

低分子肝素钙对晚期非小细胞肺癌患者凝血功能及生存时间的影响

孔锐^{1,2}, 沈丹^{1,2}, 郝学军^{3#}

重庆医科大学附属第三医院¹呼吸疾病中心,²肿瘤科,重庆 401120

³宁夏吴忠市人民医院全科医学科,宁夏 吴忠 751100

摘要:目的 探讨低分子肝素钙对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的凝血功能及生存时间的影响。**方法** 采用随机数字表法将100例晚期NSCLC患者分为观察组和对照组,每组50例。对照组患者给予紫杉醇联合顺铂化疗,观察组在对照组的基础上给予低分子肝素钙治疗。比较两组患者的凝血功能相关指标[凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D二聚体(D-D)]、化疗的近期疗效、治疗期间不良反应发生情况及生存时间。**结果** 观察组患者的疾病控制率明显高于对照组($P < 0.01$)。治疗后,观察组患者的FIB、D-D水平均低于对照组($P < 0.05$)。观察组患者中位生存时间12.8个月(95%CI: 9.542~16.652),对照组患者中位生存时间11.3个月(95%CI: 7.256~13.955),两组患者的生存情况比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 低分子肝素钙可以有效降低患者的血液黏滞度,提高NSCLC临床疗效,延长患者的生存时间。

关键词: 低分子肝素钙; 非小细胞肺癌; 凝血指标; 生存时间; 肺肿瘤; 凝血功能

中图分类号: R734.2 **文献标志码:** A **doi:** 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.18.14

Effect of low-molecular-weight heparin calcium on the coagulation function and survival time in patients with non-small cell lung cancer

KONG Rui^{1,2}, SHEN Dan^{1,2}, HAO Xuejun^{3#}

¹Department of Respiratory Disease Center, ²Department of Oncology, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China

³Department of General Medicine, Wuzhong People's Hospital, Wuzhong 751100, Ningxia, China

Abstract: Objective To investigate the effect of low-molecular-weight heparin calcium on the coagulation function and survival time in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Method** A total of 100 patients with advanced NSCLC were included in the study and randomized as study group and control group, with 50 cases in each, using a random number table. The patients in the control group were treated with paclitaxel combined with cisplatin, and those in study group were treated with low-molecular-weight heparin calcium additionally on the basis of the regimen administered in control group. The indicators of coagulation function [prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D)], short-term efficacy of chemotherapy, adverse reactions during treatment and survival time were assessed and compared between the two groups. **Result** The disease control rate (DCR) was significantly higher in study group than in control group ($P < 0.01$). After treatment, the levels of FIB and D-D in study group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). The median survival time was 12.8 months (95%CI: 9.542-16.652) in study group, which was significantly longer compared to the 11.3 months (95%CI: 7.256-13.955) in control group, and the difference was of statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Low-molecular-weight heparin calcium can effectively reduce the blood viscosity of patients with NSCLC, and may also improve the clinical efficacy, thus prolong the survival time of patients.

Key words: low-molecular-weight heparin calcium; non-small cell lung cancer; coagulation index; survival time; lung cancer; coagulation function

Oncol Prog, 2019, 17(18)

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的肺癌类型, 占有肺癌的85%, 严重威胁人类的生命健康^[1]。NSCLC早期多无典型症状, 多数患者确诊时已处于中晚期, 5年生存率低于18%, 预后较差^[2]。肺癌细胞可以释放组织因子及促凝素等, 抑制天然抗凝纤溶系统, 使

血液处于高凝状态; 而血小板聚集、血液高凝状态又可以促进肿瘤细胞生长, 增加其侵袭行为, 导致肿瘤细胞转移, 从而降低NSCLC患者的远期生存率。研究表明, 抗凝药物可以提高NSCLC患者的化疗疗效, 改善患者的生存率^[3-4]。低分子肝素钙是临床常用的抗凝药物之一, 本研究探讨了低分

*通信作者(corresponding author), 邮箱: hxjwzs@yixuefu.com

子肝素钙治疗 NSCLC 患者的近期疗效,及其对患者凝血功能及远期生存的影响,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 1 月至 2014 年 3 月宁夏吴忠市人民医院和重庆医科大学附属第三医院收治的 NSCLC 患者 100 例。纳入标准:①经病理检查首次确诊为非小细胞肺癌,临床分期为 III~IV 期;②既往未接受化疗、抗凝治疗等抗肿瘤治疗;③卡氏功能状态评分 > 60 分;④预计生存期 > 3 个月。排除标准:①有化疗禁忌证者;②合并严重器质性病变者;③表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阳性者;④严重凝血机制异常者;⑤对低分子肝素钙过敏者。采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组 50 例。两组患者的性别、年龄、肿瘤直径、病理类型、TNM 分期比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表 1),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核通过,所有患者及其家属均对本研究知情同意并签署知情同意书。

表 1 两组患者的基线特征

临床特征	观察组(n=50)	对照组(n=50)
性别[n(%)]		
男	30(60.0)	29(58.0)
女	20(40.0)	21(42.0)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	61.82±5.61	60.77±6.93
肿瘤直径(cm, $\bar{x} \pm s$)	6.35±2.01	6.09±2.15
病理类型[n(%)]		
鳞状细胞癌	36(72.0)	32(64.0)
腺癌	14(28.0)	18(36.0)
TNM分期[n(%)]		
IIIa	19(38.0)	18(36.0)
IIIb	22(44.0)	25(50.0)
IV	9(18.0)	7(14.0)

1.2 治疗方法

对照组患者行紫杉醇联合顺铂化疗方案治疗,具体用法:第 1 天,紫杉醇 135 mg/m²,静脉滴注 3 h;第 2~4 天,顺铂 25 mg/m²,静脉滴注 2 h。每 3 周为 1 个治疗周期,共治疗 4~6 个周期。治疗期间 NaHCO₃ 碱化尿液,阿扎司琼预防呕吐,加强水化治疗。中性粒细胞缺乏时保护性隔离,并皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子,一旦出现粒细胞缺乏伴发热则给予抗感染治疗。观察组患者在对照组的基础上增加低分子肝素钙治疗,在每个化疗周期开始前 1 天,100 IU/kg 低分子肝素钙注射液皮下注射,每日 1 次,连续治疗 1 周。

1.3 观察指标和评价标准

观察并比较两组患者的近期疗效、治疗前后的凝血功能相关指标[血清凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、部分凝血活酶时间(activated partial

thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、D-二聚体(D-Dimer, D-D)]水平及治疗过程中不良反应发生情况。

参照实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)^[5]对两组患者的近期疗效进行评价:完全缓解(CR),所有靶病灶全部消失,全部淋巴结短直径减少至 10 mm 以内;部分缓解(PR),所有靶病灶直径之和减少 > 30%;疾病稳定(SD),所有靶病灶直径之和减少 ≤ 30%或增大 < 20%;疾病进展(PD),所有靶病灶的直径之和增大 > 20%,或所有病灶直径之和绝对值增加 > 5 mm,或出现一个或以上新发病灶。疾病控制率=(CR+PR+SD)例数/总例数×100%,治疗有效率=(CR+PR)例数/总例数×100%。采集所有患者治疗前后的静脉血 3 ml,置于血凝检测专用试管中,在雷杜 RT2204C 凝血仪上采用生物化学法检测 PT、APTT、TT 及 FIB、D-D 水平。

1.4 随访

采用电话、门诊复查的方式对所有患者进行定期随访,观察两组患者的生存情况。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料以例数和率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,生存率的比较采用 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效的比较

观察组患者的疾病控制率为 78.0%(39/50),明显高于对照组患者的 52.0%(26/50),差异有统计学意义($\chi^2=7.429, P < 0.01$);观察组患者的治疗有效率为 40.0%(20/50),高于对照组患者的 30.0%(15/50),但差异无统计学意义($\chi^2=1.099, P=0.295$)。(表 2)

表 2 两组患者的近期疗效[n(%)]

组别	CR	PR	SD	PD
观察组(n=50)	0(0)	20(40.0)	19(38.0)	11(22.0)
对照组(n=50)	0(0)	15(30.0)	11(22.0)	24(48.0)

2.2 凝血功能相关指标的比较

治疗前,两组患者的 APTT、PT、TT、FIB、D-D 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组患者的 FIB、D-D 水平均低于本组治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者的 FIB、D-D 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(表 3)

2.3 不良反应发生情况的比较

治疗期间,观察组患者中,10 例患者出现粒细胞缺乏,6 例患者出现血小板减少,不良反应总发

表3 两组患者治疗前后凝血功能相关指标的比较($\bar{x}\pm s$)

指标	时间	观察组(n=50)	对照组(n=50)
APTT(s)	治疗前	27.01±4.06	27.43±4.13
	治疗后	26.82±3.21	27.02±4.62
PT(s)	治疗前	12.13±3.01	12.15±3.27
	治疗后	12.36±3.99	12.23±3.27
TT(s)	治疗前	15.01±4.29	15.43±4.51
	治疗后	16.22±5.04	16.02±4.02
FIB(g/L)	治疗前	4.62±0.31	4.69±0.27
	治疗后	3.06±0.15 ^{a,b}	4.23±0.18
D-D(mg/L)	治疗前	1.35±0.09	1.37±0.06
	治疗后	0.69±0.06 ^b	1.23±0.09

注:^a与本组治疗前比较, $P<0.05$;^b与对照组治疗后比较, $P<0.05$

生率为32.0%(16/50);对照组患者中,14例患者出现粒细胞缺乏,7例患者出现血小板减少,不良反应总发生率为42.0%(21/50)。两组患者的不良反应均为轻度,未进行特殊治疗,均自愈,且两组患者治疗期间不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.073, P=0.300$)。

2.4 生存情况的比较

截至随访结束,患者的随访时间为16~60个月,中位随访时间19个月。观察组患者的中位生存时间为12.8个月(95%CI: 9.542~16.652),长于对照组患者的11.3个月(95%CI: 7.256~13.955);两组患者的生存情况比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.311, P<0.05$)。

3 讨论

血栓性疾病是晚期NSCLC的常见并发症,是导致患者死亡的主要原因之一。研究表明,约87%的NSCLC患者存在凝血功能相关指标异常,而血液高凝状态是导致深静脉血栓的主要因素。NSCLC患者凝血功能异常的机制有以下三点:①肿瘤细胞分泌促凝物质,导致抗凝和纤溶系统发生改变;②肿瘤细胞分泌与凝血活性改变相关的细胞因子,该因子与凝血因子VII形成复合物,激活凝血因子X和XI,继而诱导肿瘤细胞分泌促凝物质,增加血液凝滞度;③肿瘤细胞可以促进免疫细胞如巨噬细胞和T淋巴细胞分泌炎性介质,损伤血管内皮细胞,导致内皮功能异常,促使静脉血栓形成^[9]。已有研究显示,化疗可导致肿瘤细胞释放促凝物质,增加血液黏稠度,导致血小板聚集,使血液呈高凝状态。Blom等^[7]研究表明,化疗可以增加肺癌患者深静脉血栓的发生风险。一项关于NSCLC的回顾性研究显示,接受化疗的NSCLC患者较未接受化疗的患者更易出现血栓栓塞^[8]。因此,晚期NSCLC在化疗过程中需联合抗凝治疗,以

改善患者的血液高黏状态,降低静脉血栓的发生风险。Haas等^[9]研究发现,在化疗的基础上联合抗凝治疗,可以有效降低NSCLC患者的FIB、D-D水平及静脉血栓发生率。

低分子肝素钙是一种由肠黏膜获取的氨基葡聚糖(肝素)片段的钙盐,其可以通过与抗凝血酶III结合,改变抗凝血酶III的分子结构,进而达到灭活凝血因子目的,因而具有显著的抗凝效果^[10]。本研究结果显示,治疗后,观察组患者的FIB、D-D水平均低于本组治疗前($P<0.05$),且观察组患者治疗后的FIB、D-D水平均低于对照组($P<0.05$),提示低分子肝素钙可以改善NSCLC患者的血液高凝状态;同时,两组患者治疗期间不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示低分子肝素钙抗凝治疗是一种有效且安全可靠的方法。相关研究表明,低分子肝素可以改善NSCLC患者的临床疗效^[11-12]。本研究结果显示,观察组患者的疾病控制率明显高于对照组($P<0.01$),表明低分子肝素钙有助于提高NSCLC患者的化疗疗效。分析其原因可能为低分子肝素钙可以有效抑制凝血系统活性,降低FIB、D-D水平,改善因血液凝滞导致的微循环障碍问题,进而阻断肿瘤细胞的浸润和转移。

Komurcuoglu等^[13]研究发现,FIB表达水平升高的NSCLC患者的预后较差。梁柳丹等^[14]研究表明,低分子肝素钙治疗组NSCLC患者的1、2、3年生存率分别为68.7%、42.4%、21.2%,均高于非低分子肝素钙治疗组患者的46.5%、20.3%、9.3%($P<0.05$)。邓美玉等^[15]研究发现,在最佳支持治疗的基础上给予低分子肝素钙皮下注射可以明显延长IV期NSCLC患者的中位生存时间(53 d vs 35 d, $P<0.05$),降低NSCLC患者的死亡风险。本研究结果显示,观察组患者的中位生存时间为12.8个月(95%CI: 9.542~16.652),长于对照组患者的11.3个月(95%CI: 7.256~13.955),两组患者的生存情况比较,差异有统计学意义($P<0.05$),与上述研究结果一致。因此,纠正NSCLC患者血液高凝状态有助于改善患者的预后,延长生存时间。

综上所述,低分子肝素钙可以有效提高NSCLC患者的化疗疗效,降低患者的血液黏滞度。临床对于NSCLC患者在无禁忌证的前提下,增加低分子肝素钙治疗,并动态观察凝血指标改善情况,有助于提高临床疗效,改善患者预后。

参考文献

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mor-

tality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

(下转第2200页)

- [6] Ren J, Wang J, Wang Z, et al. Structural and biochemical insights into the homotypic PB1- PB1 complex between PKC ζ and p62[J]. *Sci China Life Sci*, 2014, 57(1): 69-80.
- [7] 张创杰, 张连峰, 周琳. 自噬相关蛋白 Beclin1、LC3 和 P62 在进展期胰腺癌中的表达及临床意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(2): 318-323.
- [8] 乔维洲, 刘卫红, 徐维家. p62、PCNA 在结肠癌早期诊断、恶性程度及预后评价中的应用价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(21): 2854-2857.
- [9] 李晓妍, 赵卫东, 周颖, 等. 子宫颈鳞状细胞癌中自噬标记蛋白 p62 的表达及临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2014, 30(1): 38-41.
- [10] Liu JL, Chen FF, Lung J, et al. Prognostic significance of p62/SQSTM1 subcellular localization and LC3B in oral squamous cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(5): 944-954.
- [11] Moscat J, Diaz-Meco MT. p62 at the crossroads of autophagy, apoptosis, and cancer[J]. *Cell*, 2009, 137 (6): 1001-1004.
- [12] Mathew R, Karp CM, Beaudoin B, et al. Autophagy suppresses tumorigenesis through elimination of p62[J]. *Cell*, 2009, 137(6): 1062-1075.
- [13] Duran A, Linares JF, Galvez AS, et al. The signaling adaptor p62 is an important NF-kappa B mediator in tumorigenesis[J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(4): 343-354.
- [14] Inoue D, Suzuki T, Mitsuishi Y, et al. Accumulation of p62/SQSTM1 is associated with poor prognosis in patients with lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103 (4): 760-766.
- [15] Schläfli AM, Berezowska S, Adams O, et al. Reliable LC3 and p62 autophagy marker detection in formalin fixed paraffin embedded human tissue by immunohistochemistry [J]. *Eur J Histochem*, 2015, 59(2): 2481.
- [16] 吴文涌, 孟翔凌, 齐勇, 等. 人肝细胞癌中 LC3B 和 p62 的表达及意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2016, 32(4): 366-369.
- [17] 朱浩, 刘明东, 杨天, 等. p62 对结肠癌细胞生长的影响 [J]. *江苏医药*, 2016, 42(8): 886-889.

(收稿日期:2018-11-18)

(上接第 2157 页)

- [2] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975- 2014[M]. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2017.
- [3] 王进富, 李拥军, 吴刚, 等. 低分子肝素作用于 NSCLC 的临床疗效及对患者凝血功能的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2017, 32(4): 586-589.
- [4] 梁柳丹, 林明宽, 周韶璋. 低分子肝素钙注射液对非小细胞肺癌化疗的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(9): 2096-2098.
- [5] Watanabe H, Okada M, Kaji Y, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2009, 36(13): 2495-2501.
- [6] Falanga A, Marchetti M, Russo L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis[J]. *Thromb Res*, 2015, 135 Suppl 1: S8-S11.
- [7] Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma[J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(10): 1760-1765.
- [8] Lee YG, Kim I, Lee E, et al. Risk factors and prognostic impact of venous thromboembolism in Asian patients with non small cell lung cancer[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111 (6): 1112-1120.
- [9] Haas SK, Freund M, Heigener D, et al. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2012, 18(2): 159-165.
- [10] van Doormaal FF, Di Nisio M, Otten HM, et al. Randomized trial of the effect of the low molecular weight heparin nadroparin on survival in patients with cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 2071-2076.
- [11] Macbeth F, Noble S, Evans J, et al. Randomized phase III trial of standard therapy plus low molecular weight heparin in patients with lung cancer: FRAGMATIC trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(5): 488-494.
- [12] Alifano M, Benedetti G, Trisolini R. Can low-molecular-weight heparin improve the outcome of patients with operable non-small cell lung cancer? An urgent call for research[J]. *Chest*, 2004, 126(2): 601-607.
- [13] Komurcuoglu B, Ulusoy S, Gayaf M, et al. Prognostic value of plasma D-dimer levels in lung carcinoma[J]. *Tumori*, 2011, 97(6): 743-748.
- [14] 梁柳丹, 林明宽, 周韶璋. 低分子肝素钙注射液对非小细胞肺癌化疗的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(9): 2096-2098.
- [15] 邓美玉, 张令晖, 王光辉, 等. 低分子肝素钙对晚期肺癌生存时间的影响[J]. *临床肺科杂志*, 2012, 17(12): 2235-2236.

(收稿日期:2019-05-20)