



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.04.011
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3847.shtml

· 结直肠肿瘤专题研究 ·

高凝状态相关指标在结直肠癌患者手术前后的变化及术式的影响

庄华章, 陈永杰

(广东医学院附属观澜医院 肛肠科, 广东 深圳 518110)

摘要

目的: 探讨结直肠癌患者手术前后高凝状态相关指标的变化, 以及不同手术方式对其的影响。

方法: 74例结直肠癌患者随机分为开腹组、腔镜组, 分别行传统开腹手术和腹腔镜手术, 并以37例健康查体者作为对照组, 检测对照组以及手术前后两组结直肠癌患者血清D-二聚体、纤溶酶原激活物抑制物1(PAI-1)、凝血酶原片段1+2(F1+2)及蛋白C水平。

结果: 与健康对照者比较, 结直肠癌患者的术前D-二聚体、PAI-1、F1+2表达水平明显升高, 而蛋白C水平明显降低(均 $P<0.05$); 与术前比较, 两组结直肠癌患者术后D-二聚体、蛋白C水平升高, 而PAI-1、F1+2水平降低(均 $P<0.05$); 术后腔镜组D-二聚体、蛋白C水平与开腹组差异无统计学意义(均 $P>0.05$), 但PAI-1、F1+2水平高于开腹组(均 $P<0.05$)。

结论: 结肠癌患者血液呈高凝状态, 术后情况改善, 但腹腔镜手术可能对某些指标产生短暂的不利影响, 应予重视。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(4):458-461]

关键词

结直肠肿瘤; 纤溶酶原激活物抑制物1; 血液凝固因子
中图分类号: R735.3

Pre- and postoperative changes of parameters related to hypercoagulability in colorectal patients and the influence of mode of operation

ZHUANG Huazhang, CHEN Yongjie

(Department of Colorectal Surgery, Affiliated Guanlan Hospital, Guangdong Medical College, Shenzhen, Guangdong 518110, China)

Corresponding author: CHEN Yongjie, Email: 6832966@qq.com

ABSTRACT

Objective: To investigate the alterations in parameters related to hypercoagulability in colorectal patients before and after operation, and the influence of different types of operation on these parameters.

Methods: Seventy-four patients with colorectal cancer were equally randomized into open surgery group and laparoscopic group, and then underwent conventional open surgery and laparoscopic resection, respectively. Thirty-seven subjects undergoing health maintenance examination served as control group. The serum levels of D-dimer, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), prothrombin fragment 1+2 (F1+2) and protein C in control group and the two groups of colorectal cancer patients before and after operation were measured.

基金项目: 广东省深圳市科技计划资助项目(201203276)。

收稿日期: 2013-08-12; 修订日期: 2014-03-19。

作者简介: 庄华章, 广东医学院附属观澜医院主任医师, 主要从事肛肠疑难杂病诊疗方面的研究。

通信作者: 陈永杰, Email: 6832966@qq.com

Results: Compared with healthy controls, the levels of D-dimer, PAI-1 and F1+2 were significantly increased, while the protein C level was significantly decreased in colorectal cancer patients (all $P < 0.05$). In both groups of colorectal cancer patients, the levels of D-dimer and protein C were elevated, and the levels of PAI-1 and F1+2 were reduced compared with those values before operation (all $P < 0.05$). The postoperative levels of D-dimer and protein C showed no statistical difference between laparoscopic group and open surgery group (both $P > 0.05$), but the levels of PAI-1 and F1+2 in laparoscopic group were higher than those in open surgery group (both $P < 0.05$).

Conclusion: Colorectal patients have a hypercoagulable state that can improve after surgical resection. However, laparoscopic resection may probably exert a temporary and unfavorable influence on some hypercoagulable parameters, and this should be given due attention. [Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(4):458-461]

KEYWORDS

Colorectal Neoplasms; Plasminogen Activator Inhibitor 1; Blood Coagulation Factors

CLC number: R735.3

恶性肿瘤的进展与凝血、纤溶功能异常表现密切相关,可发生凝血、抗凝和纤溶的失衡,使患者处于高凝状态^[1],这种状态对肿瘤的生长与转移起着非常重要的作用。结直肠癌是我国常见的消化道恶性肿瘤,发病率高,因此对结直肠癌患者凝血状态的研究成为临床医师的重要研究目标。近年研究显示D-二聚体、纤溶酶原激活物抑制物1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)、凝血酶原片段1+2(F1+2)及蛋白C与结直肠癌的浸润转移相关,为疾病的预后预测提供参考。本文通过对结直肠癌患者手术前后及不同手术方式中D-二聚体、PAI-1、F1+2及蛋白C等癌症患者高凝状态指标水平变化进行研究,探讨凝血与纤溶分子标志物表达水平的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2012年7月—2013年5月在医院住院以及门诊就诊的结直肠癌患者74例,随机分为传统开腹手术组和腹腔镜手术组;随机选取同期到医院进行健康查体者37例作为健康对照组。健康对照组经临床、心电图、X线胸片、常规生化等检查无器质性疾病及心脑血管疾病及凝血功能障碍,未用抗凝药和抗血小板药物。研究对象入选时,收集一般临床资料:性别、年龄、身高、体质量等;实验室检查:白细胞计数、血红蛋白浓度、血小板计数、PT、D-二聚体、ATPP等。所有结直肠癌患者组及对照组均排除了心脑血管疾病、糖尿病、

慢性阻塞性肺部疾病、肝肾疾病和免疫系统疾病,凝血功能障碍,未服用抗凝药和抗血小板药物,未行放化疗。

经统计学检验,结直肠癌患者组和健康对照组在身高、年龄、体质量等一般临床基线资料上差异不具有统计学意义($P > 0.05$),两组人群具有可比性。传统开腹手术组和腹腔镜手术组在身高、年龄、体质量等一般临床基线资料和手术前的D-二聚体、PAI-1、F1+2及蛋白C表达水平上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),两组人群具有可比性。

1.2 标本采集

研究对象安静仰卧10 min,从肘正中静脉采集4 mL静脉血注入非抗凝试管中,室温静置30 min后,4℃下3 000 r/min离心10 min,分离的血清于-80℃冷冻保存直至检测。对结直肠癌患者分别在入院术前3 d和术后7 d时抽取静脉血液。

1.3 指标检测方法

血清D-二聚体、PAI-1、F1+2、蛋白C水平均采用ELISA法测定。

1.4 统计学处理

本研究为单盲法病例对照研究,数据分析用SPSS 13.0软件。以配对 t 检验校验检测结果, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康对照组与结直肠癌组术前各指标比较

结直肠癌患者组术前在D-二聚体、PAI-1、F1+2水平均高于健康对照组,而蛋白C水平低于

健康对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (表 1)。

表 1 健康对照组与结直肠癌组术前各指标水平对比
Table 1 Comparison of the parameters between healthy controls and colorectal patients before operation

组别	n	D-二聚体 ($\mu\text{g/L}$)	PAI-1 (μmL)	F1+2 (nmol/L)	蛋白 C (mg/L)
健康对照组	37	124.00 \pm 73.15	22.21 \pm 3.65	2.75 \pm 0.32	4.97 \pm 0.46
结直肠癌组	74	245.09 \pm 227.43	40.74 \pm 4.46	4.68 \pm 0.38	3.16 \pm 0.43
t		-4.16	-21.85	-26.42	20.6
P		0.00	0.00	0.00	0.00

2.2 开腹组手术前后各指标变化情况

有术前比较, 开腹组术后 D-二聚体、蛋白 C 水平升高, 而 PAI-1、F1+2 水平降低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (表 2)。

表 2 开腹组手术前后各指标比较 (n=37)
Table 2 Comparison of the parameters in open surgery group before and after surgery (n=37)

时间	D-二聚体 ($\mu\text{g/L}$)	PAI-1 (μmL)	F1+2 (nmol/L)	蛋白 C (mg/L)
术前	276.59 \pm 259.96	40.30 \pm 4.54	4.62 \pm 0.39	3.17 \pm 0.41
术后	1171.86 \pm 883.49	30.04 \pm 4.79	3.65 \pm 0.46	4.13 \pm 0.41
t	-6.44	27.52	27.21	-31.83
P	0.00	0.00	0.00	0.00

2.3 腹腔镜组手术前后各指标变化情况

有术前比较, 腹腔镜组术后 D-二聚体、蛋白 C 水平升高, 而 PAI-1、F1+2 水平降低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (表 3)。

表 3 腹腔镜组手术前后各指标比较 (n=37)
Table 3 Comparison of the parameters in laparoscopic group before and after operation (n=37)

时间	D-二聚体 ($\mu\text{g/L}$)	PAI-1 (μmL)	F1+2 (nmol/L)	蛋白 C (mg/L)
术前	213.59 \pm 187.81	41.19 \pm 4.40	4.73 \pm 0.37	3.14 \pm 0.44
术后	1240.97 \pm 1019.25	32.41 \pm 4.16	3.91 \pm 0.40	4.21 \pm 0.34
t	-6.61	34.761	32.58	-32.14
P	0.00	0.00	0.00	0.00

2.4 开腹组和腹腔镜组手术后各指标比较

两组术后 D-二聚体与蛋白 C 水平差异无统计学意义 ($P=0.76$, $P=0.35$), 但腹腔镜组 PAI-1 与 F1+2 水平高于开腹组, 差异有统计学意义 ($P=0.03$, $P=0.01$) (表 4)。

表 4 开腹组和腹腔镜组术后各指标比较 (n=37)

Table 4 Comparison of the parameters between open surgery group and laparoscopic group after operation (n=37)

时间	D-二聚体 ($\mu\text{g/L}$)	PAI-1 (μmL)	F1+2 (nmol/L)	蛋白 C (mg/L)
开腹组	1171.86 \pm 883.49	30.04 \pm 4.79	3.65 \pm 0.46	4.13 \pm 0.41
腹腔镜组	1240.97 \pm 1019.25	32.41 \pm 4.16	3.91 \pm 0.40	4.21 \pm 0.34
t	-3.12	-2.27	-2.64	-0.95
P	0.76	0.03	0.01	0.35

3 讨论

血液的高凝状态与恶性肿瘤的发生发展及复发转移有着密切关联, 恶性肿瘤患者的血液多呈高凝状态。生理条件下 D-二聚体低表达甚至不表达。但是在病理条件下, D-二聚体的表达量显著上升^[2], 目前已经发现 D-二聚体水平在结直肠癌、肺癌、肝癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤患者中也会明显升高。在肿瘤的生长中, 血管的再生非常重要^[3], 而对此有着决定作用的是在肿瘤细胞外基质中的纤维蛋白。交联的纤维蛋白在肿瘤细胞外基质中可构成稳定的骨架结构, 从而有利于血管化过程中内皮细胞的迁移和肿瘤细胞的扩散^[4]。随着肿瘤患者病情的进展, 由于恶性肿瘤细胞具有高水平的纤维蛋白溶酶酶的特征, 此酶可诱发局部纤维蛋白溶解^[5]。据认为纤维蛋白原自身或纤维蛋白溶解物能对肿瘤组织血管的形成、改善局部的血液循环有益, 从而进一步促进了肿瘤的生长^[6]。本研究显示, 结直肠癌患者组手术前在 D-二聚体表达水平高于健康对照组, 表明在直肠癌患者中, 常伴有凝血及纤溶异常, 导致了纤维蛋白的降解使 D-二聚体水平的升高。结直肠癌患者经传统开腹手术或腹腔镜手术后第 7 天检测的 D-二聚体表达水平较手术前均有所升高, 差异有统计学意义, 可能是由于手术创伤导致血凝块溶解, 而引起血浆 D-二聚体暂时性升高。

从目前的研究来看, PAI-1 的过表达与癌细胞的侵袭和转移有着明显的正相关性。在数多的体外实验和组织免疫染色中都发现 PAI-1 在侵袭性较强的癌细胞中表现出了较高的表达趋势和敏感性, 最近一个前瞻性的研究表明 D-二聚体及 F1+2 高表达有助于识别恶性肿瘤患者产生血栓的倾向及甄别高危人群。那些 D-二聚体及 F1+2 均高表达的患者产生血栓的风险是低表达者的 3.6 倍^[7]。本

研究显示,结直肠癌患者组手术前 PAI-1、F1+2 表达水平均高于健康对照组。结直肠癌患者经传统开腹手术或腹腔镜手术后第 7 天检测的 PAI-1、F1+2 表达水平较手术前有所降低,提示 PAI-1 和 F1+2 具有恶性侵袭性肿瘤预后因子的应用价值。

蛋白 C 是蛋白 C 系统的重要组成部分,是微循环抗血栓形成的主要血液凝固调节蛋白之一,是一种重要的抗凝蛋白。目前认为蛋白 C 是检测易栓症诊断的必不可少的指标^[8],是诊断高凝状态的存在。如果蛋白 C 活性的降低可引起血液的高凝,而体内的凝血因子浓度上升,活性增强,使血栓形成的风险增大。Mytnik 等^[9]研究大肠癌患者血凝状态评估凝血指标,通过检测发现蛋白 C 表达水平在高分期癌及 70 岁患者较低。本研究显示,结直肠癌患者组手术前蛋白 C 表达水平低于健康对照组,结直肠癌患者经传统开腹手术或腹腔镜手术后第 7 天检测的蛋白 C 表达水平较手术前均有所升高,表明恶性肿瘤病人蛋白 C 降低是重要的危险因素,经手术治疗后,蛋白 C 表达水平有明显改善。

近年来,随着腹腔镜微创外科的发展,腹腔镜结肠癌根治术已成为消化道肿瘤外科较为成熟的手术方式之一^[10],而众多大宗临床随机对照的病例研究结果证明,腹腔镜技术对于恶性肿瘤治疗的疗效是安全可靠的^[11],具有传统开腹手术所不具有的优势,如术中出血少、恢复快、患者痛苦小、胃肠道恢复快等优点^[12]。本研究显示,手术后传统开腹组和腹腔镜组在 D-二聚体表达水平上无统计学差异,PAI-1、F1+2 表达水平腹腔镜组较传统开腹组有所升高,蛋白 C 表达水平上无统计学差异。表明腹腔镜技术对结直肠癌患者的 D-二聚体表达水平抑制和蛋白 C 表达水平提高上较传统开腹手术未现优势;且由于腹腔镜手术 CO₂ 气腹的建立、患者体位、手术时间等多种因素均可能导致血液暂时存在高凝状态,应予高度重视,在腹腔镜围手术期积极采取措施加以预防^[13]。

参考文献

- [1] 姜世雄,王锡山,耿长辉,等. 3607 例结直肠癌病例的临床特征变化分析[J]. 癌症, 2009, 28(1):69-72.
- [2] Blackwell K, Hurwitz H, Lieberman G, et al. Circulating D-dimer levels are better predictors of overall survival and disease progression than carcinoembryonic antigen levels in patients with metastatic colorectal carcinoma[J]. Cancer, 2004, 101(1):77-82.
- [3] 王维,朴大勋. 移植物抗肿瘤效应及其应用于大肠癌治疗的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2011, 20(10):1106-1108.
- [4] 汪芳,赵立群. D-二聚体与肿瘤标记物联合检测在食管癌中的价值[J]. 河南医学研究, 2012, 21(4):389-391.
- [5] 刘印,贺利平. 结肠癌淋巴结转移程度与预后关系的研究[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(4):502-505.
- [6] 万德森. 结直肠癌流行病学与预防[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2011, 17(1):3-7.
- [7] Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the vienna cancer and thrombosis study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(25):4124-4129.
- [8] 杨良,邓震宇,吴晖. 完整结肠系膜切除治疗结肠癌初步分析[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(10):1208-1211.
- [9] Mytnik M, Stasko J. D-dimer, plasminogen activator inhibitor-1, prothrombin fragments and protein C - rold in prothrombotic state of colorectal cancer[J]. Neoplasma, 2011, 58(3):235-238.
- [10] 罗威,宋彦伟,邓小强,等. 结肠癌同时性肝转移同期手术与分期手术的疗效比较[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(4):434-437.
- [11] 史经汉,谷振光,李永传. 腹腔镜及传统结肠癌根治术中指标及预后的比较[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(10):1367-1369.
- [12] 谭振刚,周良,胡世国,等. 腹腔镜切除与开腹手术治疗结肠癌术后疗效的系统评价[J]. 山西医药杂志, 2013, 42(1):83-87.
- [13] 朱红亚,张遂,赵强. 腹腔镜结肠癌手术对患者凝血状态的影响[J]. 中国现代普通外科进展, 2011, 14(4):331-332.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:庄华章,陈永杰.高凝状态相关指标在结直肠癌患者手术前后的变化及术式的影响[J].中国普通外科杂志,2014,23(4):458-461. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.04.011

Cite this article as: ZHUANG HZ, CHEN YJ. Pre- and postoperative changes of parameters related to hypercoagulability in colorectal patients and the influence of mode of operation[J]. Chin J Gen Surg, 2014, 23(4):458-461. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.04.011