

以静脉血栓为首发临床表现的恶性肿瘤 73 例

胡蕊, 段朝霞

山西医科大学附属人民医院 山西省人民医院血液科, 山西 太原 030012

摘要: **目的** 探讨以静脉血栓为首发临床表现的恶性肿瘤患者的临床特点和生化指标,以期促进对恶性肿瘤的早期诊断和早期治疗。**方法** 回顾性分析 2002 年 1 月至 2017 年 11 月山西省人民医院收治的 73 例以静脉血栓为首发临床表现来诊患者的临床资料,患者入院后均进行了静脉血栓形成的明确诊断,并通过全面的病史询问、体格检查、基本实验室检查、年龄和性别相关的特异性癌症筛查、更强化的癌症筛查方法,最终均在住院期间经病理学确诊为实体恶性肿瘤,对其临床资料进行汇总分析。**结果** 73 例患者均经病理学确诊为恶性肿瘤,其中消化系统肿瘤 28 例,颈胸部肿瘤 15 例,泌尿系统肿瘤 10 例,妇科肿瘤 8 例,间叶组织肿瘤 3 例,血液系统肿瘤 4 例,不明原发肿瘤的转移癌 5 例,以消化系统占比最高(38.4%)。73 例患者中,以男性更多,占 57.5%;以 ≥ 50 岁者更多,占 67.1%。所有患者的白蛋白和胆碱酯酶水平显著低于正常参考值(P 均 < 0.01),D-二聚体水平显著高于正常参考值($P < 0.01$)。**结论** 在临床如遇不明原因的静脉血栓形成患者,尤其是男性、年龄 ≥ 50 岁、左下肢深静脉血栓形成、白蛋白和胆碱酯酶水平明显减低、D-二聚体水平明显增高者,应高度警惕恶性肿瘤的可能性。

关键词: 静脉血栓; 恶性肿瘤; 首发临床表现; 白蛋白; 胆碱酯酶; D-二聚体

中图分类号: R 730 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)01-0076-04

Malignant tumors with venous thrombosis as the first clinical manifestation: a study of 73 cases

HU Rui, DUAN Zhao-xia

Department of Hematology, People's Hospital Affiliated to Shanxi Medical University,
Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan, Shanxi 030012, China

Corresponding author: DUAN Zhao-xia, E-mail: duanzhaoxia@126.com

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics and biochemical indexes of malignant tumor patients with venous thrombosis as the first clinical manifestation, in order to promote the early diagnosis and treatment of malignant tumors. **Methods** The clinical data of 73 patients with venous thrombosis as the first clinical manifestation who received diagnosis and treatment in Shanxi Provincial People's Hospital from January 2002 to November 2017 were analyzed retrospectively. After admission, the patients were diagnosed with venous thrombosis, and through comprehensive medical history inquiry, physical examination, basic laboratory examination, age- and gender-specific cancer screening, and more intensive cancer screening methods, all of them were finally confirmed as solid malignant tumor by pathology during hospitalization, and their clinical data were analyzed. **Results** All the 73 patients were diagnosed as malignant tumor by pathology, including 28 cases of digestive system tumor, 15 cases of neck and chest tumor, 10 cases of urinary system tumor, 8 cases of gynecological tumor, 3 cases of mesenchymal tissue tumor, 4 cases of hematological system tumor, 5 cases of metastasis of unknown primary tumor, with the highest proportion of digestive system (38.4%). Among the 73 patients, 57.5% were male, and 67.1% were over 50 years old. The level of albumin and cholinesterase in all patients was significantly lower than the normal reference values (all $P < 0.01$), and the level of D-dimer was significantly higher than the normal reference value ($P < 0.01$). **Conclusion** In the clinic, if there are patients with unknown causes of venous thrombosis, especially men, age ≥ 50 years old, deep venous thrombosis of the left lower extremity, significantly lower levels of albumin and cholinesterase, and significantly higher levels of D-dimer, we should be highly alert to the possibility of malignant tumors.

Key words: Venous thrombosis; Malignant tumor; First clinical manifestation; Albumin; Cholinesterase; D-dimer

Fund program: Program of Science and Technology Activities for Overseas Students in Shanxi Province (2014)

恶性肿瘤是目前常见的死亡原因之一,静脉血栓形成是恶性肿瘤常见的并发症,是肿瘤病人死亡的第二大原因。原发性静脉血栓形成也可能是隐匿性恶性肿瘤的首表现。目前,国际血栓和止血学会的科学和标准化委员会建议,不明原因的静脉血栓只能进行有限的癌症筛查,使得此类恶性疾病容易漏诊。本研究对以静脉血栓为首发临床表现的恶性肿瘤患者的临床资料进行分析,以期提高临床对此类恶性疾病早期诊治的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2002 年 1 月至 2017 年 11 月山西省人民医院收治的 73 例以静脉血栓为首发临床表现来诊被确诊为恶性实体肿瘤患者的临床资料。本组共 73 例,男 42 例,女 31 例;年龄 21 ~ 86 (58 ± 15) 岁;所有病例均因不明原因静脉血栓形成收治住院,其中包括下肢静脉血栓形成 47 例,肺栓塞 8 例,门静脉血栓形成 5 例,上肢血栓形成 2 例,多部位血栓形成患者 11 例。肢体静脉血栓形成患者主要表现为四肢肿胀、疼痛等不适;肺血栓栓塞患者主要表现为呼吸困难、咳血、胸痛等不适;门静脉血栓形成患者主要表现为腹痛、腹胀等不适。其中 64 例为首次住院期间确诊恶性肿瘤,9 例经多次住院明确诊断,距血栓形成时间最短为 20 d,最长为 8 个月。45 例(61.6%)通过 CT 和/或正电子发射型计算机断层显像(PET-CT)检查发现。

1.2 诊断过程

1.2.1 静脉血栓的诊断 对所有病例均进行详细体格检查,所有患者常规化验血常规、凝血功能等检查,明确是否为易栓症;对下肢肿胀患者行彩色多普勒超声检查;对呼吸困难、咳血患者行肺动脉造影;对不明原因腹胀腹痛患者行腹部血管 CTA 明确有无腹部静脉血管血栓形成。

1.2.2 肿瘤的诊断 对已明确诊断静脉血栓形成的患者,进行全面的病史询问、体格检查、基本实验室检查(血细胞分析、肝功能、肾功能、凝血功能等)、胸部 X 线,以及年龄和性别相关的特异性癌症筛查(如乳房、颈椎、子宫、结肠和前列腺等)。更强化的癌症筛查包括胸部、腹部、盆腔的 CT 扫描、骨髓穿刺术等相关检查,最终经病理诊断确诊为恶性肿瘤。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件处理数据。采用例数(百分比)的方式对计数资料进行统计性描述;采用 $\bar{x} \pm s$ 的方式对计量资料进行统计性描述,并采用单样本 t 检验与健康人的医学参考值进行比较。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况 73 例患者中,男 42 例(57.5%),女 31 例(42.5%),以男性更多;≥ 50 岁者 49 例(67.1%), < 50 岁者 24 例(32.9%),以 ≥ 50 岁者更多。

2.2 血栓形成部位 经过认真询问病史、详细体格检查以及多种筛查明确血栓形成部位。单部位血栓形成 62 例(84.9%),多部位血栓形成 11 例(15.1%);单部位中以左下肢血栓形成发生率最高 39.7%(29/73)。见表 1。

2.3 肿瘤诊断分类结果 (1)消化系统肿瘤 28 例(38.4%):包括肝癌 13 例,胃癌 5 例,胰腺癌 3 例,胆囊癌 2 例,直肠癌 2 例,结肠癌、肛管癌、胆管癌各 1 例;(2)颈胸部肿瘤 15 例(20.5%):包括肺癌 12 例,甲状腺癌 3 例;(3)泌尿生殖系统肿瘤 10 例(13.7%):包括前列腺癌 6 例,睾丸癌、肾癌、膀胱癌、外阴癌各 1 例;(4)妇科肿瘤 8 例(11.0%):包括宫颈癌 5 例,卵巢癌 2 例,子宫内膜癌 1 例;(5)血液系统肿瘤 4 例(5.5%):包括骨髓增殖性肿瘤、骨髓增生异常综合征、淋巴瘤、急性白血病各 1 例;(6)肿瘤原发灶不明的转移癌 5 例(6.8%):包括骨转移癌、后腹膜转移癌、心包和胸膜转移癌、纵隔转移癌、盆腔鳞癌各 1 例;(7)间叶组织来源肿瘤 3 例(4.1%)。以消化系统肿瘤占比最高。见表 2。在 73 例肿瘤患者中,确诊肿瘤时已发生转移者 39 例(53.4%);有 12 例患者既往有已痊愈的肿瘤病史;有 11 例患者发生血栓事件时发现原有肿瘤复发同时伴有不同程度的转移;1 例患者发生血栓事件时发现新发的肿瘤。

2.4 73 例患者白蛋白、D-二聚体、胆碱酯酶检测值与正常医学参考值比较 根据医学参考值范围,利用单样本 t 检验比较患者的白蛋白、D-二聚体、胆碱酯酶检测值与医学参考值之间的差距,发现患者的白蛋白水平低于正常($t = 21.882, P < 0.01$);患者的 D-二聚体水平高于正常($t = 5.610, P < 0.01$);患者的胆碱酯酶水平低于正常($t = 10.950, P < 0.01$)。见表 3。

表 1 73 例患者血栓形成部位

类型	例(%)	类型	例(%)
单部位血栓形成		单部位血栓形成	
左下肢血栓形成	29(39.7)	双下肢血栓形成	5(6.8)
右下肢血栓形成	13(17.8)	左上肢血栓形成	1(1.4)
肺血栓栓塞症	8(11.0)	右上肢血栓形成	1(1.4)
门静脉血栓形成	5(6.8)	多部位血栓形成	11(15.1)

表 2 73 例患者肿瘤类型

肿瘤类型	例(%)	肿瘤类型	例(%)
消化系统肿瘤	28(38.4)	原发灶不明的转移瘤	5(6.8)
颈胸部肿瘤	15(20.5)	血液系统肿瘤	4(5.5)
泌尿系肿瘤	10(13.7)	间叶组织来源肿瘤	3(4.1)
妇科肿瘤	8(11.0)		

表 3 73 例患者白蛋白、D-二聚体、胆碱酯酶检测值与正常医学参考值比较

项目	正常医学参考值	患者检测结果		t 值	P 值
		\bar{x}	s		
白蛋白(g/L)	49	36	5	21.882	<0.01
D-二聚体(ng/ml)	125	1742	1800	-5.610	<0.01
胆碱酯酶(IU/ml)	9300	5595	2219	10.950	<0.01

3 讨论

静脉血栓形成是一种病理过程,其能构成静脉血栓栓塞性疾病,临床上以深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)与肺栓塞最为重要。静脉血栓栓塞每年对成千上万的人造成危及生命的健康问题,是癌症患者死亡的第二大常见原因^[1],也可能是隐匿性恶性肿瘤患者的最初主诉^[2]。恶性肿瘤诊断通常是在特发性静脉血栓栓塞事件之后(在某些情况下为数月或数年)。许多研究人员认为,随后会出现高达 10% 的该患者人群检测到隐匿性肿瘤^[3],最近发表的研究报告显示,检出率较前有所下降^[4-6],但是在临床诊断过程中,此类患者容易漏诊。本研究主要分析以静脉血栓为首发临床表现就诊、最终确诊为恶性实体肿瘤患者的临床特点及生化指标,以促进对恶性肿瘤患者的早期诊断和早期治疗,提高恶性肿瘤患者的生存率及生活质量。

本研究结果表明,以静脉血栓为首发临床表现就诊的恶性肿瘤患者中,男性患者、年龄 ≥ 50 岁者发病率相对较高,左侧下肢静脉血栓形成较多见,且以消化系统肿瘤为主;患者白蛋白、胆碱酯酶水平低于正常值,D-二聚体高于正常值;此类患者通过 CT 和/或 PET-CT 检查发现(45 例,61.6%)的较多,故在临床诊断中,除了详细询问病史、认真体格检查,必要时应该行 CT 和/或 PET-CT 检查,提高对恶性肿瘤患者的早期诊断和早期治疗。

静脉血栓发生部位与恶性肿瘤的关系:本研究结果提示,下肢血栓形成(47 例)多于其他部位,其中以左下肢(29 例)最多,这与相关文献报道的静脉血栓栓塞部位一致,如国外学者 Chan 等^[7]的研究表明,左下肢患 DVT 的几率高于右下肢。原因分析:由于解剖位置的缘故,约 2/3 人群左侧髂静脉受到右髂总动脉的压迫,而且后方又被第三椎体挤压,从而导致

左下肢 DVT 的发生率高于右侧下肢^[8]。

静脉血栓形成与肿瘤的类型有关。有文献报道,肺癌发生血栓栓塞的发生率较其他肿瘤类型高^[9]。Sack 等^[10]报告表明,与血栓形成相关的最常见癌症是胰腺癌、肺癌和胃癌。而某些特定类型的肿瘤,如原发性脑肿瘤、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、结直肠癌合并血栓形成的风险也较高。本研究结果表明,在全部患者中,以消化系统、呼吸系统及泌尿生殖系统为主,其中,肝癌最多,共 13 例(17.8%);肺癌次之,共 12 例(16.4%)。恶性肿瘤是静脉血栓形成的一个获得性因素,其发病机制十分复杂。如急性时相反应、蛋白代谢异常、坏死、血流动力学的改变等相关因素有助于凝血系统的激活,但最为关键的是肿瘤细胞特殊的促凝机制:(1)肿瘤细胞的促凝活性,肿瘤细胞有各种促凝活性,其中已经明确的是组织因子和癌促凝物。(2)肿瘤细胞与血细胞的相互作用,包括内皮细胞、血小板和单核细胞、巨噬细胞。静脉血栓形成和肿瘤的转移是癌症患者主要病死原因。随着病程进展,肿瘤细胞的生长扩散,患者血液高凝状态也随之加重,而高凝状态又与肿瘤细胞的增殖转移有关。本研究结果表明,在全部患者中,有 12 例患者既往有已痊愈的肿瘤病史,其中 11 例患者发生血栓事件时发现原有肿瘤复发同时伴有不同程度的转移,1 例患者发生血栓事件时发现新发的肿瘤。血栓形成可能是恶性肿瘤的早期表现,也可能是恶性肿瘤复发和发生转移的早期表现。

白蛋白与恶性肿瘤的关系:血清白蛋白可以作为反映患者营养状态的指标之一,恶性肿瘤患者长期饮食或者营养吸收不良会导致低蛋白血症,同时低蛋白血症是静脉血栓形成的危险因素之一。本研究结果显示,患者的白蛋白水平低于健康人,血清白蛋白水平减低可能是恶性肿瘤的早期表现。

D-二聚体与恶性肿瘤的关系:D-二聚体可以作为体内血栓前状态和纤溶亢进的重要指标之一,对于血栓形成有排除性诊断意义。同时有研究表明,D-二聚体与肿瘤患者疾病的进展、肿瘤的转移以及预后等相关。本研究结果显示,患者的 D-二聚体水平显著高于健康人,D-二聚体升高可能是恶性肿瘤的早期表现。

胆碱酯酶与恶性肿瘤的关系:血清胆碱酯酶是肝细胞合成的酶类之一,可用于反映肝脏代偿功能。对血清胆碱酯酶早期的研究主要集中在有机磷农药中毒^[11]和肝脏疾病方面^[12],近年来也有文献报道,血清胆碱酯酶的水平与恶性肿瘤的发生率和预后相关^[13-15]。本研究结果显示,以静脉血栓栓塞为早期

临床表现的恶性肿瘤患者的胆碱酯酶水平显著低于正常人,说明血清胆碱酯酶水平减低对于静脉血栓形成患者可能提示合并恶性疾病。

综上所述,在临床对不明原因静脉血栓形成的患者,男性、年龄 ≥ 50 岁、左侧下肢静脉血栓形成、且白蛋白和胆碱酯酶水平明显低于正常值、D-二聚体明显高于正常值者,应警惕恶性肿瘤的发生,应详细询问其病史,认真体格检查,除了进行一般的肿瘤筛查,必要时行影像学检查如 CT 和/或 PET-CT 等检查,以促进对恶性肿瘤的早期诊断和早期治疗。同时对既往有恶性肿瘤病史者出现静脉血栓形成事件,更应高度警惕恶性肿瘤的复发或新生肿瘤的发生。

参考文献

[1] Young A, Chapman O, Connor C, et al. Thrombosis and cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2012, 9(8): 437 - 449.

[2] Barrett A, Kevane B, Hall P, et al. Screening for malignancy in patients with unprovoked venous thromboembolism; a single-center retrospective case series[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2017, 23(7): 735 - 739.

[3] Sun LM, Chung WS, Lin CL, et al. Unprovoked venous thromboembolism and subsequent cancer risk; a population-based cohort study [J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(3): 495 - 503.

[4] Van Doornaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? [J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(1): 79 - 84.

[5] Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism [J]. N Engl J Med, 2015, 373(8): 697 - 704.

[6] Robin P, Le Roux PY, Planquette B, et al. Limited screening with versus without ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism; an open-label randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(2): 193 - 199.

[7] Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy [J]. CMAJ, 2010, 182(7): 657 - 660.

[8] Nakajima Y, Masaoka N, Tsuzuki Y, et al. May-Thurner syndrome resulting in acute iliofemoral deep vein thrombosis during the second trimester of pregnancy [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2012, 38(8): 1106 - 1110.

[9] Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients [J]. Blood, 2010, 116(24): 5377 - 5382.

[10] Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms [J]. Medicine (Baltimore), 1977, 56(1): 1 - 37.

[11] Worek F, Thiermann H. The value of novel oximes for treatment of poisoning by organophosphorus compounds [J]. Pharmacol Ther, 2013, 139(2): 249 - 259.

[12] Chiarla C, Giovannini I, Giulianti F, et al. Plasma cholinesterase correlations in acute surgical and critical illness [J]. Minerva Chir, 2011, 66(4): 323 - 327.

[13] Battisti V, Bagatini MD, Maders LDK, et al. Cholinesterase activities and biochemical determinations in patients with prostate cancer: Influence of Gleason score, treatment and bone metastasis [J]. Biomed Pharmacother, 2012, 66(4): 249 - 255.

[14] 黄伟刚, 陈荣策. 结直肠癌患者血清胆碱酯酶活性的变化及临床意义 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(14): 1080 - 1081.

[15] 王桂云, 陈兆红, 孙立荣. 急性白血病患者血清胆碱酯酶水平的变化 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(3): 182 - 183.

收稿日期: 2019-04-02 修回日期: 2019-06-01 编辑: 王国品

(上接第 75 页)

[5] 沈秋燕, 林迪妮, 朱虹, 等. 糖尿病足合并感染患者 754 株病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94(12): 889 - 894.

[6] Nwose EU, Oguoma VM, Bwititi PT, et al. Metabolic syndrome and prediabetes in ndokwa community of Nigeria: preliminary study [J]. N Am J Med Sci, 2015, 7(2): 53 - 58.

[7] 李志红, 郭淑芹, 李亭亭, 等. 糖尿病足 Wagner 分级方法和 TEX-AS 大学分类法临床应用价值比较 [J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(8): 469 - 473.

[8] Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment [J]. Foot Ankle, 1981, 2(2): 64 - 122.

[9] 许蕾, 钱鸿洁, 张彬彬, 等. 不同程度感染的糖尿病足溃疡患者临床特点及预后分析 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(2): 116 - 119.

[10] Martins-Mendes D, Monteiro-Soares M, Boyko EJ, et al. The independent contribution of diabetic foot ulcer on lower extremity amputation and mortality risk [J]. J Diabetes Complications, 2014, 28(5): 632 - 638.

[11] Gau BR, Chen HY, Hung SY, et al. The impact of nutritional status on treatment outcomes of patients with limb-threatening diabetic foot ulcers [J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(1): 138 - 142.

[12] 李惠琴, 苏晓飞, 丁波, 等. 218 例糖尿病足患者临床特征及高危因素分析 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(6): 492 - 495.

[13] Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 infectious disease society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections [J]. J Am Podiatr Med Assoc, 2013, 103(1): 2 - 7.

[14] Bansal E, Garg A, Bhatia S, et al. Spectrum of microbial flora in diabetic foot ulcers [J]. Indian J Pathol Microbiol, 2008, 51(2): 204 - 208.

[15] 李蒙, 单媛媛, 李婷. 193 例糖尿病足感染患者病原学特点及用药情况分析 [J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(10): 825 - 829.

[16] 李晓辉, 张永红. 糖尿病足最新治疗进展 [J]. 中华全科医学, 2018, 16(6): 137 - 141.

收稿日期: 2019-05-02 修回日期: 2019-06-01 编辑: 石嘉莹