目前研究证实无复流是多种因素共同作用造成微循环障碍结果[4]。既往治疗无复流最常用的有效药物是血管扩张剂，主要包括维拉帕米、地尔硫卓、尼可地尔、硝普钠、罂粟碱等，以维拉帕米应用较多[5]。随着对无复流发病机制的深入研究及血小板糖蛋白Ⅱ/Ⅲa 受体拮抗剂—替罗非班在无复流中的应用，其在治疗无复流的作用越来越受到重视[6,7]。替罗非班的常规应用方法为静脉给药，关于它直接冠状动脉内给药治疗 PCI 术中无复流的研究很少，特别它与目前广泛应用治疗无复流的药物—维拉帕米的临床研究比较更少。本研究采用冠状动脉内直接注射替罗非班的方法治疗 AMI 患者 PCI 术中出现无复流后的处理，并与维拉帕米进行比较。替罗非班的冠状动脉内用量与常规静脉负荷量一样，均为 10 μg/kg。研究显示：替罗非班组给药后首次及 PCI 结束前末次冠状动脉造影 TIMI3 级及 TMPG3 级血流获得率均高于对照组，替罗非班组 cTFC 帧数下降更为明显。

无复流影响 PCI 近期和远期预后，使 AMI 患者的死亡率增加，为心肌组织血流恢复正常的 10 倍[8]。本研究中，替罗非班组术后 7 d 的 LVEF 高于对照组，住院期间及术后 60 d 内 MACE 事件低于对照组，与目前研究结果一致[9]。

本研究证实：冠状动脉内注射替罗非班可以提高 AMI 患者 PCI 术中发生无复流后冠状动脉血流和心肌组织灌注，为 AMI 患者 PCI 术中出现无复流后的一种简单有效的治疗方法。本研究的不足之处在于所观察的样本量较小以及对 PCI 术后对患者的随访时间较短。

参考文献：

[1] 陈跃峰，杨跃进. 经皮冠状动脉介入治疗术后的无再流现象[J]. 心血管病学进展，2005，26（1）：4－8.
[2] Gibson C M，Cannon C P，Murphy S A，*et al*. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs[J]. Circulation，2000，101（2）：125－130.
[3] 杨跃进，赵京林. 急性心肌梗死再灌注治疗的现代观念[J]. 中国实用内科杂志，2006，（15）：1124－1128.
[4] Movahed M R，Butman S M. The pathogenesis and treatment of no-reflow occurring during percutaneous coronary intervention[J]. Cardiovasc Revase Med，2008，9(1)：56－61.
[5] Oldenburg O，Eggebrecht H，Herrmann J，*et al*. Dose-dependent effects of intracoronary verapamil on systemic and coronary hemodynamics[J]. Cardiovasc Drugs Ther，2000，14(6)：651－655.
[6] Van 't-Hof A W，Valgimigli M. Defining the role of platelet glycoprotein receptor inhibitors in STEMI：focus on tirofiban[J]. Drugs，2009，69(1)：85－100.
[7] 张红雨，王佩显，曹艳君. 冠状动脉无复流的防治进展[J]. 临床荟萃，2010，25(7)：635－638.
[8] Brosh D，Assali A R，Mager A，*et al*. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality[J]. Am J Cardiol，2007，99(4)：442－445.
[9] 张红雨，王佩显，曹艳君，等. 替罗非班在急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗中的应用[J]. 临床荟萃，2010，25(1)：70－72.

（收稿：2010-06-20　修回：2010-08-08）
（编辑　王小宾）

文章编号：1000-5404(2010)20-2255-03

短篇论著

862 例恶性肿瘤静脉血栓栓塞发生率及其临床特征

王朝阳，杨　帆，李高峰，李桂生　（545005 广西 柳州，广西医科大学第四附属医院肿瘤科）

【摘要】 **目的**　探讨 862 例常见恶性肿瘤患者 VTE 发生率及临床相关特征。**方法**　我院 2006 年 1 月至 2008 年 12 月间收治均经病理学确诊的 862 例常见恶性肿瘤患者纳入此回顾性研究。其中，非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、结直肠癌、鼻咽癌患者分别 123、118、94、76、102、349 例。男性 535 例，女性 327 例。中位年龄 69 岁（年龄 23～81 岁）。**结果**　全组共 862 例常见恶性肿瘤患者的 VTE 发生率为 6.8%。临床特征如年龄≥60 岁、PS 评分≥2 分、临床分期晚、伴有合并症以及 D2 聚体升高等可能是 VTE 高发因素。胰腺癌 VTE 发生率最高，为 10.5%，鼻咽癌发生率最低，为 4.3%。下肢深静脉与肺是恶性肿瘤患者发生 VTE 最常见的部位。大多数 VTE 确诊的时间是入院 1～3 个月。**结论**　静脉血栓栓塞为恶性肿瘤患者的常见并发症之一，具有独特的临床发生相关特征，应引起重视。

【关键词】 静脉血栓栓塞；肿瘤
【中图法分类号】 R182.32；R364.15；R730.6　　**【文献标志码】** A

【通信作者】 王朝阳，E-mail：wzy2349@sina.com

静脉血栓栓塞(venous thromboembolism,VTE)为住院恶性肿瘤患者的主要并发症之一,发生率为1%~20%[1],并呈上升的趋势[2,3]。VTE包括深静脉血栓及肺栓塞。40%~50%的深静脉血栓患者的血栓栓子可脱落并发生肺栓塞[4]。恶性肿瘤猝死患者的尸检结果表明,肺栓塞的检出率为45%~55%[5]。VTE是仅次于恶性肿瘤本身引起患者死亡的第2位原因[6]。在国内,目前对VTE重视程度不够,缺少VTE发病情况的相关报道。因此,本研究回顾性分析我院2006年1月至2008年12月间就诊的862例常见恶性肿瘤患者发生VTE的情况,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

我院2006年1月至2008年12月间收治均经病理学确诊的862例常见恶性肿瘤患者纳入此回顾性研究。其中,非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、结直肠癌、鼻咽癌患者分别123、118、94、76、102、349例。男性535例,女性327例。中位年龄69岁(23~81岁),年龄≥60岁453例,年龄<60岁409例。PS评分0/1分585例,≥2分277例。患者临床Ⅰ/Ⅱ期352例,Ⅲ/Ⅳ期510例。312例伴有合并症,常见合并症分别为冠心病、高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺病等。白细胞计数、血小板计数、D2聚体升高者分别为234、106、95例。

1.2 VTE诊断方法

根据临床表现、实验室检查及影像学检查诊断VTE。下肢深静脉血栓表现为下肢疼痛、麻木、皮肤颜色变化,主要行深静脉彩色多普勒检查;肺栓塞表现为不明原因的呼吸困难、胸闷、胸痛等,主要行胸部增强CT扫描;中心静脉置管血栓表现为局部红肿、分泌物及发热等。实验室检查主要包括血常规、肝肾功能、D2聚体等。

1.3 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件,计数资料采用χ^2检验。

2 结果

2.1 VTE与临床特征

全组共862例常见恶性肿瘤患者,其中59例发生VTE,发生率为6.8%。男、女VTE发生率分别为5.8%(31/535)、8.6%(28/327)。年龄≥60岁、<60岁VTE发生率分别为8.8%、4.6%。PS评分0/1分、≥2分VTE发生率分别为4.1%、12.6%。伴有与不伴有合并症VTE发生率分别为9.3%、5.5%。Ⅰ/Ⅱ期与Ⅲ/Ⅳ期VTE发生率分别为4.5%、8.4%。白细胞计数、血小板计数、D2聚体升高者VTE发生率分别为7.3%、10.4%、45.3%,而正常者VTE发生率分别为6.7%、6.3%、2.1%。统计学分析发现,VTE发生率与年龄≥60岁($P=0.015$)、PS评分≥2分($P=0.000$)、临床分期($P=0.026$)、伴有合并症($P=0.032$)以及D2聚体($P=0.000$)差异具有显著性,而与性别、白细胞计数、血小板计数等差异不显著($P>0.05$)。

2.2 VTE与恶性肿瘤类型

862例常见恶性肿瘤患者中非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、结直肠癌、鼻咽癌患者发生VTE分别为10、10、8、8、8、15例。胰腺癌VTE发生率(10.5%)最高,鼻咽癌发生率(4.3%)最低。

2.3 VTE与发病部位

全组59例发生VTE患者中发生下肢深静脉血栓、肺栓塞、中心静脉置管血栓分别为30例(3.5%)、18例(2.1%)、11例(1.3%)。

2.4 VTE与恶性肿瘤诊断后的时间

59例发生VTE患者分别在入院1~3个月、4~6个月及>6个月确诊的例数分别为39、14、6例,发生率分别为4.5%、1.6%、0.7%,分别占总发生人数的66.1%、23.7%、10.2%。即绝大多数VTE确诊的时间是入院1~3个月。

3 讨论

VTE是恶性恶性患者最常见的并发症之一,并与预后明显相关[3],近年来受到国外学者的重视[7]。本研究显示,全组共862例常见恶性肿瘤患者的VTE发生率为6.8%。临床特征如年龄≥60岁、PS评分≥2分、临床分期晚、伴有合并症以及D2聚体升高等可能是VTE高发因素。胰腺癌VTE发生率最高,为10.5%,鼻咽癌发生率最低,为4.3%。下肢深静脉与肺是恶性肿瘤患者发生VTE最常见的部位。大多数VTE确诊的时间是入院1~3个月。

关于恶性肿瘤患者VTE发生率各家报道不一。可靠性较强的是Khorana等[3]报道:1995-2003年间133个美国医学中心共1 015 598例恶性肿瘤患者VTE总体发病率为4.1%,肺栓塞发病率为1.1%,接受化疗的患者VTE发病率有所增高,为4.9%。本研究显示的VTE发生率为6.8%,较Khorana等[3]报道稍高,可能与本组病例均为近年入选且影像学检查较全面有一定关系的。

恶性肿瘤患者发生静脉血栓栓塞可能的机制为:血液流变学改变、血液高凝状态以及治疗相关因素,如手术、化疗、长期卧床及伴有合并症等[1]。研究[8]报道恶性肿瘤患者术后远端血栓的发生率为40%~80%,肺栓塞发生率为4%~10%,致命性肺栓塞发生率为1%~5%;年龄>60岁、手术持续时间超过2 h、疾病进展状态下进行手术、卧床时间>4 d发生DVT风险较大。化疗是VTE发展过程中另一个重要的危险因子。有研究表明,接受化疗的恶性肿瘤患者中VTE的发生率约为10.9%[9]。恶性肿瘤患者VTE的

发生率是正常人群的 4 倍，接受化疗时 VTE 的发生危险则增加至 6 倍以上[10]。Khorana 等[11]报道了一项 3 003 例接受化疗的恶性肿瘤患者前瞩性研究：化疗相关性 VTE 危险因素有化疗前血小板总数 >350 000/mm^3、肿瘤类型、血红蛋白 <10 g/dl 或使用促红细胞生成素和使用促白细胞生长因子等。

VTE 发病率与恶性肿瘤的部位及肿瘤分期相关。原发性胰腺癌、脑肿瘤及卵巢癌等发生 VTE 的危险较高[12]，而在头颈部肿瘤、膀胱癌及食管癌等较低[13]。Matsuura 等[14]对 198 例卵巢癌患者研究发现，透明细胞癌 VTE 的发生率为 27.3%，而在非透明细胞癌中，仅为 6.8%。单变量分析显示，腹水（≥1 000 ml）和 FIGO 分期晚期（Ⅲ～Ⅳ）静脉血栓的发生率较高。另有研究[15]表明，伴有远地转移的肿瘤患者 VTE 的发病率较无转移患者更高。Wun 等[16]发现 VTE 的发生率与恶性肿瘤的分期相关，转移性肿瘤 VTE 发生率明显高于局限期患者。本研究发现，胰腺癌 VTE 发生率最高，Ⅲ/Ⅳ期患者 VTE 发生率高于Ⅰ/Ⅱ期（8.4% *vs* 4.5%），差异具有统计学意义（$P=0.026$），均与文献报道相似。

VTE 与预后明显相关。研究[3]显示，发生 VTE 患者的死亡率明显高于不发生者，分别为 16.3%、6.3%（$P<0.000\ 1$）。Alcalay 等[17]同样发现不同分期结直肠癌患者具有不同的 VTE 发生率，局限期发生率最低、局部转移者次之、伴有远地转移者发生率最高，而且 VTE 是明显的预测预后的因素之一。分析发生 VTE 患者预后较差的主要原因是 VTE 患者晚期多见，且 VTE 本身预后较差。由此可见，高度重视、早期诊断并及时治疗 VTE 具有重要的意义。

总之，本研究显示临床特征如年龄≥60 岁、PS 评分≥2 分、临床分期晚、伴有合并症以及 D2 聚体升高等是 VTE 发生的危险因素。胰腺癌 VTE 发生率最高，下肢深静脉与肺是恶性肿瘤患者发生 VTE 最常见的部位。入院 1～3 个月是诊断 VTE 的最佳时间。这为临床早期诊断 VTE，进行及时治疗，改善恶性肿瘤远期生存提供了较好的基础。

参考文献：

[1] Baron J A, Gridley G, Weiderpass E, *et al*. Venous thromboembolism and cancer[J]. Lancet, 1998, 351(9109): 1077－1080.

[2] Khorana A A, Francis C W, Culakova E, *et al*. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(3): 484－490.

[3] Khorana A A, Francis C W, Culakova E, *et al*. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients[J]. Cancer, 2007, 110(10): 2339－2346.

[4] 陆慰萱，刘春萍. 深静脉血栓形成和肺血栓栓塞症的自然病程[J]. 中华医学杂志，2003，83(1)：84－86.

[5] 张继宝，刘桂英，蒋学超，等. 恶性肿瘤并发脑梗死 22 例临床分析[J]. 中国肿瘤临床与康复，2006，13(4)：367－368.

[6] Goldhaber S Z, Tapson V F. A prospective registry of 5, 451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis[J]. Am J Cardiol, 2004, 93(2): 259－262.

[7] Khorana A A, Streiff M B, Farge D, *et al*. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in cancer: a consensus statement of major guidelines panels and call to action[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(29): 4919－4926.

[8] Geerts W H, Pineo G F, Heit J A, *et al*. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy[J]. Chest, 2004, 126(3 Suppl): 338S－400S.

[9] Otten H M, Mathijssen J, ten-Cate H, *et al*. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon[J]. Arch Intern Med, 2004, 164(2): 190－194.

[10] Heit J A, Mohr D N, Silverstein M D, *et al*. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study[J]. Arch Intern Med, 2000, 160(6): 761－768.

[11] Khorana A A, Francis C W, Culakova E, *et al*. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study[J]. Cancer, 2005, 104(12): 2822－2829.

[12] Pruemer J. Prevalence, causes, and impact of cancer-associated thrombosis[J]. Am J Health Syst Pharm, 2005, 62(22 Suppl 5): S4－S6.

[13] Levitan N, Dowlati A, Remick S C, *et al*. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data[J]. Medicine (Baltimore), 1999, 78(5): 285－291.

[14] Matsuura Y, Robertson G, Marsden D E, *et al*. Thromboembolic complications in patients with clear cell carcinoma of the ovary[J]. Gynecol Oncol, 2007, 104(2): 406－410.

[15] Burris H A 3rd. Low-molecular-weight heparins in the treatment of cancer-associated thrombosis: a new standard of care?[J] Semin Oncol, 2006, 33(2 Suppl 4): S3－S16.

[16] Wun T, White R H. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2009, 22(1): 9－23.

[17] Alcalay A, Wun T, Khatri V, *et al*. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(7): 1112－1118.

（收稿：2010-05-24 修回：2010-06-23）

（编辑 汪勤俭）