

阿司匹林预防沙利度胺维持治疗引起静脉血栓栓塞症的疗效和安全性

张伟^{1,2}, 李芳芳¹, 戴素华¹, 李海洋², 尹晓东^{2*}

1. 徐州医科大学第一临床医学院研究生院, 江苏 徐州 221000; 2. 滨海县人民医院 肿瘤科, 江苏 滨海 224500

【摘要】目的 研究阿司匹林预防恶性肿瘤患者口服沙利度胺维持治疗引起静脉血栓栓塞症(VTE)的疗效和安全性。**方法** 选择2018年1月至2019年1月于滨海县人民医院接受放化疗后口服沙利度胺维持治疗的恶性肿瘤患者110例,采用数字随机表法将患者分成阿司匹林组和对照组,每组55例。阿司匹林组给予沙利度胺联合阿司匹林口服,对照组仅给予沙利度胺口服。随访6个月后比较2组患者VTE的发生率、血小板、纤维蛋白原及D-二聚体的差异。**结果** 阿司匹林组与对照组发生VTE的例数分别为2例和9例,差异有统计学意义($P<0.05$)。阿司匹林组与对照组的血小板的数值分别为 $(171.02\pm 59.31)\times 10^9/L$ 和 $(164.54\pm 62.24)\times 10^9/L$,差异无统计学意义($P>0.05$);D-二聚体的水平分别为 $0.365(0.31)mg/L$ 和 $0.465(0.49)mg/L$,差异有统计学意义($P<0.05$);纤维蛋白原的水平分别为 $(3.33\pm 0.71)g/L$ 和 $(3.73\pm 0.76)g/L$,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 阿司匹林能有效预防恶性肿瘤患者口服沙利度胺维持治疗引起的静脉血栓栓塞症。

【关键词】 恶性肿瘤;维持治疗;静脉血栓栓塞;沙利度胺;阿司匹林

【中图分类号】 R972

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)08-0023-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.08.006

Efficacy and safety of aspirin in the prevention of deep venous thromboembolism caused by thalidomide maintenance therapy

ZHANG Wei^{1,2}, LI Fang-fang¹, DAI Su-hua¹, LI Hai-yang², YIN Xiao-dong^{2*}

1. Graduate School of the First Medical College, Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221000, China; 2. Department of Oncology, Binhai County People's Hospital, Jiangsu Binhai 224500, China

【Abstract】Objective This study was designed to investigate the efficacy and safety of aspirin in the prevention of vein thrombosis (VTE) caused by oral thalidomide maintenance therapy in patients with malignant tumors. **Methods** From January 2018 to January 2019, 110 patients with malignant tumor who received radiotherapy and/or chemotherapy and oral thalidomide maintenance treatment in Binhai County People's hospital were randomly divided into aspirin group and control group, with 55 cases in each group. The aspirin group was treated with thalidomide and aspirin, while the control group was only treated with thalidomide. The incidence of VTE, platelet, fibrinogen and D-dimer were compared between the two groups after 6 months of follow-up. **Results** The number of VTE cases in aspirin group and control group were 2 and 9 respectively, with statistical difference ($P<0.05$). The platelet values of aspirin group and control group were $(171.02\pm 59.31)\times 10^9/L$ and $(164.54\pm 62.24)\times 10^9/L$ respectively without statistically significant difference ($P>0.05$); D-dimer values were $0.365(0.31)mg/L$ and $0.465(0.49)mg/L$ respectively with statistically significant difference ($P<0.05$); fibrinogen (FIB) values were $(3.33\pm 0.71)g/L$ and $(3.73\pm 0.76)g/L$ respectively with statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** Aspirin can effectively prevent vein thrombosis caused by oral thalidomide maintenance therapy in patients with malignant tumors.

【Key words】 malignant tumor; maintenance treatment; venous thromboembolism; thalidomide; aspirin

*通信作者:尹晓东, E-mail: 2394432157@qq.com

恶性肿瘤是人类健康的重大威胁,仅在2018年,全世界新确诊的癌症就达1800万例,癌症相关的死亡人数达950万例^[1]。由于癌症早期症状隐匿,许多患者确诊时已处于晚期。为延长生存时间,晚期患者常需要维持治疗。沙利度胺可抑制肿瘤血管生成、进行免疫调节、诱导细胞凋亡、抑制核转录因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)活性,从而产生抗肿瘤作用。临床上沙利度胺主要用于多发性骨髓瘤的治疗,但随着基础研究及临床研究的不断深入,沙利度胺的临床应用日益广泛,并在多种实体瘤的治疗中取得显著疗效^[2-5]。但沙利度胺的不良反应也较多,包括静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)、周围神经毒性(peripheral neuropathy, PN)及致畸性等,其中血栓形成是最严重的不良反应之一^[6]。VTE包括深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE),肺栓塞常继发于DVT,可导致猝死。阿司匹林是一种酸性非甾体药物,有抗血小板聚集的作用,临床上广泛用于预防心脑血管事件及血栓性疾病^[7]。本研究分析口服阿司匹林预防恶性肿瘤患者口服沙利度胺维持治疗发生静脉血栓的临床疗效及安全性,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

选择2018年1月至2019年1月于滨海县人民医院(以下简称我院)接受放化疗后口服沙利度胺维持治疗的恶性肿瘤患者110例,阿司匹林组和对照组各55例。其中包含男性69例,女性41例,平均年龄(60.2±8.1)岁,差异无统计学意义($P>0.05$)。2组患者恶性肿瘤类型分布、血小板、纤维蛋白原及D-二聚体水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

纳入标准:①在我院或外院经病理确诊的恶性肿

瘤患者,已完成化疗或放疗疗程;②预期生存时间 >6 个月,卡氏功能状态(KPS)评分 ≥ 70 分;③血小板计数最低值 $>75 \times 10^9/L$;④肝肾功能正常,心肺功能正常。排除标准:①妊娠状态;②对任何研究药物过敏;③活动性出血及血栓,凝血功能异常或有血栓栓塞症病史;④既往治疗方案中含有沙利度胺;⑤入组时正在口服抗凝药物;⑥其他慢性疾病如高血压、高血脂、糖尿病等。本研究经我院伦理委员会同意(BYKY-2018-02),且所有入选患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 抽样与分组方法 将符合研究标准的患者采用数字随机表法分成阿司匹林组 and 对照组。

1.2.2 治疗方法 阿司匹林组给予沙利度胺(生产厂家:常州制药厂有限公司;批准文号:国药准字H3-2026129;生产批号:17051231;规格:25 mg)50 mg口服,每日2次;同时联合阿司匹林(生产厂家:Bayer Healthcare Manufacturing S. r. l.;进口药品注册证号:JX20120237;生产批号:BJ36056;规格:100 mg)100 mg口服,每日1次。对照组仅予沙利度胺50 mg口服,每日2次。每月监测下肢静脉B超、凝血功能、血常规及出血表现情况;有咳嗽、胸闷、胸痛、气喘症状时行肺动脉造影检查;研究时间为6个月;每3个月复查评估患者的原发病情况;如果病情进展,则建议患者重新化疗或放疗,治疗期间研究药物不停用。

1.2.3 评价指标 记录随访期间2组患者发生深静脉血栓、纤维蛋白原及D-二聚体的情况,以评估治疗效果。观察并记录患者症状及体征,周围神经毒性按美国国立癌症研究所《常见不良反应事件评价标准4.0版》通过感觉神经病变、运动神经病变及神经痛对PN严重程度进行分级,出现3级以上毒性停用沙利度胺。出血不良反应分为大出血和轻微出血。大出血:致命性出血,关键部位或器官有症状性出血,血红蛋白下降 >20 g/L,需要输血 >2 U;轻微出血指不符合

表1 2组患者的恶性肿瘤类型分布、血小板、纤维蛋白原及D-二聚体水平

组别	例数	肿瘤类型 [n(%)]				血小板($\times 10^9/L$)	纤维蛋白原(g/L)	D-二聚体(mg/L)
		多发性骨髓瘤	肺癌	乳腺癌	结肠癌			
阿司匹林组	55	14(25.5)	16(29.1)	14(25.5)	11(20.0)	193.00±60.62	3.51±0.64	0.35(0.35)
对照组	55	12(21.8)	22(40.0)	13(23.6)	8(14.5)	201.38±81.82	3.44±0.59	0.37(0.33)
P值			0.657			0.543	0.537	0.758

上述条件的出血。其他药物不良反应按照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)不良反应分级标准进行分级,监测血常规、出凝血时间、心电图、肝功能及肌酐。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计分析,正态分布数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,偏态数据采用中位数(四分位数间距)表示。对测量数据进行独立样本 t 检验,等级资料采用加权个案,偏态分布数据采用Mann-Whitney U检验。计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者的疗效比较

2组患者未出现死亡病例,阿司匹林组失访2例,因3级周围神经毒性退出1例,对照组失访1例,因3级周围神经毒性退出2例。2组患者共发生VTE11例,均为DVT,其中阿司匹林组2例,对照组9例,2组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。阿司匹林组发生肿瘤进展3例、接受化疗2例、姑息治疗1例,对照组发生肿瘤进展4例、接受化疗2例、姑息治疗2例,2组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。随访6个月时,阿司匹林组与对照组的血小板的数值差异无统计学意义($P>0.05$);阿司匹林组的D-二聚体水平及纤维蛋白原水平均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表2。

2.2 2组患者不良反应情况比较

2组患者均未出现大出血,不良反应最多的是周围神经毒性。阿司匹林组共有20例患者出现PN,出现轻微出血4例,其他不良反应包括皮疹、皮肤瘙痒、胸闷、乏力和恶心。对照组共有24例患者出现PN,出现轻微出血2例,其他不良反应包括皮疹、胸闷、皮肤瘙痒和乏力。2组间不良反应的差异无统计学差异($P>0.05$)。详见表3。全部患者经暂停口服药物及对症处理后不良反应的症状均减轻或消失。

3 讨论

沙利度胺于20世纪50年代首次作为孕妇助眠和止吐治疗的药物在欧洲上市,随后因发现其致畸作用退出了市场。1998年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准沙利度胺治疗麻风病,后于2006年5月批准其用于多发性骨髓瘤的联合化疗^[8]。一项回顾性分析中^[9],112例自体造血干细胞移植后的多发骨髓瘤患者,36例接受沙利度胺维持治疗,76例没有维持治疗,结果维持治疗组中位生存期为65.5个月,对照组为44.5个月,差异有统计学意义($P<0.05$)。近年来,沙利度胺在多种晚期实体瘤的治疗中也显示了明确的疗效^[10]。在依托泊苷胶囊联合沙利度胺用于广泛期小细胞肺癌的维持治疗中,联合用药组较依托泊苷单药组能延长中位无进展生存期1.4个月。探讨沙利度胺联合华蟾素治疗肺癌恶病质的研究发现,沙利度胺联合华蟾

表2 2组患者治疗6个月后各项指标差异比较

组别	例数	发生静脉血栓栓塞的人数	血小板($\times 10^9/L$)	纤维蛋白原(g/L)	D-二聚体(mg/L)
阿司匹林组	52	2	171.02 \pm 59.31	3.33 \pm 0.71	0.365(0.31)
对照组	52	9	164.54 \pm 62.24	3.73 \pm 0.76	0.465(0.49)
χ^2 值/ t 值		4.828	-0.544	2.818	945
P 值		0.028	0.588	0.006	0.008

表3 2组患者不良反应情况比较[n(%)]

组别	例数	轻微出血	周围神经毒性			胸闷	乏力	皮疹	恶心	皮肤瘙痒
			1级	2级	3级					
阿司匹林组	52	4(7.3)	16(29.1)	3(5.5)	1(1.8)	1(1.8)	1(1.8)	3(5.5)	1(1.8)	2(3.6)
对照组	52	2(3.6)	17(30.9)	5(9.1)	2(3.6)	3(5.5)	2(3.6)	4(7.3)	0(0.0)	2(3.6)
P 值		0.437		0.336		0.495	1.000	1.000	0.495	1.000

素治疗肺癌恶病质能明显改善患者的营养状况和生活质量,联合治疗比单独使用华蟾素效果更好,而且耐受性很好^[11]。孔雁等^[12]发现沙利度胺在一定浓度范围内能抑制人乳腺癌细胞的增殖,其抗血管生成作用可能与下调血管内皮生长因子-C(vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C)及其受体KDR蛋白表达有关。在晚期结直肠癌患者中,沙利度胺和奥沙利铂具有协同作用,能提高化疗疗效^[13]。

尽管沙利度胺对多种肿瘤均有一定的疗效,但却也能导致血栓发生率增加^[14]。沙利度胺促血栓形成的机制包括血栓调节蛋白水平的改变,Ⅷ因子和血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)的增加,以及改变内皮细胞蛋白激酶受体-1(protease-activated receptors-1, PAR-1)的表达^[15-17]。有学者^[15]对13例复发难治性多发性骨髓瘤患者进行了低剂量沙利度胺(100 mg/d)联合地塞米松(20 mg/d口服,共4 d,每2周1次)治疗,发现血栓调节蛋白的基线值、第1个月值和第3个月值之间呈下降趋势,而血栓调节蛋白与凝血酶结合后可以降低凝血酶的凝血活性,是重要的血管内凝血抑制因子,表明沙利度胺能降低血栓调节蛋白,从而使血栓形成的风险增加。一项Ⅲ期开放、多中心、随机试验^[18]中,在2002年9月至2009年3月期间共入组了332名多发性骨髓瘤患者。观察组使用沙利度胺联合泼尼松维持治疗,而对照组仅使用泼尼松维持治疗。结果显示:153例观察组患者的D-二聚体、Ⅷ因子水平在治疗过程中逐步升高,较对照组有显著差异;并且在研究中共报告了8例VTE事件,均发生在观察组。纤维蛋白原激活后产物纤维蛋白在止血和血栓形成中是血块的关键组成成分,纤维蛋白原在血清中的含量与血栓发生率之间存在正相关^[19]。D-二聚体升高也是血栓形成的高危因素之一^[20]。本研究中,在口服沙利度胺6个月后,对照组的纤维蛋白原及D-二聚体均明显高于阿司匹林组,说明对照组的血液存在高凝状态。

阿司匹林对环氧合酶有不可逆的抑制作用,而环氧合酶是产生血栓素A₂(thromboxane A₂, TxA₂)的必需酶。TxA₂能刺激血小板聚集,从而在VTE的发生和发展中起着重要的作用。因此,抗血小板聚集药物在VTE的治疗和预防中起着重要的作用。20世纪70年代的研究就显示了阿司匹林在预防静脉血栓栓

塞的作用^[21]。在术后VTE预防试验和大型PEP(post-exposure prophylaxis)试验的Meta分析表明,阿司匹林能减少25%~30%的VTE发生率^[22]。阿司匹林的主要不良反应之一为出血风险增加,但小剂量(100 mg/d)口服相对安全。对22项研究进行的荟萃分析显示,与安慰剂比较,服用小剂量阿司匹林,每年每1000例患者中仅增加消化道出血1.2例^[23]。有学者发现,接受沙利度胺治疗的多发性骨髓瘤患者,口服阿司匹林能降低静脉血栓栓塞的发生率^[24-25],与本文研究结果一致。

本研究结果显示,口服沙利度胺6个月后,阿司匹林组患者发生VTE例数明显少于对照组,并且D-二聚体及纤维蛋白原亦显著低于对照组,说明阿司匹林能有效预防因口服沙利度胺维持治疗引起的静脉血栓。2组患者的不良反应发生率类似,说明联合用药是安全的。目前血栓形成是癌症患者死亡的第二大原因^[26],因此,减少血栓形成预计可延长患者的生存率。期望未来能有多中心大规模以生存时间为研究终点的前瞻性研究,以了解阿司匹林联合沙利度胺治疗对延长患者生存的作用。

【参考文献】

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(8): 1941-1953.
- [2] Li L, Huang X E. Thalidomide combined with chemotherapy in treating patients with advanced lung cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(5): 2583-2585.
- [3] Li Y, Chu Y, Song R, et al. Thalidomide combined with chemotherapy in treating elderly patients with advanced gastric cancer[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2018, 30(5): 499-505.
- [4] Huang X E, Yan X C, Wang L, et al. Thalidomide combined with chemotherapy in treating patients with advanced colorectal cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(17): 7867-7869.
- [5] 赵羲和, 刘磊, 李午生, 等. 小剂量口服沙利度胺对三阴性乳腺癌患者凝血系统功能的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(8): 1837-1840.
- [6] Rodeghiero F, Elice F. Thalidomide and thrombosis[J]. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2003, 33(Suppl):S15.
- [7] Zheng S L, Roddick A J. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Jama*, 2019, 321(3): 277-287.
- [8] Cundari S, Cavaletti G. Thalidomide chemotherapy-induced peripheral neuropathy: actual status and new perspectives

- with thalidomide analogues derivatives [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2009, 9(7): 760-768.
- [9] Brinker B T, Waller E K, Leong T, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves overall survival after autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for multiple myeloma[J]. *Cancer*, 2006, 106(10): 2171-2180.
- [10] Antoszczak M, Markowska A, Markowska J, et al. Old wine in new bottles: drug repurposing in oncology[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019: 172784.
- [11] Xie M, Chen X, Qin S, et al. Clinical study on thalidomide combined with cinobufagin to treat lung cancer cachexia[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(1): 226-232.
- [12] 孔雁, 姜达, 张敏. 沙利度胺对人乳腺癌细胞血管内皮生长因子-C及其受体表达的影响[J]. *肿瘤防治研究*, 2007(12): 921-923.
- [13] Zhang X, Luo H. Effects of thalidomide on growth and VEGF-A expression in SW480 colon cancer cells[J]. *Oncology Letters*, 2018, 15(3): 3313-3320.
- [14] Musallam K M, Dahdaleh F S, Shamseddine A I, et al. Incidence and prophylaxis of venous thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory therapy[J]. *Thromb Res*, 2009, 123(5): 679-686.
- [15] Corso A, Lorenzi A, Terulla V, et al. Modification of thrombomodulin plasma levels in refractory myeloma patients during treatment with thalidomide and dexamethasone[J]. *Ann Hematol*, 2004, 83(9): 588-591.
- [16] Kaushal V, Kaushal G P, Melkaveri S N, et al. Thalidomide protects endothelial cells from doxorubicin-induced apoptosis but alters cell morphology[J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(2): 327-334.
- [17] Ward C, Yen T, Harvie R, et al. Elevated levels of factor VIII and von Willebrand factor after thalidomide treatment for malignancy: relationship to thromboembolic events[J]. *Hematol J*, 2003, 4(Suppl 1): S265.
- [18] Kovacs M J, Davies G A, Chapman J A, et al. Thalidomide-prednisone maintenance following autologous stem cell transplant for multiple myeloma: effect on thrombin generation and procoagulant markers in NCIC CTG MY. 10[J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(4): 511-517.
- [19] De Moerloose P, Boehlen F, Neerman-Arbez M. Fibrinogen and the risk of thrombosis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36(1): 7-17.
- [20] 王琦, 孙思翘, 程志华, 等. 急性髂股静脉血栓模型大鼠血清D-二聚体、纤维蛋白原、C反应蛋白、白介素6与血栓溶解体积之间的关联研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(5): 1523-1528.
- [21] Renney J T, O'sullivan E F, Burke P F. Prevention of postoperative deep vein thrombosis with dipyridamole and aspirin[J]. *Br Med J*, 1976, 1(6016): 992-994.
- [22] Hovens M M, Snoep J D, Tamsma J T, et al. Aspirin in the prevention and treatment of venous thromboembolism[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(7): 1470-1475.
- [23] Mcquaid K R, Laine L. Systematic review and Meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials[J]. *Am J Med*, 2006, 119(8): 624-638.
- [24] 卢学春, 朱宏丽, 姚善谦. 沙利度胺相关血栓事件及其对策[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2007, 30(6): 517-520, 546.
- [25] 于亚平. 沙利度胺或雷利度胺治疗多发性骨髓瘤发生静脉血栓栓塞的危险因素及其预防[J]. *药物不良反应杂志*, 2009, 11(6): 410-415.
- [26] Khorana A A, Francis C W, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(3): 632-634.

收稿日期:2020-01-03

本文编辑:蒋少薇