



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.06.020
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3928.shtml

· 临床研究 ·

以特发型下肢深静脉血栓为模式疾病研究下肢深静脉血栓形成的价值

韩胜斌¹, 董坚¹, 金辉¹, 金毕², 尚丹², 李毅清², 杨斌¹

(1. 昆明医科大学第一附属医院 血管外科, 云南 昆明 650032; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院 血管外科, 湖北 武汉 430022)

摘要

目的: 探讨以特发型下肢深静脉血栓 (IDVT) 为模式疾病, 研究下肢深静脉血栓 (DVT) 的发病机制及遗传因素的可行性。

方法: 随机选择 IDVT 患者 (病例组) 与健康体检者 (对照组) 各 120 例, 比较两组人口学资料、血流动力学、血常规、血生化及凝血功能等指标。

结果: 两组年龄与性别组成差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 与对照组比较, 病例组的股、腘静脉流速降低, 股、腘静脉内径增大 (均 $P < 0.05$); 红细胞计数及血红蛋白含量降低, 白细胞及血小板计数升高 (均 $P < 0.05$); 白蛋白含量降低, 谷草转氨酶与肌酐含量升高 (均 $P < 0.05$); 红细胞沉降率、凝血酶原时间、纤维蛋白原含量及活化部分凝血活酶时间升高, 而凝血酶时间减少, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

结论: 下肢 IDVT 混杂因素少, 均衡性好, 是进行下肢 DVT 临床及遗传学研究较好的模式疾病。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(6):811-815]

关键词

静脉血栓形成 / 病因学; 下肢; 血流动力学
中图分类号: R654.3

Using idiopathic lower extremity deep venous thrombosis as a model disease for research into lower extremity deep venous thrombosis

HAN Shengbin¹, DONG Jian¹, JIN Hui¹, JIN Bi², SHANG Dan², LI Yiqing², YANG Bin¹

(1. Department of Vascular Surgery, the First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming 650032, China; 2. Department of Vascular Surgery, Affiliated Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

Corresponding author: HAN Shengbin, Email: gaoyuan1177@sina.com.cn

ABSTRACT

Objective: To investigate the feasibility of using idiopathic deep venous thrombosis (IDVT) of the lower extremity as a model disease for research into the pathogenesis and genetic factors of lower extremity deep venous thrombosis (DVT).

Methods: IDVT patients and healthy subjects undergoing health maintenance examination were randomly selected as case group and control group, with 120 cases in each group. The demographical data and parameters of

基金项目: 云南省科技厅应用基础研究资助项目 (2010ZC123)。

收稿日期: 2014-02-06; 修订日期: 2014-05-05。

作者简介: 韩胜斌, 昆明医科大学第一附属医院主治医师, 主要从事血管外科基础与临床方面的研究。

通信作者: 韩胜斌, Email: gaoyuan1177@sina.com.cn

hemodynamics, blood routine, blood biochemistry and clotting function between the two groups were compared.

Results: The difference in age and gender composition had no statistical significance between the two groups (both $P>0.05$). In case group compared with control group, the flow velocity in the femoral and popliteal vein was decreased, and the inner diameter of the femoral and popliteal vein was increased; the red blood cell count and hemoglobin content were decreased and the white blood cell and blood platelet count were increased; the albumin level was decreased and aspartate aminotransferase and creatinine level were increased; the erythrocyte sedimentation rate, prothrombin and fibrinogen level and activated partial thromboplastin time were increased and thrombin time was decreased, and all the differences had statistical significance (all $P<0.05$).

Conclusion: Because of few confounding factors and better equilibrium, lower extremity IDVT is an ideal model disease for clinical and genetic research of lower extremity DVT.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(6):811-815]

KEYWORDS Venous Thrombosis; Lower Extremity; Hemodynamics

CLC number: R654.3

下肢深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 是继心梗和脑梗后的第三大急性心血管疾病^[1]。由于病因和病理生理过程差异较大, 混杂因素多, 给这一类疾病的临床及遗传学研究带来较多困扰^[2]。为获得相对“单纯”的病例以便进行后继“纯化”研究, 我院于 2010 年 9 月—2013 年 9 月前瞻性设计以特发型下肢深静脉血栓 (idiopathic deep venous thrombosis, IDVT) 为模式疾病的可行性研究。现将其过程及结果汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性成组病例-对照研究。在计算机软件的辅助下按患者或体检者的就诊顺序进行编码及分组, 随机选择汉族病例组及对照组各 120 名, 年龄 ≤ 80 岁; 行常规体检排外心、脑、肝、肾、甲状腺及肾上腺等疾病。无静脉血栓栓塞综合征 (venous thromboembolism, VTE)、心脑血管病史及家族史, 无出血及血液系统疾病; 排除外伤、恶性肿瘤、妊娠、免疫及内分泌疾患。以上病例之间无血缘关系。

病例组: 为首次发病并排除外在高危因素引起的继发型 DVT, 其中男 71 例, 女 49 例; 年龄 15~80 (53.00 \pm 24.75) 岁。对照组: 我院门诊及体检中心健康体检者, 男 59 例, 女 61 例; 年龄 8~71 (50 \pm 19.75) 岁。

1.2 血流动力学研究

采用 LOGIQe 型多普勒诊断仪 (探头频率

5~10 MHz), 探查受试者下肢深、浅静脉全程, 以完成确诊及血流动力学参数采集^[3]: 重点选取股静脉和腘静脉的流速、直径作为指标。鉴于静脉横截面呈椭圆形 (完全栓塞时呈类圆形), 为便于统计学分析, 静脉直径定义为“(长轴+短轴)/2”。

1.3 血液标本的采集

常规行血细胞及生化检验, 在接受治疗前即检测凝血功能。收集化验后残余血标本于 1.5 mL EP 管, 置于 -80 °C 冰箱中冻存备用 (留作后继基因及遗传学研究)。

1.4 统计学处理

计数资料采用率表示, 两组间比较根据情况采用 Pearson χ^2 检验或 Fisher 精确概率法检验; 计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数 \pm 四分位数间距 ($M \pm Q$) 表示 (依据样本的分布类型而定), 两组间比较采用 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验; 等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验 (具体情况详见结果部分描述)。

2 结果

2.1 人口学资料

2.1.1 一般资料 IDVT 患者和健康体检者各 120 名。两组的年龄是非正态分布资料, 采用 Wilcoxon 秩和检验。两组性别用 χ^2 检验。

2.1.2 两组年龄的比较 总体比较: 经秩和检验后发现病例组年龄 (53.00 \pm 34.75) 岁与对照组年龄 (50.00 \pm 19.75) 岁之间无统计学差异 ($P>0.05$), 即两组的总体年龄是均衡的。分层比较: 为考察

两组年龄构成的均衡性,将年龄分为4个阶段,即0~20岁,21~40岁,41~60岁,61~80岁(图1)。由于是等级资料,用Wilcoxon秩和检验显示差异无统计学意义($P>0.05$)。

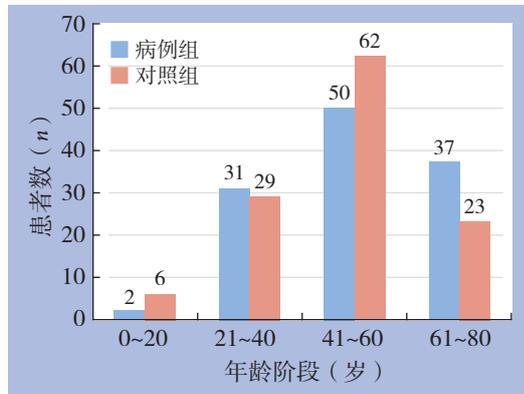


图1 年龄分层后例数统计

Figure 1 Statistical graph after age stratification

2.1.3 两组性别的比较 总体比较:经 χ^2 检验后发现病例组与对照组性别总体对比无统计学差异($P>0.05$),说明两组性别的总体构成是均衡的。分层比较:为考察各年龄阶段男女比例的均衡性,将年龄分为4个阶段:0~20岁(含),21~40岁(含),41~60岁(含),61~80岁(含)。0~20岁阶段仅有8人,用Fisher确切概率法;其他三阶段用 χ^2 检验。按年龄分层后两组4个年龄阶段性别的比较结果差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2 血流动力学分析

由于多普勒血流动力学参数为非正态分布,采用Wilcoxon秩和检验。结果发现:病例组的股、腘静脉流速低于对照组,股、腘静脉内径高于对照组(均 $P<0.05$)(表1)。

表1 两组血流动力学指标比较

Table 1 Comparison of the hemodynamic indexes between the two groups

组别	股静脉的流速(m/s)	腘静脉的流速(m/s)	股静脉内径(mm)	腘静脉内径(mm)
病例组	0.17±0.11	0.11±0.14	15.00±4.00	11.50±4.38
对照组	0.22±0.13	0.14±0.04	12.5±3.00	7.00±3.00
Z	-5.278	-6.753	-5.843	-9.195
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.3 血液细胞学分析

方差齐性检验仅对照组血小板和血红蛋白是正态分布,其它指标属非正态分布,用Wilcoxon秩和检验。结果显示:IDVT组红细胞计数及血红蛋白含量低于对照组,白细胞及血小板高于对照组(均 $P<0.05$)(表2)。

表2 两组血液细胞学指标比较

Table 2 Comparison of the blood cytological indexes between the two groups

组别	红细胞($\times 10^{12}/L$)	血红蛋白含量(g/L)	白细胞($\times 10^9/L$)	血小板($\times 10^9/L$)
病例组	4.43±0.83	131.00±25.50	6.63±4.09	191.00±78.25
对照组	4.60±0.68	143.97±13.86	5.70±1.95	176.37±52.99
Z	-2.695	-5.619	-4.107	-2.868
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.4 血生化分析

7项生化指标均为非正态分布,采用Wilcoxon秩和检验。结果显示:病例组白蛋白含量低于对照组,谷草转氨酶与肌酐含量高于对照组(均 $P<0.05$);其它指标即谷丙转氨酶、血浆尿素氮、尿酸和葡萄糖在两组间没有统计学差异(均 $P>0.05$)(表3)。

表3 两组血生化指标比较

Table 3 Comparison of the blood biochemical indexes between the two groups

组别	白蛋白(g/L)	谷丙转氨酶(IU/L)	谷草转氨酶(IU/L)	尿素氮($\times 10^9/L$)	肌酐($\mu\text{mol/L}$)	尿酸($\mu\text{mol/L}$)	葡萄糖(mmol/L)
病例组	40.00±5.00	21.00±15.00	6.63±4.09	4.70±1.78	78.00±23.00	180.00±74.75	4.80±1.00
对照组	42.00±5.80	21.00±16.00	5.70±1.95	4.50±2.08	28.00±21.00	191.00±104.00	4.70±1.10
Z	-2.415	-0.207	-2.111	-1.709	-4.063	-0.822	-0.155
P	<0.05	0.836	<0.05	0.087	<0.05	0.411	0.877

2.5 凝血功能分析

由于凝血功能指标都是非正态分布资料,采用Wilcoxon秩和检验。结果显示:病例组的红细

胞沉降率、凝血酶原时间、纤维蛋白原及活化部分凝血活酶时间高于对照组,而凝血酶时间低于对照组(均 $P<0.05$)(表4)。

表 4 两组凝血功能指标比较

Table 4 Comparison of the blood clotting function indexes between the two groups

组别	红细胞沉降率 (mm/h)	凝血酶原时间 (s)	纤维蛋白原 (g/L)	凝血酶时间 (s)	活化部分凝血活酶时间 (s)
病例组	18.00 ± 7.00	13.60 ± 1.10	3.69 ± 1.56	15.40 ± 2.00	38.15 ± 6.53
对照组	8.00 ± 4.75	13.10 ± 0.80	2.83 ± 0.75	16.2 ± 0.95	36.8 ± 4.93
Z	-12.707	-4.322	-7.782	-5.272	-3.050
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨 论

3.1 人口学资料

3.1.1 受试人群总体特点 为了避免种族、地域和其他高危因素对后继遗传背景研究造成影响^[4-6],我们将云南省汉族人群 IDVT 患者作为研究对象;继发型下肢深静脉血栓患者也因此被排除在外,能够较为客观地揭示 DVT 的自然病程特点和遗传易感性^[7-8]。

3.1.2 DVT 的自然发病年龄 两组年龄总体比较和分层比较均无统计学意义 (均 $P>0.05$),说明这 2 组人群在年龄构成上较为均衡。需要指出的是: IDVT 平均发病年龄 51.32 岁, 41~60 岁人数最多 (41.7%), 即发病率随年龄而增加^[9]。但 61~80 岁发病率有所下降 (30.8%), 考虑与高龄患者炎症及应激反应能力下调有关^[10]。需要强调的是, 高龄患者各器官功能渐次衰退, 又会成为新的 DVT 高危因素, 情况极为复杂, 故将 80 岁以上人群予以排除。

3.1.3 性别的均衡性问题 两组性别构成比 (包括总体比较和分层比较) 均无统计学意义 (均 $P>0.05$), 性别构成上较为均衡。无论病例组或对照组, 本研究将妊娠及口服避孕药对象排除^[11], 以排除这一特殊 DVT 继发高危因素。

3.2 受试者血细胞、血生化指标分析

3.2.1 血细胞分析 发生 DVT 时, 红细胞向血栓发生部位聚集, 导致远离血栓的采血部位红细胞、血红蛋白密度降低; 成栓作用也使大量红细胞被交联的纤维蛋白所网罗^[12]。此外, DVT 急性期反应^[13]促使白细胞和血小板大量动员、释放, 水平升高。需要强调的是: 上述指标虽有统计学差异, 但都在正常生理 (代偿) 范围。

3.2.2 血生化分析 IDVT 组白蛋白含量偏低可能与急性期反应消耗增多有关; DVT 时各种炎症介质大量释放, 使肾脏毛细血管收缩及滤过率减少, 血液肌酐水平升高。需要强调的是: 上述指标虽有统计学差异, 但都在正常生理 (代偿) 范围。

3.3 受试者的血流动力学分析

彩色多普勒不但可以确诊 DVT, 还可以对其进行血流动力学观察^[14-15]。具体来说, 表现在以下几个阶段^[16]: (1) 在急性期, 由于急性期反应的存在, 血浆纤维蛋白原大量合成及释放, 红细胞沉降率增加, 血液处于高凝状态; 静脉血栓的生成也呈一个级联扩大的过程 (正反馈)。此时, 股、腘等静脉血栓程度重, 同时缺乏血栓再通和侧枝循环形成等有效减压手段, 下肢静脉淤滞, 管径扩张。但是, 随着血栓大量生成, 成栓物质不断被耗竭, 同时, 机体自身的抗凝和纤溶机制相继激活^[17], 血液高凝状态受到抑制, 表现在凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间延长。这一现象部分否定了以往“DVT (一直) 是一种血液高凝状态”的理念, 试想, 如果这种高凝状态一直持续下去, 那么静脉血栓将持续生长到全身任何一个部位。实际上, 在临床工作中, 相当部分的深静脉血栓都局限在一定范围内生长, 除了血栓脱落漂移到肺部导致肺动脉栓塞外, 很少有血栓长入甚至超出下腔静脉水平。同时, 随着血栓反复发作, 上述血液高凝或“抑凝”状态可能会交替出现, 呈现动态平衡。(2) DVT 进入亚急性期和慢性期后, 随着血栓再通和侧支循环出现, 静脉回流增多, 流速有所加快; 但是, 如果亚急性期和慢性期静脉血栓情况改善不佳, 或静脉血液分流到了侧枝循环, 或静脉瓣膜破坏^[18]出现返流等因素均可造成股、腘静脉流速降低。所以, 静脉高压虽然得到一定程度缓解, 但静脉高压这一病理生理学状态却始终存在于亚急性期和慢性期的整个阶段一股、腘等静脉内径即便有所回缩, 但与正常对照组相比仍然扩张。笔者认为: DVT 急性期过后, 即进入一个相对较长的“迁延期”, 该阶段均有不同程度的静脉瓣膜破坏和静脉返流, 血栓缓解与复发交替并存。凝血功能指标也可能呈现上述类似的变化。

总之, 在 DVT 研究中, 将 IDVT 单独构建成模, 受试人群选择较为谨慎, 混杂因素少, 且加以分型和分层, 为后继遗传易感性考察打下了良好的基础。

参考文献

- [1] 张小明. 血管疾病彩色图谱[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:247-251.
- [2] Baglin T. What happens after venous thromboembolism?[J]. J Thromb Haemost, 2009, 7(Suppl 1):287-290.
- [3] 肖春梅, 钟毓东, 陈琴. 下肢深静脉血栓形成的彩色多普勒超声诊断价值[J]. 西部医学, 2010, 22(10):1913-1914.
- [4] Labropoulos N, Gasparis AP, Pefanis D, et al. Secondary chronic venous disease progresses faster than primary[J]. J Vasc Surg, 2009, 49(3): 704-710.
- [5] 汪忠镐. 汪忠镐血管外科学[M]. 浙江:浙江科学技术出版社, 2010:1171-1180.
- [6] Labropoulos N, Jen J, Jen H, et al. Recurrent deep vein thrombosis: long-term incidence and natural history[J]. Ann Surg, 2010, 251(4):749-753.
- [7] 林威, 陈群. 纤维蛋白原基因多态性研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2009, 28(1):58-60.
- [8] Camilleri RS, Cohen H. No association between pulmonary embolism or deep vein thrombosis and the -455G/A β -fibrinogen gene polymorphism[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2005, 16(3):193-198.
- [9] Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2003, 25(1):1-5.
- [10] Roumen-Klappe EM, Janssen MC, Van Rossum J, et al. Inflammation in deep vein thrombosis and the development of post-thrombotic syndrome: a prospective study[J]. J Thromb Haemost, 2009, 7(4):582-587.
- [11] 潘明明. 剖宫产术后下肢深静脉血栓的诊断与防治[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2003, 19(7):401-402.
- [12] 李玉林. 病理学[M]. 第6版. 北京:人民卫生出版社, 2006: 51-57.
- [13] Morozumi T, Sharma A, De Nardin E. The functional effects of the -455G/A polymorphism on the IL-6-induced expression of the β -fibrinogen gene may be due to linkage disequilibrium with other functional polymorphisms[J]. Immunol Invest, 2009, 38(3/4):311-323.
- [14] McQueen AS, Elliott ST, Keir MJ. Ultrasonography for suspected deep vein thrombosis: how useful is single-point augmentation?[J]. Clin Radiol, 2009, 64(2):148-155.
- [15] Beyer-Westendorf J. Safety of venous ultrasound in suspected DVT-still a matter of concern?[J]. Thromb Haemost, 2009, 102(1):5-6.
- [16] 韩胜斌, 陈明清, 董坚. 下肢深静脉血栓形成在不同自然病程中的血流动力学观察: 附 203 例报告[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(4):451-455.
- [17] 梁光祥, 罗智恒. 高原移居汉族凝血纤溶系统的研究[J]. 临床军医杂志, 2003, 31(13):30-31.
- [18] 蔡林刚, 任为. 下肢深静脉血栓形成后综合征治疗的进展[J]. 中国普通外科杂志, 2008, 17(6):599-601.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 韩胜斌, 董坚, 金辉, 等. 以特发型下肢深静脉血栓为模式疾病研究下肢深静脉血栓形成的价值[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(6):811-815. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.06.020

Cite this article as: HAN SB, DONG J, JIN H, et al. Using idiopathic lower extremity deep venous thrombosis as a model disease for research into lower extremity deep venous thrombosis[J]. Chin J Gen Surg, 2014, 23(6):811-815. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.06.020

2014 中国结直肠肛门外科学术会议征文通知

“2014 中国结直肠肛门外科学术会议”将于 2014 年 9 月 12-14 日在沈阳北约客维景国际大酒店举行。会议由“中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组”、“中国抗癌协会大肠癌专业委员会”、“中华中医药学会肛肠分会”和“中国中西医结合学会大肠肛门病专业委员会”共同主办;辽宁省肿瘤医院和中山大学附属第六医院(广东省胃肠肛门医院)承办;《中华胃肠外科杂志》和《中国实用外科杂志》学术支持。

本届学术会议将通过专题讲座、手术演示及评比、MDT 讨论和观念对撞等各种交流形式围绕结直肠肛门外科疾病的“规范化治疗和避免过度治疗”的中心议题进行研讨交流。届时,国内外著名结直肠肛门外科专家和同行将共聚一堂,共同见证我国结直肠肛门外科学界的这次盛会。诚邀普通外科、结直肠肛门外科的专家和同行参会,参会者可获得中华医学会 I 类继续教育学分。

征文内容:会议投稿内容主要围绕结直肠肛门外科疾病的“规范化治疗和避免过度治疗”的中心议题展开,包括相关的临床研究、应用经验以及实验研究等。

征文要求:未公开发表的论文全文(5000 字以内)和中文摘要(600 字以内)。来稿请采用 Word 格式,文题请用小 3 号黑体字,正文请用小 4 号宋体字,1.5 倍行距。文后请务必注明作者姓名、工作单位、联系地址、邮政编码、Email 及联系电话。截稿日期:2014 年 8 月 10 日。组委会只接受电子文档投稿,投稿邮箱:china-gisj@vip.163.com(请注明“会议征文”),联系电话:020-38254049(魏老师)。