

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.22.010

低分子肝素引起肿瘤患者血小板减少的影响因素分析*

诸逸菲,王 纯,严 俊,马维娜[△]

上海健康医学院附属嘉定区中心医院,上海 201800

摘要:目的 探讨低分子肝素引起肿瘤患者血小板减少的影响因素。方法 对上海健康医学院附属嘉定区中心医院 173 例联用低分子肝素治疗的肿瘤患者进行分析。根据患者是否出现血小板减少,分为血小板减少组和血小板正常组,收集并比较两组的临床资料。结果 173 例患者中,血小板减少组 128 例,血小板正常组 45 例,两组间低分子肝素给药总剂量及低分子肝素给药>10 d 的患者比例比较,差异有统计学意义($P<0.05$),不同低分子肝素给药疗程的患者,其血小板减少发生率的差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 低分子肝素给药总剂量及给药疗程是联用低分子肝素治疗的肿瘤患者发生血小板减少的影响因素,临床用药时应注意低分子肝素给药的总剂量及疗程,以提高治疗的安全性。

关键词:肿瘤; 低分子肝素; 血小板减少; 剂量; 疗程

中图法分类号:R730.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)22-3250-04

Analysis on influencing factors of thrombocytopenia induced by low molecular weight heparin in tumor patients*

ZHU Yifei, WANG Chun, YAN Jun, MA Weina[△]

Affiliated Jiading District Central Hospital, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201800, China

Abstract: **Objective** To investigate the influencing factors of thrombocytopenia induced by low molecular weight heparin in tumor patients. **Methods** A total of 173 tumor patients treated with low molecular weight heparin in Jiading District Central Hospital affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences were analyzed. According to whether the patients appeared thrombocytopenia, the patients were divided into the thrombocytopenia group and platelet normal group. The clinical data were collected and compared between the two groups. **Results** Among 173 cases, there were 128 cases in the thrombocytopenia group and 45 cases in the platelet normal group. The total dose of low molecular weight heparin and the proportion of the patients with low molecular weight heparin administration >10 d had statistically significant difference between the two groups ($P<0.05$). There was statistical significance in the incidence rate of thrombocytopenia among the patients with different courses of low molecular weight heparin administration ($P<0.05$). **Conclusion** The total dose and administration course of low molecular weight heparin are the influencing factors for thrombocytopenia occurrence in the tumor patients with low molecular weight heparin. Clinical medication should pay more attention to the total dose and treatment course of low molecular weight heparin in clinical medication to improve the safety of treatment.

Key words: tumor; low molecular weight heparin; thrombocytopenia; dose; treatment course

世界卫生组织(WHO)数据显示,2018 年全球恶性肿瘤新发病例数为 1 810 万例^[1]。90% 以上的肿瘤患者存在不同程度的凝血指标异常,其中恶性肿瘤患者发生静脉血栓栓塞症(VTE)的风险较高^[2-3],其发生 VTE 的可能性是非恶性肿瘤患者的 6 倍,VTE 在肿瘤患者死亡原因中居第 2 位,仅次于肿瘤本身引起的死亡^[4]。因此,需要对恶性肿瘤患者采取适当的抗

凝措施来预防血栓形成,改善患者的预后。低分子肝素是 20 世纪 80 年代研发的一种抗血栓和抗凝药物,在现代血液学和肿瘤学中仍然是首选的抗凝治疗药物^[5]。有研究显示,低分子肝素对多种实体肿瘤都有抑制作用,可以有效改善患者预后,但患者使用后可能会出现血小板减少等不良反应^[6]。目前的研究主要侧重于低分子肝素对肿瘤患者的抗血栓作用,但对

* 基金项目:上海市临床药学重点专科建设项目(YXZDZK-01);上海市医院药学科科研项目(2019-YY-03)。

作者简介:诸逸菲,女,药师,主要从事医院药学研究。 [△] 通信作者,E-mail:maweina26@163.com。

本文引用格式:诸逸菲,王纯,严俊,等.低分子肝素引起肿瘤患者血小板减少的影响因素分析[J].检验医学与临床,2021,18(22):3250-3253.

于肿瘤患者联用低分子肝素后引起血小板减少这一不良反应的报道较少。因此,本研究对使用低分子肝素治疗的肿瘤患者出现血小板减少的相关影响因素进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年 1 月至 2020 年 8 月上海健康医学院附属嘉定区中心医院收治的联用低分子肝素治疗的恶性肿瘤患者 173 例。纳入标准:(1)住院期间使用低分子肝素治疗的患者;(2)若进行化疗,在化疗期间全程进行低分子肝素抗凝治疗的患者。排除标准:(1)长期卧床的患者;(2)存在活动性出血的患者;(3)在没有化疗及使用低分子肝素的前提下,血小板计数(PLT) $<100\times10^9/L$ 的患者;(4)低分子肝素用药禁忌证患者。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 方法 所有患者均使用低分子肝素皮下注射治疗,给药剂量按患者体质量计算;若进行化疗,选择常规化疗方案,在化疗期间全程进行抗凝治疗,化疗药物剂量按照患者体表面积计算,低分子肝素停药时间根据患者实际情况而定。根据患者在治疗期间使用低分子肝素后是否出现 PLT 减少,将其分为血小板减少组(治疗期间 PLT 低于入院时 PLT)和血小板正常组(治疗期间 PLT 不低于入院时 PLT),收集并记录患者的临床资料,具体如下。(1)基本信息:性别、年龄、身高、体质量指数(BMI);(2)入院一般情况:住院天数、肿瘤类别等;(3)治疗方案;(4)抗凝治疗用药情况:静脉血栓栓塞风险(Khorana)评分、低分子肝素给药总剂量及给药疗程等。其中 Khorana 评分根据患者是否出现相应情况计分,胃癌或胰腺癌的危险评

分为 2 分,肺、淋巴结、妇科、膀胱或睾丸肿瘤的危险评分为 1 分, $PLT\geq350\times10^9/L$ 的危险评分为 1 分,血红蛋白 $<100\text{ g/L}$ 的危险评分为 1 分,白细胞计数 $>11\times10^9/L$ 的危险评分为 1 分, $BMI\geq35\text{ kg/m}^2$ 的危险评分为 1 分。累计评分为 0 分的为低危,1~ <3 分为中危, ≥3 分为高危。按血小板减少程度分为 5 级: $75\times10^9/L\leq PLT<100\times10^9/L$ 为 1 级; $50\times10^9/L\leq PLT<75\times10^9/L$ 为 2 级; $25\times10^9/L\leq PLT<50\times10^9/L$ 为 3 级; $PLT<25\times10^9/L$ 为 4 级;患者死亡为 5 级^[6]。

1.3 观察指标 观察所有患者入院时肝肾功能、血红蛋白、白细胞计数结果;住院期间(包括化疗前后及使用低分子肝素前后)PLT、D-二聚体的变化。血小板减少发生率为血小板减少(治疗期间 PLT 低于入院时 PLT)患者/该组患者总例数 $\times100\%$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床资料比较 本研究共纳入 173 例恶性肿瘤患者,其中血小板减少组 128 例,血小板正常组 45 例。两组患者的低分子肝素给药总剂量及低分子肝素给药 $>10\text{ d}$ 的患者比例差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者其余指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 临床资料在两组患者间比较

项目	血小板减少组(<i>n</i> = 128)	血小板正常组(<i>n</i> = 45)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别[<i>n</i> (%)]			3.380	0.066
男	60(46.9)	14(31.1)		
女	68(53.1)	31(68.9)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	63.2 $\pm$ 12.9	61.8 $\pm$ 11.7	0.036	0.526
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	21.9 $\pm$ 4.1	22.3 $\pm$ 4.2	-0.578	0.564
住院天数[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),d]	17(10,27)	13(9,20)	-1.932	0.053
肿瘤类别[<i>n</i> (%)]			4.396	0.355
肺癌	25(19.5)	8(17.8)		
妇科肿瘤	45(35.2)	22(48.9)		
消化系统肿瘤	24(18.8)	9(20.0)		
血液系统肿瘤	25(19.5)	5(11.1)		
其他肿瘤	9(7.0)	1(2.2)		
基础疾病				
高血压[<i>n</i> (%)]			0.148	0.701
是	38(29.7)	12(26.7)		
否	90(70.3)	33(73.3)		

续表 1 临床资料在两组患者间比较

项目	血小板减少组(<i>n</i> = 128)	血小板正常组(<i>n</i> = 45)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
糖尿病[<i>n</i> (%)]			0.061	0.804
是	19(14.8)	6(13.3)		
否	109(85.2)	39(86.7)		
冠心病[<i>n</i> (%)]			0.446	0.299
是	6(4.7)	4(8.9)		
否	122(95.3)	41(91.1)		
Khorana 评分[<i>n</i> (%)]			0.632	0.729
低危	12(9.4)	6(13.3)		
中危	103(80.5)	34(75.6)		
高危	13(10.1)	5(11.1)		
丙氨酸氨基转移酶[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), U/L]	14.0(10.0, 23.5)	13.0(9.0, 23.0)	−0.301	0.763
天门冬氨酸氨基转移酶[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), U/L]	18.0(14.0, 27.0)	19.0(16.0, 24.0)	−0.476	0.634
总胆红素[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), μmol /L]	9.7(6.7, 13.1)	9.1(7.3, 11.2)	−0.161	0.872
肌酐[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), μmol /L]	61.8(51.5, 77.5)	55.9(52.4, 71.7)	−1.097	0.273
基线 PLT[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), ×10 ⁹ /L]	199.0(152.5, 265.5)	188.0(126, 256)	−1.147	0.251
D-二聚体[<i>n</i> (%)]			0.262	0.609
升高	96(75.0)	32(71.1)		
无变化	32(25.0)	13(28.9)		
治疗方案[<i>n</i> (%)]			5.204	0.157
靶向药物	4(3.1)	0(0.0)		
化疗药物	36(28.1)	16(35.6)		
两者联用	27(21.1)	4(8.9)		
两者均不用	61(47.7)	25(55.6)		
低分子肝素给药总剂量[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mL]	3.0(1.2, 7.4)	2.0(0.8, 4.8)	−2.403	0.016
低分子肝素给药疗程[<i>n</i> (%)]			7.174	0.007
≤10 d	84(65.6)	39(86.7)		
>10 d	44(34.4)	6(13.3)		

2.2 血小板减少发生率与低分子肝素给药疗程的关系 血小板减少组中 37 例患者的 PLT 降低到 100×10⁹/L 以下,均呈现不同程度贫血貌,出现瘀血者有 10 例。将所有患者按低分子肝素给药疗程分组,给药疗程≤10 d 作为一个组别,该组血小板减少的发生率为 68.3% [84/(84+39)×100%],在该组中血小板减少程度为 3 级的患者 2 例,无 4 级的患者;将给药疗程>10 d 的患者作为一个组别,该组血小板减少的发生率为 88.0% [44/(44+6)×100%],在该组中血小板减少程度为 3 级的患者 3 例,4 级的患者 2 例。不同低分子肝素给药疗程的患者,其血小板减少发生率的差异有统计学意义(*P*<0.05)。

3 讨 论

血液高凝状态又称血栓前状态,是由肿瘤细胞激活凝血因子使得血管内皮细胞损伤,导致纤溶系统功能紊乱,抗凝活性降低而导致的^[7]。流行病学研究表明,抗凝治疗不仅可以预防癌症患者 VTE 的发生,还

有直接的抗肿瘤作用^[8]。目前,临床上主要使用低分子肝素来预防和治疗肿瘤相关性血栓性疾病。

低分子肝素是由不同的化学方法或酶促方法裂解肝素得到的,通过与抗凝血酶结合使凝血因子 X a 和凝血因子 II a 失活而起到抗凝作用^[5]。一项荟萃分析显示,低分子肝素与普通肝素在预防急性深静脉血栓形成方面疗效相似,但使用低分子肝素的患者病死率更低^[9]。此外,低分子肝素还可以通过抑制不同肿瘤细胞的血管内皮生长因子的分泌,减少血管内皮细胞的增殖,从而抑制肿瘤血管生成,产生抗肿瘤作用^[10]。VOIGTLAENDER 等^[11]的研究结果表明,低分子肝素在外科预防并治疗肿瘤患者静脉血栓栓塞时的安全性较高。

虽然低分子肝素治疗的安全性较肝素高,但仍然有血小板减少的情况发生,其发生机制由人体免疫机制介导,作用于血小板表面的 Fc 受体与低分子肝素特异性结合,活化血小板使之聚集,导致血小板减

少^[12]。而化疗引起的血小板减少是由于化疗药物大多具有无选择性的杀伤作用,能够同时毒杀癌细胞及正常细胞,损伤多功能造血干细胞和原始巨核细胞,从而抑制巨核细胞产生血小板的能力^[6]。故化疗联合低分子肝素治疗会通过多种机制抑制患者血小板的增殖,导致患者更易出现血小板减少的情况。

本研究分析了可能存在的相关影响因素,结果显示低分子肝素的给药疗程和给药总剂量是联用低分子肝素治疗的肿瘤患者发生血小板减少的主要影响因素,给药疗程>10 d 的患者出现血小板减少的概率为 88.0%,表明低分子肝素给药疗程越长的肿瘤患者发生血小板减少的概率更高。低分子肝素给药疗程长的患者,给药的总剂量也会随之增加,药物产生的不良反应也更多。本研究结果显示,给药疗程>10 d 的患者中有 2 例血小板减少程度为 4 级的病例,而给药疗程≤10 d 的患者没有出现血小板减少程度为 4 级的病例,故推测低分子肝素给药疗程越长的患者,血小板减少程度越大。

综上所述,低分子肝素的给药疗程和给药总剂量是联用低分子肝素治疗的肿瘤患者发生血小板减少的主要影响因素,在肿瘤患者联用低分子肝素预防和治疗肿瘤相关性 VTE 时,要重点关注患者低分子肝素给药的疗程及总剂量,从而降低血小板减少的发生率。当肿瘤患者情况特殊,给药疗程需要>10 d 时,应严密监测血小板水平,预防血小板减少症的发生,提高治疗的安全性。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 叶丽君, 付文华, 杨维春. 低分子肝素对血液高凝肺癌化疗患者的干预效果分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(4): 136-137.
- (上接第 3249 页)
- [7] 代秋颖, 张书信, 刘子号, 等. 聚乙二醇电解质散联合莫沙必利用于结肠镜检查前肠道准备有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国全科医学杂志, 2020, 23(14): 1778-1784.
- [8] 胡敏慧, 陈春燕, 刘世美, 等. 聚乙二醇电解质散联合莫沙必利在结肠镜检查前肠道准备中的应用[J]. 临床护理杂志, 2013, 12(1): 63-65.
- [9] 陆彩莲, 刘金凤. 复方聚乙二醇电解质散联合莫沙必利在结肠镜检查前肠道准备中的效果观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(9): 1375-1376.
- [10] 吴海武, 段德正, 李跃琼, 等. 伊托必利联合复方聚乙二醇在老年便秘患者结肠镜检查前肠道准备中的效果观察[J]. 中国当代医药, 2015, 22(1): 112-113.
- [11] 丁列敏. 复方聚乙二醇电解质散在老年肠道准备中的观

- [3] AY C, PABINGER I, COHEN A T. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management[J]. Thromb Haemost, 2017, 117(2): 219-230.
- [4] DONNELLAN E, KHORANA A A. Cancer and venous thromboembolic disease: a review[J]. Oncologist, 2017, 22(2): 199-207.
- [5] HAO C, SUN M, WANG H, et al. Low molecular weight heparins and their clinical applications[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 163: 21-39.
- [6] 梁锦涓, 朱曼, 陈孟莉, 等. 1 例低分子肝素诱导血小板减少的肺栓塞患者的药学监护[J]. 中国药物应用与监测, 2016, 13(3): 157-159.
- [7] 中国临床肿瘤学会, 肿瘤化疗所致血小板减少症共识专家委员会. 肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2018 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(9): 714-720.
- [8] 刘飞, 卞荣荣, 杭兆康, 等. 恶性肿瘤患者的凝血指标与肿瘤进展、不良预后的相关性探讨[J]. 吉林医学, 2020, 41(10): 2332-2333.
- [9] WANG Y, ZHANG Z, TAO P, et al. The abnormal expression of miR-205-5p, miR-195-5p, and VEGF-A in human cervical cancer is related to the treatment of venous thromboembolism [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 3929435.
- [10] LAZRAK H H, RENÉ É, ELFTOUH N, et al. Safety of low-molecular-weight heparin compared to unfractionated heparin in hemodialysis: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 187.
- [11] VOIGTLAENDER M, LANGER F. Low-molecular-weight heparin in cancer patients: overview and indications[J]. Hamostaseologie, 2019, 39(1): 67-75.
- [12] OLESINSKI T, FIJAŁKOWSKA A, RUTKOWSKI A. The safety of low-molecular-weight heparins in the prevention of venous thromboembolism in surgically-treated cancer patients: results of a multicentre observational study[J]. Contemp Oncol(Pozn), 2017, 21(2): 152-156.

(收稿日期: 2021-01-18 修回日期: 2021-06-09)

察及护理[J]. 海峡药学, 2010, 22(7): 203-204.

- [12] JOHNSON D A, BARKUN A N, COHEN L B, et al. Optimizing adequacy of bowel cleaning for colonoscopy: recommendations from the US multi-society task force on colorectal cancer [J]. Gastroenterology, 2014, 147(4): 903-924.
- [13] 中华医学会消化内镜分会. 中国消化内镜诊疗肠道准备共识意见[J]. 中华消化内镜杂志, 2013, 30(10): 541-549.
- [14] ZHANG H, HENRY W A, CHEN L A, et al. Urticaria due to polyethylene glycol-3350 and electrolytes for oral solution in a patient with jejunal nodular lymphoid hyperplasia[J]. Ann Gastroenterol, 2015, 28(1): 148-150.

(收稿日期: 2021-01-23 修回日期: 2021-06-29)