

肺癌相关肺动脉高压患者临床特点及相关因素分析

陈久玲 尹新华

摘要 目的 通过病例对照研究了解肺癌相关肺动脉高压患者临床特点,并对其相关因素进行分析。**方法** 随机选取肺癌伴发肺动脉高压患者128例作为病例组,选取128例性别相同、年龄相差3岁以内的肺癌不伴发肺动脉高压患者进行1:1病例对照研究,采用SPSS19.0统计学软件进行单因素和多元Logistic回归分析。**结果** 两组在临床症状上差异有统计学意义;肺癌伴发肺动脉高压易于发生于腺癌患者($P=0.019$),肿瘤转移患者(68.75% vs 45.31%),肺内肿瘤转移患者(39.06% vs 3.91%);肿瘤淋巴结转移患者($P=0.000$);容易表现出出血倾向(27.34% vs 1.56%);D-二聚体和纤维蛋白原定量升高;血小板升高(34.38% vs 15.67%);肺动脉主干内径增宽($24.22 \pm 2.59\text{mm}$ vs $20.75 \pm 2.09\text{mm}$);肺部磨玻璃样改变;对抗癌治疗的效果差。多元Logistic回归分析显示纤维蛋白原定量升高(OR = 2.524, 95% CI: 1.171 ~ 5.441, $P=0.000$)及血小板计数升高(OR = 3.21, 95% CI: 1.509 ~ 6.832, $P=0.003$)是危险因素,而治疗后呼吸困难等临床表现好转(OR = 0.038, 95% CI: 0.014 ~ 0.107, $P=0.000$)是保护因素。**结论** 肺癌伴发肺动脉高压好发于腺癌、肿瘤细胞转移和淋巴结肿瘤细胞转移患者;易发生出血倾向、D-二聚体升高、纤维蛋白原定量升高、血小板计数升高、右心衰竭、肺部磨玻璃样间质改变。纤维蛋白原定量升高、血小板计数升高是肺癌伴发肺动脉高压的独立危险因素,治疗后呼吸困难好转是保护因素。

关键词 肺癌 肿瘤 肺肿瘤血栓性微血管病 肺动脉高压

中图分类号 R563.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.08.010

Clinical Features and Hazards of the Pulmonary Arterial Hypertension Induced by Lung Cancer. Chen Jiuling, Yin Xinhua. The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang 150001, China

Abstract Objective To study pulmonary arterial hypertension induced by lung cancer clinical features and to analyze relative factors. **Methods** A hospital-based 1:1 matched case-control study was adopted. 128 cases of pulmonary tumor with pulmonary hypertension that diagnosed at the first and the third affiliated hospital of Harbin Medical University were enrolled. SPSS 19.0 was used to do data analysis. Matched Chi-square test and conditioned logistic regression model were used for multivariate analysis to estimate odds ratios. **Results** Case group than the control group were higher in the incidence of adenocarcinoma, tumor metastasis rate (68.75% vs 45.31%), intra-pulmonary metastasis (39.06% vs 3.91%), the rate of lymph node metastasis. The lung cancer patients with pulmonary hypertension than just the slung cancer patients have more changes respectively in complained symptoms, bleeding tendency (27.34% vs 1.56%), D-dimer, fibrinogen quantitative, platelet (34.38% vs 15.67%), right ventricular diameter ($19.39 \pm 3.28\text{mm}$ vs $18.21 \pm 2.05\text{mm}$), pulmonary artery trunk diameter ($24.22 \pm 2.59\text{mm}$ vs $20.75 \pm 2.09\text{mm}$), lung CT performance for grinding glass sample cases. There is no obvious difference in acceptance of anti-tumor treatment before pulmonary hypertension between case group and control group (54.69% vs 50.75%, $P=0.523$). Compared with the control group, conventional symptomatic treatment in patients has poor reactivity in cases group (36.72% vs 95.52%). The multivariate Logistic regression analysis showed that quantitative elevated fibrinogen and high platelet count is a risk factor for lung cancer with pulmonary hypertension, the general reactivity of symptomatic treatment is good for the protection of the lung cancer with pulmonary hypertension. The elevated fibrinogen quantitative make a 2.524-fold increased risk of pulmonary hypertension in patients with lung cancer (95% CI: 1.171 - 6.441, $P=0.993$). Platelet count increased to a 3.21-fold risk of pulmonary hypertension in patients with lung cancer (95% CI: 1.509 - 6.832, $P=1.509$). The improvement of dyspnea after the treatment is protective factors (95% CI: 0.014 - 0.107, $P=0.000$). **Conclusion** The lung cancer patients with pulmonary hypertension than just lung cancer patients not only have more complained symptoms, right heart failure clinical manifestation, bleeding tendency, ground glass sample pulmonary interstitial performance but also D-dimer rise, fibrinogen and platelet count increased. Case group than the control group were higher in the incidence of adenocarcinoma, tumor metastasis rate, intra-pulmonary me-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81370319)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院

通讯作者:尹新华,主任医师,博士生导师,电子信箱:xinhua_yin@163.com

tastasis rate, the rate of lymph node metastasis. Antitumor therapy (surgery, radiotherapy, chemotherapy and immune targeted therapy) is not the leading cause of lung cancer with pulmonary hypertension. Fibrinogen quantitative and platelet count elevated is the independent risk factors of the disease, dyspnea improved after treatment is to protect factors.

Key words Lung cancer; Tumor; Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy; Pulmonary hypertension

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是肿瘤患者一种罕见的并发症, 2015 年更新的 ESC 肺动脉高压诊断和治疗指南明确将肿瘤导致的肺动脉高压定义为肺肿瘤血栓性微血管病 (pulmonary tumor thrombotic microangiopathy, PTTM)^[1]。PTTM 是各种来源肿瘤在肺部栓塞的一种罕见形式, 其特点为肿瘤在微小动脉激活凝血前环境, 促进纤维细胞内膜增生, 逐渐引起肺动脉高压进而导致急性或亚急性肺心病和亚急性呼吸衰竭。1990 年 Herbay 等^[2]第 1 次将其命名为 PTTM, 由于此病发生率极低, 国内外多数为个案报道^[3-7], 其中, Uruga 等^[3]报道了 1983 年 1 月 ~ 2008 年 5 月日本虎门医院的 4387 例尸检的肿瘤患者中有 30 例 PTTM 患者, 是目前较大样本量的报道。目前对此病的临床特点和相关因素还未见病例对照研究的报道, 本研究意在通过病例对照研究了解肺癌相关肺动脉高压患者临床特点, 并对其相关因素进行分析。

材料和方法

1. 一般材料: 选取 2010 年 1 月 ~ 2015 年 12 月就诊于哈尔滨医科大学附属第一医院、附属肿瘤医院患有肺癌伴发肺动脉高压的患者作为病例组, 并选取与病例组就诊于同一医院、性别相同且年龄相差 3 岁以内的肺癌不伴肺动脉高压患者作为病例对照组。搜集患者病例并将符合纳入标准的病例记录在事先设计好的病例调查表内, 将收集的数据进行基线分析、单因素 Logistic 回归分析和多元 Logistic 回归分析, 进而了解疾病的特点和发病的危险因素。

2. 病例调查表登记项目包括: (1) 一般情况: 包括姓名、年龄、性别、联系电话、就诊医院、既往疾病史、吸烟史。(2) 临床症状: 咳嗽、咳痰、气短、呼吸困难、夜间憋醒不能平卧、胸闷、胸痛、咯血、发热、乏力、消瘦等。(3) 辅助检查: 肿瘤组织活检结果、肿瘤转移情况、肿瘤治疗情况、心脏功能、右心室前后径、肺动脉主干内径、肺部 CT 是否存在磨玻璃样改变、血小板计数 (血小板计数 $> 300 \times 10^9/L$ 为升高)、凝血酶原时间和凝血酶原活动度 (出血倾向者定义为凝血酶原时间延长 3s, 凝血酶元活动度降低 20%)、D -

二聚体 (D - 二聚体 $> 0.55mg/L$ 为升高)、纤维蛋白原定量 (纤维蛋白原定量 $> 3.5g/L$ 为升高)、癌胚抗原 (癌胚抗原 $> 3.4ng/ml$ 为升高)。(4) 患者出现肺动脉高压以前是否接受抗肿瘤治疗及患者对一般对症支持治疗的反应性。

3. 病例组入选标准: (1) 结合患者影像学表现和病理检查结果明确诊断为肺癌的患者。(2) 依据 2015 年 ESC 更新的超声心动图评估肺动脉高压的指南^[1,8], 通过以下准则确诊为肺动脉高压的患者, 标准如下: ①超声心动图检查提示三尖瓣反流峰值速度 $\leq 2.8m/s$, 估测肺动脉收缩压 $\leq 36mmHg$ ($1mmHg = 0.133kPa$), 且不存在其他支持肺动脉高压的超声心动图表现除外肺动脉高压; ②超声心动图检查提示三尖瓣反流峰值速度 $\leq 2.8m/s$, 估测肺动脉收缩压 $\leq 36mmHg$, 但存在其他支持肺动脉高压的超声心动图表现可疑肺动脉高压。超声心动图检查提示三尖瓣反流峰值速度介于 $2.9 \sim 3.4m/s$, 估测肺动脉收缩压 $37 \sim 50mmHg$, 无论是否存在其他支持肺动脉高压的超声心动图表现都可疑肺动脉高压; ③超声心动图检查提示三尖瓣反流峰值速度 $> 3.4m/s$, 估测肺动脉收缩压 $> 50mmHg$, 无论是否存在其他支持肺动脉高压的超声心动图表现均基本确定肺动脉高压。超声心动图提示肺动脉高压的征象有: 三尖瓣反流速度增加, 肺动脉瓣反流速度增加, 右心室射血到肺动脉加速时间缩短、右心房室扩大、室间隔形状及功能异常、右心室壁增厚及主肺动脉扩张等。本实验选取哈尔滨医科大学附属第一医院和肿瘤医院心脏超声室依此标准明确诊断为肺动脉高压的患者。(3) 心脏血分数 $> 50\%$, 排除心力衰竭导致的肺动脉高压。(4) 反复入院患者, 录用有肺动脉高压明确诊断的当次, 如多次肺动脉高压只录用最后一次。(5) 病例资料完整, 对于调查项目有明确记录。笔者按照心脏彩超测得的肺动脉压力将肺癌伴发肺动脉高压患者分为轻、中、重 3 级: 轻度肺动脉高压 $30mmHg < sPAP < 50mmHg$; 中度肺动脉高压 $50mmHg < sPAP < 70mmHg$; 重度肺动脉高压 $sPAP > 70mmHg$ 。

4. 病例组排除标准: (1) 同时患有先天性心脏病、心脏瓣膜病、COPD、肺间质病、结缔组织病、肺栓

塞、血液系统疾病予以排除。排除肺部影像学表现为肺栓塞、大量胸腔积液、大面积肺炎患者。(2)反复入院,病例只录用1次。病例诊断不明确,病例资料不完整者予以排除。

5. 对照组入选标准:(1)选取与病例组就诊于同一家医院、性别相同、年龄相差3岁以内影像学表现和病理检查明确诊断为肺癌且无肺动脉高压患者。(2)病例资料完整,反复入院病例只录用1次。(3)心脏射血分数 > 50%。(4)排除同时患有先天性心脏病、心脏瓣膜病、COPD、肺间质病、结缔组织病、肺栓塞、血液系统疾病者。排除肺部影像学表现为肺栓塞、大量胸腔积液、大面积肺炎患者。

6. 统计学方法:数据采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计处理,数据若服从正态分布及方差齐性,计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。组间数据分析计数资料采用 χ^2 检验。两组间计量资料比较,若服从正态分布及方差齐性采用 *t* 检验,若服从正态分布但方差不齐,采用 *t'* 检验。危险因素的筛查先用单因素 Logistic 分析初筛,然后采用多元 Logistic 回归分析进行独立危险因素筛查,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般情况比较:肺癌伴发肺动脉高压患者平均年龄为 67.47 ± 11.76 岁,单纯肺癌患者平均年龄为 66.98 ± 8.41 岁,两组间比较差异无统计学意义 ($P = 0.701$);两组男性均占 62.5%,两组间比较差异无统计学意义 ($P = 1.000$)。在吸烟史方面比较差异无统计学意义 ($P = 0.900$,表 1)。

表 1 患者的一般情况基线比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	NPAH 组	PAH 组	P
n	128	128	
年龄(岁)	66.98 ± 8.41	67.47 ± 11.76	0.701
性别(男性)	80(62.5)	80(62.5)	1.000
吸烟史	69(53.91)	70(54.69)	0.900
肺动脉压力(mmHg)	< 30	43.86 ± 11.12	-
轻度(30~50)	-	38.37 ± 5.49	-
中度(50~70)	-	57.86 ± 6.69	-
重度(>70)	-	71.25 ± 2.5	-

NPAH 组:非肺动脉高压组;PAH 组:肺动脉高压组

轻度肺动脉高压患者所占的比例最大,达到 73.44% (95 例),压力为 38.37 ± 5.49 mmHg;中度肺动脉压力患者占 23.44% (30 例),肺动脉压力为

57.86 ± 6.69 mmHg;而重度肺动脉高压占 3.13% (4 例),肺动脉压力为 71.25 ± 2.50 mmHg。单纯肺癌患者肺动脉压力均在 30mmHg 以下(表 1,图 1)。

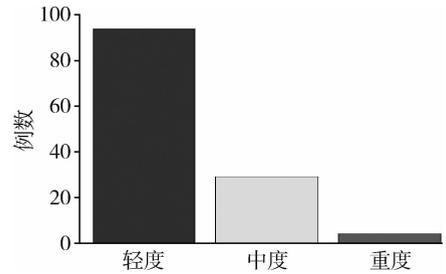


图 1 肺癌伴发肺动脉高压患者肺动脉压力分布例数表

2. 肿瘤组织病理学差异比较:肺动脉高压组和非肺动脉高压组在肿瘤组织学分型上比较差异有统计学意义 ($P = 0.019$),对照组中肿瘤细胞的组织学分型与人群中肺癌的发病情况相同,鳞癌最多,其次腺癌,最少的是小细胞癌,而病例组中腺癌所占的比例有所增加(表 2)。

表 2 肿瘤细胞的病理组织学分型基线比较 [$n(\%)$]

肿瘤组织学分型	NPAH 组(n=128)	PAH 组(n=128)
腺癌	40(31.25)	59(46.09)
鳞癌	71(55.47)	49(38.28)
小细胞癌	17(13.28)	20(15.63)

3. 肿瘤转移情况比较:肺癌伴发肺动脉高压患者较单纯肺癌患者具有更高的肿瘤转移率(68.75% vs 45.31%),且以肺内转移更高,病例组和对照组发生肺内转移的比例分别为 39.06% 和 3.91%。同样淋巴结转移在两组间差异有统计学意义 ($P = 0.000$),肺癌伴发肺动脉高压患者有更高的肿瘤淋巴结转移率(表 3)。

表 3 肿瘤细胞的转移情况基线比较 [$n(\%)$]

肿瘤细胞转移情况	NPAH 组(n=128)	PAH 组(n=128)	P
无转移	58(45.31)	88(68.75)	
肺内转移	5(3.91)	50(39.06)	-
肺外转移	53(41.41)	55(42.97)	
淋巴结转移情况	66(51.56)	103(80.47)	0.000

4. 临床表现比较:肺癌和肺癌伴发肺动脉高压患者最常见的主诉症状有咳嗽、咳痰、气短、呼吸困难、夜间憋醒不能平卧、胸闷、胸痛、咯血、发热、乏力、消瘦等。从整体看,肺癌伴发肺动脉高压患者比单纯肺癌患者主诉的症状多且重,其中右心衰竭的临床表现

明显,咳嗽、咳痰、气短、呼吸困难、夜间憋醒不能平卧等临床症状在两组间比较,差异有统计学意义($P = 0.000$)。而咯血、消瘦、发热、乏力等恶性肿瘤患者常见临床表现比较,差异同样有统计学意义($P < 0.05$,表4)。

表4 临床表现比较[n(%)]

临床表现	NPAH组(n=128)	PAH组(n=128)	P
咳嗽	86(67.19)	114(89.06)	0.000
咳痰	46(35.94)	90(70.31)	0.000
气短	22(17.19)	64(50.00)	0.000
呼吸困难	4(3.13)	64(50.00)	0.000
夜间憋醒,不能平卧	2(1.56)	16(12.50)	0.001
胸闷	46(35.94)	46(35.94)	1.000
胸痛	26(20.31)	28(21.86)	0.759
咯血	14(10.94)	40(31.25)	0.000
发热	10(7.81)	22(17.19)	0.023
乏力	6(4.69)	18(14.06)	0.010
消瘦	2(1.56)	16(12.50)	0.000

5. 右心室和肺动脉内径改变及肺部CT磨玻璃样改变:病例组右心室前后径为 $19.39 \pm 3.28\text{mm}$,对照组右心室前后径为 $18.21 \pm 2.05\text{mm}$,两组差异有统计学意义($P = 0.001$);病例组肺动脉主干内径为 $24.22 \pm 2.59\text{mm}$,对照组为 $20.75 \pm 2.09\text{mm}$,两组比较差异有统计学意义($P = 0.000$)。病例组肺部CT表现为磨玻璃样间质改变的病例为17例,发生率为13.28%,而对照组无病例发生,且两组间比较差异有统计学意义($P = 0.000$,表5)。

表5 右心室和肺动脉内径改变及肺部CT磨玻璃样改变 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

项目	NPAH组(n=128)	PAH组(n=128)	P
右心室前后径(mm)	18.21 ± 2.05	19.39 ± 3.28	0.001
肺动脉主干内径(mm)	20.75 ± 2.09	24.22 ± 2.59	0.000
肺CT表现有磨玻璃样间质改变	0(0)	17(13.28)	0.000

6. 凝血系统改变:出血倾向患者在病例组的发生率明显高于对照组(27.34% vs 1.56%),差异有统计学意义($P = 0.000$),反映患者凝血状态改变的D-二聚体和纤维蛋白原定量在病例组升高比例更大,且差异都有统计学意义($P = 0.039$ 和 $P = 0.000$)。在病例组和对照组血小板计数升高的概率分别为34.38%和15.67%,在病例组有7.81%的患者血小板计数减低,在对照组并未出现此种情况,以上差异有统计学意义($P = 0.000$,表6)。

表6 凝血系统改变基线比较[n(%)]

项目	NPAH组(n=128)	PAH组(n=128)	P
出血倾向	2(1.56)	35(27.34)	0.000
D-二聚体			
升高	87(67.97)	100(78.12)	
$>40\mu\text{g/ml}$	2(1.56)	5(3.91)	0.039 [#]
正常	39(30.47)	23(17.97) [*]	
纤维蛋白原定量升高	40(29.85)	74(57.81)	0.000
血小板计数			
降低	0(0)	10(7.81)	
正常	113(84.33)	74(57.81)	0.000 [#]
升高	21(15.67)	44(34.38)	

与NPAH组比较,* $P < 0.05$;#两组间分布比例差异

7. 肺癌患者发生肺动脉高压前抗肿瘤治疗情况及抗肿瘤治疗效果的比较:病例组与对照组在出现肺动脉高压前是否接受抗肿瘤相关治疗方面并未表现出明显的差异(54.69% vs 50.75%, $P = 0.523$);相比于对照组,病例组患者对常规的对症治疗及抗肿瘤治疗反应性较差,病例组在对症治疗后呼吸困难好转的比率为36.72%,对照组可达95.52%,两组之间比较差异有统计学意义($P = 0.000$,表7)。

表7 患者发生肺动脉高压前抗肿瘤治疗情况及抗肿瘤治疗效果的比较[n(%)]

项目	NPAH组(n=128)	PAH组(n=128)	P
在出现PAH前是否接受抗肿瘤相关治疗	68(50.75)	70(54.69)	0.523
治疗后呼吸困难好转	128(95.52)	47(36.72)	0.000

8. 肺癌伴发肺动脉高压发病危险因素筛查:为了探究肺癌伴发肺动脉高压的危险因素,先将基线资料中显示有统计学意义的项目通过单因素Logistic回归分析进行初筛(表8),可以发现肿瘤组织学分型、肿瘤淋巴结转移、D-二聚体升高、纤维蛋白定量升高、血小板计数升高及癌胚抗原升高 $OR > 1$,且95%CI > 1 ,为肺癌伴发肺动脉高压的危险因素。对一般对症治疗的反应性良好 $OR < 1$,且95%CI < 1 ,为肺癌伴发肺动脉高压的保护因素。初筛后排除其他干扰因素将有差别的7项因素进行多元Logistic回归分析,显示纤维蛋白原定量升高及血小板计数升高方面 $OR > 1$,且95%CI > 1 ,为肺癌伴发肺动脉高压的危险因素。对一般对症治疗的反应性良好 $OR < 1$,且95%CI < 1 ,为肺癌伴发肺动脉高压的保护因素。其中纤维蛋白原定量升高使肺癌患者发生肺动脉高压

表8 单因素 Logistic 回归分析

项目	OR	95% CI	P
年龄	1.138	0.691 ~ 1.875	0.611
性别	0.877	0.531 ~ 1.449	0.608
吸烟史	1.032	0.631 ~ 1.688	0.900
肿瘤组织学分型	1.631	1.167 ~ 2.280	0.004
肿瘤器官转移	1.206	0.915 ~ 1.589	0.183
肿瘤淋巴结转移	3.870	2.216 ~ 6.761	0.000
D-二聚体升高	1.368	1.021 ~ 1.832	0.036
纤维蛋白原定量升高	3.012	1.805 ~ 5.025	0.000
血小板计数升高	3.598	2.093 ~ 6.186	0.000
癌胚抗原升高	3.370	2.006 ~ 5.662	0.000
表现为 PAH 前是否接受抗肿瘤治疗	1.065	0.651 ~ 1.741	0.802
对一般对症治疗的反应性良好	0.029	0.012 ~ 0.070	0.000

的风险增加 2.524 倍 (95% CI: 1.171 ~ 5.441, $P = 0.000$)。血小板计数升高使肺癌患者发生肺动脉高压的风险增加 3.21 倍 (95% CI: 1.509 ~ 6.832, $P = 0.003$)。而治疗后呼吸困难等临床表现好转是保护因素 (95% CI: 0.014 ~ 0.107, $P = 0.0000$, 表 9)。

表9 多元 Logistic 回归分析

项目	OR	95% CI	P
肿瘤组织学分型	1.321	0.797 ~ 2.189	0.2808
肿瘤淋巴结转移	1.660	0.707 ~ 3.899	0.2449
D-二聚体升高	2.451	0.993 ~ 6.024	0.0518
纤维蛋白原定量升高	2.524	1.171 ~ 5.441	0.0004
血小板计数升高	3.210	1.509 ~ 6.832	0.0025
癌胚抗原升高	1.451	0.662 ~ 3.180	0.3528
出现 PAH 前是否接受抗肿瘤治疗	0.720	0.331 ~ 1.566	0.4079
对对症治疗的反应性良好	0.038	0.014 ~ 0.107	0.0000

讨 论

此项病例调查研究采用 1:1 病例配对对照研究, 分别搜集 2010 年 1 月 ~ 2015 年 12 月就诊于哈尔滨医科大学附属第一医院和附属肿瘤医院符合纳入标准的患者入组。两组患者在年龄和性别上比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 这就明确了两组数据具有可比性。在此基础上笔者发现肺癌伴发肺动脉高压患者相比于单纯肺癌患者临床主诉症状更多且更重, 有更多的右心衰竭表现。同时笔者发现肺癌患者发生肺动脉高压与腺癌、肿瘤肺内转移、淋巴结转移密切相关, 且更容易发生出血倾向、D-二聚体升高、纤维蛋白原升高及血小板计数升高。肺部 CT 表现为磨玻璃样肺间质改变对肺癌伴发肺动脉高压具有提示

作用。心脏彩超提示肺癌患者在发生肺动脉高压时心脏、肺血管往往已经发生结构性改变。笔者还发现肺癌患者行抗肿瘤治疗并不会增加肺动脉高压的发病风险, 但如果肺动脉高压发生了往往对治疗反应不佳。笔者的研究显示纤维蛋白原升高、血小板计数升高是肺癌伴发肺动脉高压的独立危险因素, 对于对症治疗的反应性良好是保护因素。

本研究发现肺癌伴发肺动脉高压患者易发生在腺癌病例中, 这与文献报道的 PTTM 好发于低分化腺的结果相一致^[4,5]。笔者发现肺癌伴发肺动脉高压更易于发生在有肿瘤转移患者的病例中, 无论是器官转移还是淋巴结转移在基线研究中都表现出了显著的统计学差异, 笔者推测可能存在以下原因: (1) 转移的肿瘤细胞容易破坏血管内皮, 刺激血管内皮增生, 致使肺动脉管腔狭窄, 肺血管阻力增加。(2) 转移的肿瘤细胞会激活凝血系统, 导致微小血栓形成, 增加肺血管阻力。如果血栓不能自溶, 会发展为慢性陈旧性血栓, 在局部产生炎症反应, 进一步刺激血管内膜增生, 使血管腔狭窄, 增加肺血管阻力。(3) 大块肿瘤栓子堵塞肺血管时会导致肺通气-血流比例失调, 致使机体缺氧, 缺氧是导致肺血管阻力增加的最重要物理刺激。(4) 大块肿瘤细胞会对血管壁产生牵张力, 此力会继发内皮细胞增生, 细胞重排, 致使肺动脉管腔狭窄, 增加肺血管阻力。

文献报道 PTTM 患者早期可能无明显的临床症状, 但随着疾病发展会出现进行性呼吸困难、胸痛、咳嗽、咯血、腹痛等临床表现, 晚期逐渐发展为肺心病、心力衰竭, 伴随出现下肢水肿、恶心、呕吐、食欲不佳等体循环淤血表现^[6,9-11]。此次病例研究我们发现肺癌伴发肺动脉高压患者比单纯肺癌患者主诉的临床症状多且严重, 发生右心力衰竭的临床表现更为常见。病例组中发生呼吸困难的比率高达 50.00%, 而对照组仅为 3.13%; 病例组发生夜间喘憋不能平卧的比率为 12.50%, 对照组为 1.56%。其他临床症状如咳嗽、咳痰、气短、咯血、消瘦、发热、乏力在两组间差异都有统计学意义。这些更为严重的临床表现明显降低了肿瘤患者的生存质量。因此, 当肿瘤患者表现为严重的呼吸困难、喘憋、下肢水肿等右心衰竭等临床表现时, 要警惕此疾病的发生。

PTTM 患者在影像学方面缺乏特异表现, 有个案报道 PTTM 患者肺部 CT 表现为磨玻璃样肺间质改变^[7,11-13], 在通过抗肿瘤治疗后此种磨玻璃样改变消失。本研究中将磨玻璃样的肺间质改变作为研究指

标之一, 研究结果发现病例组 13.28% 的肺癌伴发肺动脉高压患者肺部 CT 表现为磨玻璃样肺间质改变, 明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P = 0.000$)。这一结果及时肺部 CT 表现为磨玻璃样间质改变很可能是 PTTM 临床影像学间接的诊断指标, 并且很可能是 PTTM 的肺部病理改变过程。

笔者发现肺癌伴发肺动脉高压患者与单纯肺癌患者相比在凝血功能和血液高凝状态方面表现出明显的差异, 具有统计学意义。有文献报道 PTTM 患者易并发 DIC^[9,14-16], 此次的病例调查也验证了这一现象, 在病例组的 128 例患者中有 35 例表现为出血倾向, 而对照组无病例出现这一现象。由于恶性肿瘤患者血液呈现高凝状态, 此次病例调查中我们发现肺癌伴发肺动脉高压患者在 D-二聚体、纤维蛋白原等评价血液凝血状态与纤溶状态的标志物与单纯肺癌患者相比是存在更高的升高率, 且差异有统计学意义。据报道有 20%~60% 肿瘤患者血小板计数是增高的, 晚期血小板计数会更高, 且此时肿瘤患者血小板聚集率升高、功能亢进, 促进血液的高凝状态。研究显示病例组与对照组在血小板计数上比较, 差异有统计学意义, 病例组血小板升高的患者占 34.38%, 对照组仅仅是 15.67%。在病例组还出现了血小板计数降低情况, 在对照组并未出现。

研究发现肺癌伴发肺动脉高压患者的右心室和肺动脉主干结构比较差异有统计学意义, 这也就说明患者在出现呼吸困难、喘憋、胸闷、气短等右心力衰竭临床表现前, 心脏和肺动脉已经发生了结构性的改变。这也就说明肺癌患者发生肺动脉高压是一个缓慢地过程, 可能在肿瘤发现之前肺部微小动脉已经在悄悄的发生着重构。

有很多学者认为 PTTM 与肿瘤患者在手术、放疗、化疗过程中肿瘤脱落导致凝血系统激活相关, 但此次病例对照研究发现肺癌伴发肺动脉高压组和单纯肺癌组均有 50% 多的抗肿瘤相关治疗, 差异无统计学意义 ($P = 0.523$), 这就说明抗肿瘤治疗所造成的不良反应很可能不是导致 PTTM 发生的主要原因。与此同时笔者发现肺癌伴发肺动脉高压患者相比于单纯肺癌患者对治疗的反应更为不佳, 以往文献报道采用一般的对症治疗如吸氧、化痰、平喘等往往都不能使 PTTM 患者的病情得到缓解, 笔者的调查也证实了这点。有文献报道 PTTM 患者的预后相比于单纯癌症患者是更差的, 由于现实情况的限制, 笔者并不能追溯到所有患者的生存时间, 但有些患者多次住

院, 在医院抢救中死亡, 在这些肺癌伴发肺动脉高压患者中, 从出现呼吸困难到死亡时间最长的为 2 年 7 个月, 最短的为出现呼吸困难后数小时内死亡, 其余生存期限分布在数日到数月不等。

参考文献

- Lau EM, Tamura Y, Mcgoon MD, *et al.* The 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: a practical chronicle of progress[J]. *Eur Resp J*, 2015, 46(4):879
- Herbay AV, Annemarie Illes MD, Rüdiger Waldherr MD, *et al.* Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension [J]. *Cancer*, 1990, 66(3):587-592
- Uruga H, Fujji T, Kurosaki A, *et al.* Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: A clinical analysis of 30 autopsy cases [J]. *Intern Med*, 2013, 52(12): 1317-1323
- Hotta M, Ishid A, Kojima F, *et al.* Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by lung adenocarcinoma: Case report with review of the literature [J]. *Oncol Lett*, 2011, 2(3): 435-437
- Fujishiro T, Shuto K, Shiratori T, *et al.* A case report of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) caused by esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Esophagus*, 2013, 10(4):247-251
- Uga S, Ikeda S, Matsukage S, *et al.* An autopsy case of acute cor pulmonale and paradoxical systemic embolism due to tumour cell microemboli in a patient with breast cancer [J]. *BMJ Case Rep*, 2012, 2012 (sep261)
- Franquet T, Gimenez A, Prats R, *et al.* Thrombotic microangiopathy of pulmonary tumors: a vascular cause of tree-in-bud pattern on CT [J]. *Am J Roentgenol*, 2002, 179(4):897-899
- 赵万桂, 张陈, 李文秀, 等. 超声心动图与心导管检查评估肺动脉高压患者血流动力学指标的相关性分析 [J]. *心肺血管病杂志*, 2017, 36(2):119-122
- Fukada I, Araki K, Minatsuki S, *et al.* Imatinib alleviated pulmonary hypertension caused by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in a patient with metastatic breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2015, 15(2):e167-e170
- Higo K, Kubota K, Takeda A, *et al.* Successful antemortem diagnosis and treatment of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy [J]. *Japanese J Medi*, 2014, 53(22):2595-2599
- Tanaka K, Nakasya A, Miyazaki M, *et al.* A case of hepatocellular carcinoma with respiratory failure caused by widespread tumor microemboli [J]. *Fukuoka Gaku Zasshi*, 2011, 102(10): 298-302
- Kayatani H, Matsuo K, Ueda Y, *et al.* Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy diagnosed antemortem and treated with combination chemotherapy. [J]. *Inter Med*, 2012, 51(19):2767-2770
- Gru AA, Pai RK, Roma AA. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in patients with low-grade ovarian serous neoplasm: a clinicopathologic review of 2 cases of a previously unknown association [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2012, 31(5): 438-442
- Noguchi S, Imanaga T, Shimizu M, *et al.* Case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy diagnosed by transbronchial lung biopsy [J]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2008, 46(6):493-496
- Abe H, Hino R, Fukayama M. Platelet-derived growth factor-A and vascular endothelial growth factor-C contribute to the development of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in gastric cancer [J]. *Archiv Für Pathologische Anatomie Und Physiologie Und Für Klinische Medicin*, 2013, 462(5):523-531
- Miyano S, Izumi S, Takeda Y, *et al.* Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(25):597-599

(收稿日期:2017-07-02)

(修回日期:2017-07-16)