

急性肺栓塞患者深静脉血栓形成的危险因素分析

杨媛华 郭晓娟 翟振国 王锋 王辰

肺栓塞规范化诊治方法研究课题组

【摘要】 目的 分析急性肺血栓栓塞(PTE)患者深静脉血栓形成(DVT)的临床危险因素。方法 资料来源于2002年6月至2004年12月入选肺栓塞溶栓与抗凝治疗多中心随机对照研究的454例患者。全部患者均经CT肺动脉造影和/或核素肺通气灌注扫描或磁共振肺动脉造影或直接肺动脉造影明确诊断为急性PTE。比较PTE有DVT与PTE无DVT的两组患者,筛选出PTE中DVT的危险因素。**结果** 对有DVT和无DVT患者,进行性别、年龄、BMI及基础疾病包括高血压、冠心病、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、脑卒中和肿瘤等比较,除糖尿病外($\chi^2 = 4.481, P = 0.034$),其余各指标在两组间的差异均无统计学意义。DVT的体征包括下肢水肿、静脉炎和双下肢周径差 ≥ 1 cm在两组间的差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。通过logistic回归确定下肢水肿($OR = 2.255; 95\% CI: 1.493 \sim 3.408$)、静脉炎($OR = 2.380; 95\% CI: 1.426 \sim 3.973$)和双下肢周径差 ≥ 1 cm($OR = 3.834; 95\% CI: 2.561 \sim 5.738$)是DVT的独立判断因素。**结论** 下肢水肿、静脉炎和双下肢周径差 ≥ 1 cm是DVT的危险因素。在临床工作中应注意检查DVT的体征,尤其应注意测量双下肢周径。

【关键词】 肺栓塞; 血栓栓塞; 深静脉血栓形成; 危险因素

Study on the risk factors regarding deep venous thrombosis in acute pulmonary thromboembolism
 YANG Yuan-hua, GUO Xiao-juan, ZHAI Zhen-guo, WANG Feng, WANG Chen and National Project of the Diagnosis and Treatment Strategies for Pulmonary Thromboembolism in China (NATSPUTE). Beijing Institute of Respiratory Medicine, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: WANG Chen, Email: cyh-birm@263.net

【Abstract】 Objective To identify the risk factors of deep venous thrombosis(DVT) in patients with acute pulmonary thromboembolism (PTE). **Methods** Post hoc analysis on data from a prospective multi-center through a randomized control trial on thrombolysis and anticoagulant among 454 patients with acute symptomatic PTE from June 2002 to December 2004. All patients were confirmed PTE by CT pulmonary angiography (CTPA) and/or ventilation perfusion scan or by magnetic resonance pulmonary angiography. Data of PTE patients with DVT was compared with those without DVT to identify the DVT risk factors. The effect of other variable on DVT was assessed by logistic regression analysis. **Results** When comparing the age, sex body weight index and underlying diseases including hypertension, coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, cerebral accident and malignant tumor between groups of DVT and no DVT, data showed that there was no statistically significant difference except for diabetes ($\chi^2 = 4.481, P = 0.034$) among them. However, results from multi-analysis showed that edema of lower-limb [odd ratio (OR), 2.255; 95% CI, 1.493 to 3.408], phlebitis (OR, 2.380; 95% CI, 1.426 to 3.973) and the entire swollen (calf swelling ≥ 1 cm) larger than asymptomatic side (OR, 3.834; 95% CI, 2.561 to 5.738) were independent risk factors for DVT. **Conclusion** Edema of lower-limb, phlebitis and calf swelling ≥ 1 cm seemed to be risk factors for DVT.

【Key words】 Pulmonary embolism; Thromboembolism; Deep venous thrombosis; Risk factors

深静脉血栓形成(DVT)是临床上常见病,但往

往无明显临床症状,易导致漏诊,因而产生严重并发症和致命的后果。DVT和肺血栓栓塞(PTE)是同一种疾病的两种不同表现形式,PTE是DVT的并发症,由于肺动脉内栓子90%以上来源于下肢深静脉血栓^[1],因而,及时准确地诊断DVT可以提早预防PTE,从而避免致命性PTE的发生。在临床上,

基金项目:国家“十五”科技攻关课题资助项目(2004BA703B07)
 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(杨媛华、翟振国、王锋、王辰),放射科(郭晓娟)
 通讯作者:王辰,Email:cyh-birm@263.net

DVT 往往未被引起足够的重视,经常与其他一些下肢异常相混淆,如蜂窝织炎、下肢水肿和慢性静脉功能不全等。由于 DVT 的临床表现较少,在确诊 PTE 的患者中如能找到一些提示 DVT 存在的临床征象,可以增加临床拟诊 DVT 的条件,从而减少漏诊尤其是近端 DVT 的漏诊,防止 PTE 的发生。为此本研究分析 PTE 中 DVT 的临床危险因素。

资料与方法

1. 资料来源:本组资料来源于国家“十五”科技攻关课题——肺栓塞规范化诊治方法的研究。516 例急性 PTE 患者入选多中心前瞻性随机对照的溶栓和抗凝治疗研究,入选标准包括经 CT 肺动脉造影(CTPA)和/或核素肺通气灌注扫描或磁共振肺动脉造影或直接肺动脉造影明确诊断为急性 PTE。患者症状出现时间在 30 d(溶栓治疗)或 60 d(抗凝治疗)内,年龄 ≤ 75 岁。主要排除标准包括妊娠、慢性血栓栓塞性肺动脉高压、活动性内脏出血和其他存在溶栓抗凝禁忌证者。研究方案经朝阳医院伦理委员会通过,所有入选患者均签署知情同意书。

本项研究剔出在治疗前未进行下肢影像学检查者。最终进入本研究共 454 例,其中行下肢静脉超声检查者 434 例,行 CT 静脉造影(CTV)检查者 131 例。男性 281 例,女性 173 例,年龄范围 17~75 岁,平均 54.9 岁 \pm 13.9 岁。

2. 观察项目:一般情况包括姓名、性别、年龄、身高、体重;既往史和危险因素包括高血压、冠心病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、糖尿病、脑卒中、恶性肿瘤、既往静脉血栓栓塞(VTE)病史、VTE 家族史。观察体征包括静脉曲张、下肢水肿、静脉炎(沿静脉的红肿、疼痛),并进行双下肢周径的测量(大腿周径的测量点:从髌骨上缘向上 15 cm 处;小腿周径的测量点:从髌骨下缘向下 10 cm 处)。

3. DVT 诊断:

(1)下肢静脉超声:患者取仰卧位,检查股静脉时大腿稍外旋、外展,腘静脉检查采用俯卧位或侧卧位。检查时患者充分暴露下肢,平静呼吸,放松受检肢体,探头置于检查的血管体表标志处,从腹股沟处开始,顺次检查髂静脉系统、股静脉、股深静脉、股浅静脉、腘静脉、胫前静脉、胫后静脉和腓静脉。先用二维超声观察静脉血管走行、解剖结构、血管腔内有无血栓及静脉瓣的功能。辅以探头加压试验,观察管腔能否被压陷。参照孙葵葵等^[2]所采用的 DVT

的主要诊断标准进行 DVT 的诊断。

(2)间接性 CTV 检查:患者仰卧位,两下肢尽量靠拢,扫描前将足跟垫好,以避免腓肠肌静脉受压而显影不良。在 CTPA 后,延迟 3~5 min,对再循环后下腔静脉、髂静脉、股静脉、腘静脉及胫静脉进行扫描,扫描范围自小腿腓肠肌上缘至膈肌下缘。DVT 的主要诊断标准:①管腔内部分性充盈缺损;②管腔完全性阻塞,较对侧相应层面的血管有不同程度的扩张。

4. 统计学分析:使用 Epi Data 2.0 软件建立数据库,利用 SPSS 11.5 统计软件进行统计学分析。率的显著性检验采用 χ^2 检验,设显著性水准 $\alpha = 0.05$ 。采用二项分类 logistic 回归模型进行危险因素分析。

结 果

1. 均衡性检验和 DVT 检出率:在 454 例患者中,共检出 DVT 239 例(52.6%)。有 DVT 和无 DVT 两组研究对象的年龄、性别、体重的差异均无统计学意义,表明具有良好的可比性。

2. DVT 危险因素的单因素分析:经 χ^2 检验对 DVT 组与无 DVT 组之间可能的危险因素进行分析,发现除糖尿病患者的 DVT 检出率明显增高($P = 0.034$)外,其余均未构成统计学差异。因既往有 VTE 病史者仅 2 例,有 VTE 家族史者仅 8 例,故对此二项未再进行统计。各种危险因素的分布情况见表 1。

3. PTE 和 DVT 患者的临床表现:

(1)PTE 患者下肢存在异常临床表现:有 141 例患者表现为下肢水肿,其中单侧下肢水肿者 106 例,双下肢水肿者 36 例。表现为轻度水肿者 126 例,中度水肿者 12 例,另有 3 例患者表现为重度水肿。除下肢水肿外,下肢出现的可提示 DVT 的临床表现还包括静脉曲张和静脉炎。有 429 例患者进行了大腿周径测量,其中 329 例两腿周径相差 0.1~12.0 cm($M = 1.0$ cm)。431 例患者测量小腿周径,其中 321 例两腿周径相差 0.1~12.0 cm($M = 0.5$ cm)。

(2)临床征象与下肢 DVT 的关系:DVT 患者存在下肢水肿、静脉炎的比例较无 DVT 者明显增加,双下肢周径不对称的比例亦明显增加($P < 0.01$),而下肢静脉曲张则无明显差异(表 2)。

4. DVT 危险因素的多因素 logistic 回归分析:

将以上在两组间差异有统计学意义的变量逐一代入 logistic 回归模型进行分析,结果显示下肢水肿、静脉炎和下肢周径差 ≥ 1 cm 是 DVT 的独立判断因素,而糖尿病不再是明显的危险因素。其中下肢周径差 ≥ 1 cm 的 OR 值最大,提示此项为诊断 DVT 的最强判断因素(表 3)。

表1 两组研究对象危险因素及临床征象的暴露情况

因素	DVT		OR 值(95% CI)	χ^2 值	P 值
	有	无			
性别			1.405(0.871~1.939)	3.084	0.079
男	157	124			
女	82	91			
年龄(岁)			1.137(0.713~1.562)	5.180	0.394
<60	142	121			
≥ 60	97	94			
BMI			0.695(0.436~0.954)	3.671	0.055
≤ 25	122	129			
>25	117	86			
高血压			1.095(0.647~1.543)	0.190	0.663
有	70	59			
无	169	156			
冠心病			1.205(0.449~1.961)	0.341	0.559
有	25	19			
无	214	196			
糖尿病			1.899(0.478~3.320)	4.481	0.034
有	22	11			
无	217	206			
COPD			0.497(0.050~0.945)	2.458	0.117
有	8	14			
无	231	201			
肿瘤			1.133(0.246~2.019)	0.098	0.755
有	15	12			
无	224	203			
脑卒中			0.840(0.275~1.405)	0.258	0.612
有	18	19			
无	221	196			

表2 存在各种临床征象时 DVT 的检出情况

临床征象	DVT ^a	OR 值(95% CI)	χ^2 值	P 值
水肿		2.255(1.493~3.408)	15.227	<0.001
有(n=142)	94(66.2)			
无(n=312)	145(46.5)			
下肢静脉曲张		1.648(0.959~2.832)	3.313	0.069
有(n=65)	41(63.1)			
无(n=389)	198(50.9)			
静脉炎		2.380(1.426~3.973)	11.423	0.001
有(n=82)	57(69.5)			
无(n=372)	182(48.9)			
下肢周径差 ≥ 1 cm		3.801(2.539~5.692)	43.705	<0.001
有(n=248)	167(67.3)			
无(n=182)	64(35.2)			

注:^a 括号外数据为病例数,括号内数据为构成比(%)

表3 DVT 危险因素的多元 logistic 回归分析

因素	P 值	OR 值(95% CI)
下肢水肿	0.022	2.255(1.493~3.408)
静脉炎	0.005	2.380(1.426~3.973)
下肢周径差 ≥ 1 cm	<0.001	3.834(2.561~5.738)

讨 论

血流淤滞、血管壁损伤和血液高凝状态是血栓形成的三大要素。任何能够导致上述异常的疾病或临床症状均可诱发血栓形成,包括心肺疾病、活动期肿瘤及制动等。而 VTE 的发生很少是单一因素引起,经常是多种危险因素共同参与的结果^[3]。由于在本课题设计时并未将临床上所有的危险因素进行调查,所以只能结合现有的资料做危险因素分析。

既往大量的流行病学研究资料表明,发生 DVT 的风险一般随年龄的增长而增大,这与随着年龄老化,静脉血管内膜粗糙,静脉瓣萎缩以及凝血功能亢进有关。Girard 等^[4]的研究表明,急性 PTE 患者中年龄>70 岁的 DVT 患者发病率明显升高,在本课题设计时考虑到随年龄的增加,抗栓治疗的危险性增大,所以患者的年龄限制在 75 岁内,以 60 岁为界,各年龄组患者 DVT 的检出率无明显差异,此点可能与将年龄>75 岁的患者排除在外有关。

文献报道,肺栓塞的男女性别比值为 1.24,20~29 岁女性发病率比同龄男性高 10 倍,绝经后雌激素替代治疗使女性 DVT 的危险性增加 3 倍^[5]。本组入选患者男女比例为 1.62,而 DVT 患者中男女比例为 1.92,并未观察到女性 DVT 检出率高的趋势。

VTE 的发生可能是继发性的,即能够使患者易患血栓的基础疾病所引起,也可能是特发性的,即临床上找不到导致血栓的危险因素。本课题中入选患者存在的基础疾病包括心肺疾病、脑卒中、活动性恶性肿瘤和糖尿病,除糖尿病外,其他基础疾病在有否 DVT 方面均不构成显著性差异。糖尿病患者容易发生静脉内皮的损伤,进而导致血栓形成。但是,糖尿病并不是 DVT 的独立危险因素,说明单一基础疾病的存在并不会对患者构成明显的威胁,可能需要其他因素或多个因素的共同参与才会导致 DVT 的发生。另外,在有强烈的危险因素存在的情况下,如长期卧床、创伤等,若患者有糖尿病,发生 DVT 的概率可能要明显高于无糖尿病患者。

典型 DVT 的临床表现包括下肢水肿、小腿和大腿的触痛以及足背曲时小腿疼痛(Homans 征)。

然而这些征象也同样存在于无 DVT 的患者中^[6]。通过对患者下肢水肿、静脉炎和静脉曲张等征象的观察,发现 DVT 患者上述三种征象的发生率明显高于无 DVT 患者,但只有下肢水肿的发生率在 60.7%,其余征象均不超过 25%。文献报道,对于 DVT 患者,仅有不到 50% 的患者存在 DVT 的临床表现^[7],本研究也证实了这一点。

在对患者进行体格检查时,我们强调双下肢周径的测量。以两下肢周径差 ≥ 1 cm 作为标准,发现存在 DVT 患者其两下肢周径不相等者明显高于无 DVT 患者,是 DVT 的独立危险因素($OR = 3.834$, $95\% CI: 2.561 \sim 5.738$)。诊断 DVT 的敏感性为 72.3%,但特异性较差,仅有 59.5%。而按照 Wells 等^[8-10]建立的 DVT 临床评分标准,将小腿周径差定为 3 cm,虽可将诊断的特异性提高到 93.0%,但敏感性已下降至 16.7%。特异性提高虽能够降低假阳性的诊断,但是敏感性的降低说明此标准对患者的检出能力已不能满足临床的需要,故在临床应用中其价值不大。采用周径差为 1 cm 的标准,虽然假阳性率较高,但是对多数患者来说不会造成漏诊的情况,再结合 DVT 的确诊检查方法,可以明确 DVT 的诊断。因而,我们认为在临床工作中如果疑诊患者存在 DVT 时,应该进行下肢周径的测量,如果周径差在 1 cm 以上,要高度警惕存在 DVT 的可能性,并进行相应的影像学检查以明确诊断。

在已经明确诊断 PTE 的人群中,以超声或 CTV 阳性作为诊断标准,DVT 的症状或体征(包括下肢水肿和静脉炎的症状体征)诊断 DVT 的敏感性较差($< 40\%$),但这两种临床表现的特异性较好,分别为 77.7% 和 88.4%,采用 logistic 回归分析下肢水肿和静脉炎的体征均为 DVT 的独立判断因素,提示当临床上出现上述征象时,要高度疑诊 DVT。

肺栓塞规范化诊治方法研究课题组主要参加单位及研究者:首都医科大学附属北京朝阳医院 北京呼吸疾病研究所(王辰、杨媛华、翟振国、伍燕兵、王晓娟、王铁、张镭、邓鑫);中国医学科学院北京协和医院(陆慰萱、刘春萍、留永建);北京大学人民医院(何权瀛、谭星宇);天津医科大学总医院(吴琦、周伟、于铁链、尹彦玲、谭健);上海瑞金医院(黄绍光、时国朝);上海肺科医院(刘锦铭);中山大学附属

第一医院(谢灿茂、曾勉);广州呼吸疾病研究所(钟南山、陈荣昌、吴华);广西医科大学附属第一医院(陈一强、邹小英、刘唐威);青岛大学附属医院(程兆忠);济宁医学院附属医院(姜鲁宁);山东大学齐鲁医院(吴大维、薛玉文);山东烟台山医院(唐燕、张蔚、周冬梅、唐小锋、夏爱君);山西医科大学附属第一医院(杜永成、许建英、胡晓云);山西医科大学附属第二医院(刘卓拉、王旭);温州医学院附属医院(陈少贤、谢于鹏);浙江医科大学邵逸夫医院(应可净、陈丽英);河北医科大学第二附属医院(袁雅冬、王保法);郑州大学第一附属医院(孙培宗、陈洁);沈阳医学院附属中心医院(王实、夏书月);空军总医院(张波、高和);沈阳军区总医院(马壮、陈平、刘蕾);宁夏医学院附属医院(张锦、郑西卫);深圳市人民医院(陈升汶、邱晨)

参 考 文 献

- [1] White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003, 107(23 Suppl 1): 14-8.
- [2] 孙葵葵, 王辰, 庞宝森, 等. 急性脑卒中住院患者并发深静脉血栓形成的危险因素分析. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(12): 1019-1023.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会. 肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案). *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24: 259-264.
- [4] Girard P, Sanchez O, Leroyer C, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest*, 2005, 128(3): 1593-1600.
- [5] 何建国, 程显声. 深静脉血栓形成和肺栓塞的流行病学. *中华医学杂志*, 2002, 82(24): 1703-1732.
- [6] Cranley JJ, Canos AJ, Sull WJ. The diagnosis of deep venous thrombosis. Fallibility of clinical symptoms and signs. *Arch Surg*, 1976, 111(1): 34-36.
- [7] Gathof BS, Picker SM, Rojo J. Epidemiology, etiology and diagnosis of venous thrombosis. *Eur J Med Res*, 2004, 9(3): 95-103.
- [8] Wells PS, Lensing AW, Davidson BL, et al. Accuracy of ultrasound for the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients after orthopedic surgery. A meta-analysis. *Ann Intern Med*, 1995, 122(1): 47-53.
- [9] Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*, 1998, 129(12): 997-1005.
- [10] Wells PS, Anderson DR, Ginsberg JS. Assessment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism by the combined use of clinical model and noninvasive diagnostic tests. *Semin Thromb Hemost*, 2000, 26(6): 643-656.

(收稿日期: 2008-02-19)

(本文编辑: 张林东)