

# 乳腺癌患者新辅助化疗后凝血功能相关指标变化的临床分析

穆为民 吕艳丽 宋方亮 李毅

**【摘要】 目的** 探讨乳腺癌患者新辅助化疗后不同方案及不同周期凝血功能相关指标的变化情况。**方法** 回顾性分析 2007 年 12 月至 2013 年 12 月北京市顺义区妇幼保健院 101 例原发性乳腺癌患者新辅助化疗前后的凝血功能相关指标,包括血小板(PLT)、血小板压积(PCT)、平均血小板体积(MPV),以及凝血酶原时间(PT)、凝血酶原比率(PTR)、凝血酶原活性(PTA)、凝血酶原国际标准化比值(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原含量(FIB)、纤维蛋白原凝结时间(FICT)、凝血酶凝结时间(TT),其中 PT 为外源性凝血系统常用指标,APTT 为内源性凝血系统常用指标。根据化疗周期将患者分为 3 组,即 4、6、8 个周期新辅助化疗组,分别有 31 例、24 例和 46 例患者,分析不同化疗周期对凝血功能的影响。并将 101 例原发性乳腺癌患者化疗前凝血功能相关指标与同期 49 例乳腺良性肿瘤患者进行比较。组间凝血功能相关指标的比较采用两个独立样本的 Wilcoxon 秩和检验,新辅助化疗前后凝血功能相关指标的比较采用配对 Wilcoxon 秩和检验。**结果** (1)乳腺癌患者与乳腺良性肿瘤患者相比,其化疗前的 PLT、PCT、PT、PTR、INR、APTT 和 TT 均较低[ $233.0(199.0 \sim 286.0) \times 10^9/L$  比  $275.0(237.0 \sim 304.5) \times 10^9/L$ ,  $Z = -3.474$ ,  $P = 0.001$ ;  $0.2(0.2 \sim 0.3)\%$  比  $0.3(0.3 \sim 0.3)\%$ ,  $Z = -4.206$ ,  $P < 0.001$ ;  $11.3(10.9 \sim 11.8)$  s 比  $11.6(11.3 \sim 11.9)$  s,  $Z = -2.655$ ,  $P = 0.008$ ;  $0.9(0.9 \sim 1.0)$  比  $1.0(1.0 \sim 1.0)$ ,  $Z = -5.046$ ,  $P < 0.001$ ;  $0.9(0.9 \sim 1.0)$  比  $1.0(1.0 \sim 1.0)$ ,  $Z = -5.187$ ,  $P < 0.001$ ;  $26.3(24.3 \sim 28.8)$  s 比  $28.5(26.3 \sim 31.4)$  s,  $Z = -3.914$ ,  $P < 0.001$ ;  $18.0(17.0 \sim 18.9)$  s 比  $21.2(20.5 \sim 22.4)$  s,  $Z = -8.990$ ,  $P < 0.001$ ],但 PTA 较高[ $94.7(89.3 \sim 101.4)\%$  比  $79.4(74.3 \sim 85.0)\%$ ,  $Z = -7.714$ ,  $P < 0.001$ ]。(2)与化疗前相比,101 例乳腺癌患者化疗后 PLT、PTA、FIB 均升高[ $233.0(199.0 \sim 286.0) \times 10^9/L$  比  $255.0(215.5 \sim 296.5) \times 10^9/L$ ,  $Z = -2.780$ ,  $P = 0.005$ ;  $94.7(89.3 \sim 101.4)\%$  比  $98.8(93.4 \sim 104.8)\%$ ,  $Z = -2.542$ ,  $P = 0.011$ ;  $2.4(2.1 \sim 2.8)$  g/L 比  $3.1(2.6 \sim 3.6)$  g/L,  $Z = -6.142$ ,  $P < 0.001$ ],而 MPV、PT、PTR、INR、APTT、FICT、TT 均降低[ $10.1(9.4 \sim 10.9)$  fL 比  $9.5(8.9 \sim 10.0)$  fL,  $Z = -6.476$ ,  $P < 0.001$ ;  $11.3(10.9 \sim 11.8)$  s 比  $11.0(10.6 \sim 11.3)$  s,  $Z = -4.137$ ,  $P < 0.001$ ;  $0.9(0.9 \sim 1.0)$  比  $0.9(0.9 \sim 0.9)$ ,  $Z = -3.522$ ,  $P < 0.001$ ;  $0.9(0.9 \sim 1.0)$  比  $0.9(0.9 \sim 0.9)$ ,  $Z = -3.628$ ,  $P < 0.001$ ;  $26.3(24.3 \sim 28.8)$  s 比  $25.0(22.8 \sim 26.6)$  s,  $Z = -5.075$ ,  $P < 0.001$ ;  $8.5(7.4 \sim 9.7)$  s 比  $6.7(5.9 \sim 7.8)$  s,  $Z = -6.010$ ,  $P < 0.001$ ;  $18.0(17.0 \sim 18.9)$  s 比  $17.1(16.6 \sim 18.1)$  s,  $Z = -3.851$ ,  $P < 0.001$ ],但是, PCT 在化疗后变化不明显[ $0.2(0.2 \sim 0.3)\%$  比  $0.2(0.2 \sim 0.3)\%$ ,  $Z = -0.895$ ,  $P = 0.371$ ]。(3)与化疗前相比,4 个周期 CEF(环磷酰胺+吡柔比星+5-氟尿嘧啶)化疗后,乳腺癌患者 FIB 升高[ $2.4(2.0 \sim 2.6)$  g/L 比  $3.2(2.4 \sim 3.6)$  g/L,  $Z = -4.209$ ,  $P < 0.001$ ],而 MPV、APTT 和 FICT 降低[ $10.0(9.6 \sim 10.3)$  fL 比  $9.3(8.9 \sim 9.9)$  fL,  $Z = -3.901$ ,  $P < 0.001$ ;  $26.9(24.4 \sim 29.0)$  s 比  $25.0(23.1 \sim 27.0)$  s,  $Z = -2.212$ ,  $P = 0.027$ ;  $8.7(8.2 \sim 10.3)$  s 比  $6.9(2.9 \sim 8.7)$  s,  $Z = -3.872$ ,  $P < 0.001$ ];6 个周期 T(紫杉醇)化疗后,乳腺癌患者 FIB 升高[ $2.5(2.1 \sim 2.8)$  g/L 比  $3.1(2.3 \sim 3.6)$  g/L,  $Z = -2.556$ ,  $P = 0.011$ ],而 MPV、APTT、FICT 和 TT 均降低[ $9.7(9.0 \sim 10.4)$  fL 比  $9.2(8.7 \sim 10.0)$  fL,  $Z = -2.130$ ,  $P = 0.033$ ;  $25.5(24.0 \sim 30.1)$  s 比  $25.1(23.3 \sim 26.5)$  s,  $Z = -2.267$ ,  $P = 0.023$ ;  $8.4(7.4 \sim 9.6)$  s 比  $6.8(6.1 \sim 9.1)$  s,  $Z = -2.501$ ,  $P = 0.012$ ;  $18.5(17.2 \sim 18.9)$  s 比  $17.2(16.6 \sim 17.9)$  s,  $Z = -2.972$ ,  $P = 0.003$ ];8 个周期 EC-T(吡柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇)化疗后,乳腺癌患者 PLT、PCT 和 FIB 均升高[ $220.5(180.8 \sim 260.3) \times 10^9/L$  比  $258.0(213.8 \sim 284.8) \times 10^9/L$ ,  $Z = -3.212$ ,  $P = 0.001$ ;  $0.2(0.2 \sim 0.3)\%$  比  $0.3(0.2 \sim 0.3)\%$ ,  $Z = -2.155$ ,  $P = 0.031$ ;  $2.5(2.2 \sim 3.0)$  g/L 比  $3.1(2.7 \sim 3.8)$  g/L,  $Z = -3.724$ ,  $P < 0.001$ ],而 MPV、PT、PTR、

INR、APTT、FICT 和 TT 均降低[10.7(9.6~11.2) fl 比 9.8(9.3~10.2) fl,  $Z=-4.853$ ,  $P<0.001$ ; 11.2(11.0~11.8) s 比 10.8(10.5~11.1) s,  $Z=-3.644$ ,  $P<0.001$ ; 0.9(0.9~1.0) 比 0.9(0.9~0.9),  $Z=-2.970$ ,  $P=0.003$ ; 0.9(0.9~1.0) 比 0.9(0.9~0.9),  $Z=-3.135$ ,  $P=0.002$ ; 26.1(24.4~28.5) s 比 24.9(21.8~26.5) s,  $Z=-4.042$ ,  $P<0.001$ ; 8.1(7.1~9.6) s 比 6.7(5.6~7.7) s,  $Z=-3.863$ ,  $P<0.001$ ; 18.0(17.1~19.1) s 比 16.9(16.1~17.7) s,  $Z=-2.895$ ,  $P=0.004$ ]。结论 乳腺癌患者新辅助化疗期间,其内源性和外源性凝血系统相关指标均易发生变化,因此,需要动态观察。

【关键词】 乳腺肿瘤; 化学疗法,辅助; 血液凝固

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

**Clinical analysis of blood coagulation related indexes in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy** Mu Weimin, Lyu Yanli, Song Fangliang, Li Yi. Breast Center, Women and Children's Hospital of Shunyi District, Beijing 101300, China

Corresponding author: Li Yi, Email:liyiborui@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the change of blood coagulation related indexes in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy (NAC) of different regimens and cycles. **Methods** The blood coagulation related indexes in 101 primary breast cancer patients before and after NAC in Women and Children's Hospital of Shunyi District from December 2007 to December 2013 were analyzed retrospectively, including platelet (PLT), thrombocytocrit (PCT), mean platelet volume (MPV), prothrombin time (PT), prothrombin ratio (PTR), prothrombin activity (PTA), international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen content (FIB), fibrinogen coagulation time (FICT) and thrombin time (TT). Among the 11 indexes, PT was usually used for exogenous coagulation system and APTT was usually used for endogenous coagulation system. Patients were divided into 3 groups: 31 patients with 4 cycles of chemotherapy, 24 with 6 cycles and 46 with 8 cycles. The blood coagulation related indexes among different groups were compared. The blood coagulation related indexes in 101 primary breast cancer patients before NAC were compared with those in 49 patients with breast benign tumor. Wilcoxon rank sum test of two independent samples was used for comparison of blood coagulation related indexes among groups, and paired Wilcoxon rank sum test was used for comparison of blood coagulation related indexes before and after NAC. **Results** (1) Compared with 49 cases of breast benign tumor, 101 breast cancer patients had significantly lower levels of PLT, PCT, PT, PTR, INR, APTT and TT before NAC [ $233.0(199.0-286.0) \times 10^9/L$  vs  $275.0(237.0-304.5) \times 10^9/L$ ,  $Z=-3.474$ ,  $P=0.001$ ;  $0.2(0.2-0.3)\%$  vs  $0.3(0.3-0.3)\%$ ,  $Z=-4.206$ ,  $P<0.001$ ;  $11.3(10.9-11.8)$  s vs  $11.6(11.3-11.9)$  s,  $Z=-2.655$ ,  $P=0.008$ ;  $0.9(0.9-1.0)$  vs  $1.0(1.0-1.0)$ ,  $Z=-5.046$ ,  $P<0.001$ ;  $0.9(0.9-1.0)$  vs  $1.0(1.0-1.0)$ ,  $Z=-5.187$ ,  $P<0.001$ ;  $26.3(24.3-28.8)$  s vs  $28.5(26.3-31.4)$  s,  $Z=-3.914$ ,  $P<0.001$ ;  $18.0(17.0-18.9)$  s vs  $21.2(20.5-22.4)$  s,  $Z=-8.990$ ,  $P<0.001$ ], and significantly higher level of PTA [ $94.7(89.3-101.4)\%$  vs  $79.4(74.3-85.0)\%$ ,  $Z=-7.714$ ,  $P<0.001$ ]. (2) Among the 101 breast cancer patients, compared with the values before chemotherapy, PLT, PTA and FIB were significantly increased after chemotherapy [ $233.0(199.0-286.0) \times 10^9/L$  vs  $255.0(215.5-296.5) \times 10^9/L$ ,  $Z=-2.780$ ,  $P=0.005$ ;  $94.7(89.3-101.4)\%$  vs  $98.8(93.4-104.8)\%$ ,  $Z=-2.542$ ,  $P=0.011$ ;  $2.4(2.1-2.8)$  g/L vs  $3.1(2.6-3.6)$  g/L,  $Z=-6.142$ ,  $P<0.001$ ], while MPV, PT, PTR, INR, APTT, FICT and TT were significantly decreased [ $10.1(9.4-10.9)$  fl vs  $9.5(8.9-10.0)$  fl,  $Z=-6.476$ ,  $P<0.001$ ;  $11.3(10.9-11.8)$  s vs  $11.0(10.6-11.3)$  s,  $Z=-4.137$ ,  $P<0.001$ ;  $0.9(0.9-1.0)$  vs  $0.9(0.9-0.9)$ ,  $Z=-3.522$ ,  $P<0.001$ ;  $0.9(0.9-1.0)$  vs  $0.9(0.9-0.9)$ ,  $Z=-3.628$ ,  $P<0.001$ ;  $26.3(24.3-28.8)$  s vs  $25.0(22.8-26.6)$  s,  $Z=-5.075$ ,  $P<0.001$ ;  $8.5(7.4-9.7)$  s vs  $6.7(5.9-7.8)$  s,  $Z=-6.010$ ,  $P<0.001$ ;  $18.0(17.0-18.9)$  s vs  $17.1(16.6-18.1)$  s,  $Z=-3.851$ ,  $P<0.001$ ]. There was no significant difference in PCT before and after NAC [ $0.2(0.2-0.3)\%$  vs  $0.2(0.2-0.3)\%$ ,  $Z=-0.895$ ,  $P=0.371$ ]. (3) Compared with the values before chemotherapy, after 4 cycles of CEF regimen (cyclophosphamide + pirarubicin + 5-fluorouracil), FIB in breast cancer patients was significantly increased [ $2.4(2.0-2.6)$  g/L vs  $3.2(2.4-3.6)$  g/L,  $Z=-4.209$ ,  $P<0.001$ ], while MPV, APTT and FICT were significantly decreased [ $10.0(9.6-10.3)$  fl vs  $9.3(8.9-9.9)$  fl,  $Z=-3.901$ ,  $P<0.001$ ;  $26.9(24.4-29.0)$  s vs  $25.0(23.1-27.0)$  s,  $Z=-2.212$ ,  $P=0.027$ ;  $8.7(8.2-10.3)$  s vs  $6.9(2.9-8.7)$  s,  $Z=-3.872$ ,  $P<0.001$ ]; after 6 cycles of paclitaxel chemotherapy, FIB was significantly increased [ $2.5(2.1-2.8)$  g/L vs  $3.1(2.3-3.6)$  g/L,  $Z=-2.556$ ,  $P=0.011$ ], while MPV, APTT, FICT and TT were significantly decreased [ $9.7(9.0-10.4)$  fl vs  $9.2$

(8.7–10.0) fl,  $Z=-2.130$ ,  $P=0.033$ ; 25.5(24.0–30.1) s vs 25.1(23.3–26.5) s,  $Z=-2.267$ ,  $P=0.023$ ; 8.4(7.4–9.6) s vs 6.8(6.1–9.1) s,  $Z=-2.501$ ,  $P=0.012$ ; 18.5(17.2–18.9) s vs 17.2(16.6–17.9) s,  $Z=-2.972$ ,  $P=0.003$ ]. After 8 cycles of EC-T regimen (pirarubicin+cyclophosphamide followed by paclitaxel), the levels of PLT, PCT and FIB were significantly increased [220.5(180.8–260.3)  $\times 10^9/L$  vs 258.0(213.8–284.8)  $\times 10^9/L$ ,  $Z=-3.212$ ,  $P=0.001$ ; 0.2(0.2–0.3)% vs 0.3(0.2–0.3)%,  $Z=-2.155$ ,  $P=0.031$ ; 2.5(2.2–3.0) g/L vs 3.1(2.7–3.8) g/L,  $Z=-3.724$ ,  $P<0.001$ ], while the levels of MPV, PT, PTR, INR, APTT, FICT and TT were significantly decreased [10.7(9.6–11.2) fl vs 9.8(9.3–10.2) fl,  $Z=-4.853$ ,  $P<0.001$ ; 11.2(11.0–11.8) s vs 10.8(10.5–11.1) s,  $Z=-3.644$ ,  $P<0.001$ ; 0.9(0.9–1.0) vs 0.9(0.9–0.9),  $Z=-2.970$ ,  $P=0.003$ ; 0.9(0.9–1.0) vs 0.9(0.9–0.9),  $Z=-3.135$ ,  $P=0.002$ ; 26.1(24.4–28.5) s vs 24.9(21.8–26.5) s,  $Z=-4.042$ ,  $P<0.001$ ; 8.1(7.1–9.6) s vs 6.7(5.6–7.7) s,  $Z=-3.863$ ,  $P<0.001$ ; 18.0(17.1–19.1) s vs 16.9(16.1–17.7) s,  $Z=-2.895$ ,  $P=0.004$ ]. **Conclusion** The relevant indexes in endogenous and exogenous coagulation systems are prone to change during NAC in breast cancer patients, so dynamic monitoring is necessary.

**【Key words】** Breast neoplasms; Chemotherapy, adjuvant; Blood coagulation

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤。在中国,女性乳腺癌发病率逐年升高<sup>[1]</sup>,严重威胁着女性的身心健康。目前,乳腺癌的治疗理念是综合治疗,包括化疗、靶向治疗、内分泌治疗及手术治疗,而新辅助化疗是其中重要的组成部分。在恶性肿瘤的发生、发展过程中,肿瘤细胞可使多种凝血相关因子激活并引起血液高凝状态,并且已在多种实体肿瘤中得到证实<sup>[2-4]</sup>。化疗可导致外周血凝血功能相关指标发生变化也有相关报道<sup>[5]</sup>。但是,关于乳腺癌患者新辅助化疗对凝血功能的影响研究较少,而临床实践中化疗确实会对凝血功能产生影响,因此有必要对化疗后凝血指标的变化进行研究,从而提出针对性的干预建议,以降低患者静脉血栓的发生风险。为此,笔者开展了此项研究,分析了原发性乳腺癌患者新辅助化疗前后及化疗 4、6、8 个周期后凝血功能相关指标的变化情况。

## 资料与方法

### 一、一般资料

回顾性分析 2007 年 12 月至 2013 年 12 月北京市顺义区妇幼保健院乳腺中心收治的 101 例女性原发性乳腺癌患者和同期住院符合条件的 49 例女性乳腺良性肿瘤患者的临床资料。乳腺癌患者年龄为 25~71 岁,乳腺良性肿瘤组年龄为 20~67 岁。乳腺癌患者临床分期参照美国癌症联合委员会第 7 版 TNM 肿瘤分期标准<sup>[6]</sup>。本研究所有凝血功能相关指标均为术前常规检查指标,均经患者知情同意。

### 二、研究对象入选标准

#### 1. 纳入标准

乳腺癌患者纳入标准:(1)经穿刺活组织检查证实为浸润性乳腺癌;(2)肿瘤为单侧、单发;(3)所有患者均行胸部 X 线及腹部超声检查证实无肺、肝

转移;(4)患者无化疗禁忌证;(5)患者接受新辅助化疗前未进行任何相关治疗。

乳腺良性肿瘤患者纳入标准:(1)经穿刺活组织检查证实为乳腺良性肿瘤;(2)所有患者均行胸部 X 线摄影及腹部超声检查,并且既往史中均证实无其他恶性肿瘤。

#### 2. 排除标准

(1)妊娠期或哺乳期女性患者;(2)既往有血栓病史的患者;(3)近 1 个月内有严重感染或创伤病史者;(4)近期使用过抗凝或止血药物者。

### 三、新辅助化疗方案

新辅助化疗方案包括 4 个周期 CEF(环磷酰胺+吡柔比星+5-氟尿嘧啶)(31 例)、6 个周期 T(紫杉醇)(24 例)和 8 个周期 EC-T(吡柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇)(46 例),其中环磷酰胺 600 mg/m<sup>2</sup>、吡柔比星 45 mg/m<sup>2</sup>、5-氟尿嘧啶 600 mg/m<sup>2</sup>、紫杉醇 80 mg/m<sup>2</sup>,并且 T 采用单周化疗方案。分别完成 4、6、8 个周期化疗的患者在整个化疗过程中化疗方案是固定的,所有化疗方案均 21 d 为 1 个疗程。化疗期间根据患者情况行重组人粒细胞集落刺激因子及营养支持治疗。当患者白细胞低于  $2 \times 10^9/L$  时,每日皮下注射 100~300  $\mu g$  重组人粒细胞集落刺激因子,并复查血常规;当白细胞升高至正常水平 24 h 后再进行化疗。

### 四、凝血功能相关指标的检测

患者行新辅助化疗前和新辅助化疗后 3 周时,使用枸橼酸钠抗凝管和乙二胺四乙酸抗凝管分别采集患者清晨空腹静脉血 2.7 ml 和 2.0 ml,均使用 SYSMEX XT-4000i 全自动血液分析仪和 CA1500 全自动凝血仪检测样本中各项凝血功能相关指标,试剂均使用原装进口配套 SYSMEX 试剂,按仪器操作规程规范操作。检测指标包括血小板(platelet,



PLT)计数、血小板压积(thrombocytocrit, PCT)以及平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原比率(prothrombin ratio, PTR)、凝血酶原活性(prothrombin activity, PTA)、凝血酶原国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、纤维蛋白原凝结时间(fibrinogen coagulation time, FICT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)。其中 PT 为外源性凝血系统筛查常用指标,APTT 为内源性凝血系统筛查常用指标。

### 五、统计学分析

采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,符合正态分布的数值变量以  $\bar{x} \pm s$  表示,不符合正态分布的数值变量以  $M(P_{25} \sim P_{75})$  表示,分类变量描述用构成比。乳腺癌组与对照组患者年龄和体质指数的比较采用两个独立样本的  $t$  检验,而组间凝血功能相关指标的比较采用两个独立样本的 Wilcoxon 秩和检验。不同化疗周期 3 组患者间年龄和体质指数的比较采用单因素方差分析,组间病理类型的比较采用 Pearson  $\chi^2$  检验,有序分类变量的组间比较采用 Kruskal-Wallis 非参数检验,新辅助化疗前后凝血功能相关指标的比较采用配对 Wilcoxon 秩和检验。所有检验均为双侧,检验水准  $\alpha=0.050$ 。

## 结 果

### 一、研究对象的基线资料

乳腺癌患者年龄为 25 ~ 71 岁,中位年龄为 49 岁。化疗前,患者 TNM 分期如下: $T_1 \sim T_4$  期分别有 18 例、70 例、5 例和 8 例; I ~ III 期分别有 11 例、68 例和 22 例。病理类型:浸润性导管癌和浸润性小叶癌分别有 90 例和 11 例。所有患者均接受新辅助化疗,完成 4 个周期 CEF 方案、6 个周期 T 方案和

8 个周期 EC-T 方案化疗的患者分别有 31、24、46 例。

乳腺癌组与乳腺良性肿瘤组患者相比,年龄和 BMI 的差异均无统计学意义[年龄:  $(50.1 \pm 9.2)$  岁比  $(48.9 \pm 10.5)$  岁,  $t=0.686$ ,  $P=0.494$ ; BMI:  $(26.3 \pm 3.7)$   $\text{kg}/\text{m}^2$  比  $(26.9 \pm 4.5)$   $\text{kg}/\text{m}^2$ ,  $t=0.751$ ,  $P=0.454$ ],组间具有可比性。

根据新辅助化疗完成周期数分组,4、6、8 个周期组患者化疗前的基线资料如年龄、体质指数、肿瘤分期、病理类型及病理分级的分布见表 1。

二、乳腺癌患者(新辅助化疗前)与乳腺良性肿瘤患者间凝血功能指标的比较

与乳腺良性肿瘤患者相比,乳腺癌患者 PLT、PCT、PT、PTR、INR、APTT 和 TT 均较低,但 PTA 较高,差异均有统计学意义(表 2)。

三、乳腺癌患者新辅助化疗前后凝血功能相关指标比较

将 101 例患者新辅助化疗前后凝血功能相关指标进行自身对比发现,化疗后 PLT、PTA 和 FIB 均升高,而 MPV、PT、PTR、INR、APTT、FICT 和 TT 均降低,差异均有统计学意义,但 PCT 在化疗后变化不明显,差异无统计学意义(表 3)。

四、不同周期新辅助化疗患者治疗前后凝血功能相关指标比较

31 例患者完成 4 个周期 CEF 新辅助化疗后, FIB 升高,MPV、APTT 和 FICT 均降低,差异均有统计学意义,但是,PLT、PCT、PT、PTR、PTA、INR 和 TT 在化疗前后差异无统计学意义(表 4)。

24 例患者完成 6 个周期 T 新辅助化疗后, FIB 升高,MPV、APTT、FICT 和 TT 均降低,差异均有统计学意义,但是,PLT、PCT、PT、PTR、PTA 和 INR 在化疗前后差异无统计学意义(表 5)。

46 例患者完成 8 个周期 EC-T 新辅助化疗后, PLT、PCT、FIB 和 TT 均升高,MPV、PT、PTR、INR、APTT 和 FICT 均降低,差异均有统计学意义,但 PTA 在化疗前后差异无统计学意义(表 6)。

表 1 不同周期新辅助化疗患者基本情况分析

化疗周期	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ , $\bar{x} \pm s$ )	临床分期[例(%)]			病理类型[例(%)]		组织学分级[例(%)]		
				I 期	II 期	III 期	IDC	ILC	1 级	2 级	3 级
4 周期 CEF	31	52.6 $\pm$ 8.5	25.6 $\pm$ 3.9 <sup>a</sup>	4(12.9)	21(67.7)	6(19.4)	25(80.6)	6(19.4)	3(9.7)	26(83.9)	2(6.5)
6 周期 T	24	48.1 $\pm$ 7.1	25.8 $\pm$ 3.4	2(8.3)	20(83.3)	2(8.3)	22(91.7)	2(8.3)	2(8.3)	18(75.0)	4(16.7)
8 周期 EC-T	46	49.4 $\pm$ 10.4	27.2 $\pm$ 3.6	5(10.9)	27(58.7)	14(30.4)	43(93.5)	3(6.5)	4(8.7)	40(87.0)	2(4.3)
检验值		$F=1.870$	$F=2.086$	$Z=2.422$			$\chi^2=3.048$		$Z=1.608$		
P 值		0.160	0.130	0.298			0.228		0.448		

注:<sup>a</sup>缺失 1 例。BMI 为体质指数;IDC 为浸润性导管癌;ILC 为浸润性小叶癌;CEF 为环磷酰胺+吡柔比星+5-氟尿嘧啶;T 为紫杉醇;EC-T 为吡柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇

表 2 乳腺癌患者(新辅助化疗前)与乳腺良性肿瘤患者凝血功能相关指标比较 [ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ]

组别	例数	PLT( $\times 10^9/L$ )	PCT(%)	MPV(fl)	PT(s)	PTR	PTA(%)
乳腺癌组	101	233.0(199.0~286.0)	0.2(0.2~0.3)	10.1(9.4~10.9)	11.3(10.9~11.8)	0.9(0.9~1.0)	94.7(89.3~101.4)
乳腺良性肿瘤组	49	275.0(237.0~304.5)	0.3(0.3~0.3)	10.0(9.6~10.9)	11.6(11.3~11.9)	1.0(1.0~1.0)	79.4(74.3~85.0)
Z 值		-3.474	-4.206	-0.100	-2.655	-5.046	-7.714
P 值		0.001	<0.001	0.920	0.008	<0.001	<0.001

  

组别	例数	INR	APTT(s)	FIB(g/L)	FICT(s)	TT(s)
乳腺癌组	101	0.9(0.9~1.0)	26.3(24.3~28.8)	2.4(2.1~2.8)	8.5(7.4~9.7)	18.0(17.0~18.9)
乳腺良性肿瘤组	49	1.0(1.0~1.0)	28.5(26.3~31.4)	2.4(2.1~2.9)	8.4(7.1~9.2)	21.2(20.5~22.4)
Z 值		-5.187	-3.914	-0.086	-1.266	-8.990
P 值		<0.001	<0.001	0.932	0.206	<0.001

注:PLT 为血小板;PCT 为血小板压积;MPV 为平均血小板体积;PT 为凝血酶原时间;PTR 为凝血酶原比率;PTA 为凝血酶原活性;INR 为凝血酶原国际标准化比值;APTT 为活化部分凝血活酶时间;FIB 为纤维蛋白原含量;FICT 为纤维蛋白原凝结时间;TT 为凝血酶时间

表 3 101 例乳腺癌患者新辅助化疗前后凝血功能相关指标比较 [ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ]

组别	PLT( $\times 10^9/L$ )	PCT(%)	MPV(fl)	PT(s)	PTR	PTA(%)
化疗前	233.0(199.0~286.0)	0.2(0.2~0.3)	10.1(9.4~10.9)	11.3(10.9~11.8)	0.9(0.9~1.0)	94.7(89.3~101.4)
化疗后	255.0(215.5~296.5)	0.2(0.2~0.3)	9.5(8.9~10.0)	11.0(10.6~11.3)	0.9(0.9~0.9)	98.8(93.4~104.8)
Z 值	-2.780	-0.895	-6.476	-4.137	-3.522	-2.542
P 值	0.005	0.371	<0.001	<0.001	<0.001	0.011

  

组别	INR	APTT(s)	FIB(g/L)	FICT(s)	TT(s)
化疗前	0.9(0.9~1.0)	26.3(24.3~28.8)	2.4(2.1~2.8)	8.5(7.4~9.7)	18.0(17.0~18.9)
化疗后	0.9(0.9~0.9)	25.0(22.8~26.6)	3.1(2.6~3.6)	6.7(5.9~7.8)	17.1(16.6~18.1)
Z 值	-3.628	-5.075	-6.142	-6.010	-3.851
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:PLT 为血小板;PCT 为血小板压积;MPV 为平均血小板体积;PT 为凝血酶原时间;PTR 为凝血酶原比率;PTA 为凝血酶原活性;INR 为凝血酶原国际标准化比值;APTT 为活化部分凝血活酶时间;FIB 为纤维蛋白原含量;FICT 为纤维蛋白原凝结时间;TT 为凝血酶时间

表 4 31 例乳腺癌患者经 CEF 方案新辅助化疗 4 个周期后凝血功能相关指标的变化 [ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ]

组别	PLT( $\times 10^9/L$ )	PCT(%)	MPV(fl)	PT(s)	PTR	PTA(%)
化疗前	243.0(210.0~287.0)	0.3(0.2~0.3)	10.0(9.6~10.3)	11.5(10.7~11.9)	1.0(0.9~1.0)	94.7(88.4~104.8)
化疗后	255.0(224.0~307.0)	0.2(0.2~0.3)	9.3(8.9~9.9)	11.1(10.7~11.5)	0.9(0.9~1.0)	98.8(93.4~105.2)
Z 值	-1.127	-0.354	-3.901	-1.656	-1.505	-1.287
P 值	0.26	0.724	<0.001	0.098	0.132	0.198

  

组别	INR	APTT(s)	FIB(g/L)	FICT(s)	TT(s)
化疗前	1.0(0.9~1.0)	26.9(24.4~29.0)	2.4(2.0~2.6)	8.7(8.2~10.3)	17.8(16.8~18.9)
化疗后	0.9(0.9~1.0)	25.0(23.1~27.0)	3.2(2.4~3.6)	6.9(2.9~8.7)	17.5(16.7~18.6)
Z 值	-1.508	-2.212	-4.209	-3.872	-0.407
P 值	0.132	0.027	<0.001	<0.001	0.684

注:PLT 为血小板;PCT 为血小板压积;MPV 为平均血小板体积;PT 为凝血酶原时间;PTR 为凝血酶原比率;PTA 为凝血酶原活性;INR 为凝血酶原国际标准化比值;APTT 为活化部分凝血活酶时间;FIB 为纤维蛋白原含量;FICT 为纤维蛋白原凝结时间;TT 为凝血酶时间;CEF 为环磷酰胺+吡柔比星+5-氟尿嘧啶

## 讨 论

在恶性肿瘤的治疗手段中,手术、化疗以及中心静脉置管等均可能增加患者并发血栓的概率。手术

能激活凝血途径,接受手术患者比非手术患者发生血栓的危险性高 3 倍<sup>[7]</sup>。化疗药物可以直接影响血管内皮细胞膜完整性,促使肿瘤细胞释放细胞因子和促凝物质,或使自然抗凝物质血浆蛋白 C 和血浆

表 5 24 例乳腺癌患者经 T 方案新辅助化疗 6 个周期后凝血功能相关指标的变化[ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ]

组别	PLT( $\times 10^9/L$ )	PCT(%)	MPV(fl)	PT(s)	PTR	PTA(%)
化疗前	266.5(206.2~315.0)	0.2(0.2~0.3)	9.7(9.0~10.4)	11.3(10.8~11.5)	0.9(0.9~1.0)	96.0(89.4~101.4)
化疗后	251.5(216.8~313.0)	0.2(0.2~0.3)	9.2(8.7~10.0)	10.9(10.5~11.6)	0.9(0.9~1.0)	98.7(89.3~106.0)
Z 值	-0.143	-0.442	-2.130	-1.464	-1.306	-1.055
P 值	0.886	0.659	0.033	0.143	0.191	0.291

  

组别	INR	APTT(s)	FIB(g/L)	FICT(s)	TT(s)
化疗前	0.9(0.9~1.0)	25.5(24.0~30.1)	2.5(2.1~2.8)	8.4(7.4~9.6)	18.5(17.2~18.9)
化疗后	0.9(0.9~1.0)	25.1(23.3~26.5)	3.1(2.3~3.6)	6.8(6.1~9.1)	17.2(16.6~17.9)
Z 值	-1.399	-2.267	-2.556	-2.501	-2.972
P 值	0.162	0.023	0.011	0.012	0.003

注:PLT 为血小板;PCT 为血小板压积;MPV 为平均血小板体积;PT 为凝血酶原时间;PTR 为凝血酶原比率;PTA 为凝血酶原活性;INR 为凝血酶原国际标准化比值;APTT 为活化部分凝血活酶时间;FIB 为纤维蛋白原含量;FICT 为纤维蛋白原凝结时间;TT 为凝血酶时间;T 为紫杉醇

表 6 46 例乳腺癌患者经 EC-T 方案新辅助化疗 8 个周期后凝血功能相关指标的变化[ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ]

组别	PLT( $\times 10^9/L$ )	PCT(%)	MPV(fl)	PT(s)	PTR	PTA(%)
化疗前	220.5(180.8~260.3)	0.2(0.2~0.3)	10.7(9.6~11.2)	11.2(11.0~11.8)	0.9(0.9~1.0)	93.4(89.3~99.6)
化疗后	258.0(213.8~284.8)	0.3(0.2~0.3)	9.8(9.3~10.2)	10.8(10.5~11.1)	0.9(0.9~0.9)	98.8(93.4~102.9)
Z 值	-3.212	-2.155	-4.853	-3.644	-2.970	-1.751
P 值	0.001	0.031	<0.001	<0.001	0.003	0.080

  

组别	INR	APTT(s)	FIB(g/L)	FICT(s)	TT(s)
化疗前	0.9(0.9~1.0)	26.1(24.4~28.5)	2.5(2.2~3.0)	8.1(7.1~9.6)	18.0(17.1~19.1)
化疗后	0.9(0.9~0.9)	24.9(21.8~26.5)	3.1(2.7~3.8)	6.7(5.6~7.7)	16.9(16.1~17.7)
Z 值	-3.135	-4.042	-3.724	-3.863	-2.895
P 值	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	0.004

注:PLT 为血小板;PCT 为血小板压积;MPV 为平均血小板体积;PT 为凝血酶原时间;PTR 为凝血酶原比率;PTA 为凝血酶原活性;INR 为凝血酶原国际标准化比值;APTT 为活化部分凝血活酶时间;FIB 为纤维蛋白原含量;FICT 为纤维蛋白原凝结时间;TT 为凝血酶时间;EC-T 为吡柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇

蛋白 S 水平可逆性降低,从而造成血管壁损伤<sup>[7]</sup>。

本研究将 101 例乳腺癌患者化疗前凝血功能相关指标与 49 例乳腺良性肿瘤患者进行比较后发现:PLT、PCT、PT、PTR、INR、APTT 和 TT 较低,PTA 较高,差异均有统计学意义,说明乳腺癌患者的内源性和外源性凝血已被激活,血小板也被消耗;而 MPV 变化不大,说明在凝血功能变化的早期,乳腺癌患者消耗的血小板机体还能代偿。另外,FIB、FICT 的变化没有差异,说明在凝血功能变化的早期,乳腺癌患者仅是内、外源性凝血因子发生轻微变化,机体还未动用纤维蛋白,故 FIB、FICT 未受影响。有研究者也发现,恶性肿瘤细胞的生长、浸润和侵袭过程均可影响机体的正常凝血功能<sup>[8]</sup>。

本研究还发现,乳腺癌患者新辅助化疗后 PLT、PTA 和 FIB 升高,而 MPV、PT、PTR、INR、APTT、FICT 和 TT 降低,差异均有统计学意义,可见新辅助化疗会对凝血功能及血小板产生影响;但 PCT 在化疗后变化不明显,与其计算方法有关。PCT 值是由 PLT

和 MPV 相乘得到的,由于 PLT 升高,MPV 降低,因此,PCT 值在新辅助化疗前后的差异无统计学意义。CEF 方案化疗 4 个周期后,患者 FIB 升高,而 MPV、APTT、FICT 和 TT 均降低,差异均有统计学意义;T 方案化疗 6 个周期后患者 FIB 升高,MPV、APTT、FICT、TT 降低,差异有统计学意义;EC-T 方案化疗 8 个周期后患者 PLT、PCT 和 FIB 均升高,而 MPV、PT、PTR、INR、APTT、FICT 和 TT 均降低,差异均有统计学意义。这些均说明化疗导致患者凝血功能相关指标发生变化,最先升高的是 FIB,最先降低的是 MPV、APTT、FICT。FIB 升高,提示机体处于高凝状态有存在血栓形成的倾向<sup>[9]</sup>,而 PT、TT、APTT 较化疗前缩短,提示患者内源性和外源性凝血系统处于激活状态。相关凝血因子被激活形成复合物,再进一步使凝血酶原激活为凝血酶,并使纤维蛋白原降解成单体,形成不溶于水的交联纤维蛋白多聚体,转化为血栓前状态,继而有形成血栓的风险<sup>[10]</sup>。PLT 除了参与血栓形成外,在肿瘤生长和转移中也起重



要作用,如在高凝状态下,可通过 PLT 聚集促进其分泌 VEGF,从而增加肿瘤组织局部血管密度,增加肿瘤转移的可能性<sup>[11]</sup>。

从不同周期新辅助化疗患者的凝血功能相关指标变化的均值来看,均没超过各项指标的正常值范围,所以在化疗过程中对患者凝血功能及血小板评判应动态观察比较,对治疗过程中超出正常值范围的应注意静脉血栓形成风险。有研究提示,乳腺癌患者新辅助化疗后可能导致 FIB 和 PLT 升高,D-D 降低,因此化疗期间有必要监测 FIB、PLT、D-D 水平<sup>[12]</sup>。

乳腺癌患者发生静脉血栓栓塞的风险较正常群体高,部分患者可高于正常人 5 倍,接受标准化疗的患者血栓形成的风险和凝血功能紊乱的程度可增加数倍,并且,静脉血栓栓塞是导致乳腺癌患者死亡的第 3 位常见病因<sup>[13]</sup>。患者在新辅助化疗后还需手术治疗,这样就有必要在新辅助化疗中就开始进行预防血栓的治疗。有研究者建议在化疗期间对静脉血栓栓塞危险因素评分 $\leq 1$  分的患者使用阿司匹林抗凝,对危险因素评分 $\geq 2$  分的患者使用低分子肝素抗凝<sup>[14]</sup>。Bobek 等<sup>[15]</sup>的研究证实低分子肝素具有直接的抗肿瘤、抗血管生成调节免疫作用。最近的一项 Meta 分析显示,抗凝药物能显著提高无静脉血栓形成肿瘤患者的生存率<sup>[16]</sup>。还有研究表明,临床分期早、预后相对好的患者从低分子肝素中获益的概率越大<sup>[17-18]</sup>。

本研究发现乳腺癌患者新辅助化疗能够引起内源性和外源性凝血系统功能紊乱,对临床实践具有一定的指导意义。然而,本研究也有一些不足之处,如未考虑不同化疗方案对凝血指标的影响,但是,目前乳腺癌新辅助化疗多为联合或序贯用药,很难进行单一药物对凝血功能影响的临床研究。另外,本研究入组病例相对较少,研究结果还需大样本研究证实。

综上所述,乳腺癌患者在新辅助化疗期间容易出现凝血功能相关指标的变化,但是各指标均在正常值范围内,需动态观察。一旦发现凝血功能异常,应该采取干预措施预防血栓形成。

#### 参 考 文 献

[1] 杨雷,孙婷婷,袁延楠,等.北京市女性居民乳腺癌发病与经济发展

穆为民,吕艳丽,宋方亮,等.乳腺癌患者新辅助化疗后凝血功能相关指标变化的临床分析[J/CD].中华乳腺病杂志(电子版),2017,11(4):227-233.

水平的相关性分析[J].中华肿瘤杂志,2014,36(9):713-716.

- [2] Ay C, Simanek R, Vormittag R, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS) [J]. Blood, 2008, 112(7):2703-2708.
- [3] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients [J]. Cancer, 2007, 110(10):2339-2346.
- [4] Chen HT, Tsou HK, Tsai CH, et al. Thrombin enhanced migration and MMPs expression of human chondrosarcoma cells involves PAR receptor signaling pathway [J]. J Cell Physiol, 2010, 223(3):737-745.
- [5] 毛德奎,秦海峰,于爱平,等.肺癌患者化疗前后凝血、纤溶功能与血小板参数的变化及其临床意义[J].军事医学,2012,36(2):141-146.
- [6] 刘裔莎,魏兵,杨雯娟,等.美国癌症联合会乳腺癌分期(第七版)简介[J].中华病理学杂志,2010,39(11):787-790.
- [7] 陈晓霞,周彩存.肿瘤与血栓形成研究进展[J].国际肿瘤学杂志,2008,35(3):170-172.
- [8] 况晶茹,徐骏,胡迎宾,等.化疗对肺癌患者凝血功能的影响及临床意义[J].中国临床医生,2014,42(11):45-46.
- [9] 黄松音,段朝辉,梁穆星,等.肿瘤患者凝血指标变化的临床意义[J].血栓与止血学,2002,8(4):156-157.
- [10] 张晓伟,史立英,高海燕,等.肺癌患者凝血功能改变的临床意义[J].中国实验诊断学,2013,17(9):1720-1721.
- [11] 侯明,刘新光.恶性肿瘤相关的血栓栓塞研究进展[J].中国实用内科杂志,2007,27(20):1594-1596.
- [12] 陈锋.新辅助化疗前后乳腺癌患者凝血相关指标变化与化疗疗效的关系研究[J].中国医师进修杂志,2014,37(15):43-46.
- [13] Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association [J]. Thromb Haemost, 1997, 78(1):117-120.
- [14] Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide and lenalidomide associated thrombosis in myeloma [J]. Leukemia, 2008, 22(2):414-423.
- [15] Bobek V, Kovarik J. Antitumor and antimetastatic effect of warfarin and heparins [J]. Biomed Pharmacother, 2004, 58(4):213-219.
- [16] Kuderer NM, Khorana AA, Lyman GH, et al. A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment: impact on survival and bleeding complications [J]. Cancer, 2007, 110(5):1149-1161.
- [17] Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, et al. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. Petites Cellules Group [J]. Cancer, 1994, 74(1):38-45.
- [18] Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS) [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(10):1944-1948.

(收稿日期:2016-07-08)

(本文编辑:罗承丽)