

## 加速康复外科与静脉血栓的研究进展

张敏, 黄炯强(广州医科大学附属第一医院胃肠外科, 广东 广州, 510120)

**【摘要】** 静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)是腹部手术常见的并发症之一,尤其是在腹部和盆腔的恶性肿瘤手术后发生率较高。如何在加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念指导下减少腹部肿瘤手术后VET并发症的发生显得尤为重要。本文现就其相关研究进行综述,旨在与同行分享ERAS应用时有效减少VET发生的经验及进展。

**【关键词】** 腹部肿瘤; 静脉血栓栓塞; 深静脉血栓栓塞; 肺栓塞; 加速康复外科

**Advanced progresses in enhanced recovery after surgery and prevention of postoperative venous thrombosis** ZHANG Min, HUANG Jiong-qiang (The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangdong Guangzhou, 510120)

Corresponding author: HUANG Jiong-qiang, E-mail: 13711132687@163.com

**【Abstract】** Venous thromboembolism (VTE) is one of the common postoperative complications after malignant tumor resection. Particularly, The incidence of VTE is enormously high in the abdominal and pelvic surgery for malignant tumors. How to reduce the incidence of VET complications after abdominal oncologic surgery under the guidance of enhanced recovery after operation (ERAS) is essential. This literature review will introduce the advanced progresses in this field by sharing its related research and optimal experience.

**【Key words】** Abdominal tumor; Venous thromboembolism; Deep venous thromboembolism; Pulmonary embolism; Enhanced recovery after surgery

恶性肿瘤多可产生凝血酶和促凝细胞因子以协助肿瘤细胞的附着<sup>[1]</sup>,同时还可以压迫周围的血管,使瘤体周围血管壁损伤且伴随血液滞留。这些因素都能够加重恶性肿瘤患者的高凝状态,因而静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)是腹部和盆腔恶性肿瘤手术后常见的并发症之一。VTE主要包括深静脉血栓栓塞(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)。相对于其他良性疾病患者,恶性肿瘤患者术后并发VET的风险增加一倍,同时发生致命性PE的风险增加三倍<sup>[2]</sup>。研究表明:在没有接受血栓预防性治疗的结直肠癌患者中,术后DVT事件的发生率大约为30%,致死性PE事件的发生率约为1%<sup>[3-4]</sup>。由此可见,VTE在腹部肿瘤手术后并不罕见,该并发症也极大影响了加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)的实施与疗效。同时,应用ERAS的围手术管理理念指导临床工作也可以减少VET的发生<sup>[5]</sup>。深入研究腹部肿瘤手术并发VET的相关危险因素和VET的诊断率有助于为腹部肿瘤并发VET的防治提供新的思路,本文就其相关研究进行综述,旨在与同行分享ERAS应用时有效减少VET发生的经验及研究进展。

### 1 腹部肿瘤患者并发VET的相关危险因素

VET的危险因素众多,主要有长期卧床、制动、外科手

术、创伤、心脏疾病及糖尿病等内科严重疾病和肥胖症等。最新研究发现,腹部肿瘤患者VET的发生还与以下因素有关:

1.1 腹部肿瘤患者并发VET的潜在肿瘤标志物 腹部肿瘤尤其结直肠癌恶性肿瘤患者并发VTE的敏感肿瘤标志物现在仍然未明确。Awkar<sup>[6]</sup>等收集了2001年1月至2011年12月间在两所社区医院接收的31例VET阳性与67例VTE阴性的结直肠癌患者,再分别对其肿瘤标志物CEA、CA 19-9及CA 125进行回顾性分析。结果表明CEA水平是唯一与VTE发生呈显著正相关的肿瘤标志物。尽管VTE阳性患者中CA 19-9和CA 125平均水平也高于VTE阴性患者,但其升高水平与VTE发生未有显著相关性。因此,CEA的升高可以作为肿瘤患者术后并发VTE的危险因素,对于CEA水平明显升高的结直肠癌患者应主动预防VTE发生。

1.2 腹腔镜与开腹术式术后并发VET的差异 近年来,腹腔镜在腹部手术中的应用越来越广泛,其优势在于手术创伤小,术后疼痛轻,术后总体并发症发生率低,术后恢复快<sup>[7]</sup>。但也有报道指出:腹腔镜手术的学习曲线长,初学者术中操作时间往较长,术中气腹压增加,加之头低脚高的体位(Trendelenburg体位)可使下肢血液回流受阻,从而增加了术后VET的形成<sup>[8]</sup>。傅卫等<sup>[9]</sup>回顾性收集了1989年1月至2010年5月间2606例结直肠癌患者进行Meta分析后发现:与开放手术相比,腹腔镜手术不增加术后DVT发生的风险。同时,Stamos<sup>[10]</sup>等统计了接受结直肠癌手术的

116029例患者的VET发生情况,结果表明:开腹手术与腹腔镜手术相比有更高的VET发生风险。不过,结直肠癌手术术式与术后VTE之间是没有独立联系的。因此,我们倾向于认为开腹手术比腹腔镜手术更易导致腹部肿瘤患者术后发生VET,这可能与开腹手术患者下床活动较晚、恢复较慢、并发症增加等因素有关。然而,这方面的研究未来尚需要更多的临床数据进行论证。

**1.3 肿瘤分期对腹部恶性肿瘤患者并发VET的影响** 对于腹部恶性肿瘤患者,VET形成是由肿瘤患者血管内高凝状态诱发的,而高凝状态会随着肿瘤进展而不断加重最终导致VET发生<sup>[11-12]</sup>。罗明尧<sup>[13]</sup>等的研究表明:肿瘤的分期与VET事件有直接的相关性。韩国学者Yang<sup>[14]</sup>等人对3654例接受结直肠癌手术的患者进行了连续性观察,研究发现:癌症晚期患者有更高的VTE风险。而Lee<sup>[15]</sup>等对2006例亚洲结直肠癌患者的研究中也提示:尽管没有出现转移的结直肠癌患者术后并发VTE的可能性低于西方人,但转移性结直肠癌患者的VTE发生率与西方人很相似,且高级别肿瘤是结直肠癌患者并发VTE最重要的风险因素。

**1.4 其他因素** 近期,有研究提示术中输注红细胞可能会提高腹部手术后VET的发生率。Xenos<sup>[16]</sup>等分析了21943例接受结直肠癌手术的患者,结果提示:术中输注红细胞的患者会增加结直肠癌患者术后VET的发生率,并强调应严格把握输血指征。Holmes<sup>[17]</sup>等在172例转移性结直肠癌(mCRC)患者的研究中证实:KRAS基因突变与mCRC患者术后VTE风险增加有直接的联系,肿瘤遗传基因图谱可能是癌症患者血栓形成的一个新的重要危险因素。Stamos等<sup>[10]</sup>对116029例结直肠癌患者的研究表明:术后VET事件的高风险因素还包括:黑人或非洲裔美国人种族、年龄>70岁、急诊入院、麻醉时间>150分钟、更高的ASA评分、肥胖、低白蛋白血症、播散性癌症、类固醇使用等。同时,研究还指出溃疡性结肠炎合并mCRC患者术后VET的风险更高。Yu<sup>[14]</sup>等对3654例接受结直肠癌手术的患者研究发现:VTE的危险因素包括VTE病史、合并心血管疾病、术后并发症、晚期癌症分期和术后卧床时间过长。

## 2 腹部恶性肿瘤患者并发VTE的诊断

对于腹部恶性肿瘤患者而言,PE的诊断滞后于DVT。因此,诊断DVT的同时应该注意其后续并发症,如PE、复发性深静脉血栓栓塞、血栓后综合征以及死亡。怀疑DVT的患者通常会出现下肢肿胀、疼痛、发红和皮肤温度升高。但是仅仅依靠临床症状,即使再有经验的医生也很难确诊DVT。DVT的诊断需进一步的实验室检查和影像学检查。

**实验室检查:**在急性DVT患者中,D-二聚体(交联的纤维蛋白的降解产物)的水平通常升高。D-二聚体测定阴性意味着血栓形成不发生,因此在排除DVT的诊断中有很大的作用。然而,D-二聚体测定阳性也应该注意排除其他疾病,因为在各种非血栓性疾病(如肝脏疾病、炎症性疾病、恶性肿瘤、妊娠以及手术、创伤后等)中D-二聚体水平

也可能升高<sup>[18]</sup>。

**影像学诊断:**目前应用于临床的主要检查为静脉造影(准确性高,目前仍是诊断下肢DVT的金标准。但由于创伤大,逐步被超声检查代替)、彩色多普勒超声检查(DVT诊断的首选方法)、CT静脉成像、核磁静脉成像等。关于腹部恶性肿瘤患者并发VTE的诊断时间,Stamos<sup>[9]</sup>等对接受结直肠癌手术的116029例患者的研究发现:多数VTE事件发生在术后第一周,DVT与PE的诊断率分别为36.5%和43.8%。同时,在出院后随访的几周内,VTE事件的发生率仍然很高。Xenos<sup>[19]</sup>等对21943例结直肠癌患者的研究提示:术后30天DVT的发生率为1.4%,29%的患者在出院后被确诊。术后30天PE的发生率为0.8%,33%的患者在出院后并确诊,而同时合并DVT/PE的发生率为2.0%。实际上,有相当部分没有症状的DVT(80%通过超声发现)患者未被及时诊断,这应引起我们的高度重视,对诊断为无症状的DVT患者,也应给予抗凝治疗,以避免其发展至有症状的DVT,甚至是PE等高危血栓并发症。

## 3 腹部恶性肿瘤患者并发VET的预防可行性

尽管腹部恶性肿瘤患者术后有较高的VTE风险,但是患者是否需要预防,以及延长抗凝的预防时间能否得到更大的获益等问题仍存在争议。有研究指出:在接受恶性肿瘤手术的患者中,在围手术期进行药物血栓预防可使术后并发VTE的风险降低80%<sup>[20]</sup>。美国临床肿瘤学会在2007年关于VTE预防和治疗的临床实践指南中提出:排除治疗的禁忌症,建议所有接受恶性疾病外科手术的患者于术前7~10天开始使用低剂量普通肝素、低分子肝素或磺达肝癸钠预防血栓<sup>[21]</sup>。然而,Gearhart<sup>[22]</sup>等对615例结直肠癌手术患者的研究发现:在所有被确诊的VTE患者中,92%的患者在术后已使用了适当的预防措施。据此推论VTE并不是真正可以预防的。

那么,延长预防时间是否能让患者得到更大获益呢?目前,腹部恶性肿瘤患者术后7~10天联合机械性和药物化学性方式进行VTE预防得到一级循证医学证据支持。但支持出院后延长预防的数据仍然缺乏。Sammour<sup>[23]</sup>等的研究表明:结直肠癌术后,延长VTE的预防时间只能降低无症状VTE的发病率,对于有症状VTE进行延长预防时间并不能减少血栓相关性死亡。

## 4 ERAS理念对预防VET的重要性

1999年,丹麦麻醉医生Henrik Kehlet发现开腹乙状结肠切除术后给予有效镇痛能显著加快病人术后恢复,并于2001年率先提出快速康复外科(fast track surgery,FTS)的概念。该理念后被广泛推广而换了一个更易理解的名词——ERAS,特指采用一系列经循证医学证实有效的围手术期优化措施减少外科应激、加快术后康复。在当代外科学领域,加速康复外科理念广泛应用于临床实践,该理念在术前、术中及术后应用各种已被证实有效的方法以减

少手术及其他治疗处理措施所引起的应激反应,从而减少并发症,起到加速患者术后康复的终极目的。有研究表明:腹部手术患者运用 ERAS 以后 VET 的发生率下降。然而,目前对实施 ERAS 腹部手术的 VET 高危患者是否需要延长抗凝治疗还存在争议<sup>[24]</sup>。在围手术期采取一系列预防 VET 的措施、同时做到早期诊断和治疗 VET,也可以促进患者早日康复,上述原则也符合 ERAS 理念。

## 5 ERAS 背景下围手术期 VET 预防和治疗的指导性意见

(1)术前全面评估患者可能发生 VET 的危险因素,如减少围手术期输血事件等。

(2)基本预防措施:①手术操作轻巧、精细,避免损伤静脉内膜;②规范使用止血带;③术后抬高患肢,防止深静脉回流障碍;④对患者进行预防静脉血栓知识教育,鼓励患者勤翻身、早期功能锻炼、下床活动以及做深呼吸及咳嗽动作;⑤术中和术后适度补液,避免脱水而增加血液黏度。

(3)物理预防措施:足底静脉泵(VFP)、间歇充气加压装置(IPC)和梯度压力弹力袜(GCS)均利用机械原理促使下肢静脉血流加速,避免血液滞留,降低术后下肢 DVT 发病率,与药物预防联合应用的预防效果更佳。

(4)药物治疗:对中高危的患者手术前 12 小时开始预防性抗血栓治疗,推荐使用低分子肝素 7-14 天或直至出院。

(5)积极治疗已发生的 VTE。

## 6 小结与展望

上述研究基本证实腹部恶性肿瘤患者是术后并发 VTE 的高危病人群体。我们要重视对腹部恶性肿瘤手术后 VET 的相关危险因素的评估,提高诊断和预防 VET 的能力,从而减少术后 VET 的发生。然而,这方面的研究目前在国内开展尚少,仍需要大型的前瞻性随机对照试验来进一步评估我国腹部恶性肿瘤患者的 VTE 风险,并确定在 ERAS 理念下最佳的预防措施,为减少 VET 的发生提供科学依据。

## 参考文献

- [1] Heimmöller E, Weinel RJ, Heidtmann HH, et al. Studies on tumor-cell-induced platelet aggregation in human lung cancer cell lines [J]. *Cancer Res Clin Oncol*, 1996, 122 (12):735-744.
- [2] Rasmussen Ms. Preventing thromboembolic complication in cancer patients after surgery: a role for prolonged thromboprophylaxis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2002, 28(3):141-144.
- [3] Lee AY. Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer[J]. *Thromb Res*, 2003, 110(4):167-172.
- [4] 石建平, 赵梦华, 刘吉祥. 癌症患者静脉血栓栓塞症的预防进展[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2012, 20(9):1431.
- [5] 段丹, 宁宇, 李佩芳, 等. 加速康复外科下骨科患者围手术期深静脉血栓形成的预防及管理新进展 [J]. *华西医学*, 2017, 32(09):1358-1361.
- [6] Awkar N, Amireh S, Rai S, et al. Association between Level of Tumor Markers and Development of VTE in Patients with Pancreatic, Colorectal and Ovarian Ca: Retrospective Case- Control Study in Two Community Hospitals. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24 (2):283-287.
- [7] Nguyen NT, Owings JT, Gosselin R, et al. Systemic coagulation and fibrinolysis after laparoscopic and open gastric bypass [J]. *Archi Surg*, 2001, 136(8):909-916.
- [8] Nguyen NT, Wolfe BM. The physiologic effects of pneumoperitoneum in the morbidly obese [J]. *Ann Surg*, 2005, 241(2):219-226.
- [9] 吴晖, 王冠, 王栋, 等. 腹腔镜结直肠癌术后下肢深静脉血栓的 meta 分析 [J]. *中国微创外科杂志*, 2011, 11(2):130-134.
- [10] Moghadamyeghaneh ZI, Hanna MH, Carmichael JC, et al. A nationwide analysis of postoperative deep vein thrombosis and pulmonary embolism in colon and rectal surgery [J]. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18(12):2169-2177.
- [11] Johnson MJ, Walker ID, Sproule MW, et al. Abnormal coagulation and deep venous thrombosis in patients with advanced cancer [J]. *Clin Lab Haematol*, 1999, 21(1):51-54.
- [12] 刘凤林, 张太平. 中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南 [J]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2016, 8(02):57-62.
- [13] 罗明尧, 舒畅, 周晓. 恶性肿瘤、化学治疗与静脉血栓栓塞性疾病的关系研究进展 [J]. *肿瘤药学*, 2011, 1(3):162-165.
- [14] Yang SS, Yu CS, Yoon YS, et al. Symptomatic venous thromboembolism in Asian colorectal cancer surgery patients [J]. *World J Surg*, 2011, 35(4):881-887.
- [15] Choi S, Lee KW, Bang SM, et al. Different characteristics and prognostic impact of deep-vein thrombosis/pulmonary embolism and intraabdominal venous thrombosis in colorectal cancer patients [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(6):1084-1094.
- [16] Xenos ES, Vargas HD, Davenport DL. Association of blood transfusion and venous thromboembolism after colorectal cancer resection [J]. *Thromb Res*, 2012, 129(5):568-572.
- [17] Ades S, Kumar S, Alam M, et al. Tumor oncogene (KRAS) status and risk of venous thrombosis in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(6):998-1003.
- [18] Min SK, Kim YH, Joh JH, et al. Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: Korean Practice Guidelines [J]. *Vasc Specialist Int*, 2016, 32(3):77-104.
- [19] Davenport DL, Vargas HD, Kasten MW, et al. Timing and perioperative risk factors for in-hospital and post-discharge venous thromboembolism after colorectal cancer resection [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2012, 18(6):569-575.
- [20] Akl EA, Labedi N, Terrenato I, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for perioperative thrombo-

- prophylaxis in patients with cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 9(11):CD009447.
- [21] Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(34):5490-5505.
- [22] Monn MF, Haut ER, Lau BD, et al. Is venous thromboembolism in colorectal surgery patients preventable or inevitable? One institution's experience [J]. J Am Coll Surg, 2013, 216(3):395-401.
- [23] Sammour T, Chandra R, Moore JW, et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis after colorectal cancer surgery: the current state of the evidence [J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 42(1):27-32.
- [24] Moffatt-Bruce SD, Hilligoss B, Gonsenhausner I. ERAS: Safety checklists, antibiotics, and VTE prophylaxis [J]. J Surg Oncol, 2017, 116(5):601-607.

(收稿日期:2018-05-08)

·读者·作者·编者·

## MDT 病例讨论栏目征稿

多学科综合治疗协作组(MDT)诊治模式符合精准医学和个体化治疗的准则,目前已经发展成为消化肿瘤诊治的一种主流模式。现代消化道肿瘤的诊治需要外科、肿瘤内科、放疗科、化疗科、病理科、影像科等多学科专业团队的紧密合作。为此,本刊特意开辟了“MDT 病例讨论”栏目,旨在倡导和推广这一临床诊疗模式,提高消化肿瘤的诊治水平,真正实现精准化和个体化医疗。本刊中 MDT 讨论文章等同论著发表,现向开展 MDT 诊疗的单位广泛征稿,欢迎大家踊跃投稿。