

网络出版时间: 2016-10-19 13:54:51 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20161019.1354.023.html>

血小板参数在肺癌患者化疗预后评价中的意义

方 慢, 罗以勤

摘要 目的 探讨血小板参数与肺癌患者化疗预后的关系。方法 回顾性分析 164 例肺癌患者的临床及病理资料, 比较 81 例血小板增多肺癌患者与 83 例血小板非增多肺癌患者血小板参数的变化, 分析两组患者化疗预后的差异。结果 COX 多因素分析显示血小板计数、TNM 分期、病理类型具有独立预后价值 ($P < 0.05$)。平均血小板体积 (MPV)、血小板/淋巴细胞比值 (PLR)、癌胚抗原 (CEA)、细胞角蛋白 19 片段 (CY211)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 与肺癌患者化疗预后无明显相关性。单因素分析显示血小板增多肺癌患者与血小板非增多肺癌患者接受化疗后长期生存期分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 血小板参数中血小板计数增多是影响肺癌患者化疗后生存的独立危险因素, 而 MPV、PLR 与肺癌化疗预后无明显相关性。血小板计数可能是评估肺癌患者化疗预后情况的可靠指标。

关键词 血小板参数; 肺癌; 化疗; 预后

中图分类号 R 446.11; R 446.8; R 734.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)12-1821-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2016.12.023

肺癌是一种发病率高、治疗效果差、预后不佳的恶性肿瘤, 治疗以化、放疗为主。随着对循环中血小板增多症、高血小板血症、高活性血小板产生理解的深入, 血小板在肺癌发生发展及转移中的作用逐渐成为了研究的热点^[1]。血小板参数包括血小板数 (platelet, PLT)、平均血小板体积 (mean platelet volume, MPV)、血小板/淋巴细胞比值 (platelet lymphocyte ratio, PLR) 等。这些血小板参数不仅可以反映血小板量的变化, 还可以反映血小板质的改变, 反映出机体内血小板增殖动力学的情况^[2]。肺癌患者常伴有凝血功能异常, 与血小板参数的变化有着密切关系。为了探讨血小板与肺癌化疗预后的相关性, 该研究回顾性分析 164 例肺癌患者血小板参数与化疗预后之间的关系, 同时比较了血小板

增多患者与血小板非增多患者生存及预后情况。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性分析 2008 年 6 月 ~ 2015 年 6 月于安徽医科大学附属省立医院就诊, 经病理组织学证实并行化疗的肺癌患者共 164 例。其中, 化疗前血小板增多 ($PLT \geq 300 \times 10^9/L$) 患者 81 例作为研究组, 血小板非增多 ($PLT < 300 \times 10^9/L$) 患者 83 例作为对照组。排除合并其他肿瘤、影响外周血小板计数的血液系统疾病、引起造血功能异常的药物等因素。所有纳入的患者化疗期间未进行其他辅助治疗。

1.2 化疗方案 164 例患者进行联合用药化疗, 鳞癌用吉西他滨联合顺铂进行治疗, 腺癌用培美曲塞联合顺铂化疗, 小细胞肺癌用依托泊苷联合顺铂治疗。患者化疗均大于 2 个周期, 其中 2 ~ 3 个周期者占 54.3% (89/164), 3 ~ 6 个周期者占 37.8% (62/164), 大于 6 个周期者占 7.9% (13/164)。

1.3 随访观察 采用电话或者门诊复查的方法进行随访观察。生存时间 (按周计算) 以第 1 次化疗开始日起至死亡日或末次随访日, 死于其他因素者归于失访病例。

1.4 方法

1.4.1 病理组织学及临床分期 根据病理组织学分类, 研究组分为鳞癌 29 例 (35.8%), 腺癌 36 例 (44.5%), 腺鳞癌 7 例 (8.6%), 小细胞肺癌 9 例 (11.1%); 对照组分为鳞癌 17 例 (20.5%), 腺癌 47 例 (56.6%), 腺鳞癌 8 例 (9.6%), 小细胞肺癌 11 例 (13.3%)。根据 1997 年 TNM 分期, 研究组分为 II 期 2 例 (2.5%), III a 期 23 例 (28.4%), III b 期 29 例 (35.8%), IV 期 27 例 (33.3%); 对照组分为 II 期 1 例 (1.2%), III a 期 38 例 (45.8%), III b 期 17 例 (20.5%), IV 期 27 例 (32.5%)。至截止日, 研究组死亡 49 例 (60.5%), 存活 32 例 (39.5%); 对照组死亡 17 例 (20.5%), 存活 66 例 (79.5%)。

1.4.2 检测指标 患者均为第 1 次化疗开始前晨起空腹抽取静脉血行血细胞分析, 收集 PLT、MPV、PLR、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、细

2016-07-28 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金 (编号: 1608085MH229)

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院检验科, 合肥 230001

作者简介: 方 慢, 女, 硕士研究生;

罗以勤, 男, 副教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-

mail: luoyiqin2003@163.com

胞角蛋白 19 片段(serum cyfra21-1, CY211)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)等肿瘤标志物、性别、年龄、病理组织学分型、TNM 分期、基础疾病、吸烟史、结局及生存时间等资料。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用 t 检验。COX 模型分析影响肺癌化疗预后的因素, 收集患者的总生存期绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 应用 Log-Rank 检验比较组间生存曲线的分布, 应用 χ^2 检验比较 1 年和 3 年生存率之间的差异。

2 结果

2.1 一般情况 研究组年龄 45 ~ 83 (61.8 ± 8.0) 岁, 其中男 50 例 (61.7%), 女 31 例 (38.3%), 男女比例 1.6 : 1; 对照组年龄 27 ~ 81 (59.9 ± 11.1) 岁, 其中男 54 例 (65.1%), 女 29 例 (34.9%), 男女比例 1.9 : 1。

2.2 血小板参数及肿瘤标志物分布情况 选择血小板参数和肿瘤标志物各 3 个。血小板参数包括 PLT、MPV、PLR; 肿瘤标志物包括 CEA、CY211、NSE。两组肺癌患者确诊时血小板参数及肿瘤标志物分布情况见表 1。

表 1 研究组和对照组确诊时血小板参数及肿瘤标志物分布情况 ($\bar{x} \pm s$)

指标	研究组 ($n=81$)	对照组 ($n=83$)	P 值
PLT ($\times 10^9/L$)	388.5 ± 55.3	195.6 ± 54.1	<0.001
MPV (fl)	10.2 ± 1.5	10.9 ± 1.3	<0.001
PLR	244.2 ± 129.7	129.6 ± 51.6	<0.001
CEA ($\mu g/ml$)	32.1 ± 90.2	28.5 ± 106.1	0.083
CY211 (ng/ml)	7.8 ± 9.6	5.3 ± 7.3	<0.001
NSE (ng/ml)	9.9 ± 8.0	14.1 ± 7.2	<0.001

2.3 血小板参数与肺癌化疗预后的关系

2.3.1 评估血小板参数是否为肺癌化疗及预后的影响因素 使用 COX 比例风险模型从总体上回归分析 164 例肺癌患者的数据。经过 COX 模型筛选后的最佳模型包含 3 个协变量: 病理类型、PLT、TNM 分期 3 个因素是总体生存时间的危险因素。而年龄、性别、基础疾病、吸烟、CEA、CY211、NSE、MPV、PLR 等因素均被剔除。见表 2。

2.3.2 比较研究组与对照组组内生存时间及生存率的差异 研究组分为 3 个亚组: ① 轻度增高组 (PLT 为 $300 \times 10^9 \sim 350 \times 10^9/L$) 共 23 例 (28.4%); ② 中度增高组 (PLT 为 $350 \times 10^9 \sim 400 \times 10^9/L$) 共 29 例 (35.8%); ③ 重度增高组 (PLT >

$400 \times 10^9/L$) 共 29 例 (35.8%)。对照组分为两个亚组: ① 血小板减少组 (PLT < $100 \times 10^9/L$) 共 3 例 (3.6%); ② 血小板正常组 (PLT 为 $100 \times 10^9 \sim 300 \times 10^9/L$) 共 80 例 (96.4%)。研究组与对照组截尾数、中位生存时间和 1 年、3 年生存率见表 3、4。Log-Rank 检验结果显示血小板增多 3 组生存间差异的整体比较和两两比较差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 2.156, P = 0.142$); 轻度增高组和重度增高组 ($\chi^2 = 0.488, P = 0.485$); 中度增高组与重度增高组 ($\chi^2 = 0.107, P = 0.743$); 轻度增高组和中度增高组 ($\chi^2 = 0.614, P = 0.433$)。血小板减少组与血小板正常组生存间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.156, P = 0.142$)。

表 2 肺癌患者 COX 模型的预后危险因素及参数估计 ($n=164$)

预后因素	β	SE	Wald	OR 值	95% CI	P 值
年龄	-0.406	0.271	2.256	0.666	0.392 ~ 1.132	0.133
基础疾病	-0.048	0.280	0.029	0.953	0.550 ~ 1.651	0.864
吸烟	-0.069	0.324	0.045	0.934	0.495 ~ 1.761	0.832
病理类型	-	-	8.017	-	-	0.046
腺癌	-0.651	0.365	3.190	0.521	0.255 ~ 1.066	0.078
鳞癌	-1.002	0.399	6.291	0.367	0.168 ~ 0.803	0.012
小细胞癌	-1.153	0.546	4.463	0.316	0.108 ~ 0.920	0.035
TNM 分期	-	-	18.456	-	-	<0.001
Ⅲa	-0.505	1.046	0.233	0.604	0.078 ~ 4.691	0.629
Ⅲb	-1.282	0.365	12.363	0.277	0.136 ~ 0.567	<0.001
Ⅳ	-1.067	0.316	11.387	0.344	0.185 ~ 0.639	0.001
PLT	-0.738	0.363	4.149	0.478	0.235 ~ 0.972	0.042
MPV	0.370	0.479	0.597	1.448	0.566 ~ 3.705	0.440
PLR	0.570	0.497	1.314	1.768	0.667 ~ 4.686	0.252
CEA	0.010	0.355	0.001	1.010	0.504 ~ 2.026	0.977
CY211	-0.054	0.340	0.025	0.947	0.487 ~ 1.844	0.874
NSE	-0.585	0.320	3.337	0.557	0.297 ~ 1.044	0.068

2.3.3 总体比较研究组与对照组生存时间与生存率的差异 研究组 (49 例死亡, 32 例存活) 的中位生存时间为 143.0 周 (16 ~ 298 周), 1 年生存率为 98.8%, 3 年生存率为 43.2%。对照组 (17 例死亡, 66 例存活) 的中位生存时间为 190.2 周 (24 ~ 320 周), 1 年生存率为 95.2%, 3 年生存率为 80.7%。两组间 1 年生存率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.782, P = 0.182$), 3 年生存率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 24.535, P < 0.001$)。见表 5。研究组和对照组的总体生存曲线见图 1。

3 讨论

我国肺癌的发病率及死亡率均居恶性肿瘤的第一位, 每年新发病例约为 60 万人, 死亡约 49 万

表3 研究组化疗前血小板计数不同水平组间的预后[n(%)]

组别	n	死亡	截尾	生存时间		生存时间	
				中位数(周)	95% CI	1年	3年
轻度增高	23	15(65.2)	8(34.8)	110.0	78.3~141.7	22(95.7)	8(36.4)
中度增高	29	16(55.2)	13(44.8)	142.0	0.0~326.9	29(100.0)	14(48.3)
重度增高	29	18(62.1)	11(37.9)	146.0	91.5~200.5	29(100.0)	13(44.8)
合计	81	49(60.5)	32(39.5)	—	—	80(98.8)	35(43.2)

表4 对照组化疗前血小板计数不同水平组间的预后[n(%)]

组别	n	死亡	截尾	生存时间		生存时间	
				中位数(周)	95% CI	1年	3年
血小板减少	3	2(66.7)	1(33.3)	130.0	8.4~251.6	3(100.0)	1(33.3)
血小板正常	80	15(18.7)	65(81.3)	—	—	76(95.0)	66(82.5)
合计	83	17(20.5)	66(79.5)	—	—	79(95.2)	67(80.7)

表5 研究组和对照组生存比较[n(%)]

预后	研究组 (n=81)	对照组 (n=83)	χ^2 值	P 值
存活	32(39.5)	66(79.5)	—	—
死亡	49(60.5)	17(20.5)	27.291	<0.001
1年生存时间	80(98.8)	79(95.2)	1.782	0.182
3年生存时间	35(43.2)	67(80.7)	24.535	<0.001

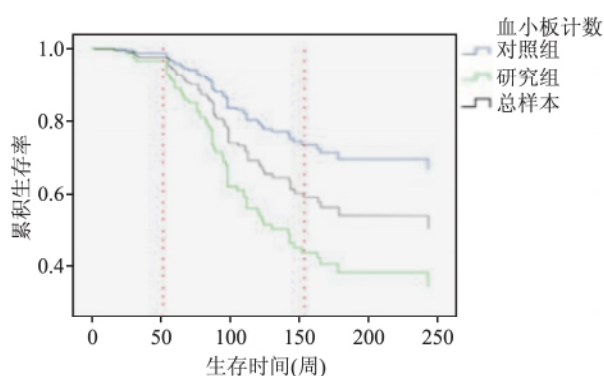


图1 研究组和对照组生存曲线

人,严重影响着国人的健康,由于其易局部复发和远处转移,化疗后整体的预后较差。

研究^[3-4]表明血小板与肺癌的发生发展具有密切的关系。在恶性肿瘤患者中,血小板增多者占16%~60%^[5],尤其是晚期肿瘤。而在肺癌患者中,血小板增多的比例可达到约50%^[6]。增多的血小板加速血液的高凝状态。血液里的血小板是非均一的群体,检测血小板参数能较好地反映血小板功能和肺癌患者的凝血异常。目前关于肺癌患者血小板增多的机制有以下推测:肺癌细胞产生血小板生成素,并能分泌刺激血小板生成的IL-6、IL-11等介质^[7];肺癌细胞促进血小板的聚集、黏附及释放,加速血小板的破坏,从而引起代偿性的血小板增多。血小板的增多和激活又可以促进肺癌细胞的生长,

并参与其在体内的转移和浸润过程。一方面,血小板聚集形成血小板血栓包裹肺癌细胞,使肺癌细胞躲过体内免疫系统的杀伤作用,逃逸宿主免疫系统的监控,形成的瘤栓易被微小脉管截获,进而可以在继发脏器中着床存活,最终形成转移;另一方面,激活的血小板可以释放血小板衍生生长因子、转化生长因子 β 等因子,促进肺癌细胞的增殖并增加血管内皮细胞的通透性,介导肺癌细胞与血管内皮细胞的黏附,促进肺癌细胞向血管外转移^[8]。肺癌的侵袭和转移往往导致化疗的预后效果不佳。

血小板参数中MPV是反映血小板体积大小的主要指标,对研究骨髓增殖功能、分析血小板减少原因等有一定意义。PLR是反映血小板活化的指标,其被认为是一个新的炎症标志物,反映了凝血功能亢进和炎症通路的传导。本研究结果显示研究组和对照组MPV和PLR差异有统计学意义,但未显示其与预后的相关性,可能与MPV和PLR自身的局限性、不易质控有关。

化疗是治疗肺癌的重要手段之一,由于化疗药物对骨髓造血功能的抑制作用,导致血象的降低。同时血小板及血小板参数也会相应地降低,为了促进和维持血小板的产生,临床会应用促血小板活性的药物制剂。因此从化疗开始至几个周期后,血小板及其参数在不断地变化中。故本研究分析肺癌化疗预后与化疗前血小板参数变化的关系。COX模型分析表明病理类型、血小板计数、TNM分期是肺癌患者化疗预后不佳最突出的危险因素。通过生存分析和对比,血小板增多患者和血小板非增多患者的1年生存率差别不大,3年生存率差异有统计学意义,血小板增多的患者明显低于血小板正常的患者。血小板计数用于肺癌患者化疗预后长期生存时

间的评估,肺癌化疗过程中若控制血小板水平至正常,有利于降低死亡率、延长生存时间^[9]。

综上所述,血小板计数可以作为肺癌额外的肿瘤标志物,可以通过对血小板的监测,预测化疗后长期生存情况。研究^[10]表明,血小板参数对肿瘤化疗预后评价均有一定作用,但本次研究未得出相同结论,分析其原因可能与临床样本量较少有关。

参考文献

- [1] Davis A N, Afshar-Kharghan V, Sood A K. Platelet effects on ovarian cancer[J]. *Semin Oncol* 2014 41(3):378-84.
- [2] Oge T, Yalcin O T, Ozalp S S, et al. Platelet volume as a parameter for platelet activation in patients with endometrial cancer[J]. *J Obstet Gynaecol* 2013 33(3):301-4.
- [3] Ji Y, Sheng L, Du X, et al. Elevated platelet count is a strong predictor of poor prognosis in stage I non-small cell lung cancer patients[J]. *Platelets* 2015 26(2):138-42.
- [4] Kim M, Chang H, Yang H C, et al. Preoperative thrombocytosis is a significant unfavorable prognostic factor for patients with resectable non-small cell lung cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2014 12:37.
- [5] Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol* 2002 9(3):287-91.
- [6] Sharma D, Brummel-Ziedins K E, Bouchard B A, et al. Platelets in tumor progression: a host factor that offers multiple potential targets in the treatment of cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2014 229(8):1005-15.
- [7] Brockmann M A, Giese A, Muller K, et al. Preoperative thrombocytosis predicts poor survival in patients with glioblastoma[J]. *Neuro Oncol* 2007 9(3):335-42.
- [8] Pietramaggiore G, Scherer S S, Cervi D, et al. Tumors stimulate platelet delivery of angiogenic factors *in vivo*: an unexpected benefit[J]. *Am J Pathol* 2008 173(6):1609-16.
- [9] Kumagai S, Tokuno J, Ueda Y, et al. Prognostic significance of preoperative mean platelet volume in resected non-small-cell lung cancer[J]. *Mol Clin Oncol* 2015 3(1):197-201.
- [10] 吴娟,孙昌君. 血小板参数在放、化疗肿瘤患者中的应用[J]. *国际检验医学杂志* 2014 13(7):1751-2.

Significance of platelet parameters in patients with lung cancer in chemotherapy prognosis

Fang Man, Luo Yiqin

(Dept of Laboratory Medicine, Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

Abstract **Objective** To explore the relationship between platelet parameters and chemotherapy prognosis of patients with lung cancer. **Methods** 164 patients of lung cancer were retrospectively analysed. The changes of platelet parameters in lung cancer patients between 81 cases of the thrombocytosis and 83 cases of the non-thrombocytosis were compared. The differences of prognosis between two groups were also analysed. **Results** The multivariate analysis with COX hazard model showed platelet, TNM, pathology subtypes could be indicators for the prognosis of patients with lung cancer ($P < 0.05$). There was no relationship between MPV, PLR, CEA, CY211, NSE and chemotherapy prognosis. The univariate analysis showed that the long-term overall survival had a statistic difference after chemotherapy in the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Thrombocytosis is an independent risk factor for survival and MPV, PLR have no significant correlation with the prognosis of lung cancer chemotherapy, and platelet may be a reliable indicator of prognosis evaluation of patients with lung cancer chemotherapy.

Key words platelet parameters; lung cancer; chemotherapy; prognosis