

血浆纤维蛋白原水平与非 M3 型急性髓性白血病患者 的预后和疗效的相关性研究

张素芳¹ 李华²

【摘要】 目的:探讨血浆纤维蛋白原(Fg)水平在预测非 M3 型急性髓性白血病(AML)的生存预后和诱导化疗疗效的临床价值。**方法:**回顾性分析 215 例初治非 M3 型 AML 患者的血浆 Fg 水平和化疗疗效,根据 ROC 曲线确定 Fg 阈值,比较不同 Fg 水平的非 M3 型 AML 患者的总生存期(OS)和无病生存期(DFS)差异,并确定影响非 M3 型 AML 患者 OS 和 DFS 的独立危险因素。**结果:**ROC 曲线确定 AML 患者 Fg 水平高低分组临界值为 3.8 g/L,共有 114 例患者 Fg<3.8 g/L,101 例患者 Fg≥3.8 g/L。与 Fg<3.8 g/L 患者相比,Fg≥3.8 g/L 患者的诱导化疗后的完全缓解(CR)率更低(70.3% vs 86.0%, $P=0.005$),但复发率更高(44.6% vs 29.8%, $P=0.025$)。而 CR 患者的血浆 Fg 水平显著低于未达到 CR 患者的血浆 Fg 水平[(3.6±1.1) g/L vs (4.1±1.2) g/L, $P=0.009$]。复发患者的血浆 Fg 水平显著高于未复发患者的血浆 Fg 水平[(4.3±1.5) g/L vs (3.7±1.2) g/L, $P=0.001$]。与 Fg<3.8 g/L 患者相比,Fg≥3.8 g/L 患者的 DFS 和 OS 均明显缩短(均 $P<0.001$)。单因素及多因素 Cox 回归分析显示,年龄≥60 岁($HR=1.239,95\%CI 1.113\sim 1.496,P=0.005$)、TT<16 s($HR=1.288,95\%CI 1.139\sim 1.871,P=0.046$)和 Fg≥3.8 g/L($HR=1.763,95\%CI 1.399\sim 2.984,P=0.003$)是影响非 M3 型 AML 患者 DFS 缩短的独立危险因素;而年龄≥60 岁($HR=1.223,95\%CI 1.074\sim 1.532,P=0.026$)、血红蛋白<100 g/L($HR=1.654,95\%CI 1.234\sim 2.273,P=0.025$)和 Fg≥3.8 g/L($HR=2.134,95\%CI 1.238\sim 3.943,P=0.010$)是影响非 M3 型 AML 患者 OS 缩短的独立危险因素。**结论:**初治非 M3 型 AML 患者治疗前血浆 Fg 水平可作为预测 OS 和 DFS 的独立危险因素,也可有效预测诱导化疗疗效和复发风险。

【关键词】 急性髓性白血病;纤维蛋白原;总生存期;无病生存期;复发

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2020.01.013

【中图分类号】 R733.71 **【文献标志码】** A

Correlation between plasma fibrinogen levels and prognosis in patients with non-M3 acute myeloid leukemia

ZHANG Sufang¹ LI Hua²

(¹Department of Hematology, Yulin First Hospital, Yulin, 719000, China;²Department of Nephropathy, Rheumatism and Immunology, Yulin First Hospital)

Corresponding author: LI Hua, E-mail: lihuass2227@163.com

Abstract Objective: To investigate the clinical value of fibrinogen (Fg) level in predicting the survival prognosis and induction chemotherapy effects of non-M3 acute myeloid leukemia (AML). **Method:** The plasma Fg levels and chemotherapy effects of 215 patients with newly diagnosed non-M3 AML were retrospectively analyzed. The Fg threshold was determined by ROC curve analysis. The overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) of non-M3 AML patients with different Fg levels were compared, and independent risk factors for OS and DFS in non-M3 AML patients were identified by Cox regression analysis. **Result:** The ROC curve determined that the cut-off value of Fg level in AML patients was 3.8 g/L. There were 114 patients with Fg<3.8 g/L and 101 patients with Fg≥3.8 g/L. Comparing to patients with Fg<3.8 g/L, patients with Fg≥3.8 g/L had a lower complete response (CR) rate after induction chemotherapy (70.3% vs 86.0%, $P=0.005$), but had higher recurrence rate (44.6% vs 29.8%, $P=0.025$). The plasma Fg levels in CR patients was significantly lower than that in patients without CR [(3.6±1.1) g/L vs (4.1±1.2) g/L, $P=0.009$]. Plasma Fg levels in relapsed patients were significantly higher than that in patients without recurrence [(4.3±1.5) g/L vs (3.7±1.2) g/L, $P=0.001$]. Comparing to patients with Fg<3.8 g/L, DFS and OS were significantly shorter in patients with Fg≥3.8 g/L (both $P<0.001$). Univariate and multivariate Cox regression analysis showed age≥60 years ($HR=1.239,95\%CI 1.113\sim 1.496,P=0.005$), TT<16 s ($HR=1.288,95\%CI 1.139\sim 1.871,P=0.046$) and Fg≥3.8 g/L ($HR=1.763,95\%CI 1.399\sim 2.984,P=0.003$) were independent risk factors for poor DFS in non-M3 AML patients; age≥60 years ($HR=1.223,95\%CI 1.074\sim 1.532,P=0.026$), hemoglobin<100 g/L ($HR=1.654,95\%CI 1.234\sim 2.273$,

¹榆林市第一医院血液科(陕西榆林,719000)

²榆林市第一医院肾病风湿免疫科

通信作者:李华,E-mail:lihuass2227@163.com

$P=0.025$) and $Fg \geq 3.8$ g/L ($HR=2.134, 95\% CI 1.238-3.943, P=0.010$) were independent risk factors for poor OS in non-M3 AML patients. **Conclusion:** Baseline plasma Fg levels in patients with newly diagnosed non-M3 AML can be used as independent risk factors for predicting OS and DFS, and can also effectively predict the efficacy of induction chemotherapy and the risk of recurrence.

Key words acute myeloid leukemia; fibrinogen; overall survival; disease-free survival; recurrence

急性髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一种血液恶性干细胞疾病, 以未分化的髓样前体克隆性扩增, 导致造血功能受损和骨髓衰竭为特征^[1]。AML 患者主要采用强化诱导化疗, 其中最常见的是蒽环类和阿糖胞苷的联合应用, 或以阿糖胞苷为基础的化疗或骨髓干细胞移植用于诱导化疗缓解后的巩固治疗。尽管大多数患者对诱导化疗具有较好的反应性, 但存在复发率高、难治性进展或治疗失败等困境。因此有效预测 AML 患者的化疗疗效和预后, 对制定 AML 的个体化治疗方案具有重要的临床指导价值^[2]。纤维蛋白原 (fibrinogen, Fg) 在人体内所有凝血因子中含量最高, 并且是凝血系统中的中心蛋白。越来越多的证据表明, 作为维持止血相关的急性相糖蛋白, Fg 是炎症和肿瘤进展的关键因素^[3]。有多项临床研究结果表明, 治疗前的血浆 Fg 高水平与实体瘤的总生存期 (overall survival, OS) 和无病生存期 (disease-free survival, DFS) 的降低相关^[4-5]。但少有关于血浆 Fg 水平与非 M3 型 AML 患者预后和疗效间的相关性研究。因此本研究主要探讨初治非 M3 型 AML 患者治疗前血浆 Fg 水平对 OS 和 DFS 的预测价值及其与疗效的相关性。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究回顾性分析了 2011-01—2016-12 在我院治疗的初治非 M3 型 AML 患者。纳入标准: ①符合急性白血病 FAB 分型和 2008 年世界卫生组织 (WHO) 诊断标准^[6], 经骨髓穿刺和外周血常规确诊为 AML, 且非 M3 型; ②初次诊断; ③无治疗史。排除标准: ①合并血液系统其他疾病; ②合并其他恶性肿瘤; ③复发型 AML; ④严重自身免疫性疾病。共有 215 例患者纳入本研究, 年龄 23~84 岁, 平均 (54.2±12.4) 岁; 其中男 102 例, 女 113 例; 根据 FAB 分型, M1 型 3 例, M2 型 32 例, M4 型 90 例, M5 型 78 例, M6 型 5 例, M7 型 2 例, 未分型 5 例。本研究经本院伦理委员会审核通过, 并经患者及其家属签署知情同意书。

1.2 治疗方案和疗效评估

所有患者均接受至少 1 个疗程的诱导化疗方案, 并进行定期随访。患者经骨髓穿刺病理确诊后, 采用标准的 DA 3+7 方案进行诱导缓解治疗, 具体为: 柔红霉素 45~60 mg/m² d1~3, 阿糖胞苷 100 mg/m² d1~7。完全缓解 (complete response,

CR) 指骨髓像原始细胞加早幼阶段细胞 < 5%, 中性粒细胞计数 > 1×10⁹/L, 血小板计数 > 100×10⁹/L, 无 Auer 小体原始细胞或持续性髓外疾病且无需输血治疗。在所有患者中, 118 例患者在第 1 次诱导化疗后获得 CR, 其他 97 例患者接受了第 2 次诱导化疗或挽救治疗, 46 例患者在第 2 次化疗后仍未达到 CR。诱导化疗后共 36 例患者接受造血干细胞移植。复发是指缓解后骨髓像中白血病细胞比例超过 5%, 或发生髓外病变。从首次确诊日期到死亡或最后一次随访时间作为 OS, 以 CR 日期到复发或死亡时间作为 DFS。

1.3 资料收集

通过病史系统回顾性收集所有患者的一般资料, 包括年龄、性别、体质指数等; 治疗前血常规, 包括白细胞计数、血小板计数、血红蛋白等; 出凝血指标, 包括 Fg、凝血酶原活性、凝血酶原时间 (PT)、国际标准化比值 (INR)、凝血酶时间 (TT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT); 肝功能, 包括谷丙转氨酶 (ALT); 骨髓像, 包括原始细胞比例、白血病免疫分型、染色体核型及 NPM1/FLT3-ITD 突变检查; 外周血象, 包括原始细胞比例等。

1.4 统计学处理

本研究采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以例数和百分比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析 OS 和 DFS, 并以 Log-rank 检验比较生存率差异; 采用受试者工作特征曲线 (ROC) 和曲线下面积分析 AML 患者 Fg 水平高低分组临界值; 通过单因素及多因素 Cox 风险模型分析影响 AML 患者生存预后的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Fg 对非 M3 型 AML 患者的阈值分析

通过 ROC 曲线确定非 M3 型 AML 患者 Fg 高低水平分组临界值, 曲线下面积为 0.773 (95% CI 0.684~0.856), 临界值为 3.8 g/L, 灵敏度为 76.3%, 特异度为 82.9%, 见图 1。共有 114 例患者 $Fg < 3.8$ g/L, 101 例患者 $Fg \geq 3.8$ g/L。

2.2 不同 Fg 水平的非 M3 型 AML 患者基线资料比较

$Fg \geq 3.8$ g/L 患者的 CR 率显著低于 $Fg < 3.8$ g/L 患者 (70.3% vs 86.0%, $P=0.005$), 但复发率显著高于 $Fg < 3.8$ g/L 患者 (44.6% vs 29.8%,

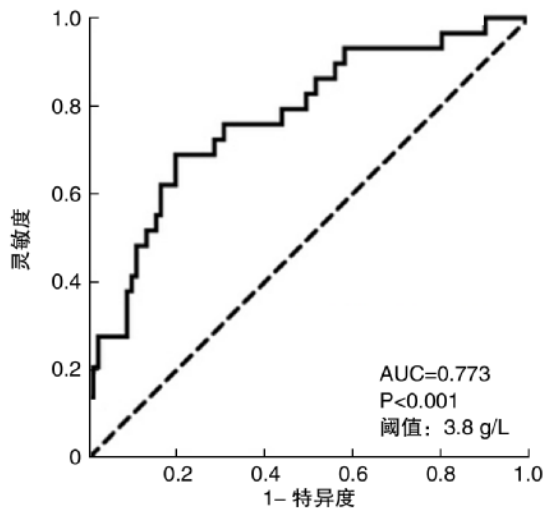


图 1 Fg 的 ROC 曲线

$P=0.025$)。但 2 组患者的年龄、性别、血常规、出凝血指标、原始细胞比例、FAB 分型、染色体核型、NPM1 突变率和 FLT3-ITD 突变率等均无统计学差异,详见表 1。

2.3 CR 或复发患者的血浆 Fg 水平

169 例 CR 患者的血浆 Fg 水平显著低于 46 例未达到 CR 患者的血浆 Fg 水平 $[(3.6 \pm 1.1) \text{ g/L vs } (4.1 \pm 1.2) \text{ g/L}, P=0.009]$ 。79 例复发患者的血浆 Fg 水平显著高于 136 例未复发患者的血浆 Fg 水平 $[(4.3 \pm 1.5) \text{ g/L vs } (3.7 \pm 1.2) \text{ g/L}, P=0.001]$ 。

2.4 不同 Fg 水平的非 M3 型 AML 患者 DFS 比较

与 $Fg < 3.8 \text{ g/L}$ 患者比较, $Fg \geq 3.8 \text{ g/L}$ 患者的 DFS 显著缩短 ($P < 0.001$), 见图 2。

表 1 2 组患者基线资料比较

| 项目 | Fg < 3.8 g/L (n=114) | Fg ≥ 3.8 g/L (n=101) | t/χ^2 值 | P 值 |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------|-------|
| 年龄/岁 | 40.2 ± 9.4 | 42.1 ± 12.3 | 1.281 | 0.202 |
| 性别/例(%) | | | 0.275 | 0.600 |
| 男 | 56(49.1) | 46(45.5) | | |
| 女 | 58(50.9) | 55(54.5) | | |
| 白细胞计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$) | 15.21 ± 5.33 | 15.90 ± 6.58 | 0.849 | 0.397 |
| 血红蛋白/($g \cdot L^{-1}$) | 83.2 ± 17.5 | 81.9 ± 15.2 | 0.578 | 0.564 |
| 血小板计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$) | 73.5 ± 34.9 | 78.1 ± 39.6 | 0.905 | 0.366 |
| 纤维蛋白原活性/% | 78.0 ± 23.0 | 80.0 ± 21.0 | 0.663 | 0.508 |
| PT/s | 15.2 ± 3.6 | 15.3 ± 4.1 | 0.190 | 0.849 |
| INR | 1.23 ± 0.20 | 1.20 ± 0.31 | 0.852 | 0.395 |
| TT/s | 16.3 ± 7.2 | 15.5 ± 5.8 | 0.890 | 0.375 |
| APTT/s | 38.4 ± 8.0 | 40.3 ± 9.2 | 1.620 | 0.107 |
| ALT/($U \cdot L^{-1}$) | 32.4 ± 10.9 | 30.8 ± 12.1 | 1.020 | 0.309 |
| 原始细胞比例/% | | | | |
| 血常规 | 59.5 ± 21.2 | 58.3 ± 22.6 | 0.402 | 0.688 |
| 骨髓像 | 64.2 ± 19.7 | 66.9 ± 20.4 | 0.986 | 0.325 |
| FAB 分型/例(%) | | | | |
| M1 | 2(1.8) | 1(1.0) | 0.227 | 0.633 |
| M2 | 18(15.8) | 14(13.9) | 0.001 | 0.974 |
| M4 | 48(42.1) | 42(41.6) | 0.006 | 0.938 |
| M5 | 41(36.0) | 37(36.6) | 0.010 | 0.919 |
| M6 | 2(1.8) | 3(3.0) | 0.349 | 0.555 |
| M7 | 1(0.9) | 1(1.0) | 0.007 | 0.931 |
| 未分型 | 2(1.8) | 3(3.0) | 0.349 | 0.555 |
| 染色体核型/例(%) | | | 0.182 | 0.913 |
| 低危 | 13(11.4) | 11(10.9) | | |
| 中危 | 49(43.0) | 41(40.6) | | |
| 高危 | 52(45.6) | 49(48.5) | | |
| NPM1 突变/例(%) | 27(23.7) | 32(31.7) | 1.721 | 0.190 |
| FLT3-ITD 突变/例(%) | 36(31.6) | 29(28.7) | 0.209 | 0.648 |
| CR/例(%) | 98(86.0) | 71(70.3) | 7.817 | 0.005 |
| 复发/例(%) | 34(29.8) | 45(44.6) | 4.999 | 0.025 |
| 骨髓干细胞移植/例(%) | 23(20.2) | 12(11.9) | 2.703 | 0.100 |

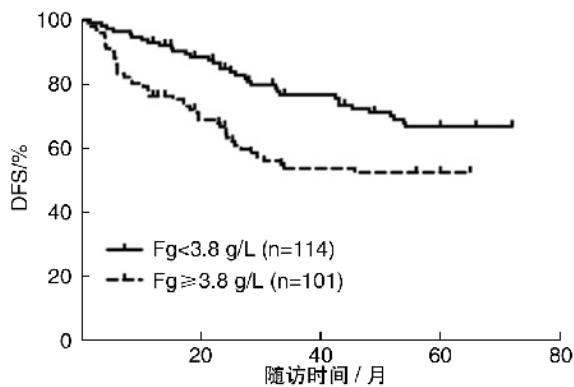


图 2 不同 Fg 水平患者的 DFS 生存曲线

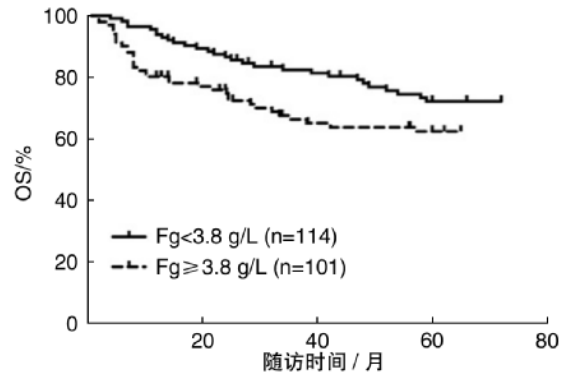


图 3 不同 Fg 水平患者的 OS 生存曲线

2.5 不同 Fg 水平的非 M3 型 AML 患者 OS 比较

与 Fg < 3.8 g/L 患者比较, Fg ≥ 3.8 g/L 患者的 OS 显著缩短 (P < 0.001), 见图 3。

2.6 影响非 M3 型 AML 患者 DFS 的独立危险因素分析

单因素及多因素 Cox 回归分析显示, 年龄 ≥ 60 岁 (HR = 1.239, 95% CI 1.113 ~ 1.496, P = 0.005)、TT < 16 s (HR = 1.288, 95% CI 1.139 ~ 1.871, P = 0.046) 和 Fg ≥ 3.8 g/L (HR = 1.763, 95% CI 1.399 ~ 2.984, P = 0.003) 是影响非 M3 型

AML 患者 DFS 缩短的独立危险因素。详见表 2。

2.7 影响非 M3 型 AML 患者 OS 的独立危险因素分析

单因素及多因素 Cox 回归分析显示, 年龄 ≥ 60 岁 (HR = 1.223, 95% CI 1.074 ~ 1.532, P = 0.026)、血红蛋白 < 100 g/L (HR = 1.654, 95% CI 1.234 ~ 2.273, P = 0.025) 和 Fg ≥ 3.8 g/L (HR = 2.134, 95% CI 1.238 ~ 3.943, P = 0.010) 是影响非 M3 型 AML 患者 OS 缩短的独立危险因素。详见表 3。

表 2 影响 DFS 的独立危险因素分析

| 项目 | 单因素分析 | | 多因素分析 | |
|-----------------------------------|--------------------|-------|--------------------|-------|
| | HR(95%CI) | P 值 | HR(95%CI) | P 值 |
| 年龄 ≥ 60 岁 | 1.241(1.124~1.472) | 0.002 | 1.239(1.113~1.496) | 0.005 |
| 性别(男性) | 0.894(0.787~1.910) | 0.620 | — | — |
| 白细胞计数 > 15.5 × 10 ⁹ /L | 1.222(0.889~1.765) | 0.252 | — | — |
| 血红蛋白 < 100 g/L | 1.078(0.904~1.563) | 0.591 | — | — |
| 血小板 < 30 × 10 ⁹ /L | 1.288(0.980~1.669) | 0.062 | — | — |
| 血常规原始细胞 ≥ 20% | 1.242(1.022~1.587) | 0.054 | — | — |
| 骨髓像原始细胞 ≥ 20% | 0.989(0.873~1.295) | 0.912 | — | — |
| TT < 16 s | 1.319(1.142~1.874) | 0.028 | 1.288(1.139~1.871) | 0.046 |
| APTT < 40 s | 1.043(0.906~1.168) | 0.516 | — | — |
| Fg ≥ 3.8 g/L | 1.874(1.555~3.267) | 0.001 | 1.763(1.399~2.984) | 0.003 |

表 3 影响 OS 的独立危险因素分析

| 项目 | 单因素分析 | | 多因素分析 | |
|-----------------------------------|--------------------|-------|--------------------|-------|
| | HR(95%CI) | P 值 | HR(95%CI) | P 值 |
| 年龄 ≥ 60 岁 | 1.368(1.083~1.742) | 0.010 | 1.223(1.074~1.532) | 0.026 |
| 性别(男性) | 1.422(0.874~2.387) | 0.170 | — | — |
| 白细胞计数 > 15.5 × 10 ⁹ /L | 1.381(1.189~2.142) | 0.032 | 1.321(0.673~1.742) | 0.251 |
| 血红蛋白 < 100 g/L | 1.928(1.242~3.687) | 0.018 | 1.654(1.234~2.273) | 0.025 |
| 血小板 < 30 × 10 ⁹ /L | 1.098(0.784~1.531) | 0.584 | — | — |
| 血常规原始细胞 ≥ 20% | 1.102(0.653~1.242) | 0.554 | — | — |
| 骨髓像原始细胞 ≥ 20% | 1.243(0.942~1.780) | 0.180 | — | — |
| TT < 16 s | 1.087(1.024~1.345) | 0.230 | 1.043(0.874~1.204) | 0.606 |
| APTT < 40 s | 1.242(1.112~1.623) | 0.025 | 1.004(0.764~1.462) | 0.981 |
| Fg ≥ 3.8 g/L | 2.287(1.242~4.232) | 0.008 | 2.134(1.238~3.943) | 0.010 |

3 讨论

Fg 主要由肝细胞合成,并在蛋白水平进行糖基化和部分磷酸化后释放到外周血中,Fg 的半衰期为 3~4 d,是急性期反应蛋白之一^[7]。已有多项研究证实血浆 Fg 水平与实体瘤患者的生存预后密切相关性。但迄今为止,关于血浆 Fg 水平与血液系统恶性肿瘤患者预后的相关性仍存在争议。Berger 等^[8]报道 Fg 水平较低的 AML 患者 OS 和 DFS 显著延长。但 Elmoamly 等^[9]则认为 Fg 与血液系统恶性肿瘤的预后无明显相关性。本研究中,我们的结论与 Berger 等^[8]一致,初治非 M3 型 AML 患者治疗前 Fg 水平升高的患者其 OS 和 DFS 均较 Fg 水平降低的患者明显缩短。此外,我们还发现 CR 患者的血浆 Fg 水平也显著低于未达 CR 的患者。以上结果均提示了血浆 Fg 水平可作为预测非 M3 型 AML 患者生存预后和治疗疗效的有效标志物。

血浆 Fg 水平升高与 AML 患者的 OS 和 DFS 缩短显著相关,可能是由于 Fg 促进肿瘤细胞增殖加速恶性肿瘤进展^[10-11]。在肿瘤微环境中,肿瘤发生和进展被认为与 Fg 依赖性炎症反应和肿瘤基质形成有关^[12]。转化生长因子-β、成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子和血小板衍生生长因子等均可直接结合 Fg。因此作为储存生长因子的载体,Fg 和纤维蛋白基质主要通过抑制细胞凋亡和促进血管生成来调节肿瘤细胞增殖^[13]。此外,Fg 可与血小板协同构建网络结构,捕获肿瘤细胞并使其能够逃避宿主免疫监视^[14-15]。Fg 作为重要的凝血因子,其水平升高可造成全身凝血和纤维蛋白溶解系统失衡,从而导致血液黏度增加和血小板聚集增加。此外,Fg 与嗜中性粒细胞表面上的特异性受体结合可促进白细胞聚集并促进白细胞与内皮细胞的粘附,导致小血管腔阻塞和血栓形成事件的发生率增加^[16]。而血栓形成与肿瘤的化疗反应率降低和预后不良密切相关。因此,Fg 在肿瘤的发生、发展中起到重要作用。

综上所述,本研究证实了初治非 M3 型 AML 患者的血浆 Fg 水平与生存预后的相关性。作为出凝血功能的常用指标,血浆 Fg 水平对非 M3 型 AML 患者的预后具有独立预测价值,并且血浆 Fg 水平也可有效预测 AML 患者诱导化疗的疗效。但由于本研究仅为单中心回顾性研究,因此仍需要多中心、大样本研究进一步证实本研究结论。

参考文献

- [1] Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373: 1136-1152.
- [2] Wang J, Ma Z, Wang Q, et al. Prognostic utility of six mutated genes for older patients with acute myeloid leukemia[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142: 1664-1670.
- [3] Remiker AS, Palumbo JS. Mechanisms coupling thrombin to metastasis and tumorigenesis[J]. *Thromb Res*, 2018, 164 Suppl 1: S29-S33.
- [4] Qi Q, Geng Y, Sun M, et al. Hyperfibrinogen is associated with the systemic inflammatory response and predicts poor prognosis in advanced pancreatic cancer[J]. *Pancreas*, 2015, 44: 977-982.
- [5] Tang LQ, Chen QY, Guo SS, et al. The impact of plasma Epstein-Barr virus DNA and fibrinogen on nasopharyngeal carcinoma prognosis: an observational study[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111: 1102-1111.
- [6] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes [J]. *Blood*, 2009, 114: 937-951.
- [7] Nielsen VG, Ward TD, Ford PM. Effects of cupric chloride on coagulation in human plasma: role of fibrinogen [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 46: 359-364.
- [8] Berger MD, Heini AD, Seipel K, et al. Increased fibrinogen levels at diagnosis are associated with adverse outcome in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Hematol Oncol*, 2016, 35: 789-796.
- [9] Elmoamly S, Afif A. Can biomarkers of coagulation, platelet activation, and inflammation predict mortality in patients with hematological malignancies? [J]. *Hematology*, 2017, 23: 89-95.
- [10] Steinbrecher KA, Horowitz NA, Blevins EA, et al. Colitis-associated cancer is dependent on the interplay between the hemostatic and inflammatory systems and supported by integrin alpha(M)beta(2) engagement of fibrinogen[J]. *Cancer Res*, 2010, 70: 2634-3643.
- [11] Shu YJ, Weng H, Bao RF, et al. Clinical and prognostic significance of preoperative plasma hyperfibrinogenemia in gallbladder cancer patients following surgical resection: a retrospective and in vitro study[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 566.
- [12] Matsumura Y. Cancer stromal targeting therapy[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2017, 137: 529-534.
- [13] Gligorijevic N, Minic S, Krizáková M, et al. Structural changes of fibrinogen as a consequence of cirrhosis [J]. *Thromb Res*, 2018, 166: 43-49.
- [14] Falanga A, Russo L, Milesi V, et al. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 118: 79-83.
- [15] Page MJ, Bester J, Pretorius E. Interleukin-12 and its procoagulant effect on erythrocytes, platelets and fibrinogen: the lesser known side of inflammation[J]. *Br J Haematol*, 2018, 180: 110-117.
- [16] Kerstin G, Susann E, Heinz W, et al. The coagulation factors fibrinogen, thrombin, and factor XII in inflammatory disorders—a systematic review[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1731.