

· 临床研究 ·

系统性红斑狼疮合并静脉血栓栓塞症临床相关危险因素分析

韦晓雯¹, 徐立宁¹, 刘朝阳¹, 尹彤^{2*}, 高德伟^{1*}

(解放军总医院: ¹南楼临床部综合外科, ²老年心血管病研究所, 北京 100853)

【摘要】目的 探讨系统性红斑狼疮(SLE)合并发生静脉血栓栓塞症(VTE)的临床相关危险因素。**方法** 回顾性连续收集2008年1月至2012年2月期间在解放军总医院住院治疗的27例SLE并发VTE的患者入血栓组,并募集同期27例与血栓组性别、年龄、体质量指数(BMI)、生活方式等环境因素相匹配的不伴有VTE的SLE患者作为对照组,利用单因素统计学分析两组患者的静脉血栓形成相关临床危险因素(血小板计数、免疫功能、补体、合并低蛋白血症、狼疮肾炎、肾功能不全、肾病综合征、肾性高血压、蛋白尿、血尿等)及实验室诊断指标[C-反应蛋白(CRP)、D-二聚体、白细胞计数、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆凝血酶原时间(PT)、血浆纤维蛋白原(FIB)]的差异。**结果** 与对照组相比,血栓组合并低蛋白血症(70.37%)、狼疮肾炎(74.07%)、肾功能不全(70.37%)、肾病综合征(55.56%)、肾性高血压(66.67%)的发生率均显著升高(P 值分别为0.003, 0.000, 0.000, 0.027, 0.029)。血栓组患者的实验室检测指标CRP(7.19 ± 9.23) mg/L和D-二聚体(6.32 ± 5.75) mg/L均显著高于对照组(P 值分别为0.004, 0.000)。**结论** 低蛋白血症、狼疮肾炎、肾功能不全、肾病综合征及肾性高血压可能是SLE合并VTE的临床相关危险因素;CRP及D-二聚体可能成为SLE合并VTE的实验室诊断指标。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 静脉血栓栓塞症; 临床危险因素; 炎症反应

【中图分类号】 R592; R593.24⁺1; R563.5

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00072

Clinical relative risk factors of venous thromboembolism in systemic lupus erythematosus patients

WEI Xiao-Wen¹, XU Li-Ning¹, LIU Chao-Yang¹, YIN Tong^{2*}, GAO De-Wei^{1*}

(¹Second Department of Geriatric Surgery, ²Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical relative risk factors of venous thromboembolism (VTE) in systemic lupus erythematosus (SLE) patients. **Methods** Twenty-seven consecutive SLE patients with VTE in our hospital within January 2008 to February 2012 were enrolled as the thrombosis group, while the control group recruited 27 hospitalized SLE patients without history of thrombosis, whose environmental factors, such as sex, age, body mass index (BMI), and life style, matched to the thrombosis group. Univariate analysis was used to compare the clinical risk factors of venous thrombosis [blood platelet count, immunological function, complement, and whether accompanied with hypoproteinemia, lupus nephritis, renal insufficiency, nephrotic syndrome, renal hypertension, proteinuria, or hematuria], and laboratory indexes [C-reactive protein (CRP), D-dimer, white blood cell count, activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), and fibrinogen (FIB)] between the two groups. **Results** The thrombosis group had significant higher incidence of accompanied hypoproteinemia (70.37%), lupus nephritis (74.07%), renal insufficiency (70.37%), nephrotic syndrome (55.56%), renal hypertension (66.67%) than the control group ($P = 0.003, 0.000, 0.000, 0.027, 0.029$, respectively). CRP [(7.19 ± 9.23) mg/L] and D-dimer [(6.32 ± 5.75) mg/L] levels were both higher in the thrombosis group than in the control group ($P = 0.004, 0.000$, respectively). **Conclusion** Hypoproteinemia, lupus nephritis, renal insufficiency nephrotic syndrome and renal hypertension may be the clinical risk factors of VTE in SLE patients. CRP and D-dimer may contribute to the diagnosis.

【Key words】 systemic lupus erythematosus; venous thromboembolism; clinical risk factors; inflammatory response

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)作为常见的一类自身免疫性疾病,其增加静

脉血栓形成风险已经被证实。一项大规模随访研究发现,诊断SLE后第一年静脉血栓栓塞(venous

thromboembolism, VTE)的标准发生率(standardized incidence ratio, SIR)高达10.2%, 10年后VTE的SIR是2.2%^[1]。SLE患者合并VTE一旦形成肺血栓栓塞(pulmonary thromboembolism, PTE), 将严重危害患者健康, 甚至导致猝死。不仅如此, VTE的发生具有隐匿性, 且临床表现无特异性, 故对SLE合并VTE的早期预警、早期诊断具有重要的临床价值。

关于SLE合并VTE的临床危险因素的文报道相对少见, 大部分研究探讨了抗磷脂抗体综合征与SLE合并VTE的关系, 研究证实, SLE继发抗磷脂抗体综合征后, 产生的抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, aPL)能够引起血栓形成。尽管如此, 临床研究还发现, VTE事件也可发生于aPL阴性的患者, 且只有少数aPL阳性患者发生血栓形成^[3]。近期一项较大规模的SLE合并VTE前瞻性队列研究发现, 除了与血栓形成相关的环境因素外, SLE疾病的病程和活动性、肾炎病史、以及治疗情况均与血栓形成具有相关性^[2,3]。据此我们推断, 与SLE疾病的发生、发展及转归有关的临床特点, 例如SLE相关并发症及合并症, 也有可能使患者具有血栓形成倾向。

除此之外, 近年来, 血栓形成的炎症反应学说表明, 炎症性疾病与血栓形成的关系密切。炎症反应可通过上调数种促凝血物质^[4], 减少抗凝因子抑制纤溶系统活性及活化血小板调节机体的凝血功能^[5]。因此, 一些炎症性疾病如炎症性肠病^[6], 风湿性关节炎^[7]、SLE^[8]等与血栓形成密切相关。因此, 炎症相关的实验室检测指标可能成为SLE合并血栓形成的早期诊断指标。

鉴于此, 本研究拟对SLE合并VTE的临床相关危险因素如血小板计数、免疫功能、补体、合并低蛋白血症、狼疮肾炎、蛋白尿、血尿、肾功能不全、肾病综合征及肾性高血压和炎症相关的实验室诊断指标白细胞计数、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)进行回顾性分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 血栓组 连续收集2008年1月至2012年2月在解放军总医院住院1038例SLE中首次发生VTE的患者27例。纳入标准: 严格按照美国风湿病学会1997年制定的SLE分类标准^[9]确诊SLE, 同时严格按照中华医学会外科学分会血管外科学组与呼吸病学会分会分别在2008年与2001年制定的我国深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)诊断及治疗指

南与PTE的诊断与治疗指南(草案)首次诊断为DVT或PTE, 且均经血管造影/多普勒超声、肺CT/肺通气灌注扫描/CT肺动脉造影证实为DVT或PTE的患者。排除标准: (1)具有明显血栓形成危险因素如手术、创伤、骨折、恶性肿瘤、长期制动、长途航空或乘车旅行、妊娠、充血性心力衰竭、中心静脉置管等的VTE患者; (2)临床资料不全患者。

1.1.2 对照组 同期解放军总医院SLE住院患者中未发生VTE的患者27例为对照组。纳入标准: (1)严格按照美国风湿病学会1997年制定的SLE分类标准^[9]确诊SLE; (2)患者年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟、饮酒等方面与血栓组匹配。排除标准: (1)严格按照中华医学会外科学分会血管外科学组与呼吸病学会分会分别在2008年与2001年制定的我国DVT诊断及治疗指南与PTE的诊断与治疗指南(草案)首次诊断为DVT或PTE, 且均经血管造影/多普勒超声、肺CT/肺通气灌注扫描/CT肺动脉造影证实为DVT或PTE的患者; (2)临床资料不全患者。

1.2 统计学处理

应用SPSS17.0软件进行统计学分析。计量资料数据以均数±标准差表示, 计量资料组间比较采用两独立样本的t检验。计数资料组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血栓组血栓形成的临床表现

血栓组中发生PTE者5例(18.52%), 临床表现胸痛者3例, 呼吸困难者4例, 无临床表现者1例; 血栓部位出现于下肢深静脉者20例(74.07%), 临床表现为下肢疼痛者6例, 下肢肿胀者7例, 无临床表现者9例; 发生于下腔静脉者1例(3.70%), 表现为腹痛; 发生于肾静脉者1例(3.70%), 表现为腰痛。

2.2 血栓组和对照组患者临床相关因素的比较

血栓组与对照组患者的年龄、性别、BMI、吸烟、饮酒等资料差异均无统计学意义($P > 0.05$; 表1)。

2.3 单因素分析

经t检验证实, 血小板计数、免疫功能、补体水平及合并蛋白尿、血尿在血栓组与对照组间差异均无统计学意义($P > 0.05$; 表1); 经卡方检验证实低蛋白血症、狼疮肾炎、肾功能不全、肾病综合征、肾性高血压在血栓组与对照组间差异具有统计学意义(P 值分别为0.003, 0.000, 0.000, 0.027, 0.029; 表1)。

表1 SLE合并VTE的临床环境危险因素的比较分析
Table 1 Comparison of clinical relative factors of VTE in SLE (n = 27)

项 目	血栓组	对照组
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	40.9 $\pm$ 14.4	34.9 $\pm$ 12.4
男性[n (%)]	6 (22.22)	5 (18.52)
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.1 $\pm$ 2.2	23.9 $\pm$ 3.0
吸烟[n (%)]	5 (18.52)	4 (14.81)
饮酒[n (%)]	5 (18.52)	4 (14.81)
血小板计数($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	144.70 $\pm$ 80.57	179.11 $\pm$ 53.09
IgA(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	2128.9 $\pm$ 914.5	2348.0 $\pm$ 1347.8
IgE(kIU/L, $\bar{x} \pm s$)	1361.7 $\pm$ 3125.1	2447.4 $\pm$ 3567.7
IgG(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	10661.9 $\pm$ 6120.1	10713.3 $\pm$ 4331.6
IgM(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	1058.6 $\pm$ 691.2	1117.0 $\pm$ 735.0
Ig轻链KAP测定(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	2656.2 $\pm$ 1776.9	2217.8 $\pm$ 872.7
Ig轻链LAM测定(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	1635.7 $\pm$ 777.6	1278.9 $\pm$ 468.2
补体C3(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	836.3 $\pm$ 336.4	746.8 $\pm$ 256.8
补体C4(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	187.5 $\pm$ 117.5	155.2 $\pm$ 68.8
低蛋白血症[n (%)]	19 (70.37)	8 (29.63)**
狼疮肾炎[n (%)]	20 (74.07)	6 (22.22)**
蛋白尿[n (%)]	15 (55.56)	8 (29.63)
血尿[n (%)]	5 (18.52)	3 (11.11)
肾功能不全[n (%)]	19 (70.37)	6 (22.22)**
肾病综合征[n (%)]	15 (55.56)	7 (25.93)*
肾性高血压[n (%)]	18 (66.67)	10 (37.04)*

注: BMI: 体质指数。与血栓组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.4 实验室检查

激素治疗前血栓组与对照组相比, CRP、D-二聚体水平显著升高($P < 0.05$; 表2), 白细胞计数、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、血浆凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平差异无统计学意义($P > 0.05$; 表2)。

表2 治疗前血栓形成相关实验室诊断指标比较
Table 2 Comparison of laboratory diagnosis indices of thrombosis before therapy (n = 27, $\bar{x} \pm s$)

项 目	血栓组	对照组
白细胞计数($\times 10^9/L$)	5.96 $\pm$ 2.47	7.31 $\pm$ 3.48
CRP(mg/L)	7.19 $\pm$ 9.23	1.79 $\pm$ 1.44*
APTT(s)	40.37 $\pm$ 11.57	36.86 $\pm$ 9.53
PT(s)	13.51 $\pm$ 0.87	13.23 $\pm$ 0.64
D-二聚体(mg/L)	6.32 $\pm$ 5.75	1.33 $\pm$ 1.18*
FIB(g/L)	3.74 $\pm$ 1.65	3.29 $\pm$ 1.02

注: CRP: C反应蛋白; APTT: 活化部分凝血活酶时间; PT: 血浆凝血酶原时间; FIB: 血浆纤维蛋白原。与血栓组比较, * $P < 0.05$

3 讨 论

VTE包括DVT及PTE, DVT的高发病率及PTE的高

病死率, 使其成为一类严重危害人类健康的疾病^[10]。

本组资料显示, 5例合并PTE的患者, 3例表现为胸痛, 4例表现为呼吸困难, 无1例发生咯血, 1例无肺部表现; SLE合并下肢DVT时, 部分患者表现为下肢疼痛及肿胀, 出现临床症状者仅占55%; 1例合并下腔静脉血栓栓塞, 表现为腹痛; 1例合并肾静脉血栓栓塞, 表现为腰痛。可见, SLE合并VTE时临床表现无特异性, 且易被原发疾病所掩盖, 故警惕SLE合并高危血栓形成危险因素具有极为重要的临床价值。

aPL的产生是SLE极易发生血栓形成的一个重要原因, 但aPL高阳性率与SLE伴发VTE相对较低的发生率表明, VTE也可发生于aPL阴性的患者, 且只有少数aPL阳性患者发生血栓形成^[2]。研究发现, 除aPL之外, 患者自身状态如年龄、生活方式如吸烟、疾病特征如病程短、疾病活动性及肾炎病史、治疗情况等与血栓形成具有相关性^[2,3]。本研究从SLE的临床特征上对比分析了血栓组及对照组的临床获得性血栓形成危险因素, 两组患者年龄、性别、BMI、吸烟、饮酒等匹配的情况下, 发现血小板计数、免疫功能、补体及合并蛋白尿、血尿等方面在两组间差异无统计学意义。低蛋白血症、肾病综合征、肾功能不全已被证实是血栓形成获得性危险因素, 本研究血栓组和对照组之间合并低蛋白血症、肾病综合征、肾功能不全的差异具有统计学意义, 与之前的研究结论一致。一项较大规模的SLE合并VTE前瞻性队列研究发现, 狼疮肾炎是SLE合并VTE的危险因素^[3], 本研究结论与其观点一致。有研究报道, 动脉高血压是SLE继发抗磷脂抗体综合征患者合并动脉血栓形成的危险因素^[11], 本研究发现肾性高血压也是SLE合并VTE的相关危险因素。

炎症反应可通过上调种凝血与抗凝血系统中促凝血物质^[4], 减少抗凝因子, 抑制纤溶系统活性及血小板的凝血功能^[5]。炎症反应部分受细胞因子的刺激和调节, 血液中相关炎症因子的表达, 促进血栓形成^[12]。Zöller等^[1]发现自身免疫性疾病患者入院后第1年合并肺栓塞SIR超过10, 与之前的研究结果一致^[13], 并且随着时间的推移血栓形成的风险逐渐下降, 认为原因可能是激素及抗血栓治疗减少了血管的炎症反应。前瞻性研究发现CRP升高与血栓形成具有相关性^[14]。白细胞可分泌多种细胞因子和炎症介质, 白细胞可作用于内外源性凝血系统的一些环节而引起血栓形成^[15]。本研究对比分析血栓组与对照组之间炎症指标CRP及白细胞计数发现, CRP在两组之间差异具有统计学意义, 血栓组CRP平均

(7.19 ± 9.23) mg/L, 而白细胞计数无统计学意义。本研究还对比分析了其他实验室指标如D-二聚体、APTT、PT、FIB等, 其中D-二聚体差异具有统计学意义, 而APTT、PT、FIB差异无统计学意义。CRP及D-二聚体可能成为指导诊断SLE合并VTE的参考。

因本研究是回顾性分析, 且临床资料不全患者已排除, 故纳入的样本量较小, 尚需要大样本前瞻性研究来验证和筛查SLE合并血栓形成独立危险因素及有助于实验室诊断的指标, 通过与临床因素相结合, 可能有助于SLE合并血栓形成的早期预警及早期诊断。

【参考文献】

- [1] Zöller B, Li X, Sundquist J, *et al.* Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden[J]. *Lancet*, 2012, 379(9812): 244-249.
- [2] Calvo-Alén J, Toloza SM, Fernández M, *et al.* Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(7): 2060-2068.
- [3] Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA, *et al.* Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(2): 238-241.
- [4] Xu J, Lupu F, Esmon CT. Inflammation, innate immunity and blood coagulation[J]. *Hamostaseologie*, 2010, 30(1): 5-9.
- [5] Wakefield TW, Myers DD, Henke PK, *et al.* Mechanisms of venous thrombosis and resolution[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(3): 387-391.
- [6] Wang JY, Terdiman JP, Vittinghoff E, *et al.* Hospitalized ulcerative colitis patients have an elevated risk of thromboembolic events[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(8): 927-935.
- [7] Matta F, Singala R, Yaekoub AY, *et al.* Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(1): 134-138.
- [8] Cervera R, Khamashta MA, Font J, *et al.* Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients[J]. *Medicine*, 2003, 82(5): 299-308.
- [9] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(9): 1725.
- [10] White R. The Epidemiology of venous thromboembolism[J]. *Circulation*, 2003, 107(23 Suppl 1): 14-18.
- [11] Danowski A, de Azevedo MN, de Souza Papi JA. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(6): 1195-1199.
- [12] Sullivan VV, Hawley AE, Farris DM, *et al.* Decrease in fibrin content of venous thrombi in selectin-deficient mice[J]. *J Surg Res*, 2003, 109(1): 1-7.
- [13] Ramagopalan SV, Wotton CJ, Handel AE, *et al.* Risk of thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage study[J]. *BMC Med*, 2011, 9(1): 1-8.
- [14] Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, *et al.* C-reactive protein and venous thromboembolism: a prospective investigation in the ARIC cohort[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 102(4): 615-619.
- [15] Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis: a systematic review of clinical studies[J]. *Thromb Haemost*, 2005, 94(2): 362-365.

(编辑: 王雪萍)