

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00342

## 老年弥漫性大 B 细胞淋巴瘤静脉血栓形成的危险因素分析

刘 进, 杨建民\*

第二军医大学长海医院血液科, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 探讨老年弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者发生静脉血栓栓塞(VTE)的影响因素。**方法** 选取我院 2003 年 6 月至 2013 年 10 月收治的 142 例老年 DLBCL 患者作为观察对象, 分析性别、体质指数(BMI)、体能评分(ECOG-PS)、肿瘤分期、乳酸脱氢酶水平(LDH)、高血压、糖尿病、血红蛋白水平、白细胞、血小板计数等因素与 VTE 发生的关系, 并分析目前血栓治疗措施的疗效。**结果** 单因素 logistic 回归分析结果显示: PS 评分 $\geq 2$ ( $P=0.027$ )、国际淋巴瘤预后指数(IPI)积分=3~4 分( $P=0.051$ )、3~4 个疗程化疗未达到完全缓解(non-CR,  $P=0.016$ )是影响老年 DLBCL 患者血栓形成的危险因素; 多因素回归分析显示: PS 评分 $\geq 2$ 、3~4 个疗程化疗 non-CR 是影响血栓形成的独立危险因素( $P<0.05$ )。**结论** PS 评分 $\geq 2$ 、3~4 个疗程化疗 non-CR 是影响老年 DLBCL 患者血栓形成的独立危险因素。

**[关键词]** 老年人; 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; 静脉血栓形成

**[中图分类号]** R 733.41 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)03-0342-04

### Risk factors of venous thrombosis in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma

LIU Jin, YANG Jian-min\*

Department of Hematology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To analyze the risk factors of venous thromboembolism (VTE) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** A total of 142 elderly DLBCL patients who were treated in our hospital from Jun. 2003 to Oct. 2013 were included in the present study. The relationship of VTE with gender, body mass index (BMI), physical score (ECOG-PS), tumor stage, lactate dehydrogenase level, hypertension, diabetes, hemoglobin level, white blood cell count, and platelet count were analyzed. The efficacy of current treatment of thrombosis was also analyzed. **Results** Univariate analysis showed that PS score $\geq 2$  ( $P=0.027$ ), IPI points=3-4 ( $P=0.051$ ), and non-CR after 3-4 cycles of chemotherapy ( $P=0.016$ ) were risk factors for thrombosis in elderly DLBCL patients; multivariate analysis displayed that PS score $\geq 2$  and non-CR after 3-4 cycles of chemotherapy were independent risk factors for thrombosis ( $P<0.05$ ). **Conclusion** PS score  $\geq 2$  and non-CR after 3-4 cycles of chemotherapy are the independent risk factors for thrombosis in elderly DLBCL patients.

**[Key words]** aged; diffuse large B-cell lymphoma; venous thrombosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(3): 342-345]

静脉血栓栓塞(VTE)是恶性肿瘤患者常见并发症<sup>[1]</sup>, 包括深静脉血栓形成(DVT)及肺栓塞(PE), 是肿瘤患者第二致死病因。肿瘤患者发生 VTE 的风险是非肿瘤患者的 3 倍<sup>[2]</sup>。国外数据表明, 淋巴瘤患者 VTE 发生的风险较高, 达 5%~17%<sup>[3-4]</sup>, 但目前缺乏国内相关文献数据。因此, 本研究回顾性分析了本院既往老年弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的临床资料, 试图探讨国人 VTE 发生的高危因素, 为国人淋巴瘤患者 VTE 的临床防治

提供依据。

### 1 资料和方法

1.1 一般资料 选取我院 2003 年 6 月至 2013 年 10 月收治的 142 例临床资料完整的老年 DLBCL 患者作为观察对象。按 WHO 规定, 我国年龄 $>60$  岁为老年人。所有患者均符合 DLBCL 的诊断标准(WHO 分型), 不包括中枢神经系统淋巴瘤或低度恶性淋巴瘤转化而来的 DLBCL。其中男 74 例, 女

**[收稿日期]** 2014-08-18 **[接受日期]** 2015-01-04

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81172249)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81172249)。

**[作者简介]** 刘 进, 硕士生。E-mail: 1198513412@qq.com

\* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-31161281, E-mail: yang3401@yahoo.com

68例,年龄61~81岁,中位年龄68岁,所有患者均无血栓史。深静脉血栓诊断均由超声证实。142例患者中14例发生VTE,患者主要症状包括:沿深静脉系统分布的局部压痛,局部肿胀,凹陷性水肿等。14例患者中12例接受低分子肝素皮下注射抗凝治疗,并辅以改善微循环治疗。1例患者有活动胃肠道淋巴瘤出血病变,1例有严重的血小板减少。每周复查D-二聚体、凝血指标及彩色多普勒血流显像了解患肢血栓大小、侧支循环建立、血流恢复再通情况。

1.2 观察指标 探讨患者性别、体质指数(BMI)、体能评分(ECOG-PS)、肿瘤分期、乳酸脱氢酶水平、高血压、糖尿病、B症状(包括发热、盗汗或消瘦)、近期大型手术、中心静脉导管(CVC)置入、白细胞大于 $11 \times 10^9/L$ 、血红蛋白(Hb) $<100 g/L$ 、血小板计数 $\geq 350 \times 10^9/L$ <sup>[5]</sup>、国际淋巴瘤预后指数(IPI)积分、3~4个疗程化疗是否达完全缓解(CR)与血栓形成的关系。

1.3 统计学处理 采用SPSS 18.0软件进行统计分析,先采用单因素logistic回归分析进行VTE危险因素初筛。除了化疗疗效及CVC放置,其余危险因素的相关数据资料均收集于患者首次诊断入院时。CVC于化疗期间置入至少1次则纳入计数标准,在血栓发生后或化疗完成后第1次置入均不能纳入计数。将单因素分析结果中有统计学意义的变量纳入多因素logistic回归分析模型。检验水准( $\alpha$ )均为0.05。

## 2 结果

2.1 患者基线资料 14例(9.86%)患者发生VTE,其中9例发生于下肢,4例发生于上肢,1例发生于颈部。12例接受低分子肝素治疗患者症状明显好转,未发现血栓直接致死及抗凝出血致死患者。11例患者血栓发生于肿瘤确诊前3个月至确诊后6个月。

2.2 单因素分析结果 分析结果(表1、表2)表明:PS评分 $\geq 2$ 分、3~4个疗程化疗未完全缓解(non-CR)、IPI积分3~4分增加了血栓形成风险。由于IPI积分与PS、LDH紧密相关,不纳入多因素回归分析。最终将单因素有统计学意义的变量PS评分、CR纳入多因素回归分析,以上述变量为自变量,血栓与否为因变量进行多因素logistic回归分析。

2.3 多因素分析结果 多因素分析结果(表3)表明:PS评分 $\geq 2$ 分、3~4个疗程化疗 non-CR是影响血栓形成的独立危险因素( $P < 0.05$ )。

表1 患者临床资料

组别	VTE(+)	VTE(-)	总数	n(%)
性别				
男	6(42.9)	68(53.1)	74(52.1)	
女	8(57.1)	60(46.9)	68(47.9)	
BMI( $kg \cdot m^{-2}$ )				
<25	10(71.4)	106(82.8)	116(81.7)	
$\geq 25$	4(28.6)	22(17.2)	26(18.3)	
分期				
I~II期	2(14.3)	40(31.3)	42(29.6)	
III~IV期	12(85.7)	88(68.7)	100(70.4)	
PS评分				
<2分	2(14.3)	62(48.4)	64(45.1)	
$\geq 2$ 分	12(85.7)	66(51.6)	78(54.9)	
高血压				
有	6(42.9)	48(37.5)	54(38.0)	
无	8(57.1)	80(62.5)	88(62.0)	
糖尿病				
有	5(35.7)	56(43.8)	61(43.0)	
无	9(64.3)	72(56.2)	81(67.0)	
CVC置入				
有	5(35.9)	48(37.5)	53(37.3)	
无	9(64.1)	80(62.5)	89(62.7)	
近期大型手术				
有	2(14.3)	12(9.4)	14(9.9)	
无	12(85.7)	116(90.6)	128(90.1)	
B症状				
有	4(28.6)	40(31.3)	44(31.0)	
无	10(71.4)	88(68.7)	98(69.0)	
3~4个疗程化疗CR				
有	6(42.9)	96(75.0)	102(71.8)	
无	8(57.1)	32(25.0)	40(28.1)	
LDH				
正常	2(14.3)	40(31.3)	42(29.6)	
升高	12(85.7)	88(68.7)	100(70.4)	
IPI积分				
1~2分	1(7.1)	48(37.5)	49(34.5)	
3~4分	13(92.9)	80(62.6)	93(65.5)	
WBC计数				
$\leq 11 \times 10^9/L$	10(71.4)	88(68.8)	98(69.0)	
$> 11 \times 10^9/L$	4(28.6)	40(31.2)	44(31.0)	
Hb				
$\geq 100 g/L$	6(42.9)	60(46.9)	66(46.5)	
$< 100 g/L$	8(57.1)	68(53.1)	76(53.5)	
PLT计数				
$< 350 \times 10^9/L$	10(71.4)	106(82.8)	116(81.7)	
$\geq 350 \times 10^9/L$	4(28.6)	22(17.2)	26(18.3)	

CVC:中心静脉导管;BMI:体质指数;Hb:血红蛋白;WBC:白细胞;PLT:血小板;IPI:国际淋巴瘤预后指数;B症状:包括发热、盗汗或消瘦;LDH:乳酸脱氢酶;CR:完全缓解;PS评分:体能评分;VTE:静脉血栓栓塞

表 2 老年 DLBCL 患者血栓形成高危因素的单因素分析

指标	VTE		P	OR	95% CI	
	无血栓(N=128)	血栓(N=14)			下限	上限
BMI $\geq 25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$	22	4	0.656	1.927	0.554	6.708
性别(男)	48	6	0.695	0.800	0.262	2.445
Ⅲ~Ⅳ期	88	12	0.202	2.727	0.583	12.759
PS评分 $\geq 2$ 分	66	12	0.027	5.636	1.212	26.201
CVC置入	48	5	0.896	0.926	0.293	2.925
高血压	48	6	0.695	1.250	0.409	3.821
糖尿病	36	5	0.553	1.420	0.445	4.525
LDH异常	88	12	0.202	2.727	0.583	12.759
Hb $< 100 \text{ g/L}$	68	8	0.775	1.176	0.386	3.584
PLT $\geq 350 \times 10^9 / \text{L}$	22	4	0.656	1.927	0.554	6.708
WBC $> 11 \times 10^9 / \text{L}$	40	4	0.837	0.880	0.260	2.976
IPI积分=3~4分	80	13	0.051	7.800	0.989	61.517
3~4个疗程化疗 non-CR	32	8	0.016	4.000	1.290	12.402
B症状	40	4	0.837	0.880	0.260	2.976
近期大型手术	12	2	0.562	1.611	0.322	8.065

CVC:中心静脉导管;BMI:体质指数;Hb:血红蛋白;WBC:白细胞;PLT:血小板;IPI:国际淋巴瘤预后指数;B症状:包括发热、盗汗或消瘦;LDH:乳酸脱氢酶;CR:完全缓解;PS评分:体能评分;VTE:静脉血栓栓塞

表 3 老年 DLBCL 患者血栓形成高危因素的多因素分析

因素	Exp(B)	95% CI	Wald 值	P 值
PS评分( $\geq 2$ 分)	10.501	2.021~54.562	7.823	0.005 0
3~4个疗程化疗 non-CR	7.492	2.130~26.354	9.848	0.000 2

PS评分:体能评分;non-CR:未完全缓解

### 3 讨论

本研究中老年弥漫性大 B 细胞淋巴瘤并发 VTE 的发病率是 9.86%,与相关报道<sup>[3-4]</sup>一致。超过一半的患者发生 VTE 的时间在肿瘤确诊前 3 个月至确诊后 6 个月。淋巴瘤患者发生 VTE 的可能因素包括已知的危险因素和肿瘤特异性因素。本研究表明 3~4 个疗程化疗不缓解是影响血栓形成的独立危险因素。恶性肿瘤患者大多存在血液高凝状态、血管壁损伤和血流淤滞状态,但详细机制尚未明确。结果提示积极抗肿瘤治疗是治疗血栓的重要方法。本研究中体能状态差也是影响血栓形成的独立危险因素。体能状态差的患者活动量少,甚至长期

卧床,极易发生 VTE<sup>[6-7]</sup>。长期卧床的恶性肿瘤患者是发生血栓的高危人群,对于此类患者,推荐应给予预防性抗凝治疗<sup>[8]</sup>,提前给予预防性抗凝治疗可能使患者受益。

中心静脉导管(CVC)置入是已知发生 VTE 的危险因素,中心静脉置管患者由于异物对深静脉的持续机械刺激,导致血管内膜发生反应性炎症,损伤血管内皮,诱发血栓形成。经外周插入中心静脉导管者比颈内静脉或锁骨下静脉通路插入者发生 VTE 的风险更大<sup>[9]</sup>。本研究中 CVC 置入 DLBCL 患者发生 VTE 的风险是 9.4%,低于既往报道<sup>[10]</sup>,这可能与本研究患者人群及导管放置方式、放置时间有关。老年患者血管条件相对较差,外周置管相

对困难,颈内静脉或锁骨下静脉置管发生血栓风险相对降低。在血栓治疗方面,12例患者接受低分子肝素抗凝5~7d,并辅以改善微循环治疗,效果明显,且无出血事件发生。结果提示抗凝治疗具有良好的安全性、有效性。但需注意当血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 时,低分子肝素剂量应降低50%,当血小板计数小于 $20 \times 10^9/L$ 时,应暂停低分子肝素的使用<sup>[11]</sup>。当然,本研究样本量较小,且为回顾性研究,相关结论仍有待进一步的大样本前瞻性临床研究证实。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] Khorana A A, Francis C W, CulaKova E, Kuderer N M, Lyman G H. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy[J]. *Thromb Haemost*,2007,5:632-634.
- [2] Sorensen H T, Mellemkjaer L, Olsen J H, Baron J A. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*,2000,343:1846-1850.
- [3] Mohren M, Markmann I, Jentsch-Ullrich K, Koenigsmann M, Lutze G, Franke A. Increased risk of thromboembolism in patients with malignant lymphoma; a single-centre analysis[J]. *Br J Cancer*,2005,92:1349-1351.
- [4] Zhou X, Teegala S, Huen A, Ji Y, Fayad L, Hagemeister F B, et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolic events in lymphoma[J]. *Am J Med*, 2010,123:935-941.
- [5] Khorana A A, Kuderer N M, Culakova E, Lyman G H, Francis C W. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis[J]. *Blood*,2008,111:4902-4907.
- [6] Yamada N, Ota S, Liu Y, Grane M M, Chang C M, Thaker S, et al. Risk factors for nonfatal pulmonary embolism in a Japanese population: A hospital-based case-control study[J]. *Angiology*,2010,61:269-274.
- [7] Anderson F A Jr, Spencer F A. Risk factors for venous thromboembolism[J]. *Circulation*, 2003, 107 (23 Suppl 1): I 9- I 16.
- [8] Bates S M, Greer I A, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. *Chest*,2008,133(6 Suppl):S844S-S886.
- [9] Geerts W H, Bergqvist D, Pineo C F, Heit J A, Samama C M, Lassen M R, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines(8th Edition)[J]. *Chest*,2008,133 (6 Suppl):S381-S453.
- [10] Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S, Lazzari M A, de Gaetano G, Storti S, et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma; a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18018 patients and 1149 events[J]. *Blood*,2010,115:5322-5328.
- [11] Rickles F R, Falanga A, Montesinos P, Sanz M A, Brenner B, Barbui T. Bleeding and thrombosis in acute leukemia; what does the future of therapy look like? [J]. *Thromb Res*, 2007,120(Suppl 2):S99-S106.

[本文编辑] 贾泽军