

引用本文:解宝泉,王立民,张静华.血浆纤维蛋白原与血清细胞角蛋白19片段联合检测在肺栓塞合并肺鳞癌中的临床意义[J].安徽医药,2021,25(5):914-916.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.05.016.

◇临床医学◇



血浆纤维蛋白原与血清细胞角蛋白19片段联合检测 在肺栓塞合并肺鳞癌中的临床意义

解宝泉¹,王立民¹,张静华²

作者单位:¹华北理工大学附属医院呼吸内科,河北 唐山 063000;²唐山市路北区果园乡卫生院超声科,河北 唐山 063000

基金项目:河北省2018年度医学科学研究重点课题(20180781)

摘要: **目的** 探讨血浆纤维蛋白原(FIB)与血清细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)联合检测在肺栓塞合并肺鳞癌病人中的临床意义。**方法** 选取2017年1月至2018年10月华北理工大学附属医院收治的肺栓塞病人150例,分为两组,经活检或手术组织病理证实发生肺鳞癌30例为肿瘤组,未发生肺鳞癌120例为对照组。比较两组入院时血浆FIB及血清CYFRA21-1水平。**结果** 两组FIB及CYFRA21-1水平比较,肿瘤组FIB(5.48 ± 2.34)g/L及CYFRA21-1(8.68 ± 3.25)ng/mL均明显高于对照组FIB(3.58 ± 1.40)g/L及CYFRA21-1(2.64 ± 1.53)ng/mL,差异有统计学意义($P < 0.05$);肿瘤组阳性检出率FIB(63%)及CYFRA21-1(83%)明显高于对照组阳性检出率FIB(16%)及CYFRA21-1(20%),差异有统计学意义($P < 0.05$);肿瘤组FIB及CYFRA21-1水平呈正相关($r = 0.274, P < 0.01$)。**结论** 对肺栓塞合并肺鳞癌病人联合检测FIB及CYFRA21-1水平具有指导诊断意义。

关键词: 肺栓塞; 肺肿瘤; 纤维蛋白原; 角蛋白细胞

Clinical significance of combined detection of FIB and CYFRA21-1 in patients with squamous cell carcinoma and pulmonary embolism

XIE Baoquan¹, WANG Limin¹, ZHANG Jinghua²

*Author Affiliation:*¹Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of North China University of Technology, Tangshan, Hebei 063000, China;²Department of Ultrasound, Guoyuan Township Health Center, Lubei District, Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of combined detection of FIB and CYFRA21-1 in patients with pulmonary embolism and pulmonary squamous cell carcinoma. **Methods** 150 patients with pulmonary embolism were divided into two groups in Affiliated Hospital of North China University of Technology from January 2017 to October 2018. 30 patients with pulmonary squamous cell carcinoma were tumor group, and 120 patients without pulmonary squamous cell carcinoma were control group. **Results** The levels of FIB and CYFRA21-1 in tumor group (5.48 ± 2.34) g/L and CYFRA21-1 (8.68 ± 3.25) ng/mL were significantly higher than those in control group (3.58 ± 1.40) g/L and CYFRA21-1 (2.64 ± 1.53) ng/mL. The difference was statistically significant ($P < 0.05$); the positive detection rates of FIB (63%) and CYFRA21-1 (83%) in the tumor group were significantly higher than those in the control group (16%) and CYFRA21-1 (20%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the levels of FIB and CYFRA21-1 in the tumor group were positively correlated ($r = 0.274, P < 0.01$). **Conclusion** The combined detection of FIB and CYFRA21-1 levels in patients with pulmonary embolism with pulmonary squamous cell carcinoma complicated has guiding diagnostic significance.

Key words: Pulmonary embolism; Lung neoplasms; Fibrinogen; Keratinocytes

肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism PTE)是指血栓阻塞肺动脉或其分支血管而造成相关缺血性病变^[1],且其栓子成分主要以血栓为主,但是否存在其他成分,如癌栓等目前仍是急需我们进一步探讨研究。据统计,肺癌仍均位居全球肿瘤发病率和致死率之首位^[2],而且其发生率仍逐年增高^[3]。恶性肿瘤与静脉血栓性疾病存在一定密不可分的联系^[4],尤其是肺癌病人,更是存在着严重的凝血机制代谢紊乱以及深静脉血栓形成的极高风

险^[5],有人认为,血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平升高与多种恶性肿瘤预后不良同样存在一定关联性^[6]。大部分研究显示,细胞角蛋白19片段(cytokeratin 19 fragments, CYFRA21-1)做为血清肿瘤标记物检测方法之一,具有检测方便、快捷诊断以及无创性等优势^[7],但是肿瘤标志物水平与凝血功能变化之间的关系研究目前开展仍较少,本课题着手研究肺栓塞合并肺鳞癌病人中的凝血机制障碍与肿瘤标记物之间关系,以期临床提供辅助诊断的

指导意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2017年1月至2018年10月就診于华北理工大学附属医院呼吸科且符合纳入及排除标准的肺栓塞病人150例,分为两组,经活检或手术组织病理证实发生肺鳞癌30例为肿瘤组,未发生肺鳞癌120例为对照组。肿瘤组男16例,女14例,年龄(60.48 ± 4.37)岁;对照组男68例,女52例,年龄(63.63 ± 4.82)岁。两组病人性别、年龄、体质量比较,均差异无统计学意义。本研究经华北理工大学附属医院伦理委员会批准文号:(2018)伦审(36)号,并获得病人本人或近亲属签署知情同意书。

1.2 纳入标准 (1)肺栓塞诊断中华医学会呼吸病学分会制定的标准^[1];(2)肺鳞癌病人均取得病理学诊断金标准;(3)无遗传性或获得性危险因素。

1.3 排除标准 (1)临床拟诊恶性肿瘤,但无组织病理学、细胞学支持者;(2)确诊肺栓塞前已证实存在活动期恶性肿瘤者;(3)临床资料不完整、重复住院者。

1.4 治疗方法 所有病人入院后均给予低分子肝素皮下注射,出院后口服华法林抗凝。

1.5 观察指标 所有研究对象分别于入院后开始抗凝治疗前采集空腹静脉血4 mL后待检。其中FIB用0.109 mol/L枸橼酸钠与血液1:9抗凝,3 000 r/min离心10 min后取血浆检测;CYFRA21-1经3 000 r/min离心10 min后取血清检测。纤维蛋白原采用Clauss法;CYFRA21-1采用电化学发光免疫法检测。各指标正常范围:FIB:2.0~4.0 g/L, CYFRA21-1:0.1~3.3 ng/mL。

1.6 统计学方法 应用SPSS19.0软件进行统计分析,所得数据进行正态性和方差齐性检验,各组数据均符合正态分布,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。FIB与CYFRA21-1的相互关系采用直线相关分析法。

2 结果

2.1 两组一般情况比较 两组病人性别、年龄、体质量指数比较,均差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 两组FIB与CYFRA21-1阳性率比较 肿瘤

表1 肺栓塞150例一般情况比较

组别	例数	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量/(kg, $\bar{x} \pm s$)
对照组	120	68/52	63.63 ± 4.82	65.75 ± 2.81
肿瘤组	30	16/14	60.48 ± 4.37	62.56 ± 1.26
$t(\chi^2)$ 值		(0.463)	1.284	1.425
P 值		0.474	1.202	1.316

组FIB与CYFRA21-1阳性率明显高于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 血浆纤维蛋白原(FIB)与血清细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)在肺栓塞病人中阳性检出率比较

组别	例数	FIB	CYFRA21-1
对照组	120	20(16.0)	25(20.0)
肿瘤组	30	19(63.0)	25(83.0)
χ^2 值		8.734	6.826
P 值		0.000	0.000

2.3 两组FIB与CYFRA21-1水平比较 两组在入院后抗凝治疗前检测FIB水平与CYFRA21-1水平,肿瘤组均明显高于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表3 肺栓塞150例血浆纤维蛋白原(FIB)与血清细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)表达水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	FIB	CYFRA21-1
对照组	120	3.58 ± 1.40	2.64 ± 1.53
肿瘤组	30	5.48 ± 2.34	8.68 ± 3.25
t 值		2.371	5.625
P 值		0.000	0.000

2.4 肿瘤组FIB水平与CYFRA21-1水平相关性研究 FIB水平与CYFRA21-1水平呈正相关($P < 0.01$),相关因子 r 为0.274。见图1。

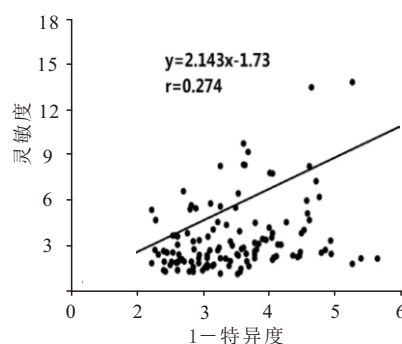


图1 肿瘤组血浆纤维蛋白原(FIB)与血清细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)表达水平相关性

3 讨论

有研究显示,大部分的恶性肿瘤病人体内都存在凝血功能的活化和异常^[8],一旦频繁激活恶性肿瘤病人中的凝血及纤溶系统,则显著增加肿瘤细胞的侵袭、转移甚至持续恶化的风险性^[9],肺癌病人其癌细胞通过激活单核细胞,以及间接激活凝血系统,或者通过分泌血管生长因子增加微血管管壁的通透性,形成血液高凝状态,甚至在治疗过程中,如果接受手术或化疗等干预手段,血管内皮因子受损伤后则进一步启动凝血系统^[10-11]。因此,早期检测肿瘤标记物以及凝血指标,可以促进提高肿瘤合并血栓性疾病的诊断率。

CYFRA21-1 是一种原始表达的上皮细胞角蛋白,当肿瘤发生转移或细胞溶解时,被大量释放到病人血清中^[12],CYFRA21-1 的过度表达主要发生在肺癌、结直肠癌和膀胱癌中,尤其是在肺鳞癌阳性率显著升高^[13-14],这与本课题研究一致。FIB 是由肝脏合成的一种糖蛋白,由 α 、 β 和 γ 三种不同的多肽链组成,其水平含量与凝血系统的活化程度存在密切相关性,其代谢过程最终被纤溶酶降解形成 D2 聚体^[15]。有研究显示,FIB 能极大增加肺癌的患病风险^[16]。由此提示,如果联合 FIB 和 CYFRA21-1 检测,有可能成为提示鳞癌病人存在更大发生血栓的风险性。本课题研究发现 FIB 和 CYFRA21-1 在肺鳞癌病人中检测水平及阳性率明显升高,与众多研究结论基本一致。

因此推测 PTE 病人容易合并肺鳞癌的机制可能为:(1)肺鳞癌细胞直接或间接激活凝血过程,形成血液高凝状态;(2)肿瘤细胞易侵蚀血管内皮细胞,特别是肺鳞癌有易形成空洞特点,导致出现空洞坏死出血率极高;(3)肿瘤造成血小板代谢异常,包括血小板活性升高及复发性血小板增多症,造成血小板高度聚集;(4)静脉血管有可能受到肿瘤组织的压迫,导致血流速度缓慢,同时血管内肿瘤细胞过度活跃及堆积,也易促进癌栓的形成;(5)晚期癌症病人长期卧床、手术制动、留置中心静脉导管等高危因素,以及行全身化疗导致内皮受损及内皮细胞受刺激生成促凝物^[17],均可造成血液高凝。

有研究发现,恶性肿瘤活动期可以被认为是一种血栓前状态^[18],所以对肺栓塞病人进行病史采集时,如发现合并肿瘤病史则显得极其重要,但是对于已处于治疗或治疗后缓解阶段的恶性肿瘤与肺栓塞发病率,可能并无明确相关性。因此,早期对于肺栓塞病人进行肿瘤筛查不但提高其肿瘤的诊断率,而且能够评估肺栓塞病人的预后及降低其死亡率,同样如果能积极进行规范化抗凝治疗,对于肿瘤相关静脉血栓栓塞症也具有重要预防意义。对 290 例肺栓塞随访^[19],发现纤维蛋白原升高与肺栓塞合并隐源性肿瘤同样存在一定密切相关性,在多达 94% 的肿瘤病人中,不同程度上存在一种或多种凝血机制障碍^[20],本课题研究提示 FIB 和 CYFRA21-1 水平在肺栓塞合并肺鳞癌病人中同样成正相关性,究其原因可能与血液高凝继发血栓是促进肺癌发生发展的机制之一有关,但因样本例数较少,仍需加大样本量进一步探究其相关性的原因。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组.肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J].中华医学杂志,2018,98(14):1060-1087.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-116.
- [3] 胡杨,杨玲,魏友英.培美曲塞联合吉非替尼对中老年晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(23):5705-5707.
- [4] 范洪玮,向倩,徐玲,等.149 例恶性肿瘤患者血栓发生危险因素分析[J].中国临床药理学杂志,2018,34(8):983-985.
- [5] FEI X, WANG H, YUAN W, et al. Tissue factor pathway inhibitor-1 is a valuable marker for the prediction of deep venous thrombosis and tumor metastasis in patients with lung cancer [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 8983763. DOI: 10.1155/2017/8983763.
- [6] PERISANIDIS C, PSYRRI A, COHEN EE, et al. Prognostic role of pretreatment plasma fibrinogen in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41(10):960-970.
- [7] ZHAO W, YU H, HAN Z, et al. Clinical significance of joint detection of serum CEA, SCCA, and bFGF in the diagnosis of lung cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(8): 9506-9511.
- [8] 乔晓亮.血浆纤维蛋白原和鳞状细胞癌抗原在宫颈癌中的临床价值[J].安徽医药,2018,22(6):1123-1125.
- [9] 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.
- [10] 丁宁,李佳旻,洪群英,等.30 例肺癌合并肺栓塞的临床分析[J].国际呼吸杂志,2015,35(1):49-51.
- [11] 艾晓胜.肺癌合并肺栓塞危险因素及预后的临床分析[J].淮海医药,2017,35(1):49-51.
- [12] ZHANG ZH, HAN YW, LIANG H, et al. Prognostic value of serum CYFRA 21-1 and CEA for non-small-cell lung cancer [J]. Cancer Med, 2015, 4(11):1633-1638.
- [13] WANG B, HE YJ, TIAN YX, et al. Clinical utility of haptoglobin in combination with CEA, NSE and CYFRA21-1 for diagnosis of lung cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(22): 9611-9614.
- [14] KUANG LI, SONG WJ, QING HM, et al. CYFRA21-1 levels could be a biomarker for bladder cancer: a meta-analysis [J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2):3921-3931.
- [15] MOSESSON MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions [J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(8): 1894-1904.
- [16] ZHU LR, LI J, CHEN P, et al. Clinical significance of plasma fibrinogen and D-dimer in predicting the chemotherapy efficacy and prognosis for small cell lung cancer patients [J]. Clin Transl Oncol, 2016, 18(2):178-188.
- [17] 曹洁,梅晓冬.肺癌并发肺栓塞 45 例临床分析[J].安徽医药,2019,23(7):1354-1357.
- [18] 李君艳,陈国荣.化疗对晚期肺癌凝血功能的影响及临床意义[J].现代肿瘤学,2017,25(17):2752-2754.
- [19] 许明玲,程兆忠,王丽君,等.合并隐源性肿瘤的肺栓塞患者危险因素分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(9):887-888.
- [20] 王春艳,金时,孟庆威,等.肺癌静脉血栓栓塞的危险因素及生物标志物的研究进展[J].现代肿瘤医学,2018,26(6):958-962.

(收稿日期:2020-12-29,修回日期:2021-01-18)