

# 乳腺癌患者血浆凝血参数的变化及临床意义

胡永伟,白永颖,张靖华

(浙江大学医学院附属妇产科医院检验科,浙江 杭州 310006)

**摘要:**目的 分析乳腺癌患者术前凝血参数的变化及其临床意义。方法 选取2020年8月-2021年11月在浙江大学医学院附属妇产科医院收治的乳腺癌患者320例为乳腺癌组,另选取乳腺良性病变患者584例为对照组。收集所有研究对象的凝血参数,包括血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、凝血酶时间(TT)和纤维蛋白原(Fib),分析上述凝血参数与乳腺癌患者的一般临床资料、不同临床病理特征、TNM分期、分子亚型的关系。结果 乳腺癌组APTT、TT水平低于对照组,Fib高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两组PT水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ); $\geq 50$ 岁患者PT、APTT水平低于 $<50$ 岁患者,TT和Fib水平高于 $<50$ 岁患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ );肿瘤 $>2$  cm患者Fib水平高于肿瘤 $\leq 2$  cm患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ );乳腺癌发生远处转移患者的PT水平高于未发生转移患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ );不同肿瘤类型、淋巴结转移情况及TNM分期凝血指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );浸润性乳腺癌患者病理特征分析结果显示,PR阴性状态患者的Fib水平高于PR阳性状态患者,TT水平低于HER2阳性状态患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ );HER2过表达型TT水平高于Luminal A型、Luminal B型及三阴性,差异有统计学意义( $P<0.05$ );不同ER状态及Ki-67凝血指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 乳腺癌患者血液处于高凝状态,存在凝血和纤溶系统的失衡,检测凝血指标对于判断乳腺癌病理特征具有重要意义。

**关键词:**乳腺癌;凝血参数;乳腺良性病变

中图分类号:R730.43;R737.9

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.04.022

文章编号:1006-1959(2023)04-0113-05

## Changes and Clinical Significance of Plasma Coagulation Parameters in Patients with Breast Cancer

HU Yong-wei, BAI Yong-ying, ZHANG Jing-hua

(Department of Clinical Laboratory, Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, Zhejiang, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the changes and clinical significance of preoperative coagulation parameters in patients with breast cancer. **Methods** A total of 320 patients with breast cancer admitted to the Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University from August 2020 to November 2021 were selected as the breast cancer group, and 584 patients with benign breast lesions were selected as the control group. The coagulation parameters of all subjects were collected, including plasma prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and fibrinogen (Fib). The relationship between the above coagulation parameters and the general clinical data, different clinicopathological features, TNM stage and molecular subtypes of breast cancer patients was analyzed. **Results** The levels of APTT and TT in the breast cancer group were lower than those in the control group, and Fib was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ), while there was no significant difference in PT level between the two groups ( $P>0.05$ ). The levels of PT and APTT in patients  $\geq 50$  years old were lower than those in patients  $<50$  years old, the levels of TT and Fib were higher than those in patients  $<50$  years old, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The level of Fib in patients with tumor  $>2$  cm was higher than that in patients with tumor  $\leq 2$  cm, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The PT level of patients with distant metastasis of breast cancer was higher than that of patients without metastasis, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in coagulation indexes between different tumor types, lymph node metastasis and TNM staging ( $P>0.05$ ). The results of pathological characteristics analysis of invasive breast cancer patients showed that the Fib level of PR negative patients was higher than that of PR positive patients, and the TT level was lower than that of HER2 positive patients, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The TT level of HER2 overexpression type was higher than that of Luminal A type, Luminal B type and triple negative type, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in different ER status and Ki-67 coagulation indexes ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The blood of breast cancer patients is in hypercoagulable state, and there is an imbalance between coagulation and fibrinolysis system. Detection of coagulation indicators is of great significance for judging the pathological characteristics of breast cancer.

**Key words:** Breast cancer; Coagulation parameters; Benign breast lesions

乳腺癌(breast cancer)是发生在乳腺上皮组织的恶性肿瘤,也是女性最常见的恶性肿瘤和肿瘤相关死亡原因<sup>[1,2]</sup>。据统计<sup>[3]</sup>,2018年全球新增乳腺癌病例高达210万。更为严峻的是,目前乳腺癌的发病率和死亡率都呈现增高趋势<sup>[4,5]</sup>。目前,越来越多的研究表明机体凝血与纤溶功能系统异常是造成乳腺癌较高病死率的重要原因<sup>[6]</sup>。乳腺癌是一种能影响机体所有系统的疾病,而在血液系统中,高凝状态和纤溶亢进是乳腺癌发生、发展、转移的重要条件<sup>[7]</sup>。肿瘤实质中的肿瘤细胞可表达凝血蛋白,分泌炎性细胞因子,引起机体凝血系统紊乱,肿瘤间质组织中纤维结缔组织以及血管能支持、营养实质部分的肿瘤细胞,是肿瘤生长转移必须条件<sup>[8]</sup>,可以激活血管周围区域的凝血功能。鉴于凝血参数在乳腺癌发生发展中的重要作用,本研究旨在分析乳腺癌患者外周凝血参数的变化,以及影响凝血参数差异的不同病理特征,为临床乳腺癌患者病情评估及治疗提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年8月–2021年11月浙江大学医学院附属妇产科医院收治的乳腺癌患者320例为乳腺癌组,年龄20~84岁,平均年龄(50.85±11.29)岁;同期选取乳腺良性病变患者584例为对照组,年龄28~74岁,平均年龄(49.54±8.77)岁。两组患者年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。纳入标准:①首次在我院确诊,无手术、化疗、放疗、内分泌治疗或靶向治疗;②术后病理证实为乳腺恶性/良性病变。排除标准:①男性患者;②妊娠期、哺乳期女性;③未合并其他恶性肿瘤、血液病、自身免疫性疾病、传染性疾病;④近3个月有使用溶栓抗凝治疗及手术外伤史。该研究得到了浙江大学医学院附属妇产科医院伦理委员会批准,免知情同意,伦理批件号:IRB-20210315-R。

1.2 方法 所有研究对象在入院后抽取外周静脉血

约2.7 ml置于柠檬酸盐抗凝试管中,充分混匀后置入离心机中1500 g离心15 min,测定项目为血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、凝血酶时间(TT)和纤维蛋白原(Fib)。检测仪器为法国STAGO全自动凝血分析仪STAR Max,试剂均为原装配套试剂。所有操作均严格按照仪器标准操作程序进行。

1.3 观察指标 比较两组凝血参数(PT、APTT、TT、Fib)水平变化及其在乳腺癌患者一般临床资料、不同临床病理特征[增殖标志物(Ki-67)、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体2(HER2)]、TNM分期、分子亚型的关系。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计学软件进行分析。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间比较用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组之间采用LSD进行两两比较。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组凝血参数的比较 乳腺癌组APTT、TT的水平平均低于对照组,Fib在乳腺癌组中表达高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而两组PT水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

2.2 凝血参数与乳腺癌患者基本临床资料的关系 在年龄段方面,不同年龄段的凝血参数表达比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),年长人群(年龄 $\geq 50$ 岁)的PT、APTT水平低于年轻人群(年龄 $<50$ 岁),而TT和Fib高于年轻人群,差异有统计学意义( $P<0.05$ );在肿瘤大小方面,结果提示肿瘤 $>2$  cm的Fib表达水平高于肿瘤大小 $\leq 2$  cm的人群( $P<0.05$ );在远处转移方面,发生了乳腺癌远处转移的患者PT水平高于未发生转移的患者( $P<0.05$ ),然而凝血参数在肿瘤类型、淋巴结转移及TNM分期上比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2。

表1 乳腺癌组和对照组的凝血参数( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	Fib(g/L)
乳腺癌组	320	13.04±0.67	35.91±3.26	17.04±0.83	2.86±0.48
对照组	584	13.02±0.60	36.62±3.78	17.24±0.73	2.73±0.47
<i>t</i>		0.525	-2.956	-3.526	3.926
<i>P</i>		0.600	0.003	0.000	0.000

表 2 凝血参数与乳腺癌患者基本临床资料的比较分析( $\bar{x}\pm s$ )

临床资料		<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	Fib(g/L)
年龄(岁)	<50	153	13.16±0.70	36.29±3.29	16.91±0.86	2.75±0.49
	≥50	167	12.94±0.61	35.55±3.21	17.16±0.79	2.96±0.45
	<i>t</i>		0.203	2.045	-2.641	-3.946
	<i>P</i>		0.003	0.042	0.009	0.000
病理类型	原位癌	51	13.11±0.73	35.89±3.86	17.08±0.96	2.76±0.51
	浸润性癌	269	13.03±0.65	35.91±3.15	17.03±0.81	2.88±0.47
	<i>t</i>		-0.834	0.032	-0.402	1.599
	<i>P</i>		0.405	0.974	0.688	0.111
肿瘤大小(cm)	≤2	218	13.05±0.69	36.01±3.26	17.00±0.81	2.82±0.47
	>2	102	13.04±0.60	35.69±3.28	17.13±0.87	2.94±0.49
	<i>t</i>		0.132	0.800	-1.328	-1.991
	<i>P</i>		0.895	0.424	0.185	0.047
淋巴结转移	是	94	12.95±0.64	35.47±3.05	16.97±0.85	2.91±0.45
	否	225	13.08±0.68	36.08±3.34	17.07±0.83	2.84±0.49
	不明	1	13.400	38.000	16.800	3.300
	<i>t</i>		-1.607	-1.526	-0.881	1.146
远处转移	是	2	14.15±0.64	37.70±2.83	16.65±0.35	2.81±0.04
	否	311	13.04±0.66	35.92±3.27	17.04±0.83	2.86±0.48
	不明	7	12.97±0.55	34.60±2.89	17.17±0.94	3.08±0.53
	<i>t</i>		2.366	0.776	-0.660	-0.136
TNM 分期	0 期	51	13.11±0.73	35.89±3.86	17.08±0.96	2.76±0.51
	I ~ II 期	235	13.03±0.65	35.99±3.20	17.01±0.80	2.87±0.47
	III ~ IV 期	34	13.02±0.68	35.32±2.73	17.15±0.85	2.96±0.47
	<i>F</i>		0.350	6.657	0.331	0.407
	<i>P</i>		0.705	0.537	0.621	0.168

2.3 凝血参数与浸润性乳腺癌患者临床病理特征的关系 对 269 例浸润性乳腺癌的病理特征的比较结果提示,PR 阴性状态患者的 Fib 表达水平高于 PR 阳性状态患者,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); HER2 阳性状态患者的 TT 表达水平高于 HER2 阴性状态患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ );在分子表型方面,TT 的水平在不同分子亚型表达比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),HER2 过表达型高于其他 3 型,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),然而凝血参数与 ER 状态、Ki-67 无显著相关( $P>0.05$ ),见表 3。

表 3 凝血参数与浸润性乳腺癌患者不同临床病理资料的比较分析( $\bar{x}\pm s$ )

临床病理资料		<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	Fib(g/L)
ER	阳性	199	13.03±0.68	35.94±3.16	17.01±0.75	2.85±0.45
	阴性	70	13.03±0.57	35.82±3.13	17.09±0.95	2.97±0.51
	<i>t</i>		-0.036	0.285	-0.635	-1.847
	<i>P</i>		0.971	0.776	0.527	0.066
PR	阳性	173	13.02±0.68	35.91±3.27	17.00±0.73	2.83±0.45
	阴性	96	13.05±0.60	35.90±2.93	17.09±0.93	2.98±0.48
	<i>t</i>		-0.354	0.024	0.872	-2.557
	<i>P</i>		0.724	0.981	0.384	0.011

表 3(续)

临床病理资料		<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	Fib(g/L)
HER2	阳性	66	12.91±0.63	35.32±3.18	17.34±0.86	2.96±0.49
	阴性	199	13.06±0.65	36.12±3.13	16.94±0.76	2.85±0.46
	不明	4	13.18±0.96	35.30±2.57	16.58±0.79	3.08±0.63
	<i>t</i>		-1.639	-1.787	3.621	1.731
	<i>P</i>		0.102	0.075	0.000	0.085
Ki-67(%)	≤14	60	12.91±0.63	35.32±3.22	17.03±0.71	2.85±0.47
	>14	209	13.06±0.66	36.08±3.11	17.03±0.83	2.89±0.47
	<i>t</i>		1.607	1.663	0.054	0.470
	<i>P</i>		0.109	0.098	0.957	0.639
分子表型	Luminal A 型	53	12.93±0.63	35.50±3.32	16.92±0.63	2.84±0.47
	Luminal B 型	148	13.06±0.70	36.10±3.09	17.04±0.79	2.85±0.44
	HER2 过表达型	34	13.00±0.55	35.17±3.50	17.42±0.94	2.89±0.51
	三阴性	34	13.09±0.60	36.47±2.65	16.78±0.88	3.07±0.50
	<i>F</i>		0.573	1.479	4.164	2.309
	<i>P</i>		0.633	0.221	0.007	0.077

### 3 讨论

研究表明<sup>[9,10]</sup>,癌症与凝血系统存在密切联系。癌症基因可刺激肿瘤实质细胞和间质细胞表达并释放凝血因子、炎性细胞因子、促血管生成因子和促凝血微粒,并驱动形成肿瘤患者机体的高凝状态<sup>[3]</sup>,反过来高凝状态在癌症的发生、发展中发挥着重要作用,如癌细胞持续增殖、避免免疫介导的细胞破坏、防止细胞凋亡、血管生成、肿瘤侵袭和转移<sup>[3]</sup>,进而促进了肿瘤的发生和进展<sup>[11]</sup>。研究表明<sup>[12]</sup>,凝血和纤维蛋白溶解过程都是止凝血系统的一部分,可以调节乳腺癌发生、发展。其中,APTT 和 PT 分别反映内、外源性凝血系统中凝血因子含量<sup>[13]</sup>,肿瘤患者血浆 APTT 和 PT 的降低表明机体处于高凝状态。Fib 作为纤维蛋白的前体,其水平变化能够反映血浆黏滞度<sup>[14]</sup>,值的增加反映了血液的高凝状态<sup>[7]</sup>。在共同凝血途径中形成的凝血酶使纤维蛋白原转变为纤维蛋白,即使纤维溶解过程。若机体存在纤维溶解系统亢进,降解纤维蛋白(原)过多可导致 TT 延长<sup>[15]</sup>,故 TT 可以作为纤溶系统的筛选试验。在本研究中,乳腺癌组 APTT、TT 的水平均低于对照组,而 Fib 在乳腺癌组中表达高于对照组( $P<0.05$ ),该结果直接反应了乳腺癌患者机体处于高凝状态,本研究与 Lei ZW 等<sup>[7]</sup>的研究结果一致。此外,通过凝血参数和乳腺癌患者一般临床资料比较分析,结果提示凝血

参数和乳腺癌患者的年龄相关,年长人群(年龄 $\geq 50$ 岁)的 PT、APTT 水平低于低龄人群(年龄 $<50$ 岁),而 TT 和 Fib 高于低龄人群( $P<0.05$ ),该结果表明老年乳腺癌患者的血液粘度和高凝程度均高于年轻患者。可能为随着年龄的增长,血栓栓塞事件的风险增加,这与血浆高凝环境和纤溶耗竭有关<sup>[3]</sup>,本研究与既往研究一致。

乳腺癌起源于乳腺上皮细胞<sup>[16]</sup>,是一种在遗传、临床和分子方面表现极为复杂的疾病,肿瘤大小、病理类型、淋巴结转移、远处转移、TNM 分期、受体表达状态、分子亚型等均会影响患者治疗效果和生存率,而上述参数依赖于费时费力的侵袭性病理活检<sup>[3]</sup>。因此,寻找简单快速的检查指标来帮助临床医生区分肿块性质,预测病理特征具有重要意义。在本次研究中,结果提示肿瘤直径 $>2$  cm 患者的 Fib 水平高于肿瘤直径 $\leq 2$  cm 患者( $P<0.05$ )。研究表明,肿瘤大小是决定临床分期及判断治疗效果的一个重要指标,可以根据 Fib 指标更为精确地对患者的病情进行预测,进而选择更有效的治疗方法。此外,本研究结果还提示发生乳腺癌远处转移患者的 PT 水平高于未发生转移的患者水平( $P<0.05$ ),表明乳腺癌外源性凝血途径可能对乳腺癌的转移起重要作用,这与 Rhone P 等<sup>[17]</sup>的研究研究结论一致。

乳腺癌是一种异质性疾病<sup>[18]</sup>,Ki-67、ER、PR 和

HER2 在临床上的检测是必不可少的。本研究结果提示 PR 阴性状态与较高水平的 Fib 相关( $P<0.05$ )。与 PR 阳性相比,PR 阴性患者内分泌治疗效果较差,而高水平的 Fib 提示患者的高凝状态并预示着较差的预后,因此 PR 阴性状态患者的预后和高水平的 Fib 间存在联系,但其中具体机制仍有待于研究。此外,HER2 阳性状态与高水平的 TT 相关,以及在分子分型中,HER2 过表达型也是呈现相同的趋势。研究表明,HER2 在 20% 的乳腺癌病例中表达升高<sup>[19]</sup>,是乳腺癌发病机制的主要驱动因素之一<sup>[20]</sup>,可作为乳腺癌患者的预测生物标记物。本研究结果提示 TT 水平和乳腺癌存在密切联系,对乳腺癌的临床诊疗提供一定价值。

综上所述,在乳腺癌的发生发展过程中,存在凝血和纤溶系统的失衡。患者凝血参数的检测对于判断预测病理特征具有重要意义。因此更多关于乳腺癌进展过程中凝血指标异常调控的研究,可为开发新的乳腺癌治疗方法提供更多潜在新靶点。

#### 参考文献:

- [1]Winters S,Martin C,Murphy D,et al.Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening[J].Progress in Molecular Biology and Translational Science,2017,151:1-32.
- [2]雷珍珍,陈鹏,江思源,等.基于 SEER 数据库的乳腺癌研究的文献计量学分析[J].医学信息,2021,34(1):15-20.
- [3]Sopik V.International variation in breast cancer incidence and mortality in young women [J].Breast Cancer Research and Treatment,2021,186(2):497-507.
- [4]王雪莲,郭宝良.PLR 与乳腺癌预后的关系[J].医学信息,2020,33(6):40-42.
- [5]刘人杰.曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性中晚期乳腺癌的效果及对患者血清 CEA、CA153 水平的影响 [J].医学信息,2021,34(16):125-127.
- [6]颜丙芳,夏兰兰,孟玮.乳腺癌患者血浆凝血四项水平的变化及临床意义[J].滨州医学院学报,2021,44(4):270-271,274.
- [7]Lei ZW,Guo D.Significant difference between coagulation parameters and clinicopathological characteristics in breast cancer [J].Blood Coagul Fibrin,2021,32(8):572-577.
- [8]单宏杰,肖迎利,马骞,等.肿瘤间质比在乳腺癌预后评估中的价值研究[J].蚌埠医学院学报,2019,44(12):1631-1633.
- [9]Ruf W,Graf C.Coagulation signaling and cancer immunotherapy[J].Thrombosis research,2020,191 Suppl 1:S106-S111.
- [10]Adelborg K,Larsen JB,Hvas AM.Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management [J].Br J Haematol,2021,192(5):803-818.
- [11]Mukai M,Oka T.Mechanism and management of cancer-associated thrombosis[J].Journal of Cardiology,2018,72(2):89-93.
- [12]Asanuma K,Nakamura T,Hagi T,et al.Significance of coagulation and fibrinolysis markers for benign and malignant soft tissue tumors[J].BMC Cancer,2021,21(1):364.
- [13]Winter WE,Flax SD,Harris NS.Coagulation Testing in the Core Laboratory[J].Laboratory Medicine,2017,48(4):295-313.
- [14]Sun J,Han K,Xu M,et al.Blood Viscosity in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: Roles of Hyperglycemia and Elevated Plasma Fibrinogen[J].Frontiers in Physiology,2022,13:827428.
- [15]刘秋颖,陈锋,崔婵娟,等.恶性肿瘤患者出现单纯凝血酶时间明显延长的原因探讨[J].检验医学,2018,33(10):967-968.
- [16]高鹰.乳腺癌生殖性危险因素与乳腺组织成分的关系[J].中华健康管理学杂志,2022,16(2):110.
- [17]Rhone P,Ruszkowska-Ciastek B,Bielawski K,et al.Comprehensive analysis of haemostatic profile depending on clinicopathological determinants in breast cancer patients [J].Bioscience Reports,2018,38(2):BSR20171657.
- [18]Wagner J,Rapsomaniki MA,Chevrier S,et al.A Single-Cell Atlas of the Tumor and Immune Ecosystem of Human Breast Cancer[J].Cell,2019,177(5):1330-1345.e18.
- [19]Waks AG,Winer EP.Breast Cancer Treatment: A Review[J].JAMA,2019,321(3):288-300.
- [20]Chen J,Colosimo M,Lim E.The management of HER2-positive early breast cancer: Current and future therapies[J].Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology,2021,17 Suppl 6:3-12.

收稿日期:2022-03-08;修回日期:2022-04-15

编辑/肖婷婷