

• 论 著 •

结直肠癌患者凝血功能指标和肿瘤标志物与临床病理特征的关系*

阳 莎, 何 佳, 陈 鸣[△]

陆军军医大学第一附属医院检验科, 重庆 400038

摘 要:目的 探讨结直肠癌患者的凝血功能指标和肿瘤标志物与临床病理特征的关系, 为临床结直肠癌的早期诊断提供一定的参考价值。方法 收集 2019 年 10 月至 2020 年 10 月在该院行住院治疗的 200 例结直肠癌患者(结直肠癌组)的血浆标本, 行常规凝血功能指标和肿瘤标志物检测, 并以 100 例结直肠良性病变患者(结直肠良性病变组)和 100 例体检健康者(健康对照组)作为对照, 比较不同组别间凝血功能指标和肿瘤标志物的差异及两者之间的相关性, 分析结直肠癌患者的 TNM 病理分期[包括原发肿瘤浸润程度(T)、区域淋巴结转移(N)、远处转移(M)]及临床分期(I、II、III、IV 期)与凝血功能指标和肿瘤标志物的关系。结果 与结直肠良性病变组患者相比, 结直肠癌组患者的活化部分凝血活酶时间、活化部分凝血活酶时间测定值比、凝血酶时间明显降低, 纤维蛋白原(FIB)、D 二聚体、纤维蛋白原降解产物、癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 242(CA242)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)水平明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结直肠癌患者的 FIB 水平与 CEA、CYFRA21-1 水平呈正相关($r = 0.159, 0.150, P < 0.05$)。对结直肠癌患者的临床病理分期分析结果显示, T4 期的 FIB 水平较 T1 期明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); N2 期的 FIB、CEA、CA242、CYFRA21-1 水平均较 N0 期明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); M1 期的 CEA、CA242、CYFRA21-1 水平均较 M0 组明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。对结直肠癌患者的临床分期分析结果显示, 随着临床分期的增高, FIB、CEA、CA242、CYFRA21-1 水平不断升高, II、III、IV 期的 FIB 水平较 I 期明显升高, IV 期的 CEA、CA242、CYFRA21-1 水平较 I、II、III 期明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 早期(I 期)结直肠癌患者的 FIB、D 二聚体、CA242 水平较结直肠良性病变患者明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 结直肠癌患者更容易出现血液高凝状态, 并且凝血功能指标和肿瘤标志物之间存在一定的正相关关系, 两者与原发肿瘤浸润程度、区域淋巴结转移、远处转移、临床分期等临床病理特征有密切关系。凝血功能指标和肿瘤标志物的联合检测可为临床结直肠癌的早期诊断提供一定的参考价值。

关键词: 结直肠癌; 凝血功能指标; 肿瘤标志物; 病理特征

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.03.001

中图法分类号: R735.3

文章编号: 1673-4130(2021)03-0257-06

文献标志码: A

Relationship between coagulation function indexes, tumor markers and clinicopathological characteristics in patients with colorectal cancer*

YANG Sha, HE Jia, CHEN Ming[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China

Abstract: Objective To analyze the relationship between coagulation function indexes and tumor markers, and clinicopathological characteristics in patients with colorectal cancer to provide a specific reference value for clinical early diagnosis. **Methods** Plasma samples of 200 patients with colorectal cancer (colorectal cancer group) who were hospitalized in the hospital from October 2019 to October 2020 were collected for routine coagulation function indexes and tumor markers detection, 100 patients with colorectal benign lesions (colorectal benign lesions group) and 100 healthy subjects (healthy control group) were taken as controls. The differences of coagulation function indexes and tumor markers among different groups were compared, and the relationship between TNM pathological stage [including the primary tumor infiltration degree (T), regional lymph node metastasis (N), distant metastasis (M)] and clinical stage (stage I, II, III, IV) and coagulation function indexes and tumor markers was analyzed. **Results** Compared with patients with colorectal

* 基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81430053); 国家自然科学基金面上项目(81972027)。

作者简介: 阳莎, 女, 技师, 主要从事临床检验诊断及生物传感器研究。 [△] 通信作者, E-mail: chming1971@126.com。

本文引用格式: 阳莎, 何佳, 陈鸣. 结直肠癌患者凝血功能指标和肿瘤标志物与临床病理特征的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3):

benign lesions, the levels of activated partial thromboplastin time, activated partial thromboplastin time value ratio and thrombin time in colorectal cancer patients were significantly lower, fibrinogen (FIB), D-dimer, fibrinogen degradation products, carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 242 (CA242), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) were significantly increased ($P < 0.05$). The level of FIB was positively correlated with CEA and CYFRA21-1 in patients with colorectal cancer ($r = 0.159, 0.150, P < 0.05$). The results of clinicopathological analysis showed that the FIB level in the T4 stage was significantly higher than that in the T1 stage ($P < 0.05$); the levels of FIB, CEA, CA242 and CYFRA21-1 in N2 stage were significantly higher than those in N0 stage ($P < 0.05$); the levels of CEA, CA242 and CYFRA21-1 in M1 stage were significantly higher than those in M0 stage ($P < 0.05$). The results of clinical staging analysis showed that with the increase of clinical stage, the levels of FIB, CEA, CA242 and CYFRA21-1 increased continuously, FIB of stage II, III and IV was significantly higher than that of stage I, and the levels of CEA, CA242 and CYFRA21-1 in stage IV were significantly higher than those in stage I, II and III ($P < 0.05$); FIB, D-dimer and CA242 in patients with early stage (stage I) colorectal cancer were significantly higher than those in patients with benign colorectal lesions ($P < 0.05$). **Conclusion** Patients with colorectal cancer are more likely to have hypercoagulable state, and there is a positive correlation between coagulation function indexes and tumor markers, which are closely related to the degree of primary tumor infiltration, regional lymph node metastasis, distant metastasis, TNM stage, clinical stage and other clinicopathological characteristics. The combined detection of coagulation function indexes and tumor markers can provide certain reference value for the early diagnosis of colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer; coagulation function indexes; tumor markers; pathological features

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,其发病率居所有恶性肿瘤第 3 位,病死率居第 2 位,结直肠癌的早期诊断与治疗对提高患者的生存率、改善预后至关重要^[1]。早在 1865 年,研究发现恶性肿瘤与凝血状态的改变有关^[2]。恶性肿瘤激活凝血级联反应可能与许多机制相关,如肿瘤坏死因子、肿瘤促凝剂、组织因子的释放等^[3]。肿瘤的高凝状态可能是因为肿瘤细胞可以直接表达并释放促凝因子,进而激活机体的凝血系统^[4]。肿瘤标志物是肿瘤细胞本身存在或分泌的特异性物质,代表某种高度多样化的生物结构,可反映肿瘤的发生、发展^[5],进而在肿瘤的诊断、治疗及预后监测中起重要作用,肿瘤标志物的检测是伴随影像学 and 病理学诊断进行肿瘤诊疗所常用的方法,但是其诊断的灵敏度和特异度尚不高,需联合检测来提高诊断效能^[6-7]。

凝血功能指标和肿瘤标志物与多种恶性肿瘤的关系已被研究,但结直肠癌这一部分相对缺乏^[8]。本研究拟通过收集结直肠癌患者、结直肠良性病变患者和体检健康者血浆的凝血功能指标,包括凝血酶原时间(PT)、凝血酶原时间国际标准化比值(PT-INR)、PT 百分比(PT%)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、APTT 测定值比(APTT-Ratio)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、D 二聚体和纤维蛋白原降解产物(FDP),以及肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 242(CA242)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)的检测结果,比较不同组别间凝血功能指标和肿瘤标志物的差异,分析凝血功能指标和肿瘤标志物的相关性,并进一步探讨结直肠癌患者的 TNM 病理分期[包括

原发肿瘤浸润程度(T)、区域淋巴结转移(N)、远处转移(M)]及临床分期(I、II、III、IV 期)与凝血功能指标和肿瘤标志物的关系。结直肠癌的原发肿瘤浸润程度(T)分组包括 T1 期:肿瘤仅侵及黏膜下层;T2 期:肿瘤侵及固有肌层;T3 期:肿瘤穿透固有肌层至浆膜下;T4 期:肿瘤穿透脏层腹膜。区域淋巴结转移(N)分期包括 N0 期:无淋巴结转移;N1 期:有 1~3 个区域淋巴结转移;N2 期:有 ≥ 4 个区域淋巴结转移。远处转移(M)分期包括 M0 期:无远处转移;M1 期:有远处转移。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究获得陆军军医大学第一附属医院伦理委员会的批准。选取 2019 年 10 月至 2020 年 10 月在本院行住院治疗的经组织病理学确诊的结直肠癌患者 200 例(结直肠癌组)作为研究对象,男性 119 例,女性 81 例,平均年龄为 (58.33 ± 11.89) 岁。选取同期行住院治疗的 100 例结直肠良性病变患者(结直肠良性病变组)和 100 例体检健康者(健康对照组)作为对照。结直肠良性病变组患者男性 57 例,女性 43 例,平均年龄为 (56.32 ± 10.02) 岁;健康对照组男性 55 例,女性 45 例,平均年龄为 (57.06 ± 10.86) 岁。3 组研究对象性别、年龄进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)术前或新辅助治疗前抽血检测凝血功能指标(PT、PT-INR、PT%、APTT、APTT-Ratio、FIB、TT、D 二聚体、FDP)及肿瘤标志物(CEA、CA242、CYFRA21-1);(2)结直肠癌患者和结直肠良性病变患者均经病理确诊;(3)未经治疗的局部复发或转移性结直肠癌患者;(4)结直肠癌患者需

有完整的临床病理资料(病理类型、TNM 分期、临床分期)。排除标准:(1)结直肠癌患者入院前已进行手术或放化疗等治疗;(2)有凝血功能异常疾病史;(3)有严重心、肝、肺、肾等重要脏器原发性疾病;(4)近期有严重感染、创伤或手术史;(5)近期使用过抗凝或止血药物。根据 TNM 病理分期对 200 例结直肠癌患者进行分期,其中 T1 期 6 例,T2 期 29 例,T3 期 79 例,T4 期 86 例;N0 期 75 例,N1 期 59 例,N2 期 66 例;M0 期 162 例,M1 期 38 例。根据临床分期对 200 例结直肠癌患者进行分期,I 期 17 例,Ⅱ期 55 例,Ⅲ期 90 例,Ⅳ期 38 例。

1.2 仪器 全自动凝血分析仪及其配套试剂(日本 Sysmex,CA7000);全自动化学发光免疫分析系统及其配套试剂(美国 Abbott,I1000SR);仪器和试剂检测均按说明书严格进行操作。

1.3 方法 抽取结直肠癌组、结直肠良性病变组、健康对照组所有研究对象的清晨空腹肘静脉血,并在 2 h 内测定 PT、PT-INR、PT%、APTT、APTT-Ratio、FIB、TT、D 二聚体、FDP、CEA、CA242、CYFRA21-1 水平。各指标正常参考范围:PT 9.8~13.7 s,PT-INR 0.85~1.21,PT% 65%~130%,APTT 24.8~33.8 s,APTT-Ratio 0.92~1.25,FIB 1.8~3.7 g/L,

TT 14~21 s,D 二聚体 0.00~0.55 mg/L,FDP 0~5 mg/L,CEA 0~5 ng/mL,CA242 0~20 kU/L,CYFRA21-1 0~5 μg/L。

1.4 统计学处理 使用 SPSS20.0 软件对数据进行统计分析。根据数据资料的分布特征,以 $\bar{x} \pm s$ 或者中位数(四分位数间距)[$M(Q)$]的形式表示。对于参数检验,采用独立样本 t 检验进行两组间比较,单因素方差分析进行多组间比较;对于非参数检验,使用秩和检验进行比较。使用 Spearman 相关进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌组、结直肠良性病变组、健康对照组凝血功能指标和肿瘤标志物的比较 与健康对照组比较,结直肠癌组和结直肠良性病变组的 PT 和 PT-INR 缩短,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而结直肠癌组和结直肠良性病变组之间的 PT 和 PT-INR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与结直肠良性病变组和健康对照组相比,结直肠癌组的 APTT、APTT-Ratio、TT 明显降低,FIB、D 二聚体、FDP、CEA、CA242、CYFRA21-1 水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 结直肠癌组、结直肠良性病变组、健康对照组凝血功能指标和肿瘤标志物的比较

组别	<i>n</i>	PT ($\bar{x} \pm s, s$)	PT-INR ($\bar{x} \pm s$)	PT% ($\bar{x} \pm s, \%$)	APTT ($\bar{x} \pm s, s$)	APTT-Ratio ($\bar{x} \pm s$)	FIB ($\bar{x} \pm s, g/L$)
健康对照组	100	11.02±0.69	0.95±0.06	100.23±13.97	27.16±2.83	1.01±0.09	2.61±0.83
结直肠良性病变组	100	10.78±0.71 ^a	0.93±0.06 ^a	103.88±15.31	27.25±2.51	1.01±0.09	2.75±0.86
结直肠癌组	200	10.82±0.79 ^a	0.93±0.07 ^a	101.53±15.84	26.50±2.34 ^{ab}	0.98±0.09 ^{ab}	3.82±0.98 ^{ab}

组别	<i>n</i>	TT ($\bar{x} \pm s, s$)	D 二聚体 [$M(Q)$, mg/L]	FDP [$M(Q)$, mg/L]	CEA [$M(Q)$, ng/mL]	CA242 [$M(Q)$, kU/L]	CYFRA21-1 [$M(Q)$, μg/L]
健康对照组	100	16.72±1.01	0.16(0.14)	1.10(0.95)	1.47(1.24)	3.90(3.81)	1.59(0.95)
结直肠良性病变组	100	16.76±1.03	0.16(0.19)	1.20(0.90)	1.77(1.38)	3.66(3.86)	1.79(1.17)
结直肠癌组	200	16.07±1.14 ^{ab}	0.90(2.66) ^{ab}	2.30(6.60) ^{ab}	5.86(9.91) ^{ab}	7.67(11.72) ^{ab}	2.48(1.66) ^{ab}

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与结直肠良性病变组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 结直肠癌患者凝血功能指标和肿瘤标志物的相关性分析 结直肠癌患者的 9 项凝血功能指标分别与 3 项肿瘤标志物进行相关性分析,结果显示,结直肠癌患者 FIB 水平与 CEA 水平呈正相关($r = 0.159, P < 0.05$),见图 1 A;结直肠癌患者 FIB 水平与 CYFRA21-1 水平呈正相关($r = 0.150, P < 0.05$),见图 1 B;其余凝血功能指标和肿瘤标志物之间不存在相关性($P > 0.05$)。

2.3 结直肠癌 TNM 分期与凝血功能指标和肿瘤标志物的关系 对结直肠癌的原发肿瘤浸润程度(T)分期分析结果显示,T4 期与 T1 期相比较,FIB 水平明显升高($P < 0.05$),而 T2 期、T3 期、T4 期组间的 FIB 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);各组间的其他凝

血功能指标和肿瘤标志物水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

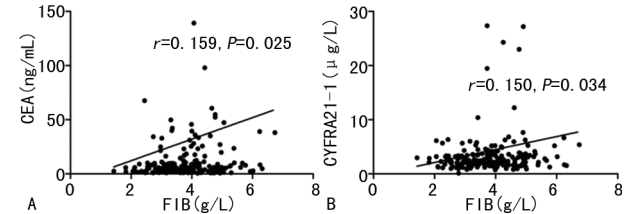


图 1 结直肠癌患者 FIB 与 CEA、CYFRA21-1 的相关性分析散点图

对结直肠癌的区域淋巴结转移(N)分期分析结果显示,N2 期较 N0 期的 FIB 水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而 N1 期与 N2 期的 FIB 水平

差异无统计学意义($P>0.05$);与 N0 期相比较,N1 期的肿瘤标志物 CEA 水平明显升高,N2 期的肿瘤标志物 CEA、CA242、CYFRA21-1 水平均明显升高,且 N2 期的 CYFRA21-1 水平较 N1 期明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

对结直肠癌的远处转移(M)分期分析结果显示,M1 期和 M0 期的凝血功能指标差异无统学意义($P>0.05$);而 M1 期的肿瘤标志物 CEA、CA242、CYFRA21-1 水平较 M0 期均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 2 结直肠癌患者的原发肿瘤浸润程度(T)与凝血功能指标及肿瘤标志物的关系

T 分期	<i>n</i>	PT ($\bar{x}\pm s,s$)	PT-INR ($\bar{x}\pm s$)	PT% ($\bar{x}\pm s, \%$)	APTT ($\bar{x}\pm s,s$)	APTT-Ratio ($\bar{x}\pm s$)	FIB ($\bar{x}\pm s,g/L$)
T1 期	6	10.65±0.40	0.92±0.03	103.00±11.29	26.53±1.62	0.98±0.06	3.05±1.12
T2 期	29	10.60±0.77	0.91±0.07	104.86±14.36	26.30±2.54	0.98±0.09	3.69±0.79
T3 期	79	10.91±0.83	0.94±0.07	100.73±15.50	26.55±2.51	0.99±0.09	3.76±0.99
T4 期	86	10.82±0.79	0.93±0.07	101.08±17.05	26.52±2.19	0.98±0.08	3.97±0.99 ^a

T 分期	<i>n</i>	TT ($\bar{x}\pm s,s$)	D 二聚体 [<i>M(Q)</i> ,mg/L]	FDP [<i>M(Q)</i> ,mg/L]	CEA [<i>M(Q)</i> ,ng/mL]	CA242 [<i>M(Q)</i> ,kU/L]	CYFRA21-1 [<i>M(Q)</i> ,μg/L]
T1 期	6	15.88±1.36	0.34(1.03)	1.80(1.55)	1.69(1.02)	3.03(6.21)	2.17(1.01)
T2 期	29	16.25±1.24	1.43(2.92)	1.90(4.38)	3.72(6.45)	6.30(6.61)	2.18(1.13)
T3 期	79	16.19±1.26	0.90(2.50)	2.30(5.76)	6.07(11.95)	8.87(14.46)	2.56(1.52)
T4 期	86	15.90±0.96	0.93(3.11)	2.15(7.38)	7.00(22.02)	7.58(13.60)	2.67(2.60)

注:与 T1 期比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 结直肠癌患者的区域淋巴结转移(N)与凝血功能指标及肿瘤标志物的关系

N 分期	<i>n</i>	PT ($\bar{x}\pm s,s$)	PT-INR ($\bar{x}\pm s$)	PT% ($\bar{x}\pm s, \%$)	APTT ($\bar{x}\pm s,s$)	APTT-Ratio ($\bar{x}\pm s$)	FIB ($\bar{x}\pm s,g/L$)
N0 期	75	10.87±0.81	0.93±0.07	100.59±16.44	26.51±2.13	0.98±0.08	3.65±1.00
N1 期	59	10.86±0.87	0.93±0.08	100.96±15.72	26.52±2.70	0.99±0.10	3.86±0.94
N2 期	66	10.73±0.67	0.92±0.06	103.12±15.35	26.47±2.28	0.98±0.08	4.00±0.96 ^a

N 分期	<i>n</i>	TT ($\bar{x}\pm s,s$)	D 二聚体 [<i>M(Q)</i> ,mg/L]	FDP [<i>M(Q)</i> ,mg/L]	CEA [<i>M(Q)</i> ,ng/mL]	CA242 [<i>M(Q)</i> ,kU/L]	CYFRA21-1 [<i>M(Q)</i> ,μg/L]
N0 期	75	16.01±1.28	3.34(3.29)	2.00(6.60)	3.39(4.19)	6.27(6.01)	2.18(1.54)
N1 期	59	16.14±1.16	1.28(2.47)	2.15(6.48)	6.98(8.00) ^a	8.14(18.64)	2.15(1.44)
N2 期	66	16.05±0.95	1.45(3.56)	2.20(8.38)	9.36(30.78) ^a	9.85(20.53) ^a	3.34(3.29) ^{ab}

注:与 N0 期比较,^a $P<0.05$;与 N1 期比较,^b $P<0.05$ 。

表 4 结直肠癌患者的远处转移(M)与凝血功能指标及肿瘤标志物的关系

M 分期	<i>n</i>	PT ($\bar{x}\pm s,s$)	PT-INR ($\bar{x}\pm s$)	PT% ($\bar{x}\pm s, \%$)	APTT ($\bar{x}\pm s,s$)	APTT Ratio ($\bar{x}\pm s$)	FIB ($\bar{x}\pm s,g/L$)
M0 期	162	10.81±0.80	0.93±0.07	101.39±15.76	26.56±2.32	0.99±0.08	3.77±0.96
M1 期	38	10.85±0.73	0.93±0.07	102.13±16.36	26.23±2.44	0.97±0.09	4.03±1.02

M 分期	<i>n</i>	TT ($\bar{x}\pm s,s$)	D 二聚体 [<i>M(Q)</i> ,mg/L]	FDP [<i>M(Q)</i> ,mg/L]	CEA [<i>M(Q)</i> ,ng/mL]	CA242 [<i>M(Q)</i> ,kU/L]	CYFRA21-1 [<i>M(Q)</i> ,μg/L]
M0 期	162	16.12±1.18	0.65(2.64)	2.30(6.33)	4.86(6.89)	6.59(7.18)	2.29(1.62)
M1 期	38	15.84±0.93	1.23(2.97)	2.80(7.50)	33.99(174.37) ^a	26.10(90.19) ^a	4.54(5.65) ^a

注:与 M0 期比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 结直肠癌临床分期与凝血功能指标和肿瘤标志物的关系 对结直肠癌的临床分期分析研究发现,与 I 期相比,Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期的 FIB 水平均明显升高,差异

有统计学意义($P<0.05$),而Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期各组间 FIB 水平差异无统计学意义($P>0.05$);Ⅳ期的肿瘤标志物 CEA、CA242、CYFRA21-1 水平较Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期均明

显升高,Ⅲ期的 CEA 水平较 I 期也明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。其中, I 期作为早期,与健康对照组相比,PT 和 PT-INR 水平明显降低,FIB 和 D 二聚体水平明显升高,差异均有统计学意义($P<$

0.05);与结直肠良性病变组相比, I 期凝血功能指标 FIB 和 D 二聚体水平明显升高,肿瘤标志物 CA242 水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见图 2、表 5。

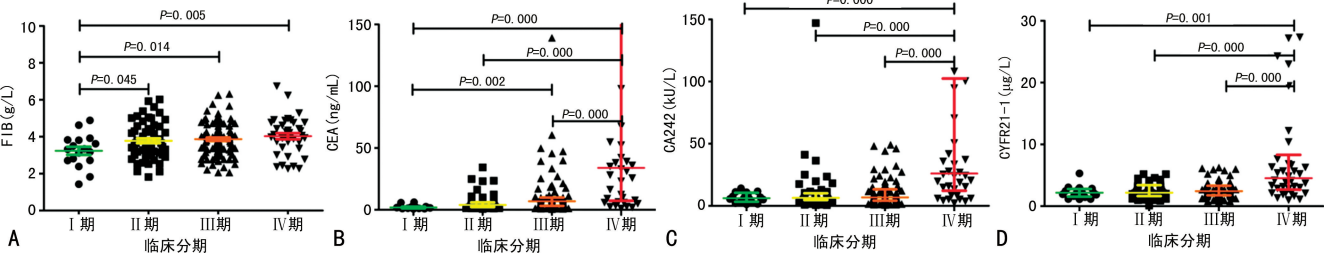


图 2 结直肠癌临床分期与 FIB、CEA、CA242、CYFRA21-1 的关系散点图

表 5 结直肠癌的临床分期与凝血功能指标及肿瘤标志物的关系

组别	<i>n</i>	PT ($\bar{x}\pm s,s$)	PT-INR ($\bar{x}\pm s$)	PT% ($\bar{x}\pm s,\%$)	APTT ($\bar{x}\pm s,s$)	APTT Ratio ($\bar{x}\pm s$)	FIB ($\bar{x}\pm s,g/L$)
健康对照组	100	11.02±0.69	0.95±0.06	100.23±13.97	27.16±2.83	1.01±0.09	2.61±0.83
结直肠良性病变组	100	10.78±0.71	0.93±0.06	103.88±15.31	27.25±2.51	1.01±0.09	2.75±0.86
I 期	17	10.66±0.61 ^a	0.92±0.06 ^a	102.38±11.77	26.40±1.42	0.98±0.05	3.24±0.89 ^{ab}
II 期	55	10.95±0.86	0.94±0.08	99.70±17.41	26.69±2.28	0.99±0.08	3.78±1.00 ^c
III 期	90	10.76±0.79	0.92±0.07	102.24±15.42	26.52±2.51	0.99±0.09	3.87±0.92 ^c
IV 期	38	10.85±0.73	0.93±0.07	102.13±16.36	26.23±2.44	0.97±0.09	4.03±1.02 ^c

组别	<i>n</i>	TT ($\bar{x}\pm s,s$)	D 二聚体 [<i>M(Q)</i> ,mg/L]	FDP [<i>M(Q)</i> ,mg/L]	CEA [<i>M(Q)</i> ,ng/mL]	CA242 [<i>M(Q)</i> ,kU/L]	CYFRA21-1 [<i>M(Q)</i> ,μg/L]
健康对照组	100	16.72±1.01	0.16(0.14)	1.10(0.95)	1.47(1.24)	3.90(3.81)	1.59(0.95)
结直肠良性病变组	100	16.76±1.03	0.16(0.19)	1.20(0.90)	1.77(1.38)	3.66(3.86)	1.79(1.17)
I 期	17	16.34±1.44	0.40(2.52) ^{ab}	1.60(2.80)	1.89(1.37)	6.22(7.20) ^b	2.18(1.23)
II 期	55	15.93±1.25	0.64(2.34)	2.65(8.55)	3.92(3.89)	6.46(5.52)	2.18(1.79)
III 期	90	16.20±1.07	0.86(3.07)	4.2(10.70)	6.91(6.74) ^c	6.81(9.21)	2.43(1.54)
IV 期	38	15.84±0.93	1.23(2.97)	1.50(2.05)	33.99(174.37) ^{cde}	26.10(90.19) ^{cde}	4.54(5.65) ^{cde}

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与结直肠良性病变组比较,^b $P<0.05$;与 I 期比较,^c $P<0.05$;与 II 期比较,^d $P<0.05$;与 III 期比较,^e $P<0.05$ 。

3 讨 论

恶性肿瘤严重威胁患者生命健康,且其发病率逐年增加,所以一直备受关注。已有研究发现恶性肿瘤患者普遍存在高凝状态,包括 PT、APTT、TT 的缩短,FIB、D 二聚体、FDP 等水平的升高,这不仅增加了血栓形成的可能性,同时可能影响肿瘤的浸润甚至转移^[9]。其中 FIB 是由肝细胞合成的一种糖蛋白,是血浆中含量最高的凝血蛋白^[10]。有研究证实肿瘤患者术前的血浆 FIB 水平与恶性肿瘤的淋巴结转移、血行转移及临床分期有关,并且可能影响患者的预后^[11]。张瑜等^[12]研究提出,体内高凝状态可能有利于肿瘤的早期筛查和诊断,但仍需结合其他指标如肿瘤标志物等进行综合判断。

CEA 是在结直肠癌诊疗中应用最为广泛的肿瘤标志物,其水平高低与结直肠癌的临床病理特点、分

期等相关,对结直肠癌的早期诊断、治疗及预后具有较高的临床指导意义,但 CEA 在其他恶性肿瘤中的水平也会明显升高,所以单独用于结直肠癌诊断的灵敏度和特异度不高,不能满足临床的要求^[13]。CA242 是一种比 CEA 灵敏度更高的唾液酸化糖类抗原,对结直肠癌的早期诊断更有临床价值,并且可以作为肿瘤不同阶段和组织学来源的评估^[14]。CYFRA21-1 是细胞角蛋白 19 的可溶性片段,常合并其他肿瘤标志物进行恶性肿瘤的诊断、治疗评估及预后判断。颜兵等^[15]研究报道,结直肠癌患者术前检测 CYFRA21-1 可能为临床判断肿瘤分化程度、浸润范围和是否发生转移提供一定参考。因此,联合多种肿瘤标志物检测在一定程度上可以弥补单一指标检测的不足^[16]。

本研究对 200 例结直肠癌患者、100 例结直肠良性病变患者、100 例体检健康者进行凝血功能指标和

肿瘤标志物的检测,结果显示,与结直肠良性病变患者和体检健康者相比,结直肠癌患者的 APTT、APTT-Ratio、TT 水平明显降低,FIB、D 二聚体、FDP 水平明显升高,提示癌症患者更容易出现血液高凝状态;并且结直肠癌患者的 CEA、CA242、CYFRA21-1 水平明显升高,这更有利于这 3 项肿瘤标志物成为结直肠癌的早期筛查与鉴别诊断的佐证。进一步分析结直肠癌患者凝血功能指标和肿瘤标志物的相关性,结果显示,结直肠癌患者的 FIB 水平分别与 CEA、CYFRA21-1 水平呈正相关。结直肠癌患者的凝血功能指标和肿瘤标志物与 TNM 分期的关系结果显示,FIB 水平在原发肿瘤浸润程度(T)、区域淋巴结转移(N)情况中有差异。T4 期的 FIB 水平较 T1 期明显升高,N2 期的 FIB 水平较 N0 期明显升高。因此,FIB 的高水平可能与原发肿瘤的深度浸润和发生区域淋巴结转移有关。肿瘤标志物 CEA、CA242、CYFRA21-1 水平在区域淋巴结转移(N)和远处转移(M)中有差异,而在原发肿瘤浸润程度(T)中无明显差异。N2 期的 CEA、CA242、CYFRA21-1 水平均较 N0 期明显升高,N2 期的 CYFRA21-1 水平较 N1 期也明显升高,并且 N1 期的 CEA 水平也较 N0 期明显升高;M1 期的 CEA、CA242、CYFRA21-1 水平均较 M0 期明显升高。提示肿瘤标志物水平可能会在结直肠癌发生区域淋巴结转移和远处转移的情况下进一步升高。最后,本研究分析结直肠癌患者的凝血功能指标和肿瘤标志物与临床分期的关系,结果显示,FIB 水平在结直肠癌的不同临床分期中有差异,随着临床分期的增加,FIB 水平不断增高,Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期的 FIB 水平较Ⅰ期明显升高;肿瘤标志物 CEA、CA242、CYFRA21-1 水平在不同临床分期中也有差异,随着临床分期的增加,肿瘤标志物的水平也依次增高,Ⅳ期的 CEA、CA242、CYFRA21-1 水平均明显高于Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期。因此,凝血功能指标 FIB 水平和肿瘤标志物 CEA、CA242、CYFRA21-1 水平与结直肠癌的临床分期有关。其中,Ⅰ期是早期,治疗效果最好,分析早期结直肠癌患者同体检健康者、结直肠良性病变患者的凝血功能指标和肿瘤标志物的差异,结果显示,Ⅰ期癌症患者的 FIB、D 二聚体和 CA242 水平较良性病变患者明显升高,因此,检测凝血功能指标和肿瘤标志物可能为区分结直肠早期癌症患者和结直肠良性病变患者提供参考。

综上所述,结直肠癌患者的凝血功能指标和肿瘤标志物水平与其原发肿瘤浸润程度、区域淋巴结转移、远处转移、临床分期等临床病理特征有着密切的关系,并且凝血功能指标和肿瘤标志物存在一定的正相关关系。联合检测恶性肿瘤患者的凝血功能指标和肿瘤标志物虽不能确诊肿瘤,但是可作为除临床表现与病理活检以外对肿瘤的早期筛查诊断与预后判断的有力补充,一方面可以预警肿瘤患者的高凝状态

以备及时采取干预措施;另一方面,由于其与临床病理特征的密切关联,可为临床结直肠癌的早期诊断提供参考。

参考文献

- [1] 许俊峰,盛剑秋. 结直肠癌筛查及其进展[J]. 胃肠病学, 2020,25(1):1-6.
- [2] DONATI M B, LORENZET R. Thrombosis and cancer: 40 years of research[J]. Thromb Res, 2012,129(3):348-352.
- [3] FALANGA A, MARCHETTI M, VIGNOLI A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects [J]. J Thromb Haemost, 2013,11(2):223-233.
- [4] COUSSENS L M, WERB Z. Inflammation and cancer[J]. Nature, 2002,420(6917):860-867.
- [5] 陶华林,李红霞. 肿瘤标志物的研究及临床应用进展[J]. 国外医学(临床生物化学与检验学分册), 2005,26(1):54-56.
- [6] 周峰,何显力,邢金良. 结直肠癌相关肿瘤标志物的最新研究进展[J]. 医学与哲学(临床决策论坛版), 2010,31(4):7-9.
- [7] 王为,周国华. 结直肠癌肿瘤标志物的研究进展[J]. 华南国防医学杂志, 2007,26(6):49-51.
- [8] 贺家勇,王国良,张华彬,等. 恶性肿瘤患者凝血功能相关指标与其临床特征关系的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2015,36(17):2485-2486.
- [9] 任林,齐晓伟,李世超,等. 乳腺癌患者凝血指标与临床病理特征的关系[J]. 第三军医大学学报, 2012,34(21):2184-2187.
- [10] 左麦红. 结直肠癌患者术前检测血浆纤维蛋白原和 D-二聚体水平的临床意义[J]. 中国肛肠病杂志, 2019,39(8):16-17.
- [11] LIANG T M, KAI L M, JUNFENG W M, et al. High preoperative plasma fibrinogen levels are associated with distant metastases and impaired prognosis after curative resection in patients with colorectal cancer[J]. J Surg Oncol, 2010,102(5):428-432.
- [12] 张瑜,杨宁蓉,王锋,等. 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]. 实用癌症杂志, 2012,27(2):165-167.
- [13] 李岩. 合理应用结直肠癌血清肿瘤标志物的临床检测[J]. 中华医学杂志, 2008,88(29):2023-2024.
- [14] 赵明,田爱娟,张宏伟,等. 结直肠癌患者血清 CA19-9、CA242 和 CEA 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2008,21(4):323-324.
- [15] 颜兵,刘辉,游俊浩,等. 肠癌患者 Cyfra21-1 与临床病理参数关系回顾性分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017,24(7):472-476.
- [16] 常俊峰,李明,李虎林,等. 联合检测血清肿瘤标志物在结直肠癌诊断和预后判断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2014,11(8):1082-1083.