

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.018

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.018

## 结直肠癌患者血液高凝状态的临床研究

徐勇<sup>1,2</sup>, 张侠<sup>2</sup>

(1. 安徽医科大学研究生院, 合肥 230032; 2. 中国人民解放军陆军总医院肿瘤科, 北京 100700)

**[摘要]** 目的: 研究结直肠癌初诊患者血液高凝状态(hypercoagulable state, HCS)特征及其临床意义。方法: 收集153例结直肠癌初诊患者凝血功能及相关指标并进行统计学分析。结果: 153例结直肠癌初诊患者中113例(73.86%) HCS, 其中D-二聚体(D-dimmer, D-D)升高98例(86.72%), PLT升高58例(51.33%), 纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)升高34例(30.09%), 凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)缩短6例(5.31%), 血浆凝血酶原时间(plasma prothrombin time, PT)缩短4例(3.54%); 其中两项均异常47例(41.59%), 以PLT, D-D升高居多32例(28.32%); 其中3项及以上均异常18例(15.66%), 以PLT, FIB, D-D升高居多15例(13.27%)。年龄 $\geq 60$ 岁较 $< 60$ 岁者PLT, FIB高( $P < 0.05$ ); 性别差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); ECOG $\geq 2$ 分较 $< 2$ 分者PLT, FIB, D-D高( $P < 0.01$ ); 既吸烟又饮酒较无烟酒嗜好者D-D高( $P < 0.01$ ); 无合并疾病较合并者PLT, D-D低( $P < 0.01$ ); FIB, PLT和D-D在I~II与III, IV期差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。年龄 $\geq 60$ 岁, ECOG $\geq 2$ 分, 有烟酒嗜好, 合并基础疾病及转移均是HCS危险因素( $P < 0.05$ )。结论: 结直肠癌患者常存在HCS, 以PLT, FIB, D-D升高居多; 年龄 $\geq 60$ 岁, ECOG $\geq 2$ 分, 有烟酒嗜好、有合并基础疾病及肿瘤远处转移均是HCS危险因素, 其中烟酒嗜好、合并基础疾病、肿瘤远处转移更为显著。

**[关键词]** 结直肠癌; 高凝状态; 凝血指标; 转移

## Clinical studies of hypercoagulable state in patients with colorectal cancer

XU Yong<sup>1,2</sup>, ZHANG Xia<sup>2</sup>

(1. Graduate School, Anhui Medical University, Hefei 230032; 2. Department of Oncology, Army General Hospital of PLA, Beijing 100700, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the characteristics of coagulation indexes in patients with colorectal cancer and its clinical significance. **Methods:** Data of coagulation index collected from 153 colorectal cancer patients were statistically analyzed. **Results:** Among 153 cases of colorectal cancer, 113 cases (73.86%) of patients were with blood hypercoagulability, in which 98 cases (86.72%) with D-D increased, 58 cases (51.33%) with PLT elevated, 34 cases (30.09%) with FIB elevated, 6 cases (5.31%) with APTT shortened, 4 cases (3.54%) with PT shortened; 47 cases (41.59%) with two abnormal indexes, in which 32 cases (28.32%) with PLT, D-D increased; 18 cases (15.66%) with three or more abnormal indexes, in which 15 cases (13.27%) with PLT, FIB and D-D increased. PLT, FIB levels in the  $\geq 60$  years group were higher than those in the  $< 60$  years group ( $P < 0.05$ ); there was no

收稿日期 (Date of reception): 2018-03-02

通信作者 (Corresponding author): 张侠, Email: Caiman-xy@foxmail.com

statistically significant difference in gender ( $P>0.05$ ). PLT, FIB and *D-D* levels in the ECOG score  $\geq 2$  group were higher than those in the ECOG score  $< 2$  group ( $P<0.05$ ); *D-D* levels in both smoking and drinking group were higher than that in the non-smoking and non-drinking group ( $P<0.01$ ); PLT, *D-D* levels in the no merger diseases group were lower than that in the merger group ( $P<0.01$ ); the differences in FIB, PLT, *D-D* among grade I-II, III and IV were all significantly different ( $P<0.01$ ). Age  $\geq 60$  years, ECOG score  $\geq 2$ , smoking and drinking, combined diseases and metastasis of colorectal cancer were risk factors of HCS ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The colorectal cancer patients' blood is often hypercoagulable, in which elevated PLT, FIB and *D-D* were the main abnormal coagulation indexes. Age  $\geq 60$  years, ECOG score  $\geq 2$ , especially smoking and drinking, combined diseases and metastasis of colorectal cancer, are risk factors of hypercoagulability.

**Keywords** colorectal cancer; hypercoagulable state; coagulation index; metastasis

恶性肿瘤患者凝血指标常存在异常, 表现为高凝状态(hypercoagulable state, HCS)、静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)、弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、出血等, 其中HCS, VTE常见于实体瘤患者, DIC、出血易发于血液系统肿瘤患者或晚期实体瘤患者。研究<sup>[1]</sup>表明: 约50%恶性肿瘤患者和90%出现转移的晚期肿瘤患者易发生凝血和/或纤溶异常及血栓和/或出血。Timp等<sup>[2]</sup>报道肿瘤相关的VTE发病率为20%~30%, 肿瘤患者发生VTE的风险是普通人或其他疾病患者的4~7倍, VTE是肿瘤患者常见并发症和第二位死亡原因。目前对多种肿瘤的综合研究较多, 或是对肺癌、乳腺癌、胰腺癌等的研究, 对结直肠癌的研究相对较少。本研究通过检测153例结直肠癌初诊患者凝血指标, 并观察半年内新发或再发肿瘤转移情况, 进行统计分析, 以期对结直肠癌HCS的临床治疗及进一步研究提供数据。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

纳入标准: 1)经病理学诊断为结直肠癌的初诊患者; 2)自愿参加并签署知情同意书。排除标准: 1)有血栓性或出血性疾病史患者; 2)近1个月内曾使用过影响凝血及抗凝功能药物患者; 3)伴有急性炎症反应患者; 4)合并肝、肾等多脏器功能损伤者; 5)近1个月内因结直肠癌行外科手术者除外。

按以上标准收集2012年9月至2014年12月就诊于中国人民解放军陆军总医院的结直肠癌初诊患者153例。记录性别、年龄、病理、分期、烟酒嗜好、合并疾病(高血压、冠心病、糖尿病、高脂血症)、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative

Oncology Group, ECOG)体力状况评分、血浆凝血酶原时间(plasma prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、血小板(platelet, PLT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、*D*-二聚体(*D*-dimer, *D-D*)及影像学资料等。本研究经中国人民解放军陆军总医院伦理委员会批准, 所有患者签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 凝血指标测定

采集入选患者清晨空腹静脉血3~5 mL加入109 nmol/L枸橼酸钠0.3 mL充分混匀, 3 000 r/min离心15 min, 取血浆备用, 2 h内应用ACL TOP自动凝血分析仪(美国Instrumentation Laboratory Company公司), 检测PT, APTT, FIB, *D-D*指标(试剂盒生产企业均为美国Instrumentation Laboratory公司)。

#### 1.2.2 血小板参数测定

采集入选患者清晨空腹静脉血3~5 mL, 并加入乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K)于抗凝管中充分混匀, 在2 h内应用XE-2100全自动血液分析仪(美国SYSMEX CORPORATION公司)检测PLT指标。

### 1.3 HCS的判定标准

PT: 11.8~17.6 s, 缩短 $> 3$  s为异常; APTT: 25.1~36.5 s, 缩短 $> 3$  s为异常; PLT:  $(100\sim 300)\times 10^9/L$ ,  $> 300\times 10^9/L$ 为异常; FIB: 2~4 g/L,  $> 4$  g/L为异常; *D-D*: 0~0.3 mg/L,  $> 0.3$  mg/L为异常; 其中1项及以上异常者为HCS。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行分析: 计量资料以

均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,符合正态分布和方差齐性资料,两组间比较 $t$ 检验,多组间比较单因素方差分析,组间两两SNK- $q$ 检验;不符合正态分布及方差不齐资料,两组间比较非参数检验,多组间比较近似 $F$ 检验,组间两两比较Dunnett's T3检验;计数资料 $\chi^2$ 检验。以上检验水准均取 $\alpha=0.05$ ,双侧检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 结直肠癌初诊患者HCS的特征

153例结直肠癌患者中113例(73.86%)HCS,其中D-D升高98例(86.72%),PLT升高58例(51.33%),FIB升高34例(30.09%),APTT缩短6例(5.31%),PT缩短4例(3.54%);其中两项均异常47例(41.59%),以PLT,D-D升高居多,为32例(28.32%);其中3项及以上均异常18例(15.66%),以PLT,FIB,D-D升高居多,为15例(13.27%)。

### 2.2 结直肠癌组不同临床特征凝血指标比较

年龄 $\geq 60$ 岁较 $<60$ 岁者PLT,FIB高( $P<0.05$ );性别差异无统计学意义( $P>0.05$ );ECOG $\geq 2$ 分的患者PLT,FIB,D-D水平较 $<2$ 分者高( $P<0.01$ );既吸烟又饮酒者D-D水平较无烟酒嗜好者高( $P<0.01$ );无合并疾病者PLT,D-D水平较合并疾病者低( $P<0.01$ );FIB在I-II,III,IV期中差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),PLT,D-D水平在I-II与III,IV期间差异均有统计学意义( $P<0.05$ ,表1)。

### 2.3 结直肠癌初诊患者以是否存在HCS分组分析

153例结直肠癌初诊患者中,HCS 113例(73.86%),正常40例(26.14%)年龄 $\geq 60$ 岁,ECOG $\geq 2$ 分,有烟酒嗜好、有合并基础疾病及肿瘤远处转移均是HCS的危险因素,差异有统计学意义( $P<0.05$ );不同性别特征分类中差异无统计学意义( $P>0.05$ )。对主要危险因素进行二元logistic回归分析发现:烟酒嗜好、合并基础疾病及肿瘤远处转移是HCS的危险因素( $P<0.05$ ;表2,3)。

表1 结直肠癌组凝血指标各临床特征比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of coagulation indexes in each group of the tumor group ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	PT/s	APTT/s	PLT/( $\times 10^9\cdot L^{-1}$ )	FIB/( $g\cdot L^{-1}$ )	D-D/( $mg\cdot L^{-1}$ )
年龄/岁						
<60	81	11.00 ± 1.23	31.15 ± 3.30	271.96 ± 57.79	3.48 ± 0.81	0.43 ± 0.37
$\geq 60$	72	10.67 ± 0.91	30.50 ± 4.46	303.35 ± 77.43	3.75 ± 0.76	0.57 ± 0.53
<i>t</i>		1.89	1.02	-2.86	-2.05	-1.91
<i>P</i>		0.06	0.31	0.01	0.04	0.06
性别						
男	87	10.94 ± 1.16	30.80 ± 3.60	286.40 ± 71.42	3.60 ± 0.79	0.50 ± 0.50
女	66	10.72 ± 1.01	30.90 ± 4.36	287.17 ± 67.00	3.61 ± 0.80	0.48 ± 0.40
<i>t</i>		1.19	-0.28	-0.06	-0.03	0.22
<i>P</i>		0.24	0.78	0.95	0.98	0.83
ECOG评分						
<2	86	10.93 ± 1.14	31.04 ± 3.44	260.14 ± 52.36	3.42 ± 0.67	0.42 ± 0.36
$\geq 2$	67	10.74 ± 1.04	30.60 ± 4.41	320.87 ± 73.71	3.84 ± 0.88	0.59 ± 0.55
<i>t</i>		1.05	0.69	-5.95	-3.37	-2.27
<i>P</i>		0.30	0.49	<0.01	<0.01	0.025
烟酒嗜好						
既吸烟又饮酒	12	10.48 ± 0.66	30.46 ± 2.65	326.08 ± 60.70	4.02 ± 0.70	0.84 ± 1.0*
仅吸烟或饮酒	19	10.80 ± 1.10	30.33 ± 4.45	292.84 ± 58.10	3.80 ± 1.16	0.65 ± 0.52
无吸烟和饮酒	122	10.89 ± 1.13	30.96 ± 3.92	281.91 ± 70.83	3.54 ± 0.72	0.44 ± 0.34
<i>F</i>		0.76	0.28	2.34	2.67	5.78
<i>P</i>		0.47	0.76	0.10	0.07	<0.01

续表1

组别	<i>n</i>	PT/s	APTT/s	PLT/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	FIB/( $g \cdot L^{-1}$ )	D-D/( $mg \cdot L^{-1}$ )
合并疾病						
2种及以上	19	10.73 $\pm$ 0.72	30.64 $\pm$ 2.93	323.63 $\pm$ 62.15 <sup>#</sup>	3.91 $\pm$ 0.51	0.73 $\pm$ 0.54 <sup>#</sup>
仅1种疾病	48	10.79 $\pm$ 1.18	31.64 $\pm$ 4.91	310.42 $\pm$ 74.71 <sup>#</sup>	3.69 $\pm$ 0.88	0.60 $\pm$ 0.54 <sup>#</sup>
无合并疾病	86	10.90 $\pm$ 1.23	30.45 $\pm$ 3.37	265.36 $\pm$ 60.05	3.50 $\pm$ 0.78	0.38 $\pm$ 0.35
<i>F</i>		0.28	1.49	10.82	2.56	6.78
<i>P</i>		0.76	0.23	<0.01	0.08	<0.01
TNM分期						
I~II期	58	10.71 $\pm$ 1.13	30.85 $\pm$ 3.52	270.55 $\pm$ 64.70	3.31 $\pm$ 0.54	0.37 $\pm$ 0.28
III期	73	10.87 $\pm$ 1.09	30.87 $\pm$ 4.04	291.30 $\pm$ 68.74 <sup>#</sup>	3.70 $\pm$ 0.87 <sup>&amp;</sup>	0.53 $\pm$ 0.38 <sup>#</sup>
IV期	22	11.13 $\pm$ 1.00	30.76 $\pm$ 4.46	314.23 $\pm$ 75.07 <sup>#</sup>	4.10 $\pm$ 0.79 <sup>&amp;†</sup>	0.73 $\pm$ 0.83 <sup>#</sup>
<i>F</i>		1.24	0.01	3.59	10.04	5.85
<i>P</i>		0.29	0.99	0.03	<0.01	<0.01

与无吸烟和饮酒组比较, \* $P < 0.05$ ; 与无合并疾病组比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 与I~II期比较, <sup>&</sup> $P < 0.05$ ; 与III期比较, <sup>†</sup> $P < 0.05$ 。

Compared with neither smoking nor drinking, \* $P < 0.05$ ; Compared with non-comorbidities and consolidation, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; compared with grade I~II, <sup>&</sup> $P < 0.05$ ; compared with grade III, <sup>†</sup> $P < 0.05$ .

表2 结直肠癌组患者高凝状态组与正常组临床特征的比较

Table 2 Comparison of clinicopathological characteristics between the HCS group and the control group

临床特征	高凝状态组( $n=113$ )/[例(%)]	正常组( $n=40$ )/[例(%)]	$\chi^2$	<i>P</i>
年龄/岁			13.11	<0.01
<60	50 (44.24)	31 (77.50)		
$\geq 60$	63 (55.76)	9 (22.50)		
性别			1.94	0.16
男	68 (60.18)	19 (47.50)		
女	45 (39.82)	21 (52.50)		
ECOG评分			18.24	<0.01
<2	52 (46.02)	34 (85.00)		
$\geq 2$	61 (53.98)	6 (15.00)		
烟酒嗜好			7.81	<0.01
是	29 (25.66)	2 (5.00)		
否	84 (74.34)	38 (95.00)		
合并疾病			15.21	<0.01
是	60 (53.10)	7 (17.50)		
否	53 (46.90)	33 (82.50)		
TNM分期			3.87	0.01
IV期	21 (18.58)	1 (2.50)		
I~III期	92 (81.42)	39 (97.50)		

表3 高凝状态主要危险因素的二元logistic回归分析结果

Table 3 Binary logistic regression analysis of major risk factors for hypercoagulable state

危险因素	B	S.E.	Wals	df	Sig.	Exp (B)
年龄	0.957	0.551	3.019	1	0.082	2.603
ECOG	0.773	0.624	1.535	1	0.215	2.166
烟酒嗜好			6.079	2	0.048	
无吸烟和饮酒	1.422	1.127	1.593	1	0.207	4.144
仅吸烟或饮酒	2.366	1.090	4.708	1	0.030	10.652
既吸烟又饮酒	—	—	—	—	—	—
合并疾病			6.307	2	0.043	
无合并疾病	1.988	1.114	3.185	1	0.074	7.304
仅1种疾病	1.119	0.553	4.100	1	0.043	3.063
2种及以上	—	—	—	—	—	—
TNM分期	2.019	0.821	6.042	1	0.014	7.528
常量	-4.221	1.222	11.929	1	0.001	0.015

### 3 讨论

HCS指因多种因素导致机体凝血、抗凝及纤溶系统失衡的状态,即血液理化性质发生变化,导致HCS或血栓形成<sup>[3]</sup>。自1865年Trousseau教授报道1例胃癌患者发生静脉血栓以来,相继有研究<sup>[4-5]</sup>报道并证实恶性肿瘤患者存在HCS及易栓倾向。

发生HCS的可能机制:1)肿瘤细胞合成和分泌大量组织因子(tissue tissue factor, TF)和癌促凝物质(cancer procoagulant, CP)。TF可与活化的凝血因子VII(coagulation factor VIIa, FVIIa)相结合形成FVIIa-TF复合物,后者激活FX,启动外源性凝血途径,TF亦可激活FIX,启动内源性凝血途径。原癌基因激活和抑癌基因失活是诱导TF高表达根本原因,Rao等<sup>[6]</sup>报道结直肠癌中原癌基因K-ras突变和P53蛋白丢失导致高表达TF,肿瘤细胞和肿瘤血管内皮细胞TF表达率分别为70%和53%。TF作为凝血途径的启动因子的同时,亦在肿瘤浸润转移中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。CP为一种依赖维生素K的半胱氨酸蛋白酶,参与凝血不依赖FVII,直接激活FX,启动凝血系统。Molnar等<sup>[8]</sup>比较61例恶性肿瘤患者与20例健康者,发现TF(72.5% vs 0%,  $P<0.01$ )和CP(88% vs 15%,  $P<0.01$ )均显著升高。TF和CP最终激活凝血酶原转化为凝血酶,激活FIB形成交联纤维蛋白,同时活化PLT,使其发生

黏附、聚集、释放等一系列导致血液高凝和血栓的反应。2)肿瘤患者抗凝及纤溶系统之间平衡失调。抗凝血酶(antithrombin, AT)、蛋白C(protein C, PC)、蛋白S(protein S, PS)、凝血酶调节蛋白(thrombomodulin, TM)等表达下降。Sierko等<sup>[9]</sup>对66例结直肠癌手术患者取术后病理组织行免疫组织化学检查发现:PC, PS, TM低表达的患者分别有46, 64, 62例,并发现有针对PC, PS, TM的抗体存在;由肿瘤细胞生成的纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor type-1, PAI-1)水平升高,抑制组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, t-PA)和尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, u-PA)两者的活性,干扰纤维蛋白溶解,使机体易发HCS<sup>[10]</sup>。3)相关细胞及细胞因子的活化。肿瘤细胞本身是抗原,可使机体产生免疫应答和炎症反应,激活巨噬细胞和T细胞,释放IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 等,诱导TF高表达,激活PLT,刺激PAI-1途径,抑制PC途径,从而促进血液高凝<sup>[9-11]</sup>。4)血液流变学的改变。肿瘤患者血液因白细胞、血小板、巨噬细胞等细胞增多,FIB, TF, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ 等各种因子增加,使血液黏稠度增加以及结直肠癌组织对局部的压迫,产生湍流等,导致患者血液易发血栓<sup>[5]</sup>。

本研究153例结直肠癌患者中有113例HCS,

阳性率高达73.86%，以D-D，PLT，FIB升高最为突出。结直肠癌患者内外源性凝血系统途径激活，凝血因子活性增加，促凝和血凝块收缩增强，导致继发性纤溶亢进，纤溶降解产物增多，加重凝血紊乱，上述指标的异常提示结直肠癌患者存在HCS<sup>[12]</sup>。本研究年龄 $\geq 60$ 岁，ECOG评分 $\geq 2$ ，有烟酒嗜好，合并基础疾病及肿瘤远处转移均是HCS的危险因素，这与以往研究<sup>[2,11,13]</sup>是一致的。老年患者易发HCS与合并高血压、高血脂、糖尿病等基础疾病，以及身体状况相对较差，活动较少等相关。高血压、高血脂、糖尿病等基础疾病均是造成血管损伤的重要因素，使血管变脆易损坏，血管壁的破坏是引起促凝的重要启动因素。身体状况差者活动量少，晚期患者常处于制动状态，使血液的流变学发生改变，血流缓慢、粘稠。吸烟和饮酒造成机体HCS的因素亦是对血管内皮细胞造成损失。这些因素均导致凝血系统发生变化，使机体处于HCS。

多项研究表明：肿瘤患者血液HCS与肿瘤的复发转移密切相关。肿瘤细胞释放TF和CP，引起高凝的同时诱发肿瘤转移。肿瘤细胞高表达TF作为外源凝血途径的启动因子刺激凝血作用的同时，通过触发G蛋白偶联受体在肿瘤的浸润转移中发挥重要的作用<sup>[7]</sup>。TF，CP激活凝血酶亦是肿瘤细胞促有丝分裂剂，促进肿瘤细胞的增殖反应等。肿瘤细胞相对机体是异物性抗原，引起机体免疫应答和炎症反应，使免疫细胞活化、炎症因子表达，PLT数量升高，黏附聚集，FIB激活并交联形成纤维蛋白沉积包裹肿瘤细胞，阻碍肿瘤细胞游离。但这一过程同时使得肿瘤细胞对自身免疫系统及抗癌药物产生逃逸，并随血液流动，在HCS和血液流动缓慢的条件下，癌栓滞留，癌细胞在局部种植，影响预后及生存<sup>[14-16]</sup>。被激活的PLT释放VEGF，而VEGF是肿瘤生长和转移不可缺少的重要的因子，对患者的预后造成影响<sup>[17]</sup>。亦有研究<sup>[18-19]</sup>表明：D-D水平可以间接反映肿瘤患者复发转移情况，预测预后及生存期，是独立的预测因子。本研究发现：远处转移结直肠癌FIB，D-D，PLT较无远处转移者高，远处转移患者更多呈现HCS，差异有统计学意义。肿瘤浸润转移与HCS相互影响，彼此相互促进形成恶性循环，影响患者治疗的效果、生存和预后。

综上所述，结直肠癌患者易发血液HCS，需综合考虑实验室检测指标和临床易感特征，在抗

肿瘤的同时及时干预，制定个体化抗凝方案，以期缓解HCS、血栓形成及远处转移等相关不良事件的发生，改善预后。本研究目前尚存在一些不足，整体病例总数待进一步补充，以满足进一步完善各危险因素的亚组分析等，有待后续进一步研究分析。

## 参考文献

1. López JA, Chen J. Pathophysiology of venous thrombosis[J]. *Thromb Res*, 2009, 123(Suppl 4): S30-34.
2. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis[J]. *Blood*, 2013, 122(10): 1712-1723.
3. Anderson JA, Weitz JI. Hypercoagulable states[J]. *Clin Chest Med*, 2010, 31(4): 659-673.
4. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms[J]. *Blood*, 2007, 110(6): 1723-1729.
5. Dicke C, Langer F. Pathophysiology of Trousseau's syndrome[J]. *Hamostaseologie*, 2015, 35(1): 52-59.
6. Rao B, Gao Y, Huang J, et al. Mutations of p53 and K-ras correlate TF expression in human colorectal carcinomas: TF downregulation as a marker of poor prognosis[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2011, 26(5): 593-601.
7. Kocatürk B, Versteeg HH. Tissue factor-integrin interactions in cancer and thrombosis: every Jack has his Jill[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(Suppl 1): 285-293.
8. Molnar S, Guglielmo H, Lavarda M, et al. Procoagulant factors in patients with cancer[J]. *Hematology*, 2007, 12(6): 555-559.
9. Sierko E, Wojtukiewicz MZ, Zawadzki R, et al. Expression of protein C (PC), protein S (PS) and thrombomodulin (TM) in human colorectal cancer[J]. *Thromb Res*, 2010, 125(3): e71-e75.
10. Yasar Yildiz S, Kuru P, Toksoy Oner E, et al. Functional stability of plasminogen activator inhibitor-1[J]. *ScientificWorldJournal*, 2014, 2014: 858293.
11. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview[J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2014, 8: 129-137.
12. Nakashima MO, Rogers HJ. Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants[J]. *Blood Res*, 2014, 49(2): 85-94.
13. Kawai K, Watanabe T. Colorectal cancer and hypercoagulability[J]. *Surg Today*, 2014, 44(5): 797-803.
14. Wan S, Lai Y, Myers RE, et al. Preoperative platelet count associates with survival and distant metastasis in surgically resected colorectal cancer patients[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2013, 44(3): 293-304.

15. Goubran HA, Stakiw J, Radosevic M, et al. Platelets effects on tumor growth[J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(3): 359-369.
16. Sharma D, Brummel-Ziedins KE, Bouchard BA, et al. Platelets in tumor progression: a host factor that offers multiple potential targets in the treatment of cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(8): 1005-1015.
17. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, et al. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor[J]. *Angiogenesis*, 2003, 6(4): 283-287.
18. Yamamoto M, Yoshinaga K, Matsuyama A, et al. Plasma D-dimer level as a mortality predictor in patients with advanced or recurrent colorectal cancer[J]. *Oncology*, 2012, 83(1): 10-15.
19. Nagy Z, Horváth O, Kádas J, et al. D-dimer as a potential prognostic marker[J]. *Pathol Oncol Res*, 2012, 18(3): 669-674.

**本文引用:** 徐勇, 张侠. 结直肠癌患者血液高凝状态的临床研究[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(5): 1020-1026. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.018

**Cite this article as:** XU Yong, ZHANG Xia. Clinical studies of hypercoagulable state in patients with colorectal cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(5): 1020-1026. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.018