

肺癌合并静脉血栓栓塞症患者危险因素及预后分析

陈芙蓉 朱 丹 陈 慧 袁 菲 王临英 黄郑铭

摘 要 目的 探讨肺癌患者并发静脉血栓栓塞(VTE)的危险因素,观察肺癌合并 VTE 患者的预后。**方法** 以 2010 ~ 2015 年笔者医院就诊肺癌合并 VTE 的患者为研究对象,采用回顾性病例对照研究进行分析。采用单因素分析筛选肺癌患者合并 VTE 的可能危险因素,再经过非条件 Logistic 回归分析,寻找肺癌患者合并 VTE 的危险因素。采用 Log-rank 方法比较两组患者的生存率差异。**结果** 研究共纳入肺癌合并 VTE 的患者 39 例(观察组)及不伴有 VTE 的肺癌患者 82 例(对照组)。回归分析结果显示,接受化疗、病理类型为腺癌、肺癌Ⅲ~Ⅳ期及 D-二聚体水平升高的肺癌患者合并 VTE 的 OR 值分别为 2.68、2.10、2.24 及 2.09,差异均有统计学意义($P < 0.05$);合并 VTE 患者的生存率明显低于未合并 VTE 的肺癌患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 肺癌的病理类型、肿瘤分期、合并化疗及 D-二聚体水平是肺癌患者合并 VTE 的危险因素,肺癌合并 VTE 患者的生存时间显著低于未合并 VTE 的肺癌患者。

关键词 肺癌 栓塞 危险因素 预后

中图分类号 R734.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.03.032

Risk Factors for Lung Cancer Patients Combined Venous Thromboembolism and Prognosis. Chen Furong, Zhu Dan, Chen Hui, et al. Department of Respiratory Medicine, The Central Hospital of Jinhua, Zhejiang 321000, China

Abstract Objective To investigate the risk factors of venous thromboembolism (VTE) in patients with lung cancer and to observe the prognosis of lung cancer patients with VTE. **Methods** We studied on patients with lung cancer complicated with VTE from 2010 to 2015 in our hospital. Retrospective case control study was used in the analysis. Single factor analysis was used to screen the possible risk factors of lung cancer patients with VTE. After non conditional Logistic regression analysis, the risk factors of lung cancer patients with VTE were analyzed. The survival rates of the two groups were compared with the Log-rank method. **Results** A total of 39 patients with VTE of lung cancer (observation group) and 82 patients with lung cancer without VTE (control group) were enrolled in the study. Regression analysis showed that the OR values in VTE with lung cancer patients receiving chemotherapy, pathological type being adenocarcinoma, lung cancer Ⅲ-Ⅳ and increased D-dimer level were 2.68, 2.10, 2.24 and 2.09. All the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The survival rate of the patients with VTE was significantly lower than that of the patients without VTE, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Pathological types, tumor stage, combined chemotherapy and D-dimer levels were the risk factors of lung cancer patients with VTE. The survival time of lung cancer patients with VTE was significantly lower than that of the patients without VTE.

Key words Lung cancer; Embolism; Risk factors; Prognosis

静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)是肿瘤患者的常见并发症,发生率约为 4% ~ 20%,是导致肿瘤患者死亡的重要原因之一。VTE 主要包括深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)及肺血栓栓塞(pulmonary thromboembolism, PTE)等。文献报道,住院及接受积极抗肿瘤治疗的患者是发生 VTE 的高危人群^[1]。国外研究结果显示,肿瘤患者发生血栓的风险较非肿瘤患者升高 4.1 倍,采用化疗的肿瘤患者发生血栓的风险更是升高 6.5 倍^[2,3]。合并

静脉血栓栓塞的肿瘤患者中,肺癌是最常见的恶性肿瘤之一^[4]。但关于肺癌患者合并静脉血栓栓塞的危险因素及其预后的研究相对少见,本研究通过回顾性分析肺癌合并 VTE 及非合并 VTE 的肺癌患者的病历资料及随访,分析影响肺癌患者发生静脉血栓栓塞的危险因素,以为此类患者的诊治提供有价值的线索和经验。

资料与方法

1. 研究对象:以 2010 年 1 月 ~ 2015 年 12 月在笔者医院就诊的肺癌患者为研究对象。纳入标准:经病理学确诊的肺癌患者;静脉血栓栓塞的确诊发生于肺癌确诊后。排除标准:合并其他器官的肿

瘤;合并有血栓栓塞及血液系统疾病病史;合并其他可能影响患者预后的相关疾病。从 541 份单纯肺癌的患者的病例中,按照年龄 ± 3 岁及性别与合并 DVT 的肺癌患者 39 例进行匹配,共选取匹配病例 82 例。

2. 方法:所有研究对象资料的摘录方式采用统一的资料收集表格,具体包括年龄、性别、体重、合并疾病、吸烟史、饮酒史、体重指数、病理类型、肿瘤分期、是否化疗、是否手术、癌胚抗原及 D - 二聚体水平。采用卡方检验筛选可能对肺癌合并血栓栓塞产生影响的因素,然后应用非条件 *Logistic* 回归分析以逐步回归法分析肺癌合并血栓栓塞的危险因素。所有患者采用电话随访的方式进行随访,随访截止日期为 2015 年 12 月 31 日,生存期的单位以月表示。

3. 诊断依据及标准:肺癌的诊断以病理学结果为依据;深静脉血栓的诊断以《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南》为依据^[5];肺栓塞的诊断标准参考中华医学会呼吸病学分会制定的《肺血栓栓塞症诊断和治疗指南》(草案)^[6];肺癌分期的标准参考国际抗癌联盟第 7 版《肺癌 TNM 分期标准》^[7]。

4. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 数据软件包进行数据统计分析,连续性资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)进行描述,分类资料采用构成比进行描述。危险因素采用非条件 *Logistic* 回归分析,生存分析采用 *Kaplan - Meier* 法,两组间生存率的比较采用 *Log - rank*,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 研究对象的基本特征:研究最终纳入单纯肺癌患者 82 例作为对照组,其中男女性别比例为 46/36,年龄 49 ~ 88(63.7 ± 12.5)岁;纳入肺癌合并静脉血栓栓塞的患者 39 例作为观察组,其中男女性别比例为 26/13,患者年龄 47 ~ 83(62.1 ± 11.3)岁。观察组与对照组中肺腺癌分别为 25 例(64.1%)和 41 例(50.0%);肺鳞癌分别为 7 例(18.9%)和 25 例(30.5%);非小细胞肺癌分别为 7 例(17.9%)和 16 例(19.5%);肺癌分期为 I ~ II 期的分别为 9 例(23.1%)和 31 例(37.8%);肺癌分期为 III ~ IV 期的分别为 30 例(76.9%)和 51 例(62.2%)。

2. 两组患者的危险因素的单因素分析:两组的危险因素分析结果显示,COPD、吸烟、体重指数、病理类型、肿瘤分期、化疗以及 D - 二聚体水平可能是肺癌患者合并静脉血栓栓塞的危险因素(表 1)。

表 1 两组患者的危险因素的单因素分析结果					
项目		对照组	观察组	卡方值	P
糖尿病	有	22	11	0.03	0.870
	无	60	28		
心血管病	有	39	16	0.46	0.50
	无	43	23		
COPD	有	10	11	4.72	0.030
	无	72	28		
吸烟	是	14	14	5.27	0.020
	否	68	25		
饮酒	是	6	6	1.93	0.17
	否	76	33		
体重指数(kg/m ²)	<24	42	12	4.47	0.030
	≥24	40	27		
病理类型	腺癌	39	28	6.28	0.010
	非腺癌	43	11		
分期	I ~ II	38	9	6.02	0.010
	III ~ IV	44	30		
手术	是	31	11	1.07	0.30
	否	51	28		
化疗	是	14	10	4.18	0.040
	否	68	29		
D - 二聚体(ng/L)	≤500	71	20	17.67	0.000
	>500	11	19		
CEA(μg/L)	≤10	50	23	0.04	0.830
	>10	32	16		

COPD. 慢性阻塞性肺疾病;CEA. 癌胚抗原

3. 两组患者合并静脉血栓栓塞的非条件逻辑回归分析比较:可能的危险因素中,病理类型(腺癌)、肿瘤分期(III ~ IV期)、合并化疗及 D - 二聚体水平升高是肺癌患者合并静脉血栓栓塞的危险因素($P < 0.05$,表 2)。

表 2 影响肺癌患者合并静脉血栓栓塞的危险因素及其检验结果			
危险因素	OR	95% CI	P
COPD	2.38	0.78 ~ 3.22	0.45
吸烟	1.15	0.75 ~ 1.54	0.51
体重指数	1.38	0.82 ~ 1.67	0.42
病理类型	2.1	1.68 ~ 3.30	0.03
肿瘤分期	2.24	1.70 ~ 3.35	0.04
化疗	2.68	1.77 ~ 3.93	0.000
D - 二聚体(ng/L)	2.09	1.41 ~ 3.10	0.03

COPD. 慢性阻塞性肺疾病

4. 两组患者的预后情况比较:肺癌伴血栓栓塞患者的中位生存期约为 10 个月(95% CI:6.2 ~ 13.1);肺癌不伴静脉血栓栓塞的患者的中位生存期为 15 个月(95% CI:12.8 ~ 17.4)。采用 *Log - rank* 法对两组患者进行生存比较发现,不伴静脉血栓栓塞的患者的

生存时间明显长于伴有栓塞的肺癌患者差异具有统计学意义 ($P=0.027$, 图 1)。

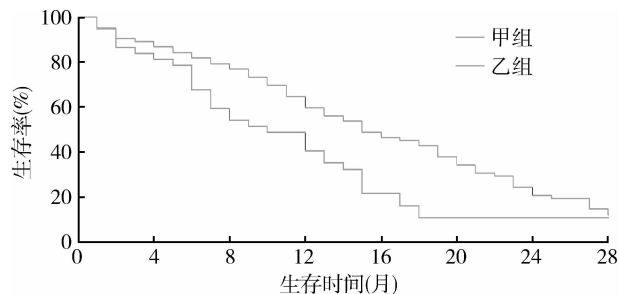


图 1 两组患者的生存情况比较

讨 论

静脉血栓栓塞不仅发生于各种肿瘤患者中,也可能发生于住院、长期卧床、大型外科手术及其他相关疾病的患者^[8]。作为肿瘤患者的常见并发症之一,静脉血栓栓塞一旦发生将影响患者的抗肿瘤治疗方案,同时对症的抗凝治疗也可能诱发此类患者的出血事件,从而影响其生存质量及生存时间。因此,寻找肺癌患者合并静脉血栓栓塞的危险因素及观察此类患者的预后成为临床医师日益关心的问题^[9,10]。本研究通过回顾性病例分析发现,肺癌的病理类型(腺癌)、肺癌的分期(Ⅲ~Ⅳ期)、合并化疗及 D-二聚体水平升高是肺癌患者合并静脉血栓栓塞的危险因素,此外合并静脉血栓栓塞的患者的生存时间明显短于未合并 VTE 的肺癌患者。

恶性肿瘤细胞及其代谢产物与机体正常细胞相互作用造成血液的高凝状态,从而引起机体预防血栓形成的防御机制被破坏。据相关文献报道,恶性肿瘤本身即为 VTE 发生的重要高危因素^[11]。虽然肺癌患者合并血栓栓塞的确切机制仍不明确,但可能与下列因素相关:肿瘤细胞可产生凝血因子Ⅲ并通过外源性途径激活凝血因子 X;肿瘤细胞可直接激活凝血因子 X 而不依赖任何其他凝血因子;肿瘤细胞通过淋巴细胞介导而间接激活凝血系统;肿瘤支持治疗过程中破坏血管内皮系统而触发凝血过程等^[12,13]。本研究发现,化疗患者的 VTE 的发生风险是非化疗人群的 2.68 倍,这与文献报道的化疗可能增加栓塞风险的结论相一致^[14]。笔者分析这可能与传统的化疗药物刺激性大,较易造成血管内皮的损伤有关,采用新上市的靶向药物可能会减少对血管内皮系统的刺激从而降低栓塞的发生率。本研究中肿瘤分期为晚期的患者发生 VTE 的风险是 I~II 期肺癌患者的 2.24 倍,这可能与晚期患者多伴有肿瘤细胞的转移有关。

本研究中腺癌患者发生 VTE 的风险是腺癌患者的 2.1 倍,腺癌患者发生 VTE 的风险高可能与腺癌肿瘤细胞通过多种途径激活凝血系统有关。文献也报道,腺癌通过分泌黏蛋白成分激活促凝因子而引起血栓形成^[15]。本研究中 D-二聚体升高是肺癌患者合并 VTE 的危险因素之一,这与血液黏稠度增高及血液淤滞相关。通过对两组患者的生存率的分析发现,合并 VTE 的肺癌患者的生存时间显著短于未合并 VTE 的肺癌患者,这与文献报道的结论一致^[16]。

本研究的样本量偏低,未对 VTE 的不同类型进行分层研究且回顾性研究混杂因素较多,因此研究结论存在一定的局限性,肺癌合并静脉血栓栓塞的危险因素研究仍需要更多的临床试验的数据支持。综上所述,肺癌的病理类型、肿瘤分期、合并化疗及 D-二聚体水平是肺癌患者合并 VTE 的危险因素,且合并 VTE 患者的生存时间明显短于未合并 VTE 的肺癌患者。

参考文献

- 1 Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, *et al.* Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer; american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014 [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6): 654-656
- 2 Khorana AA, Dalal M, Lin J, *et al.* Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States [J]. *Cancer*, 2013, 119(3): 648-655
- 3 Lyman GH, Eckert L, Wang Y, *et al.* Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: a real-world analysis [J]. *Oncologist*, 2013, 18(12): 1321-1329
- 4 Vitale C, D'Amato M, Calabrò P, *et al.* Venous thromboembolism and lung cancer: a review [J]. *Multidiscip Respir Med*, 2015, 10(1): 28
- 5 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 2 版) [J]. *中华外科杂志*, 2012, 50(7): 611-614
- 6 中华医学会呼吸病学分会. 肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24(5): 259-264
- 7 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(1): 67-78
- 8 Li XY, Fan J, Cheng YQ, *et al.* Incidence and prevention of venous thromboembolism in acutely ill hospitalized elderly Chinese [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(3): 335-340
- 9 Zhang X, Li H, Chen W, *et al.* Efficacy and safety of chemotherapy for newly diagnosed advanced non-small cell lung cancer with venous thromboembolism [J]. *Thorac Cancer*, 2015, 6(6): 772-777
- 10 Wang Z, Yan HH, Yang JJ, *et al.* Venous thromboembolism risk factors in Chinese non-small cell lung cancer patients [J]. *Support Care Cancer*, 2015, 23(3): 635-641
- 11 Semb VB, Tveit A. Limited malignancy screening of patients with idiopathic venous thromboembolism [J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2014, 134(4): 407-411

(转第 7 页)

表达,阻断肿瘤血管生成,诱导凋亡^[20]。

五、展 望

对 miRNA - 21、PDCD4 和 PTEN 与肿瘤发生、发展关系的研究已越来越细微完善,以 miRNA - 21、PDCD4 和 PTEN 为标识反应肿瘤的发生、进行诊治、判断预后情况的探索也已开启。但是人体实体瘤环境有别于体外单一肿瘤细胞培养环境;人体实体瘤的细胞成分多样化,除肿瘤细胞外的其他细胞有血管内皮细胞、成纤维细胞和免疫细胞等等,而这些细胞和肿瘤细胞之间的作用不是很明确,相关研究有待于细化深入研究。故此,肿瘤微环境的研究也值得重视。细胞的共培养、微环境中 miRNA - 21 的细胞间的传递情况以及发挥的效应也都应进一步研究阐明。以便于对 miRNA - 21、PDCD4 及 PTEN 和肿瘤发生、发展关系的认识更加的详细,同时有助于进一步对以 miRNA - 21、PDCD4 和 PTEN 为靶标探所治疗肿瘤新方法的研究发展。

参考文献

- 1 Peralta - Zaragoza O, Deas J, Meneses - Acosta A, *et al.* Relevance of miR - 21 in regulation of tumor suppressor gene PTEN in human cervical cancer cells[J]. BMC Cancer, 2016, 16: 215. doi: 10. 1186/ s12885 - 016 - 2231 - 2233
- 2 Wang LJ, He CC, Sui X, *et al.* MiR - 21 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma proliferation and growth *in vitro* and *in vivo* by targeting PTPN14 and PTEN[J]. Oncotarget, 2015, 6(8): 5932 - 5946
- 3 Wang JJ, Tang HM. Targeting strategies on miRNA - 21 and PDCD4 for glioblastoma[J]. Arch Biochem Biophys, 2015, 580: 64 - 74
- 4 王旭东. miRNA - 21 调控多发性骨髓瘤细胞生长与耐药机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2011
- 5 Hatley ME, Patrick DM, Garcia MR, *et al.* Modulation of K - Ras - dependent lung tumorigenesis by microRNA - 21[J]. Cancer Cell, 2010, 18: 282 - 293
- 6 Ou H, Li Y, Kang M. Activation of miR - 21 by STAT3 Induces Proliferation and Suppresses Apoptosis in Nasopharyngeal Carcinoma by Targeting PTEN Gene[DB/OL]. Cheng JQ, ed. PLoS ONE, 2014, 9(11): e109929. doi: 10. 1371/journal. pone. 0109929
- 7 Regalla K, Ingo V, Thomas T. Regulation and function of miRNA - 21 in health and disease[J]. RNA Biol, 2011, 8: 706 - 713

- 8 朱勤. miR - 21 - PDCD4 - AP - 1 反馈环路参与肝癌细胞侵袭转移的机制研究[D]. 长沙: 中南大学, 2012
- 9 Wei N, Liu SS, Chan KKL, *et al.* Tumour Suppressive Function and Modulation of Programmed Cell Death 4 (PDCD4) in Ovarian Cancer [DB/OL]. Hotchin NA, ed. PLoS ONE. 2012, 7(1): e30311. doi: 10. 1371/journal. pone. 0030311
- 10 甄艳. PDCD4 调控 miR - 184 靶向 C - MYC 和 BCL - 2 抑制鼻咽癌细胞增殖和促进凋亡[D]. 广州: 南方医科大学, 2013
- 11 Bera A, Das F, Ghosh - Choudhury N, *et al.* microRNA - 21 - induced dissociation of PDCD4 from rictor contributes to Akt - IKK β - mTORC1 axis to regulate select renal cancer cell invasion [J]. Exp Res, 2014, 328(1): 99 - 117
- 12 孔海丽. PDCD4、TGF - β 1 在急性髓系白血病患者骨髓中的表达及意义[D]. 济南: 山东大学, 2011
- 13 Gil A, Rodríguez - Escudero I, Stumpf M, *et al.* A functional dissection of PTEN N - terminus: implications in PTEN subcellular targeting and tumor suppressor activity [J]. Uversky VN, ed. PLoS ONE, 2015, 10(4): e0119287. doi: 10. 1371/journal. pone. 0119287
- 14 Lee MS, Jeong MH, Lee HW, *et al.* PI3K/AKT activation induces PTEN ubiquitination and destabilization accelerating tumorigenesis [J]. Nat Commun, 2015, 6: 7769. doi: 10. 1038/ncomms8769
- 15 Wu ZH, Tao ZH, Zhang J, *et al.* MiRNA - 21 induces epithelial to mesenchymal transition and gemcitabine resistance via the PTEN/AKT pathway in breast cancer[J]. Tumour Biol, 2016, 37(6): 7245 - 7254
- 16 陈林宝. PI₃K/PTEN/AKT 信号转导通路在肾透明细胞癌组织中的表达及其临床意义[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2013
- 17 Kohnoh T, Hashimoto N, Ando A, *et al.* Hypoxia - induced modulation of PTEN activity and EMT phenotypes in lung cancers[J]. Cancer Cell Int, 2016, 16: 33. doi: 10. 1186/s12935 - 016 - 0308 - 3
- 18 高建芝, 王永玲, 李佳, 等. 姜黄素对 miR - 21 靶标的信号转导蛋白 K - ras 的影响[J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 12: 1409 - 1411
- 19 毛玲, 薛天阳, 许伟. 苦参碱联合顺铂对人肾母细胞瘤 SK - NEP - 1 细胞 PDCD4 表达的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 2: 115 - 119
- 20 王笑娜. 半枝莲黄酮化合物调控胃癌细胞 Survivin、PTEN 蛋白表达的实验研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2010

(收稿日期: 2016 - 07 - 22)

(修回日期: 2016 - 08 - 22)

(接第 133 页)

- 12 Yang Y, Zhou Z, Niu XM, *et al.* Clinical analysis of postoperative venous thromboembolism risk factors in lung cancer patients[J]. J Surg Oncol, 2012, 106(6): 736 - 741
- 13 赵小军, 魏娟, 王建云. 血栓标志物对恶性肿瘤患者发生静脉血栓的风险评估效果[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(36): 58 - 63
- 14 Walker AJ, Baldwin DR, Card TR, *et al.* Risk of venous thromboembolism in people with lung cancer: a cohort study using linked UK healthcare data[J]. Br J Cancer, 2016, 115(1): 115 - 121

- 15 Lund JL, Østgård LS, Prandoni P, *et al.* Incidence, determinants and the transient impact of cancer treatments on venous thromboembolism risk among lymphoma patients in Denmark[J]. Thromb Res, 2015, 136(5): 917 - 923
- 16 石宗华, 师广勇, 孙哲, 等. 肺癌合并肺栓塞危险因素病例对照研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(11): 863 - 866

(收稿日期: 2016 - 07 - 13)

(修回日期: 2016 - 07 - 18)