

纤溶酶—抗纤溶酶复合物 76 例肺癌患者检测及临床意义

Clinical Significance of Plasmin α_2 Antiplasmin Complex in 76 Patients with Lung Cancer

GAO Li-hua, LV Ling-yun

高丽华, 吕凌云

(杭州市中医院, 浙江 杭州 310006)

摘要: [目的] 探讨肺癌患者血浆中纤溶酶 α_2 -抗纤溶酶复合物(PAP)的水平及临床意义。[方法] 以经细胞学或病理学手段确诊为肺癌的 76 例住院患者为研究对象, 同时设健康对照组 60 例和肺部良性疾病对照组 37 例, 比较 3 组间以及不同类型肺癌患者血浆中 PAP 水平的差异。[结果] 肺癌患者血浆中 PAP 显著高于健康对照组和肺部良性疾病组($P<0.01$)。肺癌Ⅲ期和Ⅳ期患者血浆 PAP 水平均高于Ⅰ/Ⅱ期患者($P<0.05$); 有远处转移组又明显高于无转移组($P<0.01$); 不同病理类型之间差异均无统计学意义($P>0.05$)。肺癌组患者在 2 年随访期内血栓相关性疾病的发生较肺部良性疾病组、健康对照组多。[结论] 肺癌患者中血浆 PAP 水平明显升高, 提示患者有纤溶亢进和出血倾向, 检测 PAP 有助于临床对肺癌的辅助诊断和病程判断。

关键词: 肺肿瘤; 纤溶酶; α_2 -抗纤溶酶复合物

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2012)06-0475-02

肿瘤患者出现凝血、纤溶系统异常很常见, 特别是在肺癌患者中更为明显。这些异常不仅容易引起血栓、弥漫性血管内凝血(DIC)等, 而且在肿瘤的生长、侵袭和转移过程中起重要作用。 α_2 -抗纤溶酶抑制剂(α_2 -antiplasmin, α_2 -AP)是纤溶系统重要的抑制物, 它与纤溶酶形成的复合物(plasmin- α_2 -antiplasmin complex, PAP)是一种灵敏反映纤溶系统激活的分子标志物, 反映体内纤溶酶的生成和抗纤溶酶的消耗状态。本研究检测健康对照、良性肺部疾病以及肺癌患者血浆中 PAP 的水平, 以探讨 PAP 在肺癌患者中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

肺癌组全部病例均为杭州市中医院肿瘤科 2009~2011 年间住院患者, 均为初治患者, 其中男性 42 例, 女性 34 例; 年龄 48~85 岁, 平均年龄(65±7)岁。均经细胞学或病理学检测确诊为肺癌, 其中腺癌 29 例, 鳞癌 23 例, 其他类型肺癌 24 例; 无远处转移者 45 例, 有远处转移者 31 例。肺部良性疾病对照组 37 例均为杭州市中医院 2011 年住院患者, 其中男性 22 例, 女性 15 例; 年龄 35~68 岁, 平均年龄(50±8)岁; 其中肺炎 18 例, 支气管肺炎 12 例, 慢性阻塞性肺病 7 例。健康对照组 60 例, 其中男性 40 例, 女性 20 例; 年龄 36~70 岁, 平均年龄(58±10)岁, 系本院志愿的身体健康职工和无任何器质性病变的健康体检者。

收稿日期: 2012-04-20

1.2 标本采集和处理

用美国 BD 公司真空采血管晨间静脉采血, 3.8%枸橼酸钠抗凝, 血液与抗凝剂比为 9:1, 采血前 2 周均未用任何抗凝剂和溶血栓药物。采集血标本后在 30min 内以 3 000 r/min 离心 10min, 分离血浆, 保存于-70℃待测。

1.3 方法

1.3.1 试剂和方法

全自动酶标仪(美国 BIO-RAD 酶标仪), PAP 酶标试剂盒(上海太阳生物技术公司)。

1.3.2 PAP 测定

采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 PAP, 包被抗人第一单抗与待测血浆中 PAP 结合, 37℃孵育 60min, 加入酶标抗体 37℃孵育 60min。然后, 加入邻苯二胺底物显色, 其显色程度与 PAP 呈正相关。在酶标仪上 492nm 处, 根据不同稀释倍数的参考标准血浆显色读数, 利用回归方程计算标本 PAP 含量。

1.4 统计学处理

实验检测数据以平均值±标准差表示, 应用 SPSS14.0 软件进行统计学处理。计量资料比较采用方差分析或 t 检验, 计数资料比较采用 Fisher 确切概率法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

76 例肺癌患者血浆 PAP 平均水平为(486.52±152.36)mg/L, 显著高于健康对照组[(110.85±23.45)mg/L]和肺部良性疾病组[(135.31±32.83)mg/L], 差异有显著统计学意义($P<0.01$)。肺癌 TNM 不同分期患者血浆 PAP 水平的分析显示, Ⅲ期和Ⅳ期患者血浆 PAP 水平均高于Ⅰ/Ⅱ期患者, 差异有统计学意义($P<0.05$); 远处转移组 PAP 水平又明显高于未转移组, 差异也有统计学意义($P<0.01$); 但不同病理类型间 PAP 水平, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

对肺癌组、肺部良性疾病组和健康对照组进行血栓相关性不良事件发生情况随访显示, 截至 2011 年 10 月, 肺癌组患者并发下肢深静脉血栓 4 例, 脑梗死 2 例, 颈动脉粥样硬化斑块 4 例, 而肺部良性疾病组出现 1 例颈动脉粥样硬化斑块病例。健康对照组无血栓相关性不良病例。

3 讨论

在生理或病理状态下, 血浆中与纤维蛋白结合的纤溶酶(plasminogen, Plg)可发挥其纤溶作用, 而游离的纤溶酶则迅速

表 1 肺癌患者临床病理特征因素间 PAP 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

临床病理特征	例数	PAP(mg/L)	F 值	P
病理类型				
鳞癌	23	446.35±135.20	1.490	>0.05
腺癌	29	468.30±125.36		
其他类型	24	512.85±116.82		
临床分期				
I、II	15	398.56±159.60	5.581	<0.05
III	30	425.63±120.52		
IV	31	505.52±200.38		
远处转移				
无	45	382.36±163.20	8.632*	<0.01
有	31	516.35±211.46		

*:t 值。

与 α_2 -AP 经过两步反应形成 1:1 摩尔复合物而被灭活，此中第二步为纤溶酶裂解 α_2 -AP 羧基端 Leu354-Met355 之间的肽键， α_2 -AP 的 Leu354 与纤溶酶 B 链的活性位点 Ser740 以共价键结合形成一个新的稳定复合物，即 PAP^[1]。

肺癌为临床常见肿瘤，目前其发病率、病死率有逐年上升趋势^[2,3]。肺癌患者由于癌细胞浸润，临床上常有不同程度的出血、肺栓塞及上皮细胞受损。肺癌患者纤维蛋白原增高，纤溶酶原活性降低，说明凝血与纤溶系统功能亢进。其增高的原因一方面可能与应激反应、炎症或组织损伤有关，纤溶酶原主要由血管内皮细胞及巨核细胞产生，它在调节血小板黏附于受损血管壁的过程中起关键的作用。血液处于高凝状态时 VIII 因子活性(VIII:C)、VIII 因子相关抗原(VIII:R:Ag)的含量增高，纤溶酶原活性降低；另一方面，可能是癌细胞浸润，造成血管内皮损伤，使机体处于高凝状态^[4,5]。同时，纤溶酶能水解多种细胞外基质，促进肿瘤细胞侵入邻近组织而有利于其发生转移^[6]。

PAP 是机体纤溶活性与抗纤溶活性的产物，可灵敏反映纤溶系统激活的状态，它标志着体内纤溶酶的生成和纤溶平衡机制，是反映机体许多生理病理状态的良好分子指标。肝病患者血浆中 PAP 水平明显升高且与凝血酶原的时间具有显著相关性，提示肝癌患者纤溶系统失衡，有纤溶亢进和出血倾向，但对肺癌患者血浆 PAP 水平的研究尚无相关报道。

本研究显示，肺癌患者的 PAP 水平明显高于肺部良性疾病组和健康对照组，提示肺癌患者纤溶系统的亚临床激活状态。肺癌组有远处转移者的 PAP 水平也明显高于未转移者，与有关报道结果相符^[7]，提示肺癌患者血浆 PAP 水平与癌细胞转移有相关性，也可作为判断肺癌转移的辅助指标之一，与 Taguchi 等^[8]曾报道血浆 PAP 水平为独立于肺癌临床阶段、性别、年龄、组织类型、肿瘤大小以及转移与否的生存预测标志物的结论相符。在本研究中，不同病理类型肺癌患者血浆 PAP 差异无显著性，提示肺癌患者血浆 PAP 水平与病程相关。对肺癌不同 TNM 分期的血浆 PAP 水平进行分析，I/II 期与 III 期和 IV 期患者的血浆 PAP 水平差异有显著性；而

III 期与 IV 期比较，差异无显著性，提示肺癌患者初期血浆中 PAP 升高较快，而到中后期升高则不明显。另有研究表明，肿瘤组织和其血浆中尿激酶型纤溶酶原激活物 (urokinase type plasminogen activator,u-PA) 和组织型纤溶酶原激活物(tissue type plasminogen activator,t-PA)明显高于正常人^[9,10]，说明肺癌患者 PAP 升高的原因也可能与肺癌细胞高表达 u-PA 和 t-PA 有关。

对肺癌组、肺部良性疾病组和健康对照组进行血栓相关性不良事件发生情况随访结果中，肺癌组患者并发下肢深静脉血栓、脑梗死、颈动脉粥样硬化斑块等血栓相关性疾病多于肺部良性疾病组和健康对照组，提示与其体内血浆 PAP 水平相关。

综上所述，癌细胞的浸润和播散是蛋白溶解酶分解细胞外基质和蛋白黏附协同作用的结果，纤溶功能异常在肺癌病程的发展中起着重要作用。因此，深入研究它们之间的关系对临床肺部疾病的辅助诊断、病程预后判断、患者的生存评估有积极意义，对提示临床及时采取有针对性的防治措施具有明确的实用价值。

参考文献：

[1] Stamtoyannopoulos G,Majerus PW,Perlmutter RM,et al. The molecular basis of blood diseases[M].3rd.Singapore: Harcourt Asia Pte Ltd,2001.

[2] 尹旭东,王兴木.CEA、NSE 和 CYFRA21-1 在肺癌诊断中临床价值[J].放射免疫学杂志,2010,23(4):462-463.

[3] 沈洪兵,俞顺章.我国肺癌流行现状及其预防对策[J].中国肿瘤,2004,13(5):283-285.

[4] 胡钧培,杨景文,胡余,等.血栓栓塞性疾病中抗凝和纤溶指标的改变[J].上海医学,1998,21(3):154.

[5] 吴晔龙,廖顺坦,白云凯,等.肾病综合征的高凝状态与血栓形成之间的关系[J].中华肾脏杂志,1992,8(2):72.

[6] Gerstein ES,Shcherbakov AI,Kazmin AI,et al.Urokinase and tissue type plasminogen activators and their type-1 inhibitor (PAI-1) in gastric cancer [J].Vopr Onkol,2003,49(2):165-169.

[7] Gabazza EC,Taguchi O,Yamakami T,et al.Evaluating prethrombotic state in lung cancer using molecular markers [J]. Chest,1993,103(1):196-200.

[8] Taguchi O,Gabazza EC,Yoshida M,et al. High plasma level of plasmin-alpha 2-plasmin inhibitor complex is predictor of poor prognosis in patients with lung cancer [J]. Clin Chim Acta,1996,244(1):69-81.

[9] 黄伟英,欧超伟,王小梅,等.肺癌患者纤溶酶原激活物和血栓调节蛋白检测分析 [J]. 中国热带医学,2006,6(4):585-586.

[10] 刘军,张晓明.乳腺癌尿激酶型纤溶酶原激活物及其特异受体表达及意义[J].肿瘤学杂志,2005,11(3):202-204.