

# 肺血栓栓塞症-深静脉血栓形成的临床流行病学

刘艳梅 翟振国 综述 王辰 审校

**【摘要】** 肺血栓栓塞症(PTE)与深静脉血栓形成(DVT)是一个动态发展变化的整体,共属于静脉血栓栓塞症(VTE)。VTE 是以多因素参与和多基因缺陷为基础的常见病、多发病和高病死率的疾病。其获得性危险因素涉及大的普通外科手术和矫形手术、严重创伤、恶性肿瘤、心肺功能障碍、制动、高龄等多种情况。

**【关键词】** 肺血栓栓塞症;流行病学;危险因素

肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)与深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)是一动态发展变化的整体,共属于静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)。VTE 是一种以多因素参与和多基因缺陷为基础的常见病、多发病和具有高病死率的疾病。对 VTE 的流行病学研究对于澄清其危险因素,确定高危人群;实施个体化防治策略;降低发病率和病死率至关重要。本文就近年来 PTE-DVT 的临床流行病学研究所获进展做一综述。

## 1 发病情况

PTE 在西方国家总人群中的年发病率约为 0.5%。在美国 PTE 已被列为发病率仅次于冠心病和高血压的重要疾病,年新发病例约为 20 万人。PTE 的年新发病例在法国超过 10 万例,英国约 6.5 万例,意大利 6 万例<sup>[1]</sup>。在我国,近年来已有一些医院就 PTE 的诊断、收治情况的变化进行报道,多呈明显上升趋势。例如,北京安贞医院 1996 年前前诊断 PTE 3~5 例/年,而近几年达 40~60 例/年。北京协和医院也由 6~8 例/年增加至 60 例/年。据北京朝阳医院资料,1996 年前前诊断 PTE 3~8 例/年、DVT 2~7 例/年,而 1999 年后 PTE 与 DVT 的诊断例数均显著增加,2002 年诊断 PTE 215 例、DVT 124 例,2003 年 1~10 月份,虽然受到 SARS 的严重影响,仍诊断 PTE 201 例。由现有数据可见,PTE-DVT 的发生在世界范围内仍处于稳定甚至上升趋势,究其原因可能与危险人群的数量增加(如人口老龄化)、危险因素增多(如外科手术增多)、对高危人群发现不足及预防不及时或措施不合理等因素有关。

## 2 死亡情况

对 PTE 病死率的估计存在一定的难度,受到所采用的流行病学研究方法(回顾性研究或前瞻性研究)及是否采用尸检分析死亡原因等多种因素的影响<sup>[2-4]</sup>。但无论如何,PTE 是有着较高的病死率的,未经治疗的 PTE 的病死率为 25%~30%,近 1/5 的 PTE 在 1h 内死亡,1/4 在 7 天内死亡,约 30% 在 30 天内死亡<sup>[2]</sup>。在我国,1998 年北京协和医院报道 52 例 PTE 患者总的病死率为 19.2%,未治疗者为 77.8%,治疗者为 7.0%<sup>[5]</sup>。

## 3 获得性危险因素(表 1)

多种情况可以增加 PTE-DVT 的发生危险,但其致栓危险度并不相同。Anderson 等<sup>[6]</sup>按照预防性抗凝治疗的必要性将获得性因素分为两大类,即明确需要预防性抗凝的危险因素和其它危险因素(致栓危险度相对较低,单独存在时一般不需要预防性抗凝)。

表 1 PTE-DVT 的获得性危险因素

高度危险因素 (OR>10)	中度危险因素 (OR 2~9)	低度危险因素 (OR<2)
大的普通外科手术	经关节镜手术	卧床 >3 天
髋、膝关节置换术	中心静脉插管	经济舱综合征
长骨折(股骨、胫骨)	化疗	年龄增加
严重创伤	充血性心力衰竭、呼吸衰竭	经腹腔镜手术(如胆囊切除)
脊髓损伤	激素替代疗法	肥胖
	恶性肿瘤	静脉曲张
	口服避孕药	
	瘫痪型卒中	
	妊娠期、产褥期	
	VTE 病史	
	易栓症	

OR: odds ratio, 比值比

### 3.1 需要预防性抗凝的获得性危险因素

**3.1.1 大的普通外科手术和矫形手术** 麻醉时间 ≥30min 的腹部或胸部手术、大的矫形手术(髋、膝关节置换术、股骨骨折手术)、妇产科手术、泌尿外科手术及神经外科手术,均有较高的致栓危险,可使 VTE 的发生危险增加 6~22 倍。手术对组织、血管壁的损伤激活凝血系统;麻醉、体外循环等造成血流

作者单位: 100020 首都医科大学附属北京朝阳医院 北京呼吸疾病研究所 万方数据

缓慢以及输血等引起血液粘度增高,均是手术诱发血栓的参与因素。

**3.1.2 严重创伤** 严重创伤可使血栓形成的危险增加 13 倍左右。髌骨骨折、长骨(股骨、胫骨)骨折、脊髓损伤、头颅损伤、骨盆骨折的血栓发生率高达 30%~60%,致死性 PTE 的发病率为 0.4%~2.0%。严重创伤造成组织破坏和血管壁损伤;创伤、失血、缺氧作为应激原激活凝血系统;创伤后的制动及血容量相对不足使血流减慢,这些因素均与严重创伤后血栓形成有关。

**3.1.3 恶性肿瘤** 恶性肿瘤与血栓的关系密切而复杂。有数据显示,恶性肿瘤本身的致栓危险度约为 4.1;而肿瘤化疗使致栓危险度增加至 6.5;肿瘤患者术后发生 VTE 的危险较非肿瘤患者术后增加 2~3 倍。癌源性致栓机制包括:肿瘤细胞表达和分泌某些促凝物质(如组织因子、癌性促凝物质)及一些促使血管内皮细胞从抗凝状态转变为促凝状态的细胞因子(如 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等);肿瘤组织的机械性压迫使静脉阻塞;机体对癌肿急性期产生的应激反应,促使高凝状态形成;因病情所限,活动、摄食减少;手术、化疗及放疗等治疗的影响均可增加血栓的发生。其中癌细胞分泌的癌性促凝物质使血液形成高凝状态起着重要作用,因此在有分泌功能的腺癌(胰腺癌、支气管肺癌、胃癌、卵巢癌、肾上腺肿瘤等)中血栓最为常见,而且可以发生在肿瘤的早期阶段<sup>[7]</sup>。

**3.1.4 心、肺功能障碍** 充血性心力衰竭、呼吸衰竭是 PTE-DVT 的危险因素。1999 年的 prophylaxis in medical patients with enoxaparin (MEDENOX) 研究显示,在使用安慰剂的 III 级和 IV 级心力衰竭患者中 PTE 和(或)DVT 的发病率约为 15%。心肌梗塞也与 PTE-DVT 相关。有数据显示,在因急性心肌梗塞住院的患者中,PTE 和(或)DVT 的发病率为 20%。在此需要特别指出的是,PTE 是 ICU 危重患者致残或致死的重要原因,这是由于除心、肺功能障碍外,ICU 患者多具有发生 PTE-DVT 的一个或多个危险因素;由于 ICU 患者多有威胁生命的严重疾病存在,会掩盖 PTE-DVT 的临床表现,造成延迟对 DVT 和 PTE 的诊断,甚至漏诊;另外,由于 ICU 患者多有心肺功能障碍等基础疾病的存在,一旦发生 DVT 和 PTE,对机体的影响将更为严重。有数据显示,在 ICU 病房有相当数量(20%)的 PTE 漏诊,有 30%的 DVT 未得到抗凝治疗,其中 15%发生 PTE,而且 5%是致死性的。可以说,ICU 科患者都有发生 PTE 的危险,因此

预防 PTE 在 ICU 病房尤为重要<sup>[8]</sup>。

### 3.2 其它获得性危险因素

**3.2.1 有 VTE 病史** 有 VTE 病史者具有较高的再发危险,尤其在同时存在其它危险因素(如大手术、制动或严重疾病等)的情况下。

**3.2.2 制动** 制动是 VTE 的独立危险因素,但其致栓危险度较低( $< 2$ )。新近提出了“经济舱综合征”(economy class syndrome, ECS)的概念。ECS 又称为机舱性血栓形成,是指由于长时间飞行静坐在较狭窄的空间内而发生 DVT 和(或)PTE。广义的 ECS 还应包括长时间坐车(火车、汽车、马车等)引起的 DVT 和(或)PTE,因此 ECS 又可称作旅行者血栓形成(traveller's thrombosis)。2001 年 Scurr 等<sup>[9]</sup>对 231 例既往无 VTE 病史,乘飞机 $> 8$  小时者的研究发现,随机接受抗凝预防者无 VTE 发生,但未经预防者中 10%出现 DVT。ECS 的发生与下列因素有关:制动引起下肢静脉血液淤滞;饮水较少及高空飞行引起的脱水导致血液粘度增加;高空相对的低压、低氧、低温造成血管内皮细胞功能受抑;长时间静坐,尤其是双腿交叉的体位,使腘静脉弯曲受压,也可使血管内皮受损。目前多数学者认为对健康人而言,在长途旅行中只要采取适当的措施(如经常活动下肢、多喝水、穿弹力袜等),一般极少发生 ECS,无须预防性抗凝。

**3.2.3 年龄** 年龄已被证实是 VTE 的独立而且重要的危险因素。美国一项 25 年的前瞻性研究中,VTE 的年发病率随年龄而递增,在 15 岁以下低于 5/10 万,60 岁后陡然上升,而大于 80 岁竟高达 450~600/10 万(约为 0.5%)<sup>[10]</sup>。我国亦有资料显示,PTE 的发病率在 70~80 岁最高。年龄的致栓机制尚不明确。多数学者认为其与体力活动减少、肌张力减低、疾病增加及血管内皮功能减弱等因素有关。

**3.2.4 治疗相关因素** 由治疗药物诱发的血栓称为药源性血栓形成。近年来,随着临床新药应用的增多,药源性血栓形成的发病率逐年增加,多种血液类药物(如抗凝药、抗纤溶药、血浆制品、抗血小板药物等)及非血液类药物(包括避孕药、抗肿瘤药等)造成药源性血栓形成的情况均可见报道。

口服避孕药(oral contraceptive, OC)增加 VTE 的发病率是育龄期妇女的突出问题。目前已经使用的三代口服避孕药的致栓危险度均在 4~8。OC 使血栓形成的危险增加可能与雌激素的使用造成凝血因子含量增高、抗凝物质减少等因素有关,但具体机制尚不清楚<sup>[11]</sup>。激素替代疗法(hormone-replacement therapy, HRT)可使血栓形成危险增加

2~4 倍,特别在使用后的第 1~2 年致栓作用最为明显。The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) 的研究数据显示, HRT 组 DVT 和 PTE 的年发病率分别为 4.6‰ 及 2.0‰, 而安慰剂组为 1.6‰ 和 0.7‰<sup>[11]</sup>。与 OC 不同的是, HRT 使用雌激素的剂量甚低(仅 5 $\mu$ g), 且早期病例为单一药物治疗, 这提示雌激素剂量与致栓危险并无线性关系。

除药源性血栓形成外, 静脉导管、心脏起搏器、下腔静脉滤器等医疗器械的使用以及心血管介入治疗的开展也会增加血栓形成的危险, 这些因素值得临床医师注意。

**3.2.5 疾病相关因素** 静脉曲张、夜间阵发性血红蛋白尿、肾病综合征、感染性肠病等多种疾病会增加 VTE 的发生危险。有资料显示, 静脉曲张患者发生 VTE 的危险度约为 2, 但静脉曲张是否为 PTE 或 DVT 的独立危险因素尚存在争议, 而且目前尚无证据表明手术切除曲张的静脉后 VTE 的发病率有所下降<sup>[12]</sup>。有研究表明, 在 220 例夜间阵发性血红蛋白尿的患者中 VTE 的发病率为 28%, 而且血栓是患者的重要死亡原因。肾病综合征患者静脉血栓的发生率高达 48%<sup>[13]</sup>。Crohn 氏病、溃疡性结肠炎等感染性肠病亦使 VTE 的发生危险显著增加<sup>[14]</sup>。此外, 糖尿病、系统性红斑狼疮、骨髓增殖性疾病等与 VTE 也有相关性。

**3.2.6 妊娠期与产褥期** PTE 是分娩后的主要死亡原因之一。2001 年 Simpson 等<sup>[15]</sup> 的研究显示, 妊娠期及产褥期 PTE 的发病率约为 15/10 万, 而致死性 PTE 的发病率为 1/10 万, 其中最主要的危险期在产褥期。妊娠期易形成血栓可能与妊娠使血液凝固性增加、纤溶活性下降; 增大的子宫对下肢静脉的机械压迫; 雌激素导致的静脉弛缓等因素有关。分娩过程中血管内皮细胞损伤、促凝物质入血及产褥期活动较少是产褥期血栓危险进一步增加的可能原因。

**3.2.7 抗磷脂抗体** 抗磷脂抗体包括抗心磷脂抗体和狼疮抗凝物质。抗磷脂抗体的升高在总人群中的发生率约为 2%~4%, 而在 VTE 人群中约为 8.5%~14%, 其致栓危险度约为 5.3。抗磷脂抗体的致栓机制可能与下列因素有关: 通过直接的免疫作用损伤血管内皮细胞; 减少血管内皮细胞中前列环素的合成而增加内皮素-1 的生成; 增加内皮细胞表面促凝物质(组织因子、血小板活化因子等)的表达; 改变凝血酶调节蛋白的活性, 影响蛋白 C 的抗凝过程; 抑制纤溶活性<sup>[16]</sup>。

#### 4 问题与展望

PTE-DVT 的危险因素涉及与临床实践和生活经历息息相关的多种因素, 而且这些因素之间以及与 PTE-DVT 的遗传性危险因素之间又多存在叠加和协同的作用。目前有关这些危险因素致栓危险度的数据多来自国外研究资料的总结, 而尽早获得国人的第一手资料, 对有效地实施 PTE-DVT 的一级和二级预防尤为关键。

#### 参 考 文 献

- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003, 107: 4-8.
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*, 1998, 158: 585-593.
- Cushman M, Tsai A, Heckbert SR, et al. Incidence rates, case fatality, and recurrence rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Thromb Haemost*, 2001, 86: 2439.
- Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, 2002, 88: 407-414.
- 陆慰萱, 李方, 朱元珏, 等. 肺血栓栓塞 52 例临床分析. *中华内科杂志*, 1998, 37: 227-230.
- Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*, 2003, 107: 9-16.
- Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*, 2003, 107: 17-21.
- Williams MT, Aravindan N, Phil M, et al. Venous thromboembolism in the intensive care unit. *Crit Care Clin*, 2003, 19: 185-207.
- Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, et al. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet*, 2001, 357: 1485-1489.
- Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost*, 2001, 86: 92-103.
- Grady D, Applegate W, Bush T, et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics. *Control Clin Trials*, 1998, 19: 314-335.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*, 2000, 160: 809-815.
- Sagripanti A, Barsotti G. Hypercoagulability, intraglomerular coagulation, and thromboembolism in nephrotic syndrome. *Nephron*, 1995, 70: 271-281.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost*, 2001, 85: 430-434.
- Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, et al. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *Br J Obstet Gynaecol*, 2001, 108: 56-60.
- Carhuapoma JR, Mitsias P, Levine SR. Cerebral venous thrombosis and anticardiolipin antibodies. *Stroke*, 1997, 28: 2363-2369.

(收稿日期: 2004-02-25)