

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2022.05.009

43 例以血栓形成为首发表现的恶性肿瘤临床回顾

王伟仙¹ 周樊华² 杨盛力³ 黄早早^{4△}

华中科技大学同济医学院附属协和医院¹感染科,²中医科,³肿瘤中心,武汉 430022

⁴华中科技大学同济医学院附属梨园医院杨春湖社区卫生服务中心,武汉 430077

摘要 **目的** 分析以血栓形成为早期临床表现的恶性肿瘤临床特点,以期提高临床医师对恶性肿瘤的早期诊断与治疗能力。**方法** 回顾性分析 854 例肿瘤合并血栓的住院患者,筛选出 43 例血栓确诊早于肿瘤的患者,根据血栓的流行病学及危险因素分析,选取相关临床指标,对这部分患者进行分层分析。另外将 43 例患者列入 A 组(即以血栓为首发症状的肿瘤患者),另将 811 例患者列入 B 组(即肿瘤合并血栓患者),分析比较 2 组患者基线特征及实验室检查等方面的数据。**结果** A 组患者(43 例)经病理学确诊为恶性肿瘤。其中 40~60 岁占 53.5%,肺癌为例数最多的瘤种,为 20 例(46.5%);43 例患者中,Ⅳ期患者超过半数,为 31 例(72.1%);病理类型以腺癌为主,肿瘤确诊时间大多是在确诊血栓 1 个月内。60.5% 患者均为多个部位血栓形成,其中,下肢部位血栓发生率最高,为 20.9%。数据分析结果显示,A 组患者的红细胞、血小板、D-二聚体高于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 临床上如遇不明原因的静脉血栓形成患者,尤其是年龄 40~60 岁,多个部位血栓形成,且红细胞、血小板、D-二聚体水平明显增高者,应高度警惕恶性肿瘤的可能性,可考虑进行肿瘤筛查。

关键词 恶性肿瘤;静脉血栓;久病必瘀

中图分类号 R730.4 **文献标志码** A

中医基础理论认为,血液周流不息地循行于脉中,灌溉五脏六腑,濡养四肢百骸,为机体提供营养并进行物质交换。“瘀”,《说文》云:“积血也。”《金匱要略》中首次将“瘀血”作为单独病证进行辨治。《血证论》中提出:“其离经而未吐出者,是为瘀血。”中医学的“血瘀证”多指血液流通不畅,停滞瘀结,或血离经脉等一系列复杂的临床证候,且素有“怪病多瘀”的观点。中医认为,恶性肿瘤的产生与正气不足有关,还与气滞、血瘀、痰凝等病理因素有关^[1-2]。基于当前血栓栓塞与恶性肿瘤的发生关系这一研究热点^[3],本研究回顾性分析血栓发生早于肿瘤的患者各项基线特征及实验室检查结果,旨在帮助临床医师早期识别血栓患者的肿瘤风险、提高对恶性肿瘤的早期诊断与治疗能力,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究回顾性分析了 2008 年 1 月 1 日—2021 年 12 月 31 日华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心收治的 854 例肿瘤合并血栓的住院患者临床资料,筛选出 43 例血栓确诊早于肿瘤的患者,根据血

栓的流行病学及危险因素分析,选取相关临床指标,对这部分患者进行分层分析。另外将 43 例患者列入 A 组(即以血栓为首发症状的肿瘤患者),另将 811 例患者列入 B 组(即肿瘤合并血栓患者),比较 2 组患者基线特征及实验室检查等数据资料。所有患者的血栓均由 B 超或 CTA 确诊。所有患者的肿瘤均为病理确诊,其中既往有血栓史的有 1 例,下肢静脉曲张史 1 例,既往手术史 1 例,有 7 例伴有合并症,其中 4 例伴有心血管疾病,1 例伴有呼吸系统疾病,2 例伴有血液系统疾病。

1.2 统计学方法

首先使用人口统计学方法对患者信息进行描述性统计分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用卡方检验或 Fisher 检验比较分类变量之间的统计差异;以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般人口学信息分析

43 例血栓形成时间早于肿瘤确诊时间的患者中,女性 23 例(53.5%),男性 20 例(46.5%)。平均年龄为 53 岁,20~39 岁 4 例,占 9.3%;40~60 岁 23 例,占 53.5%;

△通信作者,Corresponding author,E-mail:huangzaozao1986@163.com

61~80 岁 15 例,占 34.9%;>80 岁仅 1 例(2.3%)。卡氏功能状态(Karnofsky performance status,KPS)评分方面,80 分的患者 15 例,占 34.9%;90 分的有 21 例,占 48.8%。关于吸烟史,无吸烟史者居多,共 25 例(58.1%),另有 2 例吸烟史不详(4.7%)。

2.2 血栓形成部位

对于血栓部位,17 例(39.5%)患者仅为单个部位血栓,余 26 例(60.5%)均为多个部位血栓形成。其中,下肢血管血栓发生率最高,为 20.9%;其次为肺栓塞,占 16.3%;颈静脉、髂静脉、上肢血管、下腔静脉分别为 11.6%、16.3%、11.6%、11.6%,其余部位血栓发生率均不足 5%。

2.3 肿瘤诊断类型

在瘤种分析中,肺癌为例数最多的瘤种,为 20 例

(46.5%);其次为妇科肿瘤,共 7 例(16.3%),其中,宫颈癌 3 例(7.0%),卵巢癌 3 例(7.0%),子宫内膜癌 1 例(2.3%)。另外,消化道肿瘤也占有一定比例,共有 6 例,其中胃癌 4 例(9.3%),食管癌 1 例(2.3%),胆管癌 1 例(2.3%)。泌尿系统肿瘤共 3 例(7.0%),淋巴瘤 2 例(4.7%),纤维瘤病 2 例(4.7%),其他瘤种包括骨肉瘤、软组织肉瘤、转移性癌各 1 例(2.3%)。所有患者中,IV 期患者超过半数,为 31 例(72.1%),III 期 10 例(23.3%),I 期及 II 期各 1 例(2.3%)。此外,肿瘤确诊时间大多是在确诊血栓 1 月内,病理类型以腺癌为主。

2.4 实验室检查结果比较

经统计学比较,A 组患者红细胞、血小板、D-二聚体等指标显著高于 B 组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组实验室检查结果比较

项目	A 组($n=43$)	B 组($n=811$)	统计量	P 值
性别(女/男)	23/20	393/418	0.6350	0.4255
年龄(Y)	52.7±21.1	55.2±18.8	-0.3948	0.6930
白细胞($\times 10^9/L$)	8.7±5.8	7.9±10.2	2.8691	<0.01
红细胞($\times 10^{12}/L$)	3.9±1.1	3.7±1.0	2.5108	<0.05
血红蛋白(g/L)	111.5±29.9	108.0±29.6	0.3761	0.7068
血小板($\times 10^9/L$)	234.5±149.2	197.2±155.0	3.4196	<0.01
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	6.6±5.6	6.1±9.6	2.6845	<0.01
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	1.2±1.0	1.1±1.0	1.2992	0.1939
单核细胞($\times 10^9/L$)	0.6±0.56	0.5±0.85	1.2458	0.2128
平均血小板体积(fl)	9.1±2.3	9.0±2.5	1.0656	0.2866
D-二聚体(mg/L)	7.1±9.6	4.1±8.2	3.7063	<0.01
活化部分凝血活酶时间(s)	43.6±21.7	41.5±24.3	2.1633	<0.05
凝血酶原时间(s)	15.4±5.2	14.9±8.3	3.2725	<0.01
凝血酶时间(s)	30.4±45.6	21.9±25.9	3.1316	<0.01
纤维蛋白原(g/L)	4.1±3.1	3.9±2.7	0.6704	0.5026

3 讨论

1 项 2000—2014 年的癌症发病统计分析显示,恶性肿瘤总体发病年龄有前移的趋势,女性比男性趋势更明显^[4]。而血栓常作为肿瘤的并发症出现,本研究显示血栓发生早于肿瘤的患者平均年龄 53 岁,40~60 岁年龄段居多,趋年轻化,与上述研究结果相符。KPS 评分通常被用来评估患者的身体功能状态,该评分越低,患者卧床或休息状态的时间越长,血栓风险更高。本研究中 KPS 评分 80 分以上者占 83.7%,提

示大部分患者体能状况较好,所以体能状况或许并不能作为筛查的标准之一,体能状况较好者亦不能忽视筛查。同样的,有无吸烟史也无明确的指向性。本研究中无吸烟史者占 58.1%,尽管诸多研究证实吸烟与心脑血管疾病及血栓形成有关,且吸烟与部分肿瘤的诱因关系密切,但仍不能在本研究中起到决定性作用。

本研究中,瘤种主要集中在肺癌、生殖系统肿瘤和消化系统肿瘤;而胃癌及胰腺癌被列为血栓风险极高危组,肺癌及泌尿生殖系统肿瘤位于高危组,与本

研究结果具有一致性,这为早期筛查提供了更多侧重点和方向。对于血栓部位,60.5%的患者为多个部位血栓形成,其中,血栓频发部位主要集中在下肢及髂静脉,肺动脉,上肢、颈静脉及锁骨下静脉。有研究^[5]显示,男性、双下肢静脉血栓患者应高度警惕并发消化道肿瘤的可能性。另有研究发现,以肺栓塞^[6]、四肢深静脉血栓^[7]为首发症状的患者,如无明显诱因,应积极寻找病因,对抗凝治疗效果不佳者,更应警惕恶性肿瘤的可能。结合本研究对瘤种及血栓发生部位等的分析,以血栓为首发症状的患者建议结合更多其他因素,重点且有针对性的筛查呼吸、消化、泌尿生殖系统肿瘤。

实验室检查结果方面,大部分患者白细胞、红细胞、血红蛋白、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数均处于正常值范围;对于血栓患者,我们通常关注的指标是血小板、平均血小板体积、凝血功能等。在本研究中,大部分患者血小板、平均血小板体积处于正常值偏高水平。大部分患者凝血功能异常,几乎所有的患者 D-二聚体均大于正常值,不到三分之一的患者活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间及纤维蛋白原超出正常值范围,51.2%的患者凝血酶时间高于正常值水平。据报道^[8-9],D-二聚体被认为是预测早期肿瘤发生转移的生物标志物,与肿瘤的临床分期、淋巴血管相关侵犯及腋窝淋巴结累及以及患者的总生存率和死亡风险密切相关。可以肯定的是,凝血功能的异常需要警惕恶性肿瘤高凝状态的可能。并且本研究的数据对比分析显示,血栓发生早于肿瘤患者的红细胞、血小板、D-二聚体明显高于非血栓发生早于肿瘤患者,提示这几项数据可以在早期筛查中起到一定的指导作用。

参 考 文 献

[1] 张丽君,康开彪,王安萍. 中医文献中“瘀”“淤”与“瘀血”“淤血”词义辨析[J]. 西部中医药,2020,33(5):50-52.

[2] 崔永安,左小东,毛承飞. 活血化瘀法在肿瘤“辨法论治”中的应用[J]. 中医杂志,2007,48(8):749-750.

[3] Mulder FI,Carrier M,van Doormaal F,et al. Risk scores for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism:results from an individual patient data meta-analysis[J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(10): 2622-2628.

[4] 顾秀瑛,郑荣寿,张思维,等. 2000—2014 年中国肿瘤登记地区前列腺癌发病趋势及年龄变化分析[J]. 中华预防医学杂志,2018,52(6):586-592.

[5] 雷亚飞. 以静脉血栓形成为早期临床表现的消化道恶性肿瘤的临床特点研究[J]. 疾病监测与控制,2019,13(6): 436-437,440.

[6] 张雅萱,魏培翰,张艳霞. 以急性肺栓塞为首发症状的 8 例肺癌患者病例分析[J]. 医药论坛杂志,2010,31(14): 187-188.

[7] 蒲晓雯,尹成红,黄蓉. 以静脉血栓栓塞为首表现的肺癌[J]. 华西医学,2014,29(12):2286-2287.

[8] Cook N,Thomas DM. Retrospective survey of unselected hospital patients with and without cancer comparing outcomes following venous thromboembolism[J]. Intern Med J,2002,32(9-10):437-444.

[9] Kraaijpoel N,van Es N,Raskob GE,et al. Risk scores for occult cancer in patients with venous thromboembolism;a post hoc analysis of the Hokusai-VTE study[J]. Thromb Haemost,2018,118(7):1270-1278.

(收稿日期:2022-05-31)

(上接第 319 页)

[10] 周晓伟. 香附挥发油对苯二氮䓬类药物促透皮作用研究[D]. 西安:第四军医大学,2012.

[11] 李峰杰,何萍,赵乐,等. 酸枣仁、石菖蒲、夜交藤、百合、郁金 5 味中药对对氯苯丙氨酸致失眠模型大鼠睡眠作用的影响[J]. 中国药业,2017,26(6):1-4.

[12] 廖颖,王琼,黎霞,等. 合欢皮抗抑郁作用研究[J]. 安徽农业科学,2014,42(1):57-58.

[13] 刘亚敏,李寒冰,吴宿慧,等. 当归水提物对小鼠的抗抑郁作用研究[J]. 中药药理与临床,2017,33(2):106-109.

(收稿日期:2022-06-05)