因子以及使血小板活化,从而放大凝血反应,使血液呈高凝状态或形成血栓。组织因子可直接引起血小板活化,血小板-白细胞聚集物也可促进 TF 分泌,因此 TF 增加同时伴随凝血系统与血小板的活化,使血液呈高凝状态甚至血栓形成^[3]。

机体在正常情况下,单核细胞和血管内皮细胞等不表达 TF,肺癌患者除癌细胞可分泌 TF 脱落释放入血,而众多病理因素也可导致血管内皮细胞和单核细胞大量表达 TF^[4]。肺癌细胞产生的骨髓刺激物质的增加等多因素导致血小板数量、形态以及大小的改变^[5];肺癌细胞还可通过多种途径激活血小板,表现为血小板聚集和释放反应增加,活化血小板可通过释放 P-选择素等表达于血小板膜表面,并可与白细胞膜 P-选择素配体糖蛋白-1 结合形成血小板-白细胞聚集物,尤其是血小板-单核细胞聚集物(PMA),是反映血小板活化更特异的标志物^[1,7]。因此,肺癌患者体内存在高凝状态,组织因子和血小板均与恶性肿瘤关系的密切,而 TF 和血小板增高以及血小板活化增强是肺癌患者的表现之一^[1,2]。

本研究结果显示,肺癌患者血浆 TF、血小板参数、聚集率及 PMA 水平显著高于正常对照者和良性肺疾病患者,表明肺癌患者体内存在血小板生成、成熟异常以及代偿性增多,以及因为 TF 以及其他促凝物质的增加导致凝血系统及血小板活化,从而导致体内包括血小板在内的凝血网络结构异常而存在明显的高凝状态,有发生血栓的危险性。由于血栓形成是恶性肿瘤的严重并发症之一,因此,肺癌患者检测血浆组织因子、血小板参数以及血小板活化标志物对肺癌高凝状态以及血栓形成的预防和判断都具有重要意义。

组织因子分泌、血小板活化及与白细胞形成的聚集物与肿瘤细胞的恶性转移倾向有关,它们共同参与肺癌的生长、转移及进展过程^[1,4]。肿瘤转移是患者病情恶化的标志,远处转移是晚期肿瘤的表现,而有转移的恶性肿瘤患者普遍存在全身多系统的功能障碍。MPV 和 PDW 是反应骨髓造血功能的敏感指标,两者水平增大可先于血小板数量的增高^[5]。本研究结果可见,随肺癌的 TNM 分期的增加,患者各指标水平平均呈递增趋势,而主要代表有淋巴结转移的 III 期和远处转移的 IV 患者各指标水平明显高于 I 期和 II 期患者,并且 IV 期患者 TF、PAR 以及 PMA 水平明显高于 III 期患者,表明肿瘤细胞转移与血小板活化之间以及与血小板生成及成熟异常存在密切的联系。因此,TF、血小板活化标志以及血小板计数及其参数均可作为肺癌发生、发展以及患者病情判定的参考指标。研究结果还显示,TF 和 PMA 的阳性率均明显高于血小板各参数的阳性率,TF 与 PMA 和 PAR 高度相关,其相关性也明显高于与血小板各参数的相关性,而且 TF、PAR 以及 PMA 水平均随 TNM 分期增加而显著递增,表明肺癌转移、TF 以及血小板活化之间有密切的联系,肺癌转移对 TF 分泌及血小板活化聚集和释放有促进作用,而 TF 分泌增加及血小板活化聚集和释放同时也对肺癌转移有促进作用,两者互相影响。但不同组织类型以及不同分化程度的肺癌患者各指标结果显示并无明显的差异,这进一步表明,肺癌患者血小板生成和成熟状况以及 TF 增加及血小板活化导致高凝状态的程度与肺癌转移有关,而与组织类型和分化程度无关。因此,在肺癌转移及血栓形成的判断以及病情评价中,TF 及活化血小板水平是更有用的参考指标。

总之,肺癌患者检测血浆组织因子、血小板参数及血小板活化标志物具有重要的临床价值,组织因子和活化血小板水平对肺癌转移、血栓形成的判断和预防以及患者病情评价中都具有重要意义。

参考文献

- 1 王鸿利. 恶性肿瘤与血栓形成. 肿瘤杂志, 2008, 28 (9): 740-742
 - 2 费鲜明, 潘建平. 肺癌患者血液高凝状态的临床意义. 浙江预防医学, 2008, 20 (11): 10-12
 - 3 张泽文, 陈江声, 尹俊. 组织因子与肿瘤性血栓研究进展. 河北医学, 2009, 15 (5): 494-496
 - 4 徐澄澄, 付向宁. 组织因子在肺癌中的研究进展. 中国肺癌杂志, 2010, 13 (9): 908-912
 - 5 黄建国. 血小板与恶性肿瘤. 现代肿瘤学, 2009, 17 (11): 2237-2238
 - 6 周羽, 向启云. 血小板与恶性肿瘤及其转移的关系. 临床血液学杂志, 2010, 23 (6): 343-344
 - 7 Freedman JE, Loscalzo J. Platelet - monocyte aggregates: bridging thrombosis and inflammation. Circulation, 2002, 105 (18): 2130-2132
- (收稿: 2010-12-24)

肺癌患者血浆组织因子与血小板参数及其活化标志物的临床意义

胡文健 陈秉宇 费鲜明

摘 要 **目的** 评价血浆组织因子、血小板参数及血小板活化标志物检测在肺癌中的应用价值,并探讨它们之间的关系。**方法** 分别检测 97 例肺癌患者、22 例良性肺部疾病患者以及 25 例正常对照组血浆组织因子(TF),全血血小板计数(CPC)、平均血小板体积(MPV)和血小板分布宽度(PDW)以及血小板最大聚集率(PAR)和血小板-单核细胞聚集物(PMA)水平,并计算各指标的阳性率(%)。**结果** 肺癌组 TF、CPC、MPV、PDW、PAR 及 PMA 水平均显著高于正常对照组和良性肺疾病组($P < 0.001$)。肺癌 TNM 分期Ⅲ期和Ⅳ期患者各指标水平均显著高于Ⅰ期和Ⅱ期患者,Ⅳ期患者 TF、PAR 及 PMA 水平显著高于Ⅲ期患者($P < 0.001$)。不同组织类型和不同分化程度肺癌的各指标水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。TF、PMA 和 PAR 的阳性率分别为 100.0%、92.8% 和 87.6%,均显著高于 CPC、MPV 和 PDW 的 70.1%、76.3% 和 78.4% (P 均 < 0.05)。TF 与 CPC、MPV、PDW、PAR 及 PMA 均呈显著正相关(P 均 < 0.05),与 PAR 和 PMA 的相关性均显著高于与 CPC、MPV 和 PDW 的相关性(P 均 < 0.01)。**结论** 肺癌患者检测血浆组织因子、血小板参数及血小板活化标志物具有重要的临床价值。组织因子和活化血小板水平在肺癌转移、血栓形成的判断以及患者病情评价中都具有重要意义。

关键词 肺癌 组织因子 血小板参数 活化血小板

The Clinical Value of Plasma Tissue Factor, Platelet Parameters and Platelet Activation Markers in Patients with Lung Cancer. Hu Wen-jian, Chen Bingyu, Fei Xianming. Yiwu Central Blood Station, Zhejiang 322000, China

Abstract **Objective** To evaluate the application value of plasma tissue factor, platelet parameters and platelet activation markers in patients with lung cancer, and to explore the correlation one another. **Methods** Samples from 97 patients with lung cancer, 22 patients with benign lung disease and 25 healthy controls were determined for the levels of plasma tissue factor (TF), complete platelet count (CPC), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), maximal platelet aggregation rate (PAR) and platelet-monocyte aggregate (PMA). And the positive percent was calculated, respectively. **Results** In lung cancer group, the level of TF, CPC, MPV, PDW, PAR and PMA, respectively, was notably higher than those in either healthy control group or benign lung disease group ($P < 0.001$). The levels of the six indicators at TNM-stage Ⅲ and Ⅳ were remarkably higher than those at stage Ⅰ and Ⅱ in lung cancer patients, and the levels of TF, PAR as well as PMA at TNM-stage Ⅳ were markedly higher than those at stage Ⅲ ($P < 0.001$). There was no statistical difference between the levels of the six indicators one another in lung cancer of different histology and differential status ($P > 0.05$). The positive percent of TF, PMA and PAR (100.0%, 92.8% and 87.6%), respectively, was significantly higher than that of CPC, MPV and PDW (70.1%, 76.3% and 78.4%), respectively ($P < 0.05$). There was positive correlation between TF and either CPC, MPV, RDW, PAR or PMA ($P < 0.05$), and the correlation between TF and PAR as well as PMA was much closer than that between TF and CPC, MPV as well as PDW ($P < 0.01$). **Conclusions** It is useful to measure plasma tissue factor, platelet parameters and platelet activation markers in patients with lung cancer. The tissue factor and activated platelet are more important indicators in the judgement of lung cancer metastasis and hemostasis as well as the evaluation of disease status.

Key words Lung cancer; Tissue factor; Platelet parameters; Activated platelet

肺癌患者存在局部或者全身的凝血系统异常,体现为血液成高凝状态甚至血栓形成,而包括肺癌的恶性肿瘤高凝状态主要取决于循环中组织因子阳性的

微粒^[1-3]。资料表明,组织因子分泌增多、血小板增多以及血小板活化与恶性肿瘤发生、发展、转移以及复发都有密切关系,但肺癌患者不同病理类型与血浆组织因子、血小板参数及其活化标志物之间有何种关系少见报道,因此,作者通过检测肺癌患者血浆组织因子与血小板参数及其活化标志物以探讨他们之间

作者单位:322000 浙江省义乌市中心血站(胡文健);310014 杭州,浙江省人民医院输血科(陈秉宇);浙江省人民医院检验中心(费鲜明)

的关系^[4-6]。分析报道如下。

资料与方法

1. 研究对象:选择 2009 年 1 月~2010 年 6 月间因肺癌接受手术治疗的 97 例患者(男性 71 例,女性 26 例,年龄 46~71 岁,平均 59 岁),均为肺癌切除及淋巴结清扫术,并经组织病理学确诊,病理类型包括鳞癌 53 例,腺癌 31 例,腺鳞癌 14 例。按 1997 肺癌国际分期标准进行 TNM 分期,其中Ⅰ期 27 例,Ⅱa 期 10 例,Ⅱb 期 19 例,Ⅲa 期 14 例,Ⅲb 期 9 例,Ⅳ期 18 例,患者入院前均未接受其他相关的抗肿瘤治疗。同期收集良性肺疾病患者 22 例(年龄 44~73 岁,平均 55 岁),包括肺良性肿瘤 10 例,肺心病 7 例,肺气肿 5 例,肺结节病 1 例。并按年龄、性别相匹配从健康体检者中选择正常对照者 25 例,其心、肝、肺、肾等脏器检查均未见异常。所有研究对象在 2 周内未服用过对血小板、凝血因子有影响的药物。

2. 研究方法:所有病例均在入院后首次用药前使用真空管空腹采集静脉血:EDTA-K₂ 抗凝全血用于检测血小板参数(血小板计数 CPC、平均血小板体积 MPV 和血小板分布宽度 PDW),枸橼酸二钠 1:9 抗凝全血 2.7ml 用于测定血浆组织因子浓度(TF)及活化血小板标志(血小板聚集率 PAR% 和血小板-单核细胞聚集体 PMA%)。其中血小板参数使用 SYS-

MEX XE-2100 型血细胞分析仪及配套试剂检测,PAR 使用北京赛科西德公司 SC-2000 型血小板聚集分析仪测定,诱导剂为 ADP、PMA 使用流式细胞仪及配套试剂测定,TF 检测试剂盒购自 American Diagnostica Inc. 公司。正常对照者均在早晨空腹采血并立即送检。所有试验对象均在采血后立即送检,各指标均在规定时间内检测完毕。所有检测均严格按操作说明进行。各指标阳性率的计算方法为:阳性率(%)=(超过正常对照均值的患者数/患者总数)×100%。

3. 统计学方法:统计资料用均值±标准差形式表示,采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析,不同病理类型患者的各指标两两比较采用单因素方差分析和 *q* 检验,其他组间比较采用成组 *t* 检验,TF 与其他指标的相关性采用线性相关分析,阳性率及相关性比较采用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 肺癌患者、良性肺疾病以及正常对照者的 TF、血小板参数及血小板活化指标:肺癌组 TF 浓度、CPC、MPV、PDW、PAR 及 PMA 水平均高于正常对照组和良性肺疾病组,差异均有统计学意义(*P*<0.001)(表 1)。

表 1 肺癌患者、良性肺疾病以及正常对照者 TF、血小板参数及血小板活化指标比较

组别	<i>n</i>	TF(IU/L)	CPC(×10 ⁹)	MPV(fl)	PDW	PAR(%)	PMA(%)
正常对照组	25	4.11±2.13	166±59	11.8±1.9	8.55±0.67	37±19	10.5±4.8
良性肺疾病组	22	4.32±2.24	175±57	12.3±2.0	8.79±0.78	43±20	13.0±5.1
肺癌组	97	21.5±10.2	231±69	15.2±4.6	10.0±1.01	56±28	21.1±9.2
<i>t</i>		19.31, 18.74	9.20, 8.91	7.02, 6.69	13.12, 12.56	6.24, 5.65	12.51, 11.01
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

t 值分别为肺癌组与正常对照组及良性肺疾病组比较的结果

2. 不同病理类型肺癌患者 TF、血小板参数及血小板活化指标:肺癌患者 TF 浓度、CPC、MPV、PDW、PAR 及 PMA 水平均随 TNM 分期增加而相应增加(*P*<0.01),Ⅲ期和Ⅳ期患者各指标水平均高于Ⅰ期和

Ⅱ期患者,其中Ⅳ期患者 TF、PAR 及 PMA 水平高于Ⅲ期患者,以上差异均有统计学意义(*P*<0.001)。不同组织类型和不同分化程度的各指标水平差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

表 2 不同病理类型肺癌患者 TF、血小板参数及血小板活化指标比较

病理类型	<i>n</i>	TF(IU/L)	CPC(×10 ⁹)	MPV(fl)	PDW	PAR(%)	PMA(%)
TNM 分期							
Ⅰ	27	11.6±3.3	178±39	13.2±2.1	9.10±0.81	38±15	14.5±4.0
Ⅱ	29	16.3±4.5 [△]	199±41	14.3±2.4	9.79±0.80	48±19 [△]	18.8±4.9 [△]
Ⅲ	23	26.8±9.9 [*]	278±48 [*]	16.8±2.9 [*]	10.56±0.78 [*]	69±24 [*]	24.3±5.2 [*]
Ⅳ	18	37.8±9.2 ^{*▲}	302±43 [*]	17.5±2.3 [*]	11.20±0.82 [*]	81±19 ^{*▲}	30.6±5.5 ^{*▲}
<i>F</i>		17.5	9.4	8.45	9.12	14	13.2
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
组织类型							
腺癌	29	22.9±10.9	234±71	15.8±5.0	10.1±1.10	58±26	22.0±9.5
鳞癌	53	20.0±11.0	225±67	14.7±5.1	9.8±0.98	53±25	20.1±10.3
腺鳞癌	16	22.6±9.8	236±70	14.8±4.9	9.9±1.02	60±29	21.5±9.8
分化程度							
高分化	44	21.2±10.8	236±65	15.3±2.9	9.7±0.97	55±28	20.2±8.7
中分化	30	22.3±9.4	231±67	15.6±2.5	10.2±1.00	59±31	21.8±9.9
低分化	23	21.0±11.0	221±72	14.5±3.0	10.3±1.08	54±25	21.9±10.3

与Ⅰ期和Ⅱ期比较,**P*<0.001;与Ⅲ期比较,▲*P*<0.001;与Ⅰ期比较,△*P*<0.01