

DOI: 10.19538/j.fk.2018070103

妇产科静脉血栓栓塞症发生的高危因素

狄文, 吴珈悦

摘要: 静脉血栓栓塞症(VTE)包括深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE),是妇产科常见的严重并发症,其发展迅速,病死率高。VTE重在风险评估和疾病预防,文章就国内外相关文献,结合自身经验总结妇产科临床常见的VTE高危因素及其潜在机制。

关键词: 静脉血栓栓塞症;高危因素;妇产科
中图分类号: R71 **文献标志码:** C

Risk factors of venous thromboembolism in obstetric and gynecological department. Di Wen, WU Jia-yue. Department of Obstetrics and Gynecology, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University; Shanghai Key Laboratory of Gynecologic Oncology, Shanghai 200127, China
E-mail: diwen163@163.com

Abstract: Venous thromboembolism (VTE), comprising deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), is a severe complication in obstetrics and gynecology. VTE remains a leading cause of severe female morbidity and mortality. The key point of VTE is thrombosis risk assessment and thromboprophylaxis. This article summarizes the common risk factors of VTE in obstetrics and gynecology and the underlying mechanisms.

Keywords: venous thromboembolism; risk factors; obstetrics and gynecology

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE),是同一种疾病在不同部位、不同阶段的两种临床表现形式。在欧美等发达国家,VTE是孕产妇死亡的主要原因之一,据国外流行病学报道其年发生率介于1%~2%^[1]。Virchow血栓形成三要素:血液瘀滞、内皮损伤、高凝状态常常出现在妇产科患者中,故其发生率较一般人群更高。据欧美文献报

作者单位:上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科 上海市妇科肿瘤重点实验室,上海 200127
电子信箱:diwen163@163.com

道产科人群中静脉血栓栓塞症的发生率为0.06%~1.8%^[2],而妇科手术患者,若不采取预防性用药,其DVT发生率可达14%~40%^[2]。而目前有关亚洲VTE流行病学的研究数据较少,我国的流行病学资料更是有限。文章就国内外相关文献,对妇产科临床常见的VTE高危因素进行综述。

1 肥胖

肥胖是一种慢性低度炎症反应状态^[3-4]。肥胖患者体内凝血系统异常、血小板功能过度活跃,从而导致其处于高凝状态。在非妊娠、妊娠、产褥期人群中,肥胖均显著增高VTE风险。丹麦一项研究报告指出肥胖可增加5倍VTE整体风险,其中PE的风险增加15倍,DVT的风险增加4倍^[5]。后续研究也得出相似结论,指出体重指数(BMI)≥25会增加9倍产前、2~5倍产后罹患VTE风险。若肥胖患者处于静止状态,则其VTE风险增加至62倍之多^[2]。若存在其他已知的VTE危险因素,临床医生应该对肥胖患者采取血栓预防性治疗,尤其是对于妊娠期间制动的肥胖患者。

2 吸烟

吸烟与高凝状态有关,但其确切机制仍然知之甚少。与非吸烟者相比,吸烟者血浆凝血因子VII、纤维蛋白原、凝血酶原片段1+2水平升高。同时吸烟也促进血小板血栓形成,并导致血管内皮受损、纤溶活性降低,组织型纤溶酶原激活物(tPA)释放减少。总体而言,吸烟致使妊娠相关VTE风险增加2~3倍,并且风险程度与剂量相关。若在产前或产后进行戒烟,则可降低相应VTE风险。若存在其他VTE危险因素,则临床医生需要考虑使用血栓预防性治疗^[6]。

3 恶性肿瘤

恶性肿瘤和VTE之间存在密切关系。患有恶性肿瘤的妇女,其罹患VTE的风险较高。妇科恶性肿瘤患者,其本身处于高凝状态、年龄往往较高且需要经历长时间的盆腹腔手术。此外,肿块往往压迫盆腔脉管系统,手术淋巴结清扫也可能造成内膜损伤,并且大多数患者需要接受增加血栓风险的化疗方案。故妇科肿瘤患者的DVT发生率为11%~18%,PE发生率为1.0%~2.6%。当妇科恶性肿瘤患者罹患VTE时,其病死率也相对增

加。对于**卵巢癌**患者,即使使用了血栓预防性治疗,其术后VTE发生率也高达13.2%,并且VTE使卵巢癌患者的病死率增加了2.3倍^[7],生存时间显著缩短^[8]。而对于**子宫内膜癌**患者,一项研究发现,年龄大于65岁的患者,其内膜癌诊断后6个月内VTE的发生率为8.1%,病死率增加1.5倍。且子宫内膜癌患者的VTE发生率也因组织学而异。低级别(1或2级)子宫内膜样腺癌患者在诊断后6个月内VTE的发生率为3.6%,而高级别(3级)子宫内膜样腺癌和其他高危组织学类型患者其VTE发生率为6.1%~9.2%^[9]。此外,研究发现在**妇科恶性肿瘤中,卵巢癌患者的VTE风险最高**^[10]。Bakhru^[11]在一项641例回顾性研究中发现,卵巢上皮癌中透明细胞癌和未分化癌患者的VTE风险较高,作者认为卵巢癌亚型是VTE的显著预测指标。鉴于妇科恶性肿瘤患者的VTE高发生率,故对于妇科恶性肿瘤患者采取围术期VTE预防性治疗是非常必要的。

4 腹部及盆腔手术

据报道,在美国,接受大规模妇科手术的患者若无静脉血栓预防性治疗,其发生DVT的绝对风险为17%~40%。Rahn等^[12]在1篇系统综述中报道,VTE在良性妇科肿瘤手术患者中的发生率为0~2%,但由于所纳入的文献证据总体质量较差,故其数据值得商榷。妇科恶性肿瘤手术患者若不采取血栓预防性措施其VTE发生率高达34.6%。妇产科手术增加VTE的主要原因包括:妇科围手术期和术后制动影响下肢血液循环;卵巢肿块、妊娠期子宫、手术引起的血肿或淋巴囊肿也可导致静脉瘀滞;手术可引起的血管壁损伤、凝血因子变化、纤溶活性降低;此外妇科手术患者往往需要特殊的手术体位(仰卧位、截石位、头低脚高位等)。妇科腹腔镜手术后VTE风险尚存在争议。一些回顾性妇科腹腔镜手术研究报道腹腔镜手术术后VTE发生率非常低(0~0.3%),然而,在这些研究中纳入的大部分是简单的良性手术,且手术人群是低风险的年轻女性。若根据手术复杂程度对患者进行分级,则腹腔镜的VTE发生率与开腹手术的结果非常接近^[13]。

5 妊娠

妊娠期孕妇处于高凝状态,妊娠期的生理变

化和危险因素会引起和凝血相关并发症的风险明显增加,包括孕妇的凝血因子增加,蛋白S水平下降,纤溶功能受影响,下腔静脉受增大子宫的压迫等^[14]。与发展中国家相比,VTE在发达国家孕产妇死亡中所占的比例较高。据报道,发展中国家大约有2%的孕产妇死亡是由于血栓栓塞。而发达国家则有14.9%的孕产妇由于VTE死亡。研究已经证明,妊娠期和产褥期VTE风险显著增加。据报道,若无额外危险因素,妊娠相关的VTE风险在产前阶段接近0.1%~0.2%,在产后阶段为0.3%~0.4%。若存在其他血栓相关危险因素时,VTE风险则进一步增加。妊娠相关VTE主要根据临床症状和体征、加压超声、肺通气/灌注扫描和CT肺动脉造影确诊^[15]。目前的产科指南建议在有妊娠相关VTE风险升高的妇女中进行产前或产后血栓预防性治疗^[16]。

6 子痫前期

子痫前期的临床特点是患者妊娠20周后出现高血压和蛋白尿,其发生率高达7%。绒毛外滋养细胞浸润不足导致对子宫螺旋动脉重塑障碍是子痫前期发病的中心环节,而全身血管反应等病理生理表现则是胎盘再灌注损伤的继发反应。子痫前期引起的全身炎症反应致使母体内过度生成活化的凝血蛋白酶、活化血小板以及促凝物质等^[17]。虽然子痫前期已被证明增加围产期VTE的风险,但其是否增加产前VTE风险尚不明确。目前证实子痫前期显著增加产后VTE风险,尤其当合并胎儿生长受限时,其产后VTE风险增加5倍^[6]。

7 感染

全身性感染通过多种途径增加VTE风险。病原体相关分子模式增加组织因子在单核细胞的表达,导致凝血机制活化^[6]。Jacobsen等^[18]的一项研究报道了感染和分娩方式对妊娠相关VTE风险的影响。该研究通过临床诊断、发热、实验室检查结果来确定产褥感染,指出在感染的影响下阴道分娩和剖宫产后VTE的风险分别增加20倍和6倍。其他相关研究报道相较于没有感染的患者,罹患产褥感染的患者其VTE风险增加高达6倍^[19]。如果存在其他已知血栓危险因素,建议临床医生对患者进行血栓预防性治疗。

8 出血

大量出血会消耗机体内许多促凝和抗凝因子。这种抗凝因子的消耗以及损伤部位组织因子的暴露,会导致机体处于血栓前状态(既往称血液高凝状态),是多种因素引起的止血、凝血和抗凝系统失调的一种病理过程,具有易导致血栓形成的多种血液学变化。已有部分研究证实产后出血以及输血显著增加围产期VTE风险。一项病例对照研究详细地分析了这一风险,结果显示,当产后出血量>1000 mL时,围产期VTE风险增加了4~12倍。输血也是围产期VTE的独立危险因素(风险增加5~7倍)^[6]。故对于严重产后出血,尤其是需要输血的患者可考虑延长血栓预防时间至产后2~6周。

9 年龄

VTE风险随着年龄的增长而增加,与年龄<45岁的个体相比,年龄>85岁的个体其VTE风险增加1000倍^[20]。在高龄个体中,血小板反应性活跃,血浆促凝因子水平增加,这些促凝因子包括凝血因子VII、凝血因子VIII、凝血因子IX、纤维蛋白原和血管性血友病因子(VWF)。然而高龄对妊娠相关VTE风险的影响暂未有明确的定论。部分研究已经确定高龄并不增加产前VTE风险,并且对于产后VTE风险只是轻微增加或不增加^[6]。故目前需要进一步的大样本研究来评估高龄对于妊娠相关VTE的风险。

10 遗传因素和易栓症

在一项大型病例对照研究中,若患者有1名一级亲属有VTE病史,则其VTE风险增加1倍,而当超过1名一级亲属有VTE病史时,其VTE血栓风险则可增加至4倍。遗传性易栓症是促凝或抗凝基因异常而导致的持续高凝状态,从而引起患者血栓风险增加^[13]。其中最常见的是因子V Leiden突变。其余病因为凝血酶原基因突变、蛋白S缺乏、蛋白C缺乏和抗凝血酶缺乏,而罕见病因包括某些异常纤维蛋白原血症^[21]。一项荟萃分析显示具有轻度血栓形成倾向患者(因子V Leiden和凝血酶原基因G20210A突变)其VTE风险增加6倍,而重度血栓形成倾向患者(抗凝血酶缺乏、蛋白C缺乏、蛋白S缺乏、因子V Leiden和凝血酶原基因G20210A突变双杂合子或纯合子)风险为7倍^[22]。

抗磷脂综合征(APS)是一种获得性血栓形成状态,APS确诊患者其妊娠期与非妊娠期VTE风险均升高。对于有1个或多个一级亲属有VTE家族史的孕妇应考虑产后血栓预防性治疗。若合并其他血栓危险因素,应在产前即开始使用抗凝治疗。

11 VTE病史

若患者有无诱因VTE(unprovoked VTE)病史,则其后续VTE风险显著增加。若患者有有诱因VTE(provoked VTE)病史,如大规模手术、严重外伤等,则其后续VTE的相关风险较低。据报道,若妊娠妇女之前曾有无诱因VTE病史,则其围产期VTE再次发生的可能性可以高达25倍^[23]。故目前建议,对于既往有无诱因或轻微诱因的VTE病史妇女,在妊娠期采取血栓预防性治疗。

12 口服避孕药

口服避孕药会增加VTE风险。一项涉及13 265 228人的荟萃分析显示服用口服避孕药的妇女其VTE发生率是未服用妇女的3倍以上。且第3代避孕药的风险要高于第1代和第2代^[24]。英国一项基于10 562样本量的大型病例对照研究同样显示,与没有使用过复方口服避孕药相比,服用复方口服避孕药其增加的VTE风险为2.97倍。并且与含有左炔诺孕酮或诺孕酯成分的避孕药相比,成分为孕二烯酮、去氧孕烯、屈螺酮和环丙孕酮的避孕制剂其VTE风险较高。该研究还报道,在每年接受VTE治疗的妇女中,服用第二代避孕药左炔诺孕酮比例最低,而服用第三代避孕药去氧孕烯和环丙孕酮的妇女比例最高^[25]。队列研究显示,严重血栓形成倾向的口服避孕药者其罹患VTE的绝对风险远高于轻度血栓形成倾向者(4.3~4.6 vs.0.49~2.0)。故目前建议重度血栓倾向患者停止使用口服避孕药。但轻度血栓倾向患者若不存在其他危险因素且没有更好的避孕措施可选择时,那么口服避孕药也可在临床医生指导下使用^[22]。

综上所述,VTE是一种高发生率、高病死率的血管疾病。其危险因素涉及面广、数量众多、因素之间关系错综复杂。其中大部分危险因素与妇产科相关,包括肥胖、吸烟、恶性肿瘤、盆腹腔手术、妊娠、子痫前期、感染、出血、高龄、遗传因素、VTE病史以及口服避孕药。其他VTE相关高危因素还

包括性别、种族、糖尿病、高血压、化疗、相关血液指标等。VTE重在预防,故妇产科临床医生应该熟悉相关高危因素、掌握规范化干预指征、发现高危人群、尽早诊断、及时干预才可以最大限度降低VTE的发生率和致死率。

参考文献

- [1] Wong P, Baglin T. Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism [J]. *Phlebology*, 2012, 27 (Suppl 2): 2-11.
- [2] Krivak TC, Zorn KK. Venous thromboembolism in obstetrics and gynecology [J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 109(3): 761-777.
- [3] Zelechowska P, Agier J, Kozłowska E, et al. Mast cells participate in chronic low-grade inflammation within adipose tissue [J]. *Obes Rev*, 2018. doi: 10.1111/obr.12670. [Epub ahead of print].
- [4] Darvall KA, Sam RC, Silverman SH, et al. Obesity and thrombosis [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007, 33(2): 223-233.
- [5] Larsen TB, Sorensen HT, Gislum M, et al. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study [J]. *Thromb Res*, 2007, 120(4): 505-509.
- [6] Kevane B, Donnelly J, D'Alton M, et al. Risk factors for pregnancy-associated venous thromboembolism: a review [J]. *J Perinat Med*, 2014, 42(4): 417-425.
- [7] Gunderson CC, Thomas ED, Slaughter KN, et al. The survival detriment of venous thromboembolism with epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(1): 73-77.
- [8] 徐臻,王璐,王晨阳,等.卵巢癌患者并发静脉血栓形成的危险因素及预后研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(11): 1098-1102.
- [9] Rauh-Hain JA, Hariton E, Clemmer J, et al. Incidence and effects on mortality of venous thromboembolism in elderly women with endometrial cancer [J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(6): 1362-1370.
- [10] Barber EL, Clarke-Pearson DL. Prevention of venous thromboembolism in gynecologic oncology surgery [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(2): 420-427.
- [11] Bakhru A. Effect of ovarian tumor characteristics on venous thromboembolic risk [J]. *J Gynecol Oncol*, 2013, 24(1): 52-58.
- [12] Rahn DD, Mamik MM, Sanses TV, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic surgery: a systematic review [J]. *Obstet Gynecol*, 2011, 118(5): 1111-1125.
- [13] Clarke-Pearson DL, Abaid LN. Prevention of venous thromboembolic events after gynecologic surgery [J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 119(1): 155-167.
- [14] 段涛.重视妊娠期抗凝药物的合理应用 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(7): 665-666.
- [15] 顾蔚蓉,李笑天.妊娠相关静脉血栓栓塞症防治策略及中国实践 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(6): 578-584.
- [16] Friedman AM, Ananth CV. Obstetrical venous thromboembolism: epidemiology and strategies for prophylaxis [J]. *Semin Perinatol*, 2016, 40(2): 81-86.
- [17] Macey MG, Bevan S, Alam S, et al. Platelet activation and endogenous thrombin potential in pre-eclampsia [J]. *Thromb Res*, 2010, 125(3): e76-81.
- [18] Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study [J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(6): 905-912.
- [19] Abdul Sultan A, Grainge MJ, West J, et al. Impact of risk factors on the timing of first postpartum venous thromboembolism: a population-based cohort study from England [J]. *Blood*, 2014, 124(18): 2872-2880.
- [20] Mi Y, Yan S, Lu Y, et al. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(32): e4495.
- [21] Hotoleanu C. Genetic risk factors in venous thromboembolism [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 906: 253-272.
- [22] van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, et al. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(7): 1393-1403.
- [23] De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis [J]. *Br J Haematol*, 2006, 135(3): 386-391.
- [24] Baratloo A, Safari S, Rouhipour A, et al. The risk of venous thromboembolism with different generation of oral contraceptives: a systematic review and meta-analysis [J]. *Emergency (Tehran, Iran)*, 2014, 2(1): 1-11.
- [25] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases [J]. *BMJ*, 2015, 350: h2135. doi: 10.1136/bmj.h2135. (2018-04-10收稿)

DOI: 10.19538/j.fk2018070104

妇科围手术期静脉血栓栓塞症的预防

瞿红,张震宇

摘要: 静脉血栓栓塞症(VTE)包括深静脉血栓形成和肺栓塞,是妇科常见的围手术期并发症,严重威胁患者生命安全。如今,VTE已逐渐引起人们的重视,VTE预防不容忽视。结合中国妇科学

作者单位:首都医科大学附属北京朝阳医院妇产科,北京 100020

通讯作者:张震宇,电子信箱:zhenyuzhang2000@163.com