

- betes mellitus from nurses' perspective using the delphi method[J]. Disabil Rehabil, 2020, 44(2):1-9.
- [2] Aragón-Sánchez J, Viquez-Molina G, López-Valverde ME, et al. Severe diabetic foot infections without systemic inflammatory response syndrome: Prospective validation of a new category[J]. Wound Repair Regen, 2022, 30(5):553-559.
- [3] López-Moral M, García-Álvarez Y, Molines-Barroso RJ, et al. A comparison of hyperspectral imaging with routine vascular noninvasive techniques to assess the healing prognosis in patients with diabetic foot ulcers[J]. J Vasc Surg, 2022, 75(1):255-261.
- [4] Aalaa M, Amini MR, Delavari S, et al. Diabetic foot workshop: A strategy for improving the knowledge of diabetic foot care providers[J]. Diabetes Metab Syndr, 2022, 16(7):102543.
- [5] 郭小勇, 田艳霜, 曹庆, 等. 糖尿病足合并下肢动脉粥样硬化闭塞症患者腔内介入治疗效果观察[J]. 中国医药, 2022, 17(8):1180-1183.
- [6] Qian Y, Zeng Y, Lin Q, et al. Association of platelet count and plateletcrit with nerve conduction function and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Invest, 2021, 12(10):1835-1844.
- [7] 梁玲霞, 李树法, 张梅, 等. 2 型糖尿病患者周围神经传导速度异常的相关因素分析[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(7):475-478.
- [8] Chuter VH, Spink MJ, David M, et al. Clinical foot measurements as a proxy for plantar pressure testing in people with diabetes[J]. J Foot Ankle Res, 2021, 14(1):56.
- [9] Thabit MN, Sedky A, Sayed MA, et al. Double-shock stimulation of the superficial radial nerve compared with standard medial plantar nerve conduction in the early detection of asymptomatic diabetic neuropathy: A pilot study[J]. J Clin Neurophysiol, 2018, 35(6):474-480.
- [10] 国际血管联盟中国分会糖尿病足专业委员会. 糖尿病足诊治指南[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22(9):705.
- [11] 高飞, 张丽娟. 初诊 2 型糖尿病合并神经传导速度异常的相关危险因素分析[J]. 中国处方药, 2019, 17(5):1-3.
- [12] Appil R, Sattar EL, Yusuf S, et al. Effect of family empowerment on HbA1c levels and healing of diabetic foot ulcers[J]. Int J Low Extr Wounds, 2022, 21(2):154-160.
- [13] 李瑞雪, 韩璐璐, 尹飞, 等. 踝泵运动治疗 1 级糖尿病足患者临床疗效分析[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(7):780-781.
- [14] 陈寅生, 余四新, 李勇. CT 引导下双侧腰交感神经毁损治疗糖尿病足疼痛 1 例[J]. 中华全科医学, 2021, 19(2):339-340.
- [15] Haji Naghi Tehrani K. A study of nerve conduction velocity in diabetic patients and its relationship with tendon reflexes (T-Reflex) [J]. Acta Biomed, 2020, 91(3):e2020066.
- [16] Fan ZQ, Liu DW. Impairment characteristics of static balance and plantar load distribution of patients undergoing tibial cortex transverse distraction for diabetic foot ulcers[J]. J Orthop Surg Res, 2022, 17(1):171.
- [17] Alhammad R, Davies J, Litchy WJ, et al. Variable differences of nerve conduction amplitudes versus velocities and distal latencies of healthy subjects assessed in ethnic cohorts[J]. Muscle Nerve, 2022, 65(2):162-170.
- [18] 雷远, 陶睿, 王佑民. 不同年龄层次糖尿病患者并发周围神经病变的危险因素比较[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(8):453-456.
- [19] Huang L, Wu P, Zhang Y, et al. Relationship between onset age of type 2 diabetes mellitus and vascular complications based on propensity score matching analysis[J]. J Diabetes Invest, 2022, 13(6):1062-1072.
- [20] Resl M, Vila G, Heinzl M, et al. Changes in the prognostic values of modern cardiovascular biomarkers in relation to duration of diabetes mellitus[J]. J Diabetes Complicat, 2021, 35(9):107990.
- [21] 雷程灏, 尹倩, 朱叶. 糖化血红蛋白变异指数与 2 型糖尿病肾病的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(6):396-399.
- [22] Stino AM, Rumora AE, Kim B, et al. Evolving concepts on the role of dyslipidemia, bioenergetics, and inflammation in the pathogenesis and treatment of diabetic peripheral neuropathy[J]. J Peripher Nerv Syst, 2020, 25(2):76-84.
- [23] Lazzarini PA, Crews RT, van Netten JJ, et al. Measuring plantar tissue stress in people with diabetic peripheral neuropathy: A critical concept in diabetic foot management[J]. J Diabetes Sci Technol, 2019, 13(5):869-880.
- [24] Chuter VH, Spink MJ, David M, et al. Clinical foot measurements as a proxy for plantar pressure testing in people with diabetes[J]. J Foot Ankle Res, 2021, 14(1):56.
- [25] Duan Y, Ren W, Xu L, et al. The effects of different accumulated pressure-time integral stimuli on plantar blood flow in people with diabetes mellitus[J]. BMC Musculoskelet Dis, 2021, 22(1):554.

(收稿日期:2022-10-14)

(本文编辑:高婷)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.12.007

http://www.lenkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.12.007

· 论著摘要 ·

肿瘤相关静脉血栓栓塞症的人群特征分析

邹海 李方方 张忠伟 朱彪

[关键词] 肿瘤; 静脉血栓栓塞症; 人群特征

[中图分类号] R730.6 [文献标识码] A

肿瘤作为全球致死率最高的一类疾病,对人类公共卫生安全造成了极大的负担^[1]。伴随各种肿瘤治疗方案的规范化、循证化及治疗药物的多样化、个性化,肿瘤患者的整体生存期已经得到明显延长^[2]。但随之而来的是各种肿瘤相关并发症逐渐增加,静脉血栓栓塞症(VTE)则是其中极为致命的一种^[3,4]。据统计,肿瘤相关静脉血栓栓塞(CAVT)的发病率为4%~20%^[5]。CAVT的风险是非肿瘤患者的5~15倍^[6]。因此发现CAVT人群特征,及早发现高危人群并进行个性化治疗有利于减少CAVT的发生,延长肿瘤患者生存期,提高其生命质量。

对象与方法

1. 对象:纳入 2017 年 1 月~2021 年 1 月在我院诊断为肿

瘤的 CAVT 患者 674 例。排除因外伤骨折导致 VTE 的患者。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意。

2. 方法:收集所有患者一般资料(年龄、性别、身高、BMI)、肿瘤学特征(原发肿瘤的位置、病理类型)、静脉血栓栓塞部位、相关治疗情况(肿瘤治疗、抗凝治疗)。肿瘤的诊断依据患者影像学检查结果及病理结果,VTE 的诊断依据深静脉血管彩色超声、肺动脉 CT 血管造影(CTA)检查结果。

3. 统计学方法:计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料以例数和百分比表示。

结果

1. CAVT 患者临床特征:674 例 CAVT 患者以女性为主[566 例(83.98%);男性 108 例(16.02%)],年龄 20~91 岁,平均年龄 59(50,67)岁,平均 BMI 23.0(21.0,26.0)kg/m²。绝大多数患者(623 例,92.43%)为原发肿瘤疾病,其中卵巢癌(49.85%,336 例)、

基金项目:上海市人才发展基金(2020070);上海市医苑新星青年医学人才培养资助计划

作者单位:200032 上海,复旦大学附属肿瘤医院重症医学科

消化道肿瘤(20.77%, 140 例)、乳腺癌(11.13%, 75 例)、肺癌(8.46%, 57 例)和泌尿系统肿瘤(2.67%, 18 例)占 CAVT 患者前 5 位,其他依次为软组织肿瘤(2.37%, 16 例)、淋巴系统肿瘤(1.78%, 12 例)、皮肤系统肿瘤(1.34%, 9 例)、骨骼系统肿瘤(0.89%, 6 例)、内分泌系统肿瘤(0.45%, 3 例)、中枢神经系统肿瘤(0.30%, 2 例)。而 CAVT 患者以下肢深静脉血栓(45.85%, 309 例)与肺栓塞(33.53%, 226 例)发病率最高,其他依次为上肢深静脉血栓(8.61%, 58 例)、浅静脉血栓栓塞(7.12%, 48 例)、肌间静脉血栓(4.90%, 33 例)。

2. CAVT 消化道肿瘤患者的肿瘤类型及病理类型:在 140 例消化道肿瘤患者中,结肠癌(37%, 52 例)、胰腺癌(25%, 35 例)和胃癌(20%, 28 例)占比最高,其他依次为肝癌(11%, 15 例)、食管癌(6%, 8 例)、阑尾癌(1%, 2 例)。病理学上大部分 CAVT 患者都是低分化腺癌(79%, 533 例),其他依次为低分化鳞状细胞癌(15%, 101 例)、肉瘤(3%, 20 例)和其他类型(3%, 20 例)。不同消化道肿瘤的病理学特征不同,除了食管癌多以鳞状细胞癌为主(88%, 7 例)外,其余消化系统肿瘤多以腺癌为主。

3. CAVT 患者肿瘤治疗及抗凝治疗情况:发生 VTE 前,多数肿瘤患者已接受手术治疗(57.57%, 388 例);接受化疗 281 例(41.69%, 包括 1 次及以上),其中 193 例(28.64%)接受 2 次及以上化疗;接受放疗(6.53%, 44 例)和免疫治疗(1.19%, 8 例)比例则相对较低。61 例(9.05%)患者发生 VTE 前采用皮下注射低分子肝素预防性抗凝治疗,确诊后所有患者均采用药物抗凝治疗,其中 583 例(86.50%)采用皮下注射低分子肝素,91 例(13.50%)采用口服利伐沙班。

讨 论

静脉血栓形成的三要素即血管壁受损、血流淤滞、高凝状态^[7]。Trousseau 通过病例提出深静脉血栓为肿瘤的一种临床表现(Trousseau 综合征),开启了肿瘤与血栓形成关系的探究^[8]。肿瘤通过引起炎症抑制纤溶活性,进而促进血栓形成^[9]。VTE 在不同类型肿瘤间的发生率存在差异^[10],本研究结果显示,发生 VTE 患者中大部分为卵巢癌,占有肿瘤类型的 49.85%。消化系统 CAVT 风险较高,胰腺来源患者占消化道 CAVT 患者的 25%。研究显示 VTE 发生风险与其肿瘤部位、临床分期、BMI、化疗相关^[11-12]。在我国,肺癌的发病率位居恶性肿瘤首位,本研究中肺癌发生 VTE 的发病率(8.46%)低于既往文献报道发生率(10.4%)^[13]。肿瘤病理方面,79%的 CAVT 由低分化腺癌引起,低分化鳞状细胞癌占 15%,这可能与肿瘤病理类型的高发情况及病理类型促进血栓形成相关。

肿瘤不同治疗方案包括手术治疗、化疗、放疗、免疫治疗及联合治疗等,会影响患者凝血功能,CAVT 患者中接受手术与非手术治疗情况基本一致,在接受化疗患者中,接受 2 次及以上次数化疗较接受初次化疗患者发生 VTE 比例增高,接受放疗(6.53%)、免疫治疗(1.20%)患者在 CAVT 患者中比例不高,与既往研究一致,已接受肿瘤治疗患者发生 VTE 比例不高^[14],可能和抗肿瘤治疗有效从而减少血栓形成相关,治疗方式导致 VTE 的机制目前认为可能与血管变化有关,认为其可能与减少内源性抗凝物质、增加促凝物质(如组织因子)的产生、激活内皮细胞、内皮细胞毒性及激活血小板相关^[15]。

针对 CAVT 的预防,不同专业学会之间存在差异。美国临床肿瘤协会不建议门诊肿瘤患者抗凝治疗,但围手术期患者和住院治疗患者在无禁忌证时应使用预防性抗凝治疗^[15]。美国血液学会与此相似,建议在预防血栓时考虑药物与机械预防相结合^[16]。本研究中预防性抗凝治疗患者比例较低,需强化肿瘤专科医生静脉血栓相关知识的普及。在预防性抗凝治疗中,选择低分子肝素,主要是出于用药安全性的考虑及参考指南的推荐,对于 CAVT 患者,低分子肝素长期治疗效果更佳^[17]。在 VTE 治疗方面,采用低分子肝素治疗患者比例最高,对不存在消化道出血风险患者采用口服利伐沙班治疗。在 CAVT 预防及治疗方面涉及了多学科的临床合作,尽管目前国内针对肿瘤患者 VTE 防治的循证医学证据尚处于研究阶段,但在本研究中所作的探索和尝试将进一步为后续前瞻性研究作铺垫。

本研究存在局限性,如不同科室的治疗差异导致患者群体不同,缺乏出院后 VTE 事件的随访及需要更大样本或多中心临床研究验证,因此还需要更多临床研究通过分析 CAVT 患者人群特征来预测 CAVT 发生的可能并提供收益最大化治疗,以减少 CAVT 的发生并延长肿瘤患者生存时间。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.
- [2] Jen A, Ward EM, John CJ, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival[J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(9): 30.
- [3] Lyman GH, Cula E, Pone MS, et al. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer[J]. Thromb Res, 2018, 164 Suppl 1: S112-S118.
- [4] 姚宇婷, 许启霞, 庞颖颖, 等. 恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞症临床特征分析及预测模型的评估[J]. 中华全科医学, 2021, 19(5): 723-726, 808.
- [5] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients[J]. Cancer, 2007, 110(10): 2339-2346.
- [6] Grilz E, Posch F, Nopp S, et al. Relative risk of arterial and venous thromboembolism in persons with cancer vs. persons without cancer: a nationwide analysis[J]. Eur Heart J, 2021, 42(23): 2299-2307.
- [7] Brotman DJ, Deitcher SR, Lip GY, et al. Virchow's triad revisited[J]. South Med J, 2004, 97(2): 213-214.
- [8] Otten HM, Prins MH. Venous thromboembolism and occult malignancy[J]. Thromb Res, 2001, 102(6): V187-V194.
- [9] Falanga A, Russo L, Milesi V, et al. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 118(8): 79-83.
- [10] Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis[J]. Blood, 2017, 130(13): 1499-1506.
- [11] Frere C, Bournet B, Gourgou S, et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Patients With Newly Diagnosed Pancreatic Cancer and Factors Associated With Outcomes[J]. Gastroenterology, 2020, 158(5): 1346-1358. e4.
- [12] Suzuki T, Hori R, Takeuchi K, et al. Venous Thromboembolism in Japanese Patients With Pancreatic Cancer[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2021, 27: 10760296211051766.
- [13] Zhang Y, Shi Z, Yi J, et al. Correlation between clinicopathological characteristics of lung adenocarcinoma and the risk of venous thromboembolism[J]. Thorac Cancer, 2022, 13(2): 247-256.
- [14] Patel SV, Zhang L, Wei XS, et al. A Population-Based Cohort Study of Venous Thromboembolism Rates Following Surgery and During Adjuvant Chemotherapy in Patients With Colon Cancer[J]. Dis Colon Rectum, 2020, 63(3): 336-345.
- [15] Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(5): 496-520.
- [16] Lyman GH, Carrier M, Ay YC, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer[J]. Blood Adv, 2021, 5(4): 927-974.
- [17] 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.

(收稿日期: 2023-05-06)

(本文编辑: 余晓曼)