

中文摘要

肺癌患者合并静脉血栓栓塞症的危险因素和预后分析

目的:

探究肺癌患者合并静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 的危险因素; 分析合并 VTE 对肺癌患者生存预后的影响。

方法:

本研究回顾性地收集 2017 年 3 月至 2021 年 9 月于吉林大学第一医院肿瘤中心肿瘤科住院治疗且符合入组标准的肺癌患者资料。根据 VTE 发生情况将患者分为 VTE 组和非 VTE 组。比较两组患者在进行静脉超声检查和 (或) 肺动脉 CT 血管成像检查时的临床特征和实验室指标的差异, 用多因素 Logistic 回归分析肺癌患者合并 VTE 的危险因素。定期对入组患者进行随访, 记录患者的抗肿瘤治疗情况、血栓发生与治疗情况和总生存期, 用单因素 COX 回归和多因素 COX 回归分析 VTE 事件对肺癌患者总生存期的影响。

结果:

1. 本研究共纳入 768 例符合入组标准的肺癌患者, 130 例患者发生 VTE, VTE 的累积发生率为 16.9%。其中 113 例 (86.9%) 为下肢深静脉血栓, 10 例 (7.7%) 为 upper 肢深静脉血栓, 3 例 (2.3%) 为肺栓塞, 4 例 (3.1%) 为不同部位的混合血栓。

2. 大多数 VTE 事件发生在确诊肺癌后的 180 天内。确诊肿瘤后 30 天、90 天和 180 天内 VTE 的累积发生率分别为 11.1%、13.7%和 15.8%。

3. 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 女性 ($OR=2.126$, $95\%CI: 1.182-3.824$, $P=0.012$)、NSCLC ($OR=3.815$, $95\%CI: 1.697-8.577$, $P=0.001$)、IV 期 ($OR=1.994$, $95\%CI: 1.109-3.584$, $P=0.021$)、D-二聚体升高 ($OR=2.859$, $95\%CI: 1.114-7.334$, $P=0.029$)、FDP 升高 ($OR=5.747$, $95\%CI: 3.128-10.558$, $P<0.001$) 和 $MII \geq 1520$ ($OR=1.971$, $95\%CI: 1.082-3.591$, $P=0.027$) 是肺癌患者合并 VTE 的独立危险因素。

4. VTE 组患者的中位 OS 为 22.5 个月 ($95\%CI: 15.1-29.9$ 个月), 非 VTE 组患者的中位 OS 为 27.9 个月 ($95\%CI: 25.3-30.4$ 个月), 差异具有统计学意义 ($P=0.047$)。

5. 多因素 COX 回归分析结果显示, 在调整了肿瘤类型、肿瘤分期、手术和放疗后, 合并 VTE 是肺癌患者较短 OS 的独立危险因素 ($HR=1.365$, $95\%CI: 1.065-1.751$, $P=0.014$)。

6. 分层分析结果显示, 在合并 VTE 的 NSCLC 患者 ($P=0.064$) 和 SCLC 患者 ($P=0.553$) 中, 抗凝治疗对肺癌患者 OS 的影响均没有统计学意义。

结论:

1. 肺癌患者发生 VTE 的风险较高, 大多数 VTE 事件发生在确诊肿瘤后的 6 个月内。

2. 女性、NSCLC、IV 期、D-二聚体升高、FDP 升高和 $MII \geq 1520$ 是肺癌患者合并 VTE 的独立危险因素。

3. 在调整了肿瘤类型、肿瘤分期、手术和放疗后, 合并 VTE 是肺癌患者较短 OS 的独立危险因素。

关键词:

肺癌, 静脉血栓栓塞症, 危险因素, 预后

Abstract

Analysis of risk factors and prognosis of lung cancer patients with venous thromboembolism

Objective:

To explore the risk factors for diagnosis of venous thromboembolism (VTE) in patients with lung cancer. To analyze the impact of VTE on the survival of lung cancer patients.

Methods:

This study retrospectively collected the data of lung cancer patients who were hospitalized in the cancer center of the First Hospital of Jilin University from March 2017 to September 2021 and met the enrollment criteria. The patients were divided into VTE group and non-VTE group according to the occurrence of VTE events. The differences of clinical characteristics and laboratory indicators between the two groups of patients undergoing venous ultrasonography and/or computed tomography pulmonary angiography were compared. The risk factors for diagnosis of VTE in lung cancer patients were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. The enrolled patients were regularly followed up to record their anti-tumor treatments, occurrence and treatments of VTE and overall survival. The impact of VTE events on the overall survival of lung cancer patients was analyzed by univariate and multivariate COX regression analysis.

Results:

1. A total of 768 lung cancer patients who met the inclusion criteria were included in this study and 130 patients developed VTE, with a cumulative incidence of 16.9%. Among them, 113 cases (86.9%) had lower limb deep venous thrombosis, 10 cases (7.7%) had upper limb deep venous thrombosis, 3 cases (2.3%) had pulmonary embolism and 4 cases (3.1%) had mixed thrombosis at different sites.

2. Most VTE events occurred within 180 days of diagnosis of lung cancer. The cumulative incidence of VTE within 30 days, 90 days and 180 days after diagnosis of tumor was 11.1%, 13.7%, and 15.8%, respectively.

3. Multivariate Logistic regression analysis showed that female ($OR=2.126$, $95\%CI$: 1.182-3.824, $P=0.012$), NSCLC ($OR=3.815$, $95\%CI$: 1.697-8.577, $P=0.001$), stage IV ($OR=1.994$, $95\%CI$: 1.109-3.584, $P=0.021$), elevated D-dimer ($OR=2.859$, $95\%CI$: 1.114-7.334, $P=0.029$), elevated FDP ($OR=5.747$, $95\%CI$: 3.128-10.558, $P<0.001$) and $MII \geq 1520$ ($OR=1.971$, $95\%CI$: 1.082-3.591, $P=0.027$) were independent risk factors for diagnosis of VTE in patients with lung cancer.

4. The median OS of patients in the VTE group was 22.5 months ($95\%CI$: 15.1-29.9 months), while the median OS of patients in the non-VTE group was 27.9 months ($95\%CI$: 25.3-30.4 months), with a statistically difference ($P=0.047$).

5. Multivariate COX regression analysis showed that VTE was an independent risk factor for shorter OS in lung cancer patients after adjusting for tumor type, tumor stage, surgery and radiotherapy ($HR=1.365$, $95\%CI$: 1.065-1.751, $P=0.014$).

6. The stratified analysis results showed that there was no statistically impact of anticoagulation therapy on OS of lung cancer patients in both NSCLC patients ($P=0.064$) and SCLC patients ($P=0.553$) with VTE.

Conclusions:

1. Patients with lung cancer have a higher risk of VTE, with most VTE events occurring within 6 months after diagnosis of tumor.

2. Female, NSCLC, stage IV, elevated D-dimer, elevated FDP and $MII \geq 1520$ were independent risk factors for diagnosis of VTE in patients with lung cancer.

3. After adjusting for tumor type, tumor stage, surgery and radiotherapy, VTE was an independent risk factor for shorter OS in lung cancer patients.

Key words:

lung cancer, venous thromboembolism, risk factors, prognosis

目 录

第 1 章 绪 论	1
第 2 章 文献综述	2
2.1 肿瘤患者合并 VTE 的流行病学	2
2.2 肿瘤患者合并 VTE 的机制	2
2.3 肿瘤患者合并 VTE 的管理策略	3
2.3.1 VTE 诊断	3
2.3.2 VTE 治疗	4
2.4 肿瘤患者发生 VTE 的风险评估模型	4
2.5 肿瘤患者发生 VTE 的危险因素	4
2.6 肿瘤相关 VTE 的生物标志物的研究进展	6
2.6.1 肿瘤相关 VTE 的实验室标志物	6
2.6.2 对 VTE 发生具有潜在预测价值的新型炎症参数	8
2.7 总结与展望	11
第 3 章 研究设计与方法	12
3.1 研究设计	12
3.2 纳入与排除标准	12
3.2.1 纳入标准	12
3.2.2 排除标准	12
3.3 研究方法	12
3.4 相关定义及随访方法	13
3.4.1 总生存期	13
3.4.2 计算公式	13
3.4.3 随访方法	13
3.5 统计学方法	14
第 4 章 结 果	15

4.1	肺癌患者的临床特征	15
4.2	肺癌患者合并 VTE 事件的临床特点	18
4.3	肺癌相关 VTE 的特征	19
4.3.1	肺癌相关 VTE 的一般临床特征	19
4.3.2	肺癌患者相关 VTE 的检验资料	23
4.3.3	二元 Logistic 回归分析	25
4.4	合并 VTE 的肺癌患者的生存分析	27
4.4.1	合并 VTE 的肺癌患者的 OS	27
4.4.2	接受抗凝治疗的肺癌合并 VTE 患者的 OS	28
4.4.3	合并 VTE 的肺癌患者的抗凝治疗方案	31
第 5 章	讨 论	32
第 6 章	结 论	36
	参考文献	37
	作者简介及在校期间所取得的科研成果	51
	致 谢	52

中英文缩略词对照表

英文缩写	英文全称	中文名称
BMI	body mass index	身体质量指数
CATS	Vienna Cancer and Thrombosis Study	维也纳癌症和血栓形成研究
CRP	c-reactive protein	c 反应蛋白
DVT	deep vein thrombosis	深静脉血栓形成
FDP	fibrinogen and fibrin degradation products	纤维蛋白（原）降解产物
IL	interleukin	白细胞介素
MII	multi-inflammatory index	多重炎症指数
MPV	mean platelet volume	血小板平均体积
NETs	neutrophil extracellular traps	中性粒细胞胞外诱捕网
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小细胞肺癌
OS	overall survival	总生存期
PDW	platelet distribution width	血小板分布宽度
PE	pulmonary embolism	肺栓塞
RDW	red blood cell distribution width	红细胞分布宽度
ROC	receiver operating characteristic curve	受试者工作特征曲线
SCLC	small cell lung cancer	小细胞肺癌
SII	systemic immune-inflammation index	全身免疫炎症指数
TF	tissue factor	组织因子
VTE	venous thromboembolism	静脉血栓栓塞症

第1章 绪 论

静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism, VTE）是一种静脉回流障碍性疾病，主要包括深静脉血栓形成（deep vein thrombosis, DVT）和肺栓塞（pulmonary embolism, PE）。恶性肿瘤能够通过释放促凝因子、抑制纤溶活动、损伤血管内皮等途径促进血栓形成，被视为 VTE 的强危险因素^[1]。在亚洲人群中，16%~40%的 VTE 事件与恶性肿瘤相关^[2]。VTE 事件不但直接增加肿瘤患者的死亡风险，而且与患者生活质量的下降和医疗成本的增加相关。因此，肿瘤相关 VTE 的早期诊断和及时治疗十分重要。

尽管肿瘤患者的 VTE 发生风险较高，但目前仍然没有专门用来评估肿瘤相关 VTE 验前概率的筛查模型。在实际临床工作中，常采用 Wells 评分或 Geneva 评分联合 D-二聚体检验的方法对可疑 VTE 患者进行危险分层^[3]。被评估为血栓低危且 D-二聚体水平正常的患者可排除发生 VTE 的可能。对可能发生 VTE 的患者需要进行进一步的影像学检查明确是否发生血栓。然而，Wells 评分和 Geneva 评分主要根据患者的制动情况、既往 VTE 病史和血栓相关的症状体征等进行血栓风险评估，对常表现为无症状血栓的肿瘤相关 VTE 的筛查效能差。一些研究认为这种血栓筛查方法不能准确地评估肿瘤患者的 VTE 发生风险，临床适用性较低^[4-6]。因此，亟待探寻肿瘤患者合并 VTE 的危险因素，建立更适用于肿瘤患者的 VTE 风险评估模型和 VTE 筛查策略。对肿瘤患者进行精准的 VTE 风险分层，将有助于进一步减少医疗资源的浪费、降低 VTE 的漏诊率和提高 VTE 的诊断效率。

既往研究报道，肿瘤相关 VTE 是肿瘤患者预后不良的独立危险因素。但也有研究指出，VTE 事件与肿瘤患者的生存预后没有相关性^[7,8]。本研究以 VTE 发生风险较高的肺癌患者为研究对象，旨在探寻肺癌患者合并 VTE 的危险因素，为建立更适用于肿瘤患者的 VTE 风险评估模型提供数据资料。本研究还对入组患者进行了长期随访和生存分析，以明确 VTE 事件对肺癌患者生存预后的影响作用。

第2章 文献综述

2.1 肿瘤患者合并 VTE 的流行病学

静脉血栓栓塞症主要包括深静脉血栓形成和肺栓塞，是肿瘤患者的常见并发症之一。据统计，在首次发生的 VTE 事件中，约 20%~30% 的事件与恶性肿瘤相关^[9]。肿瘤患者的 VTE 发生率是非肿瘤患者的 4~7 倍^[10,11]。在肿瘤患者中，肺癌患者是 VTE 的高发人群。据报道，约 3%~15% 的肺癌患者在疾病过程中会发生 VTE 事件^[12,13]。

肿瘤相关 VTE 直接影响肿瘤患者的生活质量和生存预后，包括引起深静脉血栓后综合征、延迟或中断抗肿瘤治疗、增加住院需求和加重经济负担。在肿瘤患者人群中，合并 VTE 的患者的死亡风险是没有发生 VTE 患者的 2 倍以上^[14]。与没有肿瘤的 VTE 患者相比，肿瘤合并 VTE 的患者存在更高的抗凝出血风险和血栓复发风险^[9]。近年来，随着新型抗肿瘤治疗策略的研发与应用，肿瘤患者的生存时间较前延长，肿瘤患者的 VTE 负担逐渐加重。VTE 被认为是影响肿瘤患者生活质量和长期生存的不良因素，是阻碍抗肿瘤治疗效率进一步提高的重要原因之一。

2.2 肿瘤患者合并 VTE 的机制

由血流停滞、高凝状态和内皮损伤构成的 Virchow 三联征是目前公认的静脉血栓形成机制模型。肿瘤患者的血液高凝状态和血栓高风险与多种原因相关。一方面，肿瘤细胞释放组织因子（tissue factor, TF）、TF 阳性的微粒、癌症促凝素等促凝介质直接激活凝血级联，诱导纤维蛋白形成^[15]。另一方面，纤溶酶原激活物抑制剂-1（plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1）是阻碍纤维蛋白降解的主要抑制物。肿瘤患者 PAI-1 水平的升高被认为与静脉血栓的形成相关^[3]。

越来越多的证据提示，炎症能够通过增加高凝状态和促进内皮损伤诱导血栓形成，是肿瘤相关 VTE 发生的主要诱导因素。在肿瘤患者体内，促炎介质如白介素（interleukin, IL）-1 β 、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α 、多聚磷酸盐、缓激肽和促血管生成因子如血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子的水平增高^[16-18]。这些因子能够通过诱导 TF 的表达、激活多聚磷酸盐-凝血因子 XII、诱导血管内皮细胞活化等促进凝血途径^[19]。局

部炎症诱导内皮细胞失去抗凝抗炎能力，增加 P-选择素、E-选择素、血管细胞黏附分子-1、细胞间黏附分子-1、血管性血友病因子在内皮细胞表面的表达，进而增强内皮细胞-白细胞间的相互作用。中性粒细胞、单核细胞等可以通过释放中性粒细胞胞外诱捕网（neutrophil extracellular traps, NETs）、表达 TF 等方式促进血栓发生。

肿瘤细胞能够通过释放血小板生成素、IL-1、IL-3、IL-6、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞集落刺激因子促进血小板成熟^[20,21]。血小板计数水平增高被认为与 VTE 发生相关^[22]。凝血酶是血小板的较强激活剂。血小板活化后在表面暴露磷脂酰丝氨酸，这又为凝血酶和纤维蛋白的生成提供了极佳的反应平台^[23]。在炎症反应下，血小板被募集到血管内皮，通过 GP Ib、GPIIb/IIIa、GPVI、P-选择素等蛋白与内皮细胞黏附结合，激活内皮细胞。反过来，血小板通过释放多磷酸盐、激活 NETosis、招募白细胞放大炎症反应，进而通过促进凝血级联、延迟凝块溶解支持血栓形成^[24,25]。鉴于血小板活化、炎症反应和凝血途径间的紧密关系，血小板相关的炎症指标可能具有反映静脉血栓形成的潜在价值。

2.3 肿瘤患者合并 VTE 的管理策略

肿瘤患者是发生 VTE 的高危人群，抗凝治疗后发生出血事件的风险较高，需要全程根据风险-收益比制定个体化的血栓管理策略。因此，及时确诊 VTE 和对确诊患者进行规范治疗对于 VTE 的管理十分重要。

2.3.1 VTE 诊断

DVT 的常见症状包括疼痛、肿胀、发红，PE 的常见症状包括呼吸困难、胸痛、咯血等，均无特异性。对全部可疑 VTE 患者进行影像学筛查会增加患者的经济负担并造成医疗资源的浪费。因此，在实际的肿瘤患者的 VTE 诊断流程中，常选择 VTE 发生风险较高的患者进行进一步的影像学检查。

对于可疑 VTE 患者，首先根据怀疑的血栓部位进行 Wells 评分、Geneva 评分或 Constans 评分评估患者合并 VTE 的临床验前概率^[3]。如果根据评分结果认为发生 VTE 的可能性较低，建议检测 D-二聚体水平。如果患者的 D-二聚体水平正常，则认为患者不太可能发生 VTE 事件。结合评分和 D-二聚体结果，对可能发生 VTE 事件的患者进行进一步的血管超声检查或肺动脉 CT 血管成像检查^[1]。这种诊断策略能够对患者的病

史、症状、体征和辅助检查进行综合评估，避免了影像学检查的过度使用。然而，目前仍然没有专门用来评估肿瘤患者合并 VTE 的验前概率的筛查模型。Wells 评分等血栓预测模型对门诊和住院肿瘤患者发生 VTE 的评估价值仍有争议^[6,26,27]。因此，亟待探寻肿瘤患者合并 VTE 的危险因素，开发评估肿瘤相关 VTE 的临床验前概率的实验室指标，并在此基础上制定更好的适用于肿瘤患者的 VTE 风险评估模型和 VTE 诊断策略。

2.3.2 VTE 治疗

诊断 VTE 的肿瘤患者需要进行抗凝治疗，常选用的药物包括低分子肝素和直接口服抗凝药物（利伐沙班、阿哌沙班和达比加群等）。需要综合考虑患者的血栓负担、肿瘤类型、出血风险、合并疾病、预期寿命、药物间相互作用和患者偏好选择最适合该患者的抗凝药物^[28,29]。在患者用药期间应密切监测胃肠道出血、泌尿道出血等不良事件的发生。目前，对于抗凝治疗的最佳持续时间仍未确定。大多数指南建议发生肿瘤相关 VTE 的患者应进行至少 3-6 个月的抗凝治疗，活动性肿瘤患者需在平衡血栓-出血风险的情况下延长抗凝持续时间^[30,31]。

2.4 肿瘤患者发生 VTE 的风险评估模型

推荐对 VTE 高危患者进行早期血栓预防。各种风险评估模型能够对肿瘤患者进行血栓风险分层，主要包括 Khorana 评分、CATS 评分、PROTECHT 评分和 TiC-Onco 评分等^[30,32]。其中 Khorana 风险评估模型是应用最广泛的模型。主要纳入了肿瘤原发部位、化疗前的三项实验室指标和 BMI^[33]。Khorana 评分 ≥ 2 分且出血风险较低的肿瘤患者建议进行早期抗凝预防。Khorana 模型的纳入指标容易获得、可操作性强，但该模型对肺癌、血液系统肿瘤等特定类型的肿瘤评估能力差，且阳性预测值较低^[34]。

2.5 肿瘤患者发生 VTE 的危险因素

肿瘤患者发生 VTE 的危险因素可大致分成三类，包括患者相关因素、肿瘤相关因素和肿瘤治疗相关因素。将危险因素与生物标志物联合应用，能够提高对 VTE 事件发生的预测能力，对肿瘤患者进行按照 VTE 风险程度的有效分层。

患者相关因素主要包括高龄、女性、肥胖、种族、既往 VTE 病史、房颤、慢性肾脏疾病、静脉曲张等^[32]。近年来,一些研究报道了遗传因素与 VTE 事件发生的相关性。凝血因子 V Leiden 突变是 VTE 患者最常见的遗传危险因素。在维也纳癌症和血栓形成研究 (Vienna Cancer and Thrombosis Study, CATS) 小组为期 2 年的随访期间, 13.9% 的凝血因子 V Leiden 突变患者发生了 VTE 事件, 7.6% 的无突变患者发生了 VTE。多因素分析显示, 与无突变的患者相比, 凝血因子 V Leiden 突变的肿瘤患者发生 VTE 的风险增加 1 倍^[35]。Muñoz 等^[36]在门诊肿瘤患者队列中明确了四种与 VTE 事件相关的单核苷酸多态性, 并在此基础上开发了纳入遗传风险因素的 TiC-Onco 风险评估模型。

肿瘤类型是 Khorana 风险评估模型中的预测变量之一^[33]。在各种实体恶性肿瘤中, 脑肿瘤、胰腺癌、胃癌、肺癌和卵巢癌的 VTE 发生风险更高, 前列腺癌、乳腺癌和甲状腺癌合并 VTE 的风险更低。据肺癌相关研究报道, 肺腺癌患者的 VTE 发生率高于鳞状细胞癌^[37,38]。EGFR、ALK、ROS 等驱动基因突变可能是 NSCLC 患者发生 VTE 事件的影响因素^[39]。Wang 等在接受手术治疗的肺腺癌患者队列中发现, EGFR 突变患者的 VTE 发生率为 17%, 显著高于野生型 EGFR 患者 6% 的 VTE 发生率。多因素回归分析结果显示 EGFR 基因突变是肺腺癌患者术后发生 VTE 的独立危险因素^[40]。另一项研究认为, 与驱动基因阴性的肺腺癌患者相比, EGFR 突变的患者发生 VTE 的风险降低 54%^[41]。ALK 重排与 NSCLC 患者 VTE 风险增高相关^[39,42]。一项回顾性研究报道, 在 ALK 重排阳性的晚期 NSCLC 患者中, 29.5% 的肺癌患者发生 VTE 事件^[43]。METROS 试验是一项前瞻性 II 期临床研究。在纳入的 48 例 ROS1 重排的肺腺癌患者中, 41.6% 的患者发生至少 1 次 VTE 事件, 比野生型 NSCLC 患者的 VTE 发生率高 3~5 倍^[44]。

手术、化疗、放疗、激素疗法、免疫检查点抑制剂、抗血管生成治疗和中心静脉置管等抗肿瘤治疗与肿瘤患者的 VTE 风险增加相关^[9,32]。国内外研究报道, 患者在进行肺癌手术后的 VTE 发生率为 7.3%~13.9%^[45]。Alexander 等^[46]证明, 接受化疗或放疗的肺癌患者的血栓发生风险分别是未进行相应治疗患者的 5.7 倍和 5.2 倍。铂类被报道与肺癌患者的 VTE 风险提高相关^[47]。一些试验证明贝伐珠单抗等抗血管生成药物能够增加肺癌患者的 VTE 发生风险, 但在另一些研究中并未发现贝伐珠单抗与 VTE 发生的相关性^[13,48,49]。抗肿瘤治疗增加血栓风险的机制尚不完全清楚, 可能与损伤内皮、激活血小板和增加凝血物质相关。

2.6 肿瘤相关 VTE 的生物标志物的研究进展

2.6.1 肿瘤相关 VTE 的实验室标志物

2.6.1.1 白细胞相关的标志物

白细胞是炎症反应的主要参与者。白细胞计数增多被认为是肿瘤患者发生 VTE 的独立危险因素^[50,51]。在考虑具体的白细胞类型时,单核细胞能够通过表达 TF 激活凝血外途径促进血栓发生,被证明参与静脉血栓的形成过程^[52]。Bournazos 等报道,单核细胞与血小板的结合比其他类型的白细胞更加稳定、持久,提示单核细胞在炎症反应和血栓发生中可能具有更重要的作用^[53]。此外,在某些刺激作用下,单核细胞能够释放具有促凝活性的单核细胞胞外陷阱,这可能是单核细胞诱导 VTE 发生的新机制^[54]。淋巴细胞减少症被认为反映急性应激和健康不良状态。在一项多中心前瞻性研究中,低水平淋巴细胞计数被认为是潜在的 VTE 危险因素^[55]。

中性粒细胞通过释放 NETs 诱导 VTE 发生的作用已被报道。NETs 由染色质纤维和颗粒蛋白构成,通过结合血管性血友病因子、激活凝血因子 XII、为血小板黏附构建平台、促进纤维蛋白沉积、降解 TF 通路抑制剂等途径支持血栓形成^[56]。瓜氨酸组蛋白 H3 是间接反映 NETs 形成情况的生物标志物之一。Mauracher 等^[57]证明,高水平瓜氨酸组蛋白 H3 与肿瘤患者 VTE 风险增高相关。在荷瘤小鼠模型中,耗竭中性粒细胞或降解 NETs 治疗可显著减少小鼠中的静脉血栓重量^[58]。据报道,中性粒细胞和嗜酸性粒细胞计数增多是 VTE 的潜在危险因素^[59,60]。

2.6.1.2 血小板相关的标志物

血小板活化聚集是炎症反应和血栓形成的重要步骤。近年来,越来越多的研究认为血小板参数是预测静脉血栓发生的潜在生物标志物。Zakai 等^[61]首次提出,高水平的血小板计数与内科住院患者 VTE 风险增加显著相关。Khorana 等^[62]报道,化疗前血小板计数增高是肿瘤患者发生 VTE 的独立危险因素,并将其作为 Khorana 风险评估模型的得分项之一^[33]。然而,很多国内外研究指出,并未发现血小板计数与 VTE 发生风险的相关性。

血小板平均体积 (mean platelet volume, MPV) 是衡量血小板大小的指标,能够反

映血小板的功能活化情况。与较小的血小板相比，体积大的血小板能够表达或分泌更高水平的 P-选择素、GP IIb/IIIa、GP Ib、 β -血小板球蛋白、血栓素 A2、血小板因子-4 和三磷酸腺苷，具有更强的反应性和促凝能力^[63-65]。与血小板计数相比，MPV 被认为是更好地反映血小板反应性和炎症状态的血小板参数。Tromsø 研究共纳入 25923 名受试者，进行了平均 10.8 年的随访。研究首次证明高水平 MPV 是 VTE 和无端性 VTE 的危险因素^[63]。在肿瘤患者的相关研究中，高水平 MPV 是 VTE 风险降低的预测因子^[66,67]。

血小板分布宽度 (platelet distribution width, PDW) 反映了血小板体积的离散程度，是另一种反映血小板活化情况的易得指标。对 PDW 预测 VTE 发生风险的相关研究较少。Wang 等^[68]将高 PDW 视为反映血栓前状态和慢性阻塞性肺疾病患者肺栓塞高风险的指标。在一项纳入 198 例接受宫颈癌手术治疗的患者的研究中，低 PDW 水平是 DVT 发生的独立危险因素^[69]。

2.6.1.3 红细胞相关的标志物

红细胞是静脉血栓形成的重要参与者，而不是被动的旁观者。在小鼠模型中降低血栓的红细胞含量可明显降低血栓大小^[70]。在机制上，红细胞通过增加血液黏度、促进血小板向血管内皮边缘化聚集、诱导凝血酶产生和维持血栓稳定等途径促进血栓形成^[24,71]。在整合素的介导作用下，红细胞与血小板或白细胞相互结合，进而整合进入静脉血栓中^[71]。

红细胞参数具有预测 VTE 事件发生的潜在价值。在 Khorana 等^[33]的前瞻性观察性研究中，肿瘤患者化疗前的血红蛋白低水平与 VTE 事件的高风险相关。Tromsø 研究显示，高水平的红细胞计数、血红蛋白和红细胞分布宽度 (red blood cell distribution width, RDW) 是一般人群发生 VTE 的危险因素^[72,73]。Zöller 等^[74]对 27042 人进行了平均 13.8 年的随访。研究结果显示，与具有最低四分位数 RDW 水平的人群相比，具有最高四分位数 RDW 水平的人群发生 VTE 的风险升高 0.74 倍。然而，CATS 结果证明，在肿瘤患者中，RDW、血红蛋白和红细胞计数等红细胞参数与 VTE 风险没有独立相关性^[75]。

2.6.1.4 D-二聚体

D-二聚体是一种代表交联纤维蛋白降解的生物标志物，能够有效预测肿瘤患者 VTE 发生和 VTE 复发的风险^[76,77]。CATS 结果^[78]报道，在调整了年龄、性别、手术、

化疗、放疗和凝血酶原片段 F 1 + 2 等因素后,高水平 D-二聚体是肿瘤患者发生 VTE 的独立危险因素。在 CATS 的纵向亚组研究中,发生 VTE 的患者的 D-二聚体水平每月增加 34%,未发生 VTE 的患者的 D-二聚体水平基本保持稳定,提示动态监测 D-二聚体水平的变化幅度具有预测 VTE 发生的潜在价值^[79]。然而,D-二聚体水平也会受到肿瘤、年龄、炎症、妊娠、肝损伤等因素的影响,因此需要在肿瘤患者中进行更多的研究以确定 D-二聚体临床应用时的最佳截止值^[3,80]。

2.6.1.5 炎症标志物

炎症反应可能是 VTE 发生的原因与结果,一些研究认为炎症标志物能够预测 VTE 的发生或对 PE 患者进行危险分层。c 反应蛋白 (c-reactive protein, CRP) 是能够提示感染和炎症性疾病的快速反应指标。一项纳入 1560 例中国晚期 NSCLC 患者的研究^[81]证明,高水平 CRP 是 VTE 发生的独立危险因素。CATS 研究^[82]报道,以 75 百分位数为截止值,高 CRP 水平患者的 1 年 VTE 发生率为 11.7%,显著高于低 CRP 水平患者 4.9% 的 VTE 发生率。然而,在对其他混杂因素进行调整后,CRP 不是 VTE 发生的独立危险因素,但对肿瘤患者的生存预后具有很好的预测价值。一些研究报道,IL-1、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子- α 等炎症因子能够促进 TF 表达、刺激血小板生成和诱导纤维蛋白原产生,与 VTE 的发生相关^[19,83]。

2.6.2 对 VTE 发生具有潜在预测价值的新型炎症参数

2.6.2.1 平均血小板体积与血小板计数比值 (mean platelet volume/platelet count, MPV/P)

血小板参数 MPV 和血小板计数被报道与炎症和 VTE 发生相关。因为 MPV 与血小板计数呈负相关关系,可以合理推测两个指标的比值 MPV/P 能够放大指示趋势,具有优于单个指标的评估价值。作为一种新型炎症参数,MPV/P 能够预测心肌梗死和肿瘤患者的生存预后^[84-87]。在韩国人群中,DVT 患者的 MPV/P 显著升高,这可能提示着体内存在凝血激活和高炎症状态^[88]。MPV/P 具有诊断或预测 VTE 发生的潜在价值。然而,在 Tural 等^[89]的研究中,DVT 患者和对照组静脉不全患者的 MPV/P 水平没有统计学差异。另一项研究^[90]报道,MPV/P 与肺动脉收缩压、右心室内径呈正相关,右心室

功能不全的 PE 患者具有更高的 MPV 和 MPV/P 水平。MPV/P 被认为具有对急性 PE 进行风险分层的潜在评估能力。

2.6.2.2 血小板与淋巴细胞比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)

血小板是使炎症反应、免疫活动和血栓形成相互联系的关键细胞^[25]。淋巴细胞计数减少与炎症程度强和健康状况差有关。PLR 定义为血小板计数与淋巴细胞计数的比值，是整合了两种炎症细胞指标的新型参数，被视为反映体内炎症状态的标志物。PLR 被广泛用于评估恶性肿瘤患者的预后情况，近年来，PLR 与血栓事件的相互关系逐渐成为研究的热点。

在门诊肿瘤患者中，PLR>260 是 Khorana 中危评分患者发生 VTE 的独立预测因子。将 PLR 指标与 VTE 风险评估模型相结合或许能够提高 VTE 风险分层的区分效率^[91]。在一项纳入 101 例接受手术治疗的口腔癌患者的研究中^[92]，术前 PLR>187.4 的患者比术前 PLR 水平较低的患者发生 DVT 的风险增加大约 12.74 倍。在接受手术的胰腺导管腺癌和头颈癌患者队列中，术前高水平 PLR 是术后 VTE 事件的独立危险因素^[93,94]。然而，在 706 例新诊断或复发的淋巴瘤患者中，发生 VTE 的患者的 PLR 水平明显较高，但 PLR 不是 VTE 事件的独立预测因素^[95]。CATS 数据显示，没有发现 PLR 对 VTE 发生的预测价值，各项研究结果的不同可能与研究对象特征和选取的 PLR 截止值的差异相关^[96]。PLR 对肿瘤患者发生 VTE 的诊断和预测价值仍需进一步研究。

2.6.2.3 平均血小板体积与淋巴细胞比值 (mean platelet volume-to-lymphocyte ratio, MPVLR)

与血小板计数相比，血小板体积参数能够更好地反映血小板的功能活化状态。在 2016 年，Hudzik 等^[97]将 PLR 中的血小板计数替换为 MPV 开发出新的炎症参数 MPVLR。在接受经皮冠状动脉介入治疗的发生 ST 段抬高型心肌梗死的糖尿病患者中，MPVLR 升高的患者具有更差的血管造影特征，提示可能存在更大的血栓负担。研究结果显示，高水平 MPVLR 是患者 PCI 术后院内死亡和长期死亡的独立危险因素，MPVLR 对患者长期死亡率的预测价值明显优于 PLR。在另一项研究中^[98]，DVT 患者的 MPVLR 明显高于对照组，MPVLR 被认为是评估静脉血栓发生的有前景的炎症参数。

2.6.2.4 红细胞分布宽度与血小板计数比值 (red cell distribution width-to-platelet ratio, RPR) 和血小板与血红蛋白比值 (platelet-to-hemoglobin ratio, PHR)

RPR 由 RDW 和血小板计数两个指标组成, 是反映炎症状态和微循环障碍情况的新的炎症参数, 被逐渐用于进行胰腺炎^[99]、肝硬化^[100]、心血管疾病^[101,102]、乳腺癌^[103]、脓毒症^[104]等疾病的诊断或预后分析。在一项包括 639 例 PE 患者的回顾性研究中^[105], 大面积 PE 患者的 RPR 水平明显低于其他危险分层的 PE 患者。与次大面积 PE 患者相比, 低 RPR 是大面积 PE 患者的独立危险因素, 对 PE 患者具有一定的危险分层能力 (ROC 曲线下面积= 0.719)。

PHR 被报道可以作为冠状动脉疾病和心力衰竭患者的预后标志物^[106-108], 这可能与炎症反应、血小板活化和组织缺氧促进心血管疾病进展相关。高血小板计数和低血红蛋白水平是 VTE 事件发生的危险因素。Ozbeyaz 等^[109]证明高水平 PHR 是大面积 PE 的独立预测因子和院内/1 个月总死亡率的潜在预测指标。该研究结果提示, 与单一指标血小板计数或血红蛋白水平相比, PHR 具有更高的特异性和敏感性。目前没有 RPR 和 PHR 与 VTE 发生风险相关性的研究报道。

2.6.2.5 全身免疫炎症指数 (systemic immune-inflammation index, SII)

SII 是一种体现整体免疫炎症状态的新参数, 由中性粒细胞计数、血小板计数和淋巴细胞计数三个指标构成。SII 能够同时显示三种炎症细胞参与或反映的炎症反应、血栓形成和应激状态, 已被证明与感染性疾病、心血管疾病、恶性肿瘤和脑静脉窦血栓的诊断或预后相关^[110-113]。最近的研究提示, SII 对 VTE 事件的发生具有预测和诊断价值^[114-116]。Mureşan 等^[117]报道, 入院时较高水平的 SII 是 COVID-19 感染患者发生 VTE 和院内死亡的较强预测因子。在胃肠道恶性肿瘤患者中, 具有高水平 SII 的患者发生 VTE 的风险更高, SII 是 VTE 发生的独立危险因素^[118]。一项纳入 369 例肺癌患者的回顾性研究^[119]显示, $SII > 851.51 \times 10^9/L$ 的肺癌患者发生 VTE 的风险是 $SII \leq 851.51 \times 10^9/L$ 的患者的 3.36 倍。Gok 等^[120]报告, SII 是大面积 PE 的独立预测因子, 与 PE 的危险程度分层相关。SII 对 VTE 的诊断、分层和患者预后的评估价值仍需要进行进一步的探究。

2.6.2.6 多重炎症指数 (multi-inflammatory index, MII)

MIII 的计算方法为： $CRP \times \text{血小板计数} \div \text{淋巴细胞计数}$ 。在临床研究 ITACa 试验 (NCT01878422) [121] 中， $MIII \geq 1424$ 是转移性结直肠癌患者无进展生存期和 OS 的独立危险因素，提示这种复合炎症指标在与炎症反应相关的疾病中具有巨大的风险评估潜力。Boyuk 等 [122] 报道，与非大面积 PE 患者相比，大面积 PE 患者具有更高水平的 MII、中性粒细胞与淋巴细胞比值、D-二聚体、CRP、肺动脉压和肌钙蛋白 T，MIII 对 PE 患者具有较强的危险分层能力 (ROC 曲线下面积=0.811)。快速诊断 PE 和明确严重程度将有助于降低 PE 患者的死亡率，简单、易得、廉价的 MII 有望在静脉血栓评估方面展现更大的临床应用价值。

2.7 总结与展望

VTE 是一种严重影响肺癌患者生活质量和长期生存的常见并发症。对 VTE 事件的及时诊断和规范治疗是进一步提高患者抗肿瘤疗效的重要策略。然而，目前尚无专门适用于肿瘤患者的 VTE 验前概率评估模型，及时分辨 VTE 发生风险较高的肺癌患者存在一定的困难。开发简单易得的血栓筛查标志物，建立适用于肿瘤患者的预测效能更高的风险评估模型，提高肺癌相关 VTE 事件的及时确诊率已成为亟待解决的临床问题。在血栓管理方面，规范的抗凝治疗是 VTE 治疗的基石。如何增加患者的 VTE 防治意识和依从性、降低长期抗凝的出血风险和提高患者的生存获益是未来的重要研究方向。

第 3 章 研究设计与方法

3.1 研究设计

本研究是一项单中心的观察性研究。回顾性收集 2017 年 3 月至 2021 年 9 月于吉林大学第一医院肿瘤中心肿瘤科住院接受治疗的肺癌患者的临床资料。

3.2 纳入与排除标准

3.2.1 纳入标准:

- (1) 经细胞学或组织学病理确诊为肺癌;
- (2) 年龄 ≥ 18 岁;
- (3) 无严重肝肾功能异常或骨髓造血功能异常;
- (4) 接受过至少一次静脉超声检查或肺动脉 CT 血管成像检查。

3.2.2 排除标准:

- (1) 既往或目前合并其他类型的恶性肿瘤;
- (2) 合并血液系统疾病或自身免疫性疾病的患者;
- (3) 采集临床资料时发生严重的细菌、病毒或真菌感染;
- (4) 持续使用维生素 K 拮抗剂或低分子肝素进行抗凝;进行激素或免疫抑制剂治疗;
- (5) 静脉血栓栓塞症可能与车祸、骨折等其他诱因相关;
- (6) 临床资料不完整。

3.3 研究方法

根据是否发生 VTE 将入组的肺癌患者分为 VTE 组和非 VTE 组。通过电子病历系统采集 VTE 组患者确诊 VTE 时的临床资料和非 VTE 组患者第一次进行静脉超声检查或肺动脉 CT 血管成像检查时的临床资料。收集的一般临床信息包括:年龄、性别、身

高、体重、吸烟史、合并基础疾病（高血压、糖尿病、肝炎和肝硬化）、肿瘤分期、肿瘤病理类型、驱动基因突变检测结果和既往接受的抗肿瘤治疗资料。收集的检验检查资料包括：血小板计数、MPV、PDW、白细胞计数、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、嗜酸性粒细胞绝对值、嗜碱性粒细胞绝对值、红细胞计数、血红蛋白、平均红细胞体积、RDW、白蛋白、胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、纤维蛋白原、D-二聚体、纤维蛋白(原)降解产物(fibrin degradation product, FDP)、CRP、静脉超声检查和肺动脉 CT 血管成像检查结果。

3.4 相关定义及随访方法

3.4.1 总生存期

总生存期（overall survival, OS）是指从首次确诊肿瘤的时间开始至死亡或随访截止的时间。

3.4.2 计算公式

$$\text{身体质量指数 (body mass index, BMI)} = \frac{\text{体重(kg)}}{\text{身高(m)} \times \text{身高(m)}} \dots\dots\dots (3.1)$$

$$\text{MPVLR} = \frac{\text{MPV}}{\text{淋巴细胞绝对值}} \dots\dots\dots (3.2)$$

$$\text{RPR} = \frac{\text{RDW}}{\text{血小板计数}} \dots\dots\dots (3.3)$$

$$\text{PHR} = \frac{\text{血小板计数}}{\text{血红蛋白}} \dots\dots\dots (3.4)$$

$$\text{SII} = \frac{\text{中性粒细胞绝对值} \times \text{血小板计数}}{\text{淋巴细胞绝对值}} \dots\dots\dots (3.5)$$

$$\text{MII} = \frac{\text{CRP} \times \text{血小板计数}}{\text{淋巴细胞绝对值}} \dots\dots\dots (3.6)$$

3.4.3 随访方法

对入组患者进行定期电话随访直至患者死亡或随访截止时间。本研究的随访截止时间为 2022 年 12 月 31 日。随访的主要内容为患者的生存情况、抗肿瘤治疗情况、是否发生 VTE、血栓的转归情况和血栓治疗情况。

3.5 统计学方法

应用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验方法进行组间比较;非正态分布的计量资料用中位数(下四分位数,上四分位数) $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验方法进行组间比较;计数资料用例数和构成比表示,采用卡方检验或 Fisher 精确检验进行组间比较。采用多因素 Logistic 回归方法分析肺癌患者合并 VTE 的独立影响因素。根据受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析或四分位数法获得计量资料的最佳截止值。应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,生存资料的组间比较采用 Log Rank 检验。采用单因素和多因素 COX 回归分析肺癌患者 OS 的独立影响因素。所有报告的 P 值均为双尾,且 $P<0.05$ 被视为具有统计学意义。

第4章 结 果

4.1 肺癌患者的临床特征

根据纳入和排除标准，在 823 例肺癌患者中，最终纳入 768 例患者进行分析，具体入组情况如图 4.1 所示。肺癌患者的临床资料情况详见表 4.1。患者的中位年龄为 61 岁，中位 BMI 为 23.15 kg/m²。男性患者 503 例，女性患者 265 例。高血压是最常见的合并基础疾病，共 162 例患者合并高血压，占总人数的 21.1%。445 例患者无吸烟史，308 例患者有吸烟史。在吸烟人群中，78.2% ($n=241$) 的患者吸烟指数 ≥ 400 ，21.8% ($n=67$) 的患者吸烟指数 < 400 。本研究共纳入 248 例 SCLC 患者和 520 例 NSCLC 患者，其中肺腺癌 302 例，鳞癌 168 例，神经内分泌癌 28 例，混合型 13 例，其他类型 1 例。共有 145 例患者存在驱动基因突变阳性，其中 100 例患者发生 EGFR 突变。关于肿瘤分期，40.8% ($n=313$) 的患者处于 IV 期。截止到患者进行血栓筛查相关的影像学检查时，分别有 140 例和 69 例患者接受了手术和化疗。入组患者的实验室检验及复合炎症指标的结果详见表 4.1。

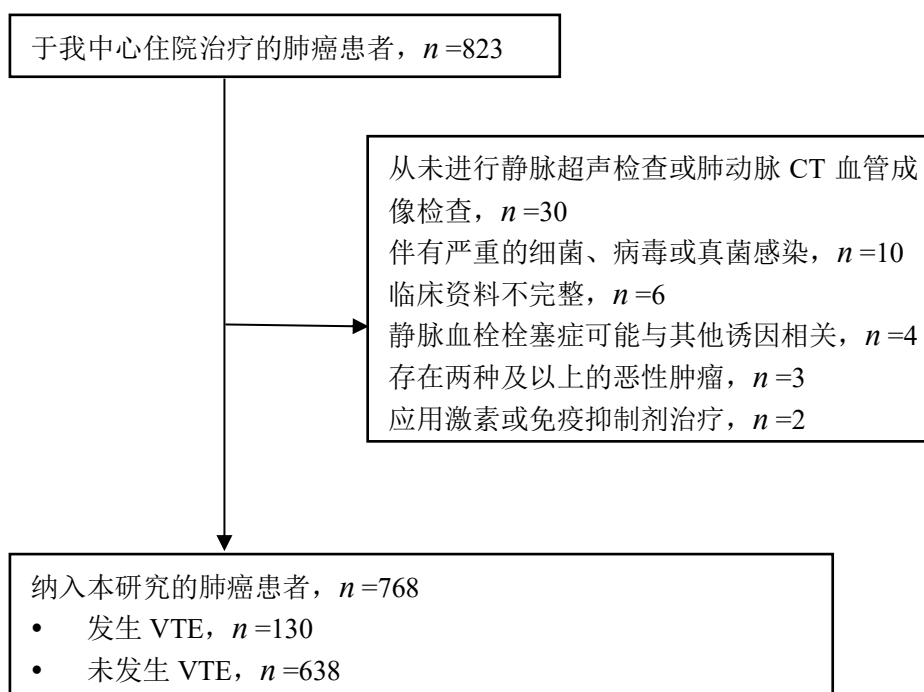


图 4.1 肺癌患者的入组情况

表 4.1 肺癌患者的临床资料

总体特征	<i>n</i> (%) / <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅) (N=768)
基本特征	
年龄, 岁	61(54, 66)
男性	503(65.5)
BMI, kg/m ²	23.15(21.15, 25.44)
合并基础疾病	
糖尿病	88(11.5)
高血压	162(21.1)
肝炎	21(2.7)
肝硬化	3(0.4)
吸烟史	
吸烟指数 ≥ 800	136(17.7)
400 ≤ 吸烟指数 < 800	105(13.7)
0 < 吸烟指数 < 400	67(8.7)
不吸烟	445(57.9)
不详	15(2.0)
肿瘤类型	
NSCLC	520(67.7)
SCLC	248(32.3)
肿瘤分期	
I 期	72(9.4)
II 期	63(8.2)
III 期	300(39.1)
IV 期	313(40.8)
无法分期	20(2.6)
肿瘤病理类型	
腺癌	302(39.3)
鳞癌	168(21.9)

续表:

总体特征	<i>n</i> (%) / <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅) (<i>N</i> =768)
神经内分泌癌	28(3.6)
混合型	13(1.7)
其他类型	12(1.6)
SCLC	245(31.9)
肿瘤基因突变	
EGFR 突变	100(13.0)
ALK 突变	16(2.1)
KRAS 突变	14(1.8)
其他突变	22(2.9)
肿瘤治疗方式	
手术	140(18.2)
化疗	69(9.0)
实验室指标	
血小板计数, ×10 ⁹ /L	246(203, 302)
MPV, fL	10.0(9.6, 11.0)
PDW, %	11.4(10.2, 12.7)
白细胞计数, ×10 ⁹ /L	6.52(5.44, 7.98)
中性粒细胞绝对值, ×10 ⁹ /L	4.11(3.13, 5.40)
淋巴细胞绝对值, ×10 ⁹ /L	1.66(1.31, 2.04)
嗜酸性粒细胞绝对值, ×10 ⁹ /L	0.12(0.06, 0.22)
嗜碱性粒细胞绝对值, ×10 ⁹ /L	0.03(0.02, 0.04)
红细胞计数, ×10 ¹² /L	4.57(4.22, 4.91)
血红蛋白, g/L	138(126, 148)
平均红细胞体积, fL	90 (87, 93)
RDW, %	12.9(12.4, 13.5)
白蛋白, g/L	39.0(35.9, 41.7)

续表:

总体特征	<i>n</i> (%) / <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅) (<i>N</i> =768)
胆固醇, mmol/L	4.62(3.91, 5.33)
甘油三酯, mmol/L	1.27(0.94, 1.67)
高密度脂蛋白胆固醇, mmol/L	1.14(0.99, 1.33)
低密度脂蛋白胆固醇, mmol/L	2.81(2.31, 3.39)
纤维蛋白原, g/L	3.84(3.20, 4.79)
FDP 升高	141(18.6)
D-二聚体升高	141(18.6)
CRP, mg/L	5.3(3.0, 18.5)
血小板相关的新型炎症参数	
MPV/P	0.041(0.033, 0.053)
PLR	151.72(114.08, 198.37)
MPVLR	6.16(4.98, 7.87)
RPR	0.053(0.043, 0.065)
PHR	1.75(1.45, 2.25)
SII	624.99(414.95, 974.84)
MII	813.34(403.87, 3289.33)

4.2 肺癌患者合并 VTE 事件的临床特点

本研究共纳入 768 例肺癌患者, 共 130 例患者 (16.9%) 确诊 VTE。其中 78 例患者在入组时发现 VTE, 52 例患者在随访期间确诊 VTE。入组患者的 VTE 累积发生率曲线如图 4.2 所示。确诊肿瘤后 30 天、90 天和 180 天内 VTE 的累积发生率分别为 11.1%、13.7%和 15.8%。

在 130 例肺癌合并 VTE 事件中, 113 例发生下肢 DVT, 10 例发生上肢 DVT, 3 例发生肺栓塞, 1 例发生上肢 DVT 合并下肢 DVT, 2 例发生下肢 DVT 合并肺栓塞, 1 例发生上肢 DVT 合并肺栓塞 (如图 4.3 所示)。在发生下肢 DVT 的 113 例患者中, 包括肌间静脉血栓 86 例 (76.1%) 和血管内深静脉血栓 27 例 (23.9%)。

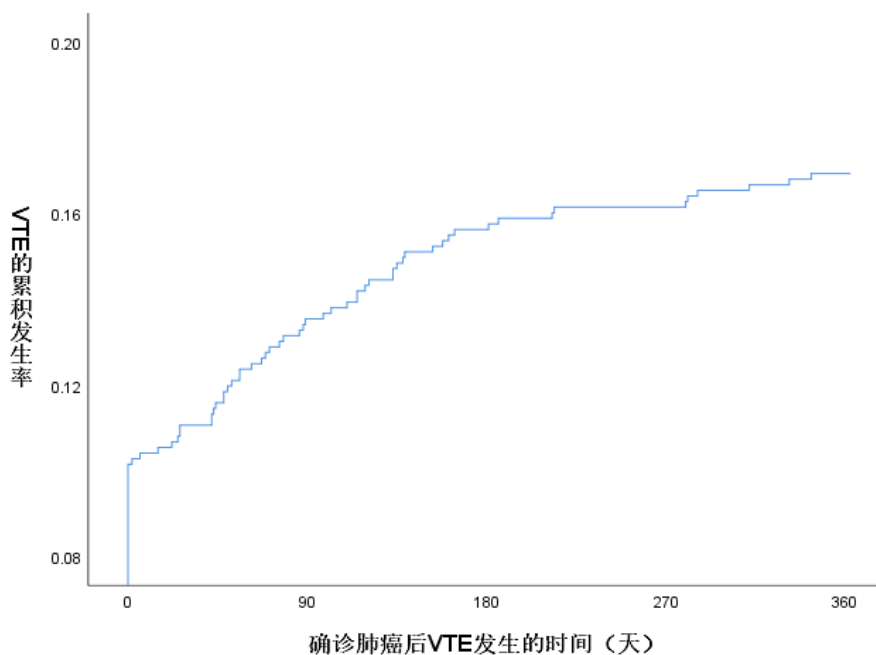


图 4.2 肺癌患者的 VTE 累积发生率

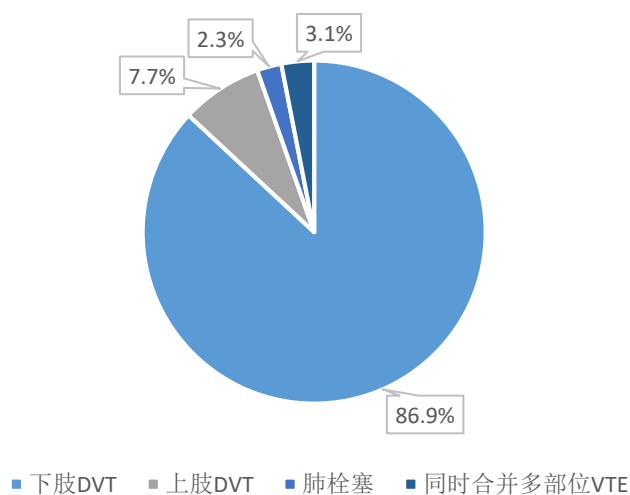


图 4.3 肺癌患者发生 VTE 的部位分布情况

4.3 肺癌相关 VTE 的特征

4.3.1 肺癌相关 VTE 的一般临床特征

4.3.1.1 患者资料

本研究共纳入 768 例肺癌患者，包括 130 例确诊 VTE 的患者和 638 例未发生 VTE

的患者。如表 4.2 所示，女性肺癌患者的 VTE 发生率为 22.6% (60/265)，男性肺癌患者的 VTE 发生率为 13.9% (70/503)，差异存在统计学意义 ($P=0.002$)。VTE 组和非 VTE 组患者的年龄、BMI、糖尿病、高血压、肝炎、肝硬化、吸烟史和是否存在血栓相关症状情况的差异没有统计学意义。

表 4.2 肺癌患者临床特征与合并 VTE 的差异性分析

患者因素	VTE 组 n (%)	非 VTE 组 n (%)	χ^2	P
年龄 ≥ 65 岁			1.354	0.245
是	45(19.3)	188(80.7)		
否	85(15.9)	450(84.1)		
性别			9.396	0.002
男性	70(13.9)	433(86.1)		
女性	60(22.6)	205(77.4)		
BMI ≥ 25 kg/m ²			0.261	0.609
是	36(15.9)	191(84.1)		
否	94(17.4)	447(82.6)		
糖尿病			0.073	0.787
是	14(15.9)	74(84.1)		
否	116(17.1)	564(82.9)		
高血压			0.139	0.710
是	29(17.9)	133(82.1)		
否	101(16.7)	505(83.3)		
肝炎			0.387	0.534
是	2(9.5)	19(90.5)		
否	128(17.1)	619(82.9)		
肝硬化			—	0.427
是	1(33.3)	2(66.7)		
否	129(16.9)	636(83.1)		

续表:

患者因素	VTE 组 <i>n</i> (%)	非 VTE 组 <i>n</i> (%)	χ^2	<i>P</i>
吸烟史			0.830	0.362
是	50(15.5)	273(84.5)		
否	80(18.0)	365(82.0)		
存在血栓症状			2.173	0.140
是	19(22.6)	65(77.4)		
否	111(16.2)	573(83.8)		

4.3.1.2 肿瘤病理类型

如表 4.3 所示, NSCLC 患者的 VTE 发生率为 19.6% (102/520), 明显高于 SCLC 患者 11.3% (28/248) 的 VTE 发生率, 组间差异具有统计学意义 ($P=0.004$)。在不同组织学类型的肺癌患者中, 腺癌患者、鳞癌患者和 SCLC 患者的 VTE 发生率分别为 21.9% (66/302)、15.5% (26/168) 和 11.4% (28/245), 差异具有统计学意义 ($P=0.005$)。采用 α 分割法进行两两组间比较。腺癌患者与 SCLC 患者的 VTE 发生率存在统计学差异 ($\chi^2_{\text{腺癌与 SCLC}}=10.331, P=0.001$), 腺癌患者与鳞癌患者 ($\chi^2_{\text{腺癌与鳞癌}}=2.789, P=0.095$)、鳞癌患者与 SCLC 患者 ($\chi^2_{\text{鳞癌与 SCLC}}=1.437, P=0.231$) 的 VTE 发生率的差异没有统计学意义。

表 4.3 肺癌病理类型与合并 VTE 的差异性分析

肿瘤病理类型	VTE 组 <i>n</i> (%)	非 VTE 组 <i>n</i> (%)	χ^2	<i>P</i>
病理类型			8.276	0.004
NSCLC	102(19.6)	418(80.4)		
SCLC	28(11.3)	220(88.7)		
组织学类型			10.796	0.005
腺癌	66(21.9)	236(78.1)		
鳞癌	26(15.5)	142(84.5)		
SCLC	28(11.4)	217(88.6)		

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/628116071002006042>