

凝血主要因素与恶性肿瘤相关性的研究进展

彭超¹, 全建峰²

1. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西 咸阳 712000; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000

摘要: 近年来关于恶性肿瘤的研究,越来越重视凝血功能所发挥的作用。大量研究证实,凝血功能在恶性肿瘤患者体内存在着不同程度的异常。凝血主要因素在恶性肿瘤的生长、浸润、转移过程中发挥着重要作用。同时,凝血主要因素在恶性肿瘤的辅助诊断、分期、转移、治疗、预后及并发症等方面也有着紧密的联系。本文将近年研究中凝血主要因素(凝血因子、血细胞、凝血酶、凝血标志物、血管内皮损伤因素等)与恶性肿瘤的关系进行综述。

关键词: 凝血功能; 恶性肿瘤; 凝血因子; 辅助诊断; 病理生理学

中图分类号: R730.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)02-0243-05

凝血过程主要是由凝血因子、血细胞、凝血酶等参与的生理性止血。超过半数的肿瘤患者存在不同程度的凝血功能异常,在发生转移的患者中表现更加明显。恶性肿瘤的首发迹象可能是凝血功能紊乱^[1]。在恶性肿瘤患者体内,由于癌细胞本身的促凝血特性,导致凝血系统的亢进以及纤溶系统活性的降低,影响到参与凝血过程的各个相关因素,最终导致机体凝血功能异常。近年来,对恶性肿瘤患者与凝血功能异常关系的研究主要围绕参与凝血过程的相关因素,如凝血因子、血细胞、凝血酶、凝血标志物、血管内皮损伤因素等。在这一过程中,参与凝血的物质在相互作用下不仅直接导致凝血系统亢进,还通过激活相关通路促进肿瘤细胞的增殖以及浸润,并为肿瘤细胞提供黏附和转移支架,同时协助其逃脱机体正常的免疫监视。目前大量的研究证实,凝血功能与恶性肿瘤的辅助诊断、治疗、分期、转移、评价预后及并发症等方面发挥着重要作用。本文将近年研究中凝血主要因素与恶性肿瘤的关系进行综述。

1 主要凝血因子

1.1 凝血因子 I [纤维蛋白原(FIB)] 生理状态下,平滑肌细胞和内皮细胞会在 FIB 的刺激下增加血液黏滞度,并且使血管外周阻力增加,促进红细胞黏着于血管内皮参与凝血和止血。而在恶性肿瘤患者体内,被释放的肿瘤细胞进入到血液循环之后会刺激内皮细胞,使后者释放大量的组织因子(TF),最终导致凝血异常。肿瘤细胞也可以直接分泌相关物质激活 FIB。此外,FIB 在凝血酶的参与下形成的纤维蛋白还为肿瘤细胞的黏附和转移提供支架,在促进癌栓形成的同时也帮助肿瘤细胞逃脱治疗药物的杀伤。

D-二聚体(D-D)作为 FIB 经过纤维蛋白单体的形成、聚合、交联三个阶段后转变成的纤维蛋白的最终降解产物。在

机体高凝状态时常表现为水平异常升高。D-D 水平在肿瘤患者中升高的机制与肿瘤细胞坏死、脱落和黏附、聚集有关。

大量研究表明,D-D、FIB 在恶性肿瘤的血栓形成、辅助诊断、预后及病情进展中有着重要作用,并与恶性肿瘤的大小、转移、分期、病理类型、晚期恶性肿瘤并发症等密切相关。

高水平的 D-D、FIB 往往提示预后不良^[2-3]。李达等^[4]关于妇科肿瘤的研究提示,Ⅲ~Ⅳ期患者的 D-D 水平显著高于 I~II 期患者。当患者 FIB、D-D 水平升高时,可能提示肿瘤病灶已经出现血行及淋巴结转移,或者肿瘤侵袭程度已经较深^[5-6]。同时,FIB、D-D 还可作为判断肿瘤远处转移的标志物^[7-8]。高血浆 D-D 可作为一个晚期实体癌症患者的标志物^[9]。徐鑫等^[10]研究还发现,晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者术后的 FIB 值越高,其复转风险越大。一项对乳腺癌的研究还发现,D-D 水平还与病理类型、激素受体、绝经状态等相关。但也有回顾性研究表明,在三阴性乳腺癌中 D-D 水平与上述因素差异无统计学意义^[11]。另有研究显示,血小板及 FIB 进行性下降可作为晚期恶性肿瘤并发弥散性血管内凝血(DIC)的危险信号^[12]。

1.2 凝血因子 III 凝血因子 III 又称 TF,正常人在生理状态下一般不会表达该因子,仅在人体出现组织损伤、细胞因子刺激或炎症反应时才会大量表达。其机制为:凝血因子 III 与凝血因子 VII 结合转化为 VIIa 因子,并形成 TF/VIIa 复合体,该复合体再将凝血因子 X 水解为 Xa 因子,最后凝血因子 Xa 与 Va 结合后在活化的血小板磷脂膜表面将凝血酶原酶解为凝血酶,从而启动外源性凝血过程。

大量研究表明,恶性肿瘤与 TF 之间关系密切。肿瘤相关致癌基因如 K-ras 原癌基因和 p53 突变、EGFR 及 EGFRv III 过表达会促进 TF 表达。而抑癌基因 PTEN 的恢复能抑制 PI3K/MAPK 通路,有效降低 EGFR 依赖的 TF 表达^[13]。同时,当组

织处于缺氧状态时 TF 会依赖 Egr-1 过表达,或者通过 HIF-2 α 通路诱导 TF 蛋白酶配体 VIIa 的表达而表现为水平升高。此外,EMT 以及 E-Cadherin 的失活也能促进 EGFR 诱导的 TF 表达,通过上调血管内皮生长因子(VEGF)水平促进肿瘤血管的生成,并以此促进肿瘤生长、转移。在一些体内外实验中通过小 RNA 干扰选择性降低 TF 表达能显著抑制肿瘤细胞的生长和繁殖^[14-15]。

而在肿瘤的转移中,TF 通过与 VIIa 形成复合物产生凝血酶而发生作用。凝血酶通过激活血小板并利用后者表面纤维蛋白与血管性血友病因子(vWF)形成粘合剂,最终形成含肿瘤细胞的血凝块,保证癌细胞在血管内皮表面存活而免受 NK 细胞的攻击。TF 可以通过 PKC α 和 ERK-dependent c-Jun/AP-1 通路促进细胞增殖和侵袭^[16]。TF 也可以通过调控血管的生成影响肿瘤的转移。董惠等^[17] 研究显示,NSCLC 患者血清凝血因子 III 的水平与淋巴结转移和 TNM 分期呈正相关关系。黄琬玲等^[18] 却指出单纯的血清 TF 异常表达并不会影响疾病进展,仅在特定的“环境”下 TF 才能发挥影响,其具体机制还需进一步研究。

1.3 凝血因子 IV (Ca²⁺) Ca²⁺ 作为唯一一个非蛋白质的凝血因子,在凝血过程中起重要作用。在对凝血因子 IX、X 的激活以及最终使凝血酶原激活为凝血酶的过程中都需要 Ca²⁺ 的参与。

有研究显示,ATP2A2 基因可以通过其编码的 SERCA2b 调控细胞内 Ca²⁺ 水平参与肿瘤发生,SERCA2b 表达异常会使细胞内 Ca²⁺ 水平失去稳定状态,从而破坏细胞胞质内以及内质网间的钙离子的稳态,造成细胞恶性增殖,促进肿瘤在机体的迁移和肿瘤血管的形成^[19]。

此外,钙离子还能与 ANO1 蛋白结合,激活其功能,ANO1 蛋白在多种肿瘤中存在过表达。已有文献显示,过表达的 ANO1 通过激活 EGFR 和 CAMK II 诱导 AKT 激活和丝裂 MAPK 信号^[20]。或者通过调节 ERK1/2 激活诱导 CCND1 表达,以及诱导 RAS-RAF-MEK-ERK 通路激活等信号通路促进肿瘤细胞的增殖。当其过表达时,细胞膜上的钙、氯离子通道增多,相应的跨膜转运也会增多,导致胞内渗透压变化促进了细胞迁移的过程可能影响肿瘤的转移。ANO1 受组蛋白去乙酰化酶(HDAC)的调控,目前已有相关的 HDAC 抑制剂用于恶性肿瘤临床治疗,鉴于 ANO1 蛋白作为 HDAC 下游基因,将来有可能成为癌症治疗的潜在新靶点。

另有文献显示,Ca²⁺ 通过参与顺铂诱导肿瘤细胞机体氧化应激、细胞的自噬和凋亡的过程,最终影响该药诱导肿瘤细胞的死亡^[21]。联合 Ca²⁺ 阻断药可以降低顺铂的毒性作用,影响肿瘤细胞对顺铂的敏感性及耐药性,说明 Ca²⁺ 可能是恶性肿瘤的一种保护因素^[22]。

1.4 凝血因子 XII 凝血因子 XII 作为内源性凝血途径的启动因子,先由酶原激活成 XIIa,再由 XIIa 激活因子 XI,并使后者变成 XIa 后激活凝血系统。王睿黎等^[23] 研究表明,XII 因子有诱导外周血单核细胞(MO)分化为肿瘤相关巨噬细胞(TAM)特征的 M2 型巨噬细胞亚型的作用。通过产生趋化因子、细胞因

子网络为肿瘤细胞沿腹膜表面种植提供支持。凝血因子 II 也具有相似作用^[24]。

2 血细胞

2.1 血小板 恶性肿瘤自身会产生骨髓刺激产物(血小板生成素样激素)促进血中血小板数量增多;同时,在肿瘤微环境下,血小板被异常活化后功能亢进^[25],会导致其被过多破坏,引起代偿性血小板增多。此外,恶性肿瘤对机体过度消耗也导致缺铁性血小板增多。

肿瘤细胞存在可与活化血小板表面 P-选择素结合的相关的配体,能够让血小板与肿瘤细胞发生黏附,促进肿瘤转移及血栓形成。同时,血小板衍生微粒通过对细胞内磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(P13K/AKT)、细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号转导通路的激活,也能推动肿瘤的转移及肿瘤血管的生成^[26]。血小板最终导致血管通透性的增加,同时还刺激肿瘤细胞的分化增殖,并促使后者形成转移灶。

研究发现,在老年胃癌患者中血小板能够使肿瘤周围组织降解从而有利于肿瘤细胞转移^[27]。此外,凝血酶、TF 等物质还能诱导血小板的活化、聚集,而在此基础上形成的癌栓不仅能够逃避免疫系统攻击还能与内皮细胞黏附促进癌细胞转移。同时,血小板与肿瘤的治疗、分期也密切相关。一项关于非小细胞肺癌的研究表明,血小板异常增高的程度与 TNM 分期密切相关^[28]。张思思等^[29] 研究显示,在老年肺癌患者中血小板数量增多、功能增强,并在伴有淋巴结转移的患者中表达更为显著,而肿瘤被切除者则能抑制血小板增多。此外,血小板能够提高肿瘤细胞的转移潜力,并且可能在肿瘤转移的早期阶段就已经发挥相关作用^[30]。

2.2 单核/巨噬细胞^[31-32] 巨噬细胞除了能抑制肿瘤活性,也能推动肿瘤发生及发展。单核/巨噬细胞、T 细胞在受到某些刺激后会产生白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等细胞因子,从而使内皮细胞大量释放 TF 以激活凝血系统,最终促进肿瘤细胞血凝块的形成。同时,这些细胞因子还会使单核/巨噬细胞聚集,聚集后的单核/巨噬细胞能够帮助癌细胞存活,并协助其转移。

3 凝血酶

凝血酶作为一种促凝化合物和蛋白水解酶,其自身可以通过相关的信号通路,上调 VEGF、IL-8、基质金属蛋白酶(MMP)-2 等的表达,同时激活血小板。在上述因素的共同作用下,增强了癌细胞对细胞因子的增殖反应以及对血小板的黏附。此外,当凝血酶激活 MMP-2 后,还会增强肿瘤细胞对细胞基质的侵袭,导致基底膜受损,并促使内皮细胞在新的肿瘤纤维蛋白基质中增殖,最终协助肿瘤血管和肿瘤微环境形成^[33]。

4 主要凝血标志物

凝血酶-抗凝血酶 III 复合物(TAT)是体内凝血酶与抗凝血酶结合成的一种没有活性的不可逆复合物,TAT 的出现提

示凝血酶的活化,其水平升高表明机体内生成大量凝血酶,并且抗凝血酶正被消耗。在恶性肿瘤患者血浆中,TAT的水平会有显著的升高,这与恶性肿瘤组织能够产生凝血酶,并在肿瘤细胞转移途中最终将其释放入血有关。

TAT 可以作为一种敏感标志物,在凝血酶的早期形成过程中发挥监测作用,因其在凝血功能变化的早期以及血栓形成之前就会有明显的升高。曹盛吉等^[34]在对 100 例恶性肿瘤患者研究后发现,化疗 1 周期后 TAT 指标整体水平明显低于化疗前,可能的原因是经一定治疗后,肿瘤细胞的活性受到抑制,产生的凝血酶减少,故而机体反映出 TAT 含量降低。在另一项关于急性白血病患者研究中发现,在该类患者的血浆中,TAT 含量出现明显的升高,鉴于 DIC 是急性早幼粒细胞白血病的重要并发症之一,将其作为预测该病出血风险的指标将为患者病情的情评估带来帮助^[35]。

大量研究证实,凝血标志物的浓度变化能够在一定程度上提示肿瘤细胞的转移状态^[34]。对肿瘤患者的治疗和预后情况起到一定的监测作用^[36]。此外,在评估患者凝血功能时,常规的凝血指标具有一定的局限性,有学者提出凝血指标与凝血活性标志物联合评估凝血功能将会更加合理。

5 血管内皮损伤相关因素

恶性肿瘤的生长及转移与机体的凝血反应、炎症以及血管的生成密切相关。同时,恶性肿瘤对血管的损伤,尤其是对血管内皮细胞(VEC)的损伤也参与到肿瘤的生长及转移过程。其损伤 VEC 的机制主要包括:癌细胞的直接浸润损伤,瘤体造成的局部挤压引发的缺氧造成的损伤,以及在肿瘤刺激下形成的炎性细胞因子造成的损伤,还有促 VEGF 诱导生成的新生血管等。VEC 被损伤后,凝血因子 XII 会被暴露于内皮下的胶原纤维激活;同时,由内皮大量释放的 TF 通过激活凝血因子 X,最终分别启动内、外源性凝血途径,参与肿瘤生长及转移。

5.1 内源性血管生成抑制剂(TSP-1)和 VEGF TSP-1 通过发挥其调节 VEGF 分泌的过程,起到限制血管生成的作用。在恶性肿瘤患者体内,肿瘤血管的生成和炎症反应与 VEGF 和 TSP-1 水平的失调密切相关,其最终结果是血管生成失控。当肿瘤微环境处于低氧状态时,VEGF 上调,并通过增加 VEGF-A 表达诱导肿瘤血管生成的产生。此外,VEGF 还能够利用其受体 VEGFR-2 活化 MMP、激活尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA),最终达到将蛋白水解以及促进肿瘤细胞浸润的目的^[37]。也有研究表明,肿瘤患者的预后与高表达的 VEGF 和低表达的 TSP-1 密切相关。但也有临床报道,在使用 VEGF 类分子靶向药物贝伐珠单抗时,该药通过抑制 VEGF 可抑制纤维蛋白酶原的表达和组织型纤溶酶原的活性,造成凝血功能障碍;同时,内皮细胞在受到创伤后,其更新能力也会有所下降,最终导致血小板(血小板作为 VEGF 的载体)功能障碍从而使血管更易出血^[38]。因此在临床中使用该药时需密切注意患者凝血功能,预防出血。

5.2 vWF vWF 本质是一种多聚糖蛋白,由骨髓巨核细胞和

VEC 合成并分泌,只有在内皮细胞受损时才会大量被释放并进入血液循环。vWF 有利于血小板的活化,其含量越高,表明血小板黏附和聚集能力越强。vWF 水平异常升高,常提示机体正处于高凝状态。有研究表明,晚期恶性肿瘤患者的内皮细胞功能会受到不同程度的损伤,尤其在伴高血压的患者中 vWF 水平明显增高^[39]。另有研究报道显示,肿瘤发生转移的患者 vWF 水平较未转移患者进一步升高^[40]。

5.3 血清同型半胱氨酸(Hcy) Hcy 作为甲硫氨酸代谢的中间产物,是甲硫氨酸先是通过与 ATP 的相互作用生成 S-腺苷甲硫氨酸(SAM),然后再通过甲基转移酶生成 S-腺苷同型半胱氨酸,随后去甲基化,最后脱去腺苷而成。Hcy 的主要作用是使内皮损伤,并影响内皮的舒张功能,同时还能刺激血管平滑肌细胞增生、引发炎症级联反应,最终导致机体处于高凝状态。有学者认为 SAM 的缺乏导致肿瘤的发病^[41]。故而测定 Hcy 水平,并结合其他肿瘤及生化标志物^[42]的检查可作为某些恶性肿瘤患者病情诊断、疗效观察、转移、预后判断的参考指标^[43-44]。

6 其他因素

异常凝血酶原是一种异常的脱羧基凝血酶原,因其存在功能缺陷,正常人体内一般不表达,但恶性肿瘤患者中存在不同水平的异常凝血酶原^[45]。国外曾有学者提出“异常凝血酶原可以增强 VEC 增殖和迁移的能力”的观点,但由于相关研究较少,目前还未得出一致结论。研究表明,异常凝血酶原联合有关的肿瘤标志物检测,可以提高胃癌诊断的敏感度,并对胃癌患者的病程、复发转移及治疗效果也有一定参考价值^[46]。朱宇等^[47]研究显示,血清 PIVKA-II 可作为监测结直肠癌肝转移的血清标志物,并且 PIVKA-II 联合 CEA 可以提高结直肠癌患者肝转移的检测灵敏度。而何涛等^[48]研究显示,异常凝血酶原可作为肝细胞癌发生微血管侵犯(MVI)的独立危险因素。孙玉等^[49-50]进一步研究发现,血清异常凝血酶原水平与肝细胞癌的病理分级、肿瘤数量及大小、转移、脉管侵犯、分期呈正相关关系,而与病毒感染类型、性别、年龄等因素无关。国外相关研究也得出类似的结果^[51-52]。由于其在肝细胞癌中的独特优势,血清异常凝血酶原已于近年开始用于 HCC 诊断的肿瘤标志物。

7 展望

目前,关于恶性肿瘤患者凝血功能异常的相关影响因素及作用机制的研究日益增多。现已掌握部分相关因素在恶性肿瘤患者的诊断、分期、转移、治疗、预后、并发症等方面的功能和作用机制。但当前大多数关于凝血因素同肿瘤相关性的研究大多为小样本研究,缺乏足够的说服力。如何将凝血相关因素指标化、标准化,真正发挥其在恶性肿瘤的辅助诊断、发展、分期、转移、预后等方面的作用将会为临床一线医务工作者带来帮助。

考虑到肿瘤转移首先肿瘤细胞侵入机体血液循环,随后肿瘤细胞在各个因素的共同作用下黏附于 VEC,由于机体的

凝血-纤溶系统均能影响这两个过程,针对这些影响因素的靶点进行研究,如针对血栓调节蛋白(TM)的相关研究发现,其可以作为肺癌、膀胱癌、口腔鳞状细胞癌治疗新靶点的潜力^[53-55]。

在治疗方面,恶性肿瘤伴高凝状态患者使用抗凝治疗将有效降低癌细胞的转移和侵袭,延长生存^[56]。如针对低分子肝素(LMWH)的相关研究表明,其在改善凝血功能的同时能够有效抑制肿瘤的发展、转移。国内甚至有学者提出,实体瘤患者如果没有明显的抗凝禁忌症,应该常规的予以 LMWH 预防性抗凝^[56]。与此同时,大量研究聚焦于抗凝药物的改造,如对 LMWH 乙酰化修饰后的 ALMWH 就比 LMWH 表现出更强的抗癌细胞增殖、转移,同时,ALMWH 抗凝血活性更低,使用更加安全^[57-58]。也为低毒性抗肿瘤药物的研发提供了一定的借鉴意义。

参考文献

- [1] 李艳华,魏素菊.凝血功能与非小细胞肺癌相关机制研究进展[J].中国肺癌杂志,2013,16(12):676-680.
- [2] 张月莉,梁红,沈维敏,等.凝血指标与肺癌患者预后的关系[J].上海医学,2013,36(12):1031-1037.
- [3] 余军林,靳水玲,耿一萌,等.凝血酶原时间与骨肉瘤患者临床病理特征及预后的关系[J].肿瘤,2019,39(8):641-648.
- [4] 李达,何静.妇科恶性肿瘤患者凝血功能及D-二聚体水平变化及意义[J].中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(6):596-597.
- [5] 牛玲玲,沈迪.胃癌患者凝血指标变化的临床意义[J].基础医学与临床,2019,39(6):877-880.
- [6] 王润洁,刘超英,李江.凝血功能与胃癌侵犯深度、分期及转移的关系[J].南京医科大学学报(自然科学版),2012,32(11):1545-1549.
- [7] 张学振,陈国荣,李君艳.食管鳞癌患者凝血指标与临床病理特征的关系[J].山东医药,2017,57(22):15-18.
- [8] Adams GN, Rosenfeldt L, Frederick M, et al. Colon cancer growth and dissemination relies upon thrombin, stromal PAR-1, and fibrinogen[J]. Cancer Res, 2015, 75(19):4235-4243.
- [9] 李国平.胰腺癌与凝血相关因素的研究进展[J].复旦学报(医学版),2018,45(1):106-112.
- [10] 徐鑫,谢开勇,易芳,等.非小细胞肺癌患者术后凝血指标对预后的影响[J].现代预防医学,2019,46(9):1724-1728.
- [11] 任林,齐晓伟,李世超,等.乳腺癌患者凝血指标与临床病理特征的关系[J].第三军医大学学报,2012,34(21):2184-2187.
- [12] 林萍,李玮.135例晚期恶性肿瘤合并DIC临床分析[J].中华医院感染学杂志,2010,20(17):2597-2598.
- [13] Rong Y, Belozero V, Tucker-Burden C, et al. Epidermal growth factor receptor and PTEN modulate tissue factor expression in glioblastoma through JunD/activator protein-1 transcriptional activity[J]. Cancer Res, 2009, 69(6):2540-2549.
- [14] Xu CC, Gui Q, Chen WS, et al. Small interference RNA targeting tissue factor inhibits human lung adenocarcinoma growth in vitro and in vivo[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2011, 30:63.
- [15] Yu JL, May L, Lhotak V, et al. Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells; implications for tumor progression and angiogenesis[J]. Blood, 2005, 105(4):1734-1741.
- [16] Hu LC, Xia LF, Zhou H, et al. TF/FVIIa/ PAR2 promotes cell proliferation and migration via PKC α and ERK-dependent c-Jun/AP-1 pathway in colon cancer cell line SW620[J]. Tumor Biol, 2013, 34(5):2573-2581.
- [17] 董蕙,王存德,龚泉,等.凝血因子Ⅲ在非小细胞肺癌高凝状态患者外周血中的表达及其临床意义[J].中国肿瘤临床,2018,45(8):385-389.
- [18] 黄琬玲,周燕斌,黎银焕,等.血浆组织因子在非小细胞肺癌患者中的表达及意义[J].中国综合临床,2013,29(3):246-249.
- [19] 颜红柱,钟南哲,李维卿,等.ATP2A2通过钙离子浓度变化参与肿瘤发生机制的研究进展[J].第二军医大学学报,2013,34(11):1248-1252.
- [20] 梅丽丽,史志周.钙离子激活的氯离子通道蛋白ANO1在肿瘤发病机制中的作用[J].中国病理生理杂志,2016,32(4):759-761,768.
- [21] 张岳培,孙伟,冯静,等.顺铂诱导肿瘤细胞死亡中钙离子作用研究进展[J].吉林医药学院学报,2018,39(5):365-368.
- [22] 杨胜萍,张青云.七种恶性肿瘤血清离子检测水平分析[J].中国现代医学杂志,2014,24(27):9-12.
- [23] 王睿黎,张婷,马政文,等.凝血因子Ⅻ诱导外周血单核细胞分化为卵巢癌腹膜内肿瘤相关巨噬细胞的实验研究[J].现代妇产科进展,2010,19(4):270-273,277.
- [24] 张婷,马政文,王颖,等.凝血因子Ⅱ可诱导单核细胞和巨噬细胞分化为卵巢癌腹膜内肿瘤相关巨噬细胞[J].中国实用妇科与产科杂志,2009,25(4):265-268.
- [25] 朱森,施青青,孙幸,等.淋巴瘤荷瘤小鼠凝血状态与血小板活化对肿瘤高凝状态的影响[J].中国实验血液学杂志,2018,26(2):427-431.
- [26] 唐云龙,周燕,王纯斌,等.组织因子相关血小板微粒对恶性淋巴瘤患者血栓发生的提示作用[J].中国实验血液学杂志,2012,20(2):325-328.
- [27] 马伟达,王树生,金正贤,等.老年胃癌患者凝血指标、血小板计数变化与肿瘤侵犯深度、分期及淋巴结、血行转移的关系[J].中国老年学杂志,2014,34(21):6022-6023.
- [28] 李承慧,段爱雄,汪志求,等.非小细胞肺癌患者血小板增多与预后关系的临床研究[J].现代肿瘤医学,2014,22(2):329-331.
- [29] 张思思,袁未.老年肺癌手术患者凝血状态和血小板参数的变化及意义[J].中国老年学杂志,2019,39(02):291-293.
- [30] Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis[J]. Cancer Cell, 2011, 20(5):576-590.
- [31] Gil-Bernabé AM, Ferjančić Š, Tlalka M, et al. Recruitment of monocytes/macrophages by tissue factor-mediated coagulation is essential for metastatic cell survival and premetastatic niche establishment in mice[J]. Blood, 2012, 119(13):3164-3175.
- [32] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer; the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5):646-674.
- [33] Radjabi AR, Sawada K, Jagadeeswaran S, et al. Thrombin induces tumor invasion through the induction and association of matrix metalloproteinase-9 and beta1-integrin on the cell surface[J]. J Biol

- Chem, 2008, 283(5): 2822-2834.
- [34] 曹盛吉, 冯丹, 吕明琪. 恶性肿瘤患者血栓分子标志物变化及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(4): 756-759.
- [35] 杨杰, 邓东红, 程鹏, 等. 急性白血病人凝血酶-抗凝血酶复合物、血管性血友病因子、D二聚体的检测及其临床意义[J]. 血栓与止血学, 2011, 17(2): 61-65.
- [36] 付阳, 刘玉梅, 金亚雄, 等. 凝血与纤溶标志物在肺癌血栓栓塞患者中的临床应用价值研究[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(8): 583-587.
- [37] Papadaki C, Tsaroucha E, Kaklamanis L, et al. Correlation of BRCA1, TXR1 and TSP1 mRNA expression with treatment outcome to docetaxel-based first-line chemotherapy in patients with advanced/metastatic non-small-cell lung cancer [J]. Br J Cancer, 2011, 104(2): 316-323.
- [38] 李然, 赵冰清, 张艳华. 贝伐珠单抗治疗恶性肿瘤的不良反应分析[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(17): 2097-2102.
- [39] 王日雄, 张帆, 姚娜, 等. 晚期恶性肿瘤伴高血压患者凝血和纤溶指标的变化[J]. 中华高血压杂志, 2014, 22(8): 784-786.
- [40] 刘俊, 牡丹心, 程鹏飞, 等. 转移与未转移消化道恶性肿瘤患者部分血栓前状态指标检测结果比较[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(12): 1705-1707.
- [41] 诸培明. 消化系统恶性肿瘤患者血清 Hey 测定的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(6): 587-589.
- [42] 邱梅婷. 恶性肿瘤血清同型半胱氨酸和胱抑素 C 检测的临床意义[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(18): 4372.
- [43] 黄慧. 恶性肿瘤患者血清同型半胱氨酸的变化[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(5): 1116-1117, 1119.
- [44] 吕赛平, 王春阳, 陈恩, 等. 不同类型恶性肿瘤患者血清同型半胱氨酸水平的比较[J]. 实验与检验医学, 2016, 34(3): 264-266.
- [45] Akutsu N, Adachi Y, Isosaka M, et al. Mediastinal yolk sac tumor producing protein induced by Vitamin K absence or antagonist-II [J]. Intern Med, 2015, 54(12): 1531-1536.
- [46] 蔡晓娟, 王堃, 喻晶. 异常凝血酶原联合 CEA、CA72-4 和 CA199 在胃癌诊治中的价值[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(6): 395-399.
- [47] 朱宇, 王宏洁, 韩彬彬, 等. 人异常凝血酶原(PIVKA-II)在监测结肠直肠癌肝转移中的应用[J]. 山东大学学报(医学版), 2018, 56(10): 58-63.
- [48] 何涛, 郭晓冬, 余快, 等. 异常凝血酶原联合增强 CT 预测肝癌微血管侵犯价值研究[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(10): 1065-1067.
- [49] 孙玉, 张洪海, 袁春旺, 等. 血清异常凝血酶原在肝细胞癌诊疗中的意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2148-2152.
- [50] 孙玉, 张洪海, 袁春旺, 等. 肝细胞癌患者微波消融治疗前后血清异常凝血酶原水平变化及临床意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(3): 542-546.
- [51] Park MS, Lee KW, Kim H, et al. Usefulness of PIVKA-II after living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. Transplant Proc, 2017, 49(5): 1109-1113.
- [52] Qin X, Tang G, Gao R, et al. A multicenter study on PIVKA reference interval of healthy population and establishment of PIVKA cutoff value for hepatocellular carcinoma diagnosis in China [J]. Int Jnl Lab Hem, 2017, 39(4): 392-401.
- [53] Zheng NN, Huo ZH, Zhang B, et al. Thrombomodulin reduces tumorigenic and metastatic potential of lung cancer cells by up-regulation of E-cadherin and down-regulation of N-cadherin expression [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 476(4): 252-259.
- [54] Wu CT, Chang YH, Lin PY, et al. Thrombomodulin expression regulates tumorigenesis in bladder cancer [J]. BMC Cancer, 2014, 14: 375.
- [55] Song JJ, Ma D, Liu XQ, et al. Thrombomodulin (TM) in tumor cell differentiation and periphery blood immune microenvironment in oral squamous cell carcinoma [J]. Clin Immunol, 2018, 191: 27-33.
- [56] 张腾跃, 杨广山, 马克龙, 等. 抗凝治疗对中晚期胃癌改善高凝状态、抗肿瘤转移的临床研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(4): 433-439.
- [57] 梁颖, 段贵新, 刘浩, 等. 低分子量肝素乙酰化物的理化特性及其体外抗肿瘤活性研究[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(1): 103-108.
- [58] 梁颖, 李立标, 张配, 等. 化学修饰赋予肝素低抗凝血活性和高抗肿瘤活性[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(1): 40-46.

收稿日期: 2020-06-05 修回日期: 2020-07-02 编辑: 王宇