

低分子肝素治疗消化系肿瘤合并深静脉血栓患者63例

熊慧华, 石磊, 杨林, 胡广原

■背景资料

深静脉血栓(DVT)是常见的、严重威胁恶性肿瘤患者生命的并发症之一,而消化系肿瘤较其他部位的肿瘤更易合并DVT。既往对恶性肿瘤患者并DVT的维持治疗主要采用华法林治疗,但仍有20%-30%的患者出现血栓复发,且华法林需要频繁监测INR,患者依从性差。

熊慧华, 石磊, 杨林, 胡广原, 华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤中心 湖北省武汉市 430030

作者贡献分布: 此课题由熊慧华及胡广原设计; 研究过程由熊慧华, 石磊, 杨林及胡广原完成; 研究所用分析工具由熊慧华提供; 数据分析由熊慧华及石磊完成; 本论文写作由熊慧华、石磊及胡广原完成。

通讯作者: 胡广原, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤中心。

huguangyuan@medmail.com.cn

电话: 027-63556273

收稿日期: 2008-11-27 修回日期: 2009-02-12

接受日期: 2009-02-16 在线出版日期: 2009-03-18

Treatment with low-molecular-weight heparin for deep venous thrombosis complicated with digestive tract cancer: an analysis of 63 cases

Hui-Hua Xiong, Lei Shi, Lin Yang, Guang-Yuan Hu

Hui-Hua Xiong, Lei Shi, Lin Yang, Guang-Yuan Hu, Cancer Center, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Guang-Yuan Hu, Cancer Center, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China. huguangyuan@medmail.com.cn

Received: 2008-11-27 Revised: 2009-02-12

Accepted: 2009-02-16 Published online: 2009-03-18

Abstract

AIM: To compare therapeutic efficacy of long-term low-molecular-weight heparin treatment with routine Warfarin treatment for digestive tract cancer complicated with deep venous thrombosis.

METHODS: Sixty three digestive tract cancer patients complicated with deep venous thrombosis were retrospectively allotted from February 2005 to December 2006 either into long-term low-molecular-weight heparin treatment group (LMWH group) or into warfarin treatment group (routine care group). The bleeding rate, the rates of recurrent venous thromboembolism and the platelet counts of patients of both groups were analyzed.

RESULTS: In long-term LMWH group, bleeding occurred in 6 patients (18.8%) and the plate-

let count of 1 patient (3.1%) decreased below normal level, which did not show significant difference compared with routine care group (25.8% and 6.5%, respectively). However, at 12 months, recurrent venous thromboembolism occurred in 3 of 32 cases (9.4%), which showed significant difference compared with routine care group (29.0%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Long-term low-molecular-weight heparin, more convenient and more effective than routine warfarin therapy, is considered to be more effective for digestive tract cancer complicated with deep venous thrombosis.

Key Words: Deep venous thrombosis; Anticoagulation; Low-molecular-weight heparin

Xiong HH, Shi L, Yang L, Hu GY. Treatment with low-molecular-weight heparin for deep venous thrombosis complicated with digestive tract cancer: an analysis of 63 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(8): 844-847

摘要

目的: 观察低分子肝素(LMWH)和常规华法林维持治疗消化系恶性肿瘤合并深静脉血栓形成(DVT)患者的疗效。

方法: 回顾性分析我院2005-02/2006-12恶性消化系肿瘤合并DVT患者病例资料,比较两组患者的出血发生率、血小板数值变化和血栓再发生率。

结果: LMWH组患者治疗3 mo内出血发生率为18.8%, 3.1%患者出现血小板低于正常值; 常规治疗组在治疗3 mo内出血发生率为25.8%, 6.5%患者出现血小板低于正常值, 二组差异均无显著性。但LMWH组在治疗12 mo血栓再发生率为9.4%, 常规治疗组为29.0%, 二者差异有显著性($P < 0.05$)。

结论: 对恶性消化系肿瘤合并DVT患者, 长期应用低分子肝素较华法林维持治疗更为方便有效、血栓复发率更低, 更为合理。

关键词: 深静脉血栓; 抗凝; 低分子肝素

■同行评议者

唐世刚, 教授, 中南大学湘雅三医院

熊慧华, 石磊, 杨林, 胡广原. 低分子肝素治疗消化系统肿瘤合并深静脉血栓患者63例. 世界华人消化杂志 2009; 17(8): 844-847
http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/844.asp

0 引言

恶性肿瘤患者发生血栓栓塞性疾病, 特别是深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)的危险性明显高于非肿瘤患者, 在胰腺癌、结肠癌等消化系统恶性肿瘤中发生静脉血栓的危险性甚至高达18%-26%^[1-2]. 与非恶性肿瘤患者相比, 目前常采用的肝素加口服双香豆素类抗凝药(华法林)治疗效果不理想, 血栓复发及出血事件的发生率较高. 我院自2005年以来采用低分子肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH)长期治疗消化系统恶性肿瘤合并深静脉血栓形成取得较好疗效, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析我院2005-02/2006-12恶性消化系统肿瘤并DVT患者63例, 患者均经病理学确诊为消化系统恶性肿瘤, 均有临床症状(肢体肿胀, 疼痛)并经彩色超声检查证实DVT, 且均接受DVT维持治疗3 mo. 两组患者的年龄27-75岁, 中位年龄51.3岁, 男39例, 女24例, 其中结肠癌25例、胃癌11例、食管癌8例、胰腺癌5例、肝癌4例; 直肠癌10例. 肿瘤期别: II期7例, III期29例, IV期27例. 全组DVT中22例发生于左下肢(左股静脉17例, 髂静脉13例), 31例发生于右下肢(右股静脉20例, 右髂静脉17例, 腓静脉1例), 3例发生于右上肢(右肘静脉2例, 右腋静脉1例), 2例发生于左上肢(左肘静脉), 发生于上腔静脉3例, 发生于下腔静脉6例. 单发DVT35例, 复合DVT28例. 根据维持治疗时所使用的药物的不同分为华法林组和低分子肝素钠组(长期LMWH组), 两组患者治疗前性别、年龄、肿瘤类型、期别及DVT分布差异均无显著性($P>0.05$).

1.2 方法 两组患者均先予低分子肝素钠(希弗全, 先锋药业)4250 IU, sc, 每天1次, 共5 d. 长期华法林维持治疗(常规治疗)组: 在应用希弗全的第3天加用华法林 po , 初始剂量为3-5 mg/d, 然后根据国际标准化比率(INR)调节剂量, 口服华法林的疗程为3 mo. 长期LMWH组: 继续给予低分子肝素钠(希弗全, 先锋药业), 4250 IU sc, 每天1次, 连用3 mo. 观察指标: (1)出血现象: 局部瘀点、瘀斑不需停药, 热敷, 若广泛皮下出血则停药; (2)血小板和PT, APTT; (3)每3 mo随访1次患者,

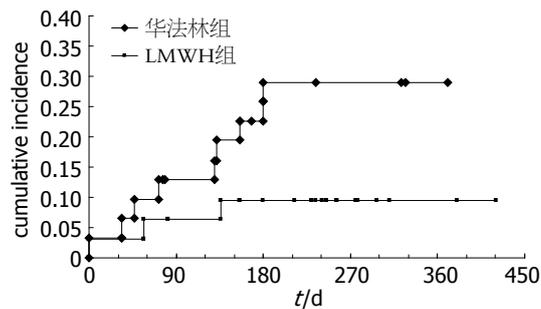


图1 消化系统恶性肿瘤合并深静脉血栓患者的血栓再发率.

随访1年, 了解有无再发血栓.

统计学处理 两组间3 mo内的出血和血小板减少等事件的比较用 χ^2 检验. 12 mo累积血栓再发率由Kaplan-Meier曲线计算得到, 二组间比较经Log-rank检验, 均以 $P<0.05$ 为有统计学差异, SPSS13.0统计软件进行统计分析.

2 结果

2.1 不良反应 LMWH治疗组32例患者中, 6例出现出血现象(18.8%), 均为小出血. 而华法林维持治疗组31例患者中, 8例出现了出血现象(25.8%), 其中7例为小出血(22.6%), 1例为大出血(3.2%). 经 χ^2 检验, 二组间出血和大出血的发生率差异无显著性($P>0.05$). LMWH治疗组中有1例患者(3.1%)出现血小板少于 $100 \times 10^9/L$, 而华法林治疗组中有2例(6.5%)患者出现血小板少于 $100 \times 10^9/L$, 二组间血小板减少的发生率差异无显著性($P>0.05$).

2.2 再发血栓形成 长期LMWH组32例患者中, 3例出现再发血栓事件, 血栓再发率为9.4%, 明显低于常规华法林治疗组, 后者31例患者中有9例(29.0%)再次发生血栓, 二组间比较经log-rank检验, 差异有显著性($P = 0.047$, 图1).

3 讨论

Armand Trousseau最早于1865年就观察到恶性肿瘤与血栓栓塞事件的发生密切相关, 并且血栓常可作为隐性癌的临床征象出现. 1878年Biuroth发现在血栓中存在恶性肿瘤细胞, 进一步说明二者之间关系紧密. 目前与肿瘤相关的各种静脉、动脉及其他血栓栓塞性疾病均称为Trousseau综合征^[3]. Iodice *et al*对1982-2007年所发表的12篇有关血栓栓塞与恶性肿瘤危险性的文献进行分析, 发现有血栓栓塞性疾病患者出现恶性肿瘤的风险是未出现血栓性疾病患者的3.2倍. 而对另外28篇有关恶性肿瘤合并血栓栓

■ 研发前沿

目前有关低分子肝素(LMWH)在恶性肿瘤中的应用已成为研究热点. 与华法林相比, LMWH能否降低血栓再发率、减少并发症? 能否延长患者的生存时间? 这些都是值得探讨的问题.

■ 相关报道

恶性肿瘤患者发生血栓栓塞性疾病, 特别是深静脉血栓的危险性明显高于非肿瘤患者, 在胰腺癌、结肠癌等消化系统恶性肿瘤中发生静脉血栓的危险性甚至高达18%-26%. Khorana *et al*发现肿瘤原发部位与血栓栓塞发病密切相关, 其中原发部位来源于胰腺者占8.1%, 来源于结直肠者占7.5%, 来源于胃者占4.9%.

■创新盘点

目前对恶性肿瘤合并DVT的维持治疗的探讨,国内研究甚少.本文采用回顾性分析的方法比较了低分子肝素和华法林在消化系恶性肿瘤合并深静脉血栓患者的维持治疗中的疗效和不良反应,观察到低分子肝素长期维持治疗组的血栓再发生率明显降低,而不良反应并未增加,提示低分子肝素维持治疗消化系恶性肿瘤合并DVT更有效,更合理.

■名词解释

深静脉血栓形成(DVT):指纤维蛋白、血小板、红细胞等血液成分在深静脉内不正常地凝结,阻塞管腔,导致静脉回流障碍.

塞性疾病患者的Meta分析,发现除血液肿瘤和卵巢癌外,消化系恶性肿瘤患者较其他部位肿瘤患者更易合并血栓栓塞性疾病,如胰腺癌患者罹患血栓栓塞性疾病的风险增加6.1倍,肝癌患者为5.6倍,而结直肠癌和胃癌患者出现血栓栓塞性疾病的风险则增加约3倍^[4]. Khorana *et al*也发现肿瘤原发部位与血栓栓塞发病密切相关,其中原发病灶来源于胰腺者占8.1%,来源于结直肠者占7.5%,来源于胃者占4.9%^[5].

恶性肿瘤相关血栓栓塞在临床上可呈多种形式,如深静脉血栓、肺栓塞、游走性浅表血栓性静脉炎等.在实体肿瘤中,静脉血栓栓塞特别是深静脉血栓最为常见,后者又以下肢为好发部位,本研究共63例恶性消化系肿瘤合并DVT患者,发生于下肢者为53例(84.1%),与文献报道相似^[5].恶性肿瘤相关的静脉血栓较为复杂,一方面取决于肿瘤细胞与机体凝血、抗凝、纤溶系统的相互作用,另一个方面取决于患者的体质与治疗,目前认为与以下几个因素有关:(1)肿瘤导致的血液高凝状态:肿瘤细胞可合成释放促凝血因子如组织因子、癌促凝血因子等,肿瘤细胞还可表达与纤溶系统相关的一些蛋白导致纤溶活性受损.此外,肿瘤患者还伴有细胞因子紊乱,这些因素均可导致恶性肿瘤患者的高凝状态.(2)肿瘤细胞与内皮细胞、血小板、单核-巨噬细胞之间相互作用,激活凝血过程.(3)血管壁损伤:肿瘤细胞可直接或间接通过分泌一种血管通透因子,使微血管通透性增加,手术和化疗药物还可加重血管内皮细胞的损伤.(4)肿瘤患者机体抗凝系统异常:肿瘤患者的抗凝血酶III、蛋白质S和蛋白质C水平均明显下降,机体抗凝活性降低,若有肝转移肝功能损害时,则会进一步加重血栓形成的风险.(5)静脉血流淤滞:肿瘤患者长期卧床、活动减少或因肿块压迫血管导致血流速度减慢,血液黏滞度增加^[6]. Kolomansky *et al*对以色列Rambam医疗中心一年所收治的恶性肿瘤合并血栓患者进行分析,发现直肠癌患者占11%,胰腺癌患者占10%,且III期、IV期患者的比例为63%.而对这些患者的血栓风险因素进一步分析发现,除恶性肿瘤因素外,在引起深静脉血栓的致病因素中长期卧床因素占33%;手术外伤占20%;充血性心力衰竭占17%,中央静脉插管因素占13%^[7]. Heit *et al*报道,在血栓栓塞性疾病的各危险因素中,恶性肿瘤使发病风险增加4倍,而化学治疗使发病风险增加6倍^[8]. Khorana *et al*发现年龄大

于65岁、女性、接受化学治疗以及肿瘤原发部位等均是发生血栓栓塞的高危因素^[5].本研究63例恶性消化系合并DVT患者中,III期、IV期患者占88.9%,且所有患者至少合并手术、化疗、中央静脉插管以及长期卧床等发生血栓高危因素中的一项,与文献报道类似.进一步分析,消化系恶性肿瘤由于手术一般情况下要求切口大,创伤大,操作时间较长,术中失血多、手术易造成术区组织的动、静脉损伤和血肿压迫,术后长期卧床不动,患者常使用中央静脉插管以及化疗等,因此血栓发生率较高.而DVT如未得到及时和适当的治疗易发展为血栓形成后综合征,引起患肢肿胀、溃疡和坏疽,甚至发生肺栓塞,因此与恶性消化系肿瘤相关的深静脉血栓问题逐渐引起人们的广泛关注.

恶性肿瘤患者合并深静脉血栓治疗原则与非肿瘤者相似.对深静脉血栓的急症治疗方法是首先皮下注射低分子质量肝素(LMWH)或普通肝素.而在长期维持抗凝治疗方面,传统治疗方法是口服双香豆素类抗凝药(华法林)以预防深静脉血栓复发.华法林通过抑制维生素K依赖的凝血因子合成而发挥抗凝作用,同时也可抑制维生素K依赖的抗凝血因子蛋白C、蛋白S,口服时间至少3 mo,在治疗期间需监测国际标准化比值(INR)的目标值为2-3.由于双香豆素类抗凝药(华法林)起效时间长且半衰期长,其抗凝作用多需3-5 d才消失.此外该药物的药代动力学易受其他药物、食物、体内维生素K水平、肝功能状况等许多因素的影响,治疗窗窄需频繁检测INR水平.而恶性肿瘤患者特别是消化系恶性肿瘤患者由于胃肠道本身吸收障碍,且易并发营养差、感染、伴随疾病以及肝功能损害等情况,直接导致INR难以维持在目标水平.对于某些需要定期进行有创操作检查或化疗所致血小板减少的肿瘤患者,华法林治疗安全性也较差.因需频繁监测国际标准化比值(INR)的目标值,恶性肿瘤患者的生活质量明显受影响,临床上药物依从性明显下降. Lee *et al*报道,恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞的患者,长期使用华法林及其衍生物的抗凝治疗疗效和安全性均不理想,其抗凝治疗后血栓再复发比率较高,抗凝药物诱导出血和血小板减少的发生率均高于非肿瘤者^[9]. Prandoni *et al*对静脉血栓患者采用华法林维持治疗,发现在恶性肿瘤合并静脉血栓的患者中血栓再发率为21%,出血发生率为12%,也明显高于非肿瘤患者,因此有学者认为恶性肿瘤合

并血栓患者长期口服抗凝药物治疗目前存在较大的争议, 甚至对这些患者基本无效^[10-11].

普通肝素的副作用之一就是血小板减少(肝素诱导血小板减少症, Heparin induced thrombocytopenia, HIT), 发生率约为5%, 临床主要表现血小板计数减少, 出血风险增加. LMWH是由普通肝素通过化学方法或酶解聚而得到的小分子质量片段, 仅保留抗凝血因子Xa的作用, 其抗Xa因子作用强, 抗凝血酶作用弱, 抗凝效果呈明显的剂效关系, 对血小板功能影响较小, 血小板减少的发生罕见, 仅1%. 本研究低分子肝素组中仅1例出现血小板减少, 其诱发血小板减少的发生率虽高于文献报道LMWH诱发血小板减少发生率(考虑与病例数目较少有关), 但低于文献报道的普通肝素发生率^[11], 提示低分子肝素使用安全, 个体差异小, 大部分患者可使用同一剂量, 每日皮下给药, 且在治疗中无需监测INR, 甚至可在家治疗. Hull *et al*对200例恶性肿瘤合并近端静脉血栓的患者分别采用LMWH治疗和常规华法林治疗, 结果发现, LMWH组的血栓再发率为7%, 而常规华法林治疗组的血栓再发率为16%, 两组间的出血发生率却无明显差异^[12]. 本研究通过对比观察低分子肝素和华法林在消化系统恶性肿瘤合并深静脉血栓患者长期维持治疗中的作用和安全性, 发现LMWH组在治疗12 mo时血栓再发率为9.4%, 明显低于常规治疗组, 但是出血和血小板减少等副反应未见明显增加, 提示在消化系统恶性肿瘤合并DVT患者中, 采用低分子质量肝素长期维持治疗更为有效, 更方便, 合理, 与传统的华法林维持治疗相比, 其副作用未明显增加, 但可明显降低血栓再发率.

4 参考文献

- 1 Lee AY. Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Thromb Res* 2003; 110: 167-172
- 2 Mandalà M, Reni M, Cascinu S, Barni S, Floriani I,

- Cereda S, Berardi R, Mosconi S, Torri V, Labianca R. Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients. *Ann Oncol* 2007; 18: 1660-1665
- 3 Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110: 1723-1729
- 4 Iodice S, Gandini S, Löhr M, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Venous thromboembolic events and organ-specific occult cancers: a review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 781-788
- 5 Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 110: 2339-2346
- 6 Linnemann B, Schmidt H, Schindewolf M, Erbe M, Zgouras D, Grossmann R, Schambeck C, Lindhoff-Last E. Etiology and VTE risk factor distribution in patients with inferior vena cava thrombosis. *Thromb Res* 2008; 123: 72-78
- 7 Kolomansky A, Hoffman R, Sarig G, Brenner B, Haim N. Prospective evaluation of patients hospitalized with venous thromboembolism: comparison between cancer and non-cancer patients. *Isr Med Assoc J* 2006; 8: 848-852
- 8 Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-815
- 9 Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Levine MN. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2123-2129
- 10 Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, Marchiori A, Sabbion P, Prins MH, Noventa F, Girolami A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-3488
- 11 Nishioka J, Goodin S. Low-molecular-weight heparin in cancer-associated thrombosis: treatment, secondary prevention, and survival. *J Oncol Pharm Pract* 2007; 13: 85-97
- 12 Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, Wong T, Cook R, Solymoss S, Poon MC, Raskob G. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 1062-1072

■同行评价

本文具有一定的临床实用价值和相应的科学性.

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕