

## 恶性肿瘤时的血液流变学异常

李惠芳

恶性肿瘤患者的循环血液中常有生物化学、细胞成份或功能的改变,产生一系列有利于肿瘤增殖、转移及不利于机体的影响。从生物物理角度看,常有血液流变学参数增高;从血液生化看,常有高凝(粘滞)状态和(或)慢性弥漫性血管内凝血(DIC);从血液细胞生物学角度看,常有细胞表面负电荷丧失或胞膜流动性障碍等。从而导致细胞间聚集及血凝固性增高,易发生微循环障碍、血流淤滞甚至血栓形成(包括微血栓)。

### 一、恶性肿瘤时的血液流变学异常

曾报告 440 例 26 种不同癌症患者,82.7% 有不同程度的血粘度增高(包括红细胞压积),全血(比)粘度,血浆(比)粘度,细胞电泳时间,纤维蛋白及血沉等。并认为血高粘状态与癌肿的病种有关。其发生率依次为贲门癌 95.5%,肝癌 94.7%,肺癌 90%,甲状腺癌 80.3%,咽癌 87.1%,口腔癌 86.9%,胃癌 82.7%,肠癌 80.3%,乳腺癌 76.8%,食管癌 75%,膀胱癌 66.7%,脑癌 65%;而胰腺、肾、卵巢肿瘤与胃癌等无明显异常。

(一)、血流变改变与癌症分期间关系 曾对 454 例恶性肿瘤患者(食管 214 例、肺 163 例、恶性淋巴瘤 77 例)与 98 例健康对照组检测全血粘度,血浆粘度,红细胞压积,血沉及血沉方程 K 值等。发现无论是中或晚期癌患者普遍有全血与血浆粘度增高,红细胞表面电荷丧失及细胞间聚集性增高等。但有人对 46 例肺癌的检测表明:只有早期肺癌患者的全血粘度,血浆粘度,血小板最大聚集率,红细胞压积,血沉及纤维蛋白明显高于对照组,晚期肺癌组与对照组相比无明显差异。

(二)、血液流变学改变与治疗关系 曾对 46 例肺癌作化疗,结果表明化疗前后的各项血液流变指标无明显改变。用化疗加活血化瘀中药来治疗急性白血病的有效率(87.5%)明显高于单纯化疗组的 60% ( $P < 0.05$ );且胃肠道反应及呼吸道感染等副作用较对照组少而轻微。对 35 例恶性淋巴瘤用常规化疗加丹参静滴,其疗效明显优于单纯化疗组,血浆纤维蛋白原由治疗前  $3.625 \pm 1.638$  减到  $2.343 \pm 0.576$  (治疗后) ( $P < 0.05$ )。并发现血浆纤维蛋白原含量与疗效呈负相关。对 145 例癌症患者用中药“活血化瘀汤”治疗,用药前体外血栓长度  $35.09 \pm 2.24\text{mm}$ ,湿重  $110.93 \pm 8.44\text{mg}$ ,干重  $49.23 \pm 5.25\text{mg}$ ;用药后分别为  $25.04 \pm 1.87\text{mm}$ ,  $73.1 \pm 6.26\text{mg}$  及  $27.74 \pm 3.16\text{mg}$  ( $P$  均  $< 0.001$ )。并发现带瘤者血栓并发率达 62.34%,病情变化时体外血栓明显延长、重量增加。提示体外血栓改变与病情呈正相关。

(三)、血流变学改变与癌转移 恶性肿瘤患者的血粘度增高,微循环障碍及血流瘀滞变慢,使血小板易与血液中脱落的瘤细胞结合成血小板肿瘤细胞栓子,并在血液循环内运转,通过血小板与血管内皮的粘附作用使瘤细胞附着、生长,导致瘤细胞播散及转移。

二、血液流变学参数增高时的血生化改变 按血液流变学参数增高情况,大致可分高凝状态(前 DIC)与慢性 DIC,但两者间有时难以截然区分。

(一)、高凝状态 机体在恶性肿瘤状态时,血管内皮、单核细胞及肿瘤细胞组织因子可促使凝血酶生成,但随即受到抗凝血酶 IV(AT-III),蛋白 C 及血栓调节蛋白

作者单位:201100 上海市闵行区中心医院

(thrombomodulin) 等抗凝物中和而不形成或几乎不形成纤维蛋白。AT-Ⅲ为糖蛋白,在肝脏中生成,可抑制凝血酶及凝血过程中生成或被激活的凝血因子。蛋白 C 为维生素 K 依赖性蛋白质,通过选择性灭活 Va 及Ⅷa 上的丝氨酸蛋白酶而调节凝血过程。当上述细胞持续产生组织因子时,凝血酶呈持续生成状态,从而逐渐生成纤维蛋白,导致某些部位的微血栓形成。在改变轻微时,血小板及凝血因子无明显减低,称代偿性 DIC。

(二)、慢性 DIC 据日本有关资料 1990 年统计, DIC 的 36000 例患者,其中实体癌占 45%, 感染 15.3%, 白血病 14.5%, 肝病 5.6%。各脏器发生 DIC 的频率依次为胆系 11.5%, 泌尿系 8%, 前列腺 7.4%, 胰腺 5.5%, 胃 4.7%, 肺 4.3%, 肠 2.9%, 肝 2.3%, 食管 1.8%, 中枢神经系 1.2%。除癌细胞释出(包括化疗、放疗时癌细胞崩解坏死时释出)组织因子外,合并感染及内毒素血症时,也可激活Ⅷ因子、补体系统及凝血、纤溶等,导致 DIC。另胰腺癌时的胰酶外溢也可激活凝血系统。其他如癌进展时的脱水、血粘度增高、微循环障碍、酸中毒等均可使内皮细胞受损,血小板活化使内源性血凝系统激活,导致血凝亢进,而内皮受损时,具抗凝作用的前列环素及血栓调节蛋白生成能力减低,致抗血栓作用减弱。一般情况下,恶性肿瘤并发 DIC 时血中组织因子(凝血质)含量升高,而感染合并 DIC 时血中组织因子常不升高。

高凝状态与慢性 DIC 间难以截然区分。但高凝状态时一般无出血(白血病除外)及脏器症状、血小板、纤维蛋白原 AT-Ⅲ、纤溶酶原等不减低、PT 及 APTT 不延长, D 二聚体、TAT(凝血酶-抗凝血酶-Ⅲ愈合体)轻度增高,慢性 DIC 则与此相反。

三、恶性肿瘤时的高凝状态对机体的不利影响大致可分:

(一)、有利于肿瘤转移和或种植

(二)、阻碍化疗药物进入癌块中心,有高凝状态的恶性肿瘤患者,其癌块的供血血管内常有局部高凝与低纤溶状态,有时伴纤维蛋白沉积血

栓或癌栓形成,阻碍抗癌药进入癌块。

(三)、血栓或癌栓形成性疾病 恶性肿瘤时的高凝状态,使脱落癌细胞等与血小板结合形成血栓,引起转移。也可在血流较缓慢静脉部形成血栓或癌栓。按报道原发性肝癌时门静脉或肝静脉癌栓发生率达 90% 以上,而癌栓脱落导致严重后果者也时有报告。

(四)、乳酸性酸中毒 以急性白血病、恶性淋巴瘤多见,此种严重的代谢性并发症病死率可高达 60%~90%。其原因可能为:组织缺氧,无氧糖酵解亢进;瘤细胞本身产乳酸过多;肝肾功能减退,有人甚至认为乳酸性酸中毒发生的必要前提为肝损害,而肾脏为除肝脏外唯一能利用乳酸合成葡萄糖的器官;其他,有贫血,过度通气引起的碱中毒等。临床表现为明显乏力,逐渐加深的意识障碍,严重过度通气、肌张力松弛、皮肤苍白、血糖降低、弥漫性腹痛但无肌卫等。诊断依据为血浆乳酸  $> 7\text{mmol/L}$ ,  $\text{pH} < 7.36$ , 还可结合临床测阴离子差  $[\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)]$ , 如超过正常  $(13 \pm 2.4\text{mEq/L})$  时可用硷性药—碳酸氢钠、三羟甲基氨基甲烷 (THAM) 或美蓝静滴、血透等方法来纠正。

#### 四、恶性肿瘤时高凝血症的发病机理

(一)、瘤细胞产生释放具有促凝性质的组织因子 癌组织崩解坏死时组织因子等促凝物质释放入血;宿主抗癌免疫反应过程中产生的淋巴、单核吞噬细胞也可释放组织因子;血细胞数量及功能改变。

只有促凝性质的组织因子,又名凝血质或凝血致活酶。是种跨膜的细胞受体,分子量 45000 的蛋白质,是凝血因子Ⅶ的受体,可激活外源性凝血途径。正常胰组织无组织因子表达,胰腺癌时可随肿瘤的进展性去分化而表达增加。曾对 106 例恶性肿瘤患者及 72 例健康对照组作研究,检测血凝血酶,抗凝血酶复合物 (TAT), 凝血酶片段 (PF)、组织因子、激活Ⅶ因子 (Ⅶa) 及激活的Ⅶ因子。结果表明癌症组织中以上五个参数均明显高于对照组。提示有外源性凝血途径被激活的为:组织因子呈增加 67%, Ⅶa 增加 46%;提示

有内源性激活的为: XIIa 增加 50%, TAT 及 PF1 + 2 增加 3~4 倍, 表明有过多凝血酶生成。癌作化疗组及进展期组有 XIIa 增高, 提示有内源性凝血途径激活。认为癌细胞有组织因子表达增加及脱落, 激活宿主单核/吞噬细胞, 使其组织因子表达, 循环中组织因子增加, 可激活外源性凝血途径。但在化疗及进展期患者, 因表皮细胞面积较大, 而化疗又易损伤内皮细胞, 导致接触性激活(内源性), 因此 VIIa 及 XIIa 间可有明显相关。

### 参考文献

1. 陈健民. 癌症患者血液高粘状态与活血化瘀治疗. 中西医结合杂志. 1985, 5: 89.
2. 邵梦杨. 454 例癌症患者血液流变学临床观察.

实用中西医结合杂志. 1990, 3: 51.

3. 邓有安. 活血瘀中药加抗癌药治疗急性白血病近期疗效观察. 中西医结合杂志, 1988, 8: 683.
4. 张玉玉. 丹参对恶性淋巴瘤患者高血浆纤维蛋白原的影响. 中西医结合杂志, 1988, 8: 667.
5. 范忠泽. 145 例癌症患者活血化瘀汤治疗前后体外血栓形成变化. 中西医结合杂志, 1988, 8: 639.
6. 韩英. 恶性肿瘤与慢性 DIC. 国外医学肿瘤学分册, 1995, 22: 283.
7. Kaczor DA. Hypercoagulability and Thrombosis: An Overview. Clin Lab Sci 1990, 3: 161.
8. Kakkar AK, DeRuvo N, Chinswangwatanakul V et al. Extrinsic pathway Activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor Lancet 1995, 346: 1004.
9. Nadiminti Y. N. Engl J Med 1980, 303: 15.
10. Homm KV. Hemostatic Mechanisms and Metastasis Nutrition Nighoff Publishing Boston 1984, 207.

## 血管成形术和骨肿瘤切除术并发脑梗塞二例

杨永岩 陈光辉 赵 堃 吴纪瑞 李铭山

血管成形术和骨肿瘤切除术并发脑梗塞罕见, 我院 1 例行经皮气囊肺动脉瓣成形术和 1 例坐耻骨软骨肉瘤切除术分别并发缺血性脑梗塞及腔隙性脑梗塞, 现报告如下, 并对其发生机制和 CT 诊断进行扼要探讨。

例 1, 男, 21 岁。活动后心悸、气促 10 年。体检: 血压 17/8 kPa, 心律齐, 胸骨左缘 2~4 肋间闻及 4 级收缩期杂音, 传导广, 伴震颤, 肺动脉瓣区第二音减弱, 无分裂。右心导管检查: 导管入肺动脉瓣口较困难; 测平均压右房 0.8 kPa, 右室中及右室流出道分别为 4.0 kPa 及 3.7 kPa, 肺总动脉为 1.1 kPa。右心室造影示肺动脉瓣口 0.8 cm, 瓣环直径 2.0 cm, 右室流出道狭窄, 右室小梁粗大。诊断: 先天性心脏病, 肺动脉瓣狭窄。拟行经皮气囊肺动脉瓣成形术, 实施过程中, 当气囊导管达肺动脉瓣口时, 患者突感左侧头痛, 躁动不安, 血压骤升至 30/20 kPa, 心电图示窦性心律, 无早搏。立即撤出气囊导管, 经降压处理 4 小时后血压降至 17/8 kPa。12 小时后出现左侧上下肢无力。感觉减退。14 小时颅脑 CT 扫描示右侧大脑半球大部分呈密度减低区, 边缘模糊, CT 值

20HU, 右侧脑室受压变形, 右外侧裂池及脑沟消失。诊断: 缺血性脑梗塞。经扩血管药、激素及能量合剂综合治疗 2 个月, 偏瘫症状消失, 在体外循环下行肺动脉瓣狭窄切开术。

例 2, 女, 58 岁。左臀部疼痛 2 年, 局部肿块 1 年。体检: 血压 17/11 kPa, 神清, 对答切题, 左臀部膨隆, 坐骨结节部位肿大, 压痛明显, 双下肢肌力张力正常。骨盆 X 线片示左侧坐耻骨膨胀性蜂窝状骨质破坏, 皮质不完整, 伴软组织肿块, 诊断为恶性骨肿瘤。髂内动脉造影示左坐耻骨区 10×9 cm 范围肿瘤血管及染色, 由增粗的左臀下动脉供血, 将导管选择性置入左臀下动脉, 进行药物灌注及栓塞。次日行左坐耻骨骨肿瘤切除术, 病理诊断: 软骨肉瘤。术中出血 2000 ml, 血压降至 12/7 kPa。术后 24h 患者语言含糊不清, 左下肢无力。急诊颅脑 CT 扫描示右侧丘脑区一类圆形低密度区, 大小 1.2×0.7 cm, CT 值 20HU, 边缘清楚, 右侧脑沟变浅, 侧脑室略变小。诊断: 丘脑腔隙性脑梗塞。经输血及低分子右旋糖酐、复方丹参注射液治疗 1 周症状消失。

作者单位: 350001 南京军区福州总医院