

3 486 例血液病住院患者并发血栓栓塞的临床研究*

张文曦¹ 孔祥图¹ 代兴斌¹ 于慧¹ 张冰¹

[摘要] **目的:**观察血液病患者并发血栓情况,分析高危因素,为今后临床预防、治疗血栓栓塞提供依据和指导。**方法:**回顾性分析血液科住院患者 3 486 例,记录其中发生血栓的患者情况,并加以统计。**结果:**总体血栓发生率为 1.49%,恶性血液病发生率 2.07%,占全部血栓的 86.54%;非恶性血液病发生率 0.53%,占全部血栓的 13.46%,二者比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。高龄、深静脉置管、输血、糖皮质激素、化疗、血小板计数减少为血栓栓塞的高危因素($P < 0.05$)。**结论:**恶性血液病并发血栓栓塞的风险明显高于非恶性血液病,血液病患者血小板计数减少血栓风险更高。

[关键词] 血栓;恶性血液病;血小板计数

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.01.006

[中图分类号] R733 **[文献标志码]** A

The clinical study of thrombosis in 3 486 in-patients with hematologic diseases

ZHANG Wenxi KONG Xiangtu DAI Xingbin YU Hui ZHANG Bing

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional China Medicine, Nanjing, 210029, China)

Corresponding author: KONG Xiangtu, E-mail: kongxiangtu@qq.com

Abstract Objective: To study the incidence of thrombosis in hematologic patients and analyze the risk factors of thrombosis, in order to provide evidence and guidance for prevention and treatment of thrombosis. **Method:** A total of 3486 in-patients with hematologic diseases were enrolled. We recorded and analyzed clinical biological characteristics and related risk factors of concomitant thrombosis. **Result:** The overall incidence of thrombosis was 1.49%. The incidence of malignant hematologic diseases was 2.07%, which accounted for 86.54% of the total thrombosis. The non-malignant hematologic diseases was 0.53%, which accounted for 13.46% of the total thrombosis. There were significant differences between two groups ($P < 0.001$). Advanced age, deep vein catheterization, blood transfusion, glucocorticoids, chemotherapy and decreased platelet count were high risk factors for thrombosis ($P < 0.05$). **Conclusion:** The risk of thrombosis in malignant hematologic diseases is significantly higher than that of non-malignant hematologic diseases. Thrombocytopenia is associated with higher risk of thrombosis in patients with hematologic diseases.

Key words thrombosis; malignant hematologic diseases; platelet count

恶性肿瘤患者进行血栓栓塞的防治已达成共识,在血液系统疾病中恶性血液病和实体瘤相似,甚至有更高的血栓形成危险性^[1]。然而,对于非恶性血液病在血栓方面的关注度较少。本文回顾性分析近 10 年来我院血液科住院患者血栓发生情况,为今后临床预防及治疗血栓提供依据和指导。

1 资料与方法

1.1 资料

选取 2008-04—2017-07 我院血液科确诊为恶

性血液病及非恶性血液病中难治性血液病的住院患者。每例患者均有完整的临床资料及随访资料,同一患者多次住院计为 1 例。共筛选患者 3 486 例,其中恶性血液病 2 175 例,包括急性白血病(AL)615 例,淋巴浆细胞肿瘤(LPT)961 例,骨髓增生异常综合征(MDS)285 例,骨髓增殖性肿瘤(MPD)314 例;非恶性血液病 1 311 例,包括再生障碍性贫血(AA)542 例,免疫性血小板减少症(ITP)660 例,溶血性贫血(HA)109 例。

1.2 诊断依据

1.2.1 血液病诊断 所有患者均经骨髓形态学、流式细胞仪免疫分析及染色体、融合基因明确诊断,按张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》第 3 版确诊。

1.2.2 血栓性疾病诊断 所有患者均经临床症状、相关的血管 B 超、头颅 CT 或 MRI、胸部 CTA、

* 基金项目:江苏省中医药局科技项目(No:FY201501);江苏省六大人才高峰项目资助(No:2015-WSN-055);第二批江苏省名老中医专家传承工作室建设项目[苏中医科教(2016)6 号];江苏高校优势学科建设工程[苏政办发(2014)37 号];第四批全国中医优秀人才研修项目[国中医药人教发(2017)24 号]

¹南京中医药大学附属医院血液科(南京,210029)
通信作者:孔祥图, E-mail: kongxiangtu@qq.com

以及理化检查确诊,并符合相关血栓疾病诊断标准。急性心肌梗死(AMI)、急性脑梗死(ACI)、下肢动脉血栓(LAT)、肺梗死(PE)、深静脉血栓(DVT),分别参照相关各疾病诊断标准。

1.3 排除标准

非恶性血液病中,贫血性疾病剔除缺铁性、巨幼细胞性、失血性、慢性病贫血。出血性疾病剔除血栓性血小板减少症、血友病。排除继往有血栓病史,以及在确诊血液病前发生的血栓。

1.4 统计学处理

采用SPSS22.0软件进行统计分析。计量资料

以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以率(%)表示,按资料不同分别采用 t 检验、 χ^2 检验, Wilcoxon秩和检验、独立样本检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征分析

3486例患者中,52例并发血栓。将52例并发血栓患者与总例数3486例患者比较,2组性别、年龄、既往有高血压病、冠心病、糖尿病史等情况,差异无统计学意义;但血栓组中年龄 ≥ 50 岁49例,占94.23%,与总例数组64.49%相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表1。

表1 并发血栓患者与总例数患者基线特征

组别	例数	性别		年龄		基础病		
		男	女	<50岁	≥ 50 岁	高血压	冠心病	糖尿病
总例数组	3486	1828(52.44)	1658(47.56)	1238(35.51)	2248(64.49)	1205(34.57)	182(5.22)	354(10.15)
血栓组	52	25(48.08)	27(51.92)	3(5.77)	49(94.23) ¹⁾	19(36.54)	7(13.46)	4(7.69)

与总例数组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 血栓发生率

总体血栓发生率为1.49%(52/3486),其中恶性血液病45例(2.07%,45/2175),占全部血栓的86.54%;非恶性血液病7例(0.53%,7/1311),占全部血栓的13.46%。二者比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。2175例恶性血液病中,AL、LPT、MDS、MPD血栓发病率分别为1.30%(8/615)、2.39%(23/961)、0.70%(2/285)、3.82%(12/314),差异有统计学意义($P = 0.021$)。而1311例非恶性血液病中,AA、ITP、HA血栓发病率分别为0.37%(2/542)、0.45%(3/660)、1.83%(2/109),差异无统计学意义($P = 0.117$)。

2.3 并发血栓类型

52例并发血栓患者中,动脉血栓21例,占40.38%,包括AMI 4例,CI 13例,MAT 1例,

LAT 3例;静脉血栓31例,占59.62%,均为DVT,4例以PE起病,同时经血管B超证实发生下肢深静脉血栓,其中1例PE分别在右侧腋静脉、右侧下肢腓静脉形成深静脉血栓,即PE同时合并上肢深静脉血栓及下肢深静脉血栓。

2.4 血栓发生时间及血栓类型

以血栓为首发表现而确诊血液病占19.23%,在血液病确诊后不同时间段发生血栓占80.77%,二者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。确诊血液病后并发血栓中,静脉血栓发生率高于动脉血栓,差异有统计学意义(61.90% : 38.10%, $P < 0.05$)。但在血液病确诊后不同时间段,并发的动脉、静脉血栓类型分布,均差异无统计学意义($P = 0.190$)。详见表2。

表2 血栓发生时间及血栓类型

确诊血液病时间	所有血栓		动脉血栓		静脉血栓	
	例数	构成比/%	例数	构成比/%	例数	构成比/%
同时	10/52	19.23	5/10	50.00	5/10	50.00
疾病后	42/52	80.77 ¹⁾	16/42	38.10	26/42	61.90 ²⁾
<1个月	5/52	9.62	0/5	0	5/5	100.00
1~6个月	13/52	25.00	3/13	23.08	10/13	76.92
6~12个月	10/52	19.23	5/10	50.00	5/10	50.00
>12个月	14/52	26.92	8/14	57.14	6/14	42.86

与同时确诊血液病组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与动脉血栓组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.5 治疗因素对血栓的影响

2.5.1 深静脉置管 深静脉置管包括外周中心静脉置管及中心静脉导管,静脉留置针不计入内。在全部52例血栓患者中,深静脉置管27例,占

51.92%。

2.5.2 化疗 52例血栓患者中,88.46%曾接受化疗,与未化疗患者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中恶性血液病合并血栓患者既往均接受

1 次及以上化疗,非恶性血液病中 1 例 ITP 患者在单药单次长春地辛化疗后 1 周,并发了急性肺栓塞及上下肢深静脉血栓。

2.5.3 输血 52 例血栓患者中,有输血史占 76.92%,与无输血史比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中非恶性血液病患者均有输血史,恶性血液病患者中除 11 例 MPD 及 1 例 MDS 外均有输

血史。

2.5.4 糖皮质激素 52 例血栓患者中,使用糖皮质激素占 51.92%。其中,非恶性血液病患者全部使用,恶性血液病患者中 44.44% 使用糖皮质激素。

深静脉置管、化疗、输血、糖皮质激素对血栓的影响,见表 3。

表 3 治疗因素对血栓形成的影响

影响因素	有				无			
	全体血栓		恶性血液病	非恶性血液病	全体血栓		恶性血液病	非恶性血液病
	例数	构成比/%	例数	例数	例数	构成比/%	例数	例数
深静脉置管	27/52	51.92	26/45	1/7	25/52	48.08	19/45	6/7
化疗	46/52	88.46	45/45	1/7	6/52	11.54	0/45	6/7
输血	40/52	76.92	33/45	7/7	12/52	23.08	12/45	0/7
糖皮质激素	27/52	51.92	20/45	7/7	25/52	48.08	25/45	0/7

2.6 血小板计数对血栓的影响

2.6.1 血小板计数在血栓及血液病类型中的分布 52 例血栓患者中,血小板计数减少占 51.92%,与正常、增多比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中 2 例并发 AMI、ACI 的患者,血小板计数极度低下,分别仅为 $2 \times 10^9/L$ 、 $8 \times 10^9/L$ 。7 例发生血栓的非恶性血液病中,血小板减少 5 例,占

71.43%;血小板数增多伴血栓均为恶性血液病患者,其中 2 例为恶性淋巴瘤,8 例为 MPD。详见表 4,其中血小板计数 $> 300 \times 10^9/L$ 为增多, $(100 \sim 300) \times 10^9/L$ 为正常, $< 100 \times 10^9/L$ 为减少, $(61 \sim 100) \times 10^9/L$ 为轻度减少, $(31 \sim 60) \times 10^9/L$ 为中度减少, $(0 \sim 30) \times 10^9/L$ 为重度减少。

表 4 血小板计数在并发血栓的血液病中分布

血小板计数	全部血栓		恶性血液病		非恶性血液病	
	例数	构成比/%	例数	构成比/%	例数	构成比/%
增多	10/52	19.23	10/10	100.00	0/10	0
正常	15/52	28.85	13/15	86.67	2/15	13.33
减少	27/52	51.92 ¹⁾	22/27	81.48	5/27	18.52
轻度减少	9/27	33.33	8/9	88.89	1/9	11.11
中度减少	7/27	25.93	6/7	85.71	1/7	14.29
重度减少	11/27	40.74	8/11	72.73	3/11	27.27

与血小板增多、正常组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.6.2 血小板计数在血栓类型中的分布 并发动脉、静脉血栓中,血小板计数分布见表 5。统计分析结果表明,血小板计数在不同血栓中的分布差异有统计学意义($P = 0.037$)。

3 讨论

本文回顾性数据分析表明,血液病患者在病程中常并发血栓栓塞,且恶性血液病并发血栓栓塞的风险明显高于非恶性血液病,这与国内外文献报道

表 5 血小板计数在血栓类型中的分布

血小板计数	全部血栓		动脉血栓		静脉血栓	
	例数	构成比/%	例数	构成比/%	例数	构成比/%
增多	10/52	19.23	7/10	70.00	3/10	30.00
正常	15/52	28.85	4/15	26.67	11/15	73.33
减少	27/52	51.92	10/27	37.04	17/27	62.96
轻度减少	9/27	33.33	1/9	11.11	8/9	88.89
中度减少	7/27	25.93	3/7	42.86	4/7	57.14
重度减少	11/27	40.74	6/11	54.55	5/11	45.45

相一致。相对于急性白血病,慢性 MPD、LPT 患者的血栓发病率明显增高,因此在治疗此类疾病时尤需关注并提前进行血栓的干预。非恶性血液病虽然并发血栓风险相对恶性较低,但因临床多以贫血、出血、感染等为主要表现,血栓常与出血并存,而易被误诊,以致影响后继治疗,甚至危及生命,故此类患者更需格外关注血栓并发症的风险。

从资料分析显示,血液病确诊第 1 年内血栓风险较高。有研究认为深静脉血栓发生风险在恶性肿瘤确诊的前 3 个月内最高,但一些风险水平升高可持续多年^[2]。故在血液病确诊的早期和 1 年内,应密切监测血栓的发生,并根据情况给予干预,以最大程度降低血栓风险,提高患者生活质量和生存寿命。

血栓根据发生部位不同,分为动脉血栓和静脉血栓,动脉血栓多由粥样斑块破裂部位富含血小板血栓形成,因此血小板增多患者更易并发动脉血栓。本资料分析亦显示血小板增多患者多并发动脉血栓,血小板减少及正常的患者静脉血栓发生率高于动脉血栓。但本资料中 2 例血小板计数极度低下($2 \times 10^9/L$ 、 $8 \times 10^9/L$)患者,分别并发了 AMI、ACI。查阅文献有报道血小板减少患者发生栓塞的部位多在心、脑等重要脏器^[3]。故不能盲目以血小板计数来预估血栓类型。

动脉血栓与静脉血栓存在某些共同的发病机制。早在 1856 年 Virchow 提出,血流淤滞、血管内皮损伤及血液凝固异常是血栓形成的 3 要素。研究普遍认为患者自身因素,如年龄、糖尿病及心血管基础病、长期卧床、血小板计数增多,以及多种治疗如置管、输血、糖皮质激素、化疗等高危因素,均造成了血流淤滞、血管内皮损伤,从而加重了血栓形成的风险。本文分析了此类因素在血液病并发血栓中的危险度,与文献报道有所不同。从数据分析血液病患者发病年龄偏高,3 486 例中大于 50 岁的老年患者占 64.49%,但在并发血栓患者中此年龄段比例高达 94.23%,二者相比差异有统计学意义。可见血液病患者血栓发生与年龄呈正相关,年龄越大,发生血栓风险越高。导管相关性血栓占深静脉血栓的 66.67%,与文献所述中心静脉置管导致血管内皮损伤、血流缓慢、易致组织因子释放而启动外源性凝血通路,使血液呈高凝状态相符^[4]。

发生血栓的患者中 88.46%曾接受化疗,其中恶性血液病合并血栓患者均进行过 1 次及以上化疗。文献报道接受化疗的恶性肿瘤患者发生血栓的风险与未接受化疗相比升高 2~6 倍,在接受初始化疗的 12 个月内,有 12.6%(8%~19%)的患者会发生^[5]。

本研究中 51.92%的患者使用过糖皮质激素,其中非恶性血液病并发血栓的患者均使用,而恶性

血液病 45 例中 20 例使用。近年来研究表明,大剂量糖皮质激素是引起血栓的高危因素之一^[6-7]。糖皮质激素直接造成血管内皮损伤,导致内皮细胞脱落,启动内皮促凝机制;同时降低抗凝物质如 PC 和 PS 的水平,增加 PAI-1 的水平,促进血栓的形成^[4]。大量使用糖皮质激素,增加了血液黏稠度,使血液处于高凝状态^[8]。此外,糖皮质激素作为一种免疫抑制剂,在清除免疫复合物同时激活补体,产生前列腺素 E2、血栓素 B4 和白三烯等生物活性物质,引起大量白细胞浸润,导致血管壁增厚,管腔狭窄,循环血流量下降,触发血管内凝血,进而导致血栓形成^[9]。

本研究中有输血史患者占血栓总数的 76.92%。文献报道输血治疗是晚期肿瘤患者发生深静脉血栓的高危因素^[10]。输注正常功能的异体血小板时,可激发异体血小板聚集在受损的血管内皮上,促动凝血反应,增加血栓形成的风险^[11]。血液病患者疾病特点多有贫血、出血,加之化疗后骨髓抑制导致 3 系减少,绝大部分患者不仅有输血史,且短期内反复密集输注红细胞悬液及血小板悬液,部分患者还需冷沉淀、血浆等。多种血液制品的混合输注,以及临床输血时使用糖皮质激素以减少输血反应,均加重了并发血栓的风险。

在血栓形成中,血小板计数发挥关键的作用。既往研究多认为血小板增高是血栓发生的高危因素^[12-13],但血液病血栓风险因素与文献报道有所不同。本资料统计显示,血小板数减少占血栓患者的 51.92%,明显高于增多的 19.23%,且血小板计数在不同血栓中的分布有差别,血小板减少及正常的患者静脉血栓发生率高于动脉血栓,而血小板增多患者则多合并动脉血栓。可见,在血液病中相比血小板增高,血小板计数减少并发血栓的风险更高。原因考虑与以下方面有关:为预防血小板低下患者出血风险,需静卧制动、反复多次输注血小板悬液、输血时予以糖皮质激素预防输血反应、使用静脉免疫球蛋白治疗。卧床、输血、糖皮质激素本身即是血栓的高危因素,而静脉注射免疫球蛋白虽可使 ITP 患者的血小板在短期内快速提升,但导致血浆黏度增加,有可能引起心肌再梗死或其他血栓事件的风险^[11]。此外,血液病患者血小板计数在治疗中是动态变化的,恶性血液病患者起初血小板计数可正常或增高,但化疗后骨髓抑制期血小板计数呈减少趋势,在骨髓空仓期甚至可降至接近 0。

近年来,血小板减少引起血栓已逐渐引起重视,国内外均有报道 ITP 患者血栓发生率高于普通人群^[3,7,14]。可见应将血小板计数作为血栓栓塞的高危因素,而非仅指血小板增高,更应重视血小板减少的血栓风险。

总之,恶性血液病并发血栓栓塞的风险明显高

于非恶性血液病,对于年龄大于 50 岁、有深静脉置管、输血史、使用糖皮质激素、化疗的血液病患者,在确诊的早期和 1 年内均应密切监测血栓的发生,并根据情况给予干预;对于非恶性血液病以及血小板减少的患者尤需高度警惕血栓的发生,以最大程度降低血栓形成给患者生活质量和生存时间带来的不利影响。

参考文献

- [1] Elice F, Rodeghiero F. Hematologic malignancies and thrombosis[J]. *Thromb Res*, 2012, 129: 360-366.
- [2] 张宁, 雷梦瑶, 黄晓峰, 等. 481 例恶性肿瘤住院患者血栓发生情况分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(12): 1940-1943.
- [3] 张琳, 王琳, 石艳, 等. 原发免疫性血小板减少症合并血栓形成的危险因素分析[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(9): 693-700.
- [4] 吴卿, 谢贤如. 恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞症的临床特点及相关危险因素分析[J]. *福建医科大学学报*, 2017, 51(4): 228-233.
- [5] Khorana AA, Dalal M, Lin J, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States[J]. *Cancer*, 2013, 119: 648-655.
- [6] 胡成琳, 曾翰庆, 罗云, 等. 急性白血病合并深静脉血栓 5 例报道并文献复习[J]. *重庆医学*, 2015, 44(14): 1911-1912, 1915.
- [7] 侯明, 杨蕾. 免疫性血小板减少症患者血栓事件发生的研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2013, 26(1): 9-11.
- [8] 王涛, 张立洪, 孙思磊, 等. 下肢静脉曲张术后深静脉血栓形成原因分析及预防性应用低分子肝素的研究[J]. *实用临床医学*, 2014, 15(10): 27-31.
- [9] 张峰, 童若燕, 张晓红, 等. 系统性红斑狼疮合并血栓发生机制的研究进展[J]. *皮肤病与性病*, 2014, 36(4): 207-209.
- [10] 郑新, 邢状态, 赵晖, 等. 晚期肿瘤患者深静脉血栓发生因素分析[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2017, 24(2): 200-202.
- [11] 赵稳华, 张雅慧, 徐建江, 等. 1 例血小板减少合并急性心肌梗死患者抗血栓药物应用分析[J]. *中国药师*, 2016, 19(10): 1913-1916.
- [12] 江燕, 杨思进, 白雪, 等. 原发性血小板增多症致急性心肌梗死 1 例治疗体会[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(1): 105-107.
- [13] 何晓雷, 王建斌. 原发性血小板增多症并发急性心肌梗死 3 例[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(2): 193-195.
- [14] Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91: 39-45.

(收稿日期: 2017-10-16)