

凝血酶原时间-国际标准化比值在结直肠癌诊断中的应用价值

梁 勇
同济大学附属同济医院检验科,上海 200065

摘 要:**目的** 探讨凝血酶原时间-国际标准化比值(PT-INR)与结直肠癌患者临床特征的关系。**方法** 回顾性分析 2014 年 7 月至 2017 年 8 月该院收治的 87 例结直肠癌患者(结直肠癌组)和 58 例结肠息肉患者(对照组)的临床资料。比较两组患者临床资料,以及不同病理特征患者 PT-INR。PT-INR 与病理特征的相关性采用 Spearman 相关分析,多变量分析采用 Logistic 回归分析,PT-INR 预测结直肠癌转移的价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。**结果** 结直肠癌组患者血浆 PT-INR 高于对照组,不同 TNM 分期、浸润深度、淋巴结转移结、远处转移情况结直肠癌患者血浆 PT-INR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关分析显示,PT-INR 与纤维蛋白原(FIB)、转移、肿瘤分期均呈正相关($r=0.342,0.347,0.389$,均 $P<0.001$)。**结论** 血浆 PT-INR 与结直肠癌的分期及转移密切相关,可能是诊断结直肠癌的一个潜在指标。

关键词:凝血酶原时间; 国际标准化比值; 结直肠癌; 凝血; 相关性

中图法分类号:R446.11;R735.3 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)10-1406-03

结直肠癌是目前我国比较常见的恶性肿瘤之一,近年来已成为我国一个越来越严重的公共卫生问题。凝血功能作为临床上一种常规检查项目,自 1865 年 TROUSSEAU 首次报道自发性静脉血栓性静脉炎作为内脏癌的标志以来,已有研究证实了恶性肿瘤与凝血之间的关系^[1]。在多达 95% 的转移癌患者中,约有 50% 的患者存在凝血参数异常^[2]。肿瘤常通过多种机制干扰患者凝血功能,包括肿瘤坏死因子、肿瘤促凝剂和组织因子的生成^[3]。有研究证实了凝血异常与癌症之间的关系,并且发现各种凝血因子与肿瘤的分期及预后有关^[4]。目前有研究报道,一些凝血参数如血浆 D-二聚体和纤维蛋白原(FIB)水平升高与结直肠癌的分期和预后有关,尤其是血浆 D-二聚体水平升高与结直肠癌患者处于肿瘤晚期及术后生存期短有关^[5]。结直肠癌患者术前 FIB 与肿瘤 TNM 分期有关^[6]。然而,目前关于凝血参数中的凝血酶原时间-国际标准化比值(PT-INR)是否与结直肠癌有关还不清楚。本研究旨在分析 PT-INR 与结直肠癌的关系,探讨 PT-INR 能否作为结直肠癌的诊断指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2014 年 7 月至 2017 年 8 月在本院确诊为结直肠癌的 87 例患者纳入结直肠癌组。入选标准:无活动性感染;无症状性血栓栓塞;无预防性抗凝;无其他恶性肿瘤病史。根据 2009 年美国癌症

联合委员会(AJCC)第 7 版癌症分期手册中 TNM 分期标准,I 期 19 例,Ⅱ期 24 例,Ⅲ期 39 例,Ⅳ期 5 例。另选取同期在本院诊断为结肠息肉的 58 例患者为对照组。本研究经本院伦理委员会审批通过,所有研究对象签署知情同意书。

1.2 方法 收集所有患者临床和实验室数据:年龄、性别、凝血参数和血小板计数(PLT)等。使用希森美康 XN-9000 血液分析仪(日本 Sysmex 公司)及其配套试剂直接检测 PLT。采用希森美康 CS-5100 凝血分析仪(日本 Sysmex 公司)及其配套试剂测定凝血参数。本实验室 PT-INR 的参考范围为 0.85~1.26。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行处理,连续变量比较采用非参数秩和检验。相关性采用 Spearman 相关分析,多变量分析采用 Logistic 多因素回归分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 PT-INR 的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较 结直肠癌组 PT-INR、FIB 明显高于对照组($P<0.05$)。结直肠癌组年龄、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、PLT 与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床特征比较[M(Min~Max)]

组别	n	年龄(岁)	PT-INR	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	PLT($\times 10^9$ /L)
结直肠癌组	87	65(17~93)	1.00(0.86~1.63)	27.9(20.5~45.2)	17.9(15.7~20.1)	2.57(1.69~4.63)	217(75.00~586.00)
对照组	58	64(34~85)	0.98(0.89~1.08)	27.6(18.6~38.3)	18.3(15.9~20.8)	2.32(1.59~4.47)	201(97.00~366.00)
P		0.550	0.019	0.166	0.116	0.004	0.151

2.2 PT-INR 与结直肠癌分期的关系 不同 TNM 分期、浸润深度、淋巴结转移、远处转移情况结直肠癌

患者 PT-INR 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。Spearman 相关分析显示,PT-INR 与 FIB、转移、肿瘤分期均呈正相关($r=0.342、0.347、0.389$,均 $P<0.001$)。

表 2 不同病理特征患者 PT-INR 比较				
病理特征	<i>n</i>	<i>M</i> (Min~Max)	平均秩	<i>P</i>
TNM 分期				<0.01
I + II	43	0.98(0.88~1.11)	35.21	
III + IV	44	1.01(0.93~1.63)	52.59	
浸润深度				<0.05
T1+T2	24	0.98(0.88~1.06)	33.54	
T3+T4	63	1.01(0.90~1.63)	47.98	
淋巴结转移				<0.01
N0	41	0.98(0.88~1.11)	35.21	
N1+N2	44	1.01(0.93~1.63)	52.59	
远处转移				<0.05
M0	80	1.00(0.88~1.63)	42.65	
M1	5	1.12(0.93~1.14)	66.20	

2.3 PT-INR 对结直肠癌转移(淋巴结转移和远处转移)的诊断价值 将 PT-INR、APTT、TT、FIB、PLT 等凝血指标纳入多因素 Logistic 回归方程,Logistic 回归分析结果显示,转移性结直肠癌发病率的预测因子为 PT-INR($P<0.01$),见表 3。PT-INR 在结直肠癌转移(淋巴结转移和远处转移)诊断中的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.700(95%CI:0.591~0.808),PT-INR 临界值为 1.01,诊断灵敏度为 63.6%,特异度为 67.4%。

表 3 预测结直肠癌转移的多因素 Logistic 回归分析				
变量	β	标准误	OR(95%CI)	<i>P</i>
PT-INR	0.159	0.051	1.173(1.061~1.296)	0.002
APTT	-0.024	0.078	0.976(0.837~1.138)	0.761
TT	0.264	0.285	1.302(0.744~2.278)	0.356
FIB	0.653	0.527	1.921(0.684~5.393)	0.215
PLT	-0.004	0.003	0.996(0.991~1.002)	0.201

3 讨 论

在正常情况下,凝血系统、抗凝系统和纤溶系统在体内维持动态平衡。然而,恶性肿瘤患者血液组分(如患者血小板的数量和质量、凝血因子、纤溶活性)的变化均会影响系统的平衡。虽然其确切机制目前还不清楚,但越来越多的研究表明凝血系统的异常与肿瘤进展有关。一些研究表明,FIB 水平对胃癌、卵巢癌等患者预后具有一定预测价值^[7-9]。TOMIMARU 等^[10]证实,食管癌患者血浆 D-二聚体的水平高低与淋巴结的转移数量有关。王琼等^[6]发现,在结直肠癌患者中,FIB 水平与患者所处的临床分期和肿瘤的浸润深度有关。LEE 等^[11]报道显示,在一些结直肠

癌患者中,PT 水平与肿瘤大小有关。然而,PT-INR 与结直肠癌分期和转移的关系目前还鲜见相关报道。本研究结果发现,与对照组比较,结直肠癌组患者 PT-INR 和 FIB 水平明显升高($P<0.05$);然而,结直肠癌组 and 对照组患者 APTT 和 TT 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。可能的机制:具有凝血活性的恶性肿瘤细胞能分泌组织因子(TF)和癌促凝物质(CP),直接活化凝血因子Ⅹ和Ⅶ凝血酶原,进而启动外源性的凝血途径,最终导致血栓形成^[12]。另外,BATTISTELLI 等^[13]发现,非转移性结直肠癌患者的凝血因子(包括因子 V、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ)与健康志愿者相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。然而,不同的凝血因子的缺少可能会导致不同的凝血异常。本研究结果发现,在结直肠癌患者中,PT-INR 与肿瘤浸润的深度和肿瘤的分期呈正相关,并且 PT-INR 与 FIB 水平也呈正相关,与王琼等^[6]的报道一致。既往研究表明,在炎症促进的结直肠癌中,凝血酶在癌前病变的发展和随后的肿瘤形成中起关键作用^[14]。ADAMS 等^[15]研究证明,凝血酶和 FIB 不仅能促进实验性转移,还能促进肿瘤生长和局部侵袭。上述结果提示结直肠癌组患者凝血因子异常与肿瘤分期相关。然而,还需要进一步的前瞻性队列研究来探讨不同分期结直肠癌患者凝血异常的机制。YAMASHITA 等^[16]研究表明,高纤维蛋白原血症是人胃癌淋巴结转移的一个有效预测因子。本研究表明,PT-INR 水平与结直肠癌患者发生转移有关。结直肠癌的转移是本病患者死亡的主要原因,以细胞从原发性肿瘤向非邻近器官扩散的多步骤过程为特征,从而导致继发性肿瘤的形成。这一过程主要包括原发肿瘤开始生长、血管的生成、癌细胞的侵袭、向淋巴管/血管内浸润、向远处器官外渗及转移性肿瘤的定植和生长^[17]。本研究结果发现,PT-INR 为结直肠癌转移的预测因子,其诊断结直肠癌(淋巴结转移和远处转移)的 AUC 为 0.700,灵敏度为 63.6%,特异度为 67.4%。因此,PT-INR 可作为诊断转移性结直肠癌的一个潜在指标。本研究也有一些局限性:首先,本研究是对结直肠癌患者的回顾性研究,并且样本量小;其次,未能收集更多凝血因子数据,如 D-二聚体、纤维蛋白原降解产物(FDP)、组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)、凝血酶-抗凝血酶Ⅲ(TAT)等;再次,由于缺乏随访,未能研究 PT-INR 与结直肠癌患者预后的关系。因此,后期还需要开展一些大规模的前瞻性研究,以便于进一步阐明 PT-INR 在结直肠癌早期诊断中的临床意义。综上所述,血浆 PT-INR 与结直肠癌的病理表现和分期相关,对转移性结直肠癌的辅助诊断也有一定价值。因此,PT-INR 有望作为早期结直肠癌和转移性结直肠癌的预测因子。

参考文献

[1] VARKI A. Trousseau's syndrome: multiple definitions

and multiple mechanisms[J]. Blood, 2007, 110(6):1723-1729.

[2] WOJTUKIEWICZ M Z, SIERKO E, KLEMENT P, et al. The hemostatic system and angiogenesis in malignancy[J]. Neoplasia, 2001, 3(5):371-384.

[3] FALANGA A, MARCHETTI M, VIGNOLI A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(2):223-233.

[4] FALANGA A, RUSSO L, MILESI V. The coagulopathy of cancer[J]. Curr Opin Hematol, 2014, 21(5):423-429.

[5] OYA M, AKIYAMA Y, OKUYAMA T, et al. High pre-operative plasma D-dimer level is associated with advanced tumor stage and short survival after curative resection in patients with colorectal cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2001, 31(8):388-394.

[6] 王琼, 谢嵘, 张青云. 结直肠癌患者血浆纤维蛋白原的检测及其临床意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(9):544-546.

[7] LEE S E, LEE J H, RYU K W, 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.

[8] 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(1):147-148.

[9] POLTERAUER S, GRIMM C, SEEBACHER V A, et al. Plasma fibrinogen levels and prognosis in patients with ovarian cancer: a multicenter study[J]. Oncologist, 2009, 14(10):979-985.

[10] TOMIMARU Y, YANO M, TAKACHI K, et al. Plasma D-dimer levels show correlation with number of lymph node metastases in patients with esophageal cancer[J]. J Am Coll Surgeons, 2006, 202(1):139-145.

[11] LEE S, HUH S J, OH S Y, et al. Clinical significance of coagulation factors in operable colorectal cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 13(6):4669-4674.

[12] NITORI N, INO Y, NAKANISHI Y, et al. Prognostic significance of tissue factor in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(7):2531-2539.

[13] BATTISTELLI S, STEFANONI M, LORENZI B, et al. Coagulation factor levels in non-metastatic colorectal cancer patients[J]. Int J Biol Marker, 2008, 23(1):36-41.

[14] TURPIN B, MILLER W, ROSENFELDT L, et al. Thrombin drives tumorigenesis in colitis-associated colon cancer[J]. Cancer Res, 2014, 74(11):3020-3030.

[15] ADAMS G N, ROSENFELDT L, FREDERICK M, et al. Colon cancer growth and dissemination relies upon thrombin, stromal PAR-1, and fibrinogen[J]. Can Resh, 2015, 75(19):4235-4243.

[16] YAMASHITA H, KITAYAMA J, NAGAWA H. Hyperfibrinogenemia is a useful predictor for lymphatic metastasis in human gastric cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2005, 35(10):595-600.

[17] TOKARZ P, BLASIAK J. The role of microRNA in metastatic colorectal cancer and its significance in cancer prognosis and treatment[J]. Acta Biochim Pol, 2012, 59(4):467-474.

(收稿日期:2021-06-11 修回日期:2022-02-01)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.10.030

西酞普兰治疗慢性心力衰竭合并抑郁症患者的疗效评价

李玉琴, 刘智慧, 唐 洁
上海中治医院药剂科, 上海 200941

摘要:目的 探讨西酞普兰在慢性心力衰竭合并抑郁症患者中的应用效果。方法 选取 2019 年 4 月至 2020 年 4 月该院收治的慢性心力衰竭合并抑郁症患者 92 例作为研究对象, 采用随机数字表法将其分为对照组和观察组, 每组 46 例。对照组患者入院后接受常规治疗和护理, 观察组患者在对照组基础上加服西酞普兰, 评价两组患者治疗前后汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分、治疗后患者美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级情况、神经功能因子水平、5-羟色胺(5-HT)水平、白细胞介素-6(IL-6)水平, 观察两组不良反应发生情况和抑郁症复发情况。**结果** 治疗后, 两组患者 NYHA 心功能分级均改善, 且两组总有效率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 观察组 HAMD 评分, 以及 S100B 蛋白(S-100B)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、髓鞘碱性蛋白(MBP)水平均降低($P<0.05$), 脑源性神经营养因子(BDNF)水平升高($P<0.05$); 治疗后, 两组患者 5-HT 水平均升高且观察组高于对照组($P<0.05$), IL-6 水平均降低, 而观察组低于对照组($P<0.05$); 观察组抑郁症复发率低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 西酞普兰用于慢性心力衰竭合并抑郁症患者治疗, 可明显改善患者的抑郁症状及心力衰竭情况。

关键词:西酞普兰; 慢性心力衰竭; 抑郁症; 神经功能因子

中图法分类号:R541.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)10-1408-04

慢性心力衰竭好发于老年人, 难以完全治疗, 复发率及病死率高。老年患者通常合并多器官功能退

化, 并且因为反复住院, 生活质量较差, 有的缺少家人陪伴, 导致老年慢性心力衰竭患者合并抑郁症的情况