

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.24.022

肺癌术后并发静脉血栓栓塞危险因素及抗凝药使用临床分析*

陈 静,李 方[△],耿 萍

(江苏省人民医院胸外科,江苏 南京 220000)

摘要:目的 研究肺癌术后并发静脉血栓栓塞(VTE)的危险因素,促进其抗凝药的合理使用。方法 选取医院2016年3月至2018年3月收治并接受肺癌根治术治疗的患者198例,按术后是否并发VTE分为VTE组(24例)及非VTE组(174例)。对比两组患者的一般资料,并进行影响肺癌术后并发VTE的多因素Logistic回归分析,同时分析VTE组患者抗凝药的使用情况。结果 VTE组肺部合并疾病人数百分比及D-二聚体、白细胞计数(WBC)水平显著高于非VTE组($P < 0.05$),住院时间显著长于非VTE组($P < 0.05$),红细胞(RBC)水平显著低于非VTE组($P < 0.05$);经多因素Logistic回归分析可知,住院时间超12 d、D-二聚体水平升高、RBC水平降低均是肺癌术后并发VTE的独立危险因素($P < 0.05$);VTE组患者的抗凝药不合理用药人数占比为41.67%(10/24)。结论 肺癌术后并发VTE的危险因素较多,其中住院时间超12 d、D-二聚体水平升高、RBC水平降低均为独立危险因素;且抗凝药合理使用情况并不乐观,应针对有关危险因素加以改进,降低VTE发生风险。

关键词:肺癌术后;静脉血栓栓塞;危险因素;抗凝药;合理用药

中图分类号:R969.4;R973+.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)24-0069-04

Risk Factors of Venous Thromboembolism After Lung Cancer Surgery and the Use of Anticoagulants

CHEN Jing, LI Fang, GENG Ping

(Department of Thoracic Surgery, Jiangsu People's Hospital, Nanjing, Jiangsu, China 220000)

Abstract: Objective To study the risk factors of venous thromboembolism(VTE) after lung cancer surgery and to promote the rational use of anticoagulants. **Methods** Totally 198 patients underwent radical resection of lung cancer in our hospital from March 2016 to March 2018 were selected and divided into the VTE group($n=24$) and the non-VTE group($n=174$) according to whether they were complicated with VTE after surgery. The general data of the two groups were compared, and multivariate Logistic regression analysis of influence of postoperative VTE on lung cancer was performed. In addition, the use of anticoagulants in patients with VTE group was analyzed. **Results** The percentage of patients with pulmonary diseases, the levels of D-dimer and white blood cell count(WBC) in the VTE group were significantly higher than those in the non-VTE group, while the length of stay in the VTE group was significantly longer than that in the non-VTE group($P < 0.05$), the level of red blood cell(RBC) in the VTE group was significantly lower than that in the non-VTE group($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the length of stay > 12 d, increased D-dimer and decreased RBC were independent risk factors for VTE after lung cancer surgery($P < 0.05$). In the VTE group, 41.67%(10/24) of the patients took anticoagulants irrationally. **Conclusion** There are many risk factors of VTE after lung cancer surgery, among which the length of stay > 12 d, increased D-dimer and decreased RBC were independent risk factors, and the rational use of anticoagulants in patients is not optimistic, we should improve the rational use of anticoagulants according to the risk factors to reduce the risk of VTE.

Key words: postoperative lung cancer; venous thromboembolism; risk factors; anticoagulants; rational drug use

随着医疗水平的不断进步及肿瘤诊断医学的逐渐完善,早期肺癌检出率逐渐升高,临床肺癌根治术应用随之增多,进一步增加了肺癌根治术相关并发症的发生风险。其中静脉血栓栓塞(VTE)是肺癌术后最常见的并发症,亦是导致肺癌患者死亡的重要原因,已引起临床重点关注^[1]。有学者提出,VTE不但是导致肺癌患者死亡的原因,也会对患者的治疗进程产生直接影响,加速疾病的发展,增加医疗费用,同时会大幅降低患者的生活质量,不利于预后^[2]。对肺癌术后患者并发VTE进行早期有效的预测有助于临床相关干预措施的制订,以达

到改善预后的目的。目前,临床主要采用低分子肝素、华法林、利伐沙班等抗凝药物进行防治,其中低分子肝素可显著减轻血液高凝状态,临床应用最广泛。但该药属短效抗凝药,肿瘤患者的血液呈持续高凝状态,往往需长期使用抗凝药,因此各类指南推荐其为急性期首选抗凝药物,而不推荐用于长期抗凝。华法林使用禁忌证较少,临床使用率仅次于低分子肝素。利伐沙班为新型口服抗凝药,由于费用相对较高,加之上市时间较短,尽管抗凝效果显著,但使用率仍较低。临床治疗过程中需对患者的各项因素予以综合分析,继而选择最合理的抗凝

*基金项目:江苏省卫生计生委科研课题[H20160107]。

第一作者:陈静,女,大学本科,研究方向为肺癌术后并发症干预,(电子信箱)zj257800@163.com。

[△]通信作者:李方,女,硕士研究生,副主任护师,研究方向为肺癌术后并发症干预,(电子信箱)wobo1618@yeah.net。

治疗方案。本研究中通过分析肺癌术后并发 VTE 的危险因素及其抗凝药使用情况,为肺癌术后 VTE 的防治提供理论依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经影像学检查及组织病理学检查确诊为肺癌;接受肺癌根治术治疗;符合《肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗中国专家指南》^[1]中 VTE 诊断标准;经多普勒彩色超声确诊,且无抗凝禁忌证;年龄不小于 18 岁;无临床病历资料缺失。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:存在遗传性蛋白 C 缺陷症、系统性红斑狼疮及肾病综合征等凝血功能异常疾病;长期接受可能影响凝血功能的药物治疗;无法正常交流或伴有精神疾病;其他恶性肿瘤;血液系统疾病。

病例选择与分组:选取医院 2016 年 3 月至 2018 年 3 月收治并接受肺癌根治术的患者 198 例,其中男 139 例,女 59 例;年龄 32~78 岁,平均(51.63±8.75)岁;吸烟 124 例,饮酒 72 例;合并高血压 51 例,糖尿病 18 例,肺部疾病 41 例。按术后是否并发 VTE 分为 VTE 组(24 例)及非 VTE 组(174 例)。

1.2 方法

一般资料采集:通过我院自制的调查问卷调查,记录患者的一般资料,主要包括年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、肺部合并疾病、住院时间及 D-二聚体、白细胞计数(WBC)、红细胞(RBC)、血小板(PLT)水平等。

抗凝药合理用药评价:采用问卷调查的方式记录、统计 VTE 患者抗凝药物使用情况,其合理性评价标准主要参照《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第 2 版)》^[4]、中国肿瘤相关性静脉血栓栓塞症预防与治疗专家指南及药品说明书中所制订的相关评价标准进行,根据是否符合上述相关指南和药品说明书相关用药规范情况判断用药合理性。其中,仅使用肝素类进行急性期抗凝治疗,未合理桥接华法林等口服抗凝药进行慢性期抗凝治疗为不合理。

药物使用方式:普通肝素,起始剂量为 80~100 U/kg,静脉滴注,维持剂量为 10~20 U/(kg·h);低分子肝素,使用剂量为 80~100 U/kg,皮下注射,12 h 1 次;华法林,2.5~6.0 mg,口服,每天 1 次;利伐沙班,口服,前 3 周每日 2 次,每次 15 mg,持续剂量为 20 mg,每日 1 次。

用药疗程:确诊后立即进行抗凝治疗 5~7 d,其中深静脉血栓患者应予低分子肝素或华法林治疗 3~6 个月,肺栓塞患者须治疗 6~12 个月,接受华法林抗凝的患者则至少需经过 5 d 的过渡期,期间需联合其他抗凝

药治疗,并维持国际标准化比值(INR)不小于 2。

1.3 观察指标

对比两组患者的年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、肺部合并疾病、住院时间及 D-二聚体、WBC、RBC、PLT 水平等一般资料特征。其中 D-二聚体、WBC、RBC、PLT 水平以 7600 型全自动生化分析仪(日本 Hitachi 公司)测定,有关试剂盒均购自美国罗氏公司,严格按说明书操作。利用 Logistic 回归分析法分析影响肺癌术后并发 VTE 的危险因素,并分析 VTE 患者抗凝药使用情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。肺癌术后并发 VTE 与各项因素的关系予以多因素 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

结果见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

项目		VTE 组(<i>n</i> = 24)	非 VTE 组(<i>n</i> = 174)	χ^2 / t 值	<i>P</i> 值
年龄	< 60 岁	13(54.17)	96(55.17)	0.009	0.926
[例(%)]	≥60 岁	11(45.83)	78(44.83)		
性别	男	16(66.67)	123(70.69)	0.163	0.686
[例(%)]	女	8(33.33)	51(29.31)		
吸烟	是	18(75.00)	106(60.92)	1.787	0.181
[例(%)]	否	6(25.00)	68(39.08)		
饮酒	是	10(41.67)	62(35.63)	0.332	0.565
[例(%)]	否	14(58.33)	112(64.37)		
高血压	是	7(29.17)	44(25.29)	0.166	0.684
[例(%)]	否	17(70.83)	130(74.71)		
糖尿病	是	3(12.50)	15(8.62)	0.384	0.535
[例(%)]	否	21(87.50)	159(91.38)		
肺部合并疾病	是	9(37.50)	32(18.39)	4.691	0.030
[例(%)]	否	15(62.50)	142(81.61)		
住院时间($\bar{X} \pm s, d$)		11.47 ± 6.16	7.72 ± 4.33	3.758	0.000
<i>D</i> - 二聚体($\bar{X} \pm s, mg/L$)		2.03 ± 1.72	0.57 ± 0.49	8.967	0.000
WBC($\bar{X} \pm s, \times 10^9/L$)		7.60 ± 3.59	6.35 ± 2.27	2.332	0.021
RBC($\bar{X} \pm s, \times 10^{12}/L$)		3.81 ± 0.72	4.13 ± 0.65	2.231	0.027
PLT($\bar{X} \pm s, \times 10^9/L$)		255.33 ± 110.56	249.01 ± 97.27	0.293	0.770

2.2 多因素 Logistic 回归分析

结果见表 2。可见,住院时间超过 12 d、D-二聚体水平升高、RBC 水平降低是肺癌术后并发 VTE 的独立危险因素($P < 0.05$)。

2.3 VTE 组患者抗凝药使用情况分析

单用低分子肝素治疗的患者有 7 例,未进行过任何药物治疗的患者有 3 例,不合理用药人数占 41.67%

表2 影响肺癌术后并发VTE的多因素Logistic回归分析

危险因素	赋值	β	SE	Wald	P值	OR	95% CI
肺部合并疾病	否=0,是=1	1.075	2.925	1.331	0.157	0.583	0.051~0.683
住院时间	$\leq 12d=0, >12d=1$	2.053	3.377	6.514	0.000	1.762	1.361~7.564
D-二聚体	正常=0,升高=1	3.132	4.108	3.987	0.012	2.305	1.259~7.693
WBC	正常=0,降低=1	1.223	3.154	1.250	0.201	0.683	0.617~0.724
RBC	正常=0,降低=1	1.885	3.003	3.842	0.023	2.446	2.032~9.653

(10/24);联用低分子肝素+华法林的患者有13例,单用利伐沙班治疗的患者有1例,合理用药人数占58.33%(14/24)。

3 讨论

调查显示,我国肺癌患者发生VTE的概率正在逐年升高,其中主要原因可能与近年来检测手段不断完善促使VTE的检出率显著增加,以及临床工作中未对VTE进行有效的防治或未引起重视有关^[5-6]。肿瘤患者并发VTE的具体机制有血液高凝状态、血流淤滞及血管损伤等,且肿瘤细胞具有活化凝血系统及促进血栓形成的作用^[7-9]。此外,手术治疗是公认的血栓形成危险因素之一,肿瘤患者在接受手术治疗后发生血栓的风险显著升高^[10-12]。由此,通过对肺癌术后并发VTE的相关因素进行研究,并分析抗凝药物的使用情况,有助于肺癌术后VTE的防治。

D-二聚体、WBC及RBC均为临床常用血液学检测指标,三者均与血液凝集及黏度密切相关。本研究结果显示,与非VTE组相比,VTE组患者肺部合并疾病人数较多,住院时间更长,且D-二聚体和WBC水平明显升高,但RBC水平明显下降,这与多项研究报道相符^[13-15]。原因可能与患者疾病的进展及严重程度较高有关。进一步经多因素Logistic回归分析可知,住院时间超12d、D-二聚体升高、RBC降低均是肺癌术后并发VTE的独立危险因素,说明其可能增加了肺癌术后患者并发VTE的风险。分析原因为,随着住院时间的不断延长,患者的自由活动时间随之减少,从而不利于疾病的恢复,甚至导致疾病程度的加重,继而增加住院时间,并形成恶性循环,最终导致VTE发生概率增加。D-二聚体属交联纤维蛋白在纤溶酶影响下所产生的特异性降解产物之一,可直接反映机体内纤维蛋白的溶解功能,其水平的增高往往说明了血管内血栓形成和(或)继发性纤溶的发生。RBC会影响血液黏度,从而促进促凝血因子的释放,并通过与细胞表面酶结合,进一步发挥促进血凝活性的作用,最终促进了VTE的发生。而临床已有研究报道,RBC水平与恶性肿瘤患者术后并发VTE无直接关系^[16-17]。导致两项研究结果存在差异的主要原因可能与研究样本量较少有关。VTE组患者的抗凝药不合理用药率为41.67%(10/24),情况不容

乐观。究其原因,肺癌患者病情复杂,加之肺癌本身的难治性与多种机体并发症的存在,从而使得医师在选用抗凝药物时所考虑的因素成倍增加,而低分子肝素作为短效抗凝药,可迅速减轻患者的高凝状态,这可能是83.34%的患者接受低分子肝素抗凝的重要原因^[18-20]。然而其中有29.17%的患者仅接受低分子肝素治疗,并未合理桥接华法林进行抗凝,低分子肝素仅为短效抗凝药物,而肿瘤患者血液呈持续高凝状态,往往需要长期使用抗凝药,加上长期使用低分子肝素会降低治疗依从性,因此该类患者的抗凝方案不合理。接受利伐沙班抗凝的患者仅有1例,主要原因可能与该药物的价格昂贵及上市时间较晚有关,此药无须于抗凝初期先使用低分子肝素抗凝,抗凝效果理想,可作为合理用药的选择方案。3例患者不接受任何药物治疗,可能与其存在抗凝禁忌证或抗凝风险较低有关,从而增加了抗凝药不合理使用的风险。今后将联合同级医院,加大样本量,针对患者个体情况进一步探讨抗凝药的合理选择。

综上所述,肺癌术后并发VTE的危险因素较多,其中住院时间超12d、D-二聚体水平升高、RBC水平降低均为独立危险因素;且抗凝药合理使用情况并不乐观,应针对有关危险因素加以改进,降低VTE发生风险。

参考文献:

- [1] 王萍,王孟君,李国鑫,等. 回顾性分析妇科恶性肿瘤并发VTE的危险因素和相关生存预后[J]. 河北医药,2018,40(3): 448-451.
- [2] 曹国磊,吐尔逊江,唐乐,等. 新疆地区维吾尔族与汉族恶性肿瘤并发静脉血栓栓塞患者399例临床分析[J]. 重庆医学,2018,47(6):789-791.
- [3] 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤与血栓专家共识委员会. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗中国专家指南(2015版)[J]. 中国肿瘤临床,2015,42(20):979-991.
- [4] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第2版)[J]. 中华外科杂志,2012,50(7): 611-614.
- [5] 夏洪刚,王冬滨,孙忠义,等. ¹²⁵I粒子植入是中晚期非小细胞肺癌患者静脉血栓的独立危险因素[J]. 中华实验外科杂志,2016,33(6):1681.
- [6] 龚长艳,李智文,周德训,等. 肺癌患者症状性静脉血栓栓塞症危险因素分析[J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(6): 454-458.
- [7] XIE RL, JANG YJ, XING L, et al. A novel potential biocompatible hyperbranched polyspermine for efficient lung cancer gene therapy[J]. Int J Pharm,2015,478(1):19-30.
- [8] 乔力松,许小毛,杨鹤,等. 肺癌、消化及泌尿系恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞症的临床特点及预后比较[J]. 中华医学杂志,2018,98(18):1403-1407.