

- kines, and endotoxin binding proteins in obstructive jaundice and after preoperative biliary drainage[J]. Gut, 2000, 46: 725-731
- 7 Marcos V, Phillip LZ, Andreas H, *et al.* Expression, regulation and clinical significance of soluble and membrane CD14 receptors in pediatric inflammatory lung diseases[J]. Respiratory Research, 2010, 11(1): 32
- 8 Chuang JH, Chou MH, Wu CL, *et al.* Implication of innate immunity in the pathogenesis of biliary atresia[J]. Chang Gung Med J, 2006, 29(3): 240-250
- 9 Kitchens RL, Thompson PA. Modulatory effects of sCD14 and LBP on LPS-host cell interactions[J]. J Endotoxin Res, 2005, 11(4): 225-229
- 10 Hailman E, Vesselon T, Kelley M, *et al.* Stimulation of macrophages and neutrophils by complexes of lipopolysaccharide and soluble CD14[J]. J Immunol, 1996, 156(11): 4384-4390
- (收稿日期: 2013-08-25)
(修回日期: 2013-08-30)

血浆纤维蛋白原水平与大肠癌淋巴结转移相关性的临床研究

魏 星 张 琪 裘华森

摘 要 **目的** 探讨血浆纤维蛋白原(FIB)水平与大肠癌淋巴结转移的关系。**方法** 回顾性分析笔者医院 2008~2012 年确诊大肠癌无远处转移患者行手术治疗 80 例,术前测取血浆 FIB 值,术中记录肿瘤大小及淋巴结转移情况,并与术后病理对照,评价两者关系。**结果** FIB 水平与大肠癌是否发生淋巴结转移有明显相关性($P < 0.05$),而与患者年龄,肿瘤部位,浸润深度无统计学差异。*Logistic* 回归分析显示高 FIB 血症($> 382.25\text{mg/dl}$)是大肠癌患者淋巴结转移的重要影响因素。**结论** 高 FIB 血症是大肠癌淋巴结转移的高危险因素,可以作为预测大肠癌淋巴结状态的有效指标。

关键词 纤维蛋白原 大肠癌 淋巴结转移

[中图分类号] R735

[文献标识码] A

High Preoperative Plasma Fibrinogen Levels are Associated with Lymph Node Metastasis in Patients with Colorectal Cancer. Wei Xing, Zhang Qi, Qiu Huasen. The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Traditional Medicine University, Zhejiang 310006, China

Abstract **Objective** To investigate the relationship between the level of plasma fibrinogen (FIB) with lymph node metastasis in colorectal cancer. **Methods** Preoperative plasma fibrinogen levels were examined in 80 patients who underwent surgery for colorectal cancer at the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Traditional Medicine University from 2008 to 2012. Preoperative plasma fibrinogen levels were correlated with clinicopathologic findings. **Results** There was a positive correlation between high plasma fibrinogen levels and the lymph node involvement of colorectal cancer ($P < 0.05$), but not correlated to the age, tumor location, and the depth of tumor invasion. Logistic regression analysis demonstrate that hyperfibrinogenemia ($> 382.25\text{mg/dl}$) was independently associated with lymph node metastasis. **Conclusion** Our results support the idea that hyperfibrinogenemia can increase the risk of lymphatic metastasis in patients with colorectal cancer. Hyperfibrinogenemia can be served as an useful biomarker to predict lymph node metastasis.

Key words Plasma fibrinogen; Colorectal cancer; Lymph node metastasis

血液的高凝状态与恶性肿瘤的发生发展、复发转移及预后有着密切的关系^[1]。血浆纤维蛋白原(FIB)是凝血系统中的中心蛋白质,其升高可致血液高凝状态。不少研究显示高 FIB 血症与恶性肿瘤浸润和转移关系密切,提示纠正血浆 FIB 异常可能延缓

恶性肿瘤的进展^[2~7]。目前大肠癌患者尚无特异性较高的转移预测因子,本研究通过回顾性分析大肠癌患者术前血浆 FIB 水平与术后病理特点及淋巴结转移情况,探讨血浆 FIB 与大肠癌淋巴结转移之间的关系。

资料与方法

1. 研究对象:选择笔者医院 2008 年 1 月~2012 年 12 月间的大肠癌初诊患者 80 例,所有患者均经术前活检或术后病理确诊为结直肠癌且无远处转移。其中回盲部及升结肠癌 13 例,横结肠癌 10 例,降结肠癌 9 例,乙状结肠癌 10 例,直肠

癌 38 例。术后病理证实淋巴结转移 45 例,无转移患者 35 例。肿瘤浸润至黏膜层(T_1)7 例,肌层(T_2)15 例,浆膜层(T_3)24 例,浆膜外层(T_4)34 例。淋巴结转移患者区域淋巴结转移 1~3 个(N_1)25 例, ≥ 4 个(N_2)20 例。

2. 方法:(1)标本采集:患者术前取静脉血 1.8ml 加入装有枸橼酸钠 0.2ml(体积 9:1)作为抗凝剂的试管中,混匀。将标本以 3000r/min,离心半径为 12cm 离心 15min 后取血浆备用。(2)仪器与测定方法:采用美国 Beckman Coulter 公司的 ACL2000 血凝仪,进行 FIB 检测。

3. 病理分期:病理分期采用国际抗癌联盟(UICC)TNM 分期法。

4. 统计学方法:数据处理采用 SPSS 16.0 数据包分析,计量资料结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料则采用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,多因素分析采用 Logistic 回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:80 例大肠癌入选患者,其中,男性 49 例,女性 31 例,患者平均年龄 62.11 ± 12.23 岁。

2. 不同年龄患者 FIB 水平比较:从发病率看,50~70 年龄段大肠癌患者最多(占 67.5%),说明大肠癌肿瘤高发年龄与流行病学研究相符。FIB 平均值 50~59 岁组最低,70~79 岁组最高,各年龄组间血浆 FIB 差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

表 1 不同年龄患者 FIB 水平比较

年龄分段(岁)	n(%)	FIB(mg/dl)
33~39	4(5.0)	378.03 $\pm$ 72.30
40~49	14(17.5)	384.79 $\pm$ 56.40
50~59	18(22.5)	359.91 $\pm$ 66.30
60~69	15(18.8)	380.26 $\pm$ 76.10
70~79	21(26.3)	409.16 $\pm$ 62.30
80~89	8(10.0)	362.55 $\pm$ 58.30

3. 不同部位的大肠癌患者 FIB 水平的比较:结果显示 FIB 均值乙状结肠最高,降结肠最低,各组间血浆 FIB 差异无统计学意义($P>0.05$,表 2)。

4. 不同浸润程度的大肠癌患者 FIB 水平的比较:FIB 均值 T_1 最高, T_3 最小,但各组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表 3)。

表 2 不同部位的大肠癌患者 FIB 水平的比较

病变部位	n(%)	FIB(mg/dl)
回盲部、升结肠	13(16.3)	415.00 $\pm$ 66.20
横结肠	10(12.5)	382.79 $\pm$ 57.30
降结肠	9(11.3)	363.66 $\pm$ 52.10
乙状结肠	10(12.5)	421.60 $\pm$ 68.30
直肠	38(47.5)	364.96 $\pm$ 46.90

表 3 不同浸润程度的大肠癌患者 FIB 水平的比较

浸润程度	n(%)	FIB(mg/dl)
T_1	7(8.8)	392.73 $\pm$ 55.1
T_2	15(18.8)	392.26 $\pm$ 63.5
T_3	24(30.0)	363.59 $\pm$ 57.8
T_4	34(42.5)	388.85 $\pm$ 49.4

5. 不同淋巴结转移程度大肠癌患者 FIB 水平的比较:出现淋巴结转移组较无淋巴结转移组 FIB 均值明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。但对淋巴结转移程度(N_1 , N_2)而言, N_2 组较 N_1 组升高,但差异无统计学意义($P>0.05$,表 4)。

表 4 无远处转移患者不同淋巴结转移程度
大肠癌患者 FIB 水平的比较

淋巴结转移	n(%)	FIB(mg/dl)
N_0	35(43.8)	333.10 $\pm$ 46.30
N_1	25(31.3)	406.65 $\pm$ 52.30 ^a
N_2	20(25.0)	421.43 $\pm$ 59.10 ^{ab}

与 N_0 比较,^a $P<0.05$;与 N_1 比较,^b $P>0.05$

6. 对大肠癌淋巴结转移情况进行 Logistic 回归分析:结果显示与淋巴结转移有显著影响的因素包括分化程度及血浆 FIB 水平($P<0.05$,表 5)。

表 5 大肠癌淋巴结转移多因素分析(n)

变量	合计	淋巴结转移		P
		阴性	阳性	
性别	男性	49	25	0.0888
	女性	31	10	
年龄(岁)	33~39	4	1	0.2720
	40~49	14	7	
	50~59	18	9	
	60~69	15	7	
	70~79	21	6	
	80~89	8	5	
肿瘤部位	升	13	4	0.0982
	横	10	3	
	降	9	4	
	乙状	10	2	
肿瘤大小(cm)	直	38	22	0.2252
	>6	32	13	
	≤ 6	48	22	
分化程度	低	41	12	0.0470*
	中	27	15	
	高	12	8	
FIB(mg/dl)	<382.25	43	30	0.0256*
	>382.25	37	9	

与其他组比较,* $P<0.05$

讨 论

高 FIB 血症能促进肿瘤转移,于此同时,肿瘤发生转移的患者,往往血浆中 FIB 含量增高。Palumbo

等^[3]研究发现,去 FIB 小鼠高转移性 Lewis 肺癌及 B16 黑色素细胞瘤的淋巴结转移及肺转移均得到了明显的抑制。而肿瘤细胞生长方面并没有差异,说明 FIB 仅在肿瘤细胞转移上起重要作用。临床研究中 Lee 等^[4]发现恶性肿瘤患者血浆 FIB 水平较良性疾病患者明显升高,并且在肿瘤出现复发或转移同时 FIB 有升高现象。Takeuchi 等^[5]同样发现转移性食管癌病人 FIB 增高现象。Guo 等^[6]发现血浆 FIB 含量在胰腺癌患者中明显升高,尤以远处转移组升高明显,并认为 FIB 可能是远处转移的有效预测指标。笔者的研究表明,不同年龄段和不同肿瘤部位及不同浸润程度 FIB 均无明显差异,而出现转移患者较无转移患者 FIB 明显升高,两者有统计学差异($P < 0.05$)。笔者的结果支持前人的观点,即 FIB 增高与肿瘤转移相关。

高 FIB 血症对肿瘤血行转移的促进作用已成为当下共识,血浆 FIB 可能在以下方面对肿瘤细胞血行转移起促进作用^[1]:①FIB 的增加是血液黏度增高的根本因素。血液高凝状态有利于癌细胞从血管轴心向管壁迁移,增加了肿瘤细胞向组织侵袭的机会;②FIB 作为细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的配体,可增加肿瘤细胞与白细胞、血小板及血管内皮细胞的黏附结合,从而促进肿瘤的着床、生长、血管生成和转移;③高 FIB 环境中 FIB 包裹游离的肿瘤细胞,使之不易被宿主免疫监控系统识别。

高 FIB 血症是否促进肿瘤淋巴结转移目前仍有争议,已有研究表明高 FIB 血症与淋巴结转移具有相关性。Yamashita 等^[7]研究了 649 例胃癌患者血 FIB 后甚至认为高 FIB 血症是胃癌淋巴结转移十分有用的预测指标,是淋巴结转移的独立因素。笔者的研究也发现,淋巴结转移患者血浆 FIB 水平明显比无转移者高,差异有统计学意义。*Logistic* 回归分析显示高 FIB 血症(>382.25)是结直肠癌淋巴结转移的重要影响因素,可以作为预测大肠癌淋巴结状态的有效

指标。

目前认为 FIB 在肿瘤淋巴结转移中的作用类似于血管中对肿瘤细胞进行包裹以逃避免疫监测。DeAnglis 等^[8]发现兔子在经十二指肠给予甘油三酯后,胃肠道淋巴管内 FIB 含量明显增高,并包裹吸进入的乳糜微粒,并推测肿瘤细胞进入淋巴管后是否也有类似现象。但淋巴液中 FIB 含量较难测定,FIB 在肿瘤淋巴结转移中起了什么作用,具体机制如何,仍有待于进一步研究。

参考文献

- 1 Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer [J]. *Thromb Res*, 2013, 131(1): 59-62
- 2 Yamashita H, Kitayama J, Taguri M, *et al.* Effect of pre-operative hyperfibrinogenemia on recurrence of colorectal cancer without a systemic inflammatory response [J]. *World J Surg*, 2009, 33(6): 1298-1305
- 3 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
- 4 Lee SE, Lee JH, Ryu KW, *et al.* Preoperative plasma fibrinogen level is a useful predictor of adjacent organ involvement in patients with advanced gastric cancer [J]. *J Gastric Cancer*, 2012, 12(2): 81-87
- 5 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
- 6 Guo Q, Zhang B, Dong X, *et al.* Elevated levels of plasma fibrinogen in patients with pancreatic cancer: possible role of a distant metastasis predictor [J]. *Pancreas*, 2009, 38(3): e75-79
- 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 DeAnglis AP, Einhaus CM, Sombun AD, *et al.* Fibrinogen in rat gastrointestinal lymph before, during and after intraduodenal administration of emulsified triglyceride: fibrinogen bound to chylomicrons in gastrointestinal lymph is functional [J]. *Thromb Res* 2002, 105(6): 419-432

(收稿日期:2013-08-27)

(修回日期:2013-09-11)

欢迎订阅 2014 年《医学研究杂志》

《医学研究杂志》每册定价 10 元,全年 120 元(含邮费)。每月 25 日出版,国内外公开发行人。邮发代号:2-590。全国各地邮局均可订阅,也可通过编辑部订阅。