

# 术前平均血小板体积与早期直肠癌复发的相关性探讨

张琦, 韩斌

作者单位: 450014 河南, 郑州大学第二临床学院普外科

作者简介: 张琦(1990-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 胃肠肿瘤的诊治。E-mail: 1934323866@qq.com

通讯作者: 韩斌(1972-), 男, 医学硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 胃肠肿瘤的诊治。E-mail: 13303862545@163.com

**[摘要]** **目的** 探讨术前平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)与早期直肠癌复发的关系。**方法** 选择行外科手术的早期直肠癌患者 50 例, 分为无复发组(41 例)和复发组(9 例), 收集两组患者围手术期临床资料, 并进行统计分析。**结果** 术前 MPV 水平复发组为(12.46 ± 1.95) fL, 高于无复发组的(9.85 ± 1.34) fL, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析显示术前 MPV ( $OR = 3.726, 95\% CI = 1.216 \sim 11.413$ ), CA19-9 ( $OR = 0.010, 95\% CI = 0.000 \sim 0.449$ ) 是早期直肠癌术后复发的独立影响因素。**结论** 术前 MPV 水平与早期直肠癌有相关性, MPV 可能成为预测早期直肠癌患者术后复发的检测指标。

**[关键词]** 平均血小板体积; 血小板; 早期直肠癌; 血常规; 炎症

**[中图分类号]** R 735.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)03-0298-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.03.15

## Discussion of association of preoperative mean platelet volume with early rectal carcinoma recurrence

ZHANG Qi, HAN Bin. Department of General Surgery, the Second Clinical College of Zhengzhou University, Henan 450014, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the relationship of preoperative mean platelet volume (MPV) with early rectal carcinoma recurrence. **Methods** The study consisted of 50 patients with a diagnosis of early rectal carcinoma and the patients were divided into recurrence-free group ( $n = 41$ ) and recurrence group ( $n = 9$ ). The perioperative clinical data of the patients were collected and were statistically analyzed. **Results** The level of preoperative MPV in the recurrence group [ $12.46 \pm 1.95$  fL] was higher than that in the recurrence-free group [ $9.85 \pm 1.34$  fL],  $P < 0.05$ . Logistic regression models revealed that MPV significantly associated with recurrence and metastasis and preoperative MPV ( $OR = 3.726, 95\% CI = 1.216 \sim 11.413$ ) and CA19-9 ( $OR = 0.010, 95\% CI = 0.000 \sim 0.449$ ) were independent risk factors for postoperative recurrence of early rectal carcinoma. **Conclusion** The level of preoperative MPV is associated with early rectal carcinoma, and MPV may be used for predicting the recurrence of early rectal carcinoma after operation.

**[Key words]** Mean platelet volume (MPV); Platelet; Early rectal carcinoma; Blood routine examination; Inflammation

直肠癌近年来在胃肠道肿瘤中发病率排名第二<sup>[1]</sup>, 在结直肠肿瘤中约占 40%<sup>[2]</sup>。由于直肠癌早期无特异体征及症状, 部分患者癌症晚期才得以就診治疗, 所以临床上出现了部分患者治疗效果不理想的情况, 手术作为有效的治疗方法并且术后行放化疗, 仍然有部分患者术后出现转移复发, 如结直肠癌腹膜转移, 发生率为 8% ~ 15%, 是致结直肠癌患者死亡的第二位因素<sup>[3]</sup>。近年来, 有报道提出直肠癌变中潜在着由细胞恶变所致的炎症反应<sup>[4]</sup>。血

小板在凝血过程中起到重要的作用, 同时它的各项指标可直接或间接反映炎症特点, 其中平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)直接反映血小板平均体积大小, 也反映血小板产生速率及激活能力<sup>[5]</sup>。目前对其检测多用于血液病等评估。而新的研究发现在血小板计数及临床症状异常前, MPV 的异常可能已提示某些疾病的发生, 如有研究表明在胃癌、肝癌、子宫内膜癌中, 渗出的体积增大的血小板可作为一种炎性标记物<sup>[6~9]</sup>, 确切地说可在癌变中扮演类

似肿瘤标记物的角色。目前国内直肠癌研究领域内,MPV与直肠癌的相关性的研究报道较少见。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 于2014-01~2016-10在郑州大学第二附属医院(郑州大学第二临床学院)患者中挑选出成功行直肠癌根治术的患者50例(术前均未予以放化疗等抗癌治疗)且手术标本经病理诊断证实[分期均按照《中国直肠癌诊疗规范(2017年版)》划分的标准<sup>[10]</sup>,均为早期直肠癌],术后均无呼吸道、静脉导管及切口等感染。收集术前外周静脉血的MPV、白细胞、血红蛋白、肿瘤标记物等临床资料,本研究无关变量如术后化疗方案及辅助用药等均保持一致。术后予以定期随访复查,术后第1年内每季度来我院复查。术后第2年每两季度来我院复查,复查过程均由2名专家进行,复查项目:问诊、体格检查、胸腹部及盆腔CT、肠镜及血生化和肿瘤标记物等。随访2年,其中50例患者中无复发转移41例(82.0%),复发转移9例(18.0%)。纳入标准:(1)成功行直肠癌根治术的患者(术前均未予以放化疗等抗癌治疗);(2)手术标本经病理诊断证实[分期均按照《中国直肠癌诊疗规范(2017年版)》划分的标准<sup>[10]</sup>],均为早期高位直肠癌。排除标准:对MPV可能造成影响的疾病如高血压疾病、严重心脏疾病、血液系统疾病、肝肾严重损伤、风湿免疫及肾脏疾病患者以及可引起血小板改变的药物及其他癌症。

**1.2 手术方法** 采用经腹直肠癌切除术(直肠低位前切除术),具体操作方法:术前对患者行常规下消化道手术的清洁准备、术前禁食水8h并予以留置胃管及尿管。患者仰卧位并选择在气管插管下全麻,常规消毒铺巾。取腹部旁正中切口,长约15cm,逐层进腹,探查腹盆腔各器官是否有转移等异常,据探查结果,拟行直肠癌低位前切术(dixon术)。悬

吊子宫,打开降结肠侧腹膜,沿肾前筋膜前层面游离,确认输尿管等走行,向内侧游离肠系膜,用纱布条于肿瘤近端结扎后提起乙状结肠,切断其悬韧带,切开乙状结肠系膜右侧根部,至肠系膜下动脉根部,在肠系膜下动脉分出乙状结肠动脉处,根部切断直肠上动静脉,近端双重结扎。后离断双侧直肠韧带,游离直肠至肿瘤下缘2cm处上残端闭合器,切割闭合。用荷包钳缝合乙状结肠远端,切开乙状结肠肠管,近端降结肠置入吻合器头。另一医师扩肛后,从肛门口进吻合器行直肠-结肠端端吻合。后冲洗腹腔,并确认吻合口吻合可,确切止血,置盆底引流管一根,自右侧腹壁引出,最后予以逐层关腹。

**1.3 观察指标** 抽取直肠癌组静脉血,予以血常规检验,选取其中的MPV、白细胞计数等作为观察指标。各观察指标的正常范围分别为:MPV 9~13 fL,白细胞计数(3.5~9.5)×10<sup>9</sup>个/L,血小板计数(125~350)×10<sup>9</sup>个/L,血红蛋白115~150 g/L,中性粒比40%~75%,淋巴细胞比20%~50%,单核细胞比3%~10%,CEA 0~5 ng/ml,CA19-9 0~27 U/ml,CA72-4 0~7 U/ml。

**1.4 统计学方法** 应用SPSS20.0统计软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用成组t检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,采用二元Logistic分析早期直肠癌术后复发危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 早期直肠癌术后复发影响因素单因素分析结果** 单因素分析结果显示,两组中白细胞计数、单核细胞比、血小板计数、年龄等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ );术前MPV、CA19-9、CA72-4、CEA及肿瘤直径方面差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 早期直肠癌术后复发影响因素单因素分析结果[n(%),( $\bar{x} \pm s$ )]

组别	例数	性别		年龄(岁)	MPV(fL)	白细胞计数(×10 <sup>9</sup> 个/L)	中性粒比(%)	淋巴细胞比(%)	单核细胞比(%)	血红蛋白(g/L)
		男	女							
术后无复发组	41	22(53.7)	19(46.3)	63.83±13.93	9.85±1.34	5.98±1.61	64.36±9.01	27.82±8.42	5.35±1.57	122.73±17.71
术后有复发组	9	5(55.6)	4(44.4)	54.22±11.13	12.47±1.96	7.21±2.75	62.22±13.31	32.66±14.07	4.77±1.09	117.22±24.65
$t/\chi^2$	-	0.011		1.932	3.006	-1.810	0.588	-1.368	1.051	-0.786
P	-	0.918		0.059	0.001	0.076	0.559	0.178	0.298	0.436
组别	例数	血小板计数(×10 <sup>9</sup> 个/L)	低蛋白血症	贫血	CA19-9	CA72-4	CEA	肿瘤直径(cm)	手术时间(min)	术中出血量(ml)
术后无复发组	41	240.37±84.49	12(29.3)	12(29.3)	2(4.9)	2(4.9)	1(2.4)	3.15±1.44	206.49±23.53	254.88±115.00
术后有复发组	9	230.44±118.43	4(44.4)	2(22.2)	6(66.6)	4(43.4)	3(33.3)	4.78±2.11	214.44±16.09	251.11±96.88
$t/\chi^2$	-	0.296	0.781	0.182	6.640	10.941	9.571	-2.825	-0.962	0.091
P	-	0.768	0.377	0.670	0.010	0.001	0.002	0.007	0.341	0.928

**2.2 早期直肠癌术后复发影响因素 Logistic 回归分析结果** 将单因素分析中  $P < 0.05$  的因素纳入 Logistic 回归模型,结果显示 MPV ( $OR = 3.726, 95\% CI = 1.216 \sim 11.413$ )、CA19-9 ( $OR = 0.010, 95\% CI = 0.000 \sim 0.449$ ) 是早期直肠癌术后复发的独立影响因素。见表 2。

表 2 早期直肠癌术后复发影响因素 Logistic 回归分析结果

影响因素	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i> )
MPV	1.315	0.571	5.302	0.021	3.726(1.216 ~ 11.413)
CEA	-2.002	2.053	0.951	0.329	0.135(0.002 ~ 7.546)
CA19-9	-4.558	1.917	5.655	0.017	0.010(0.000 ~ 0.449)
CA72-4	0.819	2.220	0.136	0.712	2.269(0.029 ~ 176.168)
肿瘤直径	0.431	0.342	1.594	0.207	1.539(0.788 ~ 3.006)
常量	-12.736	6.845	3.461	0.063	0.000

### 3 讨论

**3.1** 本研究显示,单因素分析中,无复发组与复发组 MPV、CA19-9、CA72-4、CEA 及肿瘤直径方面比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。首先 CEA、CA19-9 及 CA72-4 三者均为常用肿瘤标记物,并且在直肠癌的预后判别中具有重要意义<sup>[11]</sup>。其中 CEA 在消化道癌中应用最广泛,存在于消化系统肿瘤细胞中,而消化系统肿瘤细胞分泌的 CEA 可入血液中<sup>[5]</sup>。CA19-9 是黏蛋白型的糖类蛋物质,最先由 Koprowski 于结肠癌细胞内分离所得<sup>[12]</sup>。CA72-4 和 CA19-9 同属糖类抗原。Polat 等<sup>[13]</sup> 研究认为结肠直肠癌患者 CEA 水平可能与患者的临床分期、肿瘤转移等情况有关,并可能参与肿瘤组织分化。Sugarbaker 等<sup>[14]</sup> 则认为其可以监测结肠直肠癌放疗疗效的标记物。据现有理论,可能机制为当癌细胞在机体内大量增殖时,其膜表面产生大量的 CEA,脱落入血,致血清中 CEA 水平上升<sup>[15]</sup>。也有研究认为高水平 CEA 可干扰正常细胞间胶原间黏附力,破坏组织完整,利于癌细胞从原发灶向正常组织的侵袭与转移,而 CA19-9 升高机制可能与其相同<sup>[16]</sup>。CA19-9 具有较高的敏感度及特异度<sup>[17]</sup>,据报道 CA19-9 在消化道癌中的阳性检出率相较其他两项最高<sup>[18]</sup>,亦有学者认为三种肿瘤标记物中 CA19-9 的特异度相对最高<sup>[19]</sup>。而 CA72-4 存在于上皮内,一旦细胞癌变,其会迅速入血,致其血中含量升高<sup>[20]</sup>。但在直肠癌监测中相较前两项差,但也有报道指出在直肠癌根治术患者中无复发组 CA72-4 出现下降并长期维持在低浓度水平而复发组上述标记物出现升高,可能与肿瘤标记物水平和患者病情严重程度等因素密切相关<sup>[21]</sup>。

正如本研究所示三项肿瘤标记物水平可能均与直肠癌复发转移相关,其中 CA19-9 为直肠癌转移的独立危险因素,可能因为它能准确地反映肿瘤细胞的生长及增殖的状况,而肿瘤的恶化又能使其更多产生释放入血,从而使得它具有更高的预测及监测癌症预后的能力;另外正如上文所述 CA19-9 可能干扰了细胞间黏附能力,损伤组织完整,致癌细胞可从原发灶向正常组织侵袭与转移,从而增加了直肠癌的复发转移。据此在临床术前预判直肠癌复发预后中,应将上述三种标记物或更多的肿瘤标记物联合应用,以期更好地预测。

**3.2** 本研究结果表明,诊断为直肠癌复发组患者 MPV 水平与无复发组相比显著增高 $[(12.47 \pm 1.96) fL vs (9.85 \pm 1.34) fL]$ ,再利用二元 Logistic 回归分析得出 MPV 水平与直肠癌术后复发有相关性,为其独立危险因素。有报道<sup>[22]</sup> 从基础医学层面推测,有相当数量的癌变为慢性炎症反复刺激诱发,而且炎症反应过程在癌变发生及发展中占有重要地位,如直肠癌的致病过程中含有炎症反应,癌细胞可释放 IL-6、IL-11、IL-23、TNF- $\alpha$  等炎性或生长因子<sup>[23]</sup>,而其中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  可通过多种信号通路致肿瘤发生和转移,诱导巨核祖细胞,此过程会致血小板活化和聚集,加快凝血及炎症反应。并且肿瘤细胞可以通过 ADP、凝血酶等刺激血小板的聚集,从而在体内形成血栓<sup>[24,25]</sup>,这也是恶性肿瘤疾病多能致体内高凝状态的原因之一。同时我们已知癌细胞与血小板相互作用明显,如癌症患者体内的血小板本身多被癌细胞刺激激活。其机制可能为炎症反应致血管通透性增加,血小板可从通透性增加的血管中渗出,从而被癌细胞刺激激活<sup>[26]</sup>,且其水平与炎症反应有关联:炎症反应可致 MPV 水平升高<sup>[27]</sup>。上述可能的机制提示,直肠癌、炎症反应及 MPV 三者之间有密切联系,MPV 水平的提高可以反映出机体的炎症反应状况。而最新研究亦表明血小板可介导内皮细胞形成新生淋巴管路,因而可参与癌细胞的扩散及复发转移的全过程<sup>[28]</sup>,或更确切地说其可直接参与直肠癌发展过程<sup>[29]</sup>。另外,MPV 等指标所反映的机体炎症本身,也已被证明是直肠癌预后的不利因素<sup>[30]</sup>。近年来在与直肠癌同属大肠癌的结肠癌的研究中,有学者提出 MPV 可能是其独立的预后危险因素之一<sup>[31]</sup>。这些研究的结论也印证了本研究结果。据此推想在临床工作中,于手术治疗前,预测直肠癌复发预后方面,可将 MPV 与传统肿瘤标记物联合运用,可能会更具有诊断预测价值。

**3.3** 本研究表明,术前 MPV、CA19-9 等应可成为术前预判早期直肠癌术后是否可能复发的参考指标,而相比于传统肿瘤标记物,MPV 为血常规中项目,具有标本易获取、测量便捷、价格便宜等优势,但仍需严谨的大样本量的实验研究予以估测其在肿瘤诊断方面的价值。

#### 参考文献

- 1 劳景茂,谭毅.腹腔镜直肠癌根治术的研究进展[J].中国临床新学,2014,7(7):675-678.
- 2 Stintzing S. Management of colorectal cancer[J]. F1000prime Rep, 2014, 6:108.
- 3 韦世壮,冯关荣.结直肠癌腹膜转移癌的诊治进展[J].中国临床新医学,2014,7(10):982-985.
- 4 Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 1996, 7(2):157-161.
- 5 秦海春,刘俊,杜廷义,等. CEA 蛋白、CEA mRNA 在大肠癌诊断中的应用价值[J]. 现代预防医学, 2012, 39(9):2255-2256.
- 6 Kurt M, Onal IK, Sayilir AY, et al. The role of mean platelet volume in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease[J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59(117):1580-1582.
- 7 Oge T, Yalcin OT, Ozalp SS, et al. Platelet volume as a parameter for platelet activation in patients with endometrial cancer[J]. J Obstet Gynaecol, 2013, 33(3):301-304.
- 8 Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, et al. Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2014, 83(1):97-101.
- 9 Molina R, Augé JM, Escudero JM, et al. Evaluation of tumor markers (HER-2/neu oncoprotein, CEA, and CA 15.3) in patients with locoregional breast cancer: prognostic value[J]. Tumor Biol, 2010, 31(3):171-180.
- 10 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华外科杂志,2018,56(4):241-258.
- 11 牟江洪,李增鹏,王东,等. 大肠癌多种肿瘤标志物蛋白芯片联合检测及其在诊断中的意义[J]. 消化外科,2005,4(4):268-270.
- 12 于果,关琦,曲洪澜. CEA,CA19-9,CA72-4 标志物在结直肠癌监测中的应用价值[J]. 中国中医药咨讯,2011,3(3):299-300.
- 13 Polat E, Duman U, Duman M, et al. Diagnostic value of preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in colorectal cancer[J]. Curr Oncol, 2014, 21(1):e1-e7.
- 14 Sugarbaker PH, Bloomer WD, Corbett ED, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA): its role as a monitor of radiation therapy for colorectal cancer[J]. Cancer, 1978, 42(S3):1434-1436.
- 15 黑涛. 胃癌患者术后检测 CEA 和 CA19-9 的临床意义[J]. 实用癌症杂志,2018,33(6):965-967.
- 16 王莉,贾志凌,柴丽娜,等. 血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9 和 CA72-4 在胃癌术后监测中的意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2009, 21(9):594-596.
- 17 Hwang JE, Hong JY, Kim JE, et al. Prognostic significance of the concomitant existence of lymphovascular and perineural invasion in locally advanced gastric cancer patients who underwent curative gastrectomy and adjuvant chemotherapy[J]. Jpn J Clin Oncol, 2015, 45(6):541-546.
- 18 朱剑峰,李志辉,朱红静,等. CEA、CA199、CA724、CA242、CA125、CA50 对消化道肿瘤的诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2014, (5):501-502.
- 19 杜义安,郭剑民. 相关炎症因子在胃癌进展中的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(5):399-402.
- 20 刘凤霞. 肿瘤标志物检验在肺癌诊断中的临床价值[J]. 中国医药科学,2014,4(2):107-108,117.
- 21 宋培栋,翟根成. 联合检测血清肿瘤标志物 CEA、CA199、CA242 及 CA724 在结直肠癌诊断中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2012,16(7):1279-1281.
- 22 Sobolewska A, Włodarczyk M, Stec-Michalska K, et al. Mean Platelet Volume in Crohn's Disease Patients Predicts Sustained Response to a 52-Week Infliximab Therapy: A Pilot Study[J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(2):542-549.
- 23 Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer[J]. JAMA, 2004, 291(5):585-590.
- 24 Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer [J]. J Surg Oncol, 2005, 91(3):181-184.
- 25 Karagöz B, Sücüllü İ, Sayan Ö, et al. Platelet indices in patients with colorectal cancer[J]. Cent Eur J Med, 2010, 5(3):365-368.
- 26 Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A, et al. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF- $\alpha$  therapy[J]. Rheumatol Int, 2010, 30(8):1125-1129.
- 27 Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis[J]. Joint Bone Spine, 2008, 75(3):291-294.
- 28 Matowicka-Karna J. Markers of inflammation, activation of blood platelets and coagulation disorders in inflammatory bowel diseases [J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2016, 70:305-312.
- 29 柳健,谭诗云,李明,等. 血小板指数与结直肠癌关系相关性分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2017,24(22):1588-1593.
- 30 庞硕,周子笙,于星辰,等. 局部炎症和系统炎症联合指标与结直肠癌患者预后的关联研究[J]. 华中科技大学学报(医学版),2017,46(5):504-510.
- 31 Li JY, Li Y, Jiang Z, et al. Elevated mean platelet volume is associated with presence of colon cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(23):10501-10504.