

血浆凝血因子Ⅷ活性测定评估胃癌患者静脉血栓栓塞风险*

欧阳淑娟¹, 崔明^{2Δ}

1 湖南省肿瘤医院输血科 (邮编 410013); 2 湖南省肿瘤医院 检验科 (邮编 410013)

摘要:目的 研究血浆凝血因子Ⅷ活性测定对胃癌患者静脉血栓栓塞 (VTE) 风险的评估价值及其医学决定水平的确定。 **方法** 用 IL ACL TOP-700 型血液凝固仪测定凝血因子Ⅷ活性 (FⅧ:A)。用 ROC 评价 FⅧ:A 的诊断性能。采用 Kaplan-Meier 曲线进行生存分析。

结果 胃癌患者组血浆 FⅧ:A (123.1±34.0%) 高于健康对照组 (106.8±16.7%), 发生 VTE 胃癌患者组的 FⅧ:A (184.4±47.7%) 高于未发生 VTE 胃癌患者组

(113.2±16.9%), 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。不同分期患者 FⅧ:A 水平表现为, ⅢC 期>ⅢA 期和ⅢB 期>Ⅱ期 ($P<0.05$), Ⅱ期与对照组间差异无统计学意义

($P>0.05$)。ROC 分析结果显示, 血浆 FⅧ:A 诊断胃癌患者 VTE 发生的临界值为 125.5% 时, 诊断敏感性为 95.2%, 诊断特异性为 71.0%。血浆 FⅧ:A 水平高于临界值对患者

在 90d 内的 VTE 累计概率显著增高 (Log-rank $\chi^2=45.024$, $P=0.000$)。 **结论** 胃癌患者血浆 FⅧ:A 显著增高, 并与病程发展相关, 对 VTE 发生风险具有评估价值。

关键词:凝血因子Ⅷ; 胃癌; 静脉血栓栓塞; 风险评价; 生物标志物

To assay the serum factor Ⅷ activity to evaluate the risk of venous thromboembolism in patients of gastric carcinoma

OUYANG Shujuan¹, CUI Ming^{2Δ}

Abstract: Objective Study on the assessment value for the risk of the venous thromboembolism with serum coagulation factor Ⅷ in the patients of gastric carcinoma, and establish the medicine decide level. **Methods** Using the IL ACL TOP-700 blood coagulation analyzer assay FⅧ:A.

Using receiver operating characteristic curve(ROC) to analyze the diagnosis performance of FⅧ:A, using Kaplan-Meier curve to implement survival analysis. **Results** The FⅧ:A level was higher than control in the patients group, the patients with VTE(within 3 months) was higher than the patients without VTE($P<0.05$). The level of FⅧ:A in different tumor stage showed that stage ⅢC>ⅢA and ⅢB>Ⅱ ($P<0.05$), and there was no obviously difference between the stage Ⅱ and control($P>0.05$). The optimum cut-off point with FⅧ:A for VTE diagnosis was 125.5% in patients group, the diagnosis sensitivity was 95.2% and 71.0% for specificity. The cumulative probability of VTE was increased obviously within 90 days in the patients who FⅧ:A level over the cut-off value(Log-rank $\chi^2=45.024$, $P=0.000$). **Conclusion** The level of FⅧ:A was significantly increased in the patients with gastric carcinoma, and was associated with disease progression, there was the evaluation value in risk assessment of VTE.

Key words:factor Ⅷ; gastric carcinoma; venous thromboembolism; risk assessment; biomarker

凝血因子Ⅷ (factor Ⅷ, FⅧ) 是血浆中的大分子蛋白质, 在凝血级联反应

通讯作者:E-mail: ouyanghn@126.com

基金:湖南省卫计委科研基金项目(C2009-009)

过程中，FVIIIa 作为 FIXa 的辅因子，参与凝血共同途径的激活并促进凝血酶的生成。作为放大凝血效应的关键因子，FVIII 活性增高既是静脉血栓栓塞（venous thromboembolism, VTE）的重要风险因素^[1-2]，同时也促进动脉血栓的发生。近年来的研究显示，恶性肿瘤时血浆 FVIII 活性升高不但增加患者 VTE 的发生率，还可导致相关死亡率显著增加^[3-4] 既往研究已经证明，在胃癌的病程发展过程中，凝血系统的持续异常活化促进患者动、静脉血栓风险^[5]，但在临床实践中发现，尽管胃癌时外周血多处于高凝状态，但不同患者个体间差异非常显著^[6]，而这些差异是否与患者的病情发展存在关联尚未得到充分验证。本研究通过对 152 例胃癌患者血浆 FVIII 活性进行检测，研究其在不同病程阶段的变化特征，探讨该指标在胃癌患者血栓风险评估中的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2012 年 2 月至 2013 年 2 月间湖南省肿瘤医院收治的新确诊胃癌患者 152 例，男 117 例，女 35 例，平均年龄（55±12）岁，其中 II 期 35 例，III A 期 41 例，III B 期 36 例，III C 期 40 例，诊断均获得病理组织学确认。疾病分期参照美国癌症联合委员会（american joint committee on cancer, AJCC）第 7 版标准。排除标准：包括近 1 年内发生血栓，抗凝治疗，遗传学血栓疾病，慢性心力衰竭，严重的全身性感染，肝病和肾病。患者在 3 个月内没有接受放、化疗和手术。对入组病例进行为期 3 个月的随访，以 VTE 发生为终点事件（症状性或致死性 VTE）。随访期间有 21 例患者发生 VTE，诊断均经血管造影、超声、计算机断层扫描或肺通气/灌注扫描等检查证实。选择 60 例健康体检者作为对照组，男 46 例，女 14 例，平均年龄（52±11）岁。

1.2 方法 采集治疗前患者静脉血标本，以枸橼酸钠进行抗凝（0.105 M, 1:9），于采集后 2h 内测定。将标本以 3000r 离心（2664×g）15min，取上层乏血小板血浆进行测定。采用 IL ACL TOP 700 型血液凝固仪测定血浆凝血因子 VIII 活性（factor VIII activity, FVIII:A）。

1.3 统计学方法 使用 SPSS18.0 统计软件对试验数据进行处理。正态分布数据以均值±标准差表示，多组间数据比对采用方差分析，两组间数据比对采用 *q* 检验，*P*<0.05 为差异有统计学意义。用受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curves, ROC）评价 FVIII:A 的诊断性能。用 Kaplan-

Meier 曲线进行生存分析。

2 结果

2.1 胃癌患者组血浆 FVIII:A 测定结果 患者组 $123.1 \pm 34.0\%$ ，其中未发生 VTE 的患者组（131 例）为 $113.2 \pm 16.9\%$ ，发生 VTE 的患者组（21 例）为 $184.4 \pm 47.7\%$ ，对照组为 $106.8 \pm 16.7\%$ 。患者组血浆 FVIII:A 高于对照组（ $q=5.906$ ），发生 VTE 的患者组高于未发生 VTE 的患者组和对照组（ q 值分别为 15.502、16.856），未发生 VTE 的患者组高于对照组（ $q=4.324$ ），差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

2.2 不同分期胃癌患者血浆 FVIII:A 测定结果 II 期 $103.2 \pm 14.7\%$ ，III A 期 $113.2 \pm 17.2\%$ ，III B 期 $116.6 \pm 15.9\%$ ，III C 期 $156.4 \pm 46.0\%$ 。III A 期高于 II 期，差异有统计学意义（ $q=3.718$ ， $P<0.05$ ），II 期与对照组间、III A 期与 III B 期间差异均无统计学意义（ q 值分别为 1.452 和 1.264， $P>0.05$ ）。III C 期高于 III A 期和 III B 期，差异有统计学意义（ q 值分别为 5.942 和 5.475， $P<0.05$ ）。

2.3 血浆 FVIII:A 诊断胃癌患者 VTE 的 ROC 分析结果 诊断胃癌患者 VTE 发生的血浆 FVIII:A 临界值为 125.5% 时，诊断敏感性为 95.2%，诊断特异性为 71.0%，曲线下面积为 0.953（95% CI: 0.908~999），见图 1。

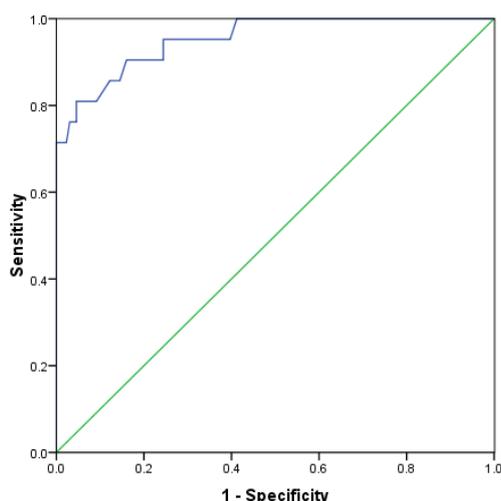


图 1 FVIII:A 诊断胃癌患者 VTE 风险的 ROC 曲线
Figure 1 The ROC of diagnosis with VTE risk in patients of gastric carcinoma

2.4 血浆 FVIII:A 水平高于临界值（医学决定水平）的胃癌患者 VTE 发生风险

分析结果

图 2 显示，与血浆 FVIII:A 水平低于临界值的患者比较，高于临界值的患者在 90d 内的 VTE 累计概率显著增高（Log-rank $\chi^2=45.024$ ， $P=0.000$ ）。

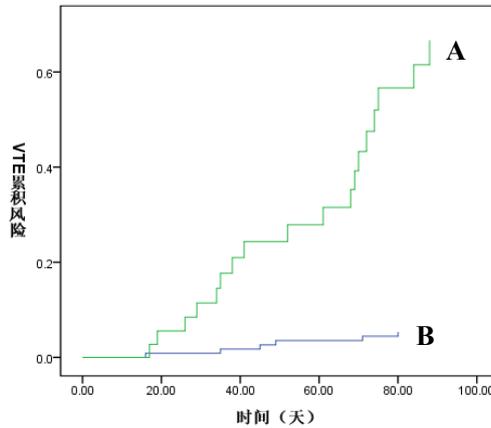


图 2 胃癌患者 VTE 累积风险概率

Figure2 The cumulative probability of VTE risk in patients of gastric carcinoma

注：血浆 FVIII:A 水平高于临界值（125.5%）的患者（A 线）与 FVIII:A 水平低于临界值的患者（B 线）比较

3 讨论

血栓形成是癌症的重要并发症，除致死风险外，还可干扰抗肿瘤治疗并降低患者的生活质量^[7]。胃癌是各种癌症中血栓发生率较高的类型^[8]，在肿瘤血栓风险评估模型中被列为高危因素^[9]，在临床上，中、晚期胃癌患者血栓栓塞频繁发生，在进行抗凝治疗时，其出血风险高于非癌症患者。因此利用生物标志物有效监控患者高凝状态和血栓形成趋势，指导临床针对性抗凝干预，有助于预防血栓发生并降低患者出血发生率和死亡率^[10]。

本文研究显示，胃癌患者血浆 FVIII:A 显著高于对照组，但其水平离散度较大，进一步分析发现，随访期内未发生 VTE 的患者组的 FVIII:A 水平与对照组无显著差异，而发生 VTE 的患者（21 例）FVIII:A 水平显著增高，表明高水平 FVIII:A 参与的凝血活化过程与 VTE 发生存在关联。Vormittag 等^[11]的研究发现，FVIII 活性是血栓风险的独立风险因素，血浆 FVIII 活性增加 VTE 风险密切相关。

研究中发现，不同胃癌分期患者间的 FVIII:A 水平存在显著差异，其中 II 期患者血浆 FVIII:A 与对照组无显著差异，III 期显著高于 II 期，III C 期高于 III A 期

和ⅢB期，提示随着恶性肿瘤病程的发展，患者高凝状态亦趋于严重。

Vormittag 等^[12]的研究认为，FⅧ:A 增高不但是 VTE 的风险因素，在有血栓病史的癌症患者群中，高浓度的血浆 FⅧ:A 也是血栓再发生的重要标志。统计学分析显示，血浆 FⅧ:A 评估胃癌患者 VTE 风险时，其 ROC 曲线下面积为 0.953，具有良好的诊断性能。生存分析结果则显示，血浆 FⅧ:A 水平高于临界值（125.5%）的胃癌患者有更高 VTE 累积风险。

综上所述，胃癌患者存在显著的凝血活化过程，其血浆 FⅧ:A 显著增高，并与病程发展密切相关，监测血浆 FⅧ:A 水平并选择适合的医学决定水平（临界值）进行评价，有助于临床准确判断患者 VTE 发生的风险和为预防性抗凝干预提供依据。

参考文献:

- [1] Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, et al. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2012;157(6):653-663.
- [2] 陆培华, 汤韵, 李晨等. 肿瘤坏死因子 α -308 位点基因多态性与胃癌易感的 Meta 分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2010,44(3):209-214.
- [3] Pabinger I, Thaler J, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood.* 2013;122(12):2011-2018.
- [4] Hanna DL, White RH, Wun T. Biomolecular markers of cancer-associated thromboembolism. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88(1):19-29.
- [5] Heidrich H, Konau E, Hesse P. Asymptomatic venous thrombosis in cancer patients--a problem often overlooked. Results of a retrospective and prospective study. *Vasa.* 2009;38(2):160-166.
- [6] Kang MJ, Ryoo BY, Ryu MH, et al. Venous thromboembolism (VTE) in patients with advanced gastric cancer: an Asian experience. *Eur J Cancer.* 2012;48(4):492-500.
- [7] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5:632-634.
- [8] Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med.* 2006;119:60-68.
- [9] Thaler J, Ay C, Pabinger I. Venous thromboembolism in cancer patients - risk scores and recent randomised controlled trials. *Thromb Haemost.* 2012;108(6):1042-1048.
- [10] Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer.* 2011, 117: 1334-1349.
- [11] Vormittag R, Simanek R, Ay C, et al. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(12):2176-2181.
- [12] Cosmi B, Legnani C, Cini M, et al. D-dimer and factor VIII are independent risk factors for recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb*

Res. 2008; 122(5):610-617.