

70 例肺癌并发深静脉血栓患者临床分析

王敬慧 张树才 高远 农靖颖

【摘要】目的 分析并发深静脉血栓的肺癌患者的临床特征、治疗情况,加深对此类患者的认识。方法 对 2002 年 10 月至 2009 年 3 月在我院住院的 70 例并发深静脉血栓肺癌患者的临床特征、实验室检查、治疗等情况进行回顾性分析。结果 70 例患者均为晚期。非小细胞肺癌 54 例(77.1%),小细胞肺癌 16 例(22.9%);腺癌 42 例(60%),鳞癌 8 例(11.4%),腺鳞癌 4 例(5.7%)。接受化疗患者 57 例(81.4%)。血栓发生的中位时间为确诊后 3 个月,下肢血栓占 47.1%,54.3%患者 D-二聚体增高。治疗后 79.3%血栓症状有好转。化疗是影响肺癌并发深静脉血栓患者生存的独立因素。结论 深静脉血栓在晚期、化疗、腺癌患者中常见,临床上应采取积极治疗措施。

【关键词】 肺肿瘤 深静脉血栓

Clinical analysis of 70 patients with lung cancer associated with deep venous thrombosis

WANG Jing-hui, ZHANG Shu-cai, GAO Yuan, et al

(Department of Medical Oncology, Beijing Chest Hospital, Beijing 101149)

【Abstract】 **Objective** To learn more about patients with lung cancer associated with deep vein thrombosis (DVT) by analyzing the clinical characteristics and treatment. **Methods** Seventy hospitalized lung cancer patients associated with DVT in our hospital from October 2002 to March 2009 were enrolled. Their clinical characteristics, laboratory tests and treatment were analyzed. **Results** Among 70 patients, patients with adenocarcinoma type accounted for 60%, in which 81.4% received chemotherapy, and 100% advanced stage patients received chemotherapy. The median time of occurrence of thrombosis was 3 months after diagnosis. DVT affected the lower limbs in 47.1% of cases. 54.3% patients had elevated D-dimer level. 79.3% patients' symptoms of thrombosis had been relieved after treatment. Chemotherapy was an independent factor for survival. **Conclusions** Deep vein thrombosis is common in patients in advanced cancer, who received chemotherapy and with adenocarcinoma. Aggressive treatment should be given to these patients.

【Key words】 Lung neoplasma Deep vein thrombosis (DVT)

1865 年 Trousseau 首次提出血栓是癌症的并发症,二者共病被称为 Trousseau 综合征。20 世纪 90 年代后期癌症患者的静脉血栓症发生率明显增多,文献报道癌症患者发生静脉血栓的危险增加 4~6 倍^[1]。肺、前列腺、乳腺及结直肠肿瘤是最常合并深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)的肿瘤,占有 DVT 患者的 10%~15%,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者 DVT 的发病率为 13.6%^[2]。血栓给癌症患者带来许多不利的影响,需要长期抗凝,伴随出血并发症,生活质量及生存均受到影响。我们对 2002 年 10 月至 2009 年 3 月期间在我院住院并发 DVT 的肺癌患者的临床资料进行回顾性分析,报告如下。

对象与方法

一、一般资料

本组 70 例,全部肺癌患者经组织学或细胞学证实, DVT 经血管彩色多普勒超声确诊,有随访记录。男 47 例(67.1%),女 23 例(32.9%);年龄 25~76 岁,中位年龄 55 岁。NSCLC 54 例(77.1%),小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)16 例(22.9%);腺癌 42 例(60.0%),鳞癌 8 例(11.4%),腺鳞癌 4 例(5.7%);B 期 10 例,期 44 例;SCLC 患者均为广泛期;中位 PS 评分为 2(ECOG);14 例合并上腔静脉压迫综合征患者中 NSCLC 5 例, SCLC 9 例;伴慢性合并症 30 例(42.9%),分别为高血压 10 例,2 型糖

尿病 5 例,慢性肺部疾病 4 例,脑梗死 3 例,冠心病 2 例,其他 6 例。57 例(81.4%)患者接受化疗,其中 1 例同时接受抗血管生成药物治疗;全组无手术治疗病例。肺癌组织学分型和分期分别参照 1999 年 WHO 肿瘤组织学分型国际标准和 1997 年国际抗癌联盟肺癌分期标准。

二、方法

对患者血栓发生的中位时间及血栓部位进行统计分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法。

三、统计学方法

应用 SPSS10.0 统计软件,组间生存差异分析采用 log-rank 检验,多种因素对预后的影响采用 Cox's 比例风险回归模型分析。

结 果

一、血栓发生的中位时间

血栓发生于确诊后 0.3~29 个月,中位时间为确诊后 3 个月;距化疗时间为 0.3~4 个月,中位时间为 1 个月。61 例(87.1%)患者 DVT 发生在第 1 年内,7 例(10.0%)发生在第 2 年内,2 例(2.9%)发生在第 3 年内。

二、血栓部位

右上肢 10 例(14.3%),左上肢 9 例(12.9%),右颈内静脉 8 例(11.4%),右颈内静脉及右上肢 1 例(1.4%),右下肢 11 例(15.7%),左下肢 19 例(27.1%),左颈内静脉 6 例(8.6%),双颈内静脉 3 例(4.3%),双下肢 3 例(4.3%)。其中中心静脉导管相关血栓 11 例,10 例为上肢外周置入中心静脉导管(peripherally inserted central catheter, PICC)相关静脉血栓,1 例与股静脉置管有关。

三、实验室检查结果

发生 DVT 前,5 例(7.1%)血小板增高,27 例(38.6%)白蛋白减低,21 例(30.0%)纤维蛋白原增高,38 例(54.3%)D-二聚体增高,2 例(2.9%)国际标准化比值减低。

四、治疗

7 例接受华法林治疗,20 例接受华法林联合低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)治疗,5 例接受尿激酶和 LMWH 治疗,26 例单用 LMWH 治疗,12 例未治疗。58 例治疗患者中 46 例(79.3%)血栓症状好转,中位好转时间为 7d。1 例接受华法林治疗患者出现咯血,其余患者无出血并

发症。

五、预后

NSCLC 患者中位生存期(median survival time, MST)为 11 个月, SCLC 患者 MST 为 12 个月。log-rank 分析显示,患者在不同性别、病理类型、有无合并症、白蛋白水平、血栓发生时间(3 个月为分界点)间的生存期均无显著性差异,接受化疗、D-二聚体正常患者的生存期显著延长,有显著性差异。经 Cox's 比例风险回归模型分析,化疗是影响肺癌并发 DVT 患者生存的独立因素(图 1、2)。

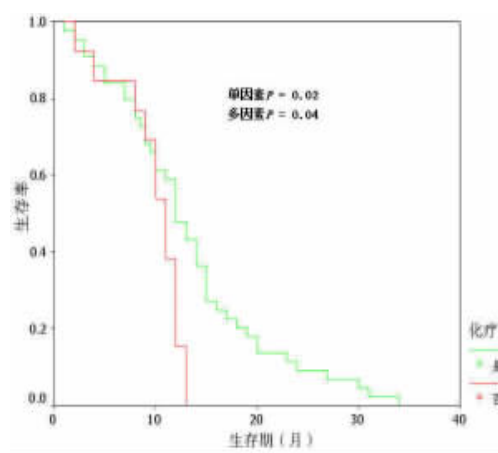


图 1 化疗与患者生存的关系

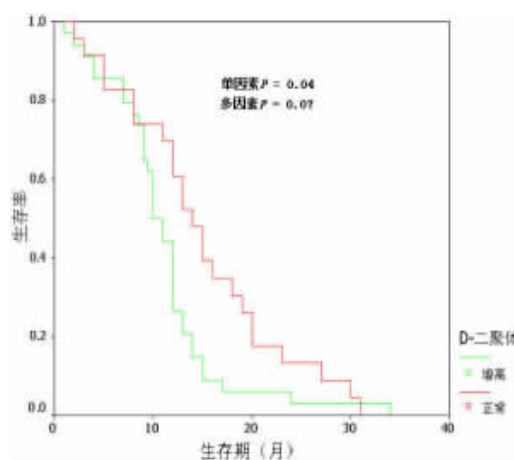


图 2 D-二聚体与患者生存的关系

讨 论

本组 81.4% 的患者接受化疗,血栓距化疗的中位时间为 1 个月。文献报道化疗患者血栓发生率高,比普通人群增加 2~6 倍,化疗是肺癌患者发生血栓的独立因素^[3]。有文献报道化疗停止 2 个月后,静脉血栓的危险性仍较高^[4]。化疗促进静脉血栓形成的原

因为,受损的肿瘤细胞释放促凝血因子、细胞因子,化疗也可损伤血管内皮。此外,化疗药物的肝毒性可导致正常抗凝物质生成减少^[5]。本组 70 例患者中 NSCLC 占 77.1%,与 Tesselaar 和 Osanto^[3]报道 NSCLC 患者发生静脉血栓较常见一致。本组 60%并发血栓患者的病理类型是腺癌,是鳞癌的 5.3 倍,是 SCLC 的 2.6 倍。有作者报道肺腺癌患者发生 DVT 是鳞癌的 3 倍,腺癌是肺癌患者发生血栓的独立危险因素。肺腺癌发生静脉血栓的机率高与肿瘤产生的黏液可能导致促凝血因子分泌增加有关^[6]。本组患者均为晚期,研究显示肺癌分期中的晚期是血栓发生很强的独立预测因素之一,分期越晚的患者血栓发生率越高,有远处转移的 NSCLC 患者血栓发生率比病变局限患者高出 4 倍^[6]。这与晚期患者肿瘤负荷重、促凝血因子分泌增加、比病变局限患者处于更高凝的状态有关,也与晚期患者 PS 评分差、卧床、常合并低蛋白血症等有关^[5]。本组 42.9%的患者存在合并症,提示合并症可能使肺癌患者静脉血栓发生的危险增高。Chew 等^[6]报道,肺癌患者合并症越多,发生血栓的危险越高。

本组患者发生血栓的中位时间是确诊后 3 个月,发生在第 1、2 年内分别为 87.1%、10.0%。Blom 等^[7]也报告患者确诊后的最初时间内静脉血栓危险性高,肿瘤确诊后 3 个月内发生静脉血栓的危险最高,确诊后 6 个月内血栓发生率是其他时间的 4 倍。

本组患者 DVT 多发生在下肢,其次是上肢及颈内静脉。Di Micco 等^[8]报道,肺癌患者发生静脉血栓的部位为下肢 88%、上肢 9%、颈静脉 3%。上肢深静脉(颈、上肢、上胸腔)血栓逐渐增多,发生率约占全部 DVT 的 4%,除了局部或远处恶性肿瘤是其重要的病因外,中心静脉导管的使用是最常见的诱发因素。本组 10 例上肢 DVT 患者与 PICC 置入有关,置入的 PICC 损伤血管,增加血流阻力,血流减慢,血栓易于形成。本组患者颈内静脉血栓与合并纵隔淋巴结多发转移和(或)上腔静脉压迫造成局部血液回流障碍,同时伴肿瘤的高凝状态有关,尤其在 SCLC 患者中多见。

从本组患者的实验室检查发现 D-二聚体增高和低蛋白血症较多见,提示 D-二聚体增高和低蛋白血症的患者可能易并发 DVT。有报道几种生物标志可能预测静脉血栓的发生,化疗前血小板升高(计数 $\geq 350\ 000/\text{mm}^3$)患者静脉血栓发生率为 4%,显著高于化疗前血小板计数 $<200\ 000/\text{mm}^3$ 的患者

(1.25%)。组织因子是凝血级联反应的启动物质,可能在肺癌细胞中过表达^[3]。P-selection 可能也与静脉血栓相关,D-二聚体和 C 反应蛋白可能有预测血栓发生的作用,动态监测 D-二聚体水平的意义更大^[9]。

本组 79.3%患者经抗凝和(或)溶栓后症状好转,本研究为回顾性分析,例数有限,治疗方法不很统一,故对治疗的指导意义不大。Akl 等^[10]总结 LMWH 与华法林长期治疗合并血栓的肿瘤患者,二者在患者生存上无显著性差异,但 LMWH 在降低患者再次发生血栓的机率方面显著优于华法林;二者在出血和血小板减少上无显著性差异。LMWH 不需实验室监测,安全有效,但合并严重肾功能不全患者不适合采用 LMWH 治疗,可选择普通肝素作为初始治疗、华法林作为长期治疗,但这两种药物需要密切监测凝血功能等指标。

Tagalakakis 等^[2]报道合并 DVT 癌症患者的病死率是无血栓患者的 4~6 倍,生存期也比无血栓的癌症患者低 2~3 倍。本组发生血栓的肺癌患者生存期并未缩短,与本组患者大多经积极抗凝或溶栓治疗好转并接受化疗有关,化疗能改善晚期肺癌患者的预后。临床上应重视肺癌患者易并发 DVT 的危险,避免漏诊,积极治疗,改善患者的预后。

参 考 文 献

- [1] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*, 2000, 160: 809-815.
- [2] Tagalakakis V, Levi D, Agulnik JS, et al. High risk of deep vein thrombosis in patients with non-small cell lung cancer: a cohort study of 493 patients. *J Thorac Oncol*, 2007, 2: 729-734.
- [3] Tesselaar ME, Osanto S. Risk of venous thromboembolism in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med*, 2007, 13: 362-367.
- [4] Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*, 2006, 4: 529-535.
- [5] Donati MB, Falanga A. Pathogenetic mechanisms of thrombosis in malignancy. *Acta Haematol*, 2001, 106: 18-24.
- [6] Chew HK, Davies AM, Wun T, et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost*, 2008, 6: 601-608.
- [7] Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*, 2005, 293: 715-722.
- [8] Di Micco P, Coppola L, Diadema MR, et al. Internal jugular vein thrombosis as first sign of metastatic lung cancer. *Tu-*

mori,2003,89:448-451.

- [9] Sallah S, Husain A, Sigounas V, et al. Plasma coagulation markers in patients with solid tumors and venous thromboembolic disease receiving oral anticoagulation therapy. Clin Cancer Res,2004, 10:7238-7243.
- [10] Akl EA, Barba M, Rohilla S, et al. Low-molecular-weight hep-

arins are superior to vitamin K antagonists for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a cochrane systematic review. J Exp Clin Cancer Res,2008,27:21.

(收稿:2009-08-21)

• 临床经验交流 •

重型颅脑损伤术后上消化道出血的处理

王刚 田力学 张红兵

重型颅脑损伤术后并发症直接影响患者预后,上消化道出血是常见而且严重的并发症之一,病死率高。现将 2003 年 1 月至 2009 年 5 月我院抢救治疗的 182 例颅脑损伤术后并发上消化道出血患者的临床资料进行回顾分析,报告如下。

临床资料

1. 一般资料:本组 182 例,男 108 例,女 74 例;年龄 1~76 岁,平均 40.5 岁。致伤原因:车祸伤 113 例,摔伤 23 例,坠落伤 22 例,打击伤 24 例。入院时 GCS 评分 3~5 分者 46 例,6~8 分者 136 例。入院时根据头颅 CT 和手术诊断:脑干及下丘脑损伤 52 例,硬膜外血肿 45 例,脑挫裂伤硬膜下血肿 108 例,脑内血肿 15 例,广泛脑挫裂伤 32 例。

上消化道出血诊断标准:患者呕吐或胃肠减压抽出血红色或咖啡色液体,大便呈黑色柏油样,便或胃液潜血阳性均可确诊。本组患者颅脑损伤以前有消化道溃疡或出血史者 18 例,呕吐咖啡色液体 52 例,经胃管抽吸出血性胃液 108 例,均有不同程度的黑便或便潜血阳性。

2. 治疗方法:本组患者均行开颅手术治疗,术后除常规给予脱水、抗生素、维持水电平衡、支持、对症治疗外,静脉给予甲氧咪呱 0.4g,2 次/d。诊断合并消化道出血后采取:①静注洛赛克 40mg 2 次/d,连续 7~10d;②冰冻盐水 100ml+云南白药 1g 胃管内注入保留 1h,4 次/d;③加强肠外营养,保证有足够的

热量供给,避免负氮平衡,必要时给予输血治疗。

3. 治疗结果:122 例止血效果满意,60 例颅脑损伤严重、多发伤加之反复消化道出血者死亡。GCS 评分 3~5 分者死亡 38 例,病死率为 82.6%;GCS 评分 6~8 分者死亡 22 例,病死率为 16.2%。

讨 论

重型颅脑损伤术后合并上消化道出血的患者病情均比较危重,预后较差。分析其发生机制与以下几种因素有关:①重型颅脑损伤颅内压升高,脑组织移位,内脏调节中枢受到刺激或破坏,自主神经功能紊乱,内分泌失调,体内儿茶酚胺类物质、糖皮质激素及胃泌素增高,导致胃肠黏膜缺血、胃酸增加、黏膜屏障破坏,最终致胃黏膜糜烂溃疡出血^[1]。②重型颅脑损伤脑疝形成常合并昏迷、高热、低血容量性休克、泌尿系或呼吸道感染、电解质紊乱等多种不良因素,在这些因素作用下胃的防御机制减弱,损伤因子增多,从而诱发或加重胃肠黏膜糜烂、消化道溃疡出血。③糖皮质激素抑制前列腺素的合成,促进胃酸分泌,抑制蛋白合成,阻碍胃肠上皮细胞的更新,促使消化道溃疡的发生。④重型颅脑损伤患者的凝血机制障碍是合并消化道出血的重要内在因素^[2]。⑤脑中线深部及丘脑或脑干部位损伤使胃排空明显延缓,胃内容物滞留,胃酸分泌增加。

(下转第 876 页)