

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.14.015

急性白血病合并深静脉血栓 5 例报道并文献复习

胡成琳¹,曾翰庆²,罗云^{2△},娄世锋²

(1. 重庆市中医院肿瘤血液科 400011;2. 重庆医科大学附属第二医院血液科 400010)

[摘要] **目的** 分析急性白血病合并深静脉血栓患者的临床特点,加深对此合并症的认识。**方法** 回顾分析重庆医科大学附属第二医院血液科连续收治急性白血病患者临床资料,调查深静脉血栓发生情况,并复习国外相关文献。**结果** 该科于 2011 年 7 月至 2014 年 3 月间共收治急性白血病患者 116 例,其中急性髓细胞白血病 85 例,急性淋巴细胞白血病 31 例;共有 5 例患者发生深静脉血栓,占 4.31%(5/116)。5 例患者中急性早幼粒细胞白血病 3 例,急性淋巴细胞白血病 2 例。**结论** 急性早幼粒细胞白血病患者深静脉血栓发生率相对较高,如有相应症状应及时诊治。

[关键词] 血栓形成;急性白血病;并发症

[中图分类号] R733.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2015)14-1911-02

Acute leukemia complicating deep venous thrombosis:5 cases report and literature review

Hu Chenglin¹,Zeng Hanqing²,Luo Yun^{2△},Lou Shifeng²

(1. Tumor Department of Hematology,Chongqing City Hospital of Traditional Chinese Medicine,Chongqing 400011,China;
2. Department of Hematology,Second Affiliated Hospital,Chongqing Medical University,Chongqing 400010,China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical characteristics,diagnosis and treatment of acute leukemia complicating deep venous thrombosis(DVT) to deepen the cognition on this complication. **Methods** The clinical data of consecutive patients with acute leukemia were performed the retrospective analysis. The occurrence situation of deep venous thrombosis was investigated and the a-broad related literatures were reviewed. **Results** A total of 116 cases of acute leukemia in our department from July 2011 to March 2014 were treated,in which 85 cases were acute myeloid leukemia and 31 cases were acute lymphoblastic leukemia;5 cases developed DVT with the proportion of 4.31%(5/116). Of these cases,3 cases were acute promyelocytic leukemia and 2 cases were acute lymphoblastic leukemia. **Conclusion** The occurrence rate of DVT in the patients with acute promyelocytic leukemia is relatively higher,if the patients have the corresponding symptom,timely diagnosis and treatment should be conducted.

[Key words] thrombosis;acute leukemia;complication

深静脉血栓形成(deep venous thrombosis,DVT)是实体肿瘤常见并发症之一,近年来的研究表明急性白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等血液肿瘤并发血栓的发生率可能与实体肿瘤相似甚至更高^[1-2]。目前我国尚未见多中心、大规模的临床资料报道,绝大多数研究来自于西方国家。因此分析统计重庆医科大学附属第二医院血液科近 2 年来诊治的急性白血病患者发生 DVT 情况,并复习相关文献以提高认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 7 月至 2014 年 3 月所有在重庆医科大学附属第二医院血液科住院,经过骨髓形态学、流式细胞仪免疫分析及染色体和融合基因明确诊断的急性白血病患者 116 例,其中男 63 例,女 53 例,年龄 13~84 岁,中位年龄 56 岁。

1.2 方法

1.2.1 DVT 诊断标准 患者住院期间及出院后院外随访期间出现单侧肢体肿胀、疼痛;或出现头痛、视物障碍、恶心等中枢神经系统症状;经过血管超声或脑血管 MRI 证实。

1.2.2 观察指标 不同类型急性白血病 DVT 的发生率,患者发生 DVT 的部位及其他临床特征和治疗效果。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行统计分析,计数资料用率表示,率的比较用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结 果

116 例患者中急性髓细胞白血病(AML)85 例(73.28%),急性淋巴细胞白血病(ALL)31 例(26.72%),AML 中以 M₂ 型最多见,占 51.76%(44/85),ALL 中 B-ALL 最多见,占 67.74%(21/31),具体临床资料见表 1。

表 1 患者临床特征

病种	患者数	患者年龄(岁)	性别(男/女)
AML			
M ₀	2	54.0(24~84)	2/0
M ₁	1	23	1/0
M ₂	44	56.5(14~79)	21/23
M ₃	8	47.0(16~68)	6/2
M ₄	9	60.0(15~76)	6/3
M ₅	10	66.5(52~79)	5/5
M ₆	7	60.0(29~69)	6/1
M ₇	4	54.5(35~81)	1/3
ALL			
T/NK-ALL	10	49.5(19~60)	5/5
B-ALL	21	44.0(14~74)	10/11

表 2 DVT 患者临床资料

患者 编号	年龄 (岁)	男	诊断	发生时间	WBC、PLT、 D-二聚体	部位	临床表现	治疗	后果
1	60	男	AML-M ₃	维持 治疗期	3.05×10 ⁹ /L、 140×10 ⁹ /L、 0.1 mg/L	右上肢肘 V、 锁骨下 V	肢体肿胀	尿激酶、 低分子肝素	症状消失， 血栓部分再通
2	56	男	ALL-Pro-B	巩固化学治 疗间歇期	19.63×10 ⁹ /L、 235×10 ⁹ /L、 7.5 mg/L	右下肢股 V、 腘 V、胫前 V	肢体肿胀	尿激酶、低分子 肝素、华法林	症状消失， 部分再通
3	44	女	AML-M ₃	诱导化学 治疗期	1.42×10 ⁹ /L、 38×10 ⁹ /L、 1.3 mg/L	左上肢贵要 V	肢体肿胀	低分子肝素	症状消失， 部分再通
4	74	女	ALL-Com-B	初诊	49.29×10 ⁹ /L、 212×10 ⁹ /L、 1.3 mg/L	左下肢股 V、腘 V、 肌间 V、胫后 V	肢体肿胀、 局部包块	低分子肝素、 华法林	症状消失， 部分再通
5	35	女	AML-M ₃	维持治疗 间歇期	5.19×10 ⁹ /L、 206×10 ⁹ /L、 0.1 mg/L	颅内静脉窦	头痛、视物 模糊、恶心	低分子肝素	症状消失， 血栓溶解

住院期间共 5 例患者出现 DVT,比例为 4.31%(5/116),其中急性早幼粒细胞白血病 3 例,急性 B 淋巴细胞白血病 2 例;M₃ 相比较其他非 M₃ 的 AML DVT 发生比例显著升高($\chi^2=29.931,P=0.001$);急性 B-ALL 相比急性 T/NK 细胞白血病差异无统计学意义($\chi^2=1.018,P=0.313$);有 3 例患者 D-二聚体升高,2 例白细胞升高;具体临床资料见表 2,典型彩色多普勒图片见图 1(患者 1,锁骨下静脉血栓形成)。

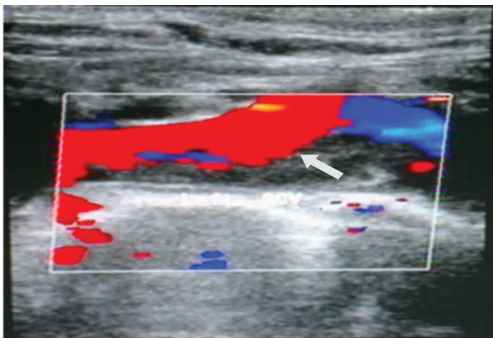


图 1 锁骨下静脉血栓形成(患者 1,箭头所指)

3 讨 论

急性白血病中大部分的患者发生 DVT 时间在诊断后 3 个月内。国外学者对 AML 患者多因素分析显示,女性,年龄在 25~60 岁,是发生 DVT 的高危因素;但在 ALL 中研究结论相反,男性患者多于女性^[3]。相比其他类型 AML,即急性早幼粒细胞白血病(M₃)患者是否更易产生 DVT,目前仍有争议。多数研究认为 M₃ 患者更易形成 DVT,如最近以色列 Grisariu 等^[4]研究发现 M₃ 发生中心静脉导管相关的 DVT 高达 32.0%,其他类型的 ALL 和 AML 只有 6.4%和 4.0%。但 Ku 等^[5]回顾分析 337 例 M₃ 患者发生 DVT 比例为 3.6%,其他的 AML 发生 DVT 为 5.2%。Rashidi 等^[6]通过文献复习指出 DVT 发生的时间 80%在 M₃ 的诱导治疗前或治疗中。本研究 5 例患者中有 3 例均为 M₃ 患者,统计分析显示 M₃ 相比 AML DVT 发生率有差异;有 1 例发生在诱导治疗期,2 例发生在维

持治疗期。

急性白血病并发血栓形成的机制复杂,主要包括白血病细胞产生的一些肿瘤促凝物质(CP)、组织因子(TF)等,能激活体内的凝血系统;白血病细胞胞体大、可塑性小,易在血管内淤滞并增加血液黏度。治疗药物如大剂量糖皮质激素、门冬酰胺酶、甲氨蝶呤等,都有导致血栓形成的不良反应。另外患者长期卧床,放置深静脉导管均为 DVT 的诱因^[7]。本研究中有 2 例 M₃ 患者血栓均是外周植入中心静脉导管(PICC)后 1 个月内发生在导管侧上肢,估计 DVT 应与导管植入相关。另外作者发现 1 例 ALL 发生下肢 DVT 时合并严重肺部感染、高热、卧床时间较长。因炎症反应可以激活凝血系统,下调抗凝系统,抑制纤维蛋白降解,估计此患者 DVT 与感染、卧床有关。

DVT 严重影响患者的康复,可能使白血病化学治疗延迟,同时如血栓脱落,容易引起肺栓塞,造成患者猝死。DVT 的临床表现中,以单侧肢体肿胀、疼痛最常见,如发生在颅内静脉窦,则会出现头痛等神经系统症状^[8]。本研究中患者出现症状与文献报道相似,患者均通过彩色多普勒和磁共振证实。

由于急性白血病患者常有凝血功能障碍和 PLT 减少易并发出血,针对血栓的溶栓或抗凝治疗存在一定的风险。急性白血病患者深静脉置管术后是否需要预防 DVT 目前学术上尚无定论;意大利 Del Principe 等^[9]回顾分析了 71 例 AML 患者共进行 106 次化学治疗前 CVC 置管,其中 47 例次在置管后和拔管后 1 周给予 100 IU/kg 伊诺肝素预防 DVT,59 例次未予以预防;经过 Cox 多元回归分析结果发现预防组和非预防组血栓的发生差异无统计学意义,同时与 PICC 或锁骨下静脉置管(SCV)也无关,而置管处局部的感染和败血症是血栓形成的独立危险因素。上述研究表明加强对急性白血病局部和全身感染的防治对于 DVT 的预防也有益。目前临床指南针对 DVT 治疗常用药物仍是以抗凝治疗为主,尤其是低分子肝素和维生素 K 拮抗剂^[10]。本研究 5 例患者血栓形成后均给予低分子量肝素为主的抗凝治疗,所有患者症状(下转第 1915 页)

妊娠,目前尚无明确的循证医学证据,终止妊娠的时机和方法要结合孕周、病情及治疗效果等因素,按照个体化的原则而制订方案,一般认为终止妊娠的时间在孕 36~38 周较好,可以得到良好的母儿预后,分娩方式首选剖宫产,因为勉强的阴道分娩会加重胎儿缺氧,甚至死亡的风险^[4]。ICP 对妊娠结局影响较大,目前,ICP 尚无明确病因,病理生理过程认识较局限,对于 ICP 的治疗,方案中主要包括了保肝、利胆、促成熟等治疗,且无一种药物能治愈 ICP。本研究提示以 TNF- α 为代表的炎症因子参与了 ICP,所以对于 ICP 的病理生理过程、病因研究、药物治疗是重要的研究方向,主要侧重于对胎儿影响小、作用更有效的药物,能够从病因包括 TNF- α 等炎症因子作为作用靶点的药物可能会有良好的应用前景。

参考文献

[1] Kurzbuch AR, Momjian A, Nicoucar K, et al. Extreme sensitivity of hearing to decreases of ICP in MeniSre's disease[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2009, 151(8): 1005-1008.

[2] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南[J]. *中华妇产科杂志*, 2011, 46(5): 391-395.

[3] 林安平, 严小丽, 王琳, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症早产与自发性早产临床结局的对比分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2011, 27(10): 775-777.

[4] Lee RH, Kwok KM, Ingles S, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Am J Perinatol*, 2008, 25(6): 341-345.

[5] Savonius H, Riikonen S, Gylling H, et al. Pregnancy out-

come with intrahepatic cholestasis[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000, 79(4): 323-325.

[6] Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy[J]. *JAMA*, 2005, 294(21): 2751-2757.

[7] Hardikar W, Kansal S, Elferink RP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: When should you look further? [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(9): 1126-1129.

[8] Paternoster DM, Fabris F, Palù G, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002, 81(2): 99-103.

[9] Eloranta ML, Heinonen S, Mononen T, et al. Risk of obstetric cholestasis in sisters of index patients [J]. *Clin Genet*, 2001, 60(1): 42-45.

[10] Muehlenberg K, Wiedmann K, Keppeler H, et al. Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy and chain-like choledocholithiasis in a female patient with stop codon in the ABDC4-gene of the hepatobiliary phospholipid transporter[J]. *Gastroenterol*, 2008, 46(1): 48-53.

[11] Mazhar SB, Rahim F, Furukh T. Fetomaternal outcome in triplet pregnancy[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2008, 18(4): 217-221.

[12] Wanggren K, Sparre LS, Wramsby H. Severe jaundice in early IVF pregnancy[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004, 112(2): 228-229.

[13] Barth A, Rost M, Kindt A, et al. Serum bile acid profile in women during pregnancy and childbed[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2005, 113(7): 372-375.

(收稿日期:2014-12-08 修回日期:2015-02-28)

(上接第 1912 页)

都有好转,未见出血,表明低分子量肝素对于血液肿瘤并发血栓形成者疗效确切。本研究样本量较小,需继续增加样本或多中心合作进一步研究。

参考文献

[1] Dutia M, White RH, Wun T. Risk assessment models for cancer-associated venous thromboembolism[J]. *Cancer*, 2012, 118(14): 3468-3476.

[2] Elice F, Rodeghiero F. Hematologic malignancies and thrombosis[J]. *Thromb Res*, 2012, 129(3): 360-366.

[3] Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(29): 4848-4857.

[4] Grisariu S, Spectre G, Kalish Y, et al. Increased risk of central venous catheter-associated thrombosis in acute promyelocytic leukemia: a single-institution experience [J]. *Eur J Haematol*, 2013, 90(5): 397-403.

[5] Ku GH, White RH, Chew HK, et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival[J]. *Blood*, 2009, 113(17):

3911-3917.

[6] Rashidi A, Silverberg ML, Conkling PR, et al. Thrombosis in acute promyelocytic leukemia[J]. *Thromb Res*, 2013, 131(4): 281-289.

[7] Chopra V, Anand S, Hickner A, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2013, 382(9889): 311-325.

[8] Amer MH. Cancer-associated thrombosis: clinical presentation and survival[J]. *Cancer Manag Res*, 2013, 5: 165-178.

[9] Del Principe MI, Buccisano F, Maurillo L, et al. Infections increase the risk of central venous catheter-related thrombosis in adult acute myeloid leukemia[J]. *Thromb Res*, 2013, 132(5): 511-514.

[10] Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(1): 56-70.

(收稿日期:2014-12-28 修回日期:2015-03-25)