

老年消化道恶性肿瘤并发急性肺血栓栓塞患者预后相关危险因素分析^{*}

北京医院 刘君君 刘佳乐¹ 宋葵^{*}, 北京 100730

摘要 目的: 分析消化道恶性肿瘤并发急性肺血栓栓塞(APTE)老年患者的临床特点和影响预后的危险因素。方法: 回顾性选择40例老年(≥ 60 岁)消化道恶性肿瘤并发APTE患者为APTE组,选择年龄、性别和病种类似、同期入院的未并发APTE的43例患者为对照组,比较2组基线和随访的临床资料,Kaplan-Meier生存分析比较2组的中位生存时间和肿瘤无进展生存时间,分析影响预后的危险因素。结果:83例老年患者中,平均年龄(77.2 ± 10.9)岁。2组间的基线D-二聚体水平有显著性差异($P < 0.05$);随访中65例(78.3%)患者死亡,2组间死亡率有显著性差异(92.5% vs 65.1%, $P < 0.05$)。Kaplan-Meier生存分析显示2组的中位生存时间有显著性差异(5.4个月 vs 7.8个月, $P < 0.05$),但肿瘤无进展生存时间无显著性差异(4.9个月 vs 5.6个月, $P > 0.05$)。Cox回归分析显示高龄、低白蛋白、合并APTE和肿瘤远处转移是影响中位生存时间的危险因素(均 $P < 0.05$)。结论:老年消化道恶性肿瘤并发APTE的患者临床表现不典型,死亡率高,高龄、低白蛋白、合并APTE和肿瘤远处转移是影响预后的危险因素。

关键词 消化道恶性肿瘤;急性肺血栓栓塞;老年;预后;预防

中图分类号 R735;R563.5 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20190305

Prognosis and risk factors in elderly patients with malignant digestive system tumors with acute pulmonary thromboembolism LIU Jun-jun, LIU Jia-le¹, SONG Kui^{*}. Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Abstract Objective: To evaluate the prognosis and risk factors in elderly patients with malignant digestive system tumors with acute pulmonary thromboembolism (APTE). Methods: We analyzed data from 83 elderly patients (≥ 60 years) with malignant digestive system tumors. Forty elderly patients who had malignant digestive system tumors and APTE served as APTE group, and 43 elderly patients without APTE served as the control group. The basic and follow-up clinical data were analyzed. Kaplan-Meier survival analysis was used to assess the median survival time and progression free time, and to evaluate the risk factor. Results: Eighty-three elderly patients with a mean age of 77.2 ± 10.9 years were enrolled. There was significant difference in the D-dimer level between the two groups ($P < 0.05$). Sixty-five patients died during the follow-up period, and there was significant difference in all-cause mortality between groups (90.0% vs 67.4%, $P < 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed significant difference in median survival time between two groups ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in tumor progression free time between the two groups ($P < 0.05$). Cox regression analysis revealed that advanced age, low albumin level, APTE and metastasis were risk factors for prognosis (all $P < 0.05$). Conclusions: Elderly patients with malignant digestive system tumors and APTE often have no typical presentations, and have poor prognosis. Therefore, preventive measures and care should be taken, especially in high-risk APTE patients.

Key words Malignant digestive system tumor; Acute pulmonary thromboembolism; Elderly; Prognosis; Prevention

老年人血液易呈高凝状态。恶性肿瘤可加重患者的高凝状态,且化疗药物、放射治疗和手术均增加血栓风险^[1];血栓脱落,可造成深静脉血栓栓塞,甚至急性肺血栓栓塞(acute pulmonary thromboembolism, APTE)^[2]。APTE起病急、特异性差、病情重^[2]。老年肿瘤患者基础疾病多,脏器代偿能力差,并发APTE时病死率高,预后不良^[3]。本文回顾性分析40例消化道肿瘤合并APTE的老年患者的临床资料,探讨影响其预后的危险因素。

资料与方法

一般资料 北京医院肿瘤科2007年1月~2017年1月共收治老年(≥ 60 岁)消化道肿瘤患者6279例,并发APTE45例,选择其中40例为APTE组,另选择年龄、性别和病种类似、同期入院的未并发APTE的43例为对照组。本研究经医院伦理委员会审核批准。纳入标准:①消化道肿瘤诊断符合美国国立综合癌症网络制定的癌症临床实践指南;②APTE诊断标准符合2014年欧洲心脏学会制定的急性肺栓塞诊断和治疗指南^[4]。排除标准:①非老年患者;②原发肿瘤非消化道肿瘤;③入院前已经

^{*}基金项目:北京医院院内课题(No:BJ-2012-114)

¹北京京都儿童医院

^{*}通信作者:宋葵,E-mail:song_kui@hotmail.com

合并 ATPE;④合并肝、肾等脏器功能障碍。

方法 记录所有患者的年龄、性别、体重、既往病史、实验室检查、超声心动图和上下肢静脉超声以及 CT 肺血管成像等资料;肿瘤的相关资料包括原发肿瘤类型、肿瘤部位、诊断时间、病理类型、分期和转移等;肿瘤治疗情况包括手术治疗、化疗、介入治疗和放射治疗等;APTE 的相关资料包括发生时间、部位、主要症状、抗凝、溶栓、介入和手术治疗等^[5];采用电话和门诊随访,随访截止到 2018 年 1 月 1 日,记录患者的预后,包括再发 APTE、生存时间、肿瘤无进展生存时间和病死率等。

统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier 生存分析中位生存时间和肿瘤无进展生存时间,Cox 回归比例风险模型计算相对危险度(RR 值)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

基线资料 2 组患者的基线资料,如年龄、性别、体质指数、高血压、糖尿病和长期卧床、手术、静脉曲张、中心静脉置管以及血小板计数和血红蛋白等比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),但 2 组间 D-二聚体水平有显著性差异($P < 0.05$),见表 1。

临床表现 29 例(72.5%)APTE 患者表现为呼

吸困难,部分表现为胸痛和/或晕厥。APTE 组中,23 例(57.5%)患者合并深静脉血栓(deep vein thrombosis,DVT)多位于下肢。35 例(87.5%)在肿瘤治疗和随访时并发 APTE。33 例(82.5%)APTE 患者给予低分子肝素和/或华法令抗凝治疗,5 例接受静脉内重组组织型纤溶酶原激活剂溶栓治疗,2 例因禁忌证未予抗栓治疗。2 组间的原发肿瘤部位无显著统计学差异($P > 0.05$),其中结直肠癌最多,其次为胃癌。病理上侵袭血管发生率 APTE 组患者明显增高,且 2 组在肿瘤远处转移和手术治疗均有显著性差异(均 $P < 0.05$),见表 2。

预后 随访期间,APTE 组死亡率高于对照组(92.5% vs 65.1%, $P < 0.05$)。在诊断肿瘤后 1、3、6、12 个月和 > 12 个月,分别死亡 17 例(26.2%)、13 例(20.0%)、14 例(21.5%)、11 例(16.9%)和 10 例(15.4%)。Kaplan-Meier 生存分析显示,APTE 组中位生存时间为 5.4 个月(0~64 个月),对照组中位生存时间为 7.8 个月(0~61 个月),2 组有显著性差异($P < 0.05$),但 2 组肿瘤无进展生存时间无显著性差异(4.9 个月 vs 5.6 个月, $P > 0.05$)。

危险因素 单因素 COX 回归分析显示,APTE、高龄、高血红蛋白水平、低白蛋白、胰腺癌、侵袭血管、肿瘤远处转移和手术治疗是影响预后的危险因素。多因素 COX 回归分析显示,高龄、低白蛋白、APTE 和肿瘤远处转移是影响生存时间的危险因素,见表 3。

表 1 2 组患者的基本资料比较

组别	例	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性 [例(%)]	体质指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	长期卧床 [例(%)]	手术 [例(%)]
APTE 组	40	76.4 ± 7.5	26(65.8)	23.2 ± 5.6	8(20.0)	6(15.0)	7(17.5)	26(65.0)
对照组	43	78.9 ± 11.7	29(64.4)	24.9 ± 4.3	9(20.9)	7(16.3)	5(11.6)	22(51.2)
组别	例	静脉曲张 [例(%)]	中心静脉置管 [例(%)]	D-二聚体 (μg/L)	血红蛋白 (g/L)	血小板计数 (×10 ⁹ /L)	癌胚抗原 (ng/mL)	白蛋白 (g/L)
APTE 组	40	15(37.5)	17(42.5)	479.1 ± 127.5 *	127.7 ± 17.9	238.8 ± 75.3	7.7 ± 3.1	33.6 ± 7.1
对照组	43	10(23.4)	13(30.2)	338.2 ± 183.2	126.7 ± 18.2	214.8 ± 70.4	6.5 ± 2.8	35.7 ± 6.2

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 2 2 组患者的肿瘤资料比较

[例(%)]

组别	例	原发肿瘤部位					
		食管	胃	小肠	结直肠	胰腺	肝胆
APTE 组	40	2(5)	13(32.5)	0(0)	23(57.5)	1(2.5)	1(2.5)
对照组	43	1(2.3)	15(34.9)	1(2.3)	24(55.8)	2(4.6)	0(0.0)
组别	例	侵袭血管	未侵袭血管	肿瘤远处转移	手术	化疗	放疗
APTE 组	40	20(50.0) *	20(50.0)	24(60.0) *	26(65.0) *	40(100.0)	6(15.0)
对照组	43	12(27.9)	31(72.1)	16(37.2)	16(37.2)	42(97.6)	10(23.3)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 3 2 组患者预后的危险因素分析

危险因素	单因素 COX 回归分析		多因素 COX 回归分析	
	RR(95% CI)	P 值	RR (95% CI)	P 值
合并 APTE	3.47(2.13 ~ 5.67)	0.011	3.41(2.57 ~ 5.33)	0.009
年龄 ≥ 70 岁	1.89(1.33 ~ 2.74)	0.003	1.67(1.44 ~ 2.58)	0.002
血红蛋白 > 140g/L	1.93(1.37 ~ 2.88)	0.004	1.42(0.87 ~ 1.97)	0.157
白蛋白 < 30g/L	1.79(1.07 ~ 2.77)	0.007	1.62(1.13 ~ 2.53)	0.003
胰腺癌	3.57(2.21 ~ 6.04)	<0.001	1.41(0.77 ~ 2.26)	0.147
侵袭血管	4.12(2.84 ~ 7.55)	<0.001	2.44(0.97 ~ 4.30)	0.121
远处转移	2.77(2.02 ~ 3.76)	0.008	2.23(1.76 ~ 2.97)	<0.001
手术治疗	0.86(0.63 ~ 0.93)	0.005	0.83(0.51 ~ 1.57)	0.142

讨 论

老年肿瘤患者易合并多种 APTE 高危因素^[1,2], 包括:①患者相关因素:高龄、制动、合并高血糖、糖尿病、高血脂、冠心病等多种危险因素;②肿瘤因素:高血栓风险的消化系统肿瘤恶性程度高,中、低度分化程度者占多数,且 TNM 分期中Ⅲ~Ⅳ期较多,多处于进展期,而肿瘤发生转移后会加重患者的血液高凝状态,进一步增高血栓发生风险;③治疗相关因素:放疗、化疗、手术治疗和中心静脉置管等。因此,需重视消化道肿瘤患者的高血栓风险。

老年消化道肿瘤并发 APTE 患者预后差。APTE 多发生于肿瘤治疗过程中,严重影响患者预后。王俊等^[6]研究发现,合并肺栓塞的肺癌患者的生存时间明显低于无肺栓塞的肺癌患者。研究发现合并肺栓塞的消化道肿瘤老年患者的病死率显著高于无肺栓塞患者^[7]。本研究发现,并发 APTE 患者中位生存时间明显减少、病死率明显增高。同既往研究类似^[8,9],本研究发现高龄、低白蛋白、APTE 和肿瘤远处转移是影响患者生存时间的危险因素。

需采取针对性措施降低 APTE 的发生和进展^[1]。研究显示,恶性肿瘤患者给予经外周中心静脉置管,会增加血栓形成风险^[10]。下肢静脉曲张和外科手术亦会显著增加发生血栓栓塞的风险^[11]。因此,对有以下肢静脉曲张的患者,鼓励患者术后尽早下床活动;对不能尽早下床活动的患者可适当抬高下肢,促进血液回流;对高危人群指导正确佩戴松紧适宜的梯度弹力袜;对于已有血栓形成的患者嘱其患肢制动,避免挤压、按摩患肢,谨防血栓脱落,并严密观察有无皮下瘀斑、鼻衄、血尿、黑便等出血表现。给予患者必要的生活指导和帮助及正确的饮食指导。

本研究为回顾性研究,样本量小、未对 APTE 患者危险分层^[12]、未分析合并休克或低血压等高危 APTE 患者预后,且抗栓治疗方案和肿瘤治疗方案

等的不同等均会对研究结果产生影响,因此需更多的高质量研究验证。老年消化道恶性肿瘤并发 APTE 的患者临床表现不典型,预后差,高龄、低白蛋白、合并 APTE 和肿瘤远处转移是影响预后的危险因素。

参 考 文 献

- 1 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.
- 2 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14): 1060-1087.
- 3 陈细细, 柯蕾. 高龄老年肺栓塞患者临床特点分析[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(4): 736-738.
- 4 Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. Eur Heart J, 2014, 35(43): 3033-3069.
- 5 唐家荣. 肺血栓栓塞症的溶栓和抗凝治疗[J]. 内科急危重症杂志, 2013, 19(5): 263-265.
- 6 王俊, 周卫华, 许林, 等. 肺癌合并肺栓塞危险因素及预后的临床分析[J]. 中国肺癌杂志, 2011, 14(10): 780-784.
- 7 别志欣, 王晖, 胡雪晴, 等. 老年消化道恶性肿瘤并发急性肺血栓栓塞症患者的临床特点和预后分析[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(7): 788-792.
- 8 Zhang W, Liu X, Cheng H, et al. Risk factors and treatment of venous thromboembolism in perioperative patients with ovarian cancer in China[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(31): e11754.
- 9 Martinez C, Wallenhorst C, Teal S, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension following venous thromboembolism, a population-based cohort study in England[J]. Pulm Circ, 2018, 8(3): 2045894018791358.
- 10 Kuter DJ. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients[J]. Congologist, 2004, 9(2): 207-216.
- 11 刘晓婷, 林光柱, 赵学忠. 303 例住院肺栓塞患者危险因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(12): 1275-1277.
- 12 林石宁, 王发辉, 石慧芳, 等. WELL 和 PESI 评分系统对急性肺血栓患者预后的评估价值[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(2): 151-152.

(2018-05-02 收稿 2019-04-27 修回)