

# 头颈肿瘤术后急性肺栓塞患者抗凝治疗的临床分析

周晶<sup>1</sup>, 芮萌<sup>2</sup>, 陈晓红<sup>1</sup>, 李悦<sup>1</sup>

[1. 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科, 耳鼻咽喉头颈科学教育部重点实验室(首都医科大学), 北京 100730;

2. 中国人民解放军总医院第六医学中心干部呼吸科]

**[摘要]** **目的** 探讨头颈肿瘤术后合并急性肺栓塞的临床特点及抗凝治疗的效果。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2019 年 12 月诊治的 28 例头颈恶性肿瘤术后并发急性肺栓塞患者的临床资料, 总结肺栓塞的发病特点、临床表现、诊疗及预后。**结果** 本组经 CT 肺动脉造影(CTPA)首次确诊为急性肺栓塞的 28 例患者, 占同期头颈恶性肿瘤手术的 0.31%, 男性 21 例, 女性 7 例; 年龄( $65.2 \pm 10.2$ )岁(范围: 44 ~ 82 岁); 手术时间( $5.6 \pm 2.4$ )h(范围: 3 ~ 11 h); 肺栓塞发生时间为术后( $48.2 \pm 37.5$ )h(范围: 6 ~ 168 h), 中位数为 39 h; 急性肺栓塞患者集中发生在术后第 1 ~ 4 天(93%)。临床高度怀疑急性肺栓塞时, 病情允许下, 在待诊断过程中积极应用预防量低分子肝素治疗。经 CTPA 确诊后, 低分子肝素联合华法林抗凝治疗 16 例, 低分子肝素联合利伐沙班片抗凝治疗 12 例。抗凝过程中术区并发出血 2 例, 出血量 30 ~ 50 mL, 无其他并发症, 抗凝治疗 3 ~ 7 d 后, 患者临床症状均得到缓解, 所有患者术后 14 ~ 21 d 出院, 中位数为 17 d。**结论** 头颈肿瘤术后肺栓塞治疗的关键是早发现, 及时抗凝治疗是安全有效的。

**[关键词]** 肺栓塞; 头颈部肿瘤; 耳鼻喉外科手术; 抗凝药

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2020.06.028

**Clinical analysis of anticoagulant therapy in patients with acute pulmonary embolism after operation for head and neck tumors** Zhou Jing\*, Rui Meng, Chen Xiaohong, Li Yue[\* Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Key Laboratory of Otolaryngology Head and Neck Surgery (Capital Medical University), Ministry of Education, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China]

Corresponding author: Rui Meng, Email: rmx1102@sohu.com

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical characteristics and the effect of anticoagulant therapy of acute pulmonary embolism after head and neck tumor surgery. **Methods** The clinical data of 28 patients with acute pulmonary embolism after head and neck cancer surgery from January 2015 to December 2019 were retrospectively analyzed, and the characteristics, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis of postoperative pulmonary embolism were summarized. **Results** In this study, 28 patients were first diagnosed with acute pulmonary embolism by CT pulmonary angiography (CTPA), accounting for 0.31% of all head and neck malignant tumor surgeries within 5 years, including 21 males and 7 females. The average age of the patients was ( $65.2 \pm 10.2$ ) years (44-82 years). The mean operation time was ( $5.6 \pm 2.4$ ) hours (3-11 hours). Pulmonary embolism occurred in the postoperative ( $49.2 \pm 36.5$ ) hours (6-168 hours), and acute pulmonary embolism occurred in the postoperative 1-4 days (93%). When acute pulmonary embolism was highly suspected clinically, LMWH treatment was actively applied before CTPA return. After CTPA diagnostic, LMWH was combined with warfarin anticoagulation to treat 16 cases, and LMWH was combined with rivaroxaban anticoagulation to treat 12 cases. There were 2 cases of bleeding (30-50 mL) in the operative area during anticoagulation treatment, and no other complications were found. After 3-7 days of anticoagulant treatment, the patients' clinical symptoms were relieved; all the patients were discharged after 14-21 days of anticoagulant treatment, and the median was 17 days. **Conclusion** Early detection is the key to postoperative pulmonary embolism treatment for head and neck tumors, and timely anticoagulation therapy is safe and effective.

**[Keywords]** Pulmonary embolism; Head and neck neoplasms; Torhinolaryngologic surgical procedures; Anticoagulants

作者简介: 周晶, 主治医师, Email: zhou3day@163.com

通信作者: 芮萌, 副主任医师, Email: rmx1102@sohu.com

肺栓塞(PE)为一种肺循环障碍为主的临床综合征,由肺动脉及其分支被脱落的体循环栓子堵塞引起。肺血栓栓塞症(PTE)是临床常见的危重症之一,特别是在肿瘤及肿瘤术后的患者中更加常见。引起PTE的血栓主要来源于下肢深静脉血栓形成(DVT),PE和DVT合称为静脉血栓栓塞症(VTE)<sup>[1]</sup>。

在美国肺栓塞是常见的循环系统疾病,每年的患病人数为60万左右,而其中高达90%的肺栓塞为PTE,若肺栓塞患者没有得到有效治疗,则其患病死亡率能够达到30%以上<sup>[2-4]</sup>,严重威胁着患者的生命。静脉血栓栓塞症是重症医学科最常见的疾病之一,虽然耳鼻喉科静脉血栓栓塞的发生率相对较低(0.035%~2.4%)<sup>[5-8]</sup>,但在头颈恶性肿瘤患者中,VTE的发病率为0.16%~3.125%<sup>[9]</sup>,亦有学者报道<sup>[10]</sup>头颈恶性肿瘤患者VTE的风险高达8%。本研究对头颈恶性肿瘤患者术后并发急性肺栓塞的病例进行回顾性分析并针对其临床特点进行归纳总结。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月至2019年12月北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科行恶性肿瘤手术治疗,经CT肺动脉造影(CTPA)首次确诊为急性肺栓塞的28例患者的临床资料进行回顾性分析,其中男性21例,女性7例;年龄(65.2±10.2)岁(范围:44~82岁);喉癌19例、下咽癌3例、口咽癌2例、甲状腺癌2例、上颌窦癌2例;放疗史4例、化疗史6例;既往慢性阻塞性肺疾病(COPD)史2例、心房颤动史2例;术前呼吸困难6例;手术时间(5.6±2.4)h(范围:3~11 h,其中3~6 h为18例,>6 h为10例);术后输血治疗2例;肺栓塞发生时间为术后(48.2±37.5)h(范围:6~168 h);合并深静脉血栓19例;皮瓣修复8例;局部皮瓣7例,游离皮瓣1例;发病前应用低分子肝素预防患者7例;术前呼吸困难6例;术后气管切开26例;所有患者均接受VTE风险评估表(Caprini量表)评分:5~6分20例,7~8分8例。

1.2 诊治流程 (1)根据临床症状、体征:不明原因的呼吸困难、胸痛、咯血、晕厥或休克,无主诉的低氧血症,或伴有单侧或双侧不对称性下肢肿胀、疼痛等,(2)结合心电图、动脉血气分析、D-二聚体(D-Dimer)检测等基本检查,可以初步疑诊肺栓塞。(3)开始预防性应用低分子肝素治疗。(4)尽早完

善CTPA检查及下肢静脉超声。(5)明确诊断后积极抗凝治疗。

1.3 研究方法 通过查阅电子病例分别对患者临床资料、临床症状及体征、辅助检查、影像学、预防及治疗方式、以及预后进行临床分析。

2 结果

2.1 临床表现 术后并发肺栓塞患者的临床症状包括呼吸困难、胸痛、心房颤动、突发晕厥等,仅有7例患者无临床症状,仅为低氧血症。患者的临床体征亦不典型,包括发热、低血压及下肢静脉栓塞体征等(表1)。

表1 肺栓塞患者临床表现

| 症状   | 例数 | 体征   | 例数 | 发生时间      | 例数 |
|------|----|------|----|-----------|----|
| 憋气胸闷 | 14 | 发热   | 4  | 术后<24 h   | 8  |
| 胸痛   | 2  | 下肢肿胀 | 2  | 术后24~48 h | 12 |
| 心房颤动 | 1  | 上肢肿胀 | 1  | 术后3~4 d   | 6  |
| 突发晕厥 | 4  | 低血压  | 6  | 术后5~7 d   | 2  |

2.2 临床检查 下肢静脉血栓18例,上肢静脉血栓1例,CTPA阳性28例;D-Dimer为(9.75±6.47)μ-Dim,动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)为(61.36±11.94)mm Hg,动脉二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)为(35.16±3.74)mm Hg。

2.3 围手术期VTE预防情况 患者术后均用医用弹力袜;记录24 h出入量;监测24 h血氧饱和度;无出血风险的患者术后第1天预防量皮下注射低分子肝素7例患者。出血风险的判定依据:颈部引流量24 h大于150 mL;游离皮瓣重建术;术区渗血;凝血功能障碍;活动性消化道溃疡。

2.4 治疗情况 (1)一般治疗:严密监测血氧饱和度、心率、血压、心电图及动脉血气的变化,给予呼吸和循环的支持。适当的给予吸氧、镇静、止疼等治疗,避免增加耗氧量及血栓脱落。(2)抗凝治疗:临床高度怀疑急性PTE时,病情允许情况下,在待诊断过程中开始应用低分子肝素治疗。病情平稳后尽早完成CTPA检查,以明确诊断。抗凝治疗包括两种方案:低分子肝素联合华法林抗凝治疗16例(低分子肝素钙按0.1 mL/10kg的剂量每12小时注射1次,采用Roberts华法林负荷量法);低分子肝素联合利伐沙班片抗凝治疗12例(口服利伐沙班10 mg,每天1次)。抗凝治疗疗程至少3个月。

2.5 抗凝并发症及处理 2名患者确诊急性PTE

后,在抗凝治疗中出现术区并发出血,其余患者无其他并发症出现。

### 3 讨论

VTE 是常见的严重术后并发症,是恶性肿瘤手术患者可预防的 30 d 手术死亡的最主要原因<sup>[11-12]</sup>。在头颈部手术中 VTE 患者术后死亡风险达到 4.87%<sup>[13]</sup>。最近的研究发现,头颈部手术患者的静脉血栓栓塞率明显升高,在高危人群中达到近 20%<sup>[14]</sup>。

头颈恶性肿瘤患者其他普通耳鼻喉科患者有本质的不同,头颈恶性肿瘤术后合并急性肺栓塞多发的原因包括:(1)一些头颈恶性肿瘤的危险因素也是 VTE 风险升高的独立危险因素。例如烟草、年龄大于 50 岁、COPD 已明确被确定为头颈部鳞癌的危险因素,但这些因素也同样是 VTE 的独立危险因素<sup>[10,15-16]</sup>。(2)恶性肿瘤化疗已被明确确定为 VTE 的独立危险因素<sup>[17]</sup>。(3)头颈部鳞癌的侵袭性强弱和侵犯面积大小,与血栓形成潜在风险的升高相关<sup>[9]</sup>。(4)手术时长影响血栓的形成,头颈手术通常需要较长的时间(本组患者手术时间均 >3 h),特别是在同期重建的情况下,手术时间长增加 VTE 发生风险<sup>[18]</sup>。(5)组织皮瓣修复与较高的静脉血栓栓塞率相关,且区域组织转移与自由组织转移的静脉血栓栓塞率相似<sup>[14]</sup>。(6)头颈部位中咽喉恶性肿瘤已被确认是 VTE 高风险相关的手术<sup>[13]</sup>。临床中此类患者术前可伴有呼吸困难、进食障碍,患者术前入量不足、营养状态差,患者术后鼻饲进食,引流量及气管切开液体蒸发量多,入量不足等情况也可能导致血栓发生。

肺栓塞临床表现多样,可出现呼吸系统、心血管系统及全身不典型表现,发生隐匿,误诊率高。头颈肿瘤患者,原发病术后的表现,特别气管切开后患者,可能会掩盖 PE 的相关症状,容易漏诊和误诊,我们如何做到早期诊断及时治疗,对于提高术后生存率至关重要。对于高危患者,特别是术后气管切开患者,需要常规监测血氧,本组有 7 例肺栓塞患者无不适主诉,仅表现为低氧血症(血氧饱和度 < 95%)。对于临床高度可疑 PE 患者,应立即采取措施积极处理,严密监测血氧、心率、血压、心电图及动脉血气的变化,给予呼吸和循环的支持。病情允许时,在等待诊断过程中开始应用低分子肝素抗凝治疗。实验室相关检查 D-Dimer 在恶性肿瘤、炎症、出血、创伤、手术和坏死等情况均可升高,因此 D-Di-

mer 对于诊断 PTE 的阳性预测价值较低,不能用于确诊,但可辅助验证血栓的发生。动脉血气分析检查在临床中应用广泛,急性 PE 常表现为低氧血症、低碳酸血症和肺泡-动脉血氧分压差增大,但研究表明临床中 40% 患者在急性肺栓塞的动脉血氧饱和度结果可以正常<sup>[1]</sup>,本组有 2 例患者动脉血气分析结果正常。CTPA 可直观地显示肺动脉内血栓形态、部位及血管堵塞程度,对急性 PE 诊断的敏感性和特异性均较高,是确诊 PE 的首选检查方法<sup>[19]</sup>。患者应尽早完善 CTPA 以明确诊断并指导后续治疗。结合患者存在的高危因素、临床表现和其他实验室检查,尽早判断是否有肺栓塞风险,尽早施行干预措施。

本组认为对于症状可疑的高危人群应给予足够重视,并尽早行预防量抗凝治疗。因为在发病后的几小时甚至几分钟内出现的延误诊治,可能给患者带来严重的后果<sup>[20]</sup>。对于急性肺栓塞患者,在无禁忌证的情况下均应常规给予抗凝治疗,术后 PE 高危患者,抗凝治疗不仅在预防方面具有重要作用,也是其治疗的主要手段之一。及时抗凝治疗可改善 PE 患者预后,28 例患者均得以顺利出院。

然而,头颈恶性肿瘤术后患者与 VTE 应用低分子肝素预防及治疗相关的并发症不仅包括术区出血、血肿与抗凝药相关的副作用,还包括气道出血、伤口并发症和颈部血肿危及微血管吻合导致皮瓣重建失败等<sup>[12,21]</sup>。Buhl 等<sup>[22]</sup>发现,给予化学预防的患者的出血并发症风险为 3.5%,而未给予化疗预防的患者为 1.2%。对于皮瓣修复患者应用抗凝药增加了游离组织移植术后出血并发症的风险(11.9%,4.5%)。因此,在围手术期预防 VTE,不仅要风险评估危险分级,同时还需要评估出血风险,颈部引流量 24 h 大于 150 mL,游离皮瓣重建术,术区渗血,凝血功能障碍,活动性消化道溃疡等可判断为出血风险高,以减少并发症的发生。

本组 28 例患者抗凝治疗,2 例患者术区出血,采取局部探查,包扎固定的方法,出血得到有效控制。本组患者抗凝治疗取得了良好的治疗效果,全部治愈出院。所以,头颈恶性肿瘤术后肺栓塞患者,在严密监测出血情况的前提下,积极给予抗凝治疗是安全的。

综上所述,临床医生应加强对肺栓塞的重视,加深对头颈肿瘤术后急性肺栓塞易患人群特点的了解,规范 VTE 预防行为、做到及时诊断肺栓塞和及

时施行有效的抗凝治疗,从而取得好的治疗的效果,降低患者的致残率和死亡率。

### 参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志,2018,98(14):1060-1087.
- [2] KONSTANTINIDES S V. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. Eur Heart J,2014,35(45):3145-3146.
- [3] KLINE J A, KABRHEL C. Emergency evaluation for pulmonary embolism, Part 1: Clinical factors that increase risk[J]. J Emerg Med,2015,48(6):771-780.
- [4] LAMORI J C, SHOHEIBER O, MODY S H, et al. Inpatient resource use and cost burden of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the United States[J]. Clin Ther,2015,37(1):62-70.
- [5] LEE J, ALEXANDER A, HIGGINS K, et al. The Sunnybrook experience: review of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in otolaryngology[J]. J Otolaryngol Head Neck Surg,2008,37(4):547-551.
- [6] INNIS W P, ANDERSON T D. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in otolaryngologic patients[J]. Am J Otolaryngol,2009,30(4):230-233.
- [7] SHUMAN A G, HU H M, PANNUCCI C J, et al. Stratifying the risk of venous thromboembolism in otolaryngology[J]. Otolaryngol Head Neck Surg,2012,146(5):719-724.
- [8] GARRITANO F G, LEHMAN E B, ANDREWS G A. Incidence of venous thromboembolism in otolaryngology-head and neck surgery[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg,2013,139(1):21-27.
- [9] HAEN P, MEGE D, CRESCENCE L, et al. Thrombosis risk associated with head and neck cancer: a review[J]. Int J Mol Sci,2019,20(11):2839.
- [10] CLAYBURGH D, STOTT W, KOCHANOWSKI T, et al. Prospective study of venous thromboembolism in patients with head and neck cancer after surgery: interim analysis[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg,2013,139(2):161-167.
- [11] GOULD M K, GARCIA D A, WREN S M, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest,2012,141(2 Suppl):e227S-e277S. DOI:10.1378/chest.11-2297.
- [12] GARRITANO F G, ANDREWS G A. Current practices in venous thromboembolism prophylaxis in otolaryngology-head and neck surgery[J]. Head Neck,2016,38(Suppl 1):E341-5. DOI:10.1002/hed.23998.
- [13] AL-QURAYSHI Z, WALSH J, RODRIGO B, et al. Venous thromboembolism in head and neck surgery: Risk, outcome, and burden at the national level[J]. Head Neck,2019,41(2):411-422.
- [14] AHMAD F I, CLAYBURGH D R. Venous thromboembolism in head and neck cancer surgery[J]. Cancers Head Neck,2016,1:13.
- [15] WEATHERSPOON D J, CHATTOPADHYAY A, BOROMAND S, et al. Oral cavity and oropharyngeal cancer incidence trends and disparities in the United States: 2000-2010[J]. Cancer Epidemiol,2015,39(4):497-504.
- [16] GREGSON J, KAPTOGE S, BOLTON T, et al. Cardiovascular risk factors associated with venous thromboembolism[J]. JAMA Cardiol,2019,4(2):163-173.
- [17] KHORANA A A, FRANCIS C W, CULAKOVA E, et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study[J]. Cancer,2005,104(12):2822-2829.
- [18] FOROUZANFAR T, HEYMANS M W, VAN SCHUILENBURG A, et al. Incidence of venous thromboembolism in oral and maxillofacial surgery: a retrospective analysis[J]. Int J Oral Maxillofac Surg,2010,39(3):256-259.
- [19] STEIN P D, FOWLER S E, GOODMAN L R, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism[J]. N Engl J Med,2006,354(22):2317-2327.
- [20] SHONYELA F S, YANG S, LIU B, et al. Postoperative acute pulmonary embolism following pulmonary resections[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg,2015,21(5):409-417.
- [21] CRAMER J D, DILGER A E, SCHNEIDER A, et al. Risk of venous thromboembolism among otolaryngology patients vs general surgery and plastic surgery patients[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg,2018,144(1):9-17.
- [22] BAHL V, SHUMAN A G, HU H M, et al. Chemoprophylaxis for venous thromboembolism in otolaryngology[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg,2014,140(11):999-1005.

(收稿日期:2020-05-15)