

## 不同 TNM 分期肺癌患者血清 D-D、FIB、APTT 的水平变化

赵论<sup>1</sup>, 石默晗<sup>1</sup>, 张浩然<sup>1</sup>, 贡会源<sup>2</sup>

(蚌埠医学院第一附属医院 1. 肿瘤内科, 2. 胸外科, 安徽省蚌埠市 233003)

[关键词] 肺癌; TNM 分期; D 二聚体; 纤维蛋白原; 活化部分凝血酶原时间

[摘要] **目的** 分析肺癌患者血清 D 二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)水平和活化部分凝血酶原时间(APTT)与 TNM 分期及预后的关系。**方法** 将 80 例肺癌患者作为治疗组, 根据 TNM 分期标准分为 I + II 期组(23 例)、III 期组(32 例)和 IV 期组(25 例); 根据出院后随访预后分为死亡组( $n=49$ )和存活组( $n=31$ )。选取同期健康体检正常的 80 例作为对照组。比较各组 D-D、FIB 和 APTT 水平。**结果** 治疗组 D-D、FIB 水平高于对照组, APTT 低于存活组( $P<0.05$ )。IV 期组、III 期组 D-D、FIB 水平高于 I + II 期组, APTT 低于 I + II 期组( $P<0.05$ ); IV 期组 D-D、FIB 水平高于 III 期组, APTT 低于 III 期组( $P<0.05$ )。经 Spearman 分析, D-D、FIB 水平与肺癌患者 TNM 分期呈正相关, APTT 与肺癌患者 TNM 分期呈负相关( $P<0.05$ )。死亡组 D-D、FIB 水平高于存活组, APTT 低于存活组( $P<0.05$ )。**结论** D-D、FIB 水平与肺癌患者 TNM 分期呈正相关, APTT 与肺癌患者 TNM 分期呈负相关, 三者与患者预后密切相关。

[中图分类号] R446.11

[文献标识码] A

### Changes of serum D-D, FIB and APTT levels in patients with different TNM stages of lung cancer

ZHAO Lun<sup>1</sup>, SHI Mohan<sup>1</sup>, ZHANG Haoran<sup>1</sup>, GONG Huiyuan<sup>2</sup>

(1. Department of Oncology, 2. Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233003, China)

[KEY WORDS] lung cancer; TNM staging; D dimer; fibrinogen; activated partial thrombin time

[ABSTRACT] **Aim** To analyze the relationship between serum D-dimer (D-D), fibrinogen (FIB), activated partial prothrombin time (APTT) and TNM stage and prognosis in patients with lung cancer. **Methods** Eighty patients with lung cancer were divided into stage I + stage II group ( $n=23$ ), stage III group ( $n=32$ ) and stage IV group ( $n=25$ ) according to TNM staging criteria. According to the prognosis, the patients were divided into death group ( $n=49$ ) and survival group ( $n=31$ ). In the same period, 80 cases with normal physical examination in our hospital were taken as the control group. The levels of D-D, FIB and APTT in each group were compared. **Results** The levels of D-D and FIB in the treatment group were higher than those of the control group, and APTT was lower than that of the control group ( $P<0.05$ ). The levels of D-D and FIB in the stage IV and stage III groups were higher than those in the stage I+II group, and the APTT was lower than that in the stage I+II group ( $P<0.05$ ). The levels of D-D and FIB in stage IV were higher than those in stage III group, and APTT was lower than that in stage III group ( $P<0.05$ ). According to Spearman's analysis, D-D and FIB levels had a positive correlation with TNM staging of lung cancer patients, while APTT had a negative correlation with TNM staging of lung cancer patients ( $P<0.05$ ). The expression levels of D-D and FIB in the survival group were higher than those in the survival group, and APTT was lower than that in the survival group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of D-D and FIB are positively correlated with TNM stage in lung cancer patients, while APTT is negatively correlated with TNM stage in lung cancer patients, and their abnormal expression are closely related to the prognosis of patients.

[收稿日期] 2021-08-08

[修回日期] 2022-01-07

[基金项目] 安徽省教育厅重点项目(KJ2020A0575)

[作者简介] 赵论, 硕士, 主治医师, 研究方向为肺癌、乳腺癌的诊治, E-mail 为 bcgdeg@163.com。

肺癌患者多存在凝血系统和纤溶系统功能异常,易并发静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE),对预后转归造成不利影响<sup>[1]</sup>。D二聚体(D-dimer, D-D)是纤溶酶水解交联纤维蛋白后形成的特异性降解产物,是体内高凝状态和继发纤溶亢进的分子标志物之一<sup>[2]</sup>。纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)是纤维蛋白的前体,参与凝血和止血过程<sup>[3]</sup>。高纤维蛋白原是各种血栓性疾病的重要危险因素,而活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)则是临床上最常用的反映内源性凝血系统凝血活性的敏感筛选实验指标<sup>[4]</sup>。既往研究指出,不同TNM分期(tumor node metastasis classification)的肺癌患者凝血功能存在差异<sup>[5]</sup>。本文对不同TNM分期肺癌患者血清D-D、FIB水平和APTT的变化进行分析,现报道如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析2016年4月—2019年4月本院收治的80例肺癌患者作为治疗组。其中男48例,女32例;年龄43~78岁,平均(61.38±8.59)岁;非小细胞肺癌63例,小细胞肺癌17例。根据国际抗癌联盟的肺癌TNM分期标准<sup>[6]</sup>(I期和II期病例偏少,且均有手术治疗指征,故合并)分为I+II期组( $n=23$ )、III期组( $n=32$ )、IV期组( $n=25$ )。3组年龄、性别等一般资料比较差异无显著性( $P>0.05$ )。以同期来本院健康体检结果正常的80例作为对照组,其中男46例,女34例;年龄41~75岁,平均(62.11±7.86)岁。治疗组与对照组年龄、性别等一般资料比较差异无显著性( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 病例入选标准

纳入标准:均经病理学检查确诊为肺癌<sup>[7]</sup>,且未接受系统性放化疗和手术治疗者;临床资料完整且真实。排除标准:入组前1月内接受凝血或抗凝治疗者;合并急性或慢性严重感染疾病者;合并严重血液疾病者;合并高血压、糖尿病。

### 1.3 D-D、FIB和APTT检测

所有入选者于入院24h内采集空腹不抗凝血3mL,静置30min后离心(3000 r/min, 15 min),取上层血浆备用。采用胶乳免疫比浊法(试剂盒购自上海信帆生物科技有限公司,货号XF087-a)测定D-D水平,参考值范围0~0.55 mg/L<sup>[8]</sup>。Clauss法(德国的西门子检测仪,试剂盒购自武汉纯度生物

科技有限公司,货号CD-101113GM)测定FIB,参考值范围1.8~3.5 g/L<sup>[9]</sup>。STA Compact Max全自动凝血仪及配套试剂盒测定APTT,参考值范围25.0~31.3 s<sup>[10]</sup>。所有试验均按照试剂盒操作说明书进行,经随机抽样校正。

### 1.4 预后评估

查阅电子病历,所有患者均随访两年(截止时间为2021年6月),随访方式以来院复查为主,特殊情况下采用电话随访。根据预后情况分为死亡组和存活组。

### 1.5 统计学方法

数据处理采用SPSS22.0软件完成,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验,两组以上比较以 $F$ 检验;计数资料以例(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验;采用Spearman进行相关性分析。 $P<0.05$ 为差异具有显著性。

## 2 结果

### 2.1 治疗组与对照组D-D、FIB和APTT比较

治疗组D-D、FIB水平高于对照组,APTT低于对照组( $P<0.05$ ;表1)。

表1 治疗组与对照组D-D、FIB水平和APTT比较

分组	$n$	D-D/(mg/L)	FIB/(g/L)	APTT/s
对照组	80	0.36±0.14	2.37±0.32	29.89±1.03
治疗组	80	0.69±0.23 <sup>a</sup>	4.69±1.33 <sup>a</sup>	18.75±3.54 <sup>a</sup>

注:a为 $P<0.05$ ,与对照组比较。

### 2.2 不同TNM分期患者D-D、FIB和APTT比较

IV期组、III期组D-D、FIB水平高于I+II期组,APTT低于I+II期组( $P<0.05$ );IV期组D-D、FIB水平高于III期组,APTT低于III期组( $P<0.05$ ;表2)。

表2 不同TNM分期患者D-D、FIB和APTT比较

分组	$n$	D-D/(mg/L)	FIB/(g/L)	APTT/s
I+II期组	23	0.41±0.12	3.32±0.85	23.74±1.28
III期组	32	0.62±0.26 <sup>a</sup>	4.52±0.93 <sup>a</sup>	18.96±2.43 <sup>a</sup>
IV期组	25	0.78±0.13 <sup>ab</sup>	5.47±0.34 <sup>ab</sup>	14.36±1.97 <sup>ab</sup>

注:a为 $P<0.05$ ,与I+II期组比较;b为 $P<0.05$ ,与III期组比较。

### 2.3 D-D、FIB和APTT与肺癌患者TNM分期的相关性分析

经Spearman分析,D-D、FIB水平与肺癌患者

TNM 分期呈正相关,APTT 与肺癌患者 TNM 分期呈负相关( $P<0.05$ ;表 3)。

表 3 D-D、FIB 水平和 APTT 与肺癌患者 TNM 分期的相关性分析

变量	<i>r</i>	<i>P</i>
D-D	0.778	<0.01
FIB	0.761	<0.01
APTT	-0.938	<0.01

#### 2.4 不同预后患者 D-D、FIB 和 APTT 水平的比较

截止随访结束,80 例肺癌患者生存 31 例,死亡 49 例,死亡率 61.25%。死亡组 D-D、FIB 水平高于存活组,APTT 低于存活组( $P<0.05$ ;表 4)。

表 4 存活组与死亡组 D-D、FIB 水平和 APTT 比较

分组	<i>n</i>	D-D/(mg/L)	FIB/(g/L)	APTT/s
存活组	31	0.61±0.15	4.21±1.15	19.85±3.17
死亡组	49	0.81±0.26 <sup>a</sup>	5.16±1.18 <sup>a</sup>	15.71±2.67 <sup>a</sup>

注:a 为  $P<0.05$ ,与存活组比较。

### 3 讨论

肺癌是发生 VTE 风险较高的肿瘤。研究认为,肺癌可直接激活凝血及纤溶系统,导致血液高凝状态<sup>[11]</sup>。TNM 分期是决定肺癌患者开展手术或化疗的指征<sup>[12]</sup>。凝血及纤溶系统的异常与肿瘤细胞侵袭有关,因此探讨肺癌患者凝血功能和 TNM 分期的关系,对预测患者预后生存和有序开展临床治疗方案有重要作用<sup>[13]</sup>。

D-D 是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下降解产生的一种特异性的产物,其表达与凝血酶水平和继发性纤溶活性相关,是血管内血栓形成的标志物<sup>[14]</sup>。武珊珊等<sup>[15]</sup>研究显示,非小细胞肺癌患者血浆 D-D 水平明显高于健康体检者,且与肿瘤分期相关;D-D 水平的持续升高与疾病预后不良有关。本文死亡组 D-D 水平高于存活组( $P<0.05$ ),提示 D-D 可作为判断肺癌患者预后的重要指标。

本文结果显示,治疗组 FIB 在肺癌患者中显著增高,且与 TNM 分期呈正相关,与胡泓等<sup>[16]</sup>研究结果相似。分析其原因包括两方面:①肺癌细胞本身能分泌促凝物质,在激活血液中的凝血级联反应后,可促使肿瘤细胞释放包括 FIB 在内的促凝物质。②肿瘤细胞可诱导血管内皮细胞分泌纤维蛋白溶

解酶,激活抑制剂,阻止 FIB 的降解,导致 FIB 增高<sup>[17]</sup>。FIB 水平的异常激活和含量增高不仅导致血液处于高黏稠度状态,也是肿瘤血管形成的支架,对促进肿瘤转移和黏附有关键作用<sup>[18]</sup>。因此,FIB 常作为预测肺癌患者预后生存的理想标记物。本文死亡组 FIB 水平高于存活组( $P<0.05$ ),提示监测 FIB 水平有助于肺癌患者血栓的临床防治及预后评估,对预测患者生存期有一定指导意义。

本文肿瘤分期与 APTT 呈负相关,死亡组 APTT 水平低于存活组( $P<0.05$ ),提示测定肺癌患者 APTT 水平可为临床评估病情提供相关依据。

综上所述,D-D、FIB 水平与肺癌患者 TNM 分期呈正相关,APTT 与肺癌患者 TNM 分期呈负相关;D-D、FIB、APTT 水平与患者预后密切相关,可作为预测肺癌患者预后的分子标志物。

#### [参考文献]

- [1] 李娜,姚丽. CTC 检测在预测肺癌复发转移及患者预后中的意义[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(5): 490-493.
- [2] 刘梅. 2 型糖尿病合并冠心病患者血浆纤维蛋白原、D 二聚体及脂蛋白 a 水平的临床分析[J]. 中南医学科学杂志, 2019, 47(2): 192-194.
- [3] 李卉,王林群,张雪荣,等. 金水清合剂对 IgA 肾病大鼠 TGF- $\beta$ 1、CTGF、VEGF 表达的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(7): 1016-1020.
- [4] SHEN Y, LI Y, CHEN C, et al. D-dimer and diffusion-weighted imaging pattern as two diagnostic indicators for cancer-related stroke: a case-control study based on the STROBE guidelines[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(4): e18779.
- [5] 王建美,齐信王,叶永来. 推量调强放疗与常规放疗治疗 III B 期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性分析[J]. 健康研究, 2020, 40(5): 567-571.
- [6] 王泽洲,张扬,莫森,等. 大型单中心医院登记的 7753 例肺癌手术患者生存报告:基于第 8 版国际肺癌 TNM 分期标准[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(5): 321-327.
- [7] 李海燕,肖瑾,刘兵荣,等. 凝血酶原时间、活化部分凝血酶原时间、纤维蛋白原、C 反应蛋白、脑钠肽检测对急性脑梗死诊断价值研究[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(2): 219-221.
- [8] KE L, CUI S, CHEN S, et al. Dynamics of D-dimer in non-small cell lung cancer patients receiving radical surgery and its association with postoperative venous thromboembolism[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(9): 2483-2492.
- [9] 王鑫,王环,胡佐宇. 非小细胞肺癌患者凝血功能变化及其与 TNM 分期的相关性[J]. 血栓与止血学, 2019, 25(6): 944-946.
- [10] 曾雪华,吴刚,祁永健. PD-L1 在 NSCLC 组织中的表达及对患者预后影响的多因素分析[J]. 中南医学科学杂志, 2021, 49(1): 31-34, 57.

(下转第 401 页)

## [参考文献]

- [1] TRIERWEILER H, KISIELEWICZ G, HOFFMANN J T, et al. Sarcopenia: a chronic complication of type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2018, 10: 25.
- [2] MU Z J, FU J L, SUN L N, et al. Associations between homocysteine, inflammatory cytokines and sarcopenia in Chinese older adults with type 2 diabetes[J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1): 692.
- [3] YEUNG S Y, REIJNIERSE E M, PHAM V K, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019, 10(3): 485-500.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4): 311-398.
- [5] CHEN L K, WOO J, ASSANTACHAI P, et al. Asian working group for sarcopenia; 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2020, 21(3): 300-307.
- [6] TSENG S H, LEE W J, PENG L N, et al. Associations between hemoglobin levels and sarcopenia and its components: results from the I-Lan longitudinal study[J]. *Exp Gerontol*, 2021, 150: 111379.
- [7] 王楠, 魏雅楠, 刘杰, 等. 住院老年慢性病患者肌少症的相关影响因素分析[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(5): 611-616.
- [8] UCHITOMI R, OYABU M, KAMEI Y. Vitamin D and sarcopenia: potential of vitamin D supplementation in sarcopenia prevention and treatment[J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 3189.
- [9] JI Y O, CHUNG H J, KIM B G, et al. Comparative analysis of the association between various serum vitamin D biomarkers and sarcopenia[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(9): e23946.
- [10] HE Q, WANG X, YANG C, et al. Metabolic and nutritional characteristics in middle-aged and elderly sarcopenia patients with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2020: 6973469.
- [11] FUKUOKA Y, NARITA T, FUJITA H, et al. Importance of physical evaluation using skeletal muscle mass index and body fat percentage to prevent sarcopenia in elderly Japanese diabetes patients[J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(2): 322-330.
- [12] CLEGG A, HASSAN-SMITH Z. Frailty and the endocrine system[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(9): 743-752.
- [13] 周飞, 富晓旭, 高鸿. 老年骨质疏松症合并肌少症患者营养状态及血清生物化学指标的变化[J]. *中南医学科学杂志*, 2021, 49(6): 683-686.
- [14] HIRANI V, NAGANATHAN V, BLYTH F, et al. Low hemoglobin concentrations are associated with sarcopenia, physical performance, and disability in older Australian men in cross-sectional and longitudinal analysis: the Concord health and ageing in men project[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2016, 71(12): 1667-1675.
- [15] 吴丽娟, 郭太林, 李小明, 等. 亚洲地区老年 2 型糖尿病患者肌少症患病率和影响因素的 Meta 分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28(9): 651-656.
- [16] DING B, SUN R, ZHAI X F, et al. Association of high circulating testosterone with increased glycaemic variability in type 2 diabetes: a cross-sectional study in China[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35(4): e3126.
- (此文编辑 蒋湘莲)
- 
- (上接第 397 页)
- [11] 袁亚迪, 张海涛, 王乐朋, 等. 血清 miR-1228-3p 和 miR-369-3p 水平与非小细胞肺癌患者预后的关系[J]. *川北医学院学报*, 2021, 36(10): 1275-1279.
- [12] MARCINKOWSKI B, STEVANOVIĆ S, HELMAN S R, et al. Cancer targeting by TCR gene-engineered T cells directed against Kita-Kyushu Lung Cancer Antigen-1[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 229.
- [13] OWEN D H, GIFFIN M J, BAILIS J M, et al. DLL3: an emerging target in small cell lung cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 61.
- [14] POSCH F, RIEDL J, REITTER E M, et al. Dynamic assessment of venous thromboembolism risk in patients with cancer by longitudinal D-Dimer analysis: a prospective study[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(6): 1348-1356.
- [15] 武珊珊, 赵涓彤, 渠红, 等. 53 例非小细胞肺癌患者血浆 D-二聚体及血浆纤维蛋白原水平测定及临床意义[J]. *兵团医学*, 2020, 18(1): 24-26.
- [16] 胡泓, 王炜, 潘虹, 等. 纤维蛋白原和 D-二聚体与老年晚期非小细胞肺癌化疗疗效和无进展生存期的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(3): 589-591.
- [17] HAN H, YANG L, LIU R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58(7): 1116-1120.
- [18] GUEVARA-NORIEGA K A, LUCAR-LOPEZ G A, NUÑEZ G, et al. Coagulation panel in patients with SARS-CoV2 infection (COVID-19)[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2020, 50(3): 295-298.
- (此文编辑 蒋湘莲)