

# 老年非小细胞肺癌患者低分割放疗对凝血功能的影响\*

李小龙<sup>1</sup>, 白巧艳<sup>2</sup>, 陆婉玲<sup>1</sup>

(1. 解放军第323医院肿瘤中心, 西安 710054; 2. 兵器工业五二一医院心内科, 西安 710065)

**摘要:**目的 探讨老年非小细胞肺癌患者凝血功能的变化及低分割放疗对凝血功能的影响。方法 收集2013年1月~2016年3月在解放军第323医院首诊并仅接受胸部低分割放疗的老年非小细胞肺癌患者的临床资料, 包含患者治疗前、后凝血功能指标: 血浆凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、D-二聚体(D-dimer, D-D)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、血小板计数(platelet count, PLT), 以及一般临床资料: 性别、年龄、TNM分期和病理类型。三维适形低分割放疗方案, 单次剂量2.5 Gy, 5次/周, 总剂量35~50 Gy。结果 健康体检对照组共纳入39例, 仅接受胸部放疗的老年非小细胞肺癌患者共纳入51例, 老年肺癌组Fib, PLT和D-D水平明显高于对照组。老年非小细胞肺癌患者的性别、年龄、病理分型对凝血功能影响差异无统计学意义( $P>0.05$ ); TNM分期中, III~IV期较I~II期Fib和D-D明显升高, 差异有统计学意义( $t=-3.088, -2.218$ , 均 $P<0.05$ )。放疗后1周Fib和D-D均显著高于放疗前, 差异有统计学意义( $t=-2.60, -2.57$ , 均 $P<0.05$ )。结论 低分割三维适形放疗短期内加剧了老年非小细胞肺癌患者凝血功能亢进。

**关键词:** 非小细胞肺癌; 低分割; 老年人; 凝血功能

中图分类号: R734.2; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2018)05-142-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.05.039

## Influence of Hypofractionated High-Dose Radiotherapy on Coagulation Function in Elderly Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

LI Xiao-long<sup>1</sup>, BAI Qiao-yan<sup>2</sup>, LU Wan-ling<sup>1</sup> (1. Oncology Center, No. 323 Hospital of People's Liberation Army, Xi'an 710054, China; 2. Department of Vasculocardiology, No. 521 Hospital of Ordnance Industry Institute, Xi'an 710065, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate influence of hypofractionated high-dose radiotherapy on coagulation function in elderly patients with non-small cell lung cancer. **Methods** The clinical data of elderly patients with non-small cell lung cancer who were first diagnosed in No. 323 Hospital of People's Liberation Army from January 2013 to March 2016 and received only hypofractionated high-dose radiotherapy were collected, including the functional indexes of coagulation before and after treatment: prothrombin time (PT), fibrinogen (Fib), D-dimer, activated partial thromboplastin time (APTT), platelet count (PLT), and clinical data of all patients: sex, age, TNM stage and pathological type. Dose fractionation 2.5 Gy/d, 5f/w, total dose 35 Gy~55 Gy. **Results** Levels of Fib, PLT and D-D in lung cancer group were significantly higher than the control group ( $P<0.05$ ). Sex, age and pathological on coagulation function in elderly patients with non-small cell lung cancer were no significantly higher ( $P>0.05$ ). Levels of Fib and D-D in III~IV stage were significantly higher than I~II stage ( $t=-3.088, -2.218$ , all  $P<0.05$ ). The level of Fib and D-D at the time points of 1 weeks after hypofractionated high-dose radiotherapy were significantly higher than those at the time point of 0 week after hypofractionated high-dose radiotherapy ( $t=-2.60, -2.51$ , all  $P<0.05$ ). **Conclusion** Three-dimensional conformal hypofractionated high-dose radiotherapy may aggravate the augmentation of coagulation function in elderly patients with non-small cell lung cancer in the short term.

**Keywords:** non-small-cell lung cancer; hypofractionated high-dose; elderly patients; coagulation function

肺癌在我国的发生率约为48.90/10万, 约占所有新发恶性肿瘤病例的18.39%, 而非小细胞肺癌在肺癌中的比例约为80%~85%, 在所有肺癌患者中, 70岁以上肺癌患者约占47%左右<sup>[1]</sup>。老年非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者并发症多, 常规化疗完成率低, 放疗是有效治疗手段之一。常规分割模式缺点是放疗

周期长, 老年患者依存性差, 低分割放疗模式能有效的缩短治疗周期, 并能提高老年患者放疗的依存性。凝血系统在人体止血、启动组织愈合、促进细胞和组织的生长、合成和分泌中发挥着重要作用<sup>[2]</sup>。目前研究显示, 老年NSCLC患者中容易发生凝血和纤溶系统异常, 并与病情变化密切相关<sup>[3,4]</sup>。因此, 血凝状态异常变化逐渐受到临床医

\* 基金项目: 陕西省社会发展科技攻关项目(编号: 2015SF060)。

作者简介: 李小龙(1982-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事头颈部及胸部肿瘤的放射治疗工作, E-mail: lixiaolong1216@163.com。

通讯作者: 陆婉玲(1973-), 女, 主任医师, 主要从事头颈部及胸部肿瘤的综合治疗工作, E-mail: lwldst@sina.com。

生的关注,并成为研究的热点问题之一。

目前,有关低分割放疗对老年 NSCLC 患者的凝血功能影响报道较少。本研究回顾分析了 51 例仅接受肺部低分割放疗的老年 NSCLC 患者的凝血功能相关指标,探讨三维适形低分割放疗对老年 NSCLC 患者凝血功能的影响。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 回顾分析 2013 年 1 月~2016 年 3 月在解放军第 323 医院仅接受肺部低分割放疗的老年 NSCLC 患者( $n=51$ )的临床资料:男性 36 例,女性 15 例;年龄区间 65~85 岁,中位年龄 75 岁,均经组织学或细胞学证实为非小细胞肺癌,其中腺癌 18 例,鳞癌 33 例;TNM 分期中 I~II 期和 III~IV 期,分别为 21 例和 30 例。对照组为同期本院健康体检者 39 例,男性 28 例,女性 11 例;年龄 65~86 岁,中位年龄 76 岁。两组性别、年龄差异无统计学意义( $P>0.05$ )。排除严重肝、心、肾疾病、糖尿病、血栓和出血性疾病;近 1 个月内未使用过凝血及抗凝功能相关药物。

**1.2 放射治疗** 先行定位采用真空袋或体膜固定,图像重建,再进行靶区勾画:分别在纵膈窗和肺窗勾画区域淋巴结和肺部病灶,肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV, gross tumor volume lymph nodes, GTVnd);肺部 CT 影像可视临床病灶和淋巴结最短径 $\geq 1$  cm 为勾画标准;临床靶区(clinical target volume, CTV):GTV 外放 6~8 mm;计划靶区(planning target volume, PTV):CTV 基础上外放 3~5 mm,仅行累积野照射;最后进行放疗计划评估,放疗方案:单次剂量 2.5 Gy,5 次/周,总剂量 35~50 Gy。

**1.3 检测方法** 所有患者在入院后首次用药前和放疗结束后 1 周晨起空腹采集静脉血,置于枸橼酸钠抗凝剂的真空管,3 000 r/min 离心 10 min,分离

血浆,标本离体 4 h 内完成检测;健康体检者晨起空腹采集静脉血进行检测。采用全自动凝血分析仪检测凝血功能相关指标:凝血酶原时间(PT),活化部分凝血活酶时间(APTT),凝血酶时间(TT),纤维蛋白原(Fib)和 D-D 聚体(D-D);采用全自动血细胞分析仪检测血小板(PLT),记录检验结果。

**1.4 统计学分析** 应用 SPSS17.0 分析软件进行统计分析,计量资料采用  $t$  检验,用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 正常健康体检组与治疗前老年 NSCLC 凝血功能比较** 见表 1。治疗前组 Fib, PLT 和 D-D 明显高于健康体检组,老年 NSCLC 组差异有统计学意义( $t=4.12, 2.69$ , 均  $P<0.05$ )。

表 1 健康组和肿瘤组凝血功能比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	NSCLC( $n=51$ )	体检组( $n=39$ )	$t$	$P$
PT(s)	13.2 $\pm$ 0.91	12.9 $\pm$ 0.63	1.37	0.129
APTT(s)	29.1 $\pm$ 3.91	27.0 $\pm$ 3.38	1.62	0.115
Fib(g/L)	373.2 $\pm$ 89.52	268.7 $\pm$ 51.26	4.12	0.00
TT(s)	14.2 $\pm$ 1.35	14.4 $\pm$ 0.52	-2.34	0.813
PLT( $\times 10^9/L$ )	258.8 $\pm$ 93.41	190.2 $\pm$ 45.53	2.69	0.013
D-D( $\mu g/L$ )	0.80 $\pm$ 0.81	0.34 $\pm$ 0.13	2.29	0.036

## 2.2 老年 NSCLC 患者凝血指标与临床特征关系

见表 2。仅接受胸部放疗的老年 NSCLC 患者 51 例,放疗前患者的性别、年龄(65~75 岁和 $\geq 75$  岁)、病理分型(鳞癌和腺癌)对凝血功能的影响差异无统计学意义( $P>0.05$ );TNM 分期中,III~IV 期较 I~II 期 Fib 和 D-D 明显升高,差异均有统计学意义(Fib:  $t=-3.088$ ,  $P<0.05$ ; D-D:  $t=-2.218$ ,  $P<0.05$ )。

表 2 老年 NSCLC 患者凝血指标与临床特征关系( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	PT(s)	$t$	APTT(s)	$t$	Fib(g/L)	$t$	TT(s)	$t$	PLT( $\times 10^9/L$ )	$t$	D-D( $\mu g/L$ )	$t$
性别 男	36	13.2 $\pm$ 0.77	1.675	29.5 $\pm$ 4.39	0.560	367.9 $\pm$ 95.04	0.369	14.3 $\pm$ 1.54	0.395	253.0 $\pm$ 94.61	-0.388	0.9 $\pm$ 0.94	0.758
女	15	12.6 $\pm$ 0.40		28.3 $\pm$ 2.64		386.0 $\pm$ 82.95		14.0 $\pm$ 0.34		272.8 $\pm$ 99.68		0.6 $\pm$ 0.36	
年龄 <75	27	12.8 $\pm$ 0.73	-1.358	29.0 $\pm$ 4.61	-0.122	353.9 $\pm$ 79.13	-0.942	13.7 $\pm$ 1.32	-1.932	240.9 $\pm$ 50.72	-0.832	0.7 $\pm$ 0.85	-0.436
(岁) $\geq 75$	24	13.3 $\pm$ 0.68		29.3 $\pm$ 3.25		395.0 $\pm$ 100.57		14.8 $\pm$ 1.04		279.0 $\pm$ 126.97		0.9 $\pm$ 0.82	
病理 腺癌	18	12.9 $\pm$ 0.52	-0.490	28.3 $\pm$ 4.11	-0.672	321.7 $\pm$ 78.84	-1.891	14.9 $\pm$ 1.26	1.796	204.7 $\pm$ 72.42	-1.905	0.5 $\pm$ 0.29	-1.040
鳞癌	33	13.1 $\pm$ 0.83		29.6 $\pm$ 3.91		401.4 $\pm$ 85.03		13.8 $\pm$ 1.19		288.4 $\pm$ 92.82		0.9 $\pm$ 0.97	
TNM I-II	21	12.8 $\pm$ 0.61	-1.375	28.8 $\pm$ 3.99	-0.334	308.6 $\pm$ 76.90	-3.088	14.5 $\pm$ 1.25	0.859	221.7 $\pm$ 99.58	-1.413	0.3 $\pm$ 0.13	-2.218
III-IV	30	13.3 $\pm$ 0.76		29.43 $\pm$ 4.05		418.5 $\pm$ 68.96*		14.0 $\pm$ 1.34		284.8 $\pm$ 84.13		1.1 $\pm$ 0.93*	

注: \*  $P<0.05$ 。

## 2.3 老年 NSCLC 患者放疗前、后凝血指标的相 关性 见表 3。放疗后患者 Fib 和 D-D 值均升高,

差异有统计学意义( $t = -2.60, -2.57$ , 均  $P < 0.05$ ), 虽然 PLT 的值降低, 但是差异无统计学意义( $t = 1.78, P > 0.05$ )。

表3 放疗前、后凝血指标的相关性( $n=51, \bar{x} \pm s$ )

组别	放疗前	放疗后	$t$	$P$
PT(s)	13.1±0.73	12.9±1.06	0.95	0.358
APTT(s)	29.2±3.911	27.9±3.58	1.50	0.154
Fib(g/L)	373.2±89.46	428.1±108.09	-2.60	0.019
TT(s)	14.2±1.29	14.3±0.87	-0.45	0.660
PLT( $\times 10^9$ /L)	258.8±93.40	224.7±106.85	1.78	0.094
D-D( $\mu$ g/L)	0.8±0.81	1.0±0.90	-2.57	0.021

3 讨论 老年肿瘤患者是一个特殊群体, 经常伴有多种基础性疾病, 如糖尿病、高血压、高血脂和心脏功能异常等, 内环境功能相对紊乱, 自身调节能力较差, 均不利于病情的转归。目前大量研究资料显示, 老年肿瘤患者凝血功能发生异常率高, 约有 1/2 恶性肿瘤患者存在凝血功能的异常, 当出现转移性病变时, 凝血功能异常的概率更高<sup>[5,6]</sup>。本研究中将老年 NSCLC 与老年健康体检组进行对比观察, 结果与以往文献报道一致, 均提示老年 NSCLC 患者较同年龄阶段非肿瘤患者凝血功能较差。老年 NSCLC 患者中凝血功能的异常是否与年龄相关, 目前尚无定论, 本研究以 75 岁为界, 进行年龄分层分析, 并未发现两组凝血功能随着年龄的增加出现明显的差异, 表明老年 NSCLC 患者凝血功能异常与年龄无关, 可能与本研究病例数较少有关。

国外学者通过采集供给肺肿瘤的肺静脉血与肺癌患者的外周血, 进行凝血纤溶指标检测对比, 结果显示: 肺静脉血中各项指标显著高于外周静脉血, 表明肺癌可直接激活凝血及纤溶系统<sup>[7]</sup>。在纤溶亢进及高凝状态中较为特异性的指标是 D-D 和 Fib<sup>[8]</sup>。D-D 是交联的纤维蛋白裂解产生的代谢产物, 水平升高意味着体内存在纤维蛋白形成和溶解<sup>[9]</sup>; Fib 是一种血浆糖蛋白, 参与肿瘤血栓的形成及栓塞过程, 并形成暂时的网状结构, 与肿瘤的间质形成和细胞迁移、避免肿瘤细胞不被免疫细胞吞噬、分泌溶解相关酶类而促进肿瘤转移有关, 还可通过血小板膜表面糖蛋白介导激活 PLT<sup>[10]</sup>。Burghaus 等<sup>[11]</sup>报道, 大约 50% 的未转移肿瘤患者和 90% 的转移性肿瘤患者会出现凝血功能异常, 在晚期肺癌、胃癌中更明显。国内一项通过对 604 例 NSCLC 患者凝血相关指标与临床资料进行相关性分析, 发现 NSCLC 存在凝血纤溶系统的激活, 导致凝血纤溶指标的亚临床改变, 而晚期、淋巴

结存在转移的 NSCLC 患者更易出现高凝状态<sup>[10]</sup>。Palumbo 等<sup>[12]</sup>研究认为恶性肿瘤患者 Fib 升高, 增强了肿瘤栓子在靶器官血管壁的黏附性, 与肿瘤的转移及淋巴结侵犯有关。恶性肿瘤高凝状态, 使得癌症患者发生静脉血栓的风险提高, 发生率约为 4%~20%, 而在肺癌患者中, 凝血功能异常, 可导致静脉血栓风险发生率约为 4%~10%, 血栓形成常常提示肿瘤预后更差<sup>[13,14]</sup>。本研究通过接受低分割放疗的老年 NSCLC 患者的凝血相关指标分析, 提示晚期老年 NSCLC 患者存在凝血功能亢进, 与 Palumbo 等<sup>[12]</sup>报道结果一致。Unsal 等<sup>[15]</sup>研究表明, 病理类型和 TNM 分期与 NSCLC 患者的凝血相关指标 D-D 和 Fib 未发现具有相关性。目前关于凝血功能指标 PT, APTT, TT, D-D 和 PLT 等与 NSCLC 患者病理类型及 TNM 分期等的相关性, 尚无一致性结论。

本研究回顾了仅接受胸部低分割放疗老年 NSCLC 患者放疗前后凝血功能指标的变化, 发现放疗后短期内患者 Fib 和 D-D 值均升高, 虽然 PLT 的值降低, 但是统计学无差异。分析本研究所示放疗后 Fib 和 D-D 值均升高的原因, 一方面是由于恶性肿瘤自身可引起凝血功能异常, 可使患者血液呈高凝状态, 这可能与恶性肿瘤组织本身可以高表达部分凝血功能相关因子有关, 如组织因子(TF)的高度表达, TF 使得凝血系统被激活, 诱发血栓形成肿瘤细胞保护层, 增加免疫逃逸概率, 并诱发肿瘤生长和肿瘤血管生成<sup>[16~19]</sup>。另一方面, 局部低分割放射治疗可以直接损伤内皮细胞, 导致受照射组织中促凝物质和细胞因子等的释放, 激活凝血系统, 引起机体凝血障碍, 主要表现为高凝状态。还有随着单次分割剂量的增加, 使得放射所致的早、晚期损伤明显增加, 从而进一步促使血管内皮损伤加剧及周围正常组织的损伤, 导致凝血系统的异常改变<sup>[20]</sup>。因此, 在临床实践中, 尤其是对老年肿瘤患者, 采用低分割放疗需综合评估患者基本生化指标, 权衡利弊进行有效选择分割放疗模式。

综上所述, 中、晚期老年 NSCLC 患者会加重凝血功能异常, 经过低分割放射治疗后短期内 Fib 和 D-D 值会进一步升高, 使得老年 NSCLC 患者的凝血功能更差, 可能不利于肿瘤的预后。在临床实践工作中, 仅有 50% 的肿瘤外科医生和 5% 的肿瘤内科医生, 在抗肿瘤治疗过程中常规应用抗凝药<sup>[21]</sup>。由于放疗和(或)化疗是老年 NSCLC 患者主要抗肿瘤治疗手段, 二者均有可能导致患者出现血小板的减低, 增加出血风险, 因此, 是否在抗肿瘤治疗过程中常规加入抗凝治疗及抗凝治疗持续

(下转 148 页)

多长时间及治疗周期,还需要进一步进行临床研究证明。

#### 参考文献:

- [1] Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(35): 5570-5577.
- [2] Marinho FC, Takagaki TY. Hypercoagulability and lung cancer [J]. J Bras Pneumol, 2008, 34(5): 312-322.
- [3] Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, et al. Non-small cell lung cancer [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2010, 8(7): 740-801.
- [4] 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.
- [5] Voulgaris E, Pentheroudakis G, Vassou A, et al. Disseminated intravascular coagulation (DIC) and non-small cell lung cancer (NSCLC): report of a case and review of the literature [J]. Lung Cancer, 2009, 64(2): 247-249.
- [6] 宋文炜. 血浆 D-二聚体检测对甲状腺癌患者的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(6): 138-140.  
Song WW. Clinical significance of plasma D-dimer testing in patients with thyroid cancer [J]. J Mod Lab Med, 2016, 31(6): 138-140.
- [7] Kalweit GA, Feindt P, Micek M, et al. Markers of activated hemostasis and fibrinolysis in patients with pulmonary malignancies: comparison of plasma levels in central venous and pulmonary venous blood [J]. Thromb Res, 2002, 97(3): 105-111.
- [8] 杨阳, 吴嘉, 汪俊军. FIB 和 D-二聚体联合 GRACE 评分与急性冠脉综合征的风险预测 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1): 99-102.  
Yang Y, Wu J, Wang JJ. FIB and D-D with GRACE risk score to predict the risk of acute coronary syndrome [J]. J Mod Lab Med, 2017, 32(1): 99-102.
- [9] 方美华, 陈丽珠, 冯建捷. 子宫颈癌、子宫癌和卵巢癌患者血浆 D-二聚体检测的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(5): 145-147, 151.  
Fang MH, Cheng LZ, Feng JJ. Clinical significance of plasma D-Dimer detection in cervical cancer, uterine cancer and ovarian cancer [J]. J Mod Lab Med, 2017, 32(5): 145-147, 151.
- [10] 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.
- [11] Li YH, Wei SJ, Wang JY, et al. Analysis of the factors associated with abnormal coagulation and prognosis in patients with non-small cell lung cancer [J]. Chin J Lung Cancer, 2014, 17(11): 789-796.
- [12] Burghaus R, Coboecken K, Gaub T, et al. Computational investigation of potential dosing schedules for a switch of medication from warfarin to rivaroxaban: an oral, direct Factor Xa inhibitor [J]. Front Physiol, 2014, 5(5): 213-222.
- [13] Palumbo JS, Kombrinck KW, Drew AF, et al. Fibrinogen is an important determinant of the metastatic potential of circulation tumor cells [J]. Blood, 2000, 96(10): 3302-3309.
- [14] 椰慧楠, 王哲, 汪忠森. 低分子肝素对恶性肿瘤患者血液高凝状态以及生存率的影响 [J]. 疑难病杂志, 2016, 15(3): 273-275, 279.  
Ye HN, Wang Z, Wang ZS. Effect of low molecular weight heparin in cancer patients with hypercoagulable states: a survival analysis [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2016, 15(3): 273-275, 279.
- [15] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [16] Unsal E, Atalay F, Atikcan S, et al. Prognostic significance of hemostatic parameters in patients with lung cancer [J]. Respir Med, 2004, 98(2): 93-98.
- [17] Ettelaie C, Fountain D, Collier ME, et al. Low molecular weight heparin down regulation tissue factor expression and activity by modulating growth factor receptor mediated induction of nuclear factor-KB [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2011, 1812(12): 1591-1600.
- [18] Ruf W. Tissue factor and cancer [J]. Thromb Res, 2012, 130(1): S84-S87.
- [19] van den Berg YW, Osanto S, Reitsma PH, et al. The relationship between tissue factor and cancer progression: insights from bench and bedside [J]. Blood, 2012, 119(4): 924-932.
- [20] Niu Q, Wang W, Li Y, et al. Cisplatin in 5% ethanol eradicates cisplatin-resistant lung tumor by killing lung cancer side population (SP) cells and non-SP cells [J]. Front Genet, 2013, 4: 163.
- [21] Rhode S, Paul MC, Martens E, et al. Simulation of haemodynamic flow in head and neck cancer chemotherapy [J]. Biomed Eng Online, 2011, 10(1): 104.
- [22] Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, et al. Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey [J]. Oncologist, 2003, 8(4): 381-388.

收稿日期: 2018-05-09

修回日期: 2018-08-17