论著

文章编号:1000-5404(2012)21-2184-04

乳腺癌患者凝血指标与临床病理特征的关系

任 林,齐晓伟,李世超,唐 鹏,姜 军 (400038 重庆,第三军医大学西南医院乳腺疾病中心)

[摘要] **目的** 检测乳腺癌患者常规凝血功能指标,分析其与临床病理特征的关系。**方法** 对2010年3月至2011年5月在本科住院的539例乳腺癌患者行常规凝血功能检查,患者均为女性,中位年龄46岁。检测项目包括凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、PT百分比(prothrombin time %,PT%)、凝血酶源时间国际标准化比值(prothrombin time international normalized ratio,PT INR)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、APTT测定值比(activated partial thromboplastin time Ratio,APTT Ratio)、凝血酶时间(thrombin time,TT)、纤维蛋白原(fibrinogen,Fib)和D-二聚体(D-dimer,D-D),并以102例乳腺良性疾病患者作为对照,比较两组患者间凝血指标的差异,并分析凝血指标和乳腺癌患者临床病理特征的关系。**结果** 与乳腺良性疾病患者相比,乳腺癌患者APTT[(24.28±3.21)s *vs*(25.89±3.76)s,$P<0.05$]缩短、APTT Ratio降低[(0.88±0.12)*vs*(0.94±0.14),$P<0.05$)],Fib[(2.82±0.67)g/L *vs*(2.45±0.46)g/L,$P<0.05$]、D-D[122(144) ng/ml *vs* 97(57)ng/ml,$P<0.05$]水平显著升高,TT时间延长[(16.88±1.24)s *vs*(16.61±1.28)s,$P<0.05$)]。对乳腺癌患者临床病理因素分析发现:T_4、T_3组分别与T_1、T_2组比较,Fib水平显著升高($P<0.05$),有淋巴结转移者较无淋巴结转移者Fib水平高($P<0.05$)局部复发和转移性乳腺癌患者Fib水平较Ⅰ~Ⅲ期浸润性乳腺癌患者显著升高($P<0.05$)。ER、PR阳性或阴性乳腺癌患者,两组凝血指标变化未发现差异。免疫组化HER-2(+)和HER-2(+++)的乳腺癌患者,凝血指标水平无显著差异。**结论** 乳腺癌患者容易出现血液高凝状态,T_4、T_3期肿瘤有淋巴结转移或局部复发和转移性乳腺癌患者Fib水平较高。

[关键词] 乳腺肿瘤;凝血功能;高凝状态

[中图法分类号] R730.43; R446.11; R737.9 [文献标志码] A

Relationship between coagulation parameters and clinicopathological characteristics in breast cancer

Ren Lin, Qi Xiaowei, Li Shichao, Tang Peng, Jiang Jun (Center of Breast Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To analyze the correlation between coagulation parameters and clinicopathological characteristics in patients with breast cancer. **Methods** A total of 539 cases of patients with breast cancer who admitted in our center from March 2010 to May 2011 were enrolled in this study. They were all female, with a median age of 46. Another 102 age-matched patients with benign breast disease who admitted at the same time served as control. The routine blood function test was performed in them to detect coagulation parameters including prothrombin time (PT), percentage activity (PT%), prothrombin time international normalized ratio (PT INR), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time(TT), fibrinogen (Fib) and D-dimer (D-D). The correlation between coagulation parameters and clinicopathological characteristics in patients with breast cancer was analyzed. **Results** Those patients with breast cancer had shorter APTT (24.28±3.21 *vs* 25.89±3.76 s, $P<0.05$) and lower APTT Ratio (0.88±0.12 *vs* 0.94±0.14, $P<0.05$), increased Fib (2.82±0.67 *vs* 2.45±0.46 g/L, $P<0.05$), D-D levels (122±144 *vs* 97±57 ng/ml, $P<0.05$), and longer TT (16.88±1.24 *vs* 16.61±1.28 s, $P<0.05$) when compared with benign breast disease. A higher Fib level was found in patients with T_3/T_4 tumor than with T_1/T_2 tumor ($P<0.05$), in those with lymph node metastasis than those without ($P<0.05$), as well as in patients with tumor local recurrence or metastasis than those in grade Ⅰ to Ⅲ ($P<0.05$). While there was no difference in coagulation parameters in breast cancer patients positive or negative to estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR), and those with mild

[基金项目] 国家自然科学基金(81102030)

[通信作者] 姜 军,电话:(023)68754160,E-mail:jcbd@medmail.com.cn

expression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) and with strong expression. **Conclusion** Breast cancer patients are prone to be in hypercoagulable state. A higher level of Fib is found in patients with a T_3/T_4 tumor, lymph node metastasis and tumor local recurrence or metastasis.

[**Key words**] breast neoplasms; coagulation; hypercoagulability

Supported by the National Natural Scientific Foundation of China(81102030). Corresponding author: Jiang Jun, Tel: 86-23-68754160; E-mail: jcbd@medmail.com.cn

恶性肿瘤患者容易出现血液高凝状态(hypercoagulable state, HCS)已在多种实体瘤中得到证实,是形成血栓的重要基础,而血栓形成是恶性肿瘤患者的常见并发症,也是致死的主要原因之一[1]。在恶性肿瘤的浸润转移过程中,肿瘤细胞可通过多种途径激活并引起血液高凝状态,高凝状态又可促进肿瘤的浸润转移,形成"恶性循环"[2]。小样本研究提示:乳腺癌患者可出现部分凝血指标异常,异常的凝血指标和临床病理的关系尚有争议[3-4]。本研究拟通过检测539例乳腺癌患者和102例乳腺良性疾病的血浆凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、PT百分比(prothrombin time%, PT%)、凝血酶源时间国际标准化比值(prothrombin time international normalized ratio, PT INR)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、APTT测定值比(activated partial thromboplastin time Ratio, APTT Ratio)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)和D-二聚体(D-dimer, D-D),比较两组患者凝血指标的差异,并分析凝血指标和乳腺癌患者临床病理特征的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究纳入2010年3月至2011年5月在本科住院的539例乳腺癌患者,均为女性,中位年龄46岁。其中乳腺原位癌37例,Ⅰ~Ⅲ期乳腺癌445例,复发和转移乳腺癌57例。Ⅰ~Ⅲ期乳腺癌患者行肿瘤大小、淋巴结分期、雌激素受体、孕激素受体、HER-2受体评估,选取同期住院的102例乳腺良性疾病患者作为对照。

1.1.1 试验组纳入标准 ①经病理确诊的初诊女性乳腺癌患者;②未经治疗的局部复发或转移性乳腺癌患者;③有完整的凝血指标结果(PT、PT%、PTINR、APTT、APTT Ratio、Fib、D-D、TT);④乳腺癌患者需有完整的临床病理资料(病理类型、ER、PR、HER-2、TNM分期)。

1.1.2 排除标准 ①既往有血栓病史的患者;②近1个月内有严重感染或创伤病史;③既往有心律失常病史;④近期使用过抗凝或止血药物。

1.2 方法

试验组及对照组均在治疗前清晨空腹采臂肘静脉血5 ml,按血液标本与枸橼酸钠9∶1体积抗凝。采血后以3 000 r/min离心10 min分离血浆,并在2 h内分别测定PT、PT%、PTINR、APTT、APTT Ratio、Fib、D-D、TT值。采用全自动血凝仪(日本生产,SYSMEX CA7000)检测血液标本,正常参考范围分别为:PT 9.8~13.7 s、PT百分比65%~130%、PT INR 0.85~1.21、APTT 21.4~32.7s、APTT Ratio 0.82~1.25、Fib 1.8~3.7g/L、D-D 0~392 ng/ml、TT 14~21 s。

1.3 统计学处理

采用SAS 9.1统计软件包进行分析,行正态分布检验和方差齐性检验,符合正态分布的计量资料(PT、PT%、PTINR、APTT、APTT Ratio、Fib、TT)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验或方差分析,组间两两比较采用SNK检验;偏态分布的计量资料(D-D)以中位数和四分位数间距表示[$M(Q_R)$],采用秩和检验。

2 结果

2.1 乳腺癌和乳腺良性疾病患者的凝血指标比较

与乳腺良性疾病患者比较,乳腺癌患者的APTT缩短[(24.28±3.21) s *vs* (25.89±3.76) s, $P<0.05$],APTT Ratio降低(0.88±0.12 *vs* 0.94±0.14, $P<0.05$),Fib升高[(2.82±0.67) g/L *vs* (2.45±0.46) g/L, $P<0.05$]、D-D升高[122(144) ng/ml *vs* 97(57) ng/ml, $P<0.05$],TT时间延长[(16.88±1.24) s *vs* (16.61±1.28) s, $P<0.05$]。

2.2 Ⅰ~Ⅲ期乳腺癌TNM分期与凝血指标的关系

对Ⅰ~Ⅲ期乳腺癌患者的肿瘤直径分组分析发现:T_4、T_3组分别与T_1、T_2组比较,Fib水平显著升高($P<0.05$);T_4与T_3组,T_1与T_2组比较,Fib水平差异不显著($P>0.05$)(表1)。有淋巴结转移者较无淋巴结转移者Fib水平高($P<0.05$,表2)但不同淋巴结分期组间Fib水平差异不显著。局部复发和转移性乳腺癌患者Fib水平较Ⅰ~Ⅲ期浸润性乳腺癌患者显著升高($P<0.05$,表3)。

表1 445例Ⅰ~Ⅲ期乳腺癌患者的肿瘤直径(T)与凝血指标的关系

肿瘤直径	n	PT (s, $\bar{x} \pm s$)	PT百分比 [($\bar{x} \pm s$)%]	PT INR ($\bar{x} \pm s$)	APTT (s, $\bar{x} \pm s$)	APTT Ratio ($\bar{x} \pm s$)	Fib (g/L, $\bar{x} \pm s$)	D-D(ng/ml) [M(QR)]	TT (s, $\bar{x} \pm s$)
T_1	167	10.88±0.62	103.58±14.83	1.52±7.53	24.45±3.38	0.88±0.12	2.71±0.62	114(105)	17.02±1.21
T_2	244	10.84±0.67	105.59±13.32	0.94±0.06	24.13±3.10	0.87±0.11	2.78±0.59	122(139)	16.92±1.23
T_3	19	10.88±0.58	105.77±12.22	0.95±0.05	23.68±2.81	0.86±3.03	3.03±0.60[ab]	153(250)	16.56±1.02
T_4	15	10.71±1.05	108.59±21.81	0.93±0.09	23.45±2.78	0.85±3.25	3.25±0.81[ab]	158(226)	16.48±0.86

a: $P<0.05$, 与T_1比较; b: $P<0.05$, 与T_2比较

表2 445例Ⅰ~Ⅲ期乳腺癌患者的病理淋巴结分期与凝血指标的关系

病理淋巴结分期	n	PT (s,$\bar{x}\pm s$)	PT百分比 [($\bar{x}\pm s$)%]	PT INR ($\bar{x}\pm s$)	APTT (s,$\bar{x}\pm s$)	APTT Ratio ($\bar{x}\pm s$)	Fib (g/L,$\bar{x}\pm s$)	D-D(ng/ml) [M(QR)]	TT (s,$\bar{x}\pm s$)
pN_0	169	10.88±0.65	104.73±12.84	0.94±24.48	24.48±3.30	0.88±2.65	2.65±0.51	119(131)	16.97±1.20
pN_1	216	10.84±0.65	104.97±15.11	1.39±6.62	24.15±3.16	0.87±2.86	2.86±0.66[a]	119(132)	16.87±1.16
pN_2	35	10.75±0.75	106.27±16.28	0.93±0.07	23.62±2.91	0.85±2.73	2.73±0/58[a]	119(85)	17.14±1.44
pN_3	25	10.95±0.70	104.35±12.55	0.95±0.06	23.73±2.93	0.86±2.98	2.98±0.77[a]	119(145)	16.88±1.30

a: $P<0.05$,与pN_0比较

表3 乳腺癌临床分期与凝血指标的关系

肿瘤分期	n	PT (s,$\bar{x}\pm s$)	PT百分比 [($\bar{x}\pm s$)%]	PT INR ($\bar{x}\pm s$)	APTT (s,$\bar{x}\pm s$)	APTT Ratio ($\bar{x}\pm s$)	Fib (g/L,$\bar{x}\pm s$)	D-D(ng/ml) [M(QR)]	TT (s,$\bar{x}\pm s$)
0期	37	11.01±0.83	103.24±15.42	0.95±0.07	25.17±0.91	0.91±0.14	2.67±0.58[ab]	156.0(233.0)	16.84±0.85
Ⅰ期	80	10.92±0.66	103.46±12.97	0.94±0.06	24.89±3.51	0.90±0.13	2.58±0.53[ab]	115.0(114.0)	16.98±1.25
Ⅱ期	292	10.85±0.64	104.97±14.11	1.27±0.57	24.16±3.16	0.87±0.11	2.80±0.61[ab]	116.0(128.5)	16.93±1.16
Ⅲ期	73	10.80±0.75	106.44±15.81	0.93±0.07	23.70±2.83	0.86±0.10	2.90±0.69[ab]	122.5(176.0)	16.88±1.34
转移性乳腺癌	44	10.87±0.63	104.50±13.89	0.94±0.05	24.27±3.07	0.88±0.11	3.22±0.98	126.0(176.5)	16.62±1.83
局部复发乳腺癌	13	10.68±0.58	108.36±12.99	0.92±0.05	24.20±2.54	0.88±0.10	3.39±0.84	153.0(224.0)	16.38±0.90

a: $P<0.05$,与转移性乳腺癌比较;b: $P<0.05$,与局部复发乳腺癌比较

表4 445例Ⅰ~Ⅲ期乳腺癌雌激素受体与凝血指标的关系

雌激素受体状态	n	PT (s,$\bar{x}\pm s$)	PT百分比 [($\bar{x}\pm s$)%]	PT INR ($\bar{x}\pm s$)	APTT (s,$\bar{x}\pm s$)	APTT Ratio ($\bar{x}\pm s$)	Fib (g/L,$\bar{x}\pm s$)	D-D(ng/ml) [M(QR)]	TT (s,$\bar{x}\pm s$)
-	150	10.81±0.70	105.40±13.80	0.94±0.06	24.30±0.88	0.88±0.12	2.77±0.56	117.5(153)	16.82±1.23
+	295	10.87±0.64	104.72±14.43	1.27±5.67	24.17±3.14	0.87±0.11	2.78±0.64	121.0(117)	16.98±1.19

表5 445例Ⅰ~Ⅲ期乳腺癌孕激素受体状态与凝血指标的关系

孕激素受体状态	n	PT (s,$\bar{x}\pm s$)	PT百分比 [($\bar{x}\pm s$)%]	PT INR ($\bar{x}\pm s$)	APTT (s,$\bar{x}\pm s$)	APTT Ratio ($\bar{x}\pm s$)	Fib (g/L,$\bar{x}\pm s$)	D-D(ng/ml) [M(QR)]	TT (s,$\bar{x}\pm s$)
-	178	10.8±0.69	105.78±13.86	0.93±0.06	24.14±3.21	0.87±0.12	2.78±0.56	113(126)	16.94±1.26
+	267	10.89±0.64	104.39±14.43	1.31±5.96	24.26±3.17	0.88±0.11	2.78±0.66	127(133)	16.92±1.16

表6 445例Ⅰ~Ⅲ期乳腺癌HER-2与凝血指标状态的关系

HER-2受体	n	PT (s,$\bar{x}\pm s$)	PT百分比 [($\bar{x}\pm s$)%]	PT INR ($\bar{x}\pm s$)	APTT (s,$\bar{x}\pm s$)	APTT Ratio ($\bar{x}\pm s$)	Fib (g/L,$\bar{x}\pm s$)	D-D(ng/ml) [M(QR)]	TT (s,$\bar{x}\pm s$)
+	335	10.83±0.65[a]	104.99±14.23[a]	1.23±5.32	24.13±3.16	0.87±0.11	2.80±0.65	115(130)	16.90±1.19
++	37	11.15±0.62	99.14±11.94	0.97±0.05	24.52±2.78	0.89±2.72	2.72±0.43	113(151)	17.14±1.41
+++	73	10.79±0.71[a]	107.67±14.47[a]	0.93±0.06	24.4±3.50	0.88±0.13	2.71±0.53	127(124)	16.98±1.14

a:$P<0.05$,与++组比较

2.3 乳腺癌病理特征与凝血指标的关系

不同ER、PR状态之间凝血指标的差异不显著($P>0.05$,表4、5)。HER-2(++)患者的PT、PT百分比和HER-2(+)、HER-2(+++)乳腺癌患者比较差异显著($P<0.05$);但HER-2(+)和HER-2(+++)乳腺癌患者凝血指标变化差异不显著($P>0.05$,表6)。不同病理类型乳腺癌患者凝血指标变化未见差异($P>0.05$)。

3 讨论

血液高凝状态是由多种因素引起的机体凝血和抗凝系统失衡从而使血液易于凝固形成血栓的病理生理过程。恶性肿瘤患者血液高凝状态不仅可能增加血栓形成的机会,同时可能参与了肿瘤浸润和转移过程。动物实验表明反应血液高凝状态之一的纤维蛋白在肿瘤的微转移中起到重要作用,它可对微转移的肿瘤细胞提供生存和增殖场所,同时也为其提供"庇护"场所,避免肿瘤细胞被免疫细胞攻击[5-7]。在血液中形成的微血栓是循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)的载体,它能够使CTC在失巢状态下存活,而CTC和恶性肿瘤的远处转移密切相关。因此,高凝状态可能参与和促进了恶性肿瘤的远处转移。既往研究

发现约50%的原发肿瘤患者可检测到一项或多项凝血指标异常,而转移性肿瘤患者凝血指标异常率高达90%[8],进一步提示凝血状态和恶性肿瘤患者的疾病进展相关。

现有多项临床研究显示:反映血液高凝状态的重要指标 Fib 和 D-二聚体与多种恶性肿瘤的预后相关[9-11],但在乳腺癌仅有小样本观察结果。Batschauer等[3]分析了32例激素受体阴性乳腺癌和43例健康受试者的D-二聚体水平,发现:乳腺癌患者 D-二聚体水平较健康对照组显著升高,随访时已死亡病例的基线期 D-二聚体水平较存活病例高。另有文献[3-4]报道:乳腺癌患者 D-二聚体水平和多种临床病理因素相关,但结论存在争议。

本研究对539例乳腺癌患者和102例乳腺良性疾病患者行常规凝血功能检查,比较两组患者凝血指标的差异,并分析凝血指标和乳腺癌患者临床病理特征的关系。结果发现:与乳腺良性疾病患者相比,乳腺癌患者 APTT 缩短、APTT Ratio 降低,Fib、D-D 升高,TT 时间延长,提示:乳腺癌患者较乳腺良性疾病患者更容易出现血液高凝状态。进一步分析凝血指标与乳腺癌患者临床病理特征的关系发现:Fib 水平在肿瘤直径、淋巴结转移情况以及临床分期分组中有差异;在肿瘤直径(T)方面,T_4、T_3组与 T_1、T_2组比较,Fib 水平显著升高,但 T_4与 T_3组,T_1与 T_2组比较,Fib 水平无差异。对于 D-二聚体和临床病理因素的关系,既往文献结论存在争议。本研究结果显示:乳腺癌患者 D-二聚体水平较乳腺良性疾病患者明显升高,随着临床分期的升高,D-二聚体水平有升高的趋势,但差异不显著,需要进一步增大样本量验证;D-二聚体水平在肿瘤直径、淋巴结转移、ER/PR 受体表达、肿瘤类型分组中无明显差异。本研究发现:HER-2(++)患者的 PT、PT% 值和 HER-2(+)、HER-2(+++)乳腺癌患者比较,差异有统计学差异。由于是回顾性研究,部分病例未进一步行 Fish 检测明确 HER-2 受体状态而导致产生上述结果。免疫组化 HER-2(+)和 HER-2(+++)可分别确定 HER-2 受体为阴性和阳性,本研究发现 HER-2(+)和 HER-2(+++)乳腺癌患者凝血指标变化差异无统计学意义。同时本研究发现:大部分乳腺癌患者的 Fib、D-二聚体都在正常参考值范围之内,但是血液中者两项指标的总体水平较乳腺良性疾病患者高,提示乳腺癌患者 Fib、D-二聚体升高只是一种趋势,它可能在肿瘤的浸润和转移中起到一定作用,需要进一步研究证实。

测定恶性肿瘤患者的凝血相关因子,是一种除临床、病理因素之外对疾病诊治和预后判断的有用补充,一方面它可以早期诊断肿瘤患者血栓形成或预测血栓发生的可能性;另一方面,由于其和肿瘤发生、发展的相关性,可为临床治疗提供一定参考价值。本研究发现:乳腺癌患者较乳腺良性疾病患者更容易出现血液高凝状态;Fib 水平在肿瘤直径、淋巴结转移情况以及临床分期分组中有差异; ER、PR、HER-2 受体状态以及病理类型分组分析中尚未发现凝血指标变化的统计学差异。这些结果对乳腺癌的治疗和预后判断有一定参考价值,但由于血液高凝状态受多种因素影响(创伤、感染等),尚不能作为对肿瘤诊断和预后判断的直接指标,需要结合肿瘤常用临床病理因素共同分析,为乳腺癌的诊治和预后判断提供帮助。

参考文献:

[1] Owens AP 3rd, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis[J]. Circ Res, 2011, 108(10): 1284-1297.

[2] Franchini M, Montagnana M, Targher G, *et al*. Pathogenesis, clinical and laboratory aspects of thrombosis in cancer[J]. J Thromb Thrombolysis, 2007, 24(1): 29-38.

[3] Batschauer A P, Figueiredo C P, Bueno E C, *et al*. D-dimer as a possible prognostic marker of operable hormone receptor-negative breast cancer[J]. Ann Oncol, 2010, 21(6): 1267-1272.

[4] Fregoni V, Regolo L, Da-Prada G A, *et al*. No correlation between plasma D-dimer levels and lymph node involvement in operable breast cancer[J]. Breast, 2012, 21(2): 220.

[5] Palumbo J S, Barney K A, Blevins E A, *et al*. Factor XIII transglutaminase supports hematogenous tumor cell metastasis through a mechanism dependent on natural killer cell function[J]. J Thromb Haemost, 2008, 6(5): 812-819.

[6] Palumbo J S, Talmage K E, Massari J V, *et al*. Tumor cell-associated tissue factor and circulating hemostatic factors cooperate to increase metastatic potential through natural killer cell-dependent and-independent mechanisms[J]. Blood, 2007, 110(1): 133-141.

[7] Palumbo J S. Mechanisms linking tumor cell-associated procoagulant function to tumor dissemination[J]. Semin Thromb Hemost, 2008, 34(2): 154-160.

[8] Tilley R E, Holscher T, Belani R, *et al*. Tissue factor activity is increased in a combined platelet and microparticle sample from cancer patients[J]. Thromb Res, 2008, 122(5): 604-609.

[9] Seebacher V, Polterauer S, Grimm C, *et al*. The prognostic value of plasma fibrinogen levels in patients with endometrial cancer: a multicentre trial[J]. Br J Cancer, 2010, 102(6): 952-956.

[10] 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-e79.

[11] Kilic M, Yoldas O, Keskek M, *et al*. Prognostic value of plasma D-dimer levels in patients with colorectal cancer[J]. Colorectal Dis, 2008, 10(3): 238-241.

(**收稿**:2012-09-05;**修回**:2012-09-24)

(编辑 栾 嘉)