

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.10.004

血浆 FIB 与前列腺癌关系的研究进展

张鹏 韩从辉 刘大闯

【摘要】 前列腺癌好发于老年男性，发病率逐年上升。目前临床上仍以前列腺特异性抗原（PSA）作为诊断前列腺癌的标志物，但其准确度及灵敏度尚不够，探究更多的临床检验指标辅助诊断前列腺癌是目前研究的热点。恶性肿瘤患者大多处于高凝状态，有研究显示血浆纤维蛋白原（FIB）在前列腺癌中存在差异性表达，并有报道其可能作为前列腺癌的一种潜在促癌因素。该文就血浆 FIB 的发现、生物结构、生理功能、病理状态（炎症、肿瘤）下的变化及作用，尤其是血浆 FIB 与前列腺癌关系的相关研究进展进行系统综述，以期临床相关研究提供参考。

【关键词】 前列腺癌；血浆纤维蛋白原；促癌因素

Research progress in the relationship between plasma FIB and prostate cancer Zhang Peng[△], Han Conghui, Liu Dachuang.

[△] Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China

Corresponding author, Liu Dachuang, E-mail: 346872637@qq.com

【Abstract】 The incidence of prostate cancer (PCa) has been increased year by year, mainly occurring in elderly men. Currently, prostate-specific antigen (PSA) is still used as a marker for diagnosing PCa in clinical practice. However, the accuracy and sensitivity of PSA remain relatively low. Identifying more clinical detection parameters for assisting diagnosis becomes a research hotspot. Most of patients with malignant tumors are in a hypercoagulable state. Studies have found that plasma fibrinogen (FIB) is differentially expressed in PCa. In addition, FIB has been considered as a potential tumor-promoting factor in PCa. In this article, the discovery, biological structure, physiological function, pathological changes (inflammation and tumor) and functions of plasma FIB, especially the relationship between plasma FIB and PCa, were systematically reviewed, aiming to provide reference for relevant clinical research.

【Key words】 Prostate cancer; Plasma fibrinogen; Tumor-promoting factor

前列腺癌是男性泌尿系统的常见肿瘤，数据显示前列腺癌占全球男性恶性肿瘤发病率和病死率的第2位与第5位^[1,2]。目前临床上主要以前列腺特异性抗原（PSA）作为前列腺癌的标志物，但其准确度及灵敏度尚不够。恶性肿瘤患者大多处于高凝状态，血浆 FIB 是由肝脏细胞合成并分泌的糖蛋白，作为血浆中主要的蛋白凝血因子，对于人体的止血以及血栓形成起着关键作用。FIB 除了能反映人体凝血功能外，近年来临床研究显示其与肿瘤的进展和侵袭有关，探究血浆 FIB 水平与肿瘤临床特征的关系是目前的研究热点。本文对血浆 FIB 与前列腺癌关系的研究做一综述，以期临床相关研究提供参考。

一、血浆 FIB 的分子结构与功能

1. 血浆 FIB 的分子结构

血浆 FIB 为共价二聚体，由两个相同且对称的亚基构成。FIB 两末端膨大为对称的 D 结构域，中间为 E 结构域，组成三联球形的蛋白质。D 区与 E 区之间通过 3 条呈 α 螺旋的肽链相连，分别为 $A\alpha$ 、 $B\beta$ 和 γ 链，每条多肽链各自成对，不同多肽链之间通过二硫键相互连接。 $A\alpha$ 和 $B\beta$ 链 N 端分别形成纤维蛋白肽 A 和 B (FpA 和 FpB)。每个 $A\alpha$ 链的羧基端部分与末端 D 结构域分离，在中间 E 结构域附近高速移动形成 α_c 区域，两个 α_c 区域在分子间相互作用，形成 α_c 聚合物，其参与合成纤维蛋白，进而进一步促进细胞黏附与迁

基金项目：徐州市引进临床医学专家团队项目（2018TD004）；江苏省徐州医科大学附属医院发展基金（XYFM2020001）

作者单位：233030 蚌埠，蚌埠医学院研究生院（张鹏，韩从辉，刘大闯）；221009 徐州，徐州市中心医院泌尿外科（张鹏，韩从辉，刘大闯）

通信作者：刘大闯，E-mail: 346872637@qq.com

移过程^[3]。

2. 血浆 FIB 的功能

2.1 生理功能

血浆 FIB 是重要的凝血系统因子和全身炎症标志物之一，在人体中的含量约为 1.5~4.0 g/L，是纤维蛋白形成的前体，在凝血酶的作用下，FpA 在 A α Arg16-Gly17 肽键处裂解，而 FpB 在 B β Arg14-Gly15 键处以稍慢速度裂解，从而促进 α c 区域活化，促使纤维聚合和纤维直径增长^[4]。形成的纤维蛋白单体在血纤维稳定因子（FX III a）、Ca²⁺ 等凝血因子的作用下形成纤维蛋白单体，并相互共价结合形成纤维蛋白多聚体参与凝血和生理止血功能，促进组织损伤、组织修复。

2.2 参与炎症反应

血浆 FIB 还参与体内的炎症反应。1964 年 Hurley 等的研究就表明 FIB 在体内具有潜在的炎症作用，FIB 可以通过诱导白细胞迁移促进炎症反应。除此之外，Jennewein 等（2011 年）所进行的体外和体内研究表明，纤维蛋白（原）还可以通过增加细胞因子和（或）趋化因子直接调节白细胞和内皮细胞的炎症反应。Campello 等（2015 年）的研究表明，肥胖患者体内的高凝状态在一定程度上与肥胖患者的促炎状态密切相关：当脂肪含量增加时，促炎脂肪因子释放增多导致患者产生应激反应，体内 FIB 含量增加促进了凝血甚至血栓形成，因此肥胖患者发生血栓类疾病的风险大大增加。新型冠状病毒病（COVID-19）患者体内存在强烈的炎症反应，Sui 等^[5]研究发现，COVID-19 患者 FIB 水平越高，中性粒细胞 / 淋巴细胞比值越高。除此之外，多种急性炎症标志物，包括 CRP、铁蛋白、ESR 和降钙素原均与 FIB 升高有关。IL-6 是一种强大的促炎细胞因子，Ranucci 等^[6]表明，FIB 水平与 IL-6 之间存在明确关联。这些均提示 FIB 具有促炎功能。

2.3 在肿瘤发生、发展中的作用

研究表明，血浆 FIB 还能促进肿瘤生长，增强肿瘤侵袭能力。当肿瘤形成时，血浆 FIB 可增强肿瘤细胞与血小板之间的相互作用，肿瘤细胞可以诱导血小板形成凝血酶，在凝血酶存在下，FIB 沉积在肿瘤细胞周围形成致密的纤维蛋白（原）层，为肿瘤的细胞外基质提供框架形成防御屏障，帮助肿瘤细胞抵御自然杀伤细胞（NK 细胞）毒性。肿瘤细胞与血小板结合力增强可以逃避 CD8⁺ T 淋巴细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞的杀伤作用，从

而介导肿瘤的免疫逃逸^[7]。细胞间黏附分子 -1、 α 5 β 1 整合素等 FIB 受体在 FIB 和肿瘤细胞之间起桥梁作用，介导肿瘤细胞对内皮细胞的黏附性，调节肿瘤细胞的迁移，从而增加肿瘤局部侵袭与转移风险。FIB 还充当媒介，通过支持血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子等生长因子对肿瘤细胞的刺激，促进肿瘤的增殖和血管生成。此外，因为恶性肿瘤患者体内肿瘤相关的细胞因子或肿瘤细胞本身内源性合成的 FIB 浓度增加，导致肿瘤侵袭能力与转移风险增加。

Lin 等^[8]对 FIB 在消化道肿瘤评估预后中的价值采用荟萃分析，发现 FIB 预测结直肠癌患者预后方面效果最好（HR=2.20，95%CI 1.24~3.90， $P=0.007$ ），这可能因为结直肠癌具有的错配修复突变和 APC 基因突变特性比其他致癌突变更容易诱发高凝血，且 FIB 与局部消化道肿瘤预后的相关性更强。Zhao 等^[9]的队列研究表明，FIB 高的胃癌患者，其肿瘤具有更强的侵袭性和更差的生物学行为，表现在肿瘤浸润更深、肉眼分型更晚、反应淋巴结更大等。Zhang 等^[10]研究表明，治疗前 FIB 水平可能是肺癌患者的独立预后因素，且较高的 FIB 水平与较晚的 TNM 分期和较高的淋巴结转移频率相关。Palumbo 等（2000 年）在 FIB 缺乏的小鼠体内静脉注射肿瘤细胞后肺转移减少，表明 FIB 在肿瘤的转移中可能发挥着重要作用。Li 等^[11]发现高水平的 FIB 与非肌层侵袭性膀胱癌（NMIBC）患者的无复发生存期（RFS）和无进展生存期（PFS）相关，且该类患者往往具有较高的肿瘤分级、较晚的病理 T 分期和较多的肿瘤病灶，这提示 FIB 可作为预测 NMIBC 患者预后的生物标志物。Izuegbuna 等^[12]在多因素分析中发现，FIB 与乳腺癌的淋巴结受累独立相关，是疾病进展的标志物。

二、血浆 FIB 在前列腺癌中的作用

1. 血浆 FIB 与前列腺癌 PSA 水平的关系

PSA 作为公认的预测前列腺癌的肿瘤标志物在临床广泛应用，冷区等^[13]采用 Spearman 秩相关分析发现，前列腺癌患者的 PSA 与 FIB 水平呈正相关（ $r_s=0.343$ ， $P<0.001$ ）。Wang 等^[14]将病理确诊为前列腺癌的患者按照血浆 FIB 水平不同分为低危组、中危组和高危组，发现 PSA 水平与血浆 FIB 水平呈正相关，组间比较前列腺癌危险分层越高者的 PSA 水平也越高。Xie 等^[15]将前列腺癌患者依据是否发生骨转移分为非转移组（转移性病变 =

0)、高容量疾病(HVD)组(骨转移3次以上且脊柱外至少有1个病变者)和低容量疾病(LVD)组(不包括HVD的转移患者),HVD和LVD的概念来自前列腺癌广泛性疾病的化学激素治疗与雄激素消融随机试验(CHAARTED试验),同样表明血浆FIB水平与前列腺癌患者PSA水平呈正相关($r=0.216, P<0.001$),且HVD患者的PSA与血浆FIB水平较非转移组和LVD组更高。彭璇等(2015年)测定了高级别前列腺上皮内瘤(HGPIN)患者的FIB水平,HGPIN组FIB水平较BPH组患者升高,但低于前列腺癌组患者,而且无论在组内还是组间,前列腺癌患者的血浆FIB水平与PSA水平均呈正相关。因此,临床医师除关注前列腺癌患者的PSA水平外,还可检测其FIB水平辅助诊断。

2. 血浆 FIB 与前列腺癌 T 分期的关系

肿瘤的T分期代表着原发病灶的大小,临床上通过影像学检查病变侵犯程度作为分期依据。冷区等^[13]发现前列腺癌患者的T分期与血浆FIB水平同样呈正相关($r=0.161, P<0.001$),这提示前列腺癌越到晚期,FIB水平越高。Wang等^[14]发现患者血浆FIB水平越高,前列腺癌T分期尤其T3期及以上所占比例越高($P<0.001$)。Alevizopoulos等^[16]的研究排除了接受抗凝治疗或有严重基础病的患者,结果发现血浆FIB水平与前列腺癌分期尤其是较高的肿瘤分期(II~IV)呈正相关。由此可见,在前列腺癌的进展过程中,凝血系统往往被激活,FIB水平越高往往提示前列腺癌患者的临床分期越晚,且越晚期这种关系越明显。

3. 血浆 FIB 与前列腺癌 Gleason 评分的关系

Gleason评分(1~10分)是用来评价前列腺癌变程度的等级标准,评分越高,前列腺癌的恶性程度越高。冷区等^[13]研究显示,前列腺癌患者Gleason评分与血浆FIB水平呈正相关($r=0.197, P<0.001$)。Alevizopoulos等^[16]研究显示,凝血酶-抗凝血酶复合物与Gleason评分相关,这提示凝血通路中被激活的FIB在前列腺癌的早期筛查和预后评估中可能发挥作用。因此,FIB与评价前列腺癌恶性程度的指标密切相关,进一步表明高水平FIB的前列腺癌患者,其肿瘤恶性程度较高。

4. 血浆 FIB 与前列腺癌生存期的关系

Turner等(2015年)分析了268例接受3D放射治疗的前列腺癌患者,一方面其单变量(HR=

3.638, 95%CI 1.15~11.47, $P=0.027$)和多变量(HR=3.964, 95%CI 1.06~14.87, $P=0.041$)分析显示,FIB水平升高与前列腺癌患者特异性生存期(CSS)降低存在相关性;另一方面其单变量(HR=3.242, 95%CI 1.53~6.89, $P=0.002$)和多变量(HR=3.215, 95%CI 1.44~7.19, $P=0.004$)分析显示,FIB水平升高与前列腺癌患者总生存期(OS)降低也存在关联。Song等^[17]对血浆FIB水平在泌尿系肿瘤的预后价值进行系统评价和荟萃分析,在前列腺癌的研究中,发现血浆FIB水平升高与前列腺癌患者的低生存率密切相关(OS HR=2.26, 95%CI 1.47~3.48, $P=0.001$; CSS HR=2.42, 95%CI 1.44~4.07, $P=0.001$)。Wang等^[18]对290例接受雄激素剥夺疗法的前列腺癌患者进行了单变量和多变量Cox回归分析,表明血浆FIB与前列腺癌生存期密切相关(PFS HR=2.000, $P<0.001$; CSS HR=2.209, $P=0.006$; 总生存期 HR=1.965, $P=0.009$),血浆FIB水平是前列腺癌患者生存期的独立影响因素。因此,前列腺癌患者FIB水平较高可能提示其预后较差,但仍需要更系统地加强对患者的随访,排除患者其他并发症对预后的干扰。

5. 血浆 FIB 在前列腺癌骨转移中的作用

Hiraga^[19]的研究表明,约有70%的晚期前列腺癌患者会发生骨转移,前列腺癌的骨转移是成骨的,主要转移的部位是椎骨等中轴骨。卢启海等^[20]研究显示,血浆FIB、I型胶原氨基端肽(NTx)、PSA水平升高与前列腺癌骨转移有关,三者联合检测对前列腺癌骨转移有较高的诊断价值,证实了血浆FIB水平是影响前列腺癌骨转移的因素。这提示血浆FIB水平升高可能参与促进前列腺癌骨转移,其机制可能与之前描述的FIB促进肿瘤转移类似。朱惠等^[21]研究表示相对于非骨转移组,骨转移组的FIB水平更高,且多发骨转移组[(3.92±0.56)g/L]的FIB水平高于单发骨转移组[(3.67±0.61)g/L],进一步说明FIB水平与前列腺癌骨转移程度呈正相关。因此,FIB水平增高时要警惕前列腺癌骨转移的可能性,避免病情恶化难以控制。

三、总结与展望

综上所述,FIB与前列腺癌之间存在相互作用。一方面,上皮肿瘤细胞可内源性合成FIB,肿瘤来源的体液因子可能促进FIB的水平,使得FIB在临床诊断前列腺癌上具有一定价值。基于目前

的研究结果而言, FIB有望成为预测前列腺癌部分临床特征的新指标。另一方面, FIB又通过多种可能的机制增强肿瘤细胞的进展与侵袭能力, FIB水平升高与前列腺癌的不良进展之间可能存在一种“恶性循环”, 其具体机制需要进一步探究。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3) : 209-249.
- [2] 赫捷, 陈万青, 李霓, 等. 中国前列腺癌筛查与早诊早治指南 (2022, 北京). *中国肿瘤*, 2022, 31 (1) : 1-30.
- [3] Bratek-Skicki A, Żeliszewska P, Ruso J M. Fibrinogen: a journey into biotechnology. *Soft Matter*, 2016, 12 (42) : 8639-8653.
- [4] Weisel J W, Litvinov R I. Fibrin formation, structure and properties. *Subcell Biochem*, 2017, 82 : 405-456.
- [5] Sui J, Noubouossie D F, Gandotra S, et al. Elevated plasma fibrinogen is associated with excessive inflammation and disease severity in COVID-19 patients. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11 : 734005.
- [6] Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*, 2020, 18 (7) : 1747-1751.
- [7] Çalıřkan S, Sungur M. Fibrinogen and D-dimer levels in prostate cancer: preliminary results. *Prostate Int*, 2017, 5 (3) : 110-112.
- [8] Lin Y, Liu Z, Qiu Y, et al. Clinical significance of plasma D-dimer and fibrinogen in digestive cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44 (10) : 1494-1503.
- [9] Zhao L Y, Zhao Y L, Wang J J, et al. Is preoperative fibrinogen associated with the survival prognosis of gastric cancer patients? A multi-centered, propensity score-matched retrospective study. *World J Surg*, 2020, 44 (1) : 213-222.
- [10] Zhang Y, Cao J, Deng Y, et al. Pretreatment plasma fibrinogen level as a prognostic biomarker for patients with lung cancer. *Clinics*, 2020, 75 : e993.
- [11] Li X, Shu K, Zhou J, et al. Preoperative plasma fibrinogen and D-dimer as prognostic biomarkers for non-muscle-invasive bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2020, 18 (1) : 11-19. e1.
- [12] Izuegbuna O O, Agodirin O S, Olawumi H O, et al. Plasma D-dimer and fibrinogen levels correlates with tumor size and disease progression in Nigerian breast cancer patients. *Cancer Invest*, 2021, 39 (8) : 597-606.
- [13] 冷区, 苏维, 李军, 等. 血浆纤维蛋白原水平与前列腺癌临床病理特征的关系研究. *中华腔镜泌尿外科杂志 (电子版)*, 2020, 14 (1) : 12-15.
- [14] Wang F M, Xing N Z. Systemic coagulation markers especially fibrinogen are closely associated with the aggressiveness of prostate cancer in patients who underwent transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Dis Markers*, 2021, 2021 : 8899994.
- [15] Xie G S, Li G, Li Y, et al. Clinical association between pre-treatment levels of plasma fibrinogen and bone metastatic burden in newly diagnosed prostate cancer patients. *Chin Med J*, 2019, 132 (22) : 2684-2689.
- [16] Alevizopoulos A, Tyritzis S, Leotsakos I, et al. Role of coagulation factors in urological malignancy: a prospective, controlled study on prostate, renal and bladder cancer. *Int J Urol*, 2017, 24 (2) : 130-136.
- [17] Song H, Kuang G, Zhang Z, et al. The prognostic value of pretreatment plasma fibrinogen in urological cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer*, 2019, 10 (2) : 479-487.
- [18] Wang Y, Yin W, Wang Z, et al. Pretreatment plasma fibrinogen as an independent prognostic indicator of prostate cancer patients treated with androgen deprivation therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2016, 19 (2) : 209-215.
- [19] Hiraga T. Bone metastasis: interaction between cancer cells and bone microenvironment. *J Oral Biosci*, 2019, 61 (2) : 95-98.
- [20] 卢启海, 王伟, 莫晓东, 等. 血浆 FIB、NTx、PSA 水平在前列腺癌骨转移诊断中的价值. *山东医药*, 2022, 62 (10) : 35-38.
- [21] 朱惠, 陶吴东, 黄彬, 等. 血浆纤维蛋白原与前列腺癌骨转移的相关性及诊断价值研究. *中华腔镜泌尿外科杂志 (电子版)*, 2021, 15 (2) : 135-138.

(收稿日期: 2023-03-14)

(本文编辑: 林燕薇)