

肺癌并发肺栓塞 45 例临床分析

曹洁,梅晓冬

作者单位:中国科学技术大学附属第一医院呼吸内科,安徽 合肥 230001

基金项目:安徽省自然科学基金(1308085MH115)

摘要:目的 提高对肺癌(LC)并发肺栓塞(PTE)病人临床特征,危险因素及预后的认识。方法 对2012年1月至2017年6月中国科学技术大学附属第一医院45例LC合并PTE以及45例同期确诊LC的病人临床资料、实验室检查、治疗方法进行回顾性分析。结果 45例LC合并PTE病人临床表现主要有不明原因呼吸困难(34例75.56%)。其中,肺腺癌30例(66.67%),Ⅲ~Ⅳ期LC39例(86.67%),实验室检查,肺癌并发PTE者D-二聚体显著升高,与肺癌未合并PTE者比较,差异有统计学意义。多因素分析显示LC合并PTE危险因素包括病理类型(腺癌),TNM分期及D-二聚体。所有病人均接受低分子肝素抗凝治疗。结论 LC合并PTE临床表现以不明原因呼吸困难多见;多数病人为肺腺癌、且处于Ⅲ~Ⅳ期,伴有高D-二聚体;此类病人预防性抗凝治疗是十分重要的。

关键词:肺肿瘤; 肺栓塞; 静脉血栓栓塞症; 深静脉血栓形成

Clinical features in 45 patients of lung cancer complicated with pulmonary thromboembolism

CAO Jie, MEI Xiaodong

Author Affiliation: Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of China University of Science and Technology, Hefei, Anhui 230001, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical characteristics, risk factors and treatment of patients with pulmonary thromboembolism (PTE) and lung cancer (LC). **Methods** From January 2012 to June 2017, clinical characteristics, risk factors and laboratory examinations and treatment of 45 patients of LC with PTE were retrospectively analyzed in the First Affiliated Hospital of China University of Science and Technology. A total of 45 cases were used as control subjects. **Results** The patients with PTE and LC exhibited a high incidence of unexplained dyspnea (75.56%). Thirty cases of 45 patients of lung cancer with pulmonary thromboembolism were adenocarcinoma (66.67%), 39 cases were stage III-IV (86.67%). Laboratory examination showed the patients with both PTE and LC exhibited higher D-dimer than those with LC only ($P < 0.05$). D-Dimer > 500 ng/mL, adenocarcinoma, stage III-IV were the risk factors of LC with PTE. All of them received low molecular heparin anticoagulation therapy. **Conclusion** The common pathological type in patients with both LC and PTE was adenocarcinoma. Most of the patients were advanced LC. The common clinical manifestations was unexplained dyspnea level of D-dimer. Anticoagulant therapy with low molecular weight heparin was important for the survival of those patients.

Key words: Lung cancer; Pulmonary thromboembolism; Venous thromboembolism; Deep venous thrombosis

多种危险因素及疾病参与静脉血栓栓塞症(VTE)形成^[1-2]。恶性肿瘤病人发生肺栓塞(PTE)的风险是普通人群的2~4倍^[3,4]。多种机制参与肿瘤病人PTE产生^[5]:活动受限,外科手术,抗凝物质减少及促凝因子增多^[6],化疗导致内皮受损及内皮细胞受刺激生成促凝物,肿瘤坏死造成炎症或急性反应物释放以及血流淤滞等血流动力学紊乱^[2]。肺癌(LC)是常见的并发PTE的肿瘤之一^[7]。而此类病人PTE形成机制及危险因素尚不十分明确。有研究指出,腺癌,转移,手术,化疗尤其含铂类化疗药物联合新型靶向药物如抗

血管内皮生长因子,高血红蛋白,化疗前血小板计数升高都与PTE发生相关^[1-2,8]。LC病人发生PTE常导致其生存期缩短,治疗难度及费用增加。因此,本研究旨在分析LC病人中PTE的发病情况,临床特点及预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2012年1月至2017年6月中国科学技术大学附属第一医院收治LC病人的临床资料;其中65例并发PTE,选取资料完整者45例。采用随机数字表法选取同期LC病人45例为对照,按照性别及治疗方式匹配。本研究符合《世

界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。病人或近亲属对研究方案签署知情同意书。

1.2 诊断标准 深静脉血栓形成(DVT)的诊断参照美国胸科医师学会(ACCP)2012版指南^[9]。PTE的诊断及危险分级参照2014年ESC急性PTE诊治指南^[10]。LC的病理类型及TNM分期标准参照2015年版美国国立综合癌症网络(NCCN)指南^[11]。

1.3 资料采集 采集病人临床资料及相关化验结果如下:年龄,性别,临床症状,病理类型,TNM分期,ZPS评分,D-二聚体,肿瘤标志物,下肢血管超声,确诊PTE影像学检查,化疗方案等信息。

1.4 统计学方法 采用SPSS18.0统计软件处理。符合正态分布的连续性计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验;计数资料以例数(百分比)表示,组间率的比较采用 χ^2 检验。此外,以非条件logistic回归进行LC合并PTE病人影响因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共45例LC合并PTE病人,男女分别为26例,19例;年龄范围为32~88岁,年龄(62.84 ± 11.62)岁;本组病人合并较多的基础疾病包括肺部疾病16例(35.56%),心血管疾病(冠心病,高血压)13例(28.89%),脑血管病7例(15.56%),糖尿病5例(11.11%);主要临床表现:不明原因呼吸困难34例,咳嗽33例,肢体肿胀16例,咯血9例,心悸6例,胸痛5例,晕厥1例,3例无明显症状;PTE三联征发生率低(2例);呼吸困难较LC组发生率高。

LC组45例,男女比例29/16;年龄范围为39~84岁;基础疾病合并有肺部疾病(慢阻肺)14例(31.11%),心血管疾病11例(24.44%),脑血管疾病9例(20%),糖尿病6例(13.33%);本组仍以咳嗽31例,呼吸困难19例,咯血8例,胸痛4例,心悸3例为主要临床表现,但不明原因呼吸困难较LC合并PTE组低($P < 0.05$)。

2.2 肿瘤相关情况 其中PTE组中肺腺癌30例(66.67%),鳞癌9例(20.0%);小细胞LC4例(6.67%),大细胞LC2例(4.44%)。有病理组织分化结果者17例;其中中低分化(中-低分化,中分化,低分化)15例,高分化2例;TNM分期:其中I~II期6例,III~IV期39例。

LC组45例病人:腺癌17例(37.78%),鳞癌16例(35.56%),小细胞LC12例(26.67%);有病理组织分化结果者共21例,中低分化者17例,高分化者4例;TNM分期:I~II期14;III~IV期31例。

单因素分析情况见表1。

表1 LC合并PTE病人影响因素分析

因素	合并PTE组 (n=45)	LC组 (n=45)	$\chi^2(t)$ 值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	62.84 ± 11.62	64.91 ± 12.21	(0.822)	0.413
男性/例	26	29	0.421	0.517
白细胞/ ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	9.31 ± 5.32	8.08 ± 3.67	(1.279)	0.204
血小板/ ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	204.38 ± 90.24	199.76 ± 89.04	(0.245)	0.807
D-二聚体/ (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	9.79 ± 9.04	2.06 ± 2.58	(5.509)	<0.001
CEA/ (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	82.98 ± 195.88	28.72 ± 75.40	(1.743)	0.085
病理:腺癌/ 非腺癌/例	30/15	17/28	7.526	0.006
TNM分期: I~II/III~IV/例	6/39	14/31	4.114	0.043
化疗史/例	35	28	2.593	0.107

2.3 辅助检查 LC组与LC合并PTE组间相比D-二聚体差异有统计学意义($P < 0.05$);白细胞总数、血小板计数、CEA两组间比较差异无统计学意义(表1)。血管多普勒彩超检查提示18例合并下肢深静脉血栓形成;肺动脉造影显示肺动脉主干充盈缺损共13例。

2.4 LC病人PTE的多变量回归分析 将单因素分析中 $P < 0.2$ 的指标作为自变量,模型D-D > 0.5 mg/L,PTE作为因变量进行二分变量多因素logistic回归分析,结果显示,腺癌、TNM分期III~IV期、D-二聚体是LC病人PTE的危险因素(OR值分别为3.507、3.312、6.297)。见表2。

表2 LC合并PTE病人影响因素的多因素logistic回归分析

指标	估计值	标准误	Wald χ^2 值	OR值(95%CI)	P值
病理	1.236	0.547	5.116	3.443(1.179,10.049)	0.024
TNM分期	1.201	0.546	4.840	3.324(1.140,9.692)	0.028
D-二聚体	1.931	0.737	6.867	6.898(1.627,29.246)	0.009
化疗史	0.163	0.551	0.088	1.177(0.400,3.468)	0.767
CEA	0.152	0.568	0.072	1.165(0.383,3.545)	0.788

2.5 治疗 LC合并PTE组45例均予以抗凝治疗(低分子肝素或华法林);4例经尿激酶溶栓治疗。共35例病人接受化疗,含铂类者24例;靶向治疗4例,6例未行特殊治疗;LC组病人29例接受化疗,化疗方案中含铂类者23例;靶向治疗5例。

3 讨论

PTE是恶性肿瘤的常见并发症,一项病例对照研究^[4]显示血液学肿瘤是并发PTE最常见的恶性肿瘤;其次即为LC及胃肠道肿瘤^[12],还多见于卵巢,颅内肿瘤^[7]。文献报道这主要与恶性肿瘤引起

机体的凝血与纤溶机制异常有关^[13]。恶性肿瘤合并 PTE 有漏诊率、致残率及病死率均较高的特点。本研究旨在探讨 LC 并发 PTE 病人的临床特点及预后情况,在临床诊治中加以警惕和预防。

VTE 可能是恶性肿瘤的首发症状^[14],4%~12% 的病人 VTE 伴随恶性肿瘤。因此,不能解释的 PTE 应考虑评估有无 LC 及其他恶性肿瘤。一项研究指出,LCPTE 发病率为 40~100 例/1 000 例病人,而普通人群发病率为 1~2 例/1 000 例^[2]。可以推测,如 CTPA 检查更广泛,LC 合并 PTE 实际发生比例可能高于此数据。有研究显示,在伴/不伴有 PTE 的 LC 病人中,最常见的死因均为 LC 进展或化疗相关的感染性休克^[1]。本研究中,有 2 例病人确诊 PTE 同时发现肺部肿瘤。LC 合并 PTE 病人临床表现可不典型,呈多样性。可表现为呼吸困难,咳嗽,咳痰,胸痛,咯血,发热及晕厥、胸痛等症状,临床上易漏诊、误诊。本研究数据显示,呼吸困难、胸痛、咯血肺梗死三联征发生率;不明原因呼吸困难发生率高于单纯 LC 组,同时咳嗽、咯血、肢体肿胀发生率高,临床上出现上述症状时需警惕 LC 病人合并 PTE 可能。

文献显示,LC 并发 PTE 最常见病理类型是腺癌^[15],且 TNM 分期多为中晚期(Ⅲ/Ⅳ期)^[1]。本研究与上述结果一致,并发 PTE 的 LC 病人中腺癌共 30 例(66.67%),比例高,且多为Ⅲ~Ⅳ期。既往研究认为腺癌细胞可分泌组织蛋白酶激活促凝因子增加血栓形成风险,而晚期肿瘤尤其肿瘤转移时可加重血液高凝状态^[16]。LC 合并 PTE 的危险因素还包括治疗因素,研究显示接受化疗和手术的病人 VTE 风险增加^[17]。

通过 LC 合并 PTE 病人的血液学检查发现 D-二聚体,癌胚抗原均有升高。其中 D-二聚体敏感性差,对 PTE 诊断具有排除价值。部分研究认为,D-二聚体的水平与 PTE 严重程度及预后相关。本研究中存在 D-二聚体阴性病人,研究认为,这与部分肿瘤性栓塞并不造成血管内皮损伤,肿瘤病人内皮细胞纤溶系统活性受抑制相关^[18]。

长期应用低分子肝素抗凝治疗可降低血栓再发风险^[16],且有研究发现低分子肝素还有抑制肿瘤生长,浸润,转移和抑制肿瘤血管生成的作用^[19]。本组病人均应用抗凝治疗,部分病人接受溶栓治疗。尽管大部分病人接受后续抗肿瘤治疗,然而研究显示 LC 合并 PTE 组病人生存期短于 LC 对照组^[20]。

LC 等恶性肿瘤是 PTE 发生发展的高危因素,而 PTE 作为 LC 并发症之一,常提示疾病预后不良。同时,LC 合并 PTE 具有漏诊率,病残率及病死率高的特

点,因此预防性抗凝治疗十分重要,推荐首选低分子肝素^[21]。本研究旨在给 LC 病人预防 PTE 提供有参考意义的危险因素。但亦有一定局限性:研究样本量较小且为单中心研究,难以反映 LC 合并 PTE 总体的临床特点;LC 组病人亚临床 PTE 不能完全排除。

参考文献

- [1] LEE JW, CHA SI, JUNG CY, et al. Clinical course of pulmonary embolism in lung cancer patients [J]. *Respiration*, 2009, 78(1): 42-48.
- [2] TESSELAAR ME, OSANTO S. Risk of venous thromboembolism in lung cancer [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2007, 13(5): 362-367.
- [3] DANILENKO-DIXON D R, HEIT J A, SILVERSTEIN M D, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 184(2): 104-110.
- [4] BLOM JW, DOGGEN CJ, OSANTO S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis [J]. *JAMA*, 2005, 293(6): 715-722.
- [5] BLOM JW, OSANTO S, ROSENDAAL FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients; higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma [J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(10): 1760-1765.
- [6] GALE AJ, GORDON SG. Update on tumor cell procoagulant factors [J]. *Acta Haematol*, 2001, 106(1/2): 25-32.
- [7] SORENSEN H T, MELLEMKJAER L, OLSEN J H, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(25): 1846-1850.
- [8] 王峻, 周卫华, 许林, 等. 肺癌合并肺栓塞危险因素及预后的临床分析 [J]. *中国肺癌杂志*, 2011, 14(10): 780-784.
- [9] BATES SM, JAESCHKE R, STEVENS SM, 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): e351S-e418S. DOI:10.1378/chest.11-2299.
- [10] KONSTANTINIDES SV, TORBICKI A, AGNELLI G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(43): 3033-69, 69a-69k.
- [11] ETtinger DS, WOOD DE, AKERLEY W, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 6. 2015 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(5): 515-524.
- [12] O'CONNELL C L, BOSWELL W D, DUDDALWAR V, et al. Un-suspected pulmonary emboli in cancer patients; clinical correlates and relevance [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(30): 4928-4932.
- [13] HEYES GJ, TUCKER A, MICHAEL AL, et al. Erratum to: the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism following cast immobilisation and early functional bracing of Tendo Achilles rupture without thromboprophylaxis [J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2015, 41(3): 277.
- [14] SMITH JA JR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis [J]. *J Urol*, 2005, 174(4 Pt 1): 1300.
- [15] CHEW HK, DAVIES AM, WUN T, et al. The incidence of venous