

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.13.032

肺癌术后围术期静脉血栓栓塞症的研究进展*

苏露阳,曾 锐 综述,李 强,张 诚[△]审校

重庆医科大学附属第一医院胸心外科,重庆 400016

关键词:静脉血栓栓塞症; 肺癌; 手术后并发症; 预防; 围术期

中图分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)13-1850-04

肺癌是全球发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一^[1],而围术期静脉血栓栓塞症(VTE)的发生是肺癌术后的严重并发症。VTE可严重致残,甚至导致临床死亡事件发生,在美国是仅次于感冒的引起社会劳动力丢失的第二大疾病^[2],可造成巨大的经济损失。本文就肺癌围术期VTE的预防和治疗进展综述如下。

1 VTE

1.1 VTE的定义 VTE是指血液在静脉中异常凝结造成血管腔完全性或非完全性堵塞,临床上分为肺栓塞(PE)和深静脉血栓(DVT),可以理解为同一种疾病的2个不同阶段。DVT可分为上肢DVT和下肢DVT,临床上所见的大部分DVT为下肢DVT,PE的栓子常常是因为DVT的栓子脱落引发^[3]。

1.2 VTE的临床表现 典型的症状性VTE可以表现为晕厥、顽固性低氧血症、下肢或上肢肿胀甚至突发心悸骤停,但实际上临床上遇到的VTE往往是隐匿性的^[4],它并未表现出任何不适,可能只有在行超声检查或者肺动脉造影时才被发现,这可能提示临床上VTE的实际发生率可能被低估了。

2 肺癌术后围术期VTE的流行病学

2.1 肺癌术后围术期并发VTE的高发病率 根治性手术切除是目前针对早期肺癌患者的首选治疗方式,而术后康复需要有效预防术后并发症发生,尤其是VTE,而肺癌患者本身发生VTE的风险更高^[5]。相关研究表明,肺癌术后VTE发生率为0.18%~17.60%^[6-7],是导致肺癌患者围术期死亡的重要因素之一。宋春风等^[7]的一项研究发现,在没有预防措施肺癌切除术后患者中,VTE的发生率可能高达16.40%,这说明肺癌术后VTE的发生率是不容小觑的。TRINH等^[8]在一项针对2508916例癌症患者的大规模回顾性分析中发现,所有癌症患者中,术后合并VTE的患者病死率较未合并VTE的患者增加了5.3倍,而针对肺癌患者的分析中,病死率增加了8倍,考虑到日益增加的肺癌术后VTE发生率,肺癌患者的术后安全正面临着巨大考验。

2.2 肺癌术后围术期并发VTE的时间节点 值得

引起重视的是,很多患者出现VTE的时间高峰是在出院后。MERKOW等^[9]对44656例接受9种癌症手术患者进行回顾性分析,共有719例患者并发VTE,其中240例患者VTE发生在出院后。YANG等^[10]针对1001例肺癌患者进行回顾性分析发现,每例患者均经过病理检查确诊为原发性肺癌,VTE经螺旋CT肺动脉造影(CTPA)、肺血管造影或彩色多普勒超声检查,共有53例(5.29%,53/1001)接受肺癌手术患者确诊为VTE,其中8例(15.09%,8/53)确诊为PE,41例(77.36%,41/53)确诊为VTE,另外4例患者同时合并PE及VTE。有研究发现,在术后1、3、6、12、30个月这几个时间节点发生VTE的概率分别为2.0%、3.0%、4.0%、5.0%及5.3%,认为术后1个月是发生VTE的高峰期^[10],这与过往研究结论类似^[9]。一项针对新发肺癌患者VTE发生情况的研究发现,约13.20%的患者发生了VTE,而在这些发生VTE的患者中,约有1/3的患者是在出院后出现了VTE^[11]。既往一些研究证实,甚至有56%的肺癌患者VTE事件出现在出院后^[12]。由此表明,肺癌患者术后并发VTE的时间点可能较晚,很多患者出现并发症的时候均处于出院状态,如果没有合适的VTE预防策略,这些患者可能面临相当大的风险。

3 肺癌患者并发VTE的危险因素及高危人群筛查

3.1 肺癌患者并发VTE的危险因素 早在1856年就有学者已经认识到VTE发生的三大要素:血液高凝状态、血管内皮损伤及静脉血流淤滞。肺癌患者发生VTE的危险因素有许多,目前认为肺癌患者VTE的发生与个体因素及疾病因素息息相关。有研究表明,化学治疗、年龄、血小板计数升高、肥胖、合并慢性病、癌症转移、开放手术、肿瘤类型(腺癌),以及D-二聚体、癌胚抗原水平升高、血红蛋白水平降低,中性粒细胞升高,ALK基因重排等可使VTE的发生率明显增加^[13-18]。

3.2 肺癌患者术后并发VTE的危险因素 CUI等^[19]专门针对肺癌术后患者进行研究发现,手术时间延长、高龄、淋巴细胞计数增加及D-二聚体水平升高

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2020MSXM131)。

[△] 通信作者,E-mail:376724321@qq.com。

是肺癌患者术后并发 VTE 的独立危险因素。THOMAS 等^[20]对肺癌术后出院患者的 VTE 发生情况进行研究发现,在共计 14 308 例患者中 VTE 发生率为 1.64%(234/14 308),其中有 43.59%(102/234)的患者 VTE 事件发生在出院后,他们认为,高龄、肥胖、全肺切除和手术时间延长是出院后发生 VTE 的独立危险因素。LI 等^[21]研究认为,D-二聚体及年龄是术后并发 VTE 强有力的预测因子。

3.3 肺癌患者术后并发 VTE 的高危人群筛查 针对高危人群的识别至关重要,有助于早期采取针对性预防措施来避免 VTE 发生,临床上主要采用 Caprini 量表、Khorana 模型、Rogers 量表。国内胸外科领域应用较为广泛的是 Caprini 量表^[22-24]。既往已经有临床试验证实 Caprini 量表在外科患者中的积极价值,但更多的研究是在妇科、胃肠外科、血管外科、骨科等学科方面的研究^[25],Caprini 量表在胸外科应用的研究相对于其他学科而言较少。HACHEY 等^[26]采用 Caprini 量表对 232 例肺癌术后患者进行评估,危险分层分为低风险(0~4 分)、中风险(5~8 分)和高风险(≥ 9 分)。VTE 事件(DVT、PE)的发生通过 CTPA 或静脉彩超来识别。有研究发现,术后 60 d 内有 12 例患者发生了 VTE 事件,其中 4 例(33.33%)患者血栓事件发生在出院后,6 例为 PE,1 例患者因 PE 死亡^[26]。VTE 发病率随着 Caprini 评分增加而增加,低、中和高风险患者 Caprini 评分分别与 0.0%、1.7% 和 10.3% 的 VTE 发病率相关。

首都医科大学附属医院胸外科学者针对 533 例接受开胸手术的患者进行术后 VTE 发生率回顾性分析研究显示,所有患者均未进行围术期 VTE 预防,术前、术后均以彩色多普勒超声检查明确有无下肢静脉血栓形成^[27],对于术后新发的 DVT、典型的 PE 症状或 Caprini 评分 ≥ 9 分的患者进行肺动脉造影来明确有无 PE 形成,发现其总 VTE 发生率为 8.44%(45/533),当使用 Caprini 评分标准时,低危组发生率为 1.56%(3/192),中危组发生率为 11.95%(38/318),高危组发生率为 17.39%(4/23),高危组发生率明显高于低危组和中危组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。此外,随着危险因素数量增加,VTE 发生率从 1.20% 增加至 50.00%^[26]。有临床研究证实,改良 Caprini 量表在胸外科的应用是切实可行的,其能够对肺癌术后患者发生 VTE 的风险进行危险分层,这对不同危险分层的患者制订相应的 VTE 预防策略有积极意义^[27]。

4 肺癌术后围术期 VTE 的预防

4.1 一般预防 主要是患者自身主动参与,包括术前戒烟戒酒、术前疾病健康教育、早期活动四肢、早期下床等预防措施,这对预防 VTE 形成是有益处的。

4.2 物理预防 目前主要采用间歇性下肢机械加压

及医用弹力袜使用,被认为能够减低 VTE 的风险^[28]。

4.3 药物预防 低分子肝素被认为是围术期较为安全、方便的预防 VTE 发生的抗凝药物^[29],除此之外,还有口服抗凝药物、维生素 K 拮抗剂、磺达肝癸钠、普通肝素等^[30]。

4.4 VTE 预防方案的选择 围术期预防性使用抗凝药物总体上是安全有效的,以往有非针对胸外科患者的研究发现,术后延长血栓预防的时间是有益的^[31]。BOTTARO 等^[32]的一项荟萃分析提示,对于手术患者延长血栓预防时间有积极作用。蔡春花等^[33]针对 172 例 Caprini 评分 ≥ 5 分的肺癌患者进行的预防性抗凝研究表明,预防性使用抗凝药物是安全的,其中 64 例患者给予预防性低分子肝素钙使用,预防性使用率为 37.21%(64/172)。预防性使用药物的患者无明显大出血及肝肾功能损害等并发症出现,其中有 1 例未接受预防性抗凝药物的患者出现了症状性 PE。对于延长预防性使用抗凝药物时间的有效性也得到证实。STERBLING 等^[34]以 Caprini 量表针对 302 例肺癌及食管癌患者进行研究,将 64 例患者列为干预组,住院期间予以普通肝素及物理方式预防 VTE 形成,出院后予以“低分子肝素”或“依诺肝素”预防 VTE 形成,以术后 60 d 内出现有症状的 VTE 为研究终点,发现干预前和干预后队列的总体 VTE 发生率分别为 7.28%(22/302)和 3.13%(2/64)。有研究表明,在 Caprini 量表实施后,对干预组进行预防性抗凝,VTE 发生率有下降趋势^[34],这与之前的研究结论一致^[31],均认可针对恶性肿瘤患者术后 VTE 的发生采用延长预防性使用抗凝药物是有效的。当然,这仍然需要胸外科医生评估抗凝与出血之间的矛盾^[35]。

肺癌患者围术期 VTE 的预防策略相关指南已做出推荐。美国胸外医师学会在第 9 版指南中建议:对于无出血风险的 VTE 评分为中风险的患者,采用低分子肝素、普通肝素或物理预防措施^[36];对于无出血风险的 VTE 评分为高风险的患者,联合应用药物及物理预防措施。国内专家共识建议,对 Caprini 评分为 0~4 分的低危患者,推荐使用物理预防;对于评分 ≥ 5 分的患者,推荐使用物理预防,若没有抗凝药物禁忌证,同时推荐使用抗凝药物^[3,37]。专家共识还建议,对高危患者推荐在术前 12 h 就应该预防性使用抗凝药物,并且在术后 12 h 继续给予药物预防,且至少应维持 7 d;对于极高危患者,预防性使用的时间应达到 30 d。

VTE 是肺癌患者术后常见的并发症,是严重威胁患者生命安全的危险因素之一,大部分胸外科医生对其均比较重视。需要认识到肺癌术后 VTE 的发生率较高,通过 Caprini 量表可对患者进行危险分层,从而可以对不同危险分层的患者制订不同的预防策略,

可有效预防症状性 VTE 发生,有效降低 VTE 的发生率和病死率,提高患者的生活质量,延长生存期。需要指出的是,肺癌术后出现 VTE 的高峰期可能在 30 d 左右^[31],对于延长预防性抗凝药物的使用时间,还需要更多的临床试验来验证其安全性及有效性。

参考文献

- [1] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(6): 591-621.
- [2] KEARON C, AKL E A, ORNELAS J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report[J]. Chest, 2016, 149(2): 315-352.
- [3] LI H, JIANG G, BÖLÜKBAS S, et al. The society for translational medicine: the assessment and prevention of venous thromboembolism after lung cancer surgery[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(5): 3039-3053.
- [4] KAMINUMA Y, TANAHASHI M, SUZUKI E, et al. Venous thromboembolism in non-small cell lung cancer patients who underwent surgery after induction therapy [J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 68(10): 1156-1162.
- [5] LYMAN G H, KUDERER N M. Clinical practice guidelines for the treatment and prevention of cancer-associated thrombosis[J]. Thromb Res, 2020, 191(Suppl 1): S79-S84.
- [6] SALLA E, DIMAKAKOS E P, TSAGKOULI S, et al. Venous thromboembolism in patients diagnosed with lung cancer[J]. Angiology, 2016, 67(8): 709-724.
- [7] 宋春风, 李辉, 田博, 等. 胸外科术后静脉血栓栓塞症发生情况的单中心前瞻性队列研究[J]. 中华外科杂志, 2018, 56(4): 284-288.
- [8] TRINH V Q, KARAKIEWICZ P I, SAMMON J, et al. Venous thromboembolism after major cancer surgery: temporal trends and patterns of care[J]. JAMA Surg, 2014, 149(1): 43-49.
- [9] MERKOW R P, BILIMORIA K Y, MCCARTER M D, et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis[J]. Ann Surg, 2011, 254(1): 131-137.
- [10] YANG Y, ZHOU Z, NIU X M, et al. Clinical analysis of postoperative venous thromboembolism risk factors in lung cancer patients[J]. J Surg Oncol, 2012, 106(6): 736-741.
- [11] ZHANG Y, YANG Y, CHEN W, et al. Prevalence and associations of VTE in patients with newly diagnosed lung cancer[J]. Chest, 2014, 146(3): 650-658.
- [12] BUSTOS MERLO A B, ARCELUS MARTÍNEZ J I, TURINO LUQUE J D, et al. Form of presentation, natural history and course of postoperative venous thromboembolism in patients operated on for pelvic and abdominal cancer. Analysis of the RIETE registry[J]. Cir Esp, 2017, 95(6): 328-334.
- [13] PABINGER I, AY C. Risk of venous thromboembolism and primary prophylaxis in cancer. should all patients receive thromboprophylaxis[J]. Hamostaseologie, 2012, 32(2): 132-137.
- [14] 张露. 肺癌患者发生静脉血栓栓塞症的危险因素及预后分析[D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [15] DOU F, LI H, ZHU M, et al. Association between oncogenic status and risk of venous thromboembolism in patients with non-small cell lung cancer[J]. Respir Res, 2018, 19(1): 88-90.
- [16] HISADA Y, MACKMAN N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis[J]. Blood, 2017, 130(13): 1499-1506.
- [17] 陈青山, 章智荣, 董红红, 等. 《胸部恶性肿瘤围术期静脉血栓栓塞症预防中国专家共识: 2018 版》解读之 D-二聚体篇[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(12): 761-766.
- [18] SPIEZIA L, CUZZOLIN M, ELSSY H, et al. Post-operative hypercoagulable whole blood profiles in patients undergoing open thoracotomy vs video-assisted thoracoscopic surgery[J]. Blood Transfus, 2021, 19(2): 144-151.
- [19] CUI S, CHEN S, LI H, et al. Risk factors for venous thromboembolism and evaluation of the modified caprini score in patients undergoing lung resection[J]. J Thorac Dis, 2020, 12(9): 4805-4816.
- [20] THOMAS D C, ARNOLD B N, HOAG J R, et al. Timing and risk factors associated with venous thromboembolism after lung cancer resection[J]. Ann Thorac Surg, 2018, 105(5): 1469-1475.
- [21] LI Y, DING J, SHEN L, et al. Risk factors and anticoagulation therapy in patients with isolated distal deep vein thrombosis in the early post-operative period after thoracic surgery[J]. Front Surg, 2021, 8: 671165.
- [22] 郭海, 方强, 黄建鸣, 等. Caprini 和 Rogers 血栓风险评估模型在胸外科肺癌患者围手术期应用的验证研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(8): 660-667.
- [23] 沈蕾, 李玉萍, 丁君蓉, 等. 胸外科术后肺栓塞发生与预防性抗凝 1 500 例分析[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2020, 36(11): 682-685.
- [24] 王环宇, 张银文, 马永峰, 等. 胸腔镜肺癌切除术后静脉血栓栓塞的诊断及防治(附 1 例分析)[J]. 山东医药, 2021, 61(9): 67-69.
- [25] CHEN X L, DENG H, TONG X J, et al. Clinical validation of the chinese version of patient completed caprini risk assessment form [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2020, 26: 1076029620945038.
- [26] HACHEY K J, HEWES P D, PORTER L P, et al. Caprini venous thromboembolism risk assessment permits selection for postdischarge prophylactic anticoagulation in patients with resectable lung cancer[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2016, 151(1): 37-44.
- [27] TIAN B, LI H, CUI S, et al. A novel risk assessment model for venous thromboembolism after major thoracic

surgery: a Chinese single-center study[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(5): 1903-1910.

[28] 马军, 秦叔逵, 吴一龙, 等. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南: 2019 版[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(13): 653-660.

[29] PARK D Y, KHORANA A A. Risks and benefits of anti-coagulation in cancer and noncancer patients[J]. Semin Thromb Hemost, 2019, 45(6): 629-637.

[30] LABIANCA A, BOSETTI T, INDINI A, et al. Risk prediction and new prophylaxis strategies for thromboembolism in cancer[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(8): 2070.

[31] BERGQVIST D, AGNELLI G, COHEN A T, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 346(13): 975-980.

[32] BOTTARO F J, ELIZONDO M C, DOTI C, et al. Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? A meta-analysis[J]. Thromb Haemost, 2008, 99(6): 1104-1111.

[33] 蔡春花, 邱娃如, 林瑞云. 肺癌患者围术期预防性抗凝情况调查分析[J]. 中国处方药, 2021, 19(5): 140-142.

[34] STERBLING H M, ROSEN A K, HACHEY K J, et al.

Caprini risk model decreases venous thromboembolism rates in thoracic surgery cancer patients[J]. Ann Thorac Surg, 2018, 105(3): 879-885.

[35] SMITH D, RAICES M, DIEGO C, et al. Incidence of venous thromboembolism and bleeding after pulmonary lobectomy: evaluating the timing for thromboprophylaxis[J]. Thromb Thrombolysis, 2021, 1(4): 997-1004.

[36] GOULD M K, GARCIA D A, WREN S M, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e227.

[37] HONG Y, ZHANG Y, XIANG Y, et al. Incidence of venous thromboembolism and hemorrhage in Chinese patients after pulmonary lobectomy: mechanical prophylaxis or mechanical prophylaxis combined with pharmacological prophylaxis: a randomized controlled trial[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(18): 1478-1482.

(收稿日期: 2021-10-18 修回日期: 2022-03-18)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 13. 033

妊娠相关血浆蛋白-A 水平异常与孕妇及胎儿结局的相关性研究进展

马升俊 综述, 赖春慧[△] 审校
广西壮族自治区南宁市第二人民医院医学检验科, 广西南宁 530031

关键词: 妊娠相关血浆蛋白-A; 孕妇; 胎儿; 结局
中图分类号: R714. 3; R446. 1 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2022)13-1853-04

孕早期唐氏血清学筛查是预防出生缺陷的二级预防和控制手段, 主要通过检测孕 11~13⁺₆ 周孕妇血清中相应生化指标水平, 然后带入特定公式计算得到中位数倍数(MoM), 加上胎儿 B 超指标颈部透明带值, 再联合孕妇的临床资料, 计算出胎儿罹患 21-三体综合征及 18-三体综合征的风险概率。妊娠相关血浆蛋白-A(PAPP-A)是孕早期唐氏血清学筛查的标记物之一, 其水平可反映胎盘滋养层的功能, 对孕妇妊娠并发症、高危分娩、胎儿异常等不良孕妇及胎儿结局的预测具有一定价值。本文将 PAPP-A 水平异常对孕妇及胎儿结局的影响综述如下。

1 PAPP-A 的来源及作用机制

PAPP-A 是一种由胎盘合体滋养层细胞及蜕膜分泌的糖蛋白, 整个孕期在孕妇外周血循环系统中均可检测到。LIN 等^[1]在 1974 年对 PAPP-A 进行了研究, 并做出非常详细的报道, 他们在 175 例孕妇血浆中分离出 PAPP-A, 发现其水平在孕妇外周血中会随

孕周增加而升高。有研究认为, PAPP-A 主要由胎盘组织分泌, 发现 PAPP-A 可由不同组织或细胞分泌, PAPP-A 还被认为与动脉粥样硬化密切相关, 可作为其治疗的潜在靶点^[2]。PAPP-A 对胰岛素样生长因子(IGF)结合蛋白 4(IGFBP4)具有蛋白水解作用, 通过促进该蛋白的降解, 分解释放出 IGF 发挥生物学作用^[3]。PAPP-A 通过促进 IGFBP4 裂解释放出 IGF, 增加 IGF 的生物利用度, 游离 IGF 通过介导蜕膜滋养层细胞侵袭, 调节胎盘中葡萄糖和氨基酸运输^[4]。PAPP-A 由 1 547 个氨基酸组成, 编码 PAPP-A 的基因位于 9 号染色体长臂 33. 1 区域, 含有 22 个外显子, 跨度约为 200 kb^[5]。PAPP-A 基因存在单核苷酸基因多态性, 常见基因多态性有 rs7020782、rs12375498、rs7869550、rs445154、rs35407884 等。

2 PAPP-A 在胚胎及胎儿发育过程中的生物学活性

PAPP-A 是一种锌结合金属蛋白酶, 孕 5 周左右可在血清中检出 PAPP-A, 其水平随孕周增加而升

[△] 通信作者, E-mail: 673588314@qq. com.