

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.23.007

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201116.1138.012.html\(2020-11-16\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201116.1138.012.html(2020-11-16))

## 恶性肿瘤并发静脉血栓栓塞症的特点分析\*

何丽丽,曹国磊,董春岚,罗琴<sup>△</sup>

(新疆医科大学第三临床医学院呼吸神经内科,乌鲁木齐 830011)

**[摘要]** **目的** 分析恶性肿瘤患者并发静脉血栓栓塞症(VTE)的临床特点。**方法** 以新疆医科大学第三临床医学院 2009 年 1 月至 2018 年 1 月所有恶性肿瘤患者为研究对象,观察其中 VTE 发生率,分析基本信息、原发肿瘤部位、分期及分化、病理类型、预防性抗凝措施和预后等临床信息。**结果** 恶性肿瘤患者 VTE 发病率逐年升高,VTE 多见于高龄、肺癌、泌尿系恶性肿瘤和血液系统恶性肿瘤;VTE 组未接受预防性抗凝措施比例明显高于非 VTE 组,而非 VTE 组机械预防、联合预防措施比例明显高于 VTE 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );明确诊断 VTE 后 3、6、9、12 个月的累计病死率分别为 45.6%、62.3%、79.4%、83.3%。至随访结束,VTE 患者中位生存时间为 36 个月,死亡原因主要是肿瘤进展(77.7%)和血栓栓塞(11.0%);正规抗凝治疗能降低 VTE 复发率( $P < 0.05$ )。**结论** 恶性肿瘤并发 VTE 严重影响患者预后,应提高警惕。

**[关键词]** 肿瘤;静脉血栓栓塞;临床特征;病理学,临床**[中图分类号]** R730.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)23-3893-04

## Characteristics of malignant tumor-related venous thromboembolism\*

HE Lili, CAO Guolei, DONG Chunlan, LUO Qin<sup>△</sup>

(Department of Integrated Internal Medicine, the Third Clinical Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the clinical characteristics of malignant tumor complicated with venous thromboembolism. **Methods** Patients with malignant tumor in the hospital from January 2009 to January 2018 were selected as research objects. The incidence of VTE was observed, general information, primary tumor site, stage and differentiation, pathological type, preventive anticoagulation measures, prognosis and others were analyzed. **Results** The incidence of VTE in patients with malignant tumors increased year by year. VTE is more common in advanced age, lung cancer, urinary tract malignancy tumors and hematological malignancy tumors. The proportion of no prophylactic anticoagulant measures in the VTE group was significantly higher than that in the non-VTE group, while the proportion of mechanical prophylaxis and combined prophylactic measures in the non-VTE group was significantly higher than that in the VTE group ( $P < 0.05$ ). The cumulative fatality rate of 3, 6, 9 and 12 months after VTE was clearly diagnosed was 45.6%, 62.3%, 79.4%, and 83.3%, respectively. At the end of follow-up, the median survival time for VTE patients was 36 months. The main causes of death were tumor progression (77.7%) and thromboembolism (11.0%). Regular anticoagulation therapy can reduce the recurrence rate of VTE ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Malignant tumor complicated with VTE seriously affects the prognosis of patients, and should be vigilant.

**[Key words]** neoplasms; venous thromboembolism; clinical features; pathology, clinical

静脉血栓栓塞症(VTE)包括肺栓塞(PE)及深静脉血栓形成(DVT),是一种高度流行的潜在致命疾病,其较高的发病率及病死率也加重了医疗保健的疾病负担<sup>[1]</sup>。VTE 有多种危险因素,但与癌症关系更

为密切,癌症占有所有 VTE 事件病例的近五分之一。当前研究显示癌症患者中 VTE 的年发病率为 0.5%,而一般人群仅为 0.1%<sup>[2]</sup>。恶性肿瘤相关性静脉血栓栓塞症(CAT)相较于 VTE,发病机制更为复杂,复发

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81760014);自治区科技援疆项目(2019E0281);天山青年计划项目(2018Q048)。 作者简介:何丽丽(1993—),在读硕士,主要从事恶性肿瘤及其并发症研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:1046258997@qq.com。

率也更高,严重影响恶性肿瘤患者的正常治疗,并且对预后及生存期有明显的影 响。近年来,随着诊疗手段及诊疗意识的提高,恶性肿瘤发病率逐年升高,临床医师亦应提升对于恶性肿瘤患者 VTE 的预防意识。因此,本研究通过回顾性分析新疆医科大学第三临床医学院 2009 年 1 月至 2018 年 1 月恶性肿瘤患者 VTE 发病情况及临床特点,从而提高临床医师对于恶性肿瘤患者并发 VTE 的防范意识。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

2009 年 1 月至 2018 年 1 月本院共收治恶性肿瘤患者 91 019 例,其中并发 VTE 患者 2 363 例,按照有无并发 VTE 分为 VTE 组和非 VTE 组。PE 事件经 CT 肺动脉造影证实,诊断参照 2015 年《急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识》<sup>[3]</sup>。DVT 事件由静脉超声或增强 CT 证实,诊断参照美国胸科医师学会关于《DVT 的诊断治疗》第 9 版指南<sup>[4]</sup>。所有患者均具有完整的病历资料,并签署知情同意书,符合新疆医科大学第三临床医学院(附属肿瘤医院)医学伦理原则(2019BC007)。

### 1.2 方法

搜集患者基本信息、原发肿瘤部位、分期及分化、病理类型、预防性抗凝措施和预后等临床资料。通过电话及门诊随访,随访终点为全因死亡,统计生存时间。生存时间是从患者确诊到死亡或失访或随访结束时仍存活。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验;计数资料以百分比表示,采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 恶性肿瘤患者 VTE 发病情况

2009 年 1 月至 2018 年 1 月本院收治恶性肿瘤患者人数总体呈上升趋势,VTE 发病率亦总体上升,至 2018 年 1 月 VTE 在恶性肿瘤患者中的发病率到达最高水平,见图 1。

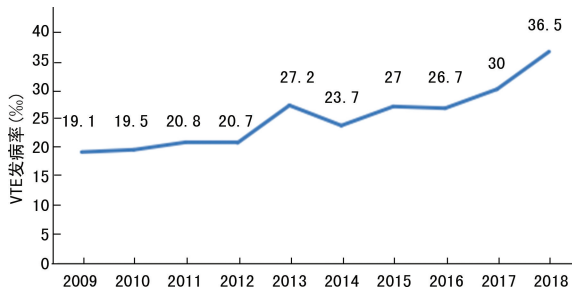


图 1 恶性肿瘤患者 VTE 发病率变化趋势

### 2.2 两组肿瘤类型比较

VTE 组多见于高龄、肺癌、泌尿系恶性肿瘤和血

液系统恶性肿瘤患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而头颈部及乳腺恶性肿瘤的 VTE 发病率明显低于非 VTE 组( $P < 0.05$ ),见表 1。并发 VTE 的中 1 797 例患者有明确的 TNM 分期,1 423 例 III ~ IV 期,374 例 I ~ II 期;1 236 例患者有明确的病理组织分化程度,中低及低分化程度 1 030 例,中高、高分化程度 206 例;879 例病理类型为腺癌。

表 1 两组一般情况及原发肿瘤部位比较

项目	VTE 组 ( $n=2\ 363$ )	非 VTE 组 ( $n=88\ 656$ )	$P$
性别[ $n(\%)$ ]			0.477
男	989(41.9)	42 289(47.7)	
女	1 374(58.1)	46 367(52.3)	
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	66.43 $\pm$ 11.41	58.21 $\pm$ 12.58	0.040
肿瘤类型[ $n(\%)$ ]			
肺癌	374(15.8)	10 727(12.1)	<0.001
消化道恶性肿瘤	321(13.6)	18 440(20.8)	0.061
泌尿系恶性肿瘤	299(12.7)	2 660(3.0)	<0.001
妇科恶性肿瘤	361(15.3)	14 185(16.0)	0.721
肝胆恶性肿瘤	224(9.5)	4 610(5.2)	0.045
乳腺恶性肿瘤	253(10.8)	14 451(16.3)	0.032
血液系统恶性肿瘤	104(4.4)	1 596(1.8)	<0.001
头颈恶性肿瘤	34(1.4)	11 880(13.4)	<0.001
原发部位不明确	161(6.8)	4 433(5.0)	0.816
其他恶性肿瘤	205(8.7)	3 724(4.2)	0.081
胰腺恶性肿瘤	27(1.1)	1 950(2.2)	0.584

### 2.3 两组预防性抗凝措施比较

VTE 组未接受预防性抗凝措施比例明显高于非 VTE 组,而非 VTE 组机械预防、联合预防措施比例明显高于 VTE 组,见表 2。

表 2 VTE 组与非 VTE 组预防性抗凝措施比较[ $n(\%)$ ]

项目	VTE 组( $n=2\ 363$ )	非 VTE 组( $n=88\ 656$ )	$P$
未接受预防	1 165(49.3)	34 044(38.4)	<0.001
仅机械预防	794(33.6)	40 073(45.2)	<0.001
仅药物预防	312(13.2)	5 763(6.5)	<0.001
联合预防	92(3.9)	8 776(9.9)	<0.001

### 2.4 两组预后比较

直至随访结束,并发 VTE 患者中共有 997 例死亡,1 110 例存活,256 例失访。VTE 组中位生存时间 36.0 个月,非 VTE 组中位生存时间 76.0 个月。并发 VTE 的死亡患者中,死于肿瘤进展 775 例(77.7%),因血栓栓塞导致死亡 109 例(11.0%),其他原因死亡 113 例(11.3%)。138 例患者在诊断 VTE 后 30 d 内死亡,占全部死亡患者的 13.8%,3、6、9 和 12 个月累

计病死率分别为 45.6%、62.3%、79.4%、83.3%。VTE 组中行正规抗凝治疗的患者 VTE 复发率明显低于未行正规抗凝治疗的患者 ( $P < 0.001$ ), 见表 3。

表 3 VTE 组中规范抗凝与非规范抗凝预后比较

预后	正规抗凝( $n=1\ 099$ )	非正规抗凝( $n=1\ 264$ )
VTE 好转	904	796
VTE 复发	195	468

### 3 讨 论

VTE 是一种高度流行的潜在致命疾病, 每年在全球造成 300 万人死亡<sup>[5]</sup>, 是癌症患者第二大死因, 仅次于癌症本身。与健康人相比, 恶性肿瘤患者 VTE 的发病率高 4~7 倍, 动脉血栓栓塞事件(如心肌梗死和中风)的发生率增加 2 倍<sup>[6]</sup>, 在某些亚组(如特定的癌症原发部位)中, VTE 发病率可能增加到 28 倍<sup>[7]</sup>。本院 2009 年 1 月至 2018 年 1 月恶性肿瘤患者 VTE 的发病率为 2.60% (2 363/91 019), 较 4%~20% 比例小, 可能与亚洲人为 VTE 低危人群, VTE 风险较欧美人低相关<sup>[8]</sup>。通常, 对恶性肿瘤患者 VTE 的治疗方法类似于其他患者人群。但是, 癌症患者发生 VTE 的风险更大, 危险因素更多, 且 VTE 复发及导致死亡的风险更大。因此, CAT 具有一些独特之处, 使之与其他 VTE 区别开来。

血栓形成是由多种因素(如组织因素, 凝血异常, 活化的血小板和内皮细胞功能障碍)的复杂相互作用导致的。而 CAT 机制更为复杂, 形成过程不同于非癌症人群, 其亦对癌症的扩散和发展有影响。癌细胞可以通过几种不同的途径破坏止血平衡, 包括产生促凝剂, 纤溶前、蛋白水解和前聚集活性, 表达介导与宿主血管和血细胞直接相互作用的黏附分子, 以及分泌促炎和促血管生成组织因子。癌细胞产生的组织因子被认为是引发 CAT 凝血反应的起点<sup>[9]</sup>。组织因子激活因子 VII, 且因子之间形成 VII 和组织因子复合物。组织因子复合物促进 X 因子的活化, 导致形成因子 Xa, 同时激活内外源凝血途径。肿瘤细胞促进凝血激活形成血栓, 而凝血激活促进肿瘤发展、转移。凝血异常和血栓形成可能在癌细胞的转移和增殖中起重要的作用, 因此, CAT 与恶性肿瘤关联密切。

不同类型的癌症中 VTE 的发生率不同<sup>[10-11]</sup>, 并且癌症的类型和诊断时间对 CAT 发展至关重要。根据 VTE 风险, 癌症类型可大致分为 3 类: 高风险(胰腺、卵巢、脑、胃、妇科和血液学), 中度风险(结肠和肺)和低度风险(乳房和前列腺)<sup>[12]</sup>。本研究显示, VTE 更好发于肺癌、血液系统恶性肿瘤、泌尿系统恶性肿瘤, 与文献研究基本一致<sup>[3]</sup>, 符合 VTE 癌症风险分类。肿瘤与 VTE 发生、发展关系密切, 相互促进、相互发展, 因此, 肿瘤分期及是否处于活动期也对

VTE 的形成有重要影响。有研究显示, 活动性癌症占 VTE 总发病率的 20%<sup>[13]</sup>, 并且 III~IV 期患者 VTE 风险明显较 I~II 期患者高<sup>[14]</sup>, 并且与局部疾病患者相比, 区域性和远距离患者的 VTE 风险明显更高。其次, VTE 多见高龄、腺癌及低分化癌患者, 并被明确证实为 VTE 的独立危险因素<sup>[14]</sup>。

VTE 预防性抗凝措施包括机械预防、药物预防、联合预防, 均能有效减少 VTE 事件的发生率, 提示预防性抗凝治疗措施对于恶性肿瘤患者的 VTE 预防至关重要。药物及机械联合预防措施对 VTE 预防最为有效<sup>[15]</sup>, 但仍需根据个体化原则制订预防性抗凝治疗方案。已并发 VTE 的恶性肿瘤患者, 行正规抗凝治疗措施能降低 VTE 复发率。对于已并发 VTE 的患者应加强 VTE 相关知识宣教, 并尽量选择便于执行的抗凝方案, 加强患者依从性, 避免因依从性差引起 VTE 复发。

并发 VTE 的恶性肿瘤患者病死率明显升高, 较未并发 VTE 的患者生存期明显缩短<sup>[15]</sup>。本研究中, VTE 组中位生存时间为 36 个月, 非 VTE 组中位生存时间为 76 个月, 本研究未并发 VTE 患者的中位生存时间较长<sup>[15]</sup>, 考虑可能与种族差异、原发肿瘤部位、分期、患者基础情况不同相关, 具体细节尚待进一步探究。恶性肿瘤明确诊断 VTE 第 3、6、9 和 12 个月, 累计病死率分别为 45.6%、62.3%、79.4%、83.3%, 主要死亡原因为肿瘤进展(77.7%)和血栓栓塞(11.0%), 诊断 VTE 的前 3 个月病死率最高, 因此在此时间段内应着重加强患者凝血功能的监测及血栓状态评价。而恶性肿瘤患者亦可能因治疗、肿瘤本身等原因导致出血风险增高, 应正确评估出血及凝血风险, 适当采取治疗措施。对于未发生血栓事件的患者也应警惕 VTE, 对于高危患者应及早采取预防措施, 尽可能避免 VTE 以改善患者预后。

恶性肿瘤与 VTE 关系密切, 且 CAT 发病因素较 VTE 更为复杂。本院恶性肿瘤 VTE 发病率 10 年来整体呈上升趋势, 并好发于高龄、肺癌、泌尿系统恶性肿瘤、血液系统恶性肿瘤, 腺癌、低分化类型癌症患者更容易发生 VTE, 对于此类患者, 临床上应提高警惕, 并及时采取预防性抗凝治疗措施。恶性肿瘤并发 VTE 患者死亡高发时间段为诊断 VTE 后的前 3 个月, 尤其是诊断 VTE 的前 30 d。因此对于恶性肿瘤患者应加强 VTE 防范意识, 对于已并发 VTE 的患者应加强宣教, 增强患者依从性, 争取对 VTE 做到提前预防、早期诊断、正规治疗, 以改善患者预后。

### 参考文献

[1] CHEN Y, LUO H. The specialty of pulmonary

- vascular medicine in China: Peking University's emerging discipline[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2019, 9(1): 82-88.
- [2] ELYAMANY G, ALZHRANI A M, BUKHARY E. Cancer-associated thrombosis: an overview[J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2014, 8: 129-137.
- [3] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(3): 197-211.
- [4] BATES S M, JAESCHKE R, STEVENS S M, et al. Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e351-418.
- [5] FERNANDES C J, JARDIM C V, ALVES J L, et al. Reperfusion in acute pulmonary thromboembolism[J]. *J Bras Pneumol*, 2018, 44: 237-243.
- [6] NAVI B B, REINER A S, KAMEL H, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(8): 926-938.
- [7] KHORANA A A, CONNOLLY G C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(29): 4839-4847.
- [8] JEONG J, JEONG M J, CHOI K, et al. Clinical outcomes of comorbid cancer patients with venous thromboembolism: a retrospective, single-center study in Korea[J]. *Medicine*, 2019, 98(37): e17181.
- [9] MUKAI M, OKA T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis[J]. *J Cardiol*, 2018, 72(2): 89-93.
- [10] FERNANDES C J C S. Evolution in the management of non-small cell lung cancer in Brazil[J]. *J Bras Pneumol*, 2017, 43(6): 403-404.
- [11] GADE I L, BRÆKKAN S K, NÆSS I A, et al. The impact of initial cancer stage on the incidence of venous thromboembolism: the scandinavian thrombosis and cancer (STAC) cohort[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(8): 1567-1575.
- [12] KHORANA A A, KUDERER N M, CULAKOVA E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis[J]. *Blood*, 2008, 111(10): 4902-4907.
- [13] HEIT J A, SPENCER F A, WHITE R H. The epidemiology of venous thromboembolism[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41(1): 3-14.
- [14] JUNJUN L, PEI W, YING Y, et al. Prognosis and risk factors in older patients with lung cancer and pulmonary embolism: a propensity score matching analysis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1272.
- [15] MAGID A. Cancer-associated thrombosis: clinical presentation and survival[J]. *Cancer Manag Res*, 2013, 5: 165-178.

(收稿日期: 2020-02-26 修回日期: 2020-09-01)

(上接第 3892 页)

- [19] MIYAWAKI Y, SHIMIZU Y, SETO N. Classification of support needs for elderly outpatients with diabetes who live alone[J]. *Can J Diabetes*, 2016, 40(1): 43-49.
- [20] JIANG Y, WANG X, XIA L, et al. A cohort study of diabetic patients and diabetic foot ulceration patients in China[J]. *Wound Repair Regen*, 2015, 23(2): 222-230.
- [21] CHAPMAN Z, SHUTTLEWORTH C M, HUBER J W. High levels of anxiety and depression in diabetic patients with charcot foot[J]. *J Foot Ankle Res*, 2014, 7: 22.
- [22] CREWS R T, SCHNEIDER K L, YALLA S V, et al. Physiological and psychological challenges of increasing physical activity and exercise in patients at risk of diabetic foot ulcers: a critical review[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(8): 791-804.

(收稿日期: 2020-02-20 修回日期: 2020-07-21)