

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.13.012

网络首发 http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190610.1036.002.html(2019-06-10)

肝细胞癌患者术前血浆纤维蛋白原和 D-二聚体水平的临床分析*

郭志唐¹, 邹仁超¹, 柯阳¹, 戈佳云¹, 鲍天昊¹, 雷学芬², 陈浩天¹, 王琳^{1△}

(昆明医科大学第二附属医院:1.肝胆外科;2.肿瘤科,昆明 650101)

[摘要] **目的** 探讨肝细胞癌(HCC)患者术前血浆纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(DD)与临床病理特征的相关性。**方法** 收集 2015 年 9 月至 2017 年 10 月在昆明医科大学第二附属医院接受手术治疗的 178 例 HCC 患者的临床病例资料,对其术前血浆 FIB、DD 水平与临床病理特征进行单因素和 Logistic 回归多因素分析。**结果** 单因素分析结果显示血浆高 FIB 水平(>4.00 g/L)与男性、高白细胞、高血小板、高血清清蛋白、最大肿瘤直径、肝硬化、脾大、Ki-67 高表达均相关($P<0.05$),血浆高 DD 水平(>0.55 $\mu\text{g}/\text{mL}$)与男性、高白细胞、高血小板、最大肿瘤直径、淋巴转移、高级别病理分级、CK19(+),Ki-67 高表达均相关($P<0.05$)。Logistic 回归多因素分析结果显示:高白细胞($OR=1.618, 95\%CI:1.03\sim 2.54, P=0.037$)、最大肿瘤直径($OR=1.421, 95\%CI:1.10\sim 1.84, P=0.008$)与血浆高 FIB 水平(>4.00 g/L)相关,最大肿瘤直径($OR=1.324, 95\%CI:1.05\sim 1.67, P=0.019$)与血浆高 DD 水平(>0.55 $\mu\text{g}/\text{mL}$)相关。**结论** 高 FIB 及高 DD 水平可影响 HCC 患者预后,可采用抗凝疗法可改善患者预后。

[关键词] 癌,肝细胞;纤维蛋白原;D-二聚体;血小板源性生长因子;缺氧诱导因子-1

[中图分类号] R657.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)13-2210-07

Clinical analysis on preoperative plasma fibrinogen and D-dimer levels in patients with hepatocellular carcinoma*

GUO Zhitang¹, ZOU Renchao¹, KE Yang¹, GE Jiayun¹,

BAO Tianhao¹, LEI Xuefen², CHEN Haotian¹, WANG Lin^{1△}

(1. Department of Hepatobiliary Surgery; 2. Department of Oncology, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between preoperative plasma fibrinogen (FIB) and D-dimer (DD) with clinicopathological features in the patients with hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The clinical data of 178 patients with HCC treated by operation in the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University from September 2015 to October 2017 were collected. The correlation between preoperative plasma FIB and DD levels with clinicopathologic features was analysed by using the univariate and Logistic regression multivariate analysis. **Results** The univariate analysis results showed that high plasma FIB (>4.00 g/L) was correlated with male, high WBC, high platelet, high serum albumin, maximal tumor diameter, liver cirrhosis, splenomegaly and Ki-67 high expression ($P<0.05$); plasma high DD level (>0.55 $\mu\text{g}/\text{mL}$) was correlated with male, high WBC, high platelet, maximal tumor diameter, lymphatic metastasis, high grade pathological stage, CK19(+) and Ki-67 high expression ($P<0.05$). The Logistic regression analysis results showed that high WBC ($OR=1.618, 95\%CI:1.03-2.54, P=0.037$) and maximal tumor diameter ($OR=1.421, 95\%CI:1.10-1.84, P=0.008$) were correlated with high plasma FIB level (>4.00 g/L), and the maximal tumor diameter ($OR=1.324, 95\%CI:1.05-1.67, P=0.019$) was correlated with plasma high DD level (>0.55 $\mu\text{g}/\text{mL}$). **Conclusion** High FIB and high DD may affect the prognosis of the patients with HCC, and anticoagulant therapy can improve the prognosis of the patients.

[Key words] carcinoma, hepatocellular; fibrinogen; D-dimer; platelet-derived growth factor; hypoxia-inducible factors-1

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81660399);云南省卫生健康委员会领军人才培养计划项目(L-201622);昆明医科大学第二附属医院肝胆外科创新团队项目(2015HC033)。 作者简介:郭志唐(1992-),住院医师,硕士,主要从事肝胆胰外科疾病的诊治研究。 △ 通信作者, E-mail: wanglinghjt@hotmail.com。

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是一种全球流行的致命性疾病, 是我国第四位的常见恶性肿瘤及第三位致死性肿瘤^[1]。尽管外科诊疗技术的不断发展与进步, 但 HCC 患者长期生存率仍然较低, 严重威胁人们的生命和健康。早期发现、诊断、治疗是提高 HCC 治疗效果的关键。伴随着对肿瘤认识的不断深入, 人们已经逐渐认识到肿瘤发生、发展不仅仅受肿瘤本身的影响, 更重要的是肿瘤生长的微环境对肿瘤细胞的影响。既往研究已经表明肿瘤的发生、发展与凝血之间存在密切联系^[2], 恶性肿瘤是凝血系统活化和血栓形成的主要危险因素, 恶性肿瘤患者血栓形成风险增加与增高的血浆纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 和 D-二聚体 (D-dimer, DD) 水平密切相关^[3]。

FIB 是一个 340×10^3 的糖蛋白, 主要经肝细胞合成并通过凝血酶原活化为不可溶解纤维蛋白, 是凝血系统的一个重要凝血因子, 同时也是一个急性时象蛋白, 常在恶性肿瘤和全身炎症反应时迅速升高; DD 是由纤溶酶诱导的纤维蛋白溶解活性产生的纤维蛋白降解产物, 指示凝血和纤维蛋白溶解的活化^[4]。DD 水平的升高可能与癌症、怀孕、传染病、创伤、手术和血栓栓塞等有关^[5]。

近年来的一些研究发现血浆 FIB 和 (或) DD 水平可以预测卵巢癌、乳腺癌、结直肠癌、肺癌、胃癌及胰腺癌等多种类型恶性肿瘤的不良预后^[6-7]。在肺癌的相关研究中已表明, 患者术前血浆 FIB 和 DD 水平与肿瘤病理特征密切相关, 然而在 HCC 患者中的研究报道仍较少。本研究回顾性分析 HCC 患者的临床病理资料, 探讨其术前血浆 FIB、DD 水平与临床病理特征的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 9 月至 2017 年 10 月收住本院肝胆外科的 HCC 患者为研究对象。纳入标准

为: (1) 患者均由术后组织学病检确诊; (2) 患者均行外科手术治疗; (3) 术前检查资料完善, 包含 256 排螺旋 CT、凝血四项、肝功能、肿瘤标记物等相关指标。排除标准: (1) 前 3 个月内动脉、静脉或者肺部疾病血栓栓塞, 连续抗凝治疗; (2) 前 6 个月内中风或血栓形成等血栓类疾病; (3) 已知患有先天性凝血异常疾病; (4) 合并有急性、慢性肝脏和胆道系统感染或全身其他部位感染; (5) 合并其他器官、系统恶性肿瘤; (6) 患有严重心、肝、肾等器官功能不全。以患者入院首次抽血检验的结果为准, 共收集符合标准的 HCC 病例 178 例, 其中男 161 例, 女 17 例, 年龄 23~84 岁, 平均 (50.36 ± 11.40) 岁。患者部分检测指标有缺失。

1.2 方法 采用 Sta-R Evolution 全自动凝血分析仪, 以凝固法测定血浆 FIB 水平 (正常值为 $2.00 \sim 4.00$ g/L), 以免疫比浊法测定血浆 DD 水平 (正常值为 $0 \sim 0.55$ $\mu\text{g/mL}$)。检测过程严格按照仪器操作规程进行分析。分析血浆 FIB、DD 水平与临床病理特征的相关性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。以 FIB 4.00 g/L 和 DD 0.55 $\mu\text{g/mL}$ 为截点为二分类变量, 分别与临床病理特征的相关数据行单因素分析。正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间采用独立样本 t 检验; 非正态分布计量资料以四分位数 [P_{50} (P_{25} , P_{75})] 表示, 采用秩和检验; 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验; 采用 Logistic 回归多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆 FIB 水平单因素分析 178 例 HCC 患者的术前血浆 FIB 水平 (3.50 ± 1.28) g/L。单因素分析结果显示血浆高 FIB 水平 (>4.00 g/L) 与男性、高白细胞、高血小板、高血清清蛋白、最大肿瘤直径、肝硬化、脾大、Ki-67 高表达均具有相关性 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 单因素分析术前血浆 FIB 水平与临床病理特征的相关性

临床因素	FIB		$\chi^2/t/Z$	P	
	≤ 4.00 g/L ($n=129$)	> 4.00 g/L ($n=49$)			
性别 [$n(\%)$]	女	16(12.4)	1(2.0)	4.414	0.036
	男	113(87.6)	48(98.0)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		53.29 ± 11.42	54.46 ± 11.48	-0.496	0.621
血红蛋白 [P_{50} (P_{25} , P_{75}), g/L]		151.00(137.00~161.00)	137.00(120.00~153.50)	-3.580	<0.001
白细胞 [P_{50} (P_{25} , P_{75}), $\times 10^9/L$]		5.37(4.29~6.28)	6.68(5.68~7.72)	-4.996	<0.001
血小板 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)		158.06 ± 63.40	233.59 ± 83.75	-5.721	<0.001
HBsAg [$n(\%)$]	-	25(19.5)	13(26.5)	0.145	0.703
	+	103(80.5)	36(73.5)		
HBsAb [$n(\%)$]	-	110(85.9)	41(83.7)	0.145	0.703
	+	18(14.1)	8(16.3)		
HBeAg [$n(\%)$]	-	120(93.8)	46(93.9)	0.001	0.975
	+	8(6.2)	3(6.1)		
HBeAb [$n(\%)$]	-	38(29.7)	16(32.7)	0.147	0.701
	+	90(70.3)	33(67.3)		

续表 1 单因素分析术前血浆 FIB 水平与临床病理特征的相关性

临床因素		FIB		$\chi^2/t/Z$	P
		≤ 4.00 g/L($n=129$)	> 4.00 g/L($n=49$)		
HBcAb[n(%)]	-	14(10.9)	6(12.2)	0.060	0.806
	+	114(89.1)	43(87.8)		
合并其他类型肝炎[n(%)]	无	128(99.2)	49(100.0)	0.382	0.537
	有	1(0.8)	0(0.0)		
血清清蛋白[$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, g/L]		40.90(37.75~44.10)	38.60(35.15~42.10)	-2.793	0.005
总胆红素[$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]		17.00(12.45~21.20)	14.40(10.30~18.40)	-1.964	0.050
腹水[n(%)]	无	124(96.1)	45(91.8)	1.360	0.244
	有	5(3.9)	4(8.2)		
肿瘤数目[n(%)]	1 个	78(60.5)	24(49.0)	1.951	0.166
	≥ 2 个	51(39.5)	25(51.0)		
最大肿瘤直径[$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, cm]		5.00(3.35~8.00)	8.30(5.25~10.45)	-4.114	< 0.001
血管侵犯[n(%)]	无	102(79.1)	32(65.3)	3.615	0.057
	有	27(20.9)	17(34.7)		
淋巴转移[n(%)]	无	95(73.6)	34(36.4)	0.322	0.570
	有	34(26.4)	15(30.6)		
远处转移[n(%)]	无	126(97.7)	47(95.9)	0.401	0.527
	有	3(2.3)	2(4.1)		
肝硬化[n(%)]	无	41(31.8)	27(55.1)	8.180	0.004
	有	88(68.2)	22(44.9)		
脾亢[n(%)]	无	86(66.7)	41(83.7)	5.024	0.025
	有	43(33.3)	8(16.3)		
病理学分级[n(%)]	I + II	51(40.5)	13(27.7)	2.412	0.120
	III + IV	75(59.5)	34(72.3)		
CA19-9[n(%)]	< 35 KU/L	81(65.9)	7(68.8)	0.130	0.718
	≥ 35 KU/L	42(34.1)	33(31.3)		
CEA[n(%)]	< 5 ng/mL	110(90.2)	43(93.5)	0.451	0.502
	≥ 5 ng/mL	12(9.8)	3(6.5)		
AFP[n(%)]	< 20 ng/mL	58(46.4)	17(35.4)	1.704	0.192
	≥ 20 ng/mL	67(53.6)	31(64.6)		
CA125[n(%)]	< 35 KU/L	106(88.3)	38(80.9)	1.592	0.207
	≥ 35 KU/L	14(11.7)	9(19.1)		
CK7[n(%)]	-	91(83.5)	36(87.8)	0.428	0.513
	+	18(16.5)	5(12.2)		
CK8[n(%)]	-	11(10.1)	2(5.0)	0.953	0.329
	+	98(89.9)	38(95.0)		
CK18[n(%)]	-	3(2.8)	1(2.5)	0.010	0.920
	+	104(97.2)	39(97.5)		
CK19[n(%)]	-	100(82.0)	30(68.2)	3.618	0.057
	+	22(18.0)	14(31.8)		
CD34[n(%)]	-	43(34.7)	20(43.5)	1.114	0.291
	+	81(65.3)	26(56.5)		
Hepa[n(%)]	-	17(13.7)	6(13.0)	0.013	0.910
	+	107(86.3)	40(87.0)		
Glypican[n(%)]	-	10(8.2)	5(11.6)	0.453	0.501
	+	112(91.8)	38(88.4)		
Ki-67[$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, %]		30(15~40)	40(20~50)	-2.540	0.011

2.2 血浆 FIB 水平多因素分析 Logistic 回归多因素分析结果显示:高白细胞、最大肿瘤直径与血浆高 FIB 水平有相关性($P < 0.05$),见表 2。

2.3 血浆 DD 水平单因素分析 89 例肝细胞癌患者的术前血浆 DD 水平为 $(1.14 \pm 1.44) \mu\text{g/mL}$ 。单因素分析结果显示血浆高 DD 水平($> 0.55 \mu\text{g/mL}$)与男性、高白细胞、高血小板、最大肿瘤直径、淋巴转移、高级别病理分级、CK19(+)、Ki-67 高表达均具有相关性($P < 0.05$),见表 3。

2.4 血浆 DD 水平多因素分析 最大肿瘤直径($OR = 1.324, 95\%CI: 1.05 \sim 1.67, P = 0.019$)与血浆高 DD 水平($> 0.55 \mu\text{g/mL}$)具有相关性($P < 0.05$),见表 4。

表 2 Logistic 回归多因素分析术前血浆 FIB 水平与临床病理特征的相关性

临床因素	OR	95%CI	P
性别	2.273	0.20~25.4	0.505
血红蛋白	0.981	0.95~1.02	0.258
白细胞	1.618	1.03~2.54	0.037
血小板	0.998	0.99~1.01	0.766
血清清蛋白	1.050	0.98~1.24	0.562
最大肿瘤直径	1.421	1.10~1.84	0.008
肝硬化	1.114	0.22~5.57	0.895
脾亢	0.791	0.16~3.92	0.774
Ki-67	1.023	0.98~1.06	0.248

表 3 单因素分析术前血浆 DD 水平与临床病理特征的相关性

临床因素	DD		$\chi^2/t/Z$	P	
	$\leq 0.55 \text{ g/L}(n=43)$	$> 0.55 \text{ g/L}(n=46)$			
性别[n(%)]	女	7(16.3)	1(2.2)	5.405	0.020
	男	36(83.7)	45(97.8)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		54.56 ± 11.48	50.30 ± 11.98	1.708	0.091
血红蛋白[$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, g/L]		148.00(133.00~158.00)	145.00(126.75~163.00)	-0.127	0.899
白细胞[$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]		5.11(4.04~6.06)	6.19(5.14~7.70)	-3.605	<0.001
血小板($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)		233.59 ± 83.75	200.07 ± 88.99	-2.785	0.007
HBsAg[n(%)]	-	7(16.3)	13(28.3)	1.831	0.176
	+	36(83.7)	33(71.7)		
HBsAb[n(%)]	-	38(88.4)	41(89.1)	0.013	0.910
	+	5(11.6)	5(10.9)		
HBeAg[n(%)]	-	42(97.7)	39(84.8)	4.515	0.059
	+	1(2.3)	7(15.2)		
HBeAb[n(%)]	-	12(27.9)	19(41.3)	1.757	0.185
	+	31(72.1)	27(58.7)		
HBcAb[n(%)]	-	5(11.6)	8(17.4)	0.592	0.442
	+	38(88.4)	38(82.6)		
合并其他类型肝炎[n(%)]	无	43(100.0)	45(97.8)	0.945	0.331
	有	0(0.0)	1(2.2)		
血清白蛋白[$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, g/L]		40.90(37.80~44.00)	39.20(35.90~43.05)	-1.503	0.133
总胆红素[$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]		15.90(10.50~19.70)	17.50(12.50~22.28)	-1.260	0.208
腹水[n(%)]	无	42(97.7)	41(89.1)	2.581	0.108
	有	1(2.3)	5(10.9)		
肿瘤数目[n(%)]	1 个	26(60.5)	31(67.4)	0.463	0.496
	≥ 2 个	17(39.5)	15(32.6)		
最大肿瘤直径[$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, cm]		4.03(3.20~5.50)	6.70(4.38~10.03)	-3.659	<0.001
血管侵犯[n(%)]	无	33(76.7)	35(76.1)	0.005	0.942
	有	10(22.3)	11(23.9)		
淋巴转移[n(%)]	无	35(81.4)	28(60.9)	4.528	0.033
	有	8(18.6)	18(39.1)		

续表 3 单因素分析术前血浆 DD 水平与临床病理特征的相关性

临床因素		DD		$\chi^2/t/Z$	P
		≤ 0.55 g/L(n=43)	> 0.55 g/L(n=46)		
远处转移[n(%)]	无	41(95.3)	43(93.5)	0.147	0.702
	有	2(4.7)	3(6.5)		
肝硬化[n(%)]	无	13(30.2)	18(39.1)	0.775	0.379
	有	30(69.8)	28(60.9)		
脾亢[n(%)]	无	24(55.8)	33(71.7)	2.448	0.118
	有	19(44.2)	13(28.3)		
病理分级[n(%)]	I + II	19(45.2)	8(18.2)	7.303	0.007
	III + IV	23(54.8)	36(81.8)		
CA19-9[n(%)]	< 35 KU/L	26(66.7)	27(62.8)	0.134	0.714
	≥ 35 KU/L	13(33.3)	16(37.2)		
CEA[n(%)]	< 5 ng/mL	34(89.5)	40(95.2)	0.956	0.358
	≥ 5 ng/mL	4(10.5)	2(4.8)		
AFP[n(%)]	< 20 ng/mL	23(56.1)	20(46.5)	0.772	0.380
	≥ 20 ng/mL	18(43.9)	23(53.5)		
CA125[n(%)]	< 35 KU/L	34(89.5)	30(75.0)	2.772	0.096
	≥ 35 KU/L	4(10.5)	10(25.0)		
CK7[n(%)]	-	31(86.1)	30(81.1)	0.336	0.562
	+	5(13.9)	7(18.9)		
CK8[n(%)]	-	4(11.1)	5(13.9)	0.127	0.722
	+	32(88.9)	31(86.1)		
CK18[n(%)]	-	3(8.1)	1(2.6)	1.170	0.279
	+	34(88.9)	38(97.4)		
CK19[n(%)]	-	36(90.0)	32(72.7)	4.054	0.044
	+	4(10.0)	12(27.3)		
CD34[n(%)]	-	15(34.9)	15(34.1)	0.006	0.938
	+	28(65.1)	29(65.9)		
Hepa[n(%)]	-	23(7.3)	7(16.3)	1.607	0.205
	+	38(92.7)	36(83.7)		
Glypican[n(%)]	-	2(4.9)	4(9.5)	0.668	0.414
	+	39(95.1)	38(90.5)		
Ki-67[$P_{50}(P_{25}, P_{75}), \%$]		30(10~40)	40(20~50)	-2.031	0.042

表 4 Logistic 回归多因素分析术前 DD 水平与临床病理特征的相关性

临床因素	OR	95%CI	P
性别	2.088	0.16~26.64	0.571
白细胞	1.418	0.91~2.19	0.116
血小板	1.000	0.99~1.01	0.941
最大肿瘤直径	1.324	1.05~1.67	0.019
淋巴转移	3.162	0.77~13.06	0.112
病理分级	1.443	0.38~5.53	0.593
CK19	2.192	0.40~12.09	0.368
Ki-67	1.019	0.98~1.06	0.380

3 讨 论

HCC 是全世界最常见的致死性肿瘤之一和第二位恶性肿瘤相关死亡病因^[8]。伴随着认识的不断深入,人们对 HCC 的认识不仅仅局限于基因水平。越来越多的研究表明,肿瘤生长的微环境在恶性肿瘤的发展中发挥了重要作用。与 HCC 相关的炎性细胞分泌的炎性介质及细胞因子,可以促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移,从而对患者的预后产生影响。

既往研究已经表明,高水平的血浆 FIB 和 DD 与更高的肿瘤负荷(肿瘤最大径、病理分级等)及全身炎症反应标志物(白细胞、血小板等)明显相关,并且可

以预测卵巢癌、乳腺癌、结肠癌、胃癌、胰腺癌等恶性肿瘤的不良预后,血浆 FIB 水平可作为评估 HCC 预后的有效预测指标^[9]。

本研究发现 HCC 患者术前高 DD 水平与患者的最大肿瘤直径、CK19(+)密切相关,患者术前高 FIB 及高 DD 水平与 Ki-67 的高表达具有相关性。

CK19 是一种低分子角蛋白,也是一个亚细胞骨架。先前研究已经证实了 HCC 来源于肝干细胞和肝卵圆细胞,肝卵圆细胞是肝干细胞的子细胞,它有特别的细胞形态和免疫表型等,如表达 CK19。当卵圆细胞转化为正常肝细胞时 CK19 的表达受到抑制,而当卵圆细胞转化为肿瘤细胞,再次表达 CK19。临床研究表明,表达 CK19 的 HCC 具有胆管细胞癌的特性,如细胞增殖能力和侵袭性更强,恶性程度更高,预后更差^[10]。

Ki-67 蛋白定位于人类基因组 10q25,是一种优质的细胞增殖标记物,其蛋白质产物定位于细胞核。Ki-67 表达于所有细胞周期处于活跃状态的肿瘤细胞,在细胞核内的定位复杂而又有特异性,并且随细胞周期改变。在 G₁ 后期开始出现,在 S 期和 G₂ 期逐渐升高,M 期达高峰,有丝分裂结束后其表达量迅速下降,G₀ 期无表达。相关研究发现 Ki-67 在胃癌、肺癌、肝癌中均有表达,并且与肿瘤的浸润、转移及预后相关,Ki-67 表达的高低与细胞的增殖活性、肿瘤的生物行为及预后密切相关。

HCC 是一种常见的血管依赖性实体肿瘤,其发生、发展、转移均与血管生成密切相关^[11]。本研究中高水平的 FIB 和 DD 与更高的肿瘤负荷、肿瘤增殖指标 CK19(+),Ki-67 高表达等相关,可能与凝血环境改变后引起肿瘤生长微环境的改变有关。(1) 血浆 FIB 及 DD 水平升高所致血液呈局部高凝状态,导致血小板释放对肿瘤的生长、增殖、转移起重要调节作用的血小板衍生因子(platelet-derived growth factor, PDGF)。PDGF 包括二聚体 PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-CC、PDGF-DD 及异二聚体 PDGF-AB 5 个家族成员,PDGF 家族与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)家族高度相似。通过与其结构相似的 PDGF α 、PDGF β 受体结合而发挥促进血管生成的作用。PDGF-B 与 PDGF β 受体结合可募集血管内外皮平滑肌样细胞,调节内皮细胞功能和促进微血管成熟。研究已经表明肿瘤来源的 PDGF-A、PDGF-C 和 PDGF α 信号通路与 VEGF-A 其他血管生成因子的生成具有明显相关性。PDGF-C 在肝癌、乳腺癌中均有表达,并且 XIAO 等^[12]的研究结果已表明 PDGF-C 可以激活磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)/雷帕霉素靶蛋白

(mTOR)/HIF-1 α 通路,激活成纤维细胞,促进细胞转移、侵袭。LEE 等^[13]的研究已经表明 PDGF-C 在促进肝纤维化及肝癌的发展中发挥了重要作用。(2) 高凝状态导致血栓形成继而引起组织缺氧,诱发组织释放缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factors-1, HIF-1)。HIF-1 为一种具有转录活性的核蛋白,在细胞缺氧时产生,可调节机体缺氧时的基因表达,与靶基因的缺氧反应原件连接后,可通过缺氧适应途径调节组织代谢中氧含量^[14],促进肿瘤细胞在缺氧环境下的继续增殖、血管生成,进而造成后期肿瘤的复发、转移。缺氧状态下 HIF-1 对 VEGF 转录具有启动作用诱导新生血管、提高毛细血管通透性,从而缓冲肿瘤组织、细胞的缺氧,调节肿瘤组织的新陈代谢,肿瘤细胞的增殖及血管生成^[15]。吴成稳等^[11]研究结果表明:血小板因子-4 联合 HIF-1 α 可以明显阻断 HCC 的缺氧适应途径,降低微血管密集度,在 HCC 发生、发展过程中发挥抑制血管生成的作用也证实了这一论点;VEGF 可促进淋巴管内皮细胞增殖、分裂,从而诱导新生淋巴管、增加肿瘤内淋巴管分布,为肿瘤淋巴转移创造条件。HIF-1 也可促使促红细胞生成素的转录激活,促进肿瘤区红细胞数量及血红蛋白水平增加,增加血液的氧运载能力及葡萄糖代谢和缓解肿瘤的缺氧状况。HIF-1 通过上述作用机制促进肿瘤的增殖及转移,因此导致肿瘤负荷指标及增殖相关分子表达的增高。

综上所述,本研究发现血浆高 FIB 及高 DD 水平与更高的肿瘤负荷、肿瘤增殖指标 CK19(+),Ki-67 高表达等临床病理特征具有明显相关性,可能与血浆高 FIB 及高 DD 水平所致血液呈局部高凝状态,导致 PDGF、HIF-1 释放,促进肿瘤血管生成、增殖、侵袭及转移的发生有关,为进一步探索其分子机制及临床上通过采取抗凝疗法可能会对改善患者生存情况及预后提供了一定的理论依据。本研究的不足之处在于未进行病例随访获取患者生存情况及病例数较少、具有一定的地域性,此外目前类似的研究报道较少,有待于大样本、多中心的进一步研究来证实及论证。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1419-1431.
- [2] AY C, PABINGER I, COHEN A T. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management[J]. Thromb Haemost, 2017, 117(2): 219-230.
- [3] LIN Y, LIU Z, QIU Y, et al. Clinical significance of plasma D-dimer and fibrinogen in digestive cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Surg Oncol, 2018,

- 44(10):1494-1503.
- [4] DIAO D, CHENG Y, SONG Y, et al. D-dimer is an essential accompaniment of circulating tumor cells in gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):56.
- [5] CALISKAN S, SUNGUR M. Fibrinogen and D-dimer levels in prostate cancer: Preliminary results [J]. *Prostate Int*, 2017, 5(3):110-112.
- [6] LIN H, CHEN R, JIANG X, et al. Elevated fibrinogenlike protein 2 in TNBS-induced colitis mice: Association with Th17 and regulatory T cells[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3):3445-3454.
- [7] LIU P, ZHU Y, LIU L. Elevated pretreatment plasma D-dimer levels and platelet counts predict poor prognosis in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8:1335-1340.
- [8] OMATA M, CHENG A L, KOKUDO N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update[J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(4):317-370.
- [9] WANG X P, MAO M J, HE Z L, et al. A retrospective discussion of the prognostic value of combining prothrombin time(PT) and fibrinogen(Fbg) in patients with Hepatocellular carcinoma [J]. *J Cancer*, 2017, 8(11):2079-2087.
- [10] LIU Z, GUO H, GAO F, et al. Fibrinogen and D-dimer levels elevate in advanced hepatocellular carcinoma: High pretreatment fibrinogen levels predict poor outcomes[J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(11):1108-1117.
- [11] 吴成稳, 马速佳, 周志强. 血小板因子 4 基因联合反义缺氧诱导因子-1 α 基因对人肝细胞癌裸鼠移植瘤的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(11):2519-2521.
- [12] XIAO Y, PENG H, HONG C, et al. PDGF promotes the warburg effect in pulmonary arterial smooth muscle cells via activation of the PI3K/AKT/mTOR/HIF-1 alpha signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(4):1603-1613.
- [13] LEE J I, WRIGHT J H, JOHNSON M M, et al. Role of Smad3 in platelet-derived growth factor-C-induced liver fibrosis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 310(6):C436-445.
- [14] 司瑞丽, 李晓凤. 缺氧诱导因子 1 与肿瘤相关性的研究进展[J]. *医学综述*, 2016(7):1287-1291.
- [15] BALAMURUGAN K. HIF-1 at the crossroads of hypoxia, inflammation, and cancer[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(5):1058-1066.
- (收稿日期:2019-01-28 修回日期:2019-04-16)
-
- (上接第 2209 页)
- [13] SCARPA A, CHANG D K, NONES K, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours [J]. *Nature*, 2017, 543(7643):65-71.
- [14] HUANG Y, FENG J F. Clinicopathologic characteristics and surgical treatment of solid pseudopapillary tumor of the pancreas[J]. *Hippokratia*, 2013, 17(1):68-72.
- [15] SANTINI D, POLI F, LEGA S. Solid-papillary tumors of the pancreas: histopathology [J]. *Jop*, 2006, 7(1):131-136.
- [16] ANTONIOU E A, DAMASKOS C, GARMPIS N, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a single-center experience and review of the literature[J]. *In Vivo*, 2017, 31(4):501-510.
- [17] OHARA Y, ODA T, HASHIMOTO S, et al. Pancreatic neuroendocrine tumor and solid-pseudopapillary neoplasm: Key immunohistochemical profiles for differential diagnosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(38):8596-8604.
- [18] MERIDEN Z, SHI C, EDIL B H, et al. Hyaline globules in neuroendocrine and solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas: a clue to the diagnosis [J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35(7):981-988.
- [19] LA ROSA S, ADSAY V, ALBARELLO L, et al. Clinicopathologic study of 62 acinar cell carcinomas of the pancreas: insights into the morphology and immunophenotype and search for prognostic markers[J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36(12):1782-1795.
- [20] SINGHI A D, LIU T C, RONCAIOLI J L, et al. Alternative lengthening of telomeres and loss of DAXX/ATRX expression predicts metastatic disease and poor survival in patients with pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(2):600-609.
- [21] YADAV R, KAKKAR A, SHARMA A, et al. Study of clinicopathological features, hormone immunoeexpression, and loss of ATRX and DAXX expression in pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(8):994-999.
- [22] MARINONI I, KURRER A S, VASSELLA E, et al. Loss of DAXX and ATRX are associated with chromosome instability and reduced survival of patients with pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(2):453-460.
- [23] PARK J K, PAIK W H, LEE K, et al. DAXX/ATRX and MEN1 genes are strong prognostic markers in pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30):49796-49806.
- [24] JIAO Y, SHI C, EDIL B H, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Science*, 2011, 331(6021):1199-1203.
- (收稿日期:2018-12-18 修回日期:2019-03-12)