

· 论著 ·

急性肺血栓栓塞症患者复发静脉血栓栓塞的危险因素研究

扫描二维码
查看更多

刘畅, 黎俊雅, 朱忠立, 胡健, 祝国芸

【摘要】 目的 分析急性肺血栓栓塞症(PTE)患者复发静脉血栓栓塞(VTE)的危险因素。方法 回顾性选取2017年12月至2020年12月于中国人民解放军西部战区总医院接受治疗的急性PTE患者185例。根据患者出院后12个月是否复发VTE分为复发组($n=63$)和非复发组($n=122$)。收集患者一般资料、实验室检查指标。采用多因素Logistic回归分析探讨急性PTE患者复发VTE的影响因素。结果 复发组男性占比及年龄 ≥ 60 岁、肥胖、合并高血压、合并糖尿病、接受溶栓治疗、出院前D-二聚体升高、出院前N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)升高者占比高于非复发组($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示, 男性[$OR=1.542$, 95% $CI(1.239, 1.919)$]、年龄 ≥ 60 岁[$OR=1.691$, 95% $CI(1.336, 2.140)$]、肥胖[$OR=1.482$, 95% $CI(1.195, 1.838)$]、合并高血压[$OR=1.862$, 95% $CI(1.352, 2.564)$]、合并糖尿病[$OR=1.592$, 95% $CI(1.219, 2.079)$]、接受溶栓治疗[$OR=1.711$, 95% $CI(1.298, 22.255)$]、出院前D-二聚体升高[$OR=1.352$, 95% $CI(1.092, 1.674)$]、出院前NT-proBNP升高[$OR=1.511$, 95% $CI(1.259, 1.813)$]是急性PTE患者复发VTE的危险因素($P < 0.05$)。结论 男性、年龄 ≥ 60 岁、肥胖、高血压、糖尿病、接受溶栓治疗及出院前D-二聚体 ≥ 1.0 mg/L、NT-proBNP ≥ 450 ng/L是急性PTE患者复发VTE的危险因素。

【关键词】 肺栓塞; 静脉血栓栓塞; D-二聚体; N末端脑钠肽前体

【中图分类号】 R 563.5 R 619.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.108

Risk Factors of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Acute Pulmonary Thromboembolism LIU Chang, LI Junya, ZHU Zhongli, HU Jian, ZHU Guoyun

Department of Intensive Care, Western Theater Command General Hospital of PLA, Chengdu 610083, China

Corresponding author: ZHU Guoyun, E-mail: zhuguoyunlijuan@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the risk factors of recurrent venous thromboembolism (VTE) in patients with acute pulmonary thromboembolism (PTE). **Methods** A total of 185 patients with acute PTE who received treatment in the Western Theater Command General Hospital of PLA from December 2017 to December 2020 were retrospectively selected. Patients were divided into relapsing group ($n=63$) and non-relapsing group ($n=122$) according to whether VTE recurred at 12 months after discharge. The general data and laboratory test indexes of patients were collected. Multivariate Logistic regression analysis was used to investigate the influencing factors of recurrent VTE in patients with acute PTE. **Results** The proportion of male, and the proportion of patients with age ≥ 60 years old, obesity, hypertension, diabetes, thrombolytic therapy and increased D-dimer before discharge, increased N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) before discharge in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that male [$OR=1.542$, 95% $CI(1.239, 1.919)$], age ≥ 60 years old [$OR=1.691$, 95% $CI(1.336, 2.140)$], obesity [$OR=1.482$, 95% $CI(1.195, 1.838)$], combined hypertension [$OR=1.862$, 95% $CI(1.352, 2.564)$], combined diabetes [$OR=1.592$, 95% $CI(1.219, 2.079)$], receiving thrombolytic therapy [$OR=1.711$, 95% $CI(1.298, 22.255)$], D-dimer increasing before discharge [$OR=1.352$, 95% $CI(1.092, 1.674)$], NT-proBNP increasing before discharge [$OR=1.511$, 95% $CI(1.259, 1.813)$] were risk factors for recurrent VTE in acute PTE patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Male, age ≥ 60 years old, obesity, hypertension, diabetes, D-dimer ≥ 1.0 mg/L and NT-proBNP ≥ 450 ng/L before discharge are risk factors for recurrent VTE in patients with acute PTE.

【Key words】 Pulmonary embolism; Venous thromboembolism; D-dimer; N-terminal pro-brain natriuretic peptide

基金项目: 四川省科技厅科研项目(2020YFSY0022)

作者单位: 610083四川省成都市, 中国人民解放军西部战区总医院重症医学科

通信作者: 祝国芸, E-mail: zhuguoyunlijuan@163.com

肺血栓栓塞症 (pulmonary thromboembolism, PTE) 是静脉系统及右心腔栓子脱落进入肺动脉系统并造成阻塞的一种肺血管疾病, 其以肺循环和呼吸障碍为主要病理改变, 发病率、误诊率、死亡率均较高^[1]。PTE多继发于深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT), 二者合称为静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE)。研究表明, 急性PTE患者肺动脉压急剧升高, 易诱发急性右心功能不全, 引起呼吸衰竭、循环障碍, 严重时患者会出现休克、呼吸困难、晕厥症状, 甚至死亡^[2-3]。急性PTE患者复发VTE的风险高, 既往研究显示, 急性PTE患者复发VTE后死亡风险明显高于首次发病, 因此明确急性PTE患者复发VTE的危险因素具有重要临床意义^[4]。基于此, 本研究旨在分析急性PTE患者复发VTE的危险因素, 以期急性PTE的治疗及VTE的预防提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性选取2017年12月至2020年12月于中国人民解放军西部战区总医院接受治疗的急性PTE患者185例。纳入标准: (1) 符合《急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识 (2015)》^[5]中急性PTE的诊断标准, 并经影像学检查确诊, 其中继发性PTE定义为外科手术、近期创伤、制动 (卧床>72 h)、癌症活动期、妊娠期、口服激素替代治疗后发生的PTE, 其他为原发性PTE; (2) PTE中、高危患者; (3) 预计存活时间≥6个月者; (4) 入院前无DVT者; (5) 临床资料完整者。排除标准: (1) 疑似或伴有恶性肿瘤者; (2) 羊水、气体或脂肪栓塞者; (3) 合并严重肝、肾功能障碍者; (4) 重症感染者; (5) 合并慢性阻塞性肺疾病者; (6) 合并易栓症者; (7) 合并充血性心力衰竭者。本研究经中国人民解放军西部战区总医院医学伦理委员会批准 (批准编号: 2019-05号), 所有患者或家属签署知情同意书。

1.2 研究方法 (1) 分组: 患者出院后进行为期12个月的随访, 每3个月随访1次, 终点事件为复发VTE。复发VTE诊断标准: 超声检查显示下肢深静脉出现新的不可压缩的静脉截段或原有血栓栓子直径增加≥4 mm^[6]; 肺血管增强CT检查显示新发的充盈缺损, 或核素肺通气-灌注检查显示新发的肺血流灌注/通气不匹配; 满足上述任意一项即可确诊。根据患者出院后12个月是否复发VTE分为复发组 ($n=63$) 和非复发组 ($n=122$)。 (2) 治疗方法: 对于急性PTE患者, 确诊后采用低分子肝素进行抗凝治疗, 对于出血风险较低、中危或非大面积PTE、部分高危或大面积PTE (表现为持续性低血压或心源性休克, 无溶栓禁忌证) 的患者, 采用阿替普酶进行溶栓治疗。后续的抗凝治疗采用法华

林或利伐沙班, 出院时患者国际标准化比值需要控制在2.0~3.0^[7]。原发性PTE患者治疗疗程至少为6个月, 继发性PTE患者治疗疗程至少为3个月。

1.3 观察指标 (1) 一般资料。收集患者一般资料, 包括性别、年龄、PTE类型、PTE危险分层、肥胖 ($BMI>24 \text{ kg/m}^2$) 情况、是否吸烟、是否饮酒和合并冠心病、高血压、糖尿病情况及是否接受溶栓治疗 (静脉输注重组人组织型纤维蛋白溶酶原激活剂)。 (2) 实验室检查指标。测定两组患者入院时WBC、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、红细胞计数 (red blood cell count, RBC), 所用仪器为STA系列凝血分析仪; 采用罗氏Cobas8000全自动生化免疫分析仪, 利用免疫比浊法测定两组出院前D-二聚体, 试剂盒购自上海奥普生物医药股份有限公司, 利用电化学发光法测定N末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 水平, 试剂盒购自上海透景生命科技股份有限公司。D-二聚体≥1.0 mg/L为D-二聚体升高, NT-proBNP≥450 ng/L为NT-proBNP升高。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用多因素Logistic回归分析探讨急性PTE患者复发VTE的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性PTE患者复发VTE影响因素的单因素分析 两组PTE类型、PTE危险分层和吸烟、饮酒、合并冠心病者占比及入院前WBC、Hb、RBC比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 复发组男性占比及年龄≥60岁、肥胖、合并高血压、合并糖尿病、接受溶栓治疗、出院前D-二聚体升高、出院前NT-proBNP升高者占比高于非复发组, 差异无统计学意义 ($P<0.05$), 见表1。

2.2 急性PTE患者复发VTE影响因素的多因素Logistic回归分析 以性别 (赋值: 男=1, 女=0)、年龄 (赋值: ≥60岁=1, <60岁=0)、肥胖 (赋值: 是=1, 否=0)、合并高血压 (赋值: 是=1, 否=0)、合并糖尿病 (赋值: 是=1, 否=0)、接受溶栓治疗 (赋值: 是=1, 否=0)、出院前D-二聚体升高 (赋值: 是=1, 否=0)、出院前NT-proBNP升高 (赋值: 是=1, 否=0) 为自变量, 以急性PTE患者是否复发VTE为因变量 (赋值: 是=1, 否=0), 进行多因素Logistic回归分析, 结果显示, 男性、年龄≥60岁、肥胖、合并高血压、合并糖尿病、接受溶栓治疗、出院前D-二聚体升高、出院前NT-proBNP升高是急性PTE患者复发VTE的危险因素 ($P<0.05$), 见表2。

表1 急性PTE患者复发VTE影响因素的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of influencing factors of recurrent VTE in acute PTE patients

项目	复发组 (n=63)	非复发组 (n=122)	检验统计量值	P值
性别(男/女)	40/23	48/74	9.713 ^a	0.002
年龄[n(%)]			6.090 ^a	0.014
≥60岁	26(41.4)	29(23.8)		
<60岁	37(58.7)	93(76.2)		
PTE类型[n(%)]			0.285 ^a	0.593
原发性	42(66.7)	86(70.5)		
继发性	21(33.3)	36(29.5)		
PTE危险分层[n(%)]			1.727 ^a	0.189
中危	34(54.0)	78(63.9)		
高危	29(46.0)	44(36.1)		
肥胖[n(%)]	38(60.3)	42(34.4)	11.347 ^a	0.001
吸烟[n(%)]	32(50.8)	58(47.5)	0.176 ^a	0.675
饮酒[n(%)]	36(57.1)	56(45.9)	2.100 ^a	0.147
合并冠心病[n(%)]	19(30.2)	30(24.6)	0.662 ^a	0.416
合并高血压[n(%)]	42(66.7)	56(45.9)	7.191 ^a	0.007
合并糖尿病[n(%)]	28(44.4)	21(17.2)	15.823 ^a	<0.001
接受溶栓治疗[n(%)]	25(39.7)	13(10.7)	21.447 ^a	<0.001
入院时WBC($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	7.6 ± 2.1	7.4 ± 2.1	0.827 ^b	0.409
入院时Hb($\bar{x} \pm s, g/L$)	125.4 ± 38.4	119.8 ± 34.2	1.012 ^b	0.313
入院时RBC($\bar{x} \pm s, \times 10^{12}/L$)	4.6 ± 1.0	4.8 ± 1.0	1.547 ^b	0.124
出院前D-二聚体升高[n(%)]	34(54.0)	39(32.0)	8.418 ^a	0.004
出院前NT-proBNP升高[n(%)]	39(61.9)	28(23.0)	27.291 ^a	<0.001

注: ^a表示 χ^2 值, ^b表示t值; PTE=肺血栓栓塞症, Hb=血红蛋白, RBC=红细胞计数, NT-proBNP=N末端脑钠肽前体

表2 急性PTE患者复发VTE影响因素的多因素Logistic回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of recurrent VTE in patients with acute PTE

因素	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
性别	0.433	0.112	15.054	<0.001	1.542	(1.239, 1.919)
年龄	0.525	0.120	19.092	<0.001	1.691	(1.336, 2.140)
肥胖	0.393	0.110	12.832	<0.001	1.482	(1.195, 1.838)
合并高血压	0.622	0.163	14.492	<0.001	1.862	(1.352, 2.564)
合并糖尿病	0.465	0.136	11.655	<0.001	1.592	(1.219, 2.079)
接受溶栓治疗	0.537	0.141	14.520	<0.001	1.711	(1.298, 22.255)
出院前D-二聚体升高	0.302	0.109	7.660	0.005	1.352	(1.092, 1.674)
出院前NT-proBNP升高	0.413	0.093	19.662	<0.001	1.511	(1.259, 1.813)

3 讨论

PTE是全球范围内心血管死亡的第三大病因,仅次于心脏病和卒中,流行病学统计显示, PTE年发病率为(39~115)/10万,美国每年新发PTE人数超过60万,死亡人数约30万,其中复发VTE为临床最常见的急性PTE的并发症,其1年复发率约为4.5%,3年复发率约为15%^[8-9]。PTE患者复发VTE后死亡风险高于首次发

病,因此,寻找急性PTE患者复发VTE的危险因素、及时筛查VTE复发高危人群并对其进行干预对改善PTE患者预后具有重要意义。

本研究多因素Logistic回归分析结果显示,男性、年龄≥60岁、肥胖、合并高血压、合并糖尿病、接受溶栓治疗、出院前D-二聚体升高、出院前NT-proBNP升高是急性PTE患者复发VTE的危险因素。肖立平等^[10]研究指出,年龄、肥胖为急性PTE患者复发VTE的影响因素,本研究结果与之一致。分析原因可能是女性雌激素水平较男性高,可在一定程度上保护血管内皮功能,而男性患者发生新陈代谢综合征及其他心血管疾病的风险高,这增加了复发VTE的风险^[11];老年和肥胖患者活动量少,且老年患者多合并基础疾病,其易形成血栓^[12]。合并高血压、糖尿病患者机体代谢紊乱,长期处于胰岛素抵抗、慢性炎症和氧化应激状态,可持续损伤患者血管内皮,增加血栓形成风险^[13]。接受溶栓治疗是急性PTE患者复发VTE的危险因素,抗凝治疗可在一定程度上缓解血液高凝状态、抑制血栓形成,防止已有血栓栓子扩大,并确保血管再通,促使机体免疫功能恢复正常^[14-15]。研究表明,与外科手术相比,溶栓治疗会明显增加急性PTE患者复发VTE的风险,溶栓治疗无法完全减轻血栓负荷,尤其是右心室血栓,而血栓负荷会加重血管内皮损伤及炎症反应,促使血栓再次形成及VTE复发^[16]。D-二聚体是一种特异性纤维蛋白降解产物,由纤维蛋白单体在纤溶作用下经活化因子交联后再经纤溶酶水解产生,而纤维蛋白原是纤维蛋白的前体,可与血小板膜表面蛋白结合并促使血小板活化。机体处于正常情况时,血浆中D-二聚体水平较低,而一旦纤溶亢进或有血栓形成,血浆中D-二聚体及纤维蛋白原会明显升高,因此D-二聚体可作为反映血液高凝状态的生物学指标,且出院时D-二聚体升高的急性PTE患者有血栓形成倾向,易复发VTE^[17-18]。NT-proBNP是一种反映右心室张力的血管活性激素,当心室扩张或心室壁压力负荷加重时,心肌细胞受到刺激会分泌NT-proBNP。相关研究显示,血浆NT-proBNP升高时机会因各种原因呈血液高凝状态,导致VTE复发风险高^[19-20]。

综上所述,男性、年龄≥60岁、肥胖、高血压、糖尿病、接受溶栓治疗及出院前D-二聚体≥1.0 mg/L、NT-proBNP≥450 ng/L是急性PTE患者复发VTE的独立危险因素。但本研究仍存在一定局限性,如未进一步研究NT-proBNP升高导致PTE患者复发VTE的具体机制,且未能根据患者心力衰竭发生情况进行亚组分析;另外,患者抗凝药物治疗时间不统一,这可能对最终结果造成一定影响。未来仍需要大样本量、多中心研究进一步验证急性PTE患者复发VTE的危险因素。

作者贡献:刘畅进行文章的构思与设计;黎俊雅进

行研究的实施与可行性分析；朱忠立进行资料收集；胡健进行资料整理；刘畅、祝国芸撰写论文，对文章整体负责、监督管理；刘畅、朱忠立进行统计学处理；刘畅、胡健、祝国芸进行论文的修订；刘畅、黎俊雅负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] TRITSCHLER T, KRAAIJPOEL N, LE GAL G, et al. Venous thromboembolism: advances in diagnosis and treatment [J]. *JAMA*, 2018, 320 (15): 1583-1594. DOI: 10.1001/jama.2018.14346.
- [2] JABLONKA D H, SRINIVASAN A, SCHWARTZ A J, et al. Images in anesthesiology: pulmonary thromboembolism [J]. *Anesthesiology*, 2019, 130 (1): 149. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002431.
- [3] 朱杰, 樊静雯, 许小毛. 残余血栓对静脉血栓栓塞症预后的影响研究进展 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42 (2): 114-118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.02.007.
- [4] 李积凤, 杨媛华. 《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》——关于静脉血栓栓塞症预防的推荐意见 [J]. *中国医刊*, 2018, 53 (10): 1078-1082. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2018.10.005.
- [5] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识 (2015) [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44 (3): 197-211. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.03.005.
- [6] BÜLLER H R, AGNELLI G, HULL R D, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [J]. *Chest*, 2004, 126 (3 Suppl): 401S-428. DOI: 10.1378/chest.126.3_suppl.401S.
- [7] HEIT J A. Epidemiology of venous thromboembolism [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12 (8): 464-474. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.83.
- [8] 李婷婷, 张涛, 李振坤. 同型半胱氨酸与静脉血栓栓塞症相关性的研究进展 [J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24 (2): 330-333. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2019.02.034.
- [9] KEY N S, KHORANA A A, KUDERER N M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (5): 496-520. DOI: 10.1200/JCO.19.01461.
- [10] 肖立平, 田洋, 曾盼, 等. 急性肺血栓栓塞症患者出院前复查D-二聚体和N-末端B型利钠肽原的临床价值 [J]. *川北医学院学报*, 2020, 35 (6): 1010-1012, 1016. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2020.06.016.
- [11] 李慧, 罗英琳, 吴胜斌, 等. 老年肺癌术后患者发生静脉血栓栓塞症的危险因素分析 [J]. *中国医药*, 2019, 14 (10): 1484-1487. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2019.10.011.
- [12] 李霞, 王茂筠, 梁宗安. 恶性肿瘤并发静脉血栓栓塞症的危险因素、风险评估及防治方法研究进展 [J]. *山东医药*, 2020, 60 (24): 96-100. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.24.026.
- [13] 郭伟, 焦建, 肖瑶, 等. 肺血栓栓塞症规律抗凝治疗后复发与患者ABO血型的关系 [J]. *中国医药*, 2021, 16 (5): 701-704. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2021.05.014.
- [14] 徐长禄, 孙莉莉, 张磊, 等. 口服抗凝药治疗静脉血栓栓塞症的现状及研究进展 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2018, 41 (5): 451-456. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2018.05.014.
- [15] 李雅敏, 孟晶晶, 齐玥, 等. 急性肺血栓栓塞症三年随访复发相关危险因素分析 [J]. *中国急救医学*, 2021, 41 (2): 104-110. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2021.02.003.
- [16] 杨志义, 海冰. 肺栓塞复发相关影响因素研究进展 [J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26 (6): 958-962. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2021.06.032.
- [17] ELJILANY I, ELZOUKI A N. D-dimer, fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 patients with suspected venous thromboembolism: a narrative review [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2020, 13 (16): 455-462. DOI: 10.2147/VHRM.S280962.
- [18] ARTIFONI M, DANIC G, GAUTIER G, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, 50 (1): 211-216. DOI: 10.1007/s11239-020-02146-z.
- [19] 王勇, 张洪亮, 罗勤, 等. 出院前血浆D-二聚体水平对急性肺血栓栓塞症患者复发静脉血栓栓塞风险的预测价值 [J]. *中国循环杂志*, 2019, 34 (10): 984-989. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.10.009.
- [20] OKURA Y, TAKAYAMA T, OZAKI K, et al. Burden of cardiovascular disease in Japanese cancer patients and survivors: a single cancer-center study in Niigata City [J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24 (2): 196-210. DOI: 10.1007/s10147-018-1341-0.

(收稿日期: 2023-01-17; 修回日期: 2023-03-17)

(本文编辑: 张浩)