DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.11.059

木、疼痛难忍即终止注射。术后患者感四肢麻木、疼痛，以下肢为重，心悸，头昏。1.5 h后意识不清，烦躁，呼吸困难，大汗淋漓，瞳孔散大约7 mm，等大等圆，光反射消失，血压180/110 mmHg，心率146次/min，律齐，无明显杂音，双肺闻及大量中小水泡音，胸7平面以下皮肤感觉丧失，双下肢肌力零度，腱反射消失，未引出病理反射。考虑药物性脊髓损伤，药物性交感神经功能亢进并急性肺水肿。即持续吸氧，镇静，静脉分别推注西地兰0.2 mg，速尿20 mg，地塞米松10 mg，酚妥拉明5 mg稀释静脉推注，酚妥拉明10 mg+250 ml 50g/L葡萄糖静脉滴注，经处理患者尿量仍少，肺水肿未能控制；加强利尿，纠酸等处理，尿量逐渐增加，血压降致110/70 mmHg左右，意识清楚；1.5 h后双下肢感觉有所恢复，肌力Ⅰ~Ⅱ度，6 h后，感觉、肌力、肌张力腱反射恢复正常，尿量增至1000 ml以上，肺水肿逐渐缓解，12 h后肺部体征转阴。鞘内注射药物后第3天，病情稳定，要求出院。现仍在定期随访治疗。

2 讨论

MTX、Ara-C药物鞘内注射后刺激脊髓，导致脊髓血管运动中枢至内脏的交感神经纤维受损，而出现急性"卒中性"脊髓功能障碍，药物刺激交感神经引起功能亢进，应引起临床医生的高度重视；鞘内注射MTX可引起化学性脑膜炎、一过性或持久性截瘫在临床较少见，表现为颈强直、头痛、恶心、呕吐、发热、嗜睡及脑脊液增多；下肢疼痛、感觉丧失、截瘫和神经性膀胱，甚至引起死亡；考虑为MTX、Ara-C药物本身或代谢产物对脑膜、神经组织的直接损伤所致，MTX含有甲基苯酚、丙基苯酚防腐剂，加上多次鞘内注射化疗药物诱导的叶酸缺乏等也可能是重要因素；皮质盲发生机制可能是MTX的毒性作用广泛损害了双侧丘脑外侧膝状体至枕叶纹状区皮质视中枢径路而发生皮质性黑朦[2]。

发生化学性脑膜炎并发症时，静脉补液、应用糖皮质激素及对症处理，可逐渐减轻症状；发生截瘫由MTX引起可用甲酰四氢叶酸钙50 mg加入250 ml 50 g/L葡萄糖中静滴；同时导尿、利尿，促进药物排泄，加用抗生素预防感染，给维生素B_{12}针、营养神经的药物等治疗；文献[6]报道发生截瘫时，立即置患者于直立位，再行腰穿，用生盐水100 ml，加甲基强的松龙50 mg反复交换脑脊液，可在12 h内使截瘫完全恢复；若有交感神经功能亢进表现，应注意血压、肺部体征及尿量的观察，不能应用200 g/L甘露醇液脱水，以免增加循环血容量，促使或加重肺水肿发生；皮质盲发生时，可给低份子右旋糖酐、复方丹参静脉滴注，维生素B_1、腺苷钴胺及能量合剂治疗。

鞘内注射化疗药物并发症应引临床医生的高度重视。腰穿操作时必须谨慎小心，应仔细核对所用药物MTX的剂量(5~15 mg)、Ara-C的剂量(25~50 mg)和质量、制剂，稀释液可用生理盐水或脑脊液替代，不可采用含醇溶液制剂，应尽量减少注入椎管内的药物容积；推注药物时应反复回抽脑脊液，缓慢推注，每分钟不超过1 mg，这样可降低化疗药在脑脊液中浓度的急剧升高，减轻化疗药物对脊髓的直接损伤，减少截瘫的发生。有不适反应时即停止操作。中枢神经系统白血病需要反复鞘内注射，有时不易把化疗药物对脊髓和脑膜等的损伤和中枢神经系统白血病的临床表现区别开来，未及时停药和停用加重脊髓损害的措施，从而导致损害加重，病变不可逆，造成永久性截瘫。在临床分析时应考虑到这些情况。

关键词：急性白血病；鞘内注射；甲氨喋呤；阿糖胞苷
中图法分类号：R733.710.53 文献标识码：B

参考文献：

[1] 陈令松，曹若男，杜秀平. 甲氨蝶呤鞘内注射即时发生可逆行截瘫一例[J]. 中华血液杂志，1999，20(1)：54.
[2] 李胜利，李本尚，卢大伟. 甲氨蝶呤鞘内注射致皮质盲一例[J]. 中华血液杂志，1999，20(1)：54.
[3] 李继华，李德亮，宋雪民. 鞘内注射阿糖胞苷引起脊神经根病三例[J]. 中华血液杂志，1998，19(7)：384.
[4] 孙自敏，王祖贻，潘理明. 甲氨蝶呤、阿糖胞苷鞘内注射引起截瘫三例[J]. 中华血液杂志，1995，16(7)：362.
[5] 于亦奎，陈风滨. 阿糖胞苷鞘内注射引起截瘫、肺水肿一例[J]. 中国实用内科杂志，1995，15(5)：313.
[6] 龚瑞圣. 鞘内化疗致截瘫7例临床分析[J]. 南通医学院学报，1999，19(4)：469.
[7] 王伟松，黄秋立，王鸿勋. 脑膜白血病长期注射氨甲蝶呤致死一例[J]. 实用内科杂志，1990，10(2)：81.

(编辑 薛国文)

经验交流

文章编号：1000-5404(2001)11-1368-02

肺癌患者凝血、抗凝及纤溶异常的研究

Studies on the functional disorder of plasma coagulation, anticoagulation and fibrinolysis systems in lung cancer patients

高 飞[1]，汪光荣[2]，陈 伟[1]，邓光贵[1] ([1]第三军医大学附属大坪医院野战科研究所检验科，重庆 400042；[2]重庆医科大学医学检验系96级，重庆 400042)

恶性肿瘤晚期患者，由于各种内源性、外源性因素影响，可出现凝血、抗凝和纤溶功能异常。这种异常不仅可导致患者DIC、局部血管内栓塞形成，而且可能与肿瘤的生长、浸润及转移有关[1]。近年来虽有此方面报道，但对肺癌的研究较少。本组实验试探讨晚期肺癌患者凝血、抗凝及纤溶功能的变化及临床意义。

1 临床资料

研究对象：①患者组，肺癌肺者42例，男性28例，女性14例，年龄33~74岁，平均年龄59岁。经病理及CT确诊，其中磷

作者简介：高 飞(1961-)，女，天津市人，主管技师，主要从事医学检验方面的研究，发表论文9篇。电话：(023)68757972
收稿日期：2001-02-13；修回日期：2001-05-23
?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

癌 29 例, 腺癌 8 例, 小细胞未分化癌 5 例。② 正常对照组, 40 例健康的正常人, 男性 27 例, 女性 13 例, 年龄 32～65 岁, 平均年龄 56.5 岁。所有受试对象在受试前 1 月内证实未用任何抗凝或促凝药物。

标本采集及处理: 所有受试对象均于早 8:00 空腹抽取静脉血 3ml, 离心 3000r/min, 10min。按 9∶1 比例与 3.8% 枸橼酸钠抗凝剂在硅化试管中混匀, 取血浆 1000μl 分装于塑料管中, -70 ℃保存待测。

检测项目及方法: 凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)等 4 项检测方法均为光散射检测比浊法; 抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)、血浆蛋白 C 活性(PC∶A)、蛋白 S 活性(PS∶A), 纤溶酶原(PLG)、纤溶酶原活性抑制物活性(PAI∶A)、D-二聚体(D-D)等 6 项采用透射光发色底物法检测。以上各检测项目均由贝克曼-库尔特公司 ACL-7000 全血全自动分析仪测定, 试剂由四川省友邦生物制剂公司提供。

统计学方法: 所有检测结果均以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间检验采用 t 检验。

2　结果

晚期肺癌有明显的凝血、抗凝、纤溶系统功能紊乱, 表现为 PT、APTT、TT 明显延长, FIB 增加; AT-Ⅲ A% 降低, 而 PC∶A, PS∶A 升高; PLG、PAI∶A 降低, D-D 升高。详见表 1～3。

表 1　42 例晚期肺癌患者凝血功能变化($\bar{x}\pm s$)

分组	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	Fg(g/L)
正常组	11.11±0.82	33.06±2.33	13.80±1.82	3.01±0.02
患者组	14.62±0.95	40.86±3.05*	17.83±2.28*	4.93±0.78*

*: $P<0.01$ 与正常组比较

表 2　42 例晚期肺癌患者抗凝功能变化($\bar{x}\pm s$)

分组	AT-Ⅲ∶A(%)	PC∶A(%)	PS∶A(%)
正常组	89.09±13.89	98.74±30.18	92.78±25.16
患者组	72.38±16.12*	140.89±28.76*	135.83±28.87*

*: $P<0.01$ 与正常组比较

表 3　42 例晚期肺癌患者纤溶指标的改变($\bar{x}\pm s$)

分组	PLG(%)	PAI: A(%)	D-D(ng/ml)
正常组	96.82±0.87	92.96±1.57	229±22
患者组	78.13±1.12*	78.83±1.21*	327±18*

*: $P<0.01$ 与正常组比较

3　讨论

随着临床血栓检查方法的进步, 恶性肿瘤的血栓前状态日益引起重视。目前已发现多种肿瘤可并发血栓形成。据报道 60% 恶性肿瘤病人并发血栓形成和高凝状态[2]。另一方面, FIB 升高, 提示血液有高凝倾向, 这与癌症病人 FIB 更新速度加快, FIB 合成代偿过度有关[3]。此外, 凝血异常还与肿瘤细胞产生促凝物质, 癌组织崩解、坏死、释放促凝物质有关。当肿瘤细胞释放的促凝物质如膜结合组织因子分子和半胱氨酸蛋白酶等进入循环系统, 就会激活外源性或内源性凝血系统而导致凝血。

AT-Ⅲ是单链糖蛋白, 主要是在肝脏内合成, 是一种多功能丝氨酸蛋白酶抑制剂, 一方面能与凝血酶 1∶1 结合形成复合物阻断凝血酶的丝氨酸活动中心, 使凝血酶失去活性; 另一方面也能对因子 Xa、IXa、XIa 和 XIIa, 纤溶酶以及激肽释放酶起抑制作用, 故 AT-Ⅲ∶A 占血浆总抗凝活性的 50%～67%[4]。肿瘤患者 AT-Ⅲ∶A 的降低, 说明肿瘤使抗凝功能减退, 血液有高凝倾向。肿瘤发生高凝倾向时, AT-Ⅲ与凝血酶形成无活性的 TAT(凝血酶-抗凝血酶)复合物, 其活性降低。而蛋白 C 为血浆糖蛋白, 活化的蛋白 C 能使凝血因子Ⅷa、Va 失活, 且能与 PAI 相互作用, 降低 PAI 对 tPA(组织型纤溶酶原激活物)的抑制作用。使纤溶功能增强, 蛋白 C 系统的另一成员蛋白 S 也是一种糖蛋白, 也是依赖维生素 K 的蛋白质, PS 是作为辅助因子而参加 PC 对因子 Va 和Ⅷa 的灭活作用。肿瘤患者 PC: A, PS: A 的升高, 可能是血凝的高凝状态或肿瘤产生促凝物质过多所致。

纤溶系统激活的关键环节是纤溶酶原转化为纤溶酶, 其调节主要是受 tPA∶A、PAI∶A 的影响。本组结果显示肺癌患者 PAI∶A、PLG 均降低, 说明肺癌患者存在纤溶异常, 表现为纤溶活性降低, 可能与肿瘤细胞对血管内皮细胞的损伤及肿瘤内存在不溶性纤维蛋白网络有关。同时肺癌本身也可分泌纤溶抑制物。

另外, 纤溶系统功能异常与 D-二聚体的作用密不可分。D-二聚体是纤维蛋白单体经活化因子 XⅢ交联后, 再经纤溶酶水解所产生的一种特异降解产物, 其水平的增高反映继发性纤溶活性的增强, 可作为体内高凝状态和纤溶功能亢进的分子标志物之一, 在肺癌早期即可出现异常, 通过监测 D-二聚体的变化, 可使我们早期了解癌症病人凝血纤溶系统的状态。据报道, D-二聚体的持续升高与疾病进展和不良预后显著相关[5]。本组 42 例肺癌患者中, D-二聚体含量较正常组明显升高。提示交联蛋白降解增强, 有凝血活性亢进。且本组对象均为晚期肺癌患者, 提示 D-二聚体与预后相关显著。

总之, 本研究提示肺癌患者可出现复杂的凝血、抗凝、纤溶系统的改变。总体的高凝与抗凝功能降低, 纤溶功能低下与继发纤溶亢进, 可交替出现于疾病的各个阶段, 表现为复杂的血栓前状态。这种血栓状态, 有利于癌栓形成, 使癌细胞逃避机械或免疫损伤, 阻塞毛细血管, 损伤血管骨皮, 易于癌细胞的粘附, 浸润和转移[6]。而晚期肺癌患者多已丧失手术机会, 多利用放疗或化疗, 放、化疗本身因癌组织坏死产物及毒素对邻近组织、血管的损伤, 激活凝血过程, 还可能加剧患者的血栓前状态, 导致 DIC 等严重后果, 使患者病情进一步恶化。因此肺癌患者的治疗应全面分析, 综合处理。据报道, 肝素对肺癌的血栓前状态具有一定的改善功能, 具一定的抗癌作用。低剂量的肝素不仅能抗凝, 还能诱导 NK 细胞的产生, 增强机体免疫力; 此外, 肝素由于能阻止癌细胞穿过血管内皮进而在其他器官形成转移, 从而起到抑制肿瘤细胞转移的作用[2], 但用肝素对肺癌患者进行具体的临床治疗, 还需要进一步研究。

关键词: 肺癌; 凝血; 抗凝; 纤溶
中图法分类号: R734.202　　文献标识码: B

参考文献:

[1] Taguchi O, Gabazza E C, Yoshida M, *et al*. High plasma level of plasmin-alpha2-plasmin inhibitor complex is predictor of poor prognosis in patients with lung cancer[J]. Clin Chim Acta, 1996, 244(1): 69－81.
[2] 张丽辉, 许凤芝. 恶性肿瘤的凝血异常[J]. 现代康复, 1998, 2(6): 562－563.
[3] 丁毅鹏, 冯保印, 马志其, 等. 肺癌患者血浆凝血因子相关抗原及有关指标含量变化的研究[J], 中华结核与呼吸杂志, 1994, 17(5): 30.
[4] 郁知非, 沈　迪. 现代血液病学[M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 1992.336－337.
[5] 胡钧培, 杨景文, 胡　余, 等. 血栓栓塞性疾病中抗凝和解溶指标的改变[J]. 上海医学, 1998, 21(3): 154.
[6] 冯同琴. 实用血栓病学[M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 1995.51－52.

（编辑　谢义霞）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net