

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.24.008
文章编号: 1005-8982(2020)24-0041-05

结直肠癌术后静脉血栓栓塞症形成的 危险因素预防和治疗分析

姜炯炯¹, 徐梦¹, 陈泉², 石朝海², 马佩兰²

(1. 宁夏医科大学 研究生院, 宁夏 银川 750000; 2. 甘肃省人民医院 普通外科, 甘肃 兰州 730000)

摘要: **目的** 探讨结直肠癌术后发生静脉血栓栓塞症(VTE)的危险因素及防治措施。**方法** 回顾性分析2012年5月—2018年12月甘肃省人民医院收治的86例结直肠癌术后发生VTE的患者作为病例组, 选取同期入院行结直肠癌根治手术后未发生VTE的84例患者作为对照组。分析结直肠癌术后发生VTE的危险因素, 结合其临床表现、辅助检查及治疗方法, 进一步阐述结直肠癌术后VTE的诊疗方法。**结果** 两组在性别、体重指数 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (中度肥胖)、糖尿病、高血压、新辅助化疗、手术术式(造瘘)、手术方式(开腹结直肠癌根治术)、输血、使用止血药物及感染方面比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组年龄、血小板(PLT)、D-二聚体比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic回归分析结果显示, 年龄 > 53.5 岁 [$\hat{OR}=2.258$ (95% CI: 1.019, 5.044)], 糖尿病 [$\hat{OR}=2.688$ (95% CI: 1.237, 5.842)], 新辅助化疗 [$\hat{OR}=2.424$ (95% CI: 1.147, 5.123)], 输血 [$\hat{OR}=2.559$ (95% CI: 1.073, 6.103)], 手术方式 [$\hat{OR}=2.044$ (95% CI: 1.044, 4.002)], PLT [$\hat{OR}=7.800$ (95% CI: 2.689, 22.625)]及D-二聚体 [$\hat{OR}=25.416$ (95% CI: 8.726, 74.013)]是结直肠癌术后VTE形成的危险因素。**结论** 对好发VTE的患者应该加强术后护理, 早期下床活动, 给予双下肢气压治疗, 促进下肢静脉回流, 必要时予以低分子肝素钙预防; 若术后发生VTE, 则根据患者出血风险和具体情况制定诊疗措施。

关键词: 结直肠肿瘤; 危险因素; 临床方案

中图分类号: R654.4

文献标识码: A

Risk factors and prevention and treatment of venous thromboembolism after colorectal cancer surgery

Jiong-jiong Jiang¹, Meng Xu¹, Quan Chen², Chao-hai Shi², Pei-lan Ma²

(1. Graduate School, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750000, China; 2. Department of General Surgery, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: Objective To explore the risk factors, prevention and treatment of venous thromboembolism in patients who underwent radical resection of colorectal cancer. **Methods** A total of 86 patients with colorectal cancer in Gansu Provincial People's Hospital who suffered from venous thromboembolism (VTE) after operation during May 2012 to December 2018 were retrospectively selected as the case group, and 84 cases without VTE after surgery in the same period were selected as the control group by systematic sampling. The risk factors of VTE after surgery were investigated, and the diagnosis and treatment methods were further elaborated by combining clinical

manifestations, auxiliary examinations and current treatments. **Results** The clinical characteristics of the patients in gender, moderate obesity, diabetes, high blood pressure, neoadjuvant chemotherapy, surgical method, surgery procedures, the use of hemostatic drugs, blood transfusion, and infection were significantly different between the case group and control group ($P < 0.05$). Besides, there were statistically significant differences in age, platelet (PLT) count and D-dimer levels between the case group and the control group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that age > 53.5 years old [$\hat{OR} = 2.258$, (95% CI: 1.019, 5.044)], diabetes mellitus [$\hat{OR} = 2.688$, (95% CI: 1.237, 5.842)], neoadjuvant chemotherapy [$\hat{OR} = 2.424$, (95% CI: 1.147, 5.123)], blood transfusion [$\hat{OR} = 2.559$, (95% CI: 1.073, 6.103)], surgical method [$\hat{OR} = 2.044$, (95% CI: 1.044, 4.002)], PLT count [$\hat{OR} = 7.800$, (95% CI: 2.689, 22.625)], and D-dimer level [$\hat{OR} = 25.416$, (95% CI: 8.726, 74.013)] were risk factors for the development of VTE after colorectal cancer surgery. **Conclusions** The nursing and early ambulation after surgery should be emphasized, and the pressure therapy should be given to promote the venous return in the lower limbs. The low-molecular-weight heparin calcium can be administered to prevent the occurrence of VTE when necessary. If the patients suffered from VTE, the treatment regimens should be formulated based on the bleeding risk and specific conditions of VTE.

Keywords: colorectal cancer; venous thromboembolism; risk factors; medical treatment

静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 包括深静脉血栓 (deep venous thrombosis, DVT) 形成和肺栓塞 (pulmonary embolism, PE)^[1-2], 常继发于手术、分娩及肿瘤等危险因素。外科手术使癌症患者的 VTE 风险增加 2 倍, 而癌症患者的化学治疗使 VTE 的风险进一步增加至 6.5 倍^[3-4]。VTE 不仅会降低癌症患者的生活质量, 中断或延迟抗癌治疗, 而且会降低患者的生存率^[5]。本研究主要通过分析结肠癌术后患者发生 VTE 的危险因素并探讨预防措施, 改善患者的预后, 提高患者的生活质量, 降低病死率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2012 年 5 月—2018 年 12 月甘肃省人民医院收治的 86 例结肠直肠癌术后发生 VTE 的患者作为病例组, 选取同期入院行结肠直肠癌根治手术后未发生 VTE 的 84 例患者作为对照组。病例组男性 36 例, 女性 50 例; 年龄 (56.4 ± 5.1) 岁; 单纯发生双下肢 VTE 19 例 (22.09%), 左下肢 VTE 39 例 (43.35%), 右下肢 VTE 16 例 (18.60%), PE 5 例 (5.81%), 下肢静脉血栓合并 PE 7 例 (8.13%); 发生 VTE 的平均时间为术后 (5.65 ± 3.41) d。纳入标准: ①经术后病理确诊为结肠直肠癌; ②行根治性结肠直肠癌手术; ③病例组按照《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南 (第三版)》^[1] 及《急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识 2015》^[2] 推荐诊断流程确诊; ④入院后均行血常规、纤维全套、生化检查及双下肢静脉彩超检查。排除标准: ①近半年有手术史; ②复发或转移性结肠直肠癌;

③既往 VTE、下肢静脉功能不全; ④入院前口服抗凝药、抗血小板药物; ⑤临床资料不完整。本研究通过医院伦理委员会批准, 患者及其家属知情同意。

1.2 方法

收集两组年龄、性别、体重、基础疾病、白细胞 (WBC)、红细胞 (RBC)、血小板 (PLT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、新辅助化疗、术中及术后情况 (手术方式、手术术式、是否输血、是否使用止血药物及是否感染), 分析术后 VTE 的危险因素, 并阐述其预防诊治方法。采用日本 Sysmex 公司全自动血细胞分析仪 XE-2100 检测血常规, 法国 STAGO 公司的 STAGO-COMPACT 全自动凝血仪检测纤维全套, 日本 OLYMPUS 公司 AU5400 全自动生化分析仪检测生化指标。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 影响因素分析采用非条件 Logistics 回归模型, 绘制 ROC 曲线, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组结肠直肠癌患者临床特征比较

两组在性别、体重指数 (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (中度肥胖)、糖尿病、高血压、新辅助化疗、手术术式 (造

瘘)、手术方式(开腹结直肠癌根治术)、输血、使用止血药物及感染等方面,经 χ^2 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组是否合并冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)情况比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组结直肠癌患者年龄及血液检查结果比较

两组年龄、PLT 及 D-二聚体水平比较,经 t 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组 RBC、WBC、APTT、PT、FIB、TG、HDL、LDL 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组结直肠癌患者临床特征比较 例

组别	n	男/女	BMI		糖尿病		高血压		冠心病		新辅助化疗	
			<30kg/m ²	≥ 30kg/m ²	是	否	是	否	是	否	是	否
病例组	86	36/50	39	47	27	59	30	56	6	80	30	56
对照组	84	48/36	52	32	14	70	17	67	2	82	15	69
χ^2 值		3.970	4.682		5.042		4.567		1.118		6.323	
P 值		0.046	0.030		0.025		0.033		0.291		0.012	

组别	手术术式		手术方式		输血		止血药		感染	
	未行造瘘口	行造瘘口	开腹	微创	是	否	是	否	是	否
病例组	57	29	33	53	23	63	24	62	8	78
对照组	68	16	18	66	10	74	13	71	3	81
χ^2 值	4.720		5.813		5.981		3.882		2.336	
P 值	0.032		0.016		0.014		0.049		0.129	

表 2 两组结直肠癌患者年龄及血液检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄/岁	RBC/ $\times 10^9/L$	WBC/ $\times 10^9/L$	PLT/ $\times 10^9/L$	APTT/s	PT/s
病例组	86	61.61 \pm 7.47	4.10 \pm 0.50	10.67 \pm 2.76	169.7859.61	36.49 \pm 2.21	99.64 \pm 10.44
对照组	84	57.45 \pm 7.85	4.13 \pm 0.45	10.31 \pm 2.53	145.7856.34	37.07 \pm 2.50	101.49 \pm 9.65
t 值		3.546	-0.411	1.624	2.697	-1.880	-1.199
P 值		0.001	0.682	0.106	0.008	0.062	0.232

组别	FIB/(g/L)	D-二聚体/(ng/ml)	TG/(mmol/L)	HDL/(mmol/L)	LDL/(mmol/L)
病例组	3.96 \pm 0.52	1.41 \pm 0.84	1.31 \pm 0.38	0.89 \pm 0.26	2.34 \pm 0.72
对照组	4.05 \pm 0.60	0.46 \pm 0.60	1.24 \pm 0.41	0.88 \pm 0.31	2.29 \pm 0.88
t 值	-1.046	8.468	1.155	0.228	0.431
P 值	0.297	0.000	0.249	0.819	0.671

2.3 两组患者年龄及血液检查诊断结直肠癌术后 VTE 的 ROC 曲线

ROC 曲线显示 PLT、D-二聚体、年龄、WBC 及 FIB 的曲线下面积 (AUC) 为 1.0 ~ 0.5, AUC 越接近于 1, 说明诊断效果越好。如图所示, 年龄的截断

值为 53.5 岁, 其敏感性为 87.2% (95% CI: 0.779, 0.931), 特异性为 38.1% (95% CI: 0.279, 0.493)。血小板的截断值为 $163.5 \times 10^9/L$, 其敏感性为 69.8% (95% CI: 0.588, 0.790), 特异性为 75.0% (95% CI: 0.641, 0.835)。血小板的截断值为 $163.5 \times 10^9/L$, 其

敏感性为 69.8% (95% CI : 0.588, 0.790), 特异性为 75.0% (95% CI : 0.641, 0.835)。D- 二聚体的截断值为 0.815 mg/L, 其敏感性为 83.7% (95% CI : 0.739, 0.945), 特异性为 97.6% (95% CI : 0.909, 0.996)。见图 1。

2.4 两组危险因素 Logistic 回归分析

以两组患者发生结直肠癌术后 VTE 为因变量, 以年龄、性别、高血压、糖尿病、新辅助化疗、输血、手术方式、PLT 及 D- 二聚体为协变量行一般二元 Logistic 回归分析, 结果显示年龄 >53.5 岁、糖尿病、新辅助化疗、手术方式、输血、PLT 及 D- 二聚体等是结直肠癌术后 VTE 的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

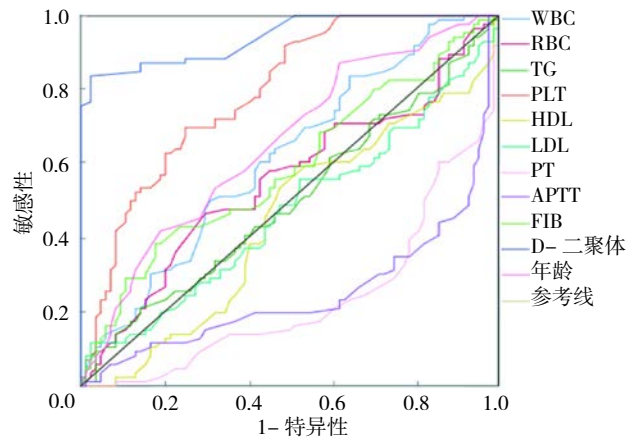


图 1 血栓组和对照组结直肠癌患者年龄及血液检查诊断结直肠癌术后 VTE 的 ROC 曲线

表 3 两组患者发生结直肠癌术后 VTE 危险因素的 Logistic 回归分析参数

变量	b	S _e	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
年龄	0.815	0.410	3.951	0.047	2.258	1.019	5.044
糖尿病	0.989	0.396	6.237	0.013	2.688	1.237	5.842
新辅助化疗	0.885	0.382	5.367	0.020	2.424	1.147	5.123
手术方式	0.715	0.343	4.345	0.037	2.044	1.044	4.002
输血	0.940	0.443	4.492	0.034	2.559	1.073	6.103
PCT	2.054	0.543	14.291	0.000	7.800	2.689	22.625
D- 二聚体	3.235	0.545	35.182	0.000	25.416	8.726	74.031

3 讨论

肿瘤释放无细胞 DNA、促凝血因子及促进静脉血栓形成的生长因子, 直接损伤内皮细胞, 激活机体凝血和纤维蛋白溶解系统。肿瘤发展过程中的急性应激、组织坏死引起的炎症及异常的蛋白代谢等都可使抗肿瘤患者处于高凝状态, 导致静脉血栓形成^[6-7]。抗肿瘤治疗可以促进癌症患者发生 VTE, 如手术引起的压力、活动受限引起的血瘀、化疗, 特别是细胞毒性药物、放疗可能引起血管内皮损伤, 影响相关凝血因子水平^[8-9]。

中老年结肠癌患者血管功能会发生不同程度的退化, 部分患者管壁内膜的完整性遭到破坏, 结合肿瘤促血栓形成因素、肿瘤特异性因子、抗肿瘤治疗 (手术、化疗) 等多种因素, 常常发生 VTE 等一系列并发症^[10-11]。结直肠癌术后 VTE 对患者造成一系列不良后果, 如出血风险、血栓复发、延迟抗肿瘤治疗、生活质量下降、医疗资源过度消耗、增强肿瘤侵袭作用及

降低患者生存率甚至危及生命^[12-13]。本研究显示, 年龄 ≥ 53.5 岁、PLT $\geq 163.5 \times 10^9/L$ 、新辅助化疗、输血、手术方式 (开腹) 及 D- 二聚体 ≥ 0.815 mg/L 是结直肠癌术后发生 VTE 的独立危险因素。输血的促炎和免疫调节机制可促进血液高凝状态, 增加 VTE 风险, 且这种风险随着输血单位数量的增加而升高^[14]。D- 二聚体是交联纤维蛋白的降解产物, 凝血活化和纤维蛋白溶解的生物标志物可预测癌症患者的 VTE 发生率, D- 二聚体和 FIB 水平升高与 VTE 发生风险升高有独立相关性^[15]。血小板在肿瘤患者的静脉血栓中起非常重要的作用, 特别是胃肠癌、肺癌、乳腺癌及卵巢癌患者中, 较高的 PCT 患者发生 VTE 的概率增加^[16]。血糖较高的患者血小板和凝血级联反应增加静脉血栓形成的风险, 进而使发生肺栓塞的风险增加 27%^[17]。辅助化疗通过直接损害内皮, 降低血液抗凝血剂水平和增加组织因子活性来增加 VTE 的风险, 对肿瘤患者 VTE 的发病率存在影响, 导致抗肿瘤中断, 影响术后的恢复并增加治疗成本。

对可疑 VTE 的患者应立即行双下肢彩色多普勒超声或肺动脉 CT 血管造影检查。对患有 DVT 或 PE 的结直肠癌术后患者, 若无高风险大出血, 建议行 3 个月以上的抗凝治疗。抗凝药物首选低分子肝素钙注射液, 且相关研究表明低分子肝素钙的疗效优于华法林或者利伐沙班^[18-19]。若有绝对抗凝禁忌证, 则优先考虑下腔静脉滤器置入术。若无高出血风险, 对于急性 PE 伴有低血压 (收缩压 <90 mmHg) 的患者, 建议行经皮血栓机械清除术 (percutaneous mechanical thrombectomy, PMT) 或置管溶栓, PMT 可有效清除血栓、降低肺动脉压、改善右心室功能及降低出血风险^[20-21]。

目前, 尚无准确的结直肠癌术后 VET 的风险评估模型。根据本研究提示结直肠癌术后好发 VET 的风险因素, 有利于临床早期发现、早期诊断及早期治疗。今后需要更进一步建立可行的结直肠癌患者血栓形成风险预测评价体系, 从而对高危人群进行有效的预防及干预。

参 考 文 献:

- [1] 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 (第三版)[J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(9): 605-616.
- [2] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识 (2015)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(3): 197-211.
- [3] LI M, GUO Q, HU W M, Incidence, risk factors, and outcomes of venous thromboembolism after oncologic surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Thromb Res, 2019, DOI: 10.1055/s-0039-1679733.
- [4] LOSONCZY H, NAGY Á, TAR A. Actual questions about the prevention of venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy[J]. Orv Hetil, 2016, 157(16): 203-211.
- [5] LLOYD A J, DEWILDE S, NOBLE S, et al. What impact does venous thromboembolism and bleeding have on cancer patients' quality of life[J]. Value Health, 2018, 21(4): 449-455.
- [6] HISADA Y, GEDDINGS J E, AY C, et al. Venous thrombosis and cancer: from mouse models to clinical trials[J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2015, 13(8): 1372-1382.
- [7] van ES V, HISADA Y, NISIO M D, et al. Extracellular vesicles exposing tissue factor for the prediction of venous thromboembolism in patients with cancer: a prospective cohort study[J]. Thrombosis Research, 2018, 166: 54-59.
- [8] JORDAN K, FEYER P, HÖLLER U, et al. Supportive treatments for patients with cancer[J]. Dtsch Arztebl Int, 2017, 114(27/28): 481-487.
- [9] LEE Y G, LEE E, KIM I, et al. Cisplatin-based chemotherapy is a strong risk factor for thromboembolic events in small-cell lung cancer[J]. Cancer Res Treat, 2015, 47(4): 670-5.
- [10] DANIEL E S, DEAN A E, LIM M, et al. Incidence of pulmonary embolism in patients with newly diagnosed colorectal cancer[J]. ANZ J Surg, 2018, 88: E228-E231.
- [11] RUBIO-JURADO B, BALDERAS-PEÑA L M A, GARCÍA-LUNA E E, et al. Obesity, thrombotic risk, and inflammation in cancer[J]. Adv Clin Chem, 2018, 85: 71-89.
- [12] ALHASSAN N, TREPANIER M, SABAPATHY C, et al. Risk factors for post-discharge venous thromboembolism in patients undergoing colorectal resection: a NSQIP analysis[J]. Tech Coloproctol, 2018, 22: 955-964.
- [13] SERRANO P E, PARPIA S, LINKINS L A, et al. Venous thromboembolic events following major pelvic and abdominal surgeries for cancer: a prospective cohort study[J]. Ann. Surg. Oncol, 2018, 25: 3214-3221.
- [14] ROGERS M A M, BLUMBERG N, BERNSTEIN S J, et al. Association between delivery methods for red blood cell transfusion and the risk of venous thromboembolism: a longitudinal study[J]. Lancet Haematol, 2016, 3(12): e563-571.
- [15] SHI A, HUANG J W, WANG X, et al. Postoperative D-dimer predicts venous thromboembolism in patients undergoing urologic tumor surgery[J]. Urol Onco., 2018, 36(6): e15-307.
- [16] DÍAZ J M, BOIETTI B, VAZQUEZ F J, et al. Mean platelet volume as a prognostic factor for venous thromboembolic disease[J]. Rev Med Chil, 2019, 147(2): 145-152.
- [17] WANG A H, YANG K M, WANG T S, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on risk of venous thromboembolism in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2019, 36(8): e3174.
- [18] BARTHOLOMEW J R. Update on the management of venous thromboembolism[J]. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2017, 84(12): 39-46.
- [19] KEARON C, AKL E A, ORNELAS J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report[J]. Chest, 2016, 149(2): 315-352.
- [20] KUCHER N, BOEKSTEGERS P, MÜLLER O J, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism[J]. Circulation, 2014, 129(4): 479-86.
- [21] LIU B, LIU M Y, YAN L H, et al. Percutaneous mechanical thrombectomy combined with catheter-directed thrombolysis in the treatment of acute pulmonary embolism and lower extremity deep venous thrombosis: a novel one-stop endovascular strategy[J]. J Int Med Res, 2018, 46: 836-851.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 姜炯炯, 徐梦, 陈泉, 等. 结直肠癌术后静脉血栓栓塞症形成的危险因素预防和治疗分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(24): 41-45.