

## · 临床研究 ·

## 术前外周血中纤维蛋白原水平与肾癌患者预后的关系

王永辉<sup>1</sup>, 宋永胜<sup>2</sup>, 李原学<sup>1</sup>, 马天明<sup>1</sup>, 郭昊<sup>1</sup>, 徐奔<sup>3</sup>

(1. 辽宁省健康产业集团抚总院泌尿外科, 辽宁抚顺 113008; 2. 中国医科大学附属盛京医院泌尿外科, 辽宁沈阳 110000; 3. 北京大学第一医院泌尿外科, 北京 100034)

## The relationship between preoperative plasma fibrinogen level and prognosis of renal cell carcinoma

WANG Yong-hui<sup>1</sup>, SONG Yong-sheng<sup>2</sup>, LI Yuan-xue<sup>1</sup>, MA Tian-ming<sup>1</sup>, GUO Hao<sup>1</sup>, XU Ben<sup>3</sup>

(1. Department of Urology, Fu-Kuang General Hospital of Liaoning Health Industry Group, Fushun 113008; 2. Department of Urology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000; 3. Department of Urology, First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China)

**ABSTRACT:** **Objective** To investigate the relationship between preoperative plasma fibrinogen level and the prognosis of resectable renal cell carcinoma. **Methods** The clinicopathological information and follow-up data of 280 patients with renal cell carcinoma treated with surgery during 2010 and 2012 were retrospectively analyzed. The optimal cut-off value of plasma fibrinogen was determined with receiver operating characteristics (ROC) curve, based on which the patients were divided into high fibrinogen group and low fibrinogen group. The differences in clinicopathological characteristics between the two groups were analyzed with Chi-square test. The overall survival (OS), cancer-specific survival (CSS) and disease-free survival (DFS) were assessed using the *Kaplan-Meier* method and compared with *Log-rank* test. The independent prognostic factors were analyzed with *Cox* regression model. **Results** The preoperative plasma fibrinogen level was associated with age, hypertension, tumor grade and pathological stage ( $P=0.035, P=0.006, P<0.001, P<0.001$ ). Multivariate analysis showed that plasma fibrinogen level, tumor grade and pathological stage were significantly related to OS (all  $P<0.001$ ). *Cox* regression model indicated that plasma fibrinogen level was an independent predictor for OS and CSS, but not for DFS. **Conclusion** High preoperative plasma fibrinogen level is an independent negative prognostic factor for patients with renal cell carcinoma.

**KEY WORDS:** fibrinogen; renal cell carcinoma; prognosis

**摘要:** **目的** 探讨术前外周血中纤维蛋白原水平与经手术治疗的肾癌患者预后的关系。 **方法** 回顾性分析北大医院 2010 至 2012 年行手术治疗的 280 例肾癌患者的临床病理资料和术后随访资料, 采用受试者工作特征曲线法确定纤维蛋白原的最佳临界值, 根据临界值将患者分入高水平纤维蛋白原组和低水平纤维蛋白原组。  $\chi^2$  检验分析两组间多种临床病理特征的区别, 并采用 *Kaplan-Meier* 法计算生存率, *Log-rank* 检验分析组间差距, 使用 *Cox* 风险回归模型分析肾癌患者预后的独立预测因子。 **结果** 术前血浆纤维蛋白原水平与年龄、高血压、肿瘤分级、肿瘤病理分期密切相关 ( $P=0.035, P=0.006, P<0.001, P<0.001$ )。单因素分析结果显示, 血浆纤维蛋白原水平、肿瘤的分级、病理分期与患者总生存时间显著相关 ( $P$  均  $<0.001$ )。进一步通过 *Cox* 回归模型分析发现, 术前血浆纤维蛋白原水平是肾癌术后患者总体生存时间和肿瘤特异生存时间的独立预后因子, 但并非无病生存时间的独立预后因子。 **结论** 术前血浆中高纤维蛋白原水平是肾癌术后患者不良预后的独立预测因素。

**关键词:** 纤维蛋白原; 肾癌; 预后

中图分类号: R692.9

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2019.10.014

肾癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一, 占成人所有恶性肿瘤的 2%~3%<sup>[1]</sup>。尽管肾癌的诊断和治疗手段在不断进步, 但仍有约 1/3 的肾癌患者在诊断之初就已有局部进展或者转移, 且此类患者的预后仍

然堪忧, 如转移性肾癌的 5 年生存率只有大约 10%, 因此, 寻求对肾癌的预后具有预测价值的标志物以识别高危患者, 对此类患者的临床决策和后续积极监测至关重要。

血浆中纤维蛋白原是一种糖蛋白, 主要产生于肝脏。近年来的多项流行病学研究表明, 纤维蛋白原不仅参与凝血机制, 其在肿瘤的发生发展中也发挥作用, 许多研究证实术前血浆纤维蛋白原可以作为预后

收稿日期: 2019-02-18

修回日期: 2019-04-18

通信作者: 徐奔, 主治医师, 医学博士. E-mail: xuben\_pku@sina.com

作者简介: 王永辉 (1978-), 男 (汉族), 副主任医师, 临床医学硕士. 研究方向: 腹腔镜技术和泌尿系结石的微创治疗. E-mail: wangyh1115@163.com

因子预测多种肿瘤的生存结局<sup>[2-5]</sup>。本研究旨在探讨术前血浆纤维蛋白原的水平与肾癌临床病理特征和肾癌手术患者预后的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 收集北大医院泌尿外科 2010 至 2012 年诊断为肾癌并行肾根治性切除或肾部分切除术的患者共 280 例,所有病例均经术后病理证实诊断。所有患者术前均无其他类型恶性肿瘤病史、无淋巴结转移及远处转移,且均无血栓性疾病,均未接受抗凝治疗。临床病理资料从患者电子病历中获取,所有病例病理及临床资料完整。

患者术后随访在术后前 2 年内每 3 个月 1 次,2 年后每 6 个月 1 次。随访项目包括血常规、生化、胸片、腹部超声/腹部计算机断层扫描(computed tomography,CT)。随访方式包括电话随访,门诊随访等,本研究随访时间 2~75 个月,中位随访时间 65 个月。

本研究研究终点为总体生存时间(overall survival, OS)、肿瘤特异生存时间(cancer-specific survival, CSS)和无病生存时间(disease-free survival, DFS)。OS 是术后到任何原因导致的死亡的时间, CSS 是指从术后到由肾癌引起的死亡的时间, DFS 是指术后至肿瘤出现复发或转移的时间。

**1.2 统计学方法** 使用 SPSS 24.0 软件对所得数据进行分析。采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic, ROC 曲线)计算外周血纤维蛋白原水平的最佳临界值。根据最佳临界值将所有患者分为两组,比较两组患者之间的临床及病理学特征。计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验。以 Kaplan-Meier 法计算生存率,并绘制生存曲线,用 log-rank 检验比较组间生存差异。采用 Cox 风险回归模型对预后影响因子进行多因素分析。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 ROC 曲线确定术前外周血中纤维蛋白原的最佳临界值** 根据 ROC 曲线(图 1),确定 351 mg/dL 为术前外周血中纤维蛋白原的最佳临界值。

**2.2 术前外周血中纤维蛋白原水平与肾癌临床病理因素的关系** 以 351 mg/dL 为临界值将所有患者分为两组。280 例患者有 184 例术前外周血纤维蛋白原水平  $\leq 351$  mg/dL,有 96 例  $> 351$  mg/dL。高水平的血浆纤维蛋白原与高龄、高血压、更高的肿瘤分级以及更晚的病理分期相关。而与性别、糖尿病以及肾癌组织学类型无关(表 1)。

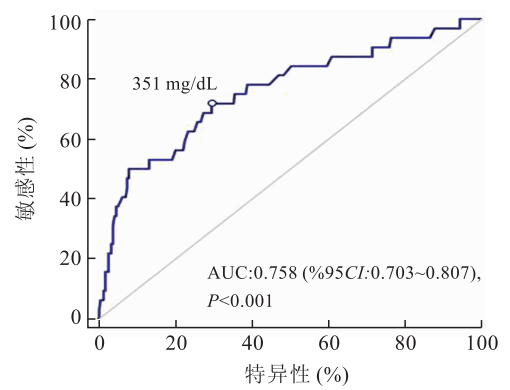


图 1 ROC 曲线对外周纤维蛋白原最佳临界值的提示

表 1 不同血浆纤维蛋白原分组的临床资料比较 [例(%)]

临床病理特征	例数	术前血浆纤维蛋白原水平		$\chi^2$ 值	P 值
		$\leq 351$ mg/dL	$> 351$ mg/dL		
年龄				3.853	0.049
$\leq 65$ 岁	208	144(69.2)	64(30.8)		
$> 65$ 岁	72	40(55.6)	32(44.4)		
性别				0.138	0.710
男	195	130(66.7)	65(33.3)		
女	85	54(63.5)	31(36.5)		
糖尿病				2.702	0.100
有	38	20(52.6)	18(47.4)		
无	242	164(67.8)	78(32.2)		
高血压				11.059	0.001
有	118	64(54.2)	54(45.8)		
无	162	120(74.1)	42(25.9)		
肿瘤分级				21.923	0.000
G1	149	110(73.8)	39(26.2)		
G2	97	62(63.9)	35(36.1)		
G3	20	8(40.0)	12(60.0)		
G4	14	4(28.6)	10(71.4)		
病理分期				30.288	0.000
pT1	163	122(74.8)	41(25.2)		
pT2	77	47(61.0)	30(39.0)		
pT3	29	11(37.9)	18(62.1)		
pT4	11	4(36.4)	7(63.6)		
组织学类型				2.445	0.654
透明细胞癌	251	165(65.7)	86(34.3)		
非透明细胞癌	29	19(65.5)	10(34.5)		
乳头型	22	14(63.6)	8(36.4)		
嫌色型	7	5(71.4)	2(28.6)		

**2.3 临床病理特征与肾癌患者预后的关系** *Kaplan-Meier* 法生存分析结果显示,高水平的外周血浆纤维蛋白原与更差的 OS、CSS 及 DFS 有关(表 2、图 2)。此外,较高的肿瘤分级(G3~G4)与较低的肿瘤

分级(G1~G2)相比有更差的 OS、CSS 和 DFS。较晚的肿瘤病理分期(pT3~pT4)与较早的肿瘤病理分期(pT1~pT2)相比预后更差。

表 2 肾癌术后患者预后因素的单因素生存分析

预后因素	总体生存时间		肿瘤特异生存时间		无复发生存时间	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
年龄	1.571(0.706~3.497)	0.220	1.037(0.435~2.471)	0.935	1.146(0.576~2.279)	0.688
性别	0.899(0.423~1.909)	0.074	0.965(0.425~2.192)	0.933	1.584(0.821~3.056)	0.136
高血压	1.106(0.547~2.236)	0.776	0.972(0.452~2.091)	0.943	0.891(0.487~1.632)	0.711
糖尿病	2.202(0.789~6.139)	0.047	2.314(0.758~7.068)	0.049	1.246(0.519~2.987)	0.594
术前血浆纤维蛋白原	5.490(2.608~11.556)	<0.001	5.114(2.274~11.503)	<0.001	3.003(1.579~5.710)	<0.001
肿瘤分级	8.978(2.832~28.460)	<0.001	11.349(3.214~40.083)	<0.001	6.157(2.232~16.984)	<0.001
病理分期	9.044(3.166~25.834)	<0.001	8.949(2.833~28.270)	<0.001	6.186(2.492~15.356)	<0.001
组织学类型	1.261(0.401~3.965)	0.664	1.525(0.439~5.293)	0.432	0.863(0.327~2.278)	0.779

HR:风险比;CI:可信区间。

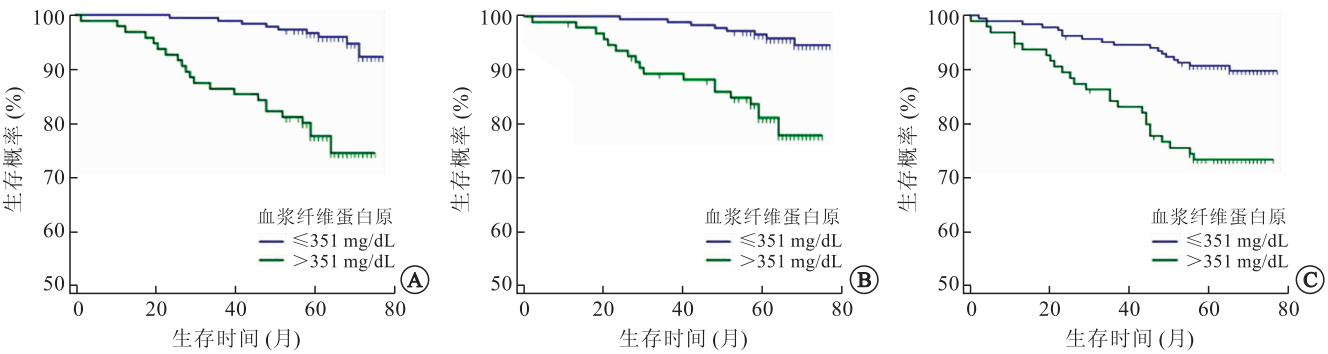


图 2 不同术前血浆纤维蛋白水平肾癌患者的生存曲线

A:OS(总体生存时间);B:CSS(肿瘤特异生存时间);C:DFS(无病生存时间)。

**2.4 临床病理特征预测肾癌预后的多因素分析** 使用 *Cox* 风险回归模型进行多因素分析,结果显示无论对于 OS 还是 CSS,术前纤维蛋白原水平和病理分

期都是独立预后因子。然而对于 DFS,只有肿瘤分级和病理分期是其独立预后因子(表 3)。

表 3 肾癌术后患者预后因素的多因素分析

预后因素	总体生存时间		肿瘤特异生存时间		无复发生存时间	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
年龄	1.526(0.734~3.173)	0.260	1.032(0.436~2.436)	0.943	1.047(0.537~2.040)	0.893
性别	0.878(0.406~1.900)	0.742	0.971(0.424~2.225)	0.945	1.627(0.882~3.001)	0.121
术前血浆纤维蛋白原	2.984(1.294~6.879)	0.001	2.542(1.029~6.293)	0.044	1.725(0.884~3.366)	0.117
肿瘤分级	3.658(1.462~9.151)	0.006	4.338(1.572~11.973)	0.004	2.619(1.194~5.743)	0.017
病理分期	2.660(1.043~6.781)	0.041	3.195(1.155~8.840)	0.026	3.374(1.580~7.026)	0.001
组织学类型	1.867(0.629~5.545)	0.263	2.345(0.785~7.005)	0.129	1.040(0.369~2.930)	0.940

HR:风险比;CI:可信区间。

### 3 讨论

长久以来,肿瘤的核分级、病理分期以及病理类型是临床常用的评估癌症患者预后的重要指标<sup>[6]</sup>。然而这些指标都是术后病理获取。如何在术前更加准确地识别那些预后较差的肿瘤患者,进行肿瘤的危险分层,对于治疗方案的选择和术后随访的指导都有着重要的意义。因此寻找能够精准预测肿瘤预后的生物标志物成为目前临床研究的一大热点。

近年来许多研究表明,术前外周血纤维蛋白原水平与多种恶性肿瘤的生存结局有关,较高的血浆纤维蛋白原水平与肺癌、卵巢癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、上尿路尿路上皮癌、前列腺癌等多种肿瘤更差的病理学特征相关,并可以预测这些肿瘤术后的生存结局<sup>[2-4]</sup>。纤维蛋白原影响肿瘤生存结局进而影响患者预后的可能机制包括:①纤维蛋白原及其降解产物可以增强血小板对癌细胞的粘附,从而有利于癌细胞转移,故而纤维蛋白原水平由高到低可作为肿瘤受到抑制的一个信号,而纤维蛋白原水平继续升高,往往预示肿瘤转移的可能<sup>[7]</sup>;②恶性肿瘤能够通过相关因子激活凝血酶原<sup>[8]</sup>,从而增加纤维蛋白原的活性,纤维蛋白原活性升高可以使血液处于高凝状态,为癌细胞聚集、附着和浸润提供基础,因此纤维蛋白原水平越高,癌细胞广泛附着及转移的可能性越大<sup>[9]</sup>。

肿瘤患者外周血纤维蛋白原水平升高的具体机制包括<sup>[10]</sup>:①肿瘤患者合成功能往往比较活跃,可以合成更多的纤维蛋白原,同时肿瘤细胞通过诱导血管内皮细胞分泌大量纤溶酶原激活物,刺激机体合成大量的纤维蛋白原<sup>[11]</sup>;②肿瘤作为一种消耗性疾病,消耗体内大量蛋白,肝脏代偿性合成蛋白增多,间接也会引起纤维蛋白原合成增加<sup>[12]</sup>;③机体对抗肿瘤是一种系统性炎症反应,纤维蛋白原作为一种急性期反应蛋白会出现升高<sup>[13]</sup>;④机体受肿瘤侵袭刺激,体内释放的 IL-6 及糖皮质激素增多,在二者的共同刺激下,肝外纤维蛋白原合成组织合成的纤维蛋白原明显增加;⑤肿瘤患者体内可出现肿瘤细胞脱落,进而形成癌栓,导致部分循环受阻形成血栓,引起继发性纤溶亢进,这一过程中产生的纤维蛋白原降解产物反馈刺激,可以引起纤维蛋白原升高<sup>[14]</sup>;⑥肿瘤细胞释放入血后,与内皮细胞及血小板相互作用,释放活性物质可以激活血小板,散在的  $\alpha$  颗粒含有的纤维蛋白原分子被释放进入血液循环;⑦血小板亦可分泌富组氨酸糖蛋白,与纤维蛋白原结合从而阻止纤维蛋白原向纤维蛋白的转变<sup>[15]</sup>。

对于肾癌,ERDEM 等<sup>[16]</sup>认为,血浆纤维蛋白原水平与肾癌的肿瘤大小、肿瘤分级、TNM 分期以及转移与否相关,并可以作为 CSS 和 DFS 的独立预后因子。DU 等<sup>[17]</sup>的研究也表明术前血浆纤维蛋白原水平是 OS 和 DFS 的独立预后因子。本研究结果表明,术前血浆纤维蛋白原水平与年龄、高血压、肿瘤分级、肿瘤病理分期密切相关( $P=0.035, P=0.006, P<0.001, P<0.001$ ),这提示纤维蛋白原可能参与了肾癌的疾病进展过程,这与之前的研究结论一致。单因素分析结果显示,血浆纤维蛋白原水平、肿瘤的分级、病理分期与患者总生存时间显著相关( $P$  均  $<0.001$ )。进一步通过 Cox 回归模型分析发现,术前血浆纤维蛋白原水平是肾癌术后患者总体生存时间和肿瘤特异生存时间的独立预后因子( $HR=2.984, P=0.001$ ; CSS:  $HR=2.542, P=0.044$ ),但不是无病生存时间的独立预后因子。本组临床实验中,部分术前分期考虑为 T1 的肾癌采用了肾部分切除术治疗,众多循证医学证据及 Meta 分析结果已充分证明<sup>[18-20]</sup>,对于 T1 期肾癌,行肾部分切除术并不会对患者预后造成影响,患者的总生存期取决于肿瘤本身的分期分级,而与采用何种术式无关,故未将 280 例肾癌患者按术式分类讨论,因为具体术式并不会对肾癌的预后产生有统计学意义的影响。

血浆纤维蛋白原水平作为术前常规的检测指标,其结果易得,因此采用术前外周血纤维蛋白原对肾癌患者的预后进行评估简单、敏感,并不增加患者的经济负担和躯体痛苦。这一研究具有相应的临床意义。本研究同样存在一定的缺陷,如研究属于回顾性队列研究,并不能得出确定的因果关系。而且因没有对患者术后进行固定随访,故无法获取患者术后的纤维蛋白原水平,如果患者术后纤维蛋白原水平显著降低,可能更会证实血浆纤维蛋白原在肿瘤发生发展或侵袭转移中的重要作用,目前笔者研究团队已在另一组肾癌人群中进行此项工作的相关数据搜集,结论将在后续的研究中予以公布。另外,研究样本量较少,随访时间相对较短,发生终点事件的人数较少等,未来需进一步设计前瞻性队列研究,增加样本量并延长随访时间,以进一步验证术前血浆纤维蛋白原与术后生存的相关性和预测价值。

#### 参考文献:

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.

(下转第 854 页)