

• 论 著 •

凝血功能指标结合肿瘤标志物在肺癌临床分期中的应用研究*

张利改, 吴 宇, 陈 鸣, 何 远[△]

陆军军医大学第一附属医院检验科, 重庆 400038

摘 要:目的 研究凝血功能指标和肿瘤标志物与肺癌临床分期之间的关系,探讨这些指标在肺癌临床分期和预后判断中的价值。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在该院住院治疗的经组织病理学确诊的肺癌患者 148 例作为肺癌组。选取同期在该院体检的健康者 77 例作为对照组,对两组凝血功能指标和肿瘤标志物水平进行比较。结果 与对照组相比,肺癌组的纤维蛋白原(FIB)、细胞角蛋白 19 片段抗原(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平明显升高,凝血酶时间(TT)缩短,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。肺癌组临床分期Ⅳ期与Ⅰ期比较,血小板计数(PLT)、CYFRA21-1、CEA、NSE 水平,凝血酶原时间国际标准化比值(PT-INR)、FIB 水平升高,凝血酶原时间(PT)延长,PT 百分比(PT%)、TT 降低或缩短,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。FIB 与 CYFRA21-1、NSE 和 CEA 均呈正相关($r = 0.32, 0.17, 0.20, P < 0.05$),PT%和 TT 都与 CYFRA21-1 呈负相关($r = -0.29, -0.21, P < 0.05$),PT、PT-INR 和 PLT 与 CYFRA21-1 均呈正相关($r = 0.30, 0.31, 0.18, P < 0.05$),PLT 与 NSE 呈正相关($r = 0.21, P < 0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,凝血功能指标和肿瘤标志物联合检测的曲线下面积(AUC)最大($AUC = 0.90$)。结论 凝血功能指标结合肿瘤标志物可为病情的严重程度和预后评估提供依据。

关键词:肺癌; 临床分期; 凝血功能指标; 肿瘤标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.13.003

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2022)13-1546-06

文献标志码:A

Application of coagulation function indicators combined with tumor markers in clinical staging of lung cancer*

ZHANG Ligai, WU Yu, CHENG Ming, HE Yuan[△]

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

Abstract: Objective To investigate the correlation between coagulation function indicators and tumor markers in lung cancer patients with clinical staging, and the value of these indicators in pathological and prognosis of lung cancer. **Methods** From Jan 2018 to Dec 2019, 148 patients with lung cancer who were diagnosed by histopathology in our hospital were enrolled as the lung cancer group, meanwhile, 77 healthy people who underwent healthy examination were enrolled as the control group. The coagulation function indicators and tumor markers of the two groups were measured and compared. **Results** Compared with the control group, the levels of FIB, CYFRA21-1, NSE and CEA in the lung cancer group significantly increased ($P < 0.05$), while the TT significantly became shorter ($P < 0.05$). Analysis of clinical staging results in the lung cancer group showed that PLT, CYFRA21-1, CEA, NSE, PT, PT-INR and FIB significantly increased in stage Ⅳ compared with stage Ⅰ ($P < 0.05$), while PT% and TT significantly decreased ($P < 0.05$). FIB level was positively correlated with CYFRA21-1, NSE and CEA ($r = 0.32, 0.17, 0.20, P < 0.05$), respectively. PT% and TT levels were negatively correlated with CYFRA21-1 ($r = -0.29, -0.21, P < 0.05$), respectively. PT, PT-INR and PLT levels were positively correlated with CYFRA21-1 ($r = 0.30, 0.31, 0.18, P < 0.05$), respectively. PLT was positively correlated with NSE ($r = 0.21, P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the combined detection of coagulation function indicators and tumor markers had the largest AUC ($AUC = 0.90$). **Conclusion** The coagulation function indicators combined with tumor markers can provide favorable evidence

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81972027)。

作者简介:张利改,女,主管技师,主要从事感染免疫和肿瘤免疫相关研究。 [△] 通信作者, E-mail:hy1024@qq.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220607.1011.002.html\(2022-06-08\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220607.1011.002.html(2022-06-08))

for the severity and prognosis assessment of the disease.

Key words: lung cancer; clinical stage; coagulation function; tumor markers

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,《全球癌症报告》显示^[1],肺癌是位于全球癌症新发病例第二位,死亡病例第一位的恶性肿瘤。肺癌起病隐匿,疗效不好,预后不佳。早发现、早诊断、早治疗是提高患者生存率的有效手段。癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段抗原(CYFRA21-1)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)是肺癌检测常用的生物学指标,在肿瘤的筛查、诊断、疗效观察和预后评估方面,均有着重要的临床作用^[2]。但单一肿瘤标志物灵敏度和特异度均不高,需要联合检测来提高诊断效能^[3]。

恶性肿瘤和血栓形成关系密切^[4]。越来越多的研究显示,恶性肿瘤的首发迹象是凝血功能异常,90%以上的肿瘤患者存在凝血异常,处于高凝状态有利于肿瘤的进一步发展^[5-6]。静脉血栓栓塞症是癌症患者非癌症死亡的第二位的原因^[7],在肺癌患者中发病率较高^[8]。凝血功能指标纤维蛋白原(FIB)和血小板计数(PLT)与肿瘤转移密切相关,是预后不佳的危险因子^[9-12]。关于肺癌凝血功能指标变化的研究较多,但关于凝血功能指标结合肿瘤标志物检测在肺癌分期中应用的研究相对较少。本研究拟对不同临床分期的肺癌患者和健康体检者的凝血功能指标进行分析,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)、FIB 和凝血酶时间(TT),以及肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1 和 NSE,比较不同组间这些指标的差异并分析其与肺癌分期的相关性,探讨这些指标在肺癌的临床分期和判断预后中的价值,为肺癌的早期诊断、疗效观察、预后评估提供参考。

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 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在本院住院治疗的经组织病理学确诊的肺癌患者 148 例作为肺癌组:男 86 例、女 62 例,年龄(58.28 ± 11.98)岁。选取同期在本院健康体检者 77 例作为对照组:男 42 例、女 35 例,年龄(54.22 ± 12.32)岁。两组年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)患者均符合国际肺癌研究学会《国际肺癌 TNM 分期标准》第 8 版制定的关于肺癌的诊断标准;(2)无其他恶性肿瘤病史。排除标准:(1)有凝血功能异常疾病史;(2)心、肝、肾等重要脏器功能异常者;(3)近期有严重感染、创伤或手术史;(4)近期使用过抗凝或止血药物。

1.2 仪器与试剂 全自动血液常规分析仪及其配套试剂(Sysmex 公司,XN-1000 型);全自动凝血分析仪及其配套试剂(Sysmex 公司,CS5100 型);全自动化学发光免疫分析系统及其配套试剂(Tesmi 公司,F3999 型)。检测均严格按照仪器和试剂说明书进行操作。

1.3 方法 纳入研究者均于清晨抽取空腹静脉血,并在 2 h 内测定 PLT、PT、PT-INR、PT%、APTT、APTT-Ratio、FIB、TT、CEA、CYFRA21-1、NSE 水平。比较肺癌组和对照组间上述指标间的差异,同时对男、女肺癌患者间这些指标的差异进行比较。各指标正常参考范围如下,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,PLT ($125 \sim 350$) $\times 10^9$ /L,CEA 0~5 ng/mL,CYFRA21-1 0~5 μ g/L,NSE 0~25 ng/mL。根据《最新国际肺癌 TNM 分期标准》^[13]对纳入研究的肺癌患者进行分期:T 分期(原发肿瘤的大小及浸润程度)、N 分期(区域淋巴结转移情况)、M 分期(远处转移器官转移情况)。将不同分期的肺癌患者进行分组,比较不同分期对凝血功能指标和肿瘤标志物的影响。

1.4 统计学处理 使用 SPSS20.0 软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q)$]表示。正态分布且方差齐的连续性资料两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;非正态分布或方差不齐的连续性资料,两组间比较采用 Wilcoxon 独立秩和检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。使用 Spearman 相关进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,并计算曲线下面积(AUC)、灵敏度和特异度。

2 结果

2.1 肺癌组和对照组凝血功能指标和肿瘤标志物比较 与对照组比较,肺癌组 FIB、CYFRA21-1、CEA、NSE 水平明显升高($P < 0.05$),TT 明显缩短($P < 0.05$);两组间其他指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 凝血功能指标和肿瘤标志物单项或联合检测诊断肺癌的临床价值 对 CYFRA21-1、CEA、NSE、FIB 及 TT 进行 ROC 曲线分析:单项检测中 CYFRA21-1 和 NSE 的特异度(分别为 0.95、0.97)均较高,TT 的灵敏度(0.87)最高。CEA 的 AUC(0.75)最大,TT

的 AUC(0.70)略低于 CEA。与单项检测相比,3 项肿瘤标志物(CYFRA21-1+CEA+NSE)联合检测的 AUC 和 Youden 指数大于单项指标;3 项肿瘤标志物和凝血功能指标(3 项肿瘤标志物+FIB+TT)联合检测的 AUC 和 Youden 指数最大,用于肺癌检测的临床效能最佳。见表 2、图 1。

表 1 肺癌组与对照组凝血功能指标和肿瘤标志物的比较[M(Q)]

检测指标	对照组(n=77)	肺癌组(n=148)	P
CYFRA21-1(μg/L)	2.01(1.44)	2.96(3.58)	<0.001
CEA(ng/mL)	1.49(1.05)	3.00(6.91)	<0.001
NSE(ng/mL)	15.71(6.20)	16.85(7.67)	<0.001
PT(s)	10.70(0.80)	10.75(1.23)	0.544
PT-INR	0.94(0.10)	0.93(0.11)	0.120
PT%	97.60(19.60)	102.10(26.48)	0.060
APTT(s)	27.00(2.90)	26.85(3.53)	0.338
APTT-Ratio	1.01(0.11)	1.01(0.13)	0.588
FIB(g/L)	2.51(0.67)	2.96(1.62)	<0.001
TT(s)	17.20(2.30)	16.40(1.30)	<0.001
PLT(×10 ⁹ /L)	187.00(80.00)	213.50(92.75)	0.109

表 2 肺癌组凝血功能指标和肿瘤标志物单项或联合检测诊断肺癌的临床价值

检测指标	AUC	灵敏度	特异度	Youden 指数
CYFRA21-1	0.68	0.39	0.95	0.34
CEA	0.75	0.69	0.75	0.44
NSE	0.62	0.27	0.97	0.24
FIB	0.67	0.43	0.89	0.32
TT	0.70	0.87	0.44	0.31
CYFRA21-1+CEA+NSE	0.80	0.66	0.84	0.50
3 项肿瘤标志物+FIB+TT	0.85	0.74	0.83	0.57

2.3 不同性别肺癌患者凝血功能指标和肿瘤标志物的比较 男性肺癌患者 APTT、APTT-Ratio、FIB 水平长于或高于女性患者(P<0.05);男、女之间其他指标比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表 3。

表 4 不同 T 分期凝血功能指标和肿瘤标志物的比较[$\bar{x}\pm s$ 或 M(Q)]

检测指标	T1 期(n=67)	T2 期(n=45)	T3 期(n=15)	T4 期(n=21)	P
CYFRA21-1(μg/L)	2.30(2.10)	3.89(4.04)	6.45(6.85) ^a	3.62(14.33) ^a	<0.001
CEA(ng/mL)	2.44(3.46)	3.69(10.97)	3.60(7.04)	3.16(8.27)	0.141
NSE(ng/mL)	15.60(5.30)	17.50(8.00)	17.20(6.00)	21.80(14.00) ^{abc}	<0.001
PT(s)	10.64±0.72	10.94±0.86	11.51±0.93 ^a	11.25±0.95 ^a	<0.001
PT-INR	0.91±0.06	0.94±0.08	0.99±0.08 ^a	0.97±0.09 ^a	<0.001
PT%	108.21±17.04	102.41±19.08	92.43±15.21 ^a	97.66±16.62 ^a	0.005
APTT(s)	26.81±2.76	26.92±3.61	29.51±2.73 ^a	28.38±4.84	0.017

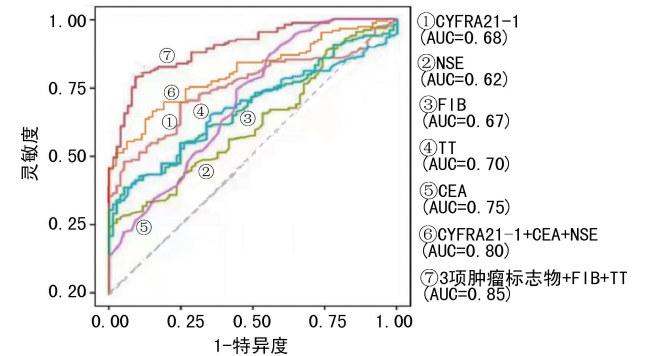


图 1 肺癌组凝血功能指标和肿瘤标志物单项或联合检测诊断的 ROC 曲线图

2.4 不同 TNM 分期肺癌患者间凝血功能指标和肿瘤标志物比较 T4 期与 T1 期患者比较,PLT、CYFRA21-1、NSE、PT-INR、PT、FIB 明显增高或延长(P<0.05),PT%、TT 降低或缩短(P<0.05),见表 4。N3 期与 N0 期患者比较,PLT、CYFRA21-1、CEA、NSE、PT、PT-INR、FIB 明显增高或延长(P<0.05),PT%、TT 明显降低或缩短(P<0.05),见表 5。M1 期与 M0 期患者比较,PLT、CYFRA21-1、CEA、NSE、PT、PT-INR、FIB 明显增高或延长(P<0.05),PT%、TT 明显降低或缩短(P<0.05),见表 6。

表 3 不同性别肺癌患者凝血功能指标和肿瘤标志物的比较[$\bar{x}\pm s$ 或 M(Q)]

检测指标	男性(n=86)	女性(n=62)	P
CYFRA21-1(μg/L)	3.31(3.31)	2.42(4.08)	0.115
CEA(ng/mL)	2.93(6.87)	3.09(6.74)	0.916
NSE(ng/mL)	17.10(7.25)	16.45(8.33)	0.699
PT(s)	10.96±0.81	10.83±0.94	0.397
PT-INR	0.94±0.07	0.93±0.08	0.358
PT%	99.10(17.83)	105.95(31.05)	0.233
APTT(s)	27.88±3.14	26.59±3.78	0.025
APTT-Ratio	1.05±0.12	0.90±0.14	0.022
FIB(g/L)	3.10(1.70)	2.78(1.34)	0.047
TT(s)	16.39±0.97	16.44±0.92	0.751
PLT(×10 ⁹ /L)	218.50(94.75)	205.00(76.50)	0.059

续表 4不同 T 分期凝血功能指标和肿瘤标志物的比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(Q)$]

检测指标	T1 期($n=67$)	T2 期($n=45$)	T3 期($n=15$)	T4 期($n=21$)	P
APTT-Ratio	1.01±0.10	1.01±0.14	1.12±0.10 ^{ab}	1.07±0.19	0.007
FIB(g/L)	2.57(1.07)	2.97(1.26)	4.32(1.37) ^a	4.15(1.83) ^a	<0.001
TT(s)	16.65±0.92	16.28±0.98	15.99±0.83 ^a	16.21±0.90	0.029
PLT($\times 10^9/L$)	194.00(75.50)	213.00(59.00)	265.00(149.50) ^a	271.00(115.00) ^{ab}	<0.001

注:与 T1 期比较,^a $P<0.05$;与 T2 期相比,^b $P<0.05$;与 T3 期相比,^c $P<0.05$ 。

表 5不同 N 分期患者凝血功能指标和肿瘤标志物志物的比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(Q)$]

检测指标	N0 期($n=76$)	N1 期($n=17$)	N2 期($n=31$)	N3 期($n=24$)	P
CYFRA21-1($\mu\text{g/L}$)	2.29(1.74)	4.82(4.52) ^a	3.89(6.35) ^a	7.27(13.41) ^{abc}	<0.001
CEA(ng/mL)	2.38(2.17)	4.35(6.56)	6.11(17.80) ^a	8.53(16.37) ^{ab}	<0.001
NSE(ng/mL)	15.40(6.90)	17.50(4.90)	18.20(5.85)	21.05(11.63) ^a	0.002
PT(s)	10.73±0.80	10.88±0.97	10.98±0.81	11.38±0.91 ^a	0.011
PT-INR	0.92±0.07	0.94±0.09	0.95±0.07	0.98±0.08 ^a	0.006
PT%	106.77±17.86	105.70±19.52	100.56±17.64	94.47±15.55 ^a	0.021
APTT(s)	27.15±3.12	28.02±4.04	26.69±2.62	28.27±4.80	0.301
APTT-Ratio	1.02±0.12	1.05±0.15	1.00±0.10	1.07±0.18	0.198
FIB(g/L)	2.69(1.08)	3.07(1.78)	3.29(1.42)	4.30(1.83) ^a	<0.001
TT(s)	16.60(1.30)	15.60(1.60)	16.30(0.85)	15.95(1.85) ^a	0.049
PLT($\times 10^9/L$)	199.20±75.47	224.18±84.76	236.32±82.56	281.92±105.49 ^a	<0.001

注:与 N0 期比较,^a $P<0.05$;与 N1 期比较,^b $P<0.05$;与 N2 期比较,^c $P<0.05$ 。

表 6不同 M 分期患者凝血功能指标和肿瘤标志物的比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(Q)$]

检测指标	M0 期($n=108$)	M1 期($n=40$)	P
CYFRA21-1($\mu\text{g/L}$)	2.63(3.05)	4.42(5.59)	0.005
CEA(ng/mL)	2.52(2.97)	9.13(36.83)	<0.001
NSE(ng/mL)	16.25(6.73)	18.95(11.95)	0.009
PT(s)	10.78±0.81	11.24±0.93	0.004
PT-INR	0.92(0.08)	0.97(0.13)	0.009
PT%	105.59±18.07	97.31±16.86	0.013
APTT(s)	26.95(3.30)	26.65(4.33)	0.580
APTT-Ratio	1.01(0.12)	1.00(0.18)	0.666
FIB(g/L)	2.78(1.16)	3.68(1.77)	<0.001
TT(s)	16.60(1.23)	16.05(1.85)	0.009
PLT($\times 10^9/L$)	211.10±81.64	256.08±96.37	0.005

2.5 不同临床分期患者肺癌凝血功能和肿瘤标志物比较 I 期肺癌患者 CEA 水平较对照组明显增高($P<0.05$),TT 较对照组明显缩短($P<0.05$)。Ⅳ期与 I 期相比 PLT、CYFRA21-1、CEA、NSE、PT、PT-INR、FIB 明显升高或延长($P<0.05$),PT%和 TT 明显降低($P<0.05$)。见表 7。

2.6 肺癌患者凝血功能指标和肿瘤标志物的相关性分析 肺癌患者的 8 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:FIB 与 CYFRA21-1、NSE 和 CEA 均呈正相关($r=0.32、0.17、0.20,P<0.05$),PT%和 TT 与 CYFRA21-1 均呈负相关($r=-0.29、-0.21,P<0.05$),PT、PT-INR 和 PLT 与 CYFRA21-1 均呈正相关($r=0.30、0.31、0.18,P<0.05$),PLT 与 NSE 呈正相关($r=0.21,P<0.05$),其余指标之间不存在相关性($P>0.05$)。

表 7不同临床分期患者凝血功能指标和肿瘤标志物志物的比较

检测指标	I 期($n=53$)	Ⅱ 期($n=18$)	Ⅲ 期($n=37$)	Ⅳ 期($n=40$)	对照组($n=77$)	P
CYFRA21-1($\mu\text{g/L}$)	2.28(1.48)	2.40(4.54) ^a	4.29(4.45) ^{ab}	4.42(5.59) ^{ab}	2.01(1.44)	<0.001
CEA(ng/mL)	2.21(2.11) ^a	2.73(2.56) ^a	4.43(8.82) ^a	9.13(36.83) ^{ab}	1.49(1.05)	<0.001
NSE(ng/mL)	15.30(6.10)	17.00(8.03)	17.20(4.50) ^a	18.95(11.95) ^a	15.71(6.20)	<0.001
PT(s)	10.50(0.90)	10.85(1.03)	10.90(1.00)	11.30(1.53) ^{ab}	10.70(0.80)	0.011
PT-INR	0.90(0.08)	0.94(0.09)	0.94(0.09)	0.97(0.13) ^{ab}	0.94(0.10)	0.005

续表 7 不同临床分期患者凝血功能指标和肿瘤标志物志物的比较

检测指标	I 期(<i>n</i> = 53)	II 期(<i>n</i> = 18)	III 期(<i>n</i> = 37)	IV 期(<i>n</i> = 40)	对照组(<i>n</i> = 77)	<i>P</i>
PT%	106.10(21.30)	99.70(18.38)	99.10(21.70)	92.05(25.03) ^{ab}	97.60(19.60)	0.004
APTT(s)	26.60(2.70)	27.05(4.90)	27.20(3.20)	26.65(4.33)	27.00(2.90)	0.843
APTT-Ratio	1.00(0.10)	1.02(0.22)	1.02(0.11)	1.00(0.18)	1.01(0.11)	0.933
FIB(g/L)	2.46(0.72)	3.09(1.29) ^a	3.19(1.66) ^a	3.68(1.77) ^a	2.51(0.67)	<0.001
TT(s)	16.80(1.10) ^a	16.20(1.15) ^a	16.30(1.20) ^a	16.05(1.85) ^{ab}	17.20(2.30)	<0.001
PLT(×10 ⁹ /L)	179.42±67.88	199.72±81.90	256.92±86.07 ^{ab}	256.08±96.37 ^{ab}	202.75±63.60	<0.001

注：与对照组比较，^a*P* < 0.05；与 I 期比较，^b*P* < 0.05。

3 结 论

恶性肿瘤患者易出现凝血功能异常，主要表现为高凝状态。静脉血栓形成是恶性肿瘤患者主要的死因和并发症之一，高凝状态与肿瘤的发展和转移密切相关^[14-15]。在相关研究中发现，肺癌分期是肺癌患者发生静脉血栓栓塞症的危险因素之一，肺癌晚期患者发生静脉血栓栓塞症的风险较高^[16]。

机体的止凝血过程与血小板密切相关。血小板不但可以通过黏附、释放和聚集机制直接参与止血过程，并且血小板膜表面磷脂为凝血反应提供了场所，在凝血过程的多个环节发挥重要作用，在恶性肿瘤的静脉血栓形成过程中也扮演重要角色。血小板和 FIB 通过与肿瘤细胞的相互作用，促进肿瘤发展，促使肿瘤细胞发生转移^[17]。肿瘤细胞可直接激活血小板或是通过内皮细胞间接激活血小板，增强血栓的形成，与肿瘤的预后密切相关^[18]。

本研究显示，与对照组相比，肺癌患者 FIB 水平明显增高，TT 明显缩短。不同临床分期肺癌患者，IV 期与 I、II 期相比 FIB 水平和 PLT 明显增高，TT 明显缩短，PT 明显延长。不同 TNM 分期的肺癌患者的 T4 期、N3 期、M1 期与 T1 期、N0 期、M0 期相比，FIB 水平、PLT 增高，PT 延长，TT 明显缩短。该研究结果提示，肺癌患者凝血功能存在异常，PT 延长反映了肺癌患者体内凝血、抗凝与纤溶系统的平衡被打破，凝血因子生成障碍或是消耗增多；PLT 增多，FIB 水平增高，TT 缩短，说明患者处于高凝状态；并且凝血功能指标的异常与肺癌的分期及肺癌肿瘤的大小和浸润程度、淋巴结的转移状况及远端转移的情况有关，分期越靠后，高凝状态越明显，血栓栓塞发生的概率就越高。随着病程的不断进展，高凝状态的持续，有发生弥散性血管内凝血(DIC)的风险，与肺癌患者的预后密切相关。与对照组相比，II 期肺癌的 FIB 水平明显增高，I 期肺癌 TT 明显缩短，对肺癌的早期诊断有指导意义。FIB 水平和 PLT 在肺癌患者中明显升高，与临床分期相关，分期越靠后，FIB 水平和 PLT 升高越明显，这与相关研究报道^[19]是一致的。另外，本研究发现与对照组相比，TT 在肺癌患者中明

显缩短，与临床分期相关，IV 期明显低于 I 期，而且 TT 用于肺癌诊断的 AUC 和灵敏度均较高，这说明 TT 可以作为判断肺癌严重程度的一个有效的辅助指标，并且男性患者的 APTT、APTT-Ratio、FIB 水平均比女性患者明显增高或延长，说明男性肺癌患者更容易发生凝血异常，发生血栓性栓塞的概率更高。

肿瘤标志物可广泛用于恶性肿瘤的筛查和早期诊断，尤其是肿瘤标志物的联合检测，能有效提高早期癌症诊断的特异度和灵敏度。CEA 作为用于肺癌诊断最广泛的肿瘤标志物之一，在肺癌的病情监测和疗效评价方面有重要价值。CYFRA21-1 主要来源于上皮肿瘤组织，是诊断非小细胞肺癌，尤其是鳞癌灵敏度较高的肿瘤标志物^[20-22]；NSE 存在于神经组织和神经内分泌组织中，在小细胞肺癌血液中高表达，主要用于小细胞肺癌的预后评估和复发监视。

本研究结果显示，肺癌组的 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平明显增高。不同临床分期肺癌患者：I、II 期肺癌患者 CEA 和 CYFRA21-1 明显高于对照组，IV 期与 I 期相比 NSE、CEA、CYFRA21-1 明显增高。不同 TNM 分期的肺癌患者：N3 期患者的 NSE 和 CYFRA21-1 明显高于 N0 期患者；M1 期患者 NSE、CEA、CYFRA21-1 水平明显高于 M0 期患者，T4 期患者 NSE 水平明显高于 T1、T2 期患者，T3、T4 期患者的 CYFRA21-1 水平明显高于 T1 期患者。本研究结果提示，检测肿瘤标志物不但可以早期发现肿瘤，而且由于肿瘤标志物的水平与肿瘤的浸润程度的提高、淋巴结转移和远端转移的关系密切，故也可以用于协助判断肺癌患者病情的严重程度。此外，FIB、PT、PT-INR 和 PLT 与 CYFRA21-1 呈正相关，PT% 和 TT 均与 CYFRA21-1 呈负相关，说明 CYFRA21-1 水平越高，肺癌患者越是呈高凝状态，检测 CYFRA21-1 对肺癌的预后判断有重要临床意义。根据 ROC 曲线分析，与单个肿瘤标志物相比，3 项肿瘤标志物的联合检测用于肺癌的临床诊断效能有所提高，并且与凝血功能指标的联合可以进一步增大 AUC 和 Youden 指数，用于肺癌的临床诊断效能是最高的。联合检测肿瘤标志物和凝血功能指标对于肺癌的早

发现和早诊断有比较重要的临床价值。

综上所述,肺癌患者的凝血功能指标和肿瘤标志物的水平与肺癌的临床分期、原发肿瘤的大小及浸润程度、淋巴结转移及远端转移关系密切,并且凝血功能指标和肿瘤标志物之间存在一定的相关性。凝血功能指标和肿瘤标志物联合检测,可以作为 CT 检查和病理活检的补充检查,不仅有利于肺癌的早期诊断,还可以发现肺癌患者的异常高凝状态,及早进行干预避免 DIC 的发生,另一方面可以更好地评估肺癌患者的病情严重程度及预后,以便对患者实施分层管理。

参考文献

- [1] World Health Organization. World cancer report 2020 [R]. Geneva: WHO, 2020.
- [2] 支修益,姚舒洋. 肿瘤标志物在肺癌患者管理中的研究进展[J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(6): 986-991.
- [3] 张婷,向波,林勇平. 肿瘤标志物联合检测在肺癌辅助诊断中的预测价值[J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(6): 786-791.
- [4] WANG T F, BILLET H H, CONNORS J M, et al. Approach to cancer-associated thrombosis: challenging situations and knowledge gaps[J]. *Oncologist*, 2021, 26(1): e17-e23.
- [5] CAMPELLO E, ILICH A, SIMIONI P, et al. The relationship between pancreatic cancer and hypercoagulability: a comprehensive review on epidemiological and biological issues[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(5): 359-371.
- [6] FRERE C, BOURNET B, BENZIDIA I, et al. Venous thromboembolism and pancreatic cancer[J]. *J Med Vasc*, 2018, 43(4): 246-254.
- [7] EOIN D, ALOK A K. Cancer and venous thromboembolic disease: a review[J]. *Oncologist*, 2017, 22(2): 199-207.
- [8] TAKAHITO S, SUSUMU F, SHOUTA I, et al. Venous thromboembolism in patents with lung cancer[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26: 1-5
- [9] 彭超,全建峰. 凝血主要因素与恶性肿瘤相关性的研究进展[J]. *中国临床研究*, 2021, 34(2): 243-247.
- [10] 牛玲玲,沈迪. 胃癌患者凝血指标变化的临床意义[J]. *基础医学与临床*, 2019, 39(6): 877- 880.
- [11] 张学振,陈国荣,君艳. 食管鳞癌患者凝血指标与临床病

理特征的关系[J]. *山东医药*, 2017, 57(22): 15-18.

- [12] ZHANG Y, LIU N, LIU C, et al. high fibrinogen and platelets correlate with poor survival in gastric cancer patients[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2020, 50(4): 457-462.
- [13] 杨龙海,叶波,魏星,等. 最新国际肺癌 TNM 分期标准(第 8 版)修订稿解读[J]. *中国医刊*, 2016, 51(9): 22-25.
- [14] QI Y, FU J. Research on the coagulation function changes in non small cell lung cancer patients and analysis of their correlation with metastasis and survival[J]. *J BUON*, 2017, 22(2): 462-467.
- [15] HAMMOUDA A, SOUILAH S, FERHAT-HAMIDA M Y, et al. Activation of coagulation in patients with lung cancer[J]. *Ann Biol Clin(Paris)*, 2019, 77(3): 272-280.
- [16] GEROTZIAFAS G T, TAHER A, ABDEL-RAZEQ H, et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective COMPASS-cancer-associated thrombosis study[J]. *Oncologist*, 2017, 22(10): 1222-1231.
- [17] 马伟达,王树生,金正贤,等. 老年胃癌患者凝血指标、血小板计数变化与肿瘤侵犯深度、分期及淋巴结、血行转移的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(21): 6022-6023.
- [18] BRAUN A, ANDERS H J, GUDERMANN T, et al. Platelet-cancer interplay: molecular mechanisms and new therapeutic avenues [J]. *Front Onco*, 2021, 11 (7): 665534.
- [19] 王珊珊,王巍伟,潘磊,等. 肺癌患者凝血功能变化及其临床意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(10): 1637-1641.
- [20] LI Y, LIX, SHI G, et al. Application value of joint detection of serum marker CYFRA21-1, NSE, CEA, CA19-9, CA125, SCC in diagnosis of lung cancer[J]. *Acta Med*, 2016, 32(1): 1671-1674.
- [21] DAL BELLO M G, FILIBERTI R A, ALAMA A, et al. The role of CEA, CYFRA21-1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 74.
- [22] FU L, WANG R, YIN L, et al. CYFRA21-1 tests in the diagnosis of non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *Int J Biol Markers*, 2019, 34(3): 251-261.

(收稿日期: 2021-09-12 修回日期: 2022-01-28)

(上接第 1545 页)

小细胞肺癌患者循环肿瘤细胞与临床病理特征的关系[J]. *诊断病理学杂志*, 2018, 25(4): 281-284.

- [16] 张娜贤,孙新超,丁旭萌,等. 外周血循环肿瘤细胞在乳腺癌中的表达意义[J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(7): 1170-1173.
- [17] TAN M H, ZHONG Z G, CHEN P L, et al. The prognostic values of circulating tumor cells in lung carcinoma: an

analysis on 98 Chinese patients[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 8833-8840.

- [18] ZHENG J, YE X, LIU Y, et al. The combination of CTCs and CEA can help guide the management of patients with SPNs suspected of being lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 106.

(收稿日期: 2021-09-12 修回日期: 2022-01-28)