

宫颈癌患者治疗前血浆凝血四项指标与生存率的相关性研究*

刘 娅¹, 贺 巧², 余佳琪³ (1. 重庆医科大学附属第二医院检验科, 重庆 400010;
2. 四川省肿瘤医院检验科, 成都 610041; 3. 达州市中心医院检验科, 四川达州 635000)

摘要:目的 探讨宫颈癌患者治疗前凝血四项指标与生存率的关系。方法 回顾性分析2009年12月31日~2017年1月1日四川省肿瘤医院收治的264例初诊宫颈癌患者的临床资料。采用Kaplan-Meier(K-M)生存分析法分析治疗前的凝血四项指标对其生存时间的影响。结果 治疗前血浆凝血酶原时间(prothrombintime, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)和纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)是宫颈癌患者总生存时间的独立危险因素($P < 0.05$)。APTT($P = 0.035$, HR = 0.31, 95%CI: 0.1~0.98), PT($P = 0.0085$, HR = 2.79, 95%CI: 1.26~6.19), FIB($P = 0.0046$, HR = 2.32, 95%CI: 1.21~3.92)和TT($P = 0.013$, HR = 0.51, 95%CI: 0.29~0.88)。结论 宫颈癌患者治疗前凝血四项与生存率密切相关, 对于其预后评估有重要意义。

关键词:凝血四项; 宫颈癌; 预后

中图分类号: R737.33; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)03-137-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.03.035

Correlation between the Four Indicators of Coagulation and Prognosis in Patients with Cervical Carcinoma before Treatment

LIU Ya¹, HE Qiao², SHE Jia-qi³ (1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu 610041, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Dazhou Central Hospital, Sichuan Dazhou 635000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the four indicators of coagulation and prognosis in patients with cervical carcinoma before treatment. **Methods** A total of 264 patients were randomly selected at Sichuan Cancer Hospital from 2009.12.31 to 2017.1.1. The levels of APTT, PT, TT and FIB in serum were obtained through electronic medical records. Survival analyses were plotted by the Kaplan-Meier method. **Results** Four indicators of coagulation were correlated with the prognosis of cervical cancer ($P < 0.05$). APTT($P = 0.035$, HR = 0.31, 95%CI: 0.1~0.98), PT($P = 0.0085$, HR = 2.79, 95%CI: 1.26~6.19), FIB($P = 0.0046$, HR = 2.32, 95%CI: 1.21~3.92) and TT($P = 0.013$, HR = 0.51, 95%CI: 0.29~0.88). **Conclusion** APTT, PT, FIB and TT are reliable indicators for evaluating the prognosis of cervical carcinoma.

Keywords: four indicators of coagulation; cervical carcinoma; survival

宫颈癌是影响女性健康的常见妇科恶性肿瘤, 发病愈加趋向年轻化。近年来由于宫颈细胞学筛查的广泛应用, 有利于早发现和早治疗, 发病率与死亡率已有明显下降, 但是对于已经患病的患者, 研究其发展及预后更为重要。有研究表明, 恶性肿瘤患者存在不同程度的凝血功能异常, 并与肿瘤的发生发展有关^[1]。至今, 国内仅有报道D-二聚体为宫颈癌独立的预后因素, 但尚未见治疗前凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)等常规凝血指标与宫颈癌预后的研究报道。而凝血四项作为一项简单快速的常规检测项目, 若能进一步明确其对宫颈癌预后潜在的临床应用价值, 对于评估宫颈癌预后具有重要意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 从电子病历系统中随机选取

2009年12月31日~2017年1月1日在四川省肿瘤医院确诊的初诊宫颈癌患者264例, 随访时间84个月, 所有患者均由细胞学或病理学确诊为宫颈癌。其中鳞癌204例, 腺癌50例, 腺鳞癌5例, 其他类型及病理分类不明确者5例。纳入标准: ①病理确诊为宫颈癌; ②确诊前后一周内具备完整的凝血功能报告; ③病历与随访资料完整。排除标准: ①入院前在外院治疗过; ②治疗前存在其他系统疾病, 如心脏疾病和肾脏疾病等; ③病历与随访资料不全者。

1.2 研究方法 通过电话或者短信随访, 所有患者从入院即开始随访, 至死亡、失访或随访至2017年1月。总生存时间(overall survival, OS)为从首次确诊为子宫颈癌到末次随访时间或者死亡时间。通过回顾临床病历资料, 按照纳入排除标准, 收集

* 作者简介: 刘 娅(1994—), 女, 本科, 医学学士, 检验技师, 研究方向: 临床血液检验及研究, E-mail: BAJULIA@163.com。

通讯作者: 余佳琪(1994—), 男, 本科, 检验技师, 研究方向: 临床血液检验及研究。

患者的年龄、病理类型、临床分期、分化程度、治疗方案、治疗前凝血四项结果。

1.3 统计学分析 采用 SPSS21.0 软件进行统计分析,以患者是否生存及生存时间 OS 为结局指标,描绘受试者工作特征(Receiver operating characteristic,ROC)曲线。结合敏感度和特异度,计算凝血四项用于判断预后的最佳分界值并进行分组。采用 Kaplan-Meier 方法计算生存率,描绘生存曲线,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床病理特征及治疗前凝血四项结果

见表1。按照纳入排除标准,最终有264例宫颈癌患者被纳入本次研究。其中顺利完成随访的有238例,失访例数26例,失访率9.8%。

2.2 截断值的选择 运用 Cut-off finder 软件,通过 ROC 曲线计算出 APTT 分界值为 34.85s,敏感度 18.1%,特异度 94.2%,ROC 曲线下面积(AUC)=0.54(图1);PT 分界值为 10.55s,敏感度 86.5%,特异度 34.8%,AUC=0.61(图2);FIB 分界值为 2.875 g/L,敏感度 71.2%,特异度 52.6%,AUC=0.6(图3);TT 分界值为 11.7s,敏

感度 70.3%,特异度 51.9%,AUC=0.61(图4)。

表1 患者病理临床特征及治疗前凝血四项结果

项目	中位数(P ₂₅ ~P ₇₅),n(%)
年龄(岁)	48(42~57)
分化程度	
(n=182)	未分化 13(7.1)
	低分化 112(61.6)
	中分化 43(23.6)
	高分化 14(7.7)
FIGO 分期	
(n=227)	I 45(19.8)
	II 104(45.8)
	III and IV 78(34.4)
病理类型	
(n=233)	鳞状细胞癌 204(87.5)
	非鳞状细胞癌 29(12.5)
治疗类型	
(n=113)	单纯手术 8(7.1)
	手术+化疗 22(19.5)
	手术+放疗 83(73.4)
死亡	
(n=238)	是 59(24.8)
	否 179(75.2)
凝血四项	
(n=264)	PT(s) 11.1(10.5~11.6)
	APTT(s) 29.2(25.9~33.3)
	FIB(g/L) 2.95(2.4~3.5)
	TT(s) 12.8(11.2~17.8)

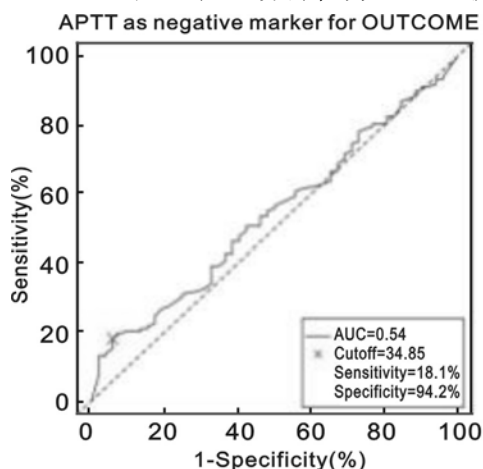


图1 受试者 APTT 的 ROC 曲线

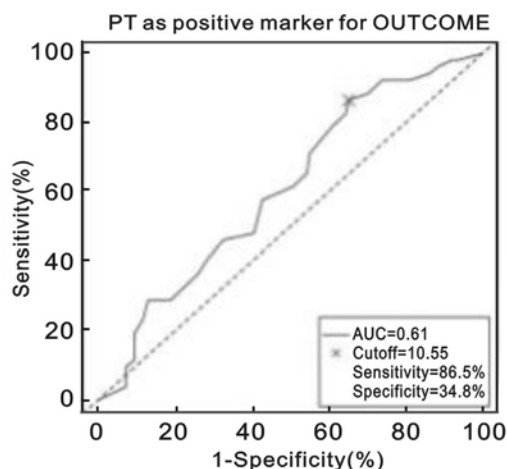


图2 受试者 PT 的 ROC 曲线

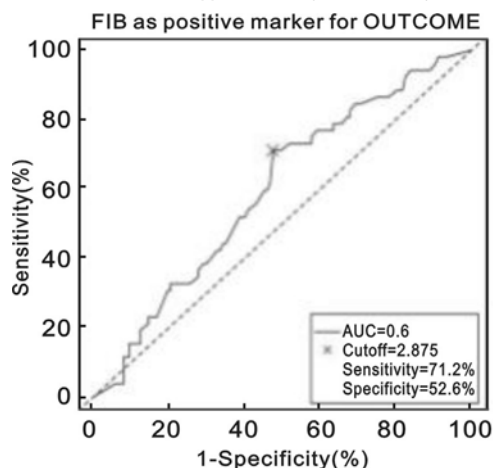


图3 受试者 FIB 的 ROC 曲线

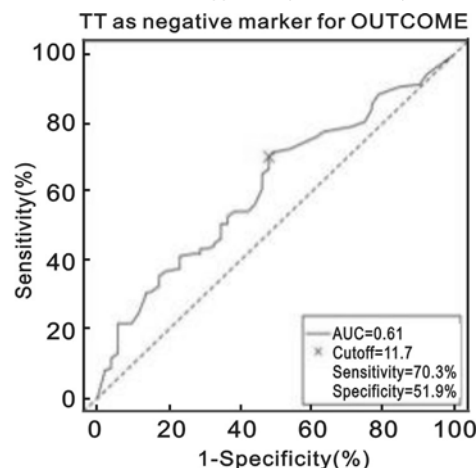


图4 受试者 TT 的 ROC 曲线

2.3 生存曲线分析 对随访患者 APTT,PT,FIB

和 TT 水平与生存率的关系进行 Kaplan-Meier 生

存曲线分析。APTT > 34.85s 组与 APTT < 34.85s 组相比总生存时间(OS)延长($P=0.035$, $HR=0.31$, 95% CI: 0.1~0.98)(图 5); PT > 10.55s 组与 PT < 10.55s 组相比 OS 缩短($P=0.0085$, $HR=2.79$, 95% CI: 1.26~6.19)(图 6);

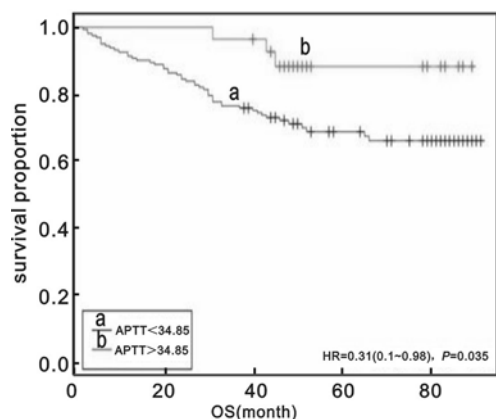


图 5 不同 APTT 水平宫颈癌患者的 K-M 生存曲线

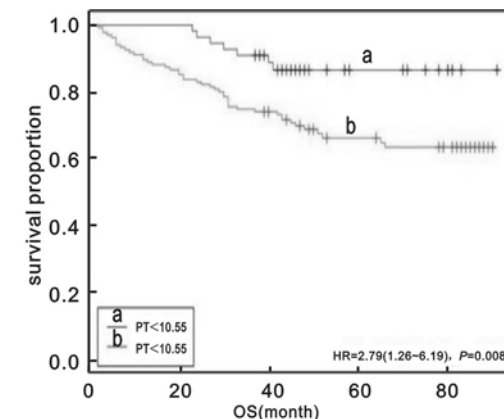


图 6 不同 PT 水平宫颈癌患者的 K-M 生存曲线

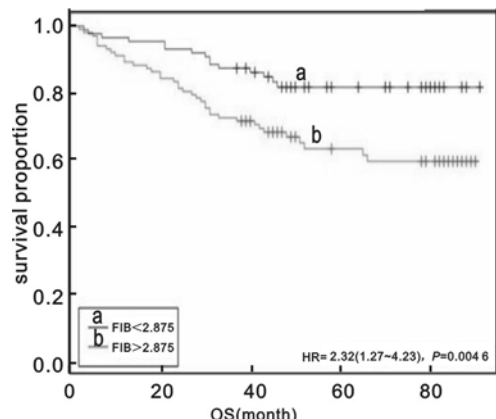


图 7 不同 FIB 水平宫颈癌患者的 K-M 生存曲线

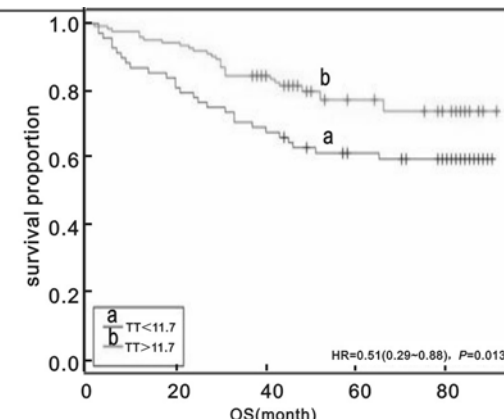


图 8 不同 TT 水平宫颈癌患者的 K-M 生存曲线

3 讨论 目前已有关于 APTT、PT 和 D-二聚体和肺癌、胃癌、肝癌等肿瘤相关性报道,但尚无凝血四项与宫颈癌预后的评价,且外周血凝血功能检查简便、实用,所以对其进行研究对于预测宫颈癌预后具有十分重要的临床价值。

本研究显示,治疗前 APTT、TT 水平较低, FIB、PT 水平较高的子宫颈癌患者其预后较差,生存期较短。治疗前凝血水平与宫颈癌预后存在相关性。

机体正常时,凝血和抗凝呈动态平衡。当这种平衡被恶性肿瘤打破时,易造成凝血功能障碍。有研究表明,肿瘤恶化程度越高,凝血功能异常表现就越明显,这种异常与恶性肿瘤的生长、转移、浸润密切相关^[2]。恶性肿瘤使机体凝血、抗凝纤溶系统失衡,由此引发血液高凝。其具体机制如下:①肿瘤细胞释放促凝物质,激活凝血系统;②机体内部发生急性相互反应、血流动力学改变、蛋白代谢异常等改变了血流的黏滞度,诱发血液高凝;③肿瘤导致血管壁发生异常改变,内皮细胞功能不全、内

皮细胞受损、抗凝特性发生改变,血浆凝血蛋白及纤维蛋白过度积聚,增加了血栓的形成风险;④恶性肿瘤打破机体各类细胞间的平衡^[3]。

APTT 主要反映内源性凝血系统状况,高凝状态时 APTT 缩短,APTT 水平较高组相对较低组生存时间延长。而 PT 水平较高组相对较低组生存时间缩短可能与癌细胞浸润肝脏,影响肝脏合成外源性凝血因子有关。纤维蛋白原是血浆中含量最高的凝血因子,有研究表明,纤维蛋白原(FIB)及其降解产物能够增强 PLT 对于肿瘤细胞的黏附能力,便于癌细胞转移^[4]。同时,可进一步加剧这种高凝状态。FIB 水平较高组相对较低组生存时间缩短。在妇科临床上 FIB 可联合其它指标辅助病情判断。子宫病变患者在 FIB 含量升高时应警惕恶性肿瘤尤其是宫颈癌的可能。

本实验的不足之处在于主要监测治疗前凝血水平,缺乏对凝血功能的动态监测,且缺乏对凝血水平升高程度与子宫颈癌期别的关联性研究,有待进一步深入研究。

(下转 143 页)

(上接 139 页)

综上所述,宫颈癌患者凝血四项指标与其生存率密切相关,可作为临床判断和评估预后的重要指标。

参考文献:

- [1] 严新梅,陈晓莉.晚期恶性肿瘤患者凝血功能及 D-二聚体水平检测的临床意义[J].中国继续医学教育,2016,8(32):39-40.
YAN Xinmei, CHEN Xiaoli. Clinical significance of coagulation function in patients with advanced malignant tumor and detection of D-dimer polymer[J]. China Continuing Medical Education, 2016, 8(32): 39-40.
- [2] 郭欣,裴毅.老年结肠癌患者 D-二聚体与肿瘤进展的相关性研究[J].中国药物与临床,2016,16(6):878-879.
GUO Xin, PEI Yi. Correlation between D-dimer and

tumor progression in elderly colon cancer patients [J]. Chinese Remedies and Clinical, 2016, 16(6): 878-879.

- [3] 艾尼瓦儿江·依明.恶性肿瘤患者凝血功能异常的研究进展[J].中文信息,2018(4):222.
AINIWAERJIANG Yiming. Research progress of coagulation dysfunction in patients with malignant tumors[J]. Chinese Information, 2018(4): 222.
- [4] 杜凯,陈国荣.恶性肿瘤患者凝血指标变化的意义及其对生存的影响[J].临床研究,2018,26(1):3-4.
DU Kai, CHEN Guorong. The significance of coagulation index changes in patients with malignant tumor and its effect on survival[J]. Clinical Research, 2018, 26(1): 3-4.

收稿日期:2019-03-03

修回日期:2019-04-18