

## • 最新临床研究 •

## 宫颈癌患者凝血功能变化及其临床意义

张亭亭, 张莉亚 (通信作者\*)

(皖南医学院第二附属医院妇产科, 安徽 芜湖 241000)

**摘要:** 目的 探讨宫颈癌患者凝血指标的变化与血栓形成的临床关系。方法 通过病例回顾收集 58 例慢性宫颈炎患者, 112 例宫颈癌患者 (其中宫颈癌 I - II 期患者 49 例, 宫颈癌 III - IV 期患者 63 例)、56 例健康体检女性的部分凝血酶原时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT)、血浆凝血酶原时间 (PT)、纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体水平, 分析良恶性患者及不同分期宫颈癌之间凝血指标的差异性。结果 宫颈癌患者的 FIB 及 D-二聚体水平高于健康体检者及慢性宫颈炎患者 ( $P < 0.01$ ); 而 APTT、TT、PT 水平三者之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 宫颈癌 I - II 期患者 FIB 及 D-二聚体水平低于宫颈癌 III - IV 患者水平有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 宫颈癌患者 FIB 及 D-二聚体水平对不同分期的宫颈癌患者预防血栓形成有临床意义。

**关键词:** 宫颈癌; 凝血功能; D-二聚体; 纤维蛋白原

**中图分类号:** R73

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.025.009

**本文引用格式:** 张亭亭, 张莉亚. 宫颈癌患者凝血功能变化及其临床意义 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(025): 36-39.

## Changes of Coagulation Function in Patients with Cervical Cancer and its Clinical Significance

ZHANG Ting-ting, ZHANG Li-ya\*

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu Anhui 241000)

**ABSTRACT: Objective** To investigate the clinical relationship between the changes of coagulation indexes and thrombosis in patients with cervical cancer. **Methods** The levels of partial prothrombin time (APTT), thrombin time (TT), plasma prothrombin time (PT), fibrinogen (FIB) and D-dimer were collected from 58 patients with chronic cervicitis, 112 patients with cervical cancer (including 49 patients with cervical cancer stage I-II and 63 patients with cervical cancer stage III-IV) and 56 healthy women, To analyze the differences of coagulation indexes between benign and malignant patients and different stages of cervical cancer. **Results** The levels of FIB and D-dimer in patients with cervical cancer were higher than those in healthy subjects and patients with chronic cervicitis ( $P < 0.01$ ); There was no significant difference among APTT, TT and Pt levels ( $P > 0.05$ ). The levels of FIB and D-dimer in patients with stage I-II cervical cancer were significantly lower than those in patients with stage III-IV cervical cancer ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of FIB and D-dimer in patients with cervical cancer have clinical significance in the prevention of thrombosis in patients with different stages of cervical cancer.

**KEY WORDS:** cervical cancer; coagulation function; D- two dimer; fibrinogen

## 0 引言

女性生殖系统的恶性肿瘤严重威胁着全世界女性的生命健康, 发病率在全球女性肿瘤中占第二位, 仅次于乳腺癌, 而在我国宫颈癌的发病率在女性生殖系统恶性肿瘤中居首位<sup>[1]</sup>。发展中国家、地区子宫颈癌发病率和死亡率均较高, 农村女性发病率和死亡率均高于城市女性, 我国子宫颈癌以中、东部地区的发病率较高, 西部地区的死亡率较高。据相关统计, 全球每年宫颈癌的新发病例有近

50 万人, 而我国宫颈癌新发病例有近 10 万人, 占全球新发病例的 20%<sup>[2]</sup>。宫颈病变的主要原因是感染高危型人乳头瘤病毒, 同时也是宫颈癌病变的主要原因<sup>[3]</sup>。随着全民体检及宫颈癌前病变筛查 (HPV+TCT) 的普遍化, 女性宫颈癌的诊断率及发病率也逐年升高。HPV 感染是宫颈癌发生的必要条件。目前已知 HPV 共有 160 多个型别, 可感染皮肤、生殖器、口腔等部位, 其中 13-15 种与子宫颈癌发病密切相关。与子宫颈癌、外阴癌、阴道癌

**作者简介:** 张亭亭 (1990~), 女, 医师, 硕士研究生。

等相关的 HPV 被称为高危型 HPV, 接近 99% 的子宫颈癌组织发现有高危型 HPV 感染, 其中约 70% 与 HPV 16 和 18 型相关。高危型 HPV 通过产生病毒癌蛋白, 作用于宿主基因, 继而导致癌变。但通常人体的免疫系统可以清除 HPV, 只有少数患者持续感染高危型 HPV 最终致癌。近 40 年来世界范围内宫颈癌的发病率和死亡率有明显下降趋势, 与加强健康教育, HPV 疫苗接种和子宫颈癌筛查有关。但是, 近年来子宫颈癌的发病有年轻化的趋势。恶性肿瘤患者最常见的并发症及死亡原因是血栓的形成及血栓形成已经被循证医学证实<sup>[4,5,6]</sup>。宫颈癌的进展比较缓慢, 在临床中, 我们通过监测宫颈恶性肿瘤患者的纤维蛋白原及 D-二聚体指标, 来预防血栓及异常出血的发生, 及时了解患者的各项指标, 减少宫颈癌患者并发症的形成, 从而大大减少静脉血栓及肺栓塞的发生, 减少恶性肿瘤细胞的浸润及转移, 提高宫颈癌患者的治疗效果及远处预后效果。汪敏<sup>[7]</sup>等人证实了恶性肿瘤的发生及转移与血液高凝状态有着密切的关系。本研究就宫颈癌患者凝血功能指标的变化做一研讨。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择 2015 年 1 月至 2022 年 1 月期间来我院门诊或病房治疗期间确定为宫颈癌的患者 112 例, 年龄在 25-60 岁之间, 平均(42.5 ± 10)岁(根据 2009 年国际妇产科联盟(FIGO)分类法, 将其分为宫颈癌 I - II 期患者 49 例, 宫颈癌 III - IV 期患者 63 例), 慢性宫颈炎组为 58 例患者, 年龄在 24-56 岁之间, 平均年龄为(40 ± 10)岁, 对照组为健康女性体检者 56 例, 年龄在 27-65 岁, 平均年龄(46 ± 10)岁。对健康对照组、慢性宫颈炎组、宫

颈癌 I - II 期及宫颈癌 III - IV 期患者的凝血、抗凝、纤溶系统相关指标进行全面系统分析, 了解有无统计学差异。四组研究对象的年龄相比差异无统计学意义, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。所有研究对象均无心脑血管疾病、肝肾疾病、感染性疾病及出血性疾病, 近期末服用过抗凝药物、术前未接受过放疗。

### 1.2 仪器与试剂

#### 1.2.1 仪器

选用购自美国贝克曼 - 库尔特公司的 ACL-9000 全自动凝血分析仪; 全自动血细胞分析仪(Sysmex300 型), 仪器使用前已校正。

#### 1.2.2 试剂

选用购自美国贝克曼 - 库尔特公司的 ACL-9000 原装试剂。

### 1.3 试验方法

#### 1.3.1 标本的采集

健康对照组、慢性宫颈炎组、宫颈癌组均清晨、空腹、静脉采血 3mL, 用 109mmol/L 枸橼酸钠与标本血样进行抗凝, 3000r/min 将标本血样离心 15 分钟, 取血浆后用 ACL-9000 全自动凝血分析仪对标本血样进行凝血指标(部分凝血酶原时间、凝血酶时间、血浆凝血酶原时间、纤维蛋白原、D-二聚体)进行分析。

### 1.4 统计学方法

四组所有数据在计算机上以 SPSS 10.0 统计软件进行统计学分析, 计量资料用均数标准差表示, 宫颈癌 III - IV 期患者纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体水平明显高于 I - II 期宫颈癌患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 宫颈癌患者显著高于慢性宫颈炎组及健康体检者( $P < 0.01$ )。部分凝血酶原时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、血浆凝血酶原时间(PT)在各组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1 及表 2。

表 1 各组研究对象之间凝血指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PT(s)	TT(s)	APTT (s)	FIB(g/L)	D-dimer(ug/L)
健康对照组	56	13.57 ± 1.12	18.45 ± 2.37	26.70 ± 3.36	2.68 ± 0.57	272.20 ± 110.26
慢性宫颈炎组	58	14.10 ± 0.98	17.80 ± 2.04	25.98 ± 3.40	2.81 ± 0.73	265.21 ± 97.08
宫颈癌组	112	13.62 ± 1.08	18.18 ± 1.93	26.24 ± 3.26	3.85 ± 1.02* <sup>△</sup>	420.48 ± 291.51* <sup>△</sup>

注: 与健康对照组比较, \* $P < 0.01$ ; 与慢性宫颈炎组比较, <sup>△</sup> $P < 0.01$

表 2 不同临床分期宫颈癌患者之间凝血指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

病理分期	n	PT(s)	TT(s)	APTT (s)	FIB(g/L)	D-dimer(ug/L)
I-II 期	49	13.68 ± 1.09	18.24 ± 1.95	25.82 ± 3.58	3.67 ± 1.13	401.88 ± 245.26
III-IV 期	63	13.34 ± 1.04	18.10 ± 2.23	26.50 ± 4.40	4.16 ± 1.30#	460.92 ± 341.48#

注: 与 I-II 期比较, # $P < 0.05$

## 2 讨论

宫颈癌是指发生于子宫颈的癌症,起源于子宫颈上皮内病变,是妇科最常见的恶性肿瘤。人乳头瘤病毒(HPV)感染、性行为、分娩次数、遗传、年龄、烟草等众多因素都可增加患病风险。患者早期症状常不明显,随着病情的进展可出现阴道出血、阴道分泌物增多、尿频、尿急、便秘、疼痛等症状。早期子宫颈癌积极治疗治愈率较高,晚期子宫颈癌通常预后不好,可以通过定期筛查和注射疫苗进行预防。根据肿瘤的分期,综合考虑患者的年龄、全身情况、是否有生育要求等因素制订合理的个体化治疗方案。主要的治疗方法有手术治疗、放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗。早期子宫颈癌患者可通过手术根治。不能手术根治者,医生多建议利用化疗、放疗和生物靶向等多种治疗手段综合治疗,以达到最大程度地控制肿瘤,延长患者生存期,改善生活质量的目的。手术治疗是早期宫颈癌首选的治疗手段之一,其目的是切除宫颈原发病灶及周围已经或可累及的组织、减除并发症。其原则是既要彻底清除病灶,又要防止不适当地扩大手术范围,尽量减少手术并发症,提高生存质量。影响宫颈癌预后的因素很多,包括病人的全身状况、年龄、临床分期、转移淋巴结的数目和位置、组织学类型、生长方式,以及病人接受治疗的手段是否规范和治疗的并发症等。子宫颈癌患者的生存率随临床分期升高而下降,肿瘤细胞分化越差,生存率越低。

凝血和抗凝系统在正常人体内始终保持着动态平衡,二者共同维持正常机体内血液循环系统。无论是凝血因子的增减还是纤溶系统的变化均会影响这种动态平衡。相关研究表明:血栓形成和远处转移是恶性肿瘤患者主要的死亡原因,且血栓状态是癌症晚期和转移性癌症的特征<sup>[4-6]</sup>。宫颈癌患者凝血指标异常导致的高凝状态一般无特殊临床症状,凝血指标的异常主要依靠实验室检查,所以用D-二聚体、纤维蛋白原、血小板计数、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间等来评估凝血功能。宫颈恶性肿瘤患者一系列途径打破机体凝血系统的动态平衡,使机体始终处于高凝状态。主要的原因包括:第一:内皮细胞损伤及功能不全,抗凝性质的丢失及新生血管的形成导致血管壁的异常;第二:蛋白异常代谢、相互的急性反应、坏死现象的发生以及血流动力学的改变均会引起血流粘稠度的改变及涡流的形成,激活凝血系统导

致血栓形成;第三:恶性肿瘤细胞自身释放激活促凝血物质及血管内皮生长因子的形成,促进凝血系统的激活,进而形成高凝状态;第四:彼此之间相互作用及相互影响破坏凝血及抗凝系统的平衡,导致高凝状态。

通过本次研究得出结果:①宫颈癌患者D-二聚体及纤维蛋白原含量较健康体检组及慢性宫颈炎组增高差异有统计学意义( $P<0.01$ )。相关研究已经表明FIB参与止血与血栓的形成,恶性肿瘤的高纤维蛋白原血症,可能与其分泌的组织因子、黏蛋白对血管内皮细胞进行破坏后促进凝血活性有关<sup>[8]</sup>;D-二聚体是机体高凝状态及继发性纤溶亢进的特异性指标,在纤维蛋白原降解为纤维蛋白的过程中,会引起D-二聚体的升高<sup>[9,10]</sup>,也就是说纤维蛋白原作为了一个良好的桥梁,导致D-二聚体增高,促进宫颈癌患者血液的高凝状态,同时也提示着宫颈癌患者的凝血及纤溶系统的紊乱。所以说纤维蛋白原和D-二聚体与宫颈癌患者出血及浸润转移有着密切的关系。血浆D-二聚体、纤维蛋白原及血小板含量的增多在宫颈癌患者血栓形成过程中发挥重要作用。正常机体内,纤维蛋白原及血小板的作用主要体现在生理性止血过程中,也就是说,当二者水平增高时必然会引起机体的高凝状态,进而形成血栓。19世纪中叶,Bouilaud和Trousseau首次描述了癌症与血栓形成之间的关系,已经证实高凝状态是一种常见的癌症现象<sup>[11,12]</sup>。国内有学者<sup>[13]</sup>也证实了胰腺癌及结肠癌患者血液中纤维蛋白原及D-二聚体的含量有所增加,此后一系列研究证实了恶性肿瘤与凝血功能异常之间有密切关系。②Ⅲ-Ⅳ期宫颈癌患者的纤维蛋白原及D-二聚体的含量高于Ⅰ-Ⅱ期宫颈癌患者纤维蛋白原及D-二聚体的含量差异有统计学意义( $P<0.05$ )。正常机体处于凝血、抗凝、纤溶系统的动态平衡中,而恶性肿瘤患者可通过多种机制破坏这种平衡,恶性肿瘤尤其是晚期患者体内具有1项或多项凝血功能异常。国外Faruk Tas<sup>[14]</sup>等人同样也佐证了晚期乳腺癌患者D-二聚体明显高于早期乳腺癌患者,国内武科<sup>[15]</sup>,蒋丽君<sup>[8]</sup>等人研究表明宫颈癌,卵巢癌,子宫内膜癌等妇科肿瘤患者特别是晚期肿瘤患者极易发生血栓性疾病。这说明,纤维蛋白原及D-二聚体的含量在宫颈癌患者的恶性程度及分期上存在临床意义。而且宫颈恶性肿瘤比其他系统的恶性肿瘤更易导致凝血

功能异常、形成血栓,是因为宫颈恶性肿瘤瘤体及肿大的淋巴结极易侵犯其邻近的盆腔静脉系统,导致该静脉系统中血流缓慢,进而形成涡流,导致血栓形成。

综上所述,在临床中,我们应该检测宫颈恶性肿瘤患者的纤维蛋白原及 D-二聚体指标,来预防血栓及异常出血的发生,及时了解患者病情,减少宫颈癌患者并发症的形成。如果在临床中我们能及时发现并采取相关抗凝措施,则可大大减少静脉血栓及肺栓塞的发生,减少恶性肿瘤细胞的浸润及转移,提高宫颈癌患者的治疗效果及远处预后效果。

### 参考文献

- [1] 刘娟,冉立. SCC-Ag 在宫颈癌中应用的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学,2022,30(2):328-331.
- [2] 李静,孔为民. 晚期复发性宫颈癌靶向治疗和免疫治疗进展 [J]. 中国计划生育和妇产科,2021,13(6):19-23.
- [3] 王彦. HPV 细胞免疫治疗宫颈癌的临床研究进展 [J]. 首都食品与医药,2021,28(4):10-11.
- [4] FALANGA A, RUSSO L, MILESI V, et al. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer [J]. Crit Rev Oncol Hematol,2017,118:79-83.
- [5] LEIVA O,NEWCOMB R,CONNORS J M,et al. Cancer and thrombosis : new insights to an old problem [J]. J Med Vasc,2020,45 (6s) :6S8-6S16.
- [6] Reitter E M, Kaider A, Ay C, et al. Longitudinal analysis of hemostasis biomarkers in cancer patients during the anti-tumor treatment. [J]. Journal of Thrombosis & Haemostasis, 2016, 14(2):294-305.
- [7] 汪敏,于鹏跃,王言,等. 外周血凝血指标、血小板计数和 NLR 检测对恶性肿瘤患者治疗前机体凝血状态的评估价值 [J]. 吉林大学学报(医学版),2022,48(1):203-210.
- [8] 蒋丽君,张伟,钮晖,等. 379 例晚期恶性肿瘤患者凝血功能的改变及其临床意义 [J]. 宁夏医科大学学报,2019,41(7):681-684.
- [9] Piko B,Bassam A,Dimak S,et al.Thoughts about thromboembolic events prophylaxis incancer patients [J].Magy Onkol,2011,55(3):164.
- [10] 陈艳,郭俊英,高嫣妮,等. 胃癌、肠癌患者凝血参数的应用价值 [J]. 中国医学创新,2020,17(36):1-5.
- [11] Bouillaud S. De l' Obliteration des veines et de son influence sur la formation deshydropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general [J]. ArchGen Med,1823,1:188-204.
- [12] Troussseau A. Phlegmasia alba dolens [J]. Clin Med Hotel-Dieu Paris,1865,3:654-712.
- [13] 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):257-262.
- [14] Tas F, Kilic L, Duranyildiz D. Coagulation tests show significant differences in patients with breast cancer [J]. Tumor Biology, 2014, 35(6):5985-92.
- [15] 武科,徐臣,孙洪赞. 术前 18F-FDG PET/CT 显像联合凝血功能参数预测早期宫颈癌复发 [J]. 中华核医学与分子影像杂志,2021,41(6):334-340.
- [16] 水肿的临床研究 [J]. 中国医药科学,2015,5(23):107-109.
- [17] 张新燕,胡明. 中药熏洗辅助治疗对混合痔外剥内扎术疗效及术后并发症影响 [J]. 辽宁中医药大学学报,2017(2):187-189.
- [18] 丁德祥. 中药熏洗在混合痔术后的应用分析 [J]. 光明中医,2016,31(24):3592-3593.
- [19] 郭晓纯. 复方四黄膏在混合痔术后疼痛及水肿治疗中的护理体会 [J]. 中医外治杂志,2019,28(2):30-31.
- [20] 黄玲. 普济痔疮栓应用于混合痔术后的临床观察研究 [D]. 南京:南京中医药大学,2011.
- [21] 梁靖华,苏红波,孙兴伟,等. 针刺结合外用消肿止痛膏缓解混合痔术后疼痛临床研究 [J]. 陕西中医学报,2015,38(6):72-75.
- [22] 舒涛,李国栋,李春花. 穴位注药埋线法对痔术后疼痛的疗效及安全性评价 [J]. 中医杂志,2010,51(4):335-338.
- [23] 李美冰,钟慧红,李贺. 耳穴埋豆结合情志护理对颈性眩晕病患者的效果评价 [J]. 中国实用护理杂志,2013,29(23):32-33.
- [24] 王亚屏. 耳穴埋豆联合五倍子粉敷脐治疗冠心病患者盗汗的效果评价 [J]. 中国实用护理杂志,2013,29(8):19-20.
- [25] 梁颖芳,文渝. 穴位贴敷缓解混合痔术后疼痛的观察 [J]. 中国美容医学杂志,2012,21(10):242.

(上接第 22 页)