

妊娠因素的存在,一方面会掩盖结核病的典型症状,一方面对 X 线检查唯恐不及,从而给妊娠合并结核病的及时诊断增加了困难。在临床上若妊娠患者出现低热、体重不增、反复咳嗽、咳痰等疑似结核症状,可尽早行反复痰找抗酸杆菌、PPD 皮试,必要时在知情同意的基础上行 X 线胸片检查,并注意给予腹部保护。

本研究观察患者均为住院患者,终止妊娠前后均有得到充分的健康指导、护理及休息,大大改善了预后。终止妊娠方法由妇科医师根据患者情况选择米非司酮配伍米索前列醇药用或钳(吸)刮术。米非司酮是孕酮拮抗剂,主要效应在宫颈,会引起与自然分娩生理过程相似的宫颈成熟过程,连续服用 3 天会促进孕妇的宫颈充分软化扩张^[6]。米索前列醇属于前列腺素 E 类药,不仅可促进宫颈软化扩张,还可增强子宫张力及宫内压作用,增强子宫的自发性收缩频率和幅度,二者协同作用,可加强妊娠物的排出、增加排出率、缩短排出时间,从而降低感染率^[7]。钳刮术或吸刮术由于其一次性成功率高,仍为终止早孕的主要治疗手段。另外,我们在帮助患者终止妊娠的同时也对其加强了健康教育,术后 3 天卧床休息,注意个人卫生,半个月内避免盆浴,1 个月内绝对禁止过性生活,严防在治疗结核期间再次妊娠,即使有妊娠计划,也应该推迟到停用抗结核药物半年至 1 年后。

本研究中未婚先孕患者占有相当大的比例,达 71.7%。从女性的健康角度来说,存在许多弊端。因为绝大多数未婚先孕属于非计划性妊娠,孕前未做好

充分的准备,从而导致:一不知孕前健康状况如何,二孕后没有保健,三心理压力大,容易造成抵抗力下降、各种病菌的入侵或活动。相关部门及媒体应当加强性知识、避孕知识的普及率和宣传力度,减少危险性行为,提高避孕成功率,以降低流产率及其并发症。此外,有些抗结核药如利福平,能使口服避孕药的主要成分炔诺酮和炔雌醇的代谢加快,降低血药浓度,导致避孕失败,有此病的女性不宜使用避孕药来避孕。患肺结核病女性最适宜用避孕套、阴道隔膜等避孕,对肺结核病无不良影响,也可用节育环避孕,但肺结核患者的体质较差,放环后如果阴道流血过多应及时取出,以免影响肺结核的治疗和康复。

参考文献

- 1 毕瑶,李静松,徐铮,等.分娩诱发急性粟粒型肺结核 7 例临床分析[J].中国实用内科学,1995,15(10):122
- 2 Jana N. Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis[J]. Int J Gynaecol Obstet, 1994, 44(2):119-124
- 3 Efferen LS. Tuberculosis and pregnancy[J]. Curr Opin Pulm Med, 2007,13(3):205-211
- 4 Laibl VR, Sheffield JS. Tuberculosis in pregnancy[J]. Clin Perinatol, 2005, 32(3):739-747
- 5 李力,易萍.妊娠与哺乳期抗结核药物的选择[J].中国实用妇科与产科杂志,2008,24(6):425-426
- 6 苏光,魏丽惠.米非司酮在引产中的作用及安全性评价[J].中国妇产科临床杂志,2007,8(5):394-396
- 7 乐杰.妇产科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2007:33,373-375
(收稿日期:2013-04-18)
(修回日期:2013-05-27)

急性肺栓塞患者 1 年内复发静脉血栓危险因素研究

季巧英 舒彩敏 方双燕 冯兰芳 杨琼芳

摘要 目的 探讨急性肺栓塞患者 1 年内复发静脉血栓危险因素。**方法** 对笔者医院 2008 年 1 月~2012 年 1 月确诊为急性肺栓塞 50 例患者的临床资料进行回顾性分析,探讨影响急性肺栓塞患者 1 年内复发静脉血栓的危险因素。**结果** 与 APE 患者 1 年内复发静脉血栓有关的因素有年龄、BMI、创伤及手术史、恶性肿瘤病史、平均 APTT ≥ 40 s、平均 APTT ≥ 58 s 及平均 INR ≥ 2.0 。但溶栓治疗、肝素钠和华法林联合治疗时间及从发病到开始使用肝素钠时间不是 APE 患者 1 年内复发静脉血栓的危险因素。**结论** 肺栓塞患者抗凝疗程应采取个体化方案。低强度的肝素钠抗凝治疗或许是足够的。在 APE 患者,开始即可进行肝素钠和华法令联合治疗,不考虑两者联合治疗的时间而在 INR ≥ 2.0 的时候停用肝素钠,似乎比推荐的联合治疗 4~5 天更合适。

关键词 急性肺栓塞 危险因素 抗凝治疗

Risk Factor and Predictors of One – year Venous Thromboembolism Recurrence after Acute Pulmonary Embolism. Ji Qiaoying, Shu Caiman, Fang Shuangyan, et al. Department of Respiratory Medicine, Wenzhou Medical College Affiliated Dongyang Hospital, Zhejiang 322100, China

Abstract Objective To explore the risk factor and predictors of one – year venous thromboembolism recurrence after acute pulmonary embolism (APE). **Methods** Fifty patients who suffered from APE were retrospectively reviewed in our hospital from January 2008 to January 2012 and to explore the risk factor and predictors of one – year venous thromboembolism recurrence after APE. **Results** The risk factor and predictors of one – year venous thromboembolism recurrence after acute pulmonary embolism include age, body mass index, surgical operations, malignant neoplastic disease, average APTT ≥ 40 seconds, average APTT ≥ 58 seconds, international normalized ratio ≥ 2.0 . But the thrombolysis therapy, duration of heparin/warfarin overlap and time from venous thromboembolism onset to start of heparin were not predictors of recurrence. **Conclusion** For patients with APE, the duration of anticoagulant therapy must be individualized. Initiating heparin and warfarin concurrently and stopping the heparin when the INR is ≥ 2.0 regardless of the duration of overlapping heparin and warfarin therapy appears to be as effective as the recommended 4 ~ 5 days of heparin/warfarin overlap.

Key words Cute pulmonary embolism; Risk factor; Anticoagulant therapy

急性肺栓塞(acute pulmonary embolism, APE)是指来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所致的疾病,以肺循环和呼吸功能障碍为其主要临床和病理生理特征。急性 APE 在临床上并不少见。有报道 APE 患者占同期住院患者的比例约为 0.4%^[1]。随着临床诊疗技术的不断提高以及对该病的逐渐认识,基层医院对 APE 的诊断和治疗也越来越重视,诊断 APE 的病例数逐年增多。但 APE 患者经治疗好转后仍存在一定的静脉血栓的复发率,故 APE 的抗凝治疗过程仍存在很大争议。本研究通过对笔者医院 50 例 APE 的临床资料进行回顾性分析,评价影响 APE 患者复发的危险因素,为临床减少 APE 患者复发静脉血栓提供一定的循证依据。

资料与方法

1. 研究对象:选择 2008 年 1 月~2012 年 1 月间笔者医院住院的 APE 患者 50 例。所有患者符合 2010 年中华医学会心血管病学分会肺血管病学组的肺血栓栓塞症的诊断治疗中国专家共识^[2]。患者均经肺动脉螺旋 CT 检查或选择性肺动脉造影或超声心动图发现肺动脉内栓子而确诊。

2. 治疗方法:12 例患者于发病后 24 ~ 48h 内进行静脉溶栓治疗(使用尿激酶 15 万~25 万 U 于 10min 内静脉滴注,继之以每小时 10 万~25 万 U 维持 12~24h)。本研究所有患者均曾应用低分子肝素钠及华法林治疗,依据活化部分凝血酶时间(APTT)和国际标准化比率(INR)调整抗凝药物剂量,一般 INR 控制在 2.0 左右。严格记录低分子肝素和华法林治疗的时间及剂量。

3. 随访观察:详细记录所有上述 50 例 APE 患者 1 年的临床资料,发现复发静脉血栓 9 例。其中下肢深静脉血栓 2 例,肺栓塞 7 例(1 例下肢深静脉血栓合并肺栓塞)。下肢深静脉血栓根据症状、体征及下肢静脉血管造影术确诊。

4. 统计学方法:使用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,所有计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,经方差齐性检验

后,采用 *t* 检验。应用 Logistic 回归进行危险因素分析,用比值比(OR)及 95% 可信区间(CI)估计各因素与 APE 患者 1 年内复发静脉血栓的联系强度, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 本研究所选 50 例 APE 患者一般资料 and 主要临床特征分析:见表 1。

表 1 50 例 APE 患者一般资料及主要临床特征($n = 50$)

基线资料	结果
年龄(岁)	70.4 $\pm$ 13.4
男性[$n(\%)$]	27(54)
BMI(kg/m ²)	28.1 $\pm$ 6.8
主要的静脉血栓风险因素[$n(\%)$]	
创伤及手术史[$n(\%)$]	15(30)
各类心脏病[$n(\%)$]	8(16)
糖尿病[$n(\%)$]	4(8)
高血压[$n(\%)$]	5(10)
慢性阻塞性肺病[$n(\%)$]	10(20)
恶性肿瘤[$n(\%)$]	9(18)
结缔组织病[$n(\%)$]	1(2)
妊娠和服用避孕药[$n(\%)$]	0(0)

2. 50 例 APE 患者 1 年内复发静脉血栓危险因素分析:以 APE 患者是否复发静脉血栓(有 = 1, 无 = 0)为因变量,以年龄、性别(女性 = 0, 男性 = 1)、BMI、各静脉血栓风险因素(无 = 0, 有 = 1)、平均 APTT $\geq 40s$ (无 = 0, 有 = 1)、平均 APTT $\geq 58s$ (无 = 0, 有 = 1)、平均 INR ≥ 2.0 (无 = 0, 有 = 1)及溶栓治疗(无 = 0, 有 = 1)等为自变量进行 Logistic 回归分析,最后筛选出的有统计学意义的因素有年龄、BMI、创伤及手术

史、恶性肿瘤病史、平均 APTT ≥ 40 s、平均 APTT ≥ 58 s 及平均 INR ≥ 2.0 , 其中保护性因素是平均 APTT ≥ 40 s、平均 APTT ≥ 58 s 及平均 INR ≥ 2.0 , OR 数值如下表。但溶栓治疗、肝素钠和华法林联合治疗时间及从发病到开始使用肝素钠时间不是 APE 患者 1 年内复发静脉血栓的危险因素(表 2)。

表 2 APE 患者 1 年内复发静脉血栓危险因素分析

变量	OR(95% CI)	P
年龄	1.169(1.021~1.338)	0.024
BMI(kg/m ²)	2.025(1.306~3.062)	<0.01
创伤及手术史	2.745(1.820~4.908)	<0.01
恶性肿瘤	2.686(1.742~4.862)	<0.01
平均 APTT ≥ 40 s	0.793(0.804~0.910)	<0.01
平均 APTT ≥ 58 s	0.841(0.825~0.986)	<0.01
平均 INR ≥ 2.0	0.833(0.825~0.952)	<0.01
肝素钠和华法林联合治疗时间	1.104(0.971~1.256)	0.130
溶栓治疗	1.264(0.740~1.825)	0.336
从发病到开始使用肝素钠时间	1.112(0.945~1.269)	0.387

讨 论

APE 作为一种多病因的急性心肺疾病具有高发病率的特点。在我国也呈上升态势。一个重要原因是医院检测手段的进步和医生警惕性的提高。APE 患者经治疗后尚存在复发风险,抗凝治疗在一定程度上能预防静脉血栓的复发,但也可能引起出血。各种指南规定了首发肺栓塞后抗凝疗程,而一直存在危险因素的患者应该长期抗凝。对于肺栓塞患者,美国胸科医师学会指南建议,肺栓塞应在评估风险/获益后给予长期抗凝治疗,而英国胸科学会指南建议 3 个月的抗凝治疗^[3,4],这就存在一定的矛盾。Kearon 等^[5]发现特发性静脉血栓患者口服抗凝治疗 3 个月的复发率为 27.4%,持续抗凝的为 1.3%。对静脉血栓的防治,预防最为关键,寻找危险因素、预先识别高危人群并采取合理有效的预防措施是非常必要的。

关于 APE 复发静脉血栓的危险因素研究,国内尚较少。本研究发现,APE 患者 1 年内复发静脉血栓与年龄、BMI、创伤及手术史、恶性肿瘤病史相关。可能的原因有:老年人及 BMI 较高的人活动少且易合并心脑血管疾病,导致复发静脉血栓的危险增加。创伤、手术患者长期卧床,可增加静脉血栓形成的危险,这是由于创伤及手术打乱了凝血平衡导致血液高凝状态,术后肢体固定而使静脉血液回流减少等。另一个影响 APE 复发的危险因素为恶性肿瘤。恶性肿瘤患者本身存在的凝血异常及纤溶紊乱等,这些为血栓的形成提供了条件^[6]。国外有相关文献报道,恶性

肿瘤患者肺栓塞的发生率是正常人群的 4 倍,化疗后风险增加至 6.7 倍^[7]。因此,2008 年欧洲心脏病协会指南建议对于存在恶性肿瘤合并静脉血栓的患者应该终身抗凝^[7]。肝素钠被推荐用于 APE 的初始治疗,因为其能改善 APE 后的生存率及减少 3 个月内的静脉血栓栓塞复发率^[8]。然而,关于肝素钠治疗仍存在很多重要问题:如何在最短时间内获得理想的 APTT 水平、和华法林联合治疗的时间及抗凝治疗后静脉血栓栓塞复发等。曾有早期的研究发现静脉血栓复发与低 APTT 水平相关,但有 Meta 分析不支持此观点^[9,10]。本研究发现 APE 患者 1 年内复发静脉血栓与平均 APTT ≥ 40 s 及平均 APTT ≥ 58 s 均呈明显负相关。所以笔者认为应用低剂量肝素钠即可减少静脉血栓复发,达到治疗的目的。更为重要的是,长期低剂量肝素钠治疗在实践中可行。也有研究指出长期应用推荐剂量的肝素钠并不明显减少静脉血栓复发^[11]。且使用推荐肝素钠剂量治疗的研究大多来自动物实验数据。由于有时候 APE 症状的不典型,在 APE 发生的 24h 内获得特定的 APTT 水平似乎不可能。事实上,笔者发现从发病到开始使用肝素钠时间与静脉血栓复发没有相关性。笔者的研究还证实了肝素钠和华法林联合治疗时间与 APE 静脉血栓复发无相关。这与推荐的肝素钠和华法林联合治疗的时间至少 5 天,直至 INR ≥ 2.0 存在不同。但与 Heit 等^[11]的研究结果相同。

综上所述,本研究发现 APE 患者 1 年内复发静脉血栓与年龄、BMI、创伤及手术史、恶性肿瘤病史相关。低强度的肝素钠抗凝治疗或许是足够的。在 APE 患者,开始即可进行肝素钠和华法令联合治疗,不考虑两者联合治疗的时间而在 INR ≥ 2.0 的时候停用肝素钠,似乎比推荐的联合治疗 4~5 天更合适。本研究成果若能被强有力的临床实验进一步证实,将对临床治疗 APE 产生重要影响,可能会减少患者的住院时间和肝素钠监测带来的花费,且肝素钠应用时间的减少也可减少出血事件的发生。

参考文献

1 Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis[J]. Lancet, 2012, 379(9828): 1835-1846

2 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识[S]. 中华内科杂志, 2010, 49(1): 74-81

3 Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. Chest, 2008, 133(Suppl 6): 454S-545S (下转第 167 页)

物标志物研究)并深入了解和掌握肺肾相互作用机制,从而对于此类患者提供更全面有效的治疗^[19]。下一步研究重点可能需放在 ARDS 合并 AKI 患者 CRRT 的时机、剂量、方法甚至死亡患者的病理生理研究上,从而为这类患者摸索更多有效的治疗手段,改善预后。

参考文献

- Liu KD, Matthay MA. Advances in critical care for the nephrologist: acute lung injury/ARDS[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(2): 578 - 586
- Cooke CR, Kahn JM, Caldwell E, *et al.* Predictors of hospital mortality in a population - based cohort of patients with acute lung injury [J]. Crit Care Med, 2008, 36(5): 1412 - 1420
- Liu KD, Glidden DV, Eisner MD, *et al.* Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury[J]. Crit Care Med, 2007, 35(12): 2755 - 2761
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, *et al.* The American - European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 149(3 Pt 1): 818 - 824
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, *et al.* Acute respiratory distress syndrome, the Berlin definition[J]. JAMA, 2012, 307: 2526 - 2533
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, *et al.* Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group[J]. Crit Care, 2004, 8(4): R204 - 212
- KDIGO. Clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. Kidney International Supplements, 2012, 2: 131 - 138
- Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M, *et al.* Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes[J]. Crit Care Med, 2011, 39(12): 2665 - 2671

- Andres - Hernando A, Dursun B, Altmann C, *et al.* Cytokine production increases and cytokine clearance decreases in mice with bilateral nephrectomy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, [Epub ahead of print].
- Rabb H, Wang Z, Nemoto T, *et al.* Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels[J]. Kidney Int, 2003, 63(2): 600 - 606
- Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, *et al.* Higher versus lower positive end - expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2004, 351(4): 327 - 336
- Ismaiel NM, Henzler D. Effects of hypercapnia and hypercapnic acidosis on attenuation of ventilator - associated lung injury[J]. Minerva Anesthesiol, 2011, 77(7): 723 - 733
- Pelteková V, Engelberts D, Otulakowski G, *et al.* Hypercapnic acidosis in ventilator - induced lung injury[J]. Intensive Care Med, 2010, 36(5): 869 - 878
- Terragni PP, Birocco A, Faggiano C, *et al.* Extracorporeal CO2 removal[J]. Contrib Nephrol, 2010, 165: 185 - 196
- Annat G, Viale JP, Bui Xuan B, *et al.* Effect of PEEP ventilation on renal function, plasma renin, aldosterone, neurophysins and urinary ADH, and prostaglandins[J]. Anesthesiology, 1983, 58(2): 136 - 141
- Grams ME, Estrella MM, Coresh J, *et al.* Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(5): 966 - 973
- Schrier RW. Fluid administration in critically ill patients with acute kidney injury[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(4): 733 - 739
- Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, *et al.* Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials[J]. JAMA, 2012, 307(11): 1151 - 1160
- 鲁彦, 袁秀梅, 李德红, 等. 胱抑素 C 在脑外伤并急性肾功能损伤的早期诊断价值[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(3): 41 - 43
(收稿日期: 2013 - 05 - 16)
(修回日期: 2013 - 05 - 27)

(上接第 161 页)

- British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism[J]. Thorax, 2003, 58(6): 470 - 483
- Kearon C, Gent M, Hirsh JA, *et al.* comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism[J]. N Engl J Med, 1999, 340(12): 901 - 907
- Tormoen GW, Haley KM, Levine RL, *et al.* Do circulating tumor cells play a role in coagulation and thrombosis? [J]. Front Oncol, 2012, 10(2): 115
- Torbicki A, Konstantinides S, Perrier A, *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2008, 29(18): 2276 -

2315

- Koracevic GP. Importance of meta - analysis of long - term trials of low - molecular - weight heparin vs vitamin K antagonist in pulmonary embolism[J]. Am J Emerg Med, 2013, 31(3): 627 - 628
- Lippi G, Favaloro EJ, Franchini M. Paradoxical thrombosis part 1: factor replacement therapy, inherited clotting factor deficiencies and prolonged APTT[J]. J Thromb Thrombolysis, 2012, 34(3): 360 - 366
- Anand S, Bates S, Ginsberg J, *et al.* Recurrent venous thrombosis and heparin therapy: an evaluation of the importance of early activated partial thromboplastin times[J]. Arch Intern Med, 1999, 159(17): 2029 - 2032
- Heit JA, Lahr BD, Petterson TM, *et al.* Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population - based cohort study[J]. Blood, 2011, 3(18): 4992 - 4999
(收稿日期: 2013 - 04 - 14)
(修回日期: 2013 - 05 - 30)