

## 微血栓形成对非小细胞肺癌患者术后的影响

张秀芹<sup>1\*</sup>, 蔡礼鸣<sup>1</sup>, 黄建安<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> 无锡市第四人民医院(江南大学附属)呼吸内科, 江苏 无锡 214000; <sup>2</sup> 苏州大学附属第一医院呼吸内科, 江苏 苏州 215006)

**[摘要]** 目的:探讨微小血栓形成对非小细胞肺癌手术预后的影响。方法:对 60 例肺癌手术标本进行 HE 染色观察肺细小动脉内微小血栓形成,计数微小血栓形成的血管数目,分析微小血栓形成与肺癌术后预后的关系。结果:60 例肺癌手术患者中,35 例发现微小血栓形成,其中腺癌 28 例,低分化癌 29 例;Ⅰ期 2 例,Ⅱ期 18 例,Ⅲ期 15 例,Ⅰ~Ⅲ期肺癌中有微小血栓形成的血管根数具有显著差异( $P < 0.05$ );微血栓在腺癌及低分化癌中明显,与淋巴结转移、TNM 分期及 5 年生存时间有关( $P < 0.05$ )。结论:肺癌手术患者存在微小血栓,微小血栓的形成不利于肺癌术后的预后。

**[关键词]** 肺癌;微小血栓;预后

**[中图分类号]** R734

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2015)03-401-03

**doi:**10.7655/NYDXBNS20150321

肺癌是世界上癌症死亡的主要原因之一,其中 17% 是新诊断的患者,尽管肺癌的治疗手段多样,包括放射性治疗、化学性药物治疗、靶向药物治疗及免疫治疗,但 5 年生存率仍较低<sup>[1-2]</sup>,其中血液状态是影响肺癌预后的一个重要因素。肺癌易合并血栓性疾病,如肺血栓栓塞(pulmonary thromboembolism, PTE)、静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)等,尤其在肺癌诊断后的前 3 个月发病明显增多<sup>[3-4]</sup>。前期临床研究发现,化疗患者存在易栓状态,肺癌手术患者血栓前状态明显,凝血功能均存在异常<sup>[5-6]</sup>,本研究旨在通过检测肺癌组织微小血栓形成情况,分析与临床病理参数关系,探讨肺癌手术患者微小血栓形成对肺癌预后的影响。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

选取 2006~2008 年无锡市第四人民医院(江南大学附属)接受手术治疗的肺癌患者共 60 例。男 33 例,女 27 例;年龄 52~67 岁,平均 58.1 岁。Ⅰ期 10 例,Ⅱ期 24 例,Ⅲ期 26 例。随机切取肺癌组织,常规病理组织学检查,显微镜下观察肺细小动脉内微小血栓形成情况。所有肺癌组织均需取得患者本人和(或)家属同意。

#### 1.2 方法

##### 1.2.1 常规肺组织切片制作

将肺癌标本浸泡于 10% 福尔马林中,固定 48 h

后捞出,切取肺癌组织,固定 6 h 后经过水洗、脱水、透明、浸蜡、包埋、切片、脱蜡、复水、HE 染色、封片等步骤。最后经 2 位经验丰富的病理科医生阅片。

##### 1.2.2 图像采集和图像分析

采用具有显微显像分析系统的 OLYMPUS BX51 显微镜观察,100 倍视野下随机观察 100 根管壁外径  $< 500 \mu\text{m}$  的微血管,观察微小血栓形成的血管数量。

#### 1.3 统计学方法

采用 SPSS18.0 统计软件,计数资料的组间比较采用  $\chi^2$  检验、行×列  $\chi^2$  检验和确切概率法。计量资料采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述,组间比较采用方差分析。 $P \leq 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HE 染色观察肺癌组织微小血栓形成

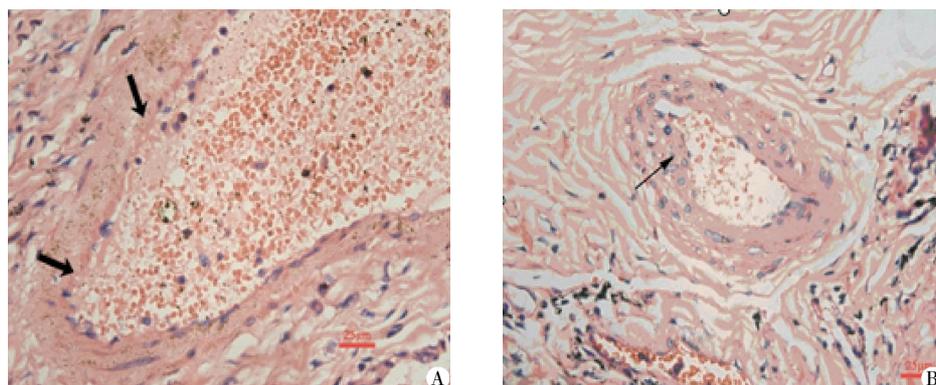
随机在 100 倍视野镜下观察 100 根管壁外径  $< 500 \mu\text{m}$  的微血管。镜下:肺细小动脉内膜破损,纤维素及少量血小板混合的白色血栓附着于血管壁,为血栓头部,随后可见由纤维素和红细胞混合交织而成的颜色较深的血栓体部(图 1)。

### 2.2 微小血栓与临床特征

将 60 例肺癌的病理切片进行 HE 染色,分析 60 例肺癌患者的临床参数指标。分析发现有微小血栓形成和未有血栓形成的患者在年龄、性别、病理组织类型、肿瘤大小方面无明显差异,而与淋巴结转移情况、TNM 分期、5 年生存时间、分化程度及病理组织类型明显相关(表 1),且发现Ⅰ~Ⅲ期肺癌有微小血栓形成的血管根数有明显统计学差异( $P < 0.05$ ,表 2)。

**[基金项目]** 无锡市社会发展科技支撑资助项目(CSE31N1317)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:celery2007.ok@163.com



A:局部血管内膜破损,纤维蛋白丝及少量血小板附壁形成白色血栓(箭头所示);B:其后纤维蛋白丝交织成网,网织大量红细胞,形成红色血栓(箭头所示)。

图1 镜下观察肺癌组织的微小血栓(HE,×40)

表1 肺癌手术患者微小血栓形成例数和临床病理参数的关系

病理参数	例数	微小血栓(例)		P 值
		阴性(n=25)	阳性(n=25)	
年龄				1.000
<60岁	29	11	18	
≥60岁	31	14	17	
性别				1.000
男	33	14	19	
女	27	11	16	
组织类型				0.010
腺癌	40	12	28	
鳞癌	20	13	7	
组织分化程度				0.020
中~高分化	15	14	6	
低分化	45	11	29	
肿瘤大小				0.570
≤5 cm	31	14	17	
>5 cm	29	11	18	
淋巴结状况				0.007
N <sub>0</sub>	10	8	2	
N <sub>1</sub>	30	13	17	
N <sub>2</sub>	20	4	16	
TNM 分期				0.012
I	10	8	2	
II	24	6	18	
III	26	11	15	
5年生存时间				0.015
<5年	36	10	25	
≥5年	24	15	10	

### 3 讨论

肺癌患者容易合并血栓性并发症,如肺动脉栓塞、下肢深静脉血栓、盆腔静脉血栓性疾病。本研究发现,接受手术治疗的患者,其癌灶内已有微小血栓形成,且与肺癌的年龄、性别、肿块大小无关,腺癌中有

表2 I~III期肺癌有血栓形成的血管根数比较

分组	微小血栓 阳性(例)	每100根血管中血 栓形成的血管数
I期肺癌(n=10)	2	3.76 ± 1.80
II期肺癌(n=24)	18	6.72 ± 2.15
III期肺癌(n=26)	15	16.13 ± 2.07

微小血栓形成的患者例数明显高于鳞癌,腺癌容易发生转移可能与微小血栓形成有关,而且腺癌容易发生肺动脉栓塞<sup>[7]</sup>,低分化癌中有微小血栓形成的患者例数明显高于分化良好者,有淋巴结转移者高于无淋巴结转移者,且随肺癌 TNM 分期进展,有微小血栓形成的患者例数明显增多,具有显著差异。随访患者5年,在35例具有微小血栓形成的患者中,25例生存时间<5年,10例生存时间≥5年;其次,在随访所有患者中共发现10例出现血栓相关性并发症,其中肺栓塞5例,下肢深静脉血栓3例,盆腔静脉血栓1例,脑栓塞1例。在I~III期肺癌标本中,计数有微小血栓形成的血管数目,III期明显多于I期、II期,可见微小血栓的形成影响着肺癌患者的生存及预后,这与Kadlec等<sup>[8]</sup>研究一致,肺癌患者经历着较高的血栓形成危险。具有微小血栓形成的肺癌患者,其5年生存时间明显短于无微小血栓形成的患者,微小血栓形成影响着肺癌进展及预后。

本课题组前期研究肺癌患者存在易栓状态,具有发生肺血栓栓塞的潜在风险,尤其在接受化疗和手术后,可能跟化疗和手术引起血小板活化、凝血酶活性升高、机体凝血和纤溶平衡的破坏等有关<sup>[3-4]</sup>。肺癌患者血液凝固性增高,这种状态比较利于肺癌生长,故接受手术的肺癌患者更易发生血栓性疾病。预防血栓形成,成为肺癌术后改善患者预后及生存的主要策略之一<sup>[9]</sup>,Crolow等<sup>[10]</sup>对2008年1月~2011年12月确诊的1940例肺癌患者进行回顾性研究,发

现190例患者出现血栓性并发症,其中148例是静脉血栓性并发症,51例是动脉血栓性并发症,98例发生了肺栓塞<sup>[10]</sup>,结合本研究,认为肺癌合并血栓性疾病是一个比较常见的情况,与肺癌的血液凝固性增高有关,尤其当手术和化疗因素存在,该易栓状态更加明显,此次对肺癌手术标本进行微小血栓的临床分析,认为对于接受手术的肺癌患者,其肺内微血管容易形成微血栓,且影响肺癌患者生存及预后,如果及早进行干预性抗凝治疗,如应用低分子肝素等,可减少血栓性并发症,延缓肺癌进展,延长患者的术后生存时间,具有重要的临床意义。

[参考文献]

- [1] Thill PG, Goswami P, Berchem G, et al. Lung cancer statistics in Luxembourg from 1981 to 2008[J]. Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb, 2011, 2(1):43-55
- [2] Jeremic B, Milicic B, Milisavljevic S. Toxicity of concurrent hyper-fractionated radiation therapy and chemotherapy in locally advanced(stage III) non-small cell lung cancer(NSCLC):single institution experience in 600 patients[J]. Clin Transl Oncol, 2012, 14(8):613-618
- [3] Zhang Y, Yang Y, Chen W, et al. Prevalence and associations of venous thrombo-embolism in patients with newly diagnosed lung cancer [J]. Chest, 2014, 146 (3):650-658
- [4] Kyriazi V, Theodoulou E. Assessing the risk and prognosis of thrombotic complications in cancer patients [J]. Arch Pathol Lab Med, 2013, 137(9):1286-1295
- [5] 张秀芹, 倪松石. 肺癌患者血栓前状态的诊断研究[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2010, 30(8):1190-1193
- [6] 张秀芹, 倪松石. 血栓标志物 vWF、GMP-140、TpP、Hcy 对肺癌诊断的研究[J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(10):1433-1435
- [7] 李娜, 王燕. 23例肺癌并发肺栓塞的临床分析[J]. 中国肺癌杂志, 2014, 17(3):254-259
- [8] Kadlec B, Skrickova J, Merta Z, et al. The incidence and predictors of thromboembolic events in patients with lung cancer[J]. Scientific World J, 2014, 2014(1):12570
- [9] Christensen TD, Vad H, Pedersen S, et al. Venous thrombo-embolism in patients undergoing operations for lung cancer;a systematic review [J]. Ann Thorac Surg, 2014, 97(2):394-400
- [10] Crolow C, Samulowski M, Blum T, et al. Frequency of thromboembolic complications in patients with lung cancer[J]. Pneumologie, 2013, 67(8):442-447

[收稿日期]2014-09-04

## 《南京医科大学学报(自然科学版)》荣获首届 江苏省新闻出版政府奖

由中共江苏省委宣传部、江苏省新闻出版(版权)局、江苏省财政厅、江苏省人力资源和社会保障厅共同主办的首届江苏省新闻出版政府奖评选表彰结果公布,经评审委员会评审和评选工作领导小组审定,并经过严格的指标评定,《南京医科大学学报(自然科学版)》荣获江苏省新闻出版政府奖报刊提名奖。该奖项中报刊奖期刊类20种,报刊提名奖期刊类14种。江苏省共有441种期刊出版,此次仅有34种期刊获此殊荣。