

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.11.009  
文章编号: 1005-8982 (2021) 11-0049-05

临床研究·论著

## 肿瘤相关因素与胃癌患者术后下肢深静脉血栓形成的关系研究\*

郜永顺, 韩记, 张云飞, 陈鹏, 黄晶晶, 闫西忠, 孙建刚  
(郑州大学第一附属医院 胃肠外科, 河南 郑州 450052)

**摘要:** **目的** 探讨肿瘤相关因素与胃癌患者术后下肢深静脉血栓形成之间的关系, 为肿瘤患者术后血栓防治提供参考。**方法** 收集2016年10月—2018年12月于郑州大学第一附属医院胃肠外科手术的258例胃癌患者的临床资料, 统计手术后患者下肢深静脉血栓形成(DVT)人数, 分析肿瘤相关因素对下肢DVT的影响。**结果** 135例患者中, 术后发生下肢DVT 60例(44.4%), 其中左下肢19例(14.1%), 右下肢11例(8.1%), 双侧下肢30例(22.2%)。根据术后下肢DVT情况分为血栓组和非血栓组。两组术前是否行新辅助化疗和手术后CA125水平比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素Logistic回归分析结果显示手术后CA125水平升高超过5 u/ml [ $\hat{OR} = 3.227(95\% \text{ CI}: 1.181, 8.812)$ ] 是术后下肢DVT发生的危险因素。新辅助化疗后两组缓解率比较, 差异有统计学意义( $P = 0.018$ ), 非血栓组缓解率更高。**结论** 术后CA125水平较术前升高超过5 u/ml的患者术后发生下肢DVT的人数明显增加; 新辅助化疗后病情缓解的患者术后发生血栓的风险降低。

**关键词:** 胃肿瘤; 静脉血栓形成; 围手术期

**中图分类号:** R735.2

**文献标识码:** A

## Study on the relationship between tumor-related factors and postoperative venous thrombosis of lower extremities in patients with gastric malignant tumor\*

Yong-shun Gao, Ji Han, Yun-fei Zhang, Peng Chen, Jing-jing Huang, Xi-zhong Yan, Jian-gang Sun  
(The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

**Abstract: Objective** To analyze the correlation between tumor-related factors and lower limb venous thrombosis after operation of gastric malignant tumor, so as to provide reference for postoperative thrombosis prevention and treatment of tumor patients. **Methods** From October 2016 to December 2018, 258 patients with gastric malignant tumor who were admitted to gastrointestinal surgery in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University were monitored by color Doppler ultrasound for venous thrombosis of lower extremity before and after operation. The thrombosis of lower extremity before and after operation, and the clinical parameters related to tumor factors were counted, and the effect on DVT of lower extremity was analyzed. **Results** A total of 135 patients were enrolled in the study. Postoperative DVT occurred in 60 patients (44.4%), including 19 patients (14.1%) with left lower limb, 11 patients (8.1%) with right lower limb, and 30 patients (22.2%) with bilateral lower limb. Univariate chi-square analysis showed that preoperative neoadjuvant chemotherapy and postoperative blood CA125 level increased by more than 5 u/ml were the risk factors of postoperative lower limb thrombosis ( $P < 0.05$ ). Multivariate analysis was carried out on the increase of blood CA125 level over 5 u/ml after surgery and neoadjuvant chemotherapy. The results showed that the increase of blood CA125 level over 5 u/ml [ $\hat{OR} = 3.227(95\% \text{ CI}: 1.181,$

收稿日期: 2020-12-15

\* 基金项目: 吴阶平医学基金项目(No: 320.2710.1847)

8.812] after surgery was a risk factor for postoperative lower limb thrombosis. Fisher exact probability method was used to analyze the remission rate of thrombi group and non-thrombi group after neoadjuvant chemotherapy. The results showed that the remission rate of non-thrombi group was higher and the difference was statistically significant ( $P = 0.018$ ). **Conclusion** The incidence of postoperative lower limb thrombosis was significantly increased in patients with postoperative blood CA125 level increased by more than 5 U/ml compared with that before operation. Patients with remission after neoadjuvant chemotherapy have a lower risk of postoperative thrombosis.

**Keywords:** stomach neoplasms; venous thrombosis; perioperative period

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是癌症患者的重要并发症之一,包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)。在普通人群中静脉血栓的发病率接近117/10万,而在癌症患者中接近1/200<sup>[1]</sup>。目前胃癌的主要治疗方法是以手术为主的综合治疗,围手术期患者出现VTE会延长患者的住院时间,增加住院费用和死亡的风险<sup>[2]</sup>。既往研究发现,年龄>60岁、恶性肿瘤、术后感染、术后D-二聚体水平升高>1 mg/L及体重指数(BMI)>24 kg/m<sup>2</sup>是胃肠外科下肢DVT的独立危险因素<sup>[3]</sup>。本研究通过分析胃癌患者术后下肢DVT发生情况及与肿瘤相关因素的关系,为胃癌患者围手术期下肢DVT的预防提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2016年10月—2018年12月郑州大学第一附属医院胃肠外科手术的135例胃癌患者。其中,男性108例(80.0%),女性27例(20.0%);年龄25~70岁;病理类型:中、低分化腺癌114例(84.4%)、高分化腺癌13例(9.7%),印戒细胞癌3例(2.2%)、黏液腺癌3例(2.2%)、神经内分泌肿瘤2例(1.5%)。纳入标准:①术前检查诊断为胃癌并限期或择期行根治性手术的患者;②术前无严重影响凝血功能的疾病;③术前3个月内未服用影响凝血功能的药物,如避孕药及抗凝药物等;④术前3 d下肢彩色多普勒超声检查未见血栓形成;⑤对本研究知情同意且能参加调查。排除标准:①年龄>70岁;②术前彩色多普勒超声检查提示下肢静脉曲张或者回流不畅;③术后发生感染;④术后应用止血药物;⑤糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病及脑梗死患者;⑥术后长期卧床或者卧床时间超过3 d。本研究经医院伦理委员会

审查批准。

### 1.2 方法

分别于术前及术后第1天、第3天、第5天、之后每5天对胃癌患者常规行双下肢静脉彩色多普勒超声检查。所有手术患者根据自身情况于术后第2天下床活动,并于术后24 h开始给予皮下注射依诺肝素钠针(克赛)3 000 IU/次,预防性抗凝治疗1次/d,24 h内确诊下肢DVT者剂量改为6 000 IU/次。根据术后下肢DVT情况分为血栓组和非血栓组,统计两组患者肿瘤相关的临床指标及基本临床参数:①术前相关因素:年龄、性别、BMI、术前肿瘤标志物、是否行新辅助化疗、化疗疗效和高血压;②术中相关因素:手术方式和手术时间;③术后相关因素:肿瘤类型、肿瘤分期、肿瘤大小、肿瘤部位、是否有淋巴结转移、是否有远处转移及术后第3天的肿瘤标志物。分析比较术后DVT发生与性别、年龄、BMI、住院时间、高血压、肿瘤类型、肿瘤分期、肿瘤部位、肿瘤体积、新辅助化疗、手术时间、手术方式、手术类型、肿瘤标志物术后与术前差值等因素的关系。所有超声检查由2名高年资医师施行,下肢DVT诊断标准为:①静脉管腔不能压闭;②管腔内为低回声或无回声;③血栓段静脉内完全无血流信号或仅探及少量血流信号;④脉冲多普勒显示无血液或频谱不随呼吸变化。胃癌诊断标准采用美国癌症联合委员会(AJCC)第8版肿瘤分期标准<sup>[4]</sup>。胃癌术前新辅助化疗适用于没有远处转移的局部进展期胃癌(T<sub>3,4</sub>,N<sup>+</sup>),新辅助化疗疗效评估采用实体瘤疗效评价标准(RECIST)<sup>[5]</sup>:完全缓解,病变消失,没有新发病变;部分缓解,肿瘤大小缩小≥30%,没有新发病变;稳定,没有达到完全缓解、部分缓解或者进展状态的标准;进展,肿瘤大小增大≥20%,有新发病变。缓解率=(完全缓解+部分缓解)/总例数×100%。

### 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 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较采用  $t$  检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法; 影响因素的分析采用多因素 Logistic 回归模型。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料及基本临床指标比较

两组的性别构成、年龄、BMI、住院时间、高血压比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (见表 1)。两组肿瘤类型、肿瘤分期、手术时间、手术方式、手术类型、肿瘤体积、肿瘤部位、CEA 差值、AFP 差值、CA199 差值、CA153 差值、CA724 差值比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 两组是否行新辅助化疗和

CA125 差值比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (见表 2)。

### 2.2 胃癌患者术后下肢静脉血栓形成情况

135 例患者中术后发生下肢 DVT 60 例 (44.4%)。其中, 左下肢 19 例 (14.1%), 右下肢 11 例 (8.1%), 双侧下肢 30 例 (22.2%); 右侧腓静脉血栓 2 例 (1.5%), 左、右侧胫后静脉血栓各 1 例 (0.7%), 双侧胫后静脉血栓 1 例 (0.7%), 其余为肌间静脉血栓 55 例 (40.8%)。

### 2.3 下肢 DVT 与肿瘤相关因素分析结果

将单因素分析有统计学意义的因素采用逐步法进行多因素 Logistic 回归分析,  $\alpha_{入} = 0.05$ ,  $\alpha_{出} = 0.10$ 。结果显示, 手术后 CA125 水平升高超过 5 u/ml 是术后发生下肢 DVT 的危险因素 [ $\hat{OR} = 3.227$  (95% CI: 1.181, 8.812),  $P = 0.022$ ]。见表 3。

表 1 两组基线资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	住院时间/(d, $\bar{x} \pm s$ )	高血压/例
血栓组	60	44/16	58 ± 7	24.525 ± 3.378	12 ± 3	10/50
非血栓组	75	64/11	56 ± 9	24.040 ± 3.121	13 ± 4	14/64
$\chi^2/t$ 值		3.000	1.506	0.865	-1.485	0.091
P 值		0.083	0.134	0.388	0.140	0.763

表 2 两组基本临床指标比较 例

组别	n	肿瘤类型				T 分期		N 分期		M 分期		是否行新辅助化疗	
		中、低分化	高分化	印戒细胞	其他 <sup>†</sup>	T <sub>1</sub>	T <sub>2-4</sub>	N <sub>0</sub>	N <sub>1-3</sub>	M <sub>0</sub>	M <sub>1</sub>	是	否
血栓组	60	56	3	1	0	16	44	35	25	59	1	18	42
非血栓组	75	58	10	2	5	26	49	36	39	73	2	11	64
$\chi^2$ 值			7.564			0.995		1.428		0.153		4.646	
P 值			0.560			0.318		0.232		0.695		0.031	

  

组别	手术时间		手术方式		手术类型			肿瘤体积		肿瘤部位		
	<270 min	≥270 min	开腹	腹腔镜	近端胃根治	远端胃根治	全胃根治	<20 cm <sup>3</sup>	≥20 cm <sup>3</sup>	贲门胃底	胃体	胃窦
血栓组	24	36	14	46	12	18	30	43	17	27	22	11
非血栓组	43	32	11	64	17	30	28	54	21	29	24	21
$\chi^2$ 值	4.006		1.659		2.293			0.020		1.841		
P 值	0.068		0.198		0.318			0.966		0.398		

  

组别	CEA 差值		AFP 差值		CA125 差值/		CA199 差值		CA153 差值		CA724 差值	
	>0 ng/ml	≤0 ng/ml	>0 ng/ml	≤0 ng/ml	>5 u/ml	≤5 u/ml	>0 u/ml	≤0 u/ml	>0 u/ml	≤0 u/ml	>0 u/ml	≤0 u/ml
血栓组	32	28	37	23	46	14	25	35	32	28	29	31
非血栓组	39	36	40	35	44	31	31	44	39	36	32	43
$\chi^2$ 值	0.024		0.945		4.860		0.020		0.024		0.432	
P 值	0.877		0.331		0.027		0.969		0.877		0.511	

注: † 其他: 包括黏液腺瘤和神经内分泌瘤。

表 3 血栓组与非血栓组多因素 logistic 回归分析参数

变量	<i>b</i>	<i>S<sub>b</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
新辅助化疗	0.948	0.480	3.907	0.051	2.581	1.008	6.609
手术后 CA125 升高 >5 u/ml	1.171	0.513	5.223	0.022	3.227	1.181	8.812

## 2.4 新辅助化疗后两组缓解率比较

新辅助化疗后两组缓解率比较, 采用 Fisher 确切概率法, 差异有统计学意义 ( $P=0.018$ ), 非血栓组缓解率更高。见表 4。

表 4 新辅助化疗后两组缓解率的比较

组别	<i>n</i>	缓解例	缓解率/%
血栓组	18	4	22.2
非血栓组	11	8	72.2

## 3 讨论

癌症患者发生血栓的风险比非癌症患者明显增加, 另外年龄、手术、制动、其他合并疾病也是血栓发生的危险因素<sup>[1]</sup>。手术后血栓发生情况受多种因素影响, 单纯分析肿瘤相关因素与术后血栓发生情况的文章相对较少, 本研究通过控制其他混杂因素来分析肿瘤相关因素与胃癌术后下肢 DVT 形成的关系。本研究中胃癌术后下肢 DVT 的发生率为 44.4% (60/135), 明显高于文献报道的血栓发生率<sup>[3, 6-8]</sup>。这可能是因为本研究的对象主要是胃癌患者, 肿瘤组织能够表达不同的促凝蛋白, 如组织因子、癌症促凝物质、因子 VII, 并释放促凝微粒。此外, 肿瘤组织通过细胞间黏附机制释放炎症细胞因子或者促血管生成因子来激活血小板、白细胞和内皮细胞, 促进癌症相关血栓的形成<sup>[9]</sup>。另外有研究<sup>[10]</sup>发现, 胃癌患者在接受手术治疗后更易发生静脉血栓, 肿瘤分期与肿瘤患者术后血栓发生密切相关<sup>[11-12]</sup>。近期韩国的一项关于胃癌围手术期血栓发生率和危险因素评估中指出, 肿瘤浸润深度与术前血栓形成具有相关性<sup>[7]</sup>。腹腔镜手术在胃癌手术中已经得到广泛应用, 一些文章认为腹腔镜手术较传统的开腹手术具有较低的血栓发生风险<sup>[13-15]</sup>, 但是另有研究认为腹腔镜与开腹手术方式在术后血栓形成风险方面差异无统计学意义<sup>[16]</sup>。另外维也纳的一篇文章指出局部淋巴结

转移与血栓发生密切相关<sup>[17]</sup>。

肿瘤标志物是由肿瘤细胞产生并分泌到血液中的一种糖蛋白, 肿瘤标志物明显升高一般预示着肿瘤分期较晚。AWKAR 等<sup>[18]</sup>在研究肿瘤标志物与胰腺癌、结肠癌和卵巢癌血栓发生关系的文章中指出, 高水平的肿瘤标志物 (CEA、CA199 和 CA125) 会增加血栓发生的风险。另外 SAADEH 等<sup>[19]</sup>在研究女性卵巢癌血栓风险的时候发现高水平的 CA125 是血栓发生的危险因素。肿瘤标志物水平处于动态变化的过程, 术前、术后肿瘤标志物变化明显, 本研究比较术前、术后肿瘤标志物差值与术后下肢 DVT 的关系, 发现术后 CA125 较术前升高 >5  $\mu$ /ml 是术后发生下肢 DVT 的危险因素。CA125 既是肿瘤标志物也是炎症标志物, 高水平的 CA125 不仅与进展期肿瘤相关也与血栓相关<sup>[19]</sup>。CA125 也许可以作为一种监测指标来预测术后血栓发生。

本研究血栓组与非血栓组是否行新辅助化疗比较, 差异有统计学意义。有研究发现, 新辅助化疗是胃癌患者血栓发生的独立危险因素<sup>[20]</sup>, 术前新辅助化疗是膀胱癌患者术后血栓发生的危险因素<sup>[21]</sup>。化疗导致血栓发生的机制包括损害血管内皮细胞, 导致促凝物质和抗凝血剂分子之间的失衡, 诱导肿瘤内皮细胞凋亡, 激活细胞因子并增加组织因子活性<sup>[22]</sup>。但本研究中新辅助化疗不是发生下肢 DVT 的危险因素。通过对新辅助化疗后两组缓解率的比较, 发现非血栓组缓解率更高, 这表明新辅助化疗后病情缓解的患者术后发生血栓的风险降低。本研究由于行新辅助化疗患者例数较少, 如果将是否行新辅助化疗分组再进行多因素 Logistic 回归分析, 将存在较大的统计学偏倚, 需要进一步扩充新辅助化疗患者例数验证结果的准确性。

综上所述, 术后 CA125 水平较术前升高超过 5  $\mu$ /ml 的患者术后发生下肢 DVT 的人数明显增加;

新辅助化疗后病情缓解的患者术后发生下肢 DVT 的风险降低。

#### 参 考 文 献 :

- [1] LEE A Y Y. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes[J]. *Circulation*, 2003, 107(90231): 171-211.
- [2] LYMAN G H, CULAKOVA E, PONIEWIERSKI M S, et al. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer[J]. *Thrombosis Research*, 2018, 164: S112-S118.
- [3] 郜永顺, 黄晶晶, 陈鹏, 等. 胃肠外科围手术期下肢深静脉血栓形成的临床分析[J]. *中华普通外科杂志*, 2016, 31(11): 940-943.
- [4] AMIN M B, EDGE S B, GREENE F L, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*[M]. 8th ed. New York: Springer, 2016: 203-220.
- [5] JANG G S, KIM M J, HA H I, et al. Comparison of RECIST version 1.0 and 1.1 in assessment of tumor response by computed tomography in advanced gastric cancer[J]. *Chin J Cancer Res*, 2013, 25(6): 689-694.
- [6] KIMURA Y, OKI E, ANDO K, et al. Incidence of venous thromboembolism following laparoscopic surgery for gastrointestinal cancer: a single-center, prospective cohort study[J]. *World Journal of Surgery*, 2016, 40(2): 309-314.
- [7] OSAKI T, SAITO H, FUKUMOTO Y, et al. Risk and incidence of perioperative deep vein thrombosis in patients undergoing gastric cancer surgery[J]. *Surgery Today*, 2018, 48(5): 525-533.
- [8] SINNAMON A J, TONG J K C, BAILEY E A, et al. Prospective implementation of a standardized screening protocol for deep venous thrombosis in abdominal surgical oncology patients[J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2018, 118(3): 568-573.
- [9] FALANGA A, SCHIEPPATI F, RUSSO L. Pathophysiology mechanisms of thrombosis in cancer patients[J]. *Cancer Treat Res*, 2019, 179: 11-36.
- [10] RUFF S M, WEBER K T, KHADER A, et al. Venous thromboembolism in patients with cancer undergoing surgical exploration[J]. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2019, 47(2): 316-323.
- [11] MOGHADAMYEGHANEH Z, ALIZADEH R F, HANNA M H, et al. Post-hospital discharge venous thromboembolism in colorectal surgery[J]. *World Journal of Surgery*, 2016, 40(5): 1255-1263.
- [12] YANG S, YU C S, YOON Y S, et al. Symptomatic venous thromboembolism in asian colorectal cancer surgery patients[J]. *World Journal of Surgery*, 2011, 35(4): 881-887.
- [13] MOGHADAMYEGHANEH Z, HANNA M H, CARMICHAEL J C, et al. A Nationwide analysis of postoperative deep vein thrombosis and pulmonary embolism in colon and rectal surgery[J]. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2014, 18(12): 2169-2177.
- [14] JORGENSEN E M, LI A, MODEST A M, et al. Incidence of venous thromboembolism after different modes of gynecologic surgery[J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 132(5): 1275-1284.
- [15] SCHLICK C J R, LIU J Y, YANG A D, et al. Pre-operative, intra-operative, and post-operative factors associated with post-discharge venous thromboembolism following colorectal cancer resection[J]. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2020, 24(1): 144-154.
- [16] CUI G C, WANG X F, YAO W W, et al. Incidence of postoperative venous thromboembolism after laparoscopic versus open colorectal cancer surgery: a meta-analysis[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2013, 23(2): 128-134.
- [17] DICKMANN B, AHLBRECHT J, AY C, et al. Regional lymph node metastases are a strong risk factor for venous thromboembolism: results from the vienna cancer and thrombosis study[J]. *Haematologica*, 2013, 98(8): 1309-1314.
- [18] AWKAR N, AMIREH S, RAI S, et al. Association between level of tumor markers and development of VTE in patients with pancreatic, colorectal and ovarian ca: retrospective case-control study in two community hospitals[J]. *Pathology & Oncology Research*, 2018, 24(2): 283-287.
- [19] SAADEH F A, NORRIS L, O TOOLE S, et al. Venous thromboembolism in ovarian cancer: incidence, risk factors and impact on survival[J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2013, 170(1): 214-218.
- [20] MARSHALL-WEBB M, BRIGHT T, PRICE T, et al. Venous thromboembolism in patients with esophageal or gastric cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy[J]. *Diseases of the Esophagus*, 2017, 30(2): 1-7.
- [21] BRENNAN K, KARIM S, DOIRON R C, et al. Venous Thromboembolism and peri-operative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a population-based study[J]. *Bladder Cancer*, 2018, 4(4): 419-428.
- [22] HADDAD T C, GREENO E W. Chemotherapy-induced thrombosis[J]. *Thrombosis Research*, 2006, 118(5): 555-568.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 郜永顺, 韩记, 张云飞, 等. 肿瘤相关因素与胃癌患者术后下肢深静脉血栓形成的关系研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(11): 49-53.

Cite this article as: GAO Y S, HAN J, ZHANG Y F, et al. Study on the relationship between tumor-related factors and postoperative venous thrombosis of lower extremities inpatients with gastric malignant tumor[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(11): 49-53.