· 临床研究 ·

44例恶性肿瘤并发下肢深静脉血栓形成的发病时间与原因探讨

叶建荣 施德兵 符伟国 郭大乔 陈斌 蒋俊豪

【摘要】 目的 探讨恶性肿瘤并发下肢深静脉血栓形成(DVT)的发病时间和原因。方法 回顾性分析44例恶性肿瘤并发DVT的恶性肿瘤部位、手术与DVT发病的时间以及诊治方法等。结果 经统计恶性肿瘤并发下肢DVT者,可发生在肿瘤根治术后的任何时间或非手术者中,非手术患者占41%(18/44)。发生于术后6个月以内的手术患者中,多数发生于术后1~3个月内(9/14,占64%),发生于1周之内者较少(2/14)。术后1年以上并发DVT者,大多同时发现有肿瘤转移病灶。经各类药物治疗,肢体肿胀均有明显消退。DVT的发生绝大多数与肿瘤局部压迫无关。结论 对DVT患者应高度警惕有否恶性肿瘤发生,如有相关症状,应作相应肿瘤检查,以便尽早治疗。恶性肿瘤行根治术后1~3个月是并发DVT的高峰期,恶性肿瘤多年后并发DVT,常提示可能有肿瘤转移发生。

【关键词】 肿瘤;静脉血栓形成

The onset time and cause of lower limb DVT in malignant tumor patient: report of 44 cases

YE Jianrong, SHI Debing, FU Weiguo, et al

Department of Vascular Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 20032, China

【Abstract】 Objective To explore the onset time and cause of lower limb deep vein thrombosis (DVT) in patients with malignant tumors. Methods Forty-four cases of malignant tumors accompanied by DVT were analyzed retrospectively, the data regarding sites of malignant tumors, the intervals between operation and onset of DVT and diagnoses and treatment were collected.

Results The results showed that DVT of lower limb could occur not only in surgical patients at any time after radical resection of cancer, but also in nonsurgical patients who accounted for 41% (18/44). Of the patients who suffered from DVT within 6 months after operation, most suffered it in 1~3 months, rarely in 1 week (2/14). Of the patients complicated by DVT one year or more after operation, most were found to present metastatic lesion at the same time. The swelling of lower limb receded apparently through administration of various drugs. The occurrence of DVT had no relationship with the local compression by malignant tumor in most cases. Conclusion High alertness should be paid on whether there is malignant tumor in the patient with DVT and the patient should be examined for tumor intentionally if there are relevant symptoms. Because 1-3 months after radical resection of malignant tumor is the peak of occurrence of DVT, DVT can occur several years after diagnosis of malignant tumor, implicating that metastasis has already happened.

【Key words】 neoplasms; venous thrombosis

作者在2004年11月前经治的450例下肢深静脉血栓形成(deep venous thrombosis of lower limb, DVT)患者中,有44例伴有恶性肿瘤病史,现分析此44例恶性肿瘤并发DVT的简况。

1 临床资料

1.1 一般资料 本组44例,男25例,女19例,年龄20~79岁,平均60岁。

1.2 诊断方法 全组44例均有突发性单侧下肢肿胀症状并经彩色超声波检查或(和)磁共振血管造影(MRA)证实DVT,肿瘤诊断包括CT、MRI、胃镜、活检或术后病理切片等。

1.3 恶性肿瘤的种类 肺癌7例、胃癌5例、直肠癌4例、结肠癌1例、肝癌3例、乳腺癌3例、子宫癌6例、卵巢癌2例、喉癌1例、盆腔平滑肌肉瘤2例、恶性淋巴瘤3例、转移性腺癌1例、阴茎癌2例、膀胱癌1例、肾癌2例、恶性脑膜瘤1例。

1.4 恶性肿瘤并发DVT发病时间与手术时间的关系 44例中有4例先出现单侧下肢肿胀症状,后经彩超、CT或手术病理切片证实为恶性肿瘤,分别为

收稿日期:2005-01-07

作者单位:200032上海市,复旦大学附属中山医院血管外科

作者简介:叶建荣,男,1946年7月生,上海市人,医学硕士,教授

通讯作者:施德兵,男, Tel:021-64041990-2359

盆腔平滑肌肉瘤 1 例, 卵巢肿瘤 1 例, 肝癌 1 例, 直肠癌 1 例, 此 4 例患者均为以 DVT 诊断入院后发现同时存在恶性肿瘤病况。本组 44 例中单纯行化疗、放疗或其他非手术治疗者有 18 例(18/44, 41%)。恶性肿瘤行各种根治切除术有 26 例, 此 26 例中 DVT 发生于术后 1 d 至 6 个月期间有 14 例, 均未发现转移病灶, 发生 DVT 距手术的具体时间为: 术后 3 d 1 例, 术后 7 d 1 例, 术后 14 d 1 例(2 周内 3/14, 21%), 术后 20 d 1 例, 术后 1 个月 3 例, 术后 3 个月 2 例, 术后 6 个月 1 例。术后 1~3 个月的 DVT 发生率较高(9/14, 64%)。发生 DVT 距手术 1 年以上者有 12 例: 术后 1~2 年 5 例, 其中 4 例有转移; 术后 3~5 年 5 例, 其中 3 例有转移。此 12 例 DVT 发生于肿瘤发病 1~5 年者, 有 7 例发生转移(7/12, 58%)。另有 2 例 DVT 分别发生于术后 8 年和术后 40 年均未发现新的转移病灶。

1.5 治疗方法 本组 44 例 DVT 均采用药物治疗, 包括尿激酶或肝素、 β -七叶皂甙钠、低分子右旋糖酐、复方丹参以及华法令钠、肠溶阿斯匹林等, 根据病情、病期采用不同的上述药物和不同的剂量和疗程。经治疗肿胀症状均有明显消退, 出院时仅有 3 例两侧肢体周长差超过 3 cm, 取得较为满意的疗效。本组 44 例在住院期间无一例发生肺栓塞。

2 讨论

2.1 深静脉血栓形成与恶性肿瘤本身的关系 据文献报告恶性肿瘤易伴发 DVT 的原因主要有下述几个方面^[1-4]: (1) 恶性肿瘤释放促凝物质, 如黏蛋白和凝血活素等, 某些酶的活性增高, 从而提高血液凝血因子的活性; (2) 某些肿瘤患者血液中存在凝血激酶(thromboplastin)以及能激活凝血系统的物质, 如组蛋白、组织蛋白酶和蛋白水解酶等, 使一些肿瘤患者处于血液高凝状态; (3) 肿瘤患者血液中纤维蛋白原的浓度和血小板计数常高于正常, 而抗凝物质如抗凝血酶、C 蛋白及 S 蛋白浓度却低于正常; (4) 肿瘤的手术治疗及化疗也是导致 DVT 的重要因素, 某些化疗药物对血管内皮细胞有毒性作用, 诱导高凝状态、抑制纤溶活性、肿瘤细胞坏死及静脉插管等因素有关。本组并发 DVT 的恶性肿瘤的类别与常见恶性肿瘤的发生率相符合, 依次为肺癌 7 例、子宫癌 6 例、胃癌 5 例、直肠癌(结肠癌) 5 例、肝癌 3 例、卵巢癌 2 例、乳腺癌 3 例、泌尿系肿瘤 5 例、淋巴瘤 3 例, 常见恶性肿瘤占本组 88%(39/44), 故肿瘤的类别与发生 DVT 的几率无相关性。女性患者除子宫、

卵巢、乳腺恶性肿瘤并发 DVT 11 例外, 本组在男女均可患有的其他恶性肿瘤并发 DVT 的女性患者只占 29%(9/31), 说明女性患者患上上述恶性肿瘤并发 DVT 的几率较男性小。恶性肿瘤合并 DVT 的患者, 直接因局部肿瘤压迫髂静脉者极为少见, 从恶性肿瘤的类别来看, 远离盆腔的肿瘤占 70%(31/44), 即使晚期恶性肿瘤患者伴转移者, 多数为肺及骨等远处转移, 局部肿瘤蔓延、压迫髂静脉者也较为少见。

2.2 深静脉血栓形成与恶性肿瘤术后的关系 长期以来, 多数学者认为术后并发 DVT 的原因是综合性多方面的^[1-4]: (1) 静脉血流滞缓特别是肿瘤患者手术后制动, 术后长期卧床, 使小腿静脉流速相对缓慢; (2) 静脉壁损伤、静脉局部挫伤、轻微的撕裂伤均可导致 DVT 的发生; (3) 血液高凝状态。手术本身会引起高凝状态, 手术期间血小板受到许多刺激, 如凝血酶、二磷酸腺苷、肾上腺素和胶原等, 使血小板发生集聚, 这种过度刺激并可使血小板变态, 导致凝集。肿瘤患者本身血液成分也有一系列改变。

总之, 手术引发 DVT 的原因包括手术部位、时间和卧床状况等, 与多种因素相关, 例如围手术期的制动, 包括麻醉本身肌肉的松弛导致肌泵的暂时丧失, 术中术后体内凝血、抗凝及溶栓系统的异常, 以及静脉血管的轻微损伤。手术中用核素扫描已能发现纤维蛋白原聚集, 但这并不表明 DVT 术后马上发生。有统计显示, 腹部手术有 25% 的患者在出院后 6 周内发生 DVT^[2]。

从本组恶性肿瘤并发 DVT 的时间分析, 相当一部分患者发生在术后 1~3 个月(64%), 说明与手术本身使血液高凝状态改变的影响并不大, 虽然手术本身因麻醉作用使小腿肌泵作用暂时丧失, 使小腿静脉血流淤滞, 术后同时出现纤维蛋白增加等应激反应, 但这些恶性肿瘤患者在手术期间并未发生 DVT, 而在术后 1 个月以后, 患者有些长期卧床, 血液淤滞, 更主要的是恶性肿瘤本身的血液高凝状态的变化, 术后 1~3 个月大部分患者接受了化疗或放疗, 但化疗和放疗对血液高凝状态的形成究竟起到何种作用, 尚待研究。鉴于这些肿瘤患者大部分为外地或住院患者, 术后并未在本科随诊, 故无法连续性地动态观察术后血液高凝状态的变化, 本文只是看到一个现象, 即术后 1~3 个月的恶性肿瘤患者是并发 DVT 的高峰期, 但术后 1~3 个月是否是血液高凝状态的高峰期尚缺乏检验学证据, 有待进一步研究。本组相当一部分患者没有接受手术, 也发生

(下转第 117 页)

尤其是结核分枝杆菌感染。COPD 长期机械通气患者须行管饲饮食,胃管可将胃肠内定植菌带至咽部,再由咽转移到下呼吸道,形成胃-咽-下呼吸道感染途径。此外,呼吸器械污染,特别是湿化器、呼吸管道的污染;气管插管生物被膜的形成以及病房环境的影响、医务人员无菌观念不强等均易将病菌带入下呼吸道。另外,气管插管气囊上存留的分泌物中含有大量细菌,在吸痰、松放气囊时,分泌物易进入下呼吸道。而人工气道破坏了正常人口咽部与气管间的防御屏障,气道黏膜损伤削弱了气道黏膜清除细菌的能力。同时,机械通气时的正压将支气管内分泌物逆行推向支气管及肺泡,导致气道及肺组织内有多种微生物定植和感染,而且长期机械通气患者经常发生呼吸机相关肺炎,这样对机体形成一种长期慢性刺激,可引起体液免疫功能增强,导致免疫球蛋白增加。与 COPD 稳定期患者比较,本组患者 CD₄ 降低,可能是因为这些患者肺功能更差,机械通气时间长,平均 336 d,经常发生感染,能量消耗大,机体经常处于负氮平衡状态,且多伴有营养不良所致。而 CD₈ 升高则可能与长期机械通气患者经常

发生呼吸机相关肺炎有关。CD₄/CD₈ 下降,是上述各种因素综合作用的结果。

COPD 长期机械通气患者免疫功能异常,可能与多种因素有关,但长期机械通气本身是重要原因之一。目前有关长期机械通气患者免疫功能的研究甚少,尚待深入研究。在临床工作中,对于长期机械通气患者应注意免疫功能的变化、营养支持及增强无菌观念,必要时可应用免疫调节剂。

参考文献

- 1 连宁方,朱蕾. 机械通气的并发症. 中国呼吸与危重监护杂志,2004,3:144-146.
- 2 American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. Am J Respir Crit Care Med, 1996,153:1711-1725.
- 3 高美华,邵启祥,司徒平,主编. 医学免疫学,第 2 版,北京:人民军医出版社,2003.112-117.
- 4 杨东亮,叶嗣颖,主编. 感染免疫学,武汉:湖北科学技术出版社,1998.13-17.

(上接第 111 页)

DVT(41%,18/44),说明与肿瘤本身有密切关系。

作者经治的 DVT 患者中,曾有 1 例在住院时诉说大便带血,立即作直肠指检,竟然发现直肠内菜花样肿块,即行活检,证实为直肠癌,后经直肠癌根治切除术,才获痊愈。本组另有数例患者,以 DVT 诊断入院,后经 CT 等检查发现后腹膜恶性肿瘤、卵巢癌等,因此对于一般诊断为 DVT 的患者,绝不能疏忽对于肿瘤的筛查。

本组资料显示恶性肿瘤可以发生在发现肿瘤的不同阶段,手术后的不同时期。根据本组统计有 64%(9/14)的恶性肿瘤根治切除术后患者并发 DVT 是在术后 1~3 个月,因此恶性肿瘤行根治术后 1~3 个月是并发 DVT 的高峰,恶性肿瘤病后 1~5 年发生

DVT 有 12 例,其中 7 例已有转移(58%,7/12),可见恶性肿瘤本身不同时期高凝状态的变化可能对 DVT 的发生起到了关键作用,与手术本身的关系不大,这均需检验学的动态持续观察。

参考文献

- 1 冯友贤,主编. 血管外科学. 上海:上海科技出版社,1980. 365-377.
- 2 陈斌. 下肢静脉血栓. 见:王玉琦,叶建荣,主编. 血管外科治疗学. 上海:上海科技出版社,2003.216-233.
- 3 叶建荣. 下肢深静脉血栓形成. 见:石美鑫,熊汝成,李鸿儒,等,主编. 实用外科学. 北京:人民卫生出版社,1992. 948-956.
- 4 段志泉,张强,主编. 实用血管外科学. 沈阳:辽宁科学技术出版社,1999.546-560.