

# 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<sup>1</sup>, 崔明<sup>2Δ</sup>

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 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 Shujuan<sup>1</sup>, CUI Ming<sup>2Δ</sup>

**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](mailto: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<sup>[1-2]</sup>, 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<sup>[3-4]</sup> 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<sup>[5]</sup>, 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<sup>[6]</sup>, 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症患者 152 例, 男 117 例, 女 35 例, 平均年龄 (55±12) 岁, 其中 II 期 35 例, IIIA 期 41 例, IIIB 期 36 例, IIIC 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, 遗传学血栓性疾病, 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  $123.1\pm34.0\%$ ，其中未发生 VTE 的患者组（131 例）为  $113.2\pm16.9\%$ ，发生 VTE 的患者组（21 例）为  $184.4\pm47.7\%$ ，对照组为  $106.8\pm16.7\%$ 。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  $103.2\pm14.7\%$ ，III A 期  $113.2\pm17.2\%$ ，III B 期  $116.6\pm15.9\%$ ，III C 期  $156.4\pm46.0\%$ 。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。

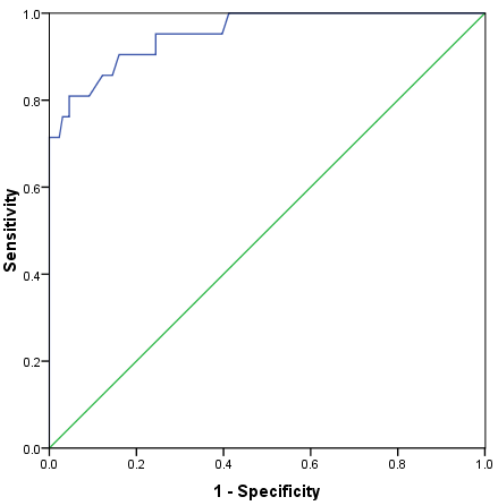


图1 FⅧ:A 诊断胃癌患者 VTE 风险的 ROC 曲线  
Figure 1 The ROC of diagnosis with VTE risk in patients of gastric carcinoma

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  $\chi^2=45.024$ ， $P=0.000$ ）。

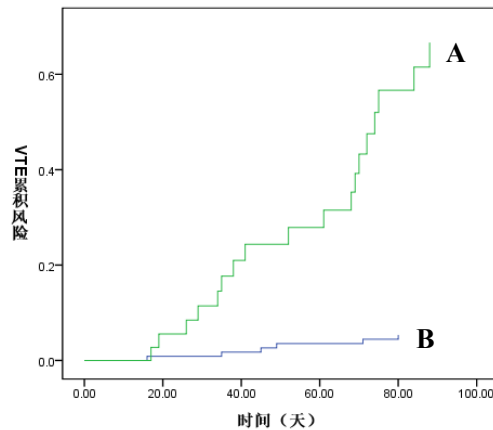


图 2 胃癌患者 VTE 累积风险概率  
Figure2 The cumulative probability of VTE risk in patients of gastric carcinoma

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<sup>[7]</sup>。胃癌是各种癌症中血栓发生率较高的类型<sup>[8]</sup>，在肿瘤血栓风险评估模型中被列为高危因素<sup>[9]</sup>，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<sup>[10]</sup>。

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<sup>[11]</sup>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，IIIC 期高于 IIIA 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<sup>[12]</sup>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  $\alpha$ -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.