

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.12.027

# 小细胞肺癌患者化疗中血小板数量、形态及功能变化研究

郭 瑛,李洪结,张育荣

北京市朝阳区三环肿瘤医院检验科,北京 100122

**摘要:**目的 探讨 174 例小细胞肺癌患者 4 个化疗周期过程中血小板(PLT)数量、形态及功能的变化情况,为小细胞肺癌的不同预后及并发症提供实验室参考。方法 回顾性分析了 174 例小细胞肺癌患者,均以依托泊苷加铂类为基础化疗方案,分析 PLT 数量、PLT 参数变化,光学显微镜下观察未染色的 PLT 折光性、分布密度和染色后的 PLT 着色、大小与形态情况,并对各组血凝块最大强度(MA)、血小板动力学指数(TPI)、血小板最大聚集率(MAR)进行比较。结果 持续降低组、持续升高组血小板分布宽度(PDW)与平稳变化组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。持续升高组 PDW 与持续降低组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。各组大血小板比率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。平稳变化组、持续降低组、持续升高组 TPI 与对照组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );持续降低组、持续升高组 MA 与平稳变化组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 小细胞肺癌在化疗过程中 PLT 数量发生变化,同时伴有 PLT 大小、形态和聚集功能显著变化,是治疗中出现不同并发症及不同预后的原因之一。

**关键词:**小细胞肺癌; 化疗; 血小板**中图法分类号:**R734.2**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2021)12-1758-03

小细胞肺癌具有增殖迅速、转移早的特征,且易复发,5 年生存率低<sup>[1-2]</sup>。近年来随着化疗方案的不断优化,小细胞肺癌生存期有所延长,总生存期可达 1~3 年<sup>[3]</sup>。目前,缺少常规对小细胞肺癌预后具有预测价值的实验室指标。小细胞肺癌的治疗手段主要是化疗,初始治疗缓解率较高,但易复发,另外,小细胞肺癌患者血流动力学差,而且血栓和出血风险高<sup>[4]</sup>,本研究回顾分析了 174 例数据完整的小细胞肺癌患者的血小板(PLT)参数,探讨患者化疗过程中,PLT 数量、形态、功能变化规律,以为小细胞肺癌治疗过程中出现血栓、出血及肿瘤复发和转移甚至死亡提供实验室依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2018 年 8 月至 2019 年 9 月经临床、CT 及病理组织学确诊的小细胞肺癌且具有完整信息的病例 174 例患者作为研究对象,其中男 98 例、女 76 例,年龄 34~82 岁,平均(65.62±16.32)岁。174 例研究对象中根据肿瘤 TNM 分期可分为局限期患者 83 例,广泛期患者 91 例。均为入院后首次接受化疗治疗,化疗方案均为依托泊苷加铂类,21 d 为 1 个化疗周期,观察截止到第 4 个化疗周期结束。排除化疗前和 4 个化疗周期中接受其他治疗的患者、其他重大疾病的患者、手术患者、使用抗凝药物的患者。对照组为同期门诊体检人员共 102 例,男 62 例、女 40 例,年龄 45~73 岁,平均(58.61±9.52)岁。

**1.2 仪器与试剂** PLT 计数用 sysmex1800i 全自动

血细胞分析仪及配套试剂,检测参数有大血小板比率(P-LCR)、平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW);PLT 功能参数检测采用北京乐普医疗科技有限公司的西芬斯 CFmsLEPU-8800 型弹力图检测仪(TEG)和配套试剂,检测 PLT 参数主要有血凝块最大强度(MA)、血小板动力学指数(TPI);血小板最大聚集率(MAR)检测用 Aggrestar PL-11 血小板功能仪及配套试剂;PLT 形态学及计数观察采用上海求精公司牛鲍计数板;PLT 涂片染色用珠海贝索瑞氏吉姆萨染色。

**1.3 方法** 患者清晨空腹采集静脉血,PLT 检测使用乙二胺四乙酸三钾抗凝管采血 2 mL,TEG 和 MAR 检测使用枸橼酸钠抗凝管采集静脉血 3 mL。按标准操作规程完成检测。动态观察患者连续 4 个化疗周期 PLT 参数、形态变化和功能变化情况。用 0.38 mL PLT 稀释液加入 20  $\mu$ L 全血混合后充入牛鲍计数板,10 倍显微镜下观察。血涂片用 5  $\mu$ L 全血统一角度和速度推 1.5 cm×3.0 cm 血膜,染色后 40 倍显微镜下观察。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,非正态参数用 Spearman 相关分析。组间比较行  $t$  检验。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 小细胞肺癌患者不同化疗周期 PLT 数量变化情况** 根据小细胞肺癌患者 4 个化疗周期的 PLT 数

量变化趋势,将其分为平稳变化组、持续降低组、持续升高组 3 组。平稳变化组患者占 62.44%,该类型起始化疗患者的 PLT 数量为  $(252.31 \pm 50.63) \times 10^9/L$ ;治疗过程中 PLT 数量变化最大幅度  $< 66.97\%$ ,PLT 数量最低值出现在第 4 个化疗周期,且 PLT 数量最低值不低于  $100 \times 10^9/L$ 。持续降低组患者占比为 19.89%,该类型起始化疗患者的 PLT 数量为  $(210.22 \pm 13.20) \times 10^9/L$ ,PLT 数量下降点始于第 1 个化疗周期末,80.32%患者 PLT 数量最低点值发生在第 3 个化疗周期,PLT 数量为  $(60.81 \pm 16.06) \times 10^9/L$ ;其余 19.68%患者 PLT 数量低于  $50.00 \times 10^9/L$ ,PLT 数量为  $(22.33 \pm 9.15) \times 10^9/L$ 。持续升高组患者占比为 17.67%,该类型起始化疗患者的 PLT 数量高于前两种类型患者,PLT 数量为  $(358.94 \pm 21.34) \times 10^9/L$ ,随着化疗周期的进行,PLT 数量虽然波动变化,但其整体趋势仍然持续增高,PLT 数量最高达  $740.00 \times 10^9/L$ 。见表 1。

| 表 1 小细胞肺癌患者不同化疗周期 PLT 数量变化情况 |          |                                |               |                             |
|------------------------------|----------|--------------------------------|---------------|-----------------------------|
| 组别                           | <i>n</i> | 起始化疗 PLT 数量( $\times 10^9/L$ ) | PLT 数量变化幅度(%) | PLT 数量峰值( $\times 10^9/L$ ) |
| 平稳变化组                        | 109      | 252.31±50.63                   | 66.97         | 109.13±12.12                |
| 持续降低组                        | 34       | 210.22±13.20                   | 80.00         | 22.33±9.15                  |
| 持续升高组                        | 31       | 358.94±21.34                   | 63.51         | 738.31±20.63                |

注:PLT 数量变化幅度= $[(\text{最高值}-\text{最低值})/\text{最高值}] \times 100\%$ 。

**2.2 各组 PLT 参数及形态变化** 各组 PLT 参数比较见表 2。持续降低组、持续升高组 PDW 与平稳变化组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。持续升高组 PDW 与持续降低组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。各组 P-LCR 比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。各组 MPV 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

显微镜下观察不同化疗周期各组 PLT 大小、折

光性、形态发现,各组化疗前 PLT 大小一致,密度均匀,每高倍( $\times 40$  倍)视野可见 20~25 个 PLT,折光性均匀且较强,瑞氏染色见着色均匀体积大小均一;化疗后,平稳变化组光镜下 PLT 形态、大小及分布密度与化疗前比较没有明显变化,但是其折光性变小,着色变深,说明 PLT 内部成分已发生变化;光镜下持续升高组每视野可见 80~90 个 PLT,在光镜下观察其折光性减弱,体积较一致,但与对照组比较 PLT 体积明显偏小;持续降低组光镜下 PLT 开始出现大小不一的情况,尤其在  $PLT < 50 \times 10^9/L$ ,PLT 分布密度显著减少,高倍镜下每视野 1~3 个 PLT,且折光性强弱不等,体积小的 PLT 折光弱、深染,体积大的 PLT 折光强、染色鲜亮。

**2.3 各组 MA、TPI、MAR 比较** 平稳变化组、持续降低组、持续升高组 TPI 与对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );持续降低组、持续升高组 MA 与平稳变化组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。MAR 分为阿司匹林和氯吡格雷两种途径,抗凝药物阿司匹林抗 PLT 聚集原理为花生四希酸(AA)作为诱导剂,在环氧化酶作用下发生一系列反应促进 PLT 聚集。氯吡格雷是另一种抗 PLT 聚集药,以二磷酸腺苷(ADP)作为诱导剂,ADP 直接促使 PLT 释放颗粒而聚集。两种途径测量所得的 MAR,各组 MAR 都明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

| 表 2 各组 PLT 参数比较( $\bar{x} \pm s$ ) |          |                          |            |                          |
|------------------------------------|----------|--------------------------|------------|--------------------------|
| 组别                                 | <i>n</i> | PDW(%)                   | MPV(fL)    | P-LCR(%)                 |
| 平稳变化组                              | 109      | 12.68±2.13               | 10.61±0.38 | 25.28±3.13               |
| 持续降低组                              | 34       | 14.26±2.71* <sup>#</sup> | 11.06±0.92 | 33.37±6.28* <sup>#</sup> |
| 持续升高组                              | 31       | 10.88±2.67* <sup>#</sup> | 10.01±0.89 | 20.16±5.77* <sup>#</sup> |
| 对照组                                | 102      | 12.13±2.01               | 10.58±0.18 | 24.25±2.13               |

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与平稳变化组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

| 表 3 各组 MA、TPI、MAR 比较( $\bar{x} \pm s$ ) |          |                         |               |              |              |
|-----------------------------------------|----------|-------------------------|---------------|--------------|--------------|
| 组别                                      | <i>n</i> | MA(mm)                  | TPI(/s)       | MAR(%)       |              |
|                                         |          |                         |               | AA 途径        | ADP 途径       |
| 平稳变化组                                   | 109      | 65.61±4.69              | 71.61±15.31*  | 28.36±10.34* | 38.63±12.31* |
| 持续降低组                                   | 34       | 53.61±6.34 <sup>#</sup> | 44.35±11.32*  | 33.63±12.74* | 43.69±15.21* |
| 持续升高组                                   | 31       | 76.31±8.14 <sup>#</sup> | 151.31±30.21* | 36.34±16.33* | 32.81±20.08* |
| 对照组                                     | 102      | 68.31±3.62              | 48.94±13.56   | 73.81±4.21   | 70.81±6.21   |

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与平稳变化组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

3 讨 论

PLT 主要作用是参与凝血块形成,起到止血作用,化疗过程中 PLT 变化与患者预后密切相关<sup>[5-7]</sup>。PLT 参数的变化反映了内部结构和功能的变化,小细胞肺癌的化疗方案中以依托泊苷和铂类为基础,化疗

中观察到 PLT 不同的变化情况,可能决定了其治疗的效果和预后<sup>[8-9]</sup>。多数病例 PLT 数量的变化始于第 1 个化疗周期末,即从开始化疗药物第 1 天起到第 21 天的时间长度,这与文献[10-11]的报道结果有所不同。原因可能是由于临床分期、肿瘤大小、部位、个

性化反应不同,以及检测时间不同使然,也可能基础治疗方案基础上的同步放疗而不同<sup>[12]</sup>。本研究在第 1 个化疗周期末 PLT 开始发生不同走向,一种平稳变化,变化幅度较小,另一种 PLT 数量变化趋势是持续降低型,PLT 数量的降低可能与骨髓抑制有关<sup>[13]</sup>。还有一种是 PLT 数量在化疗过程中升高,关于患者在化疗过程中 PLT 数量仍持续升高,可能与肿瘤的复发转移有关<sup>[14-17]</sup>。本研究在未染色和染色的显微镜观察到,化疗过程中,体积较大 PLT 更易出现在 PLT 数量降低的情况,可能是化疗过程中出现的一种异常形态而不是新生 PLT。本研究结果发现,持续降低组、持续升高组 MA 与平稳变化组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。各组 MAR 都明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。这说明 MA 主要取决于 PLT 数量,而 MAR 无论是 AA 或 ADP 通路活化 PLT 使其聚集,均显示 MAR 明显降低,这提示患者在化疗过程中,PLT 聚集功能发生变化,MAR 降低。有研究者提出,PLT 参数反映了其凝集状态<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,平稳变化组和持续升高组 TPI 高于持续降低组、对照组,提示其 PLT 处于高凝状态。本研究还观察了小细胞肺癌患者化疗过程中 PLT 数量变化,PLT 变化多数发生在第 1 个化疗周期末和第 2 个化疗周期开始。化疗过程中 PLT 形态和功能也发生变化,主要反映在 PLT 折光性下降、大小不一等方面。

综上所述,本研究结果可能存在未受控变量的影响,包括在 4 个化疗周期过程中各观察指标检测的时间、患者不同疗效反应等因素影响,而且数据仅限于 4 个化疗周期之内,远期的结果有待于进一步分析。

## 参考文献

- [1] 张珊珊,苏飞,但慧敏,等.小细胞肺癌综合治疗的研究进展[J].癌症进展,2019,17(23):2744-2748.
- [2] KALEMKERIAN G P, SCHNEIDER B J. Advances in small cell lung cancer[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2017, 31(1):143-156.
- [3] 田浩,康晓艳,朱海波,等. PD-1/PD-L1 在小细胞肺癌中的临床研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(1):44-48.
- [4] HU X, XIA B, BAO Y, et al. Timing of thoracic radiotherapy is more important than dose intensification in patients with limited-stage small cell lung cancer: a parallel comparison of two prospective studies[J]. Strahlenther Onkol, 2020, 196(2):172-181.
- [5] JOHNSON M J, SHEARD L, MARAVEYAS A, et al. Diagnosis and management of People with venous thromboembolism and advanced cancer: how do doctors decide, a qualitative study[J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2012, 12(1):75-88.
- [6] BEN DHAOU B, DERBALI F, BOUSSAMA F, et al. Thrombosis and cancer: retrospective study of 17 cases[J]. Tunis Med, 2012, 90(7):548-551.
- [7] JONAS A, BORIS D, CIHAN A Y, et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the vienna cancer and thrombosis study[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(31):3870-3875.
- [8] 杨洪娟,谢丛华.小细胞肺癌二线治疗进展[J].国际肿瘤学杂志, 2017, 44(4):290-293.
- [9] GARASSINO M C, TORRI V, MICHETTI G, et al. Outcomes of small-cell lung cancer patients treated with second-line chemotherapy: a multi-institutional retrospective analysis[J]. Lung Cancer, 2011, 72(3):378-383.
- [10] 聂成刚,柯红,王小松,等.洛铂联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌的临床研究[J].临床肿瘤学杂志, 2012, 43(11):1033-1035.
- [11] 邬麟,蒲兴祥,王倩之,等.伊利替康联合洛铂或卡铂二线治疗广泛期小细胞肺癌 94 例临床观察[J].肿瘤学杂志, 2013, 19(11):872-876.
- [12] 苏云涛,朱勇,胡志纲,等.放疗联合化疗治疗局限期小细胞肺癌的临床疗效及预后影响因素研究[J].海南医学, 2019, 30(11):1385-1387.
- [13] 李旭,李楠,廖子君,等.依托泊苷联合洛铂与依托泊苷联合顺铂治疗广泛期小细胞肺癌的 Meta 分析[J].现代肿瘤医学, 2016, 24(13):2088-2092.
- [14] 于瀚卿,李笑秋,黄亚玮,等.血小板增多与肺癌患者临床病理特征及其预后的相关性分析[J].中华疾病控制杂志, 2015, 19(1):78-81.
- [15] BAMBACE N M, HOLMES C E. The platelet contribution to cancer progression[J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(2):237-249.
- [16] SHARMA D, BRUMMEL-ZIEDINS K E, BOUCHARD B A, et al. Platelets in tumor progression: a host factor that offers multiple potential targets in the treatment of cancer[J]. J Cell Physiol, 2014, 229(8):1005-1015.
- [17] 贾静,陈颖.血小板在恶性肿瘤转移中的作用[J].临床肿瘤学杂志, 2013, 18(1):1033-1036.

(收稿日期:2020-04-10 修回日期:2021-05-26)