

• 临床探讨 •

血栓标志物对癌症患者下肢深静脉血栓发病的预测效果

李 斌¹, 杨筱君²

(1. 枣庄矿业集团东郊医院检验科, 山东枣庄 277119; 2. 枣庄矿业集团总医院检验科, 山东枣庄 277800)

摘 要:目的 探究血栓标志物对癌症患者下肢深静脉血栓发病的预测效果。方法 选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月该院确诊的 247 例癌症患者, 按照是否发生静脉血栓栓塞症(VTE)分为 VTE 组(38 例)和非 VTE 组(209 例), 比较 2 组患者、不同分期癌症患者的血浆 D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、血管性血友病因子抗原(vWF:Ag)、血栓前体蛋白(TpP)、凝血因子Ⅷ活性(FⅧ:A)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)等指标水平; 采用 Logistic 多因素回归分析各血栓标志物对癌症患者发生下肢深静脉血栓的预测效果。结果 VTE 组患者 D-D、FIB、vWF:Ag、TpP、FⅧ:A 水平显著高于非 VTE 组, 而 AT-Ⅲ明显低于非 VTE 组, 差异有统计学意义($P<0.05$); Ⅲ~Ⅳ期癌症患者的血浆 D-D、FIB、vWF:Ag、TpP 水平均显著高于Ⅰ~Ⅱ期, 而Ⅲ~Ⅳ期癌症患者的 AT-Ⅲ活性较Ⅰ~Ⅱ期明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 血浆 D-D 的敏感性、特异性最高, 预测效果良好; Logistic 多因素回归分析结果表明, 手术、化疗、血浆 D-D 水平是癌症患者发生下肢深静脉血栓的独立危险因素。结论 D-D、FIB、vWF:Ag、TpP、FⅧ:A、AT-Ⅲ是诊断癌症患者下肢深静脉血栓发病的可靠标志物, 且与癌症分期密切相关。D-D 水平对患者发生下肢深静脉血栓的预测价值较高, 值得临床推广。

关键词:血栓标志物; 癌症; 静脉血栓; D-二聚体

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.04.051 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)04-0579-03

癌症即恶性肿瘤, 是一种严重威胁人类健康的疾病, 现已居人类病死原因的首位, 特别是中晚期患者并发症较多^[1]。深静脉血栓形成是临床常见的周围血管疾病, 同时也是恶性肿瘤的自身病程发展及抗肿瘤治疗过程中的最常见并发症之一^[2]。下肢深静脉血栓(DVT)是指股静脉、腘静脉及小腿等的深静脉内发生凝结而阻塞管腔导致回流受阻的一种疾病, 占周围血管病的 40% 左右, 并有逐年上升趋势, 血栓形成是恶性肿瘤的常见并发症之一, 特别是恶性肿瘤合并 DVT 的发生率明显上升, 如治疗不及时或治疗方法不当均可发展为血栓形成综合征, 还会发生肺栓塞甚至病死^[3]。有研究报道, 癌症患者化疗期间发生下肢 DVT 的概率为 2%~30%, 主要临床表现为下肢水肿、皮炎、疼痛、张力大等, 易引发肺栓塞及急性呼吸窘迫综合征等病死率极高的并发症^[4-5]。现探讨癌症患者的多项血栓标志物水平, 研究其对患者下肢深静脉血栓发病的预测效果, 从而对恶性肿瘤合并血栓栓塞症进行规范的早期诊断、治疗及预防, 提高患者生存治疗, 延长生存期。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月该院确诊的 247 例癌症患者, 均符合选择标准纳入研究。男 130 例, 女 117 例, 年龄 30~80 岁, 平均年龄(52.42±6.24)岁。按照是否发生静脉血栓栓塞症(VTE)分为 VTE 组(38 例)和非 VTE 组(209 例)。VTE 组患者男 20 例, 女 18 例, 年龄 28~70 岁, 平均年龄(37.41±9.35)岁, 其中肺癌 10 例, 肝癌 6 例, 乳腺癌 4 例, 肠癌 5 例, 胃癌 11 例, 恶性淋巴瘤 2 例。非 VTE 组患者男 115 例, 女 94 例, 年龄 25~72 岁, 平均年龄(38.83±6.24)岁, 其中肺癌 41 例, 肝癌 45 例, 乳腺癌 27 例, 肠癌 43 例, 胃癌 31 例, 恶性淋巴瘤 22 例。2 组患者的性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。癌症分期采用 2009 年国际癌症研究协会(IASLC)新分期标准, 其中Ⅰ~Ⅱ期癌症患者 153 例, Ⅲ~Ⅳ 94 例。本研究获得医学伦理委员会批准, 并取得患者及家属知情同意。纳入标准: (1)符合恶性肿瘤诊断标准, 所有患者均为该院确诊的恶性肿瘤患者。(2)患者临床资料完整。(3)患者自愿加入研究, 并签署知情同意书。排除标准: (1)近 3 个月内未接受化疗, 近 1 个月内未接

受手术和放疗。(2)长期服用激素及 1 个月内有手术外伤史。(3)有严重的全身感染者。(4)合并心脑血管、肝、肾等严重原发性病变者。(5)严重精神病患者、妊娠或哺乳期女性。

1.2 方法 (1)临床资料: 记录患者性别、年龄、恶性肿瘤类型等一般资料, 所有入选者空腹 12 h 后于次日清晨从肘正中静脉抽取空腹静脉血 2 mL 立即送检, 置枸橼酸钠抗凝真空管进行抗凝处置, 离心 30 min, 4 ℃ 以下, 离心半径 10 cm, 3 000 r/min, 离心后取上清液保存于一 20 ℃ 冰柜, 待测。检测时标本置 37 ℃ 复融。(2)检测指标: 采用 AQT90 FLEX 快速免疫分析仪检测血浆的 D-二聚体(D-D)水平; 使用法国 STAGO 全自动血液凝固仪检测凝血因子Ⅷ活性(FⅧ:A)、血管性血友病因子抗原(vWF:Ag)、血栓前体蛋白(TpP); 应用 ACLTOP 全自动凝血分析仪检测抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)、纤维蛋白原(FIB)。FIB 检测采用凝固法, D-D 水平检测使用免疫比浊法, AT-Ⅲ检测应用底物发光法, 具体操作过程严格按照说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析, 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较使用 χ^2 检验; 计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较应用独立样本 t 检验; 变量采用多因素 Logistic 回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者临床资料及生化特征结果比较 247 例癌症患者发生 VTE 者 38 例, 发生率 15.38%。2 组患者接受手术、化疗、D-D、FIB、vWF:Ag、TpP、FⅧ:A、AT-Ⅲ等方面比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 且 VTE 组患者 D-D、FIB、vWF:Ag、TpP、FⅧ:A 显著高于非 VTE 组, 而 AT-Ⅲ明显低于非 VTE 组。见表 1。

2.2 不同分期患者血栓标志物结果比较 Ⅲ~Ⅳ期癌症患者 D-D、FIB、vWF:Ag、FⅧ:A、TpP 水平均显著高于Ⅰ~Ⅱ期, 而Ⅲ~Ⅳ期癌症患者 AT-Ⅲ活性较Ⅰ~Ⅱ期明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 各血栓标志物对下肢深静脉血栓的诊断价值 D-D 的曲线下面积(AUC)最大, 为 0.912, 其次是 vWF:Ag。见表 3。

2.4 下肢深静脉血栓的多因素 Logistic 回归分析 Logistic 多因素回归分析结果表明, 手术、化疗、D-D 水平是癌症患者发

生下肢深静脉血栓的独立危险因素。见表 4。

表 1 2 组患者临床资料及生化特征结果比较

组别	例数 (n)	性别(n)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	手术[n(%)]		化疗[n(%)]		放疗[n(%)]	
		男性	女性		有	无	有	无	有	无
VTE 组	38	20	18	37.41±9.35	4(10.53)	16(42.11)	5(13.16)	15(39.47)	3(7.89)	35(92.11)
非 VTE 组	209	115	94	38.83±6.24	187(89.47)	122(57.89)	181(86.84)	28(13.40)	193(92.11)	16(7.89)
χ^2			1.093	5.624		7.832		5.793		0.764
P			0.321	0.013		0.007		0.012		0.414

续表 1 2 组患者临床资料及生化特征结果比较

组别	例数 (n)	D-D ($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	FⅧ:A ($\bar{x}\pm s$,%)	FIB ($\bar{x}\pm s$,g/L)	vWF:Ag ($\bar{x}\pm s$,%)	TpP ($\bar{x}\pm s$,μg/mL)	AT-Ⅲ ($\bar{x}\pm s$,%)
VTE 组	38	1 692.5±1 064.3	165.7±25.8	4.89±0.66	204.2±48.6	12.6±1.4	96.88±12.44
非 VTE 组	209	1 156.3±896.4	146.2±38.9	4.42±0.76	172.5±66.4	11.5±2.0	105.89±13.24
χ^2		8.963	5.024	5.381	5.793	5.264	4.876
P		0.004	0.025	0.021	0.012	0.023	0.032

表 2 不同分期患者血栓标志物结果比较($\bar{x}\pm s$)

临床分期	D-D(ng/mL)	FⅧ:A(%)	FIB(g/L)	vWF:Ag(%)	TpP(μg/mL)	AT-Ⅲ(%)
I~Ⅱ期	1 100.5±995.4	141.7±48.4	162.5±38.6	167.5±66.0	11.2±2.3	94.8±32.5
Ⅲ~Ⅳ期	1 338.0±865.4	152.3±28.8	168.9±30.4	183.4±68.2	12.5±2.1	85.4±26.3
χ^2	7.832	5.024	2.845	4.921	4.624	5.793
P	0.007	0.025	0.084	0.031	0.035	0.012

表 3 各血栓标志物对下肢深静脉血栓的诊断价值

临床指标	AUC	95%CI	最佳阳性 阈值	敏感性	特异性	Youden 指数
D-D(ng/mL)	0.912	0.843~0.987	1 500.5	96.5	78.2	0.736
FⅧ:A(%)	0.681	0.520~0.786	158.2	62.0	67.0	0.331
FIB(g/L)	0.546	0.398~0.698	165.22	51.5	49.2	0.009
vWF:Ag(%)	0.850	0.728~0.945	187.89	86.0	72.9	0.597
TpP(μg/mL)	0.735	0.586~0.836	12.5	68.0	74.3	0.422
AT-Ⅲ(%)	0.687	0.552~0.801	88.83	58.7	47.6	0.045

表 4 多因素 Logistic 回归分析结果

危险因素	回归系数	标准误	OR	95%CI	χ^2	P
手术	1.086	0.337	2.960	1.528~5.756	10.348	0.001
化疗	0.920	0.350	2.489	1.255~4.972	6.800	0.009
D-D	1.012	0.360	2.752	1.353~5.586	7.810	0.005

3 讨 论

恶性肿瘤是深静脉血栓发生的极高危险因素,也包括许多其他因素,如手术、化疗、激素治疗、长期卧床等,很难简单评估^[6]。肿瘤患者常伴有凝血、纤溶、血小板及血管异常所导致的出血和血栓形成,这些止血、凝血机制的异常在肿瘤转移中起重要作用^[7]。有研究报道,恶性肿瘤患者血栓发生率为

10%~30%,肿瘤患者行放疗、化疗时导致瘤体坏死、组织损伤、继发感染等,均可导致血管内皮细胞损伤,化疗可造成抗凝血物质减少,肝脏功能改变,肝脏合成凝血因子增加和 AT-Ⅲ合成减少^[8-9]。DVT 是一种具有潜在危险性的血管性疾病,由于其起病较为隐匿,易被临床忽视而产生严重并发症。临床研究指出,静脉内膜损伤、血流缓慢、高凝状态是导致深静脉血栓的 3 大因素^[10]。DVT 可导致下肢水肿、继发性静脉曲张、皮炎、色素沉着、郁滞性溃疡等,严重损害患者健康^[11]。

深静脉血栓形成以下肢最为常见,恶性肿瘤与静脉血栓紧密相连,是引起 VTE 的高危因素之一。本研究结果显示,VTE 组患者 D-D、FIB、vWF:Ag、TpP、FⅧ:A 显著高于非 VTE 组,而 AT-Ⅲ低于非 VTE 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。恶性肿瘤患者多有凝血机制异常,表现为血小板增多、血小板聚集功能亢进、FIB 溶解低下和高 FIB 血症等;Ⅲ~Ⅳ期癌症患者 D-D、FIB、vWF:Ag、TpP 水平均显著高于 I~Ⅱ期,而Ⅲ~Ⅳ期癌症患者 AT-Ⅲ活性较 I~Ⅱ期明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究结果显示,D-D 的敏感性、特异性最高,预测效果良好;Logistic 多因素回归分析结果表明,手术、化疗、D-D 是发生 DVT 的独立危险因素。一般肿瘤患者术后 VTE 的发生率为 20%,较手术前增加 4 倍,恶性肿瘤术后制动及肿瘤本身压迫静脉可引起血流淤滞,化疗药物及肿瘤本身释放的炎性介质可损伤静脉内膜,肿瘤患者 FIB 增高、分化和释放各种促凝物质常导致血压凝固性增高而诱发深静脉血栓的形成^[12]。化疗较其他治疗是深静脉血栓发生危险性的 2 倍^[13]。放疗前后 VTE 发生的危险度无变化。D-D 是

交联纤维蛋白降解后的特异性产物。由于已将 FIB、纤维蛋白降解产物的影响排除在外,D-D 水平增高时反映体内血液高凝和纤溶的增强,表明血管内有纤维蛋白的形成与降解,是反映体内高凝状态及纤溶亢进的标志物,其检测具有较高的特异性和敏感性^[14]。提示 D-D、FIB、vWF: Ag、TpP、FVⅢ: A、AT-Ⅲ是诊断癌症患者 VTE 发病的可靠标志物,且与癌症分期密切相关,D-D 的预测价值较高。

综上所述,恶性肿瘤患者合并 VTE,不仅增加治疗难度,而且影响患者生存质量及缩短生存期,因此 D-D、FIB、vWF: Ag、TpP、FVⅢ: A、AT-Ⅲ作为诊断 VTE 发病的可靠标志物,尤其是 D-D 水平具有较高的预测效果,有利于规范早期诊断、治疗及预防,可提高恶性肿瘤患者的生存治疗,延长生存期,值得临床推广。

参考文献

[1] 王启船. 低分子肝素联合化疗治疗晚期乳腺癌的疗效及对血栓标志物的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(18): 4567-4568.

[2] 门剑龙, 钟殿胜, 任静, 等. 血栓标志物评估恶性肿瘤患者静脉血栓风险[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 23(4): 283-289.

[3] 李玉妹, 张谨超, 刘彦玲, 等. 血浆 LPA、Hcy 联合检测在下肢深静脉血栓早期诊断中初步研究[J]. 中国实验诊断学, 2015, 17(12): 2045-2047.

[4] 齐典文, 胡彤宇, 张国川, 等. 低分子肝素治疗骨转移癌患者下肢深静脉血栓的疗效观察[J]. 山东医药, 2014, 13(25): 61-62.

[5] 龚桂芳, 胡翠月, 何小倩, 等. 妇科恶性肿瘤围手术期防治下肢深静脉血栓的护理体会[J]. 广东医学, 2012, 33

(11): 1688-1690.

[6] 陈霞, 张晟. 血浆 D-二聚体浓度筛查辅助超声联合检测髋部骨折患者下肢深静脉血栓的价值[J]. 广东医学, 2011, 32(23): 3080-3082.

[7] 马琳, 张莹, 杨秀艳, 等. D-二聚体诊断创伤后急性下肢深静脉血栓的临床意义[J]. 重庆医学, 2010, 39(24): 3390-3391.

[8] 王英. 妇科恶性肿瘤围手术期防治下肢深静脉血栓的护理体会[J]. 贵阳中医学院学报, 2014, 36(5): 131-132.

[9] 刘玉凤. 尿激酶联合低分子肝素治疗恶性肿瘤并下肢深静脉血栓的观察与护理[J]. 医学信息, 2013, 6(7): 373-374.

[10] 李文洲, 吴伶俐, 王召云, 等. 低分子肝素在妇科肿瘤术后预防下肢深静脉血栓中的作用[J]. 福建医药杂志, 2013, 35(6): 91-93.

[11] 何华斌, 陈群, 肖喜凤, 等. 下肢深静脉血栓患者致肺栓塞的危险因素分析[J]. 中国医师杂志, 2015, 17(4): 588-589.

[12] 刘翠霞. 注射用丹参联合空气波压力治疗仪预防老年消化道肿瘤术后下肢深静脉血栓形成的护理研究[J]. 河北中医, 2011, 33(4): 599-601.

[13] 周勤. 下腔静脉滤器植入联合抗凝治疗下肢深静脉血栓形成临床应用[J]. 中国医药, 2012, 7(5): 593-594.

[14] 刘朝阳. 妇科肿瘤合并急性下肢深静脉血栓形成的临床分析[J]. 当代医学, 2015, 21(23): 33-34.

(收稿日期: 2016-09-11 修回日期: 2016-11-19)

• 临床探讨 •

剖宫产瘢痕缺陷形成的手术因素相关研究

董黎淑

(四川省泸州市妇幼保健院产科 646000)

摘要:目的 探讨剖宫产瘢痕缺陷(CSD)形成的手术因素。方法 选取该院单胎足月剖宫产分娩的产妇,于术后 6 个月行经阴道彩色多普勒超声观察剖宫产瘢痕愈合情况,比较各组间剖宫产手术因素的差异。结果 与剖宫产瘢痕愈合正常组比较,剖宫产瘢痕缺陷组术前已临产及单层缝合的比率明显增高,差异有统计学意义($\chi^2=40.181, 10.413, P=0.000, 0.008$),剖宫产孕周小于 39 周比率及术中出血量在 2 组间差异无统计学意义($\chi^2/t=0.176, 0.251, P=0.391, 0.439$)。与剖宫产瘢痕轻度缺陷组比较,重度缺陷组单层缝合比率增高($\chi^2=24.850, P=0.000$),2 组间剖宫产孕周小于 39 周、术前已临产比率及术中出血量差异无统计学意义($\chi^2/t=0.263, 3.452, 2.457, P=0.470, 0.060, 0.007$)。术前已临产及单层缝合可能是剖宫产瘢痕缺陷的高危因素($OR=2.682, 5.421, P=0.002, 0.000$),其中缝合方式的 OR 值最高。结论 剖宫产手术因素中,术前已临产及子宫切口单层缝合会增加 CSD 的风险,其中子宫切口单层缝合可能加重瘢痕缺陷的程度。

关键词:剖宫产瘢痕缺陷; 剖宫产术; 缝合

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.04.052 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)04-0581-03

剖宫产瘢痕缺陷(CSD)是指剖宫产子宫切口部位肌层薄弱,局部不连续,形成突向浆膜层的凹陷,与宫腔相通,也有学者将其称之为剖宫产子宫切口憩室,其主要临床表现为异常子宫出血,影响产后女性的身心健康^[1]。目前,越来越多的瘢痕子宫女性有再次妊娠的需求,CSD 增加了再次妊娠期间子宫破裂的风险。关于 CSD 的高危因素较多集中在人口学特征、剖宫产次数及妊娠期并发症方面^[2]。本研究针对 CSD 手术因素进行研究分析,为 CSD 的预防开辟新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1—12 月该院单胎足月剖宫产分娩并于产后 6 个月在该院行健康检查的产妇 368 例,年龄 21~43 岁,平均年龄(27.49±6.36)岁,其中瘢痕正常 310 例,瘢痕缺陷 58 例,瘢痕轻度缺陷 47 例,瘢痕重度缺陷 11 例,瘢痕缺陷的发生率为 15.76%(58/368),剖宫产孕周小于 39 周 112 例,术前已临产 89 例。平均出血量(254.58±54.36)mL,单层缝合 169 例。各组间产妇的年龄、孕周等一般资料比较,