

缩短的 APTT 水平与肺癌患者病情及预后的关系

曹圆圆 何小帆

摘要 目的 探讨缩短的活化部分凝血活酶时间 (APTT) 与肺癌患者病情及预后的关系, 为肺癌的诊断和治疗提供参考依据。**方法** 收集 278 例初诊肺癌患者治疗前和 70 例体检健康者血浆 APTT、纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体 (D-D) 和抗凝血酶 (AT) 测定结果, 观察患者治疗前深静脉血栓 (DVT) 发生率, 远端和淋巴结转移率以及 1 年内生存率等指标, 分别以 ROC 曲线和 Logistic 回归分析缩短的 APTT 对患者 DVT 形成和肺癌转移的诊断价值和危险因素。**结果** APTT 缩短组 FIB 和 D-D 浓度显著高于而 AT 水平显著低于 APTT 正常组和延长组 ($P < 0.01$); APTT 缩短组患者治疗前 DVT 发生率和肺癌转移率显著高于 APTT 正常组和延长组 ($P < 0.05$); 缩短的 APTT 诊断治疗前 DVT 和肺癌转移的 ROC 曲线下面积为 0.898 (95% CI: 0.848 ~ 0.948) 和 0.812 (95% CI: 0.738 ~ 0.885), cutoff 值分别为 20.1s 和 19.5s, 敏感度为 73.68% 和 70.16%, 特异性为 71.04% 和 81.17%。1 年死亡组中, 治疗前 APTT 缩短患者比例显著高于存活组 ($P < 0.05$), 死亡组治疗前 DVT 发生率和肺癌转移率显著高于存活组 ($P < 0.01$)。Logistic 回归显示, 缩短的 APTT 是治疗前 DVT 发生和肺癌转移的危险因素 ($\beta = 1.65$ 和 1.72 , OR = 8.65, 95% CI: 5.78 ~ 10.35 和 OR = 9.11, 95% CI: 6.12 ~ 10.98)。**结论** 缩短的 APTT 可作为肺癌患者 DVT 形成和癌细胞转移以及预后不良的预测因子。

关键词 肺癌 缩短的 APTT 深静脉血栓 转移 预后

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.033

Association of Shortened APTT with the Disease Condition and Prognosis of Lung Cancer Patients. Cao Yuanyuan, He Xiaofan. Department of Laboratory Medicine, Hangzhou City Tumor Hospital, Zhejiang 310002, China

Abstract Objective To investigate the relationship between shortened activated partial thromboplastin time (APTT) and the disease condition and prognosis of lung cancer patients, and to provide reference for diagnosis and treatment of lung cancer. Individuals were included to detect the plasma APTT, fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D) and antithrombin (AT) before treatment, the incidence of deep vein thrombosis (DVT), distant and lymph node metastasis before treatment, and one-year survival were observed. The Receiver operating characteristic (ROC) curve and logistic regression were used to analyze the diagnostic efficiency and risk factors of deep venous thrombosis (DVT) and tumor metastasis, respectively. **Results** The FIB and D-D levels in APTT shortened group were significantly higher than the normal and prolonged APTT groups, while the AT level were significantly lower in APTT shortened group ($P < 0.01$). The incidence of DVT and lung cancer metastasis before treatment in APTT shortened group was significantly higher than that in the normal and prolonged APTT groups ($P < 0.05$). The area under ROC curve was 0.898 (95% CI: 0.848 - 0.948) and 0.812 (95% CI: 0.738 - 0.885) ($P < 0.05$) for APTT to diagnosis DVT and tumor metastasis before treatment, and the cutoff values were 20.1 seconds and 19.5 seconds, the sensitivity was 73.68% and 70.16%, and the specificity was 71.04% and 81.17%, respectively. In one-year death group, percent of patients with shortened APTT before treatment was significantly higher than that in one-year survival group ($P < 0.05$), and the incidence of DVT and tumor metastasis before treatment in death group was significantly higher than that in the survival group ($P < 0.01$). Logistic regression analysis showed that shortened APTT was the risk factor of deep venous thrombosis (DVT) and tumor metastasis before treatment. **Conclusion** Shortened APTT can be used as a predicting factor for DVT and tumor metastasis before treatment and a poor prognosis of lung cancer patients.

Key words Lung cancer; Shortened APTT; Deep vein thrombosis; Metastasis; Prognosis

恶性肿瘤转移及复发与高凝血状态有关, 并且恶性肿瘤的凝血机制异常可影响患者的预后^[1]。肺癌是恶性肿瘤中病死率极高的一类疾病, 相对于其他

恶性肿瘤, 肺癌患者更易出现凝血异常, 从而可对转移、复发起促进作用^[2]。因此, 肺癌极易发生转移和复发^[3]。活化部分凝血活酶时间 (APTT) 是反映内源凝血途径各凝血因子功能状况的指标, APTT 水平异常往往提示患者凝血机制异常^[4]。然而, APTT 测定

水平区间与并发 DVT 和肺癌转移以及患者预后的关系目前并未见报道,因此,本研究旨在探讨它们的关系。

材料与方法

1. 一般资料:收集 2014 年 6 月~2015 年 1 月期间初次在笔者医院就诊并接受治疗的 278 例肺癌患者的临床资料以及入院后治疗前首次凝血功能测定结果,包括 APTT、FIB、D-D 和 AT。患者包括男性 169 例,女性 109 例,患者年龄 43~79 岁,平均年龄 58.8 ± 12.65 岁;其中非小细胞肺癌 231 例(鳞癌 90 例、腺癌 116 例、大细胞癌 25 例),小细胞肺癌 47 例;治疗前有远端或淋巴结转移者 124 例,无转移者 154 例;1 年内生存者 172 例,死亡者 106 例。所有患者均经病理学确诊,目标患者是在收集患者临床资料后排除接受放疗、靶向治疗、姑息治疗等患者,以及合并心脑血管疾病和其他严重急慢性病变、肝肾功能异常、2 周内服用过抗凝、抗血小板等药物患者的基础上而最终纳入本研究的手术治疗及化疗患者,疗程 1~3 天,化疗次数 1~5 次。同时按年龄、性别相匹配选择同期常规血液学、生化、乙肝检查未见异常的 70 例体检者的凝血检测结果作为正常对照。

2. 方法:收集患者入院后治疗前首次早晨空腹采集静脉血并以枸橼酸三钠抗凝,经 $1500 \times g$ 离心 10min 后血浆的凝血功能测定结果,标本采集和处理严格按照凝固实验的卫生行业标准进行。APTT、FIB、D-D 和 AT 均采用 SYSMEX CA-7000 血凝仪及配套试剂测定;本实验室 APTT 正常对照值为 25.6s。深静脉血栓(DVT)经彩色多普勒超声检查确诊。以患者 APTT 水平超过正常对照值 10s 判为延长,低于正常对照值 5s 为缩短,其余为正常。将 278 例患者根据治疗前的 APTT 结果分为 APTT 缩短、APTT 正常和 APTT 延长 3 组,根据临床资料分别计算治疗前患者合并 DVT 发生率和肺癌转移率以及患者治疗后 1 年生存率和病死率等指标。

3. 生存率和病死率调查:通过查询住院病历及出院患者电话随访,了解患者从确诊开始 1 年内的生存和死亡情况,排除意外死亡患者。调查时间截至 2015 年 12 月 31 日,除治疗期间死亡患者外,出院患者的随访时间最短为 25 天,最长为 360 天,中位随访时间为 188 天。生存期是指从病理确诊时间至患者死亡时间。

4. 统计学方法:计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用百分率(%)表示。采用 SPSS 18.0

软件,多组间计量资料比较采用方差分析和 SNK- q 检验,率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 不同 APTT 水平患者凝血指标水平:不同水平 APTT 肺癌组 FIB、D-D 显著高于而 AT 水平显著低于正常对照组($P < 0.01$)。APTT 缩短组 FIB 和 D-D 水平显著高于而 AT% 显著低于 APTT 正常组和延长组($P < 0.01$),后两组间三者水平差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 不同 APTT 组 FIB、D-D 和 AT 水平比较

组别	<i>n</i>	FIB(g/L)	D-D(ng/ml)	AT(%)
正常对照组	70	2.36 ± 1.00	301.2 ± 37.6	104.8 ± 10.1
APTT 缩短组	116	$3.99 \pm 1.20^*$	$850.1 \pm 246.7^*$	$71.4 \pm 11.2^*$
APTT 正常组	88	$3.12 \pm 1.14^{* \#}$	$618.1 \pm 177.5^{* \#}$	$88.8 \pm 10.6^{* \#}$
APTT 延长组	74	$2.98 \pm 1.10^{* \#}$	$595.3 \pm 180.7^{* \#}$	$91.9 \pm 14.6^{* \#}$

与正常对照组比较,* $P < 0.01$;与 APTT 缩短组比较,* $P < 0.05$

2. 不同 APTT 范围患者的临床分期、DVT 发生率和肺癌转移率:肺癌患者 III/IV 期比例为 39.93%(111/278),治疗前 DVT 总发生率为 20.50%(57/278),总转移率为 40.60%(124/278)。3 组间 III/IV 期患者比例、DVT 发生率、转移率差异均有统计学意义($\chi^2 = 15.621$ 、12.540 和 14.869, $P < 0.01$);APTT 缩短组 III/IV 期患者比例、DVT 发生率和转移率均显著高于 APTT 正常组和延长组($P < 0.05$)。后两组间三者差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 2。

表 2 不同 APTT 范围肺癌患者临床分期、DVT 发生率和转移率比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	III/IV 期百分率	DVT 发生率	转移率
APTT 缩短组	116	62(53.45)*	42(36.21)	87(75.00)
APTT 正常组	88	28(31.82)	10(11.36)*	25(28.41)*
APTT 延长组	74	21(28.38)	5(6.76)*	12(16.22)*

与 APTT 缩短组比较,* $P < 0.05$

3. APTT 对肺癌患者 DVT 形成和肺癌转移的预测意义:APTT 缩短对 DVT 预测的 ROC 曲线下面积为 0.898(95% CI:0.848~0.948, $P < 0.01$),其 cutoff 值为 20.1s,敏感度为 73.68%,特异性为 71.04%,正确度为 71.58%。APTT 缩短对肺癌转移预测的 ROC 曲线下面积为 0.812(95% CI:0.738~0.885, $P < 0.01$),其 cutoff 值为 19.5s,敏感度为 70.16%,特异性为 781.17%,正确度为 76.26%,详见图 1。

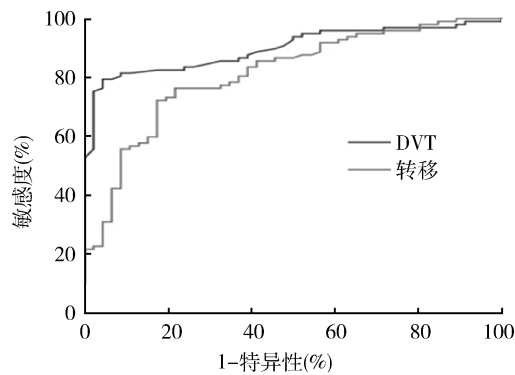


图 1 APTT 对肺癌患者 DVT 形成和肺癌转移预测的 ROC 曲线

5. 生存组和死亡组不同 APTT 患者百分率、DVT 发生率和转移率比较:死亡组中,APTT 缩短者比例显著高于 APTT 正常组和延长组,差异均有统计学意义($P<0.05$);生存组中,三者比例差异无统计学意义($P>0.05$)。死亡组治疗前 DVT 发生率和转移率均显著高于生存组($P<0.01$),详见表 3、表 4。

表 3 两组间不同 APTT 水平范围的百分率 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	APTT 缩短者	APTT 正常者	APTT 延长者	χ^2	<i>P</i>
死亡组	106	63(59.43)*	30(28.30)*	13(12.26)**	59.456	0.000
生存组	172	53(30.81)	58(33.72)	61(35.47)	5.122	0.578

与生存组比较,* $P<0.05$;与 APTT 缩短者比较,** $P<0.01$

表 4 两组间治疗前 DVT 发生率和肺癌转移率比较

组别	<i>n</i>	DVT 发生率	转移率
死亡组	106	35(33.02)*	86(81.13)*
生存组	172	22(12.79)	38(22.09)

与生存组比较,* $P<0.01$

6. 肺癌患者并发 DVT 和肺癌转移的危险因素:多因素 Logistic 回归结果显示,缩短的 APTT 为肺癌患者治疗前发生 DVT 和肺癌转移的危险因素, β 分别为 1.65 和 1.72,OR 分别为 8.65 (95% CI:5.78 ~ 10.35) 和 9.11 (95% CI:6.12 ~ 10.98, $P<0.01$)。详见表 5、表 6。

表 5 APTT 缩短的肺癌患者并发 DVT 的危险因素 Logistic 回归结果

危险因素	β	SE	χ^2	OR	95% CI	<i>P</i>
APTT	1.65	0.55	8.22	8.65	5.78 ~ 10.35	0.001
FIB	1.54	0.42	7.29	6.62	4.05 ~ 9.05	0.021
D-D	0.85	0.30	5.32	3.95	2.21 ~ 5.22	0.045
AT	1.61	0.61	8.01	7.98	5.45 ~ 10.01	0.001

表 6 APTT 缩短的肺癌患者并发转移的危险因素

Logistic 回归结果						
危险因素	β	SE	χ^2	OR	95% CI	<i>P</i>
APTT	1.72	0.48	9.05	9.11	6.12 ~ 10.98	0.001
FIB	1.40	0.40	7.55	6.35	4.33 ~ 9.65	0.012
D-D	0.77	0.33	5.39	4.01	2.47 ~ 6.32	0.031
AT	1.75	0.66	8.50	8.61	6.01 ~ 10.61	0.001

讨 论

血液高凝状态是诱发动静脉血栓的主要病理基础和潜在危害因素,在心脑血管疾病、糖尿病、恶性肿瘤及其他多种疾病中均可发生,并可影响疾病的诊断、治疗及预后^[5]。相对于其他恶性肿瘤,肺癌患者存在更明显的高凝状态,并且具有较高的复发转移和高病死率,从而给治疗和预后判断带来很大困难^[6]。APTT 等凝血筛查指标在肺癌患者中常表现出异常变化,从而在肺癌诊治中具有广泛的应用^[7]。研究发现,肺癌患者的 PT、APTT 较健康人明显缩短而 Fg、D-D 含量增高且 AT-Ⅲ活性降低,说明肺癌患者的凝血和纤溶活性增强而抗凝功能减弱,患者发生血栓的风险增加,证实了肺癌患者血液处于高凝状态,这与本研究观察结果中肺癌患者 FIB、D-D 和 AT 水平异常表现有一致性^[8]。然而,在本研究中不同 APTT 水平的肺癌患者 FIB、D-D 和 AT 水平差异具有统计学意义,具体表现为 APTT 缩短者三者水平异常程度更显著,这表明 APTT 缩短的患者具有更明显的高凝状态,从而可能有更高的血栓形成风险,这可能与此类患者凝血因子激活程度更高而抗凝物质活性降低显著有关。

恶性肿瘤凝血机制异常可表现为无症状的高凝状态、VTE(如 DVT)、DIC、脑梗死等动脉血栓性事件以及出血等,其中 DVT 具有较高的发生率和复发率^[9]。在本研究中肺癌 DVT 发生率为 20.5%,高于报道结果,这可能与本研究中患者就诊时病情更重有关^[10]。但 APTT 缩短的患者 DVT 发生率为 32.75%,明显高于 APTT 正常和延长者,表明 APTT 缩短与 DVT 较高发生率有一致性,原因可能在于 DVT 发生是肿瘤细胞浸润以及其分泌促凝物质共同作用导致凝血显著亢进而抗凝和纤溶不足所致,其与凝血因子活性增强是共存的,从而导致高凝状态程度增加,而有利于血栓形成。而 APTT 测定涉及凝血因子众多,因而 DVT 患者在总体上存在 APTT 缩短的趋势,反之,APTT 缩短可能也预示着患者发生 DVT 的可能性增大。

恶性肿瘤凝血异常参与肿瘤转移机制,高凝状态

或血栓形成对转移有促进作用,肺癌发生转移的患者更易发生凝血异常^[5,9,10]。本研究中 APTT 缩短患者治疗前发生转移率显著高于 APTT 未缩短者,并且 APTT 缩短者Ⅲ/Ⅳ期患者比例更高,提示 APTT 缩短与更高的临床病理分期有关,并且与患者的较高转移率有关。这可能与 APTT 缩短患者高凝状态程度增加,有利于肿瘤细胞转移有关,这可能是导致 APTT 缩短组患者Ⅲ/Ⅳ期比例更高的重要原因。而肺癌转移过程中因癌细胞随血流移动有助于激活凝血系统,并且促凝物质大量释放入血而引起血液呈现高凝状态,因而表现为 APTT 缩短,其与肺癌转移相辅相成,从而导致肺癌患者中 APTT 缩短者呈现更高的转移率。进一步研究发现,APTT 缩短诊断肺癌患者治疗前 DVT 发生和肺癌转移的 ROC 曲线下面积分别达到 0.898 和 0.812,均具有较高的诊断价值,尤其对 DVT 形成的诊断价值更高,而 Logistic 回归显示,缩短的 APTT 是患者并发 DVT 和发生转移的危险因素。这进一步提示 APTT 缩短有助于辅助诊断肺癌患者并发 DVT 和癌细胞转移。笔者通过 ROC 曲线确定了缩短 APTT 的 cutoff 值,其对 DVT 诊断的 cutoff 值为 20.1s,敏感度为 73.68%,特异性为 71.04%,正确度为 71.58%;对肺癌转移诊断的 cutoff 值为 19.5s,敏感度为 70.16%,特异性为 81.17%,正确度为 76.26%,均为较高水平;表明分别以 APTT 上述界值为标准,对于辅助诊断 DVT 发生和肺癌转移,以及肺癌患者病情和预后判断都具有重要作用,从而有助于及时采取有效的治疗措施以降低患者死亡的风险。

研究表明,因肺癌患者低水平 DIC 所致的 PT 延长和 D-D 水平升高预示肺癌患者预后差,而 DIC 所致的 PT 延长往往伴随 APTT 延长,提示 APTT 延长者似乎预后也较差^[11]。然而在本研究中,治疗前 APTT 缩短的肺癌患者 1 年内生存率明显低于 APTT 正常和延长者,并且 1 年内死亡者初诊 DVT 发生率和肺癌转移率明显高于 1 年生存者,这表明初诊 APTT 缩短的肺癌患者 1 年内生存率更低,预后更差。由于纳

入本研究的患者均为手术后接受化疗者,基本治疗手段相似,从而可能在很大程度上避免了因为治疗原则和基本措施的不同而导致显著的预后差异。因此,在此基础上,前述结果可能是由于治疗前 APTT 缩短者体内凝血活化明显而更有利于 DVT 发生和肺癌转移,从而导致此类肺癌患者病死率增加之故。由于本研究从选择肺癌病例开始到全部随访结束时间只有 18 个月,并只进行了 1 年内生存率调查,而患者化疗次数和疗程长短可能成为影响患者预后的因素,因此对于治疗前 APTT 缩短者总体预后是否更差还需要更深入地研究。

综上所述,初诊肺癌患者因显著的高凝状态引起 APTT 缩短,这与患者伴随更高的 DVT 发生率、肺癌转移率以及患者病死率有关。因此,肺癌患者治疗前 APTT 缩短可作为肺癌患者病情和预后的预测因子。

参考文献

- 刘小艳,许新华. 恶性肿瘤与血液高凝状态的研究进展[J]. 广东医学,2013,34(8):1295-1297
- 王静,李峻岭. 晚期非小细胞肺癌患者的凝血功能分析[J]. 中国肿瘤临床与康复,2012,19(2):139-141
- 邹丽芳,姚一芸,窦红菊,等. 消化系统恶性肿瘤复发转移患者止凝血功能的研究[J]. 血栓与止血学,2011,17(5):214-218
- Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system[J]. Indian J Anaesth, 2014,58(5):515-523
- 刘伟. 血液高凝状态的研究进展[J]. 医学研究杂志,2007,36(4):103-106
- Tas F, Kilic L, Serilmez M, et al. Clinical and prognostic significance of coagulation assays in lung cancer[J]. Respir Med,2013,107(3):451-457
- 张月莉,梁红,沈维敏. 凝血指标与肺癌患者预后的关系[J]. 上海医学,2013,36(12):1031-1037
- 董峰,杨金伟,齐晓伟. 肺癌和肺部感染患者凝血指标和炎症因子的相关研究[J]. 血栓与止血杂志,2014,20(4):228-231
- 寿玮龄,崔巍. 恶性肿瘤出凝血异常机制[J]. 协和医学杂志,2012,3(4):482-486
- 邹丽芳,胡钧培. 恶性肿瘤与止凝血功能[J]. 血栓与止血学杂志,2008,14(2):83-85
- 李艳华,魏素菊,王俊艳,等. 非小细胞肺癌患者凝血功能异常的相关因素与预后分析[J]. 中国肺癌杂志,2014,17(11):789-796
(收稿日期:2016-03-20)
(修回日期:2016-04-18)
- (上接第 21 页)
- Pedeutour F, Deville A, Steyaert H, et al. Rearrangement of HMGA2 in case of infantile lipoblastoma without Plagl1 alteration [J]. Pediatr Blood Cancer,2012,58(5):798-800
- Bois MC, Bois JP, Anavekar NS, et al. Benign lipomatous masses of the heart: a comprehensive series of 47 cases with cytogenetic evaluation[J]. Hum Pathol,2014,45(9):1859-1865
- Brinkman AS, Maxfield B, Gill K, et al. A novel t(3;8)(p13;q21.1) translocation in a case of lipoblastoma[J]. Pediatr Surg Int,2012,28(7):737-740
- Pio L, Torre M, Romanini Catalan MV, et al. Diffuse lipomatosis of the chest wall: report of a neonatal case[J]. Ann Thorac Surg,2015,99(1):326-328
- Cappellessio R, d'Amore ES, Dall'Igna P, et al. Immunohistochemical expression of p16 in lipoblastomas[J]. Hum Pathol, 2016,47(1):64-69
(收稿日期:2016-03-25)
(修回日期:2016-04-11)