

# 西宁地区不同部位下肢深静脉血栓形成与肺栓塞发病关系的研究进展

王典<sup>1</sup>, 马伟<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学临床医学院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院心脏血管外科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年4月21日; 录用日期: 2024年5月14日; 发布日期: 2024年5月21日

## 摘要

在当前全球公共卫生政策的背景下, 下肢深静脉血栓形成与肺栓塞作为重要的血管疾病, 对人类社会的健康 and 经济发展构成了严重威胁。在西宁等低氧地区, 由于地理环境、生活习惯等因素, 下肢深静脉血栓形成与肺栓塞的发病率较高。然而, 目前对于不同部位下肢深静脉血栓形成与肺栓塞的发病关系的研究仍然不足, 尤其是对于相关独立危险因素在下肢深静脉血栓形成与肺栓塞中的影响尚未明确。由于血栓脱落的过程中, 其形态不稳定, 导致肺栓塞的部位及分型不明确, 但随着血栓的发病机制以及影像学检查被越来越深入的了解和完善, 其诊断已经取得了突飞猛进的进展。通过收集2015年1月~2023年7月于青海大学附属医院经D-二聚体测定、下肢静脉超声、下肢静脉造影、有创肺动脉造影及肺动脉CTA初次确诊为VTE住院的患者。并通过Excel表格统计患者涉及的独立危险因素。使用SPSS 25.0软件对收集的数据进行统计分析。本文将通过对不同独立危险因素的深入研究以及结合临床数据, 分析导致下肢深静脉血栓形成患者发生肺栓塞的独立危险因素。通过探讨下肢深静脉血栓形成与肺栓塞的疾病背景、发病机制和流行病学调查作一综述, 分析不同部位下肢深静脉血栓形成与肺栓塞的发病关系。

## 关键词

西宁地区, 下肢深静脉血栓形成, 肺栓塞, 发病关系, 研究进展

## Research Progress on the Relationship between Deep Venous Thrombosis in Different Parts of the Lower Extremities and Pulmonary Embolism in Xining Area

Dian Wang<sup>1</sup>, Wei Ma<sup>2\*</sup>

\*通讯作者。

<sup>1</sup>Clinical Medicine School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Cardio-Vascular Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 21<sup>st</sup>, 2024; accepted: May 14<sup>th</sup>, 2024; published: May 21<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

In the context of current global public health policies, deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), as important vascular diseases, pose a serious threat to the health of human society and economic development. In Xining and other low oxygen areas, due to geographical environment, living habits and other factors, the incidence of lower extremity deep vein thrombosis and pulmonary embolism is high. However, studies on the relationship between deep vein thrombosis and pulmonary embolism in different parts of lower limbs are still insufficient, especially that the influence of relevant independent risk factors on deep vein thrombosis and pulmonary embolism is not clear. Due to the unstable shape of thrombus in the process of shedding, the location and type of pulmonary embolism are not clear. However, with the deepening understanding and improvement of the pathogenesis of thrombus and imaging examination, the diagnosis and diagnosis of pulmonary embolism has made rapid progress. Patients admitted to the Affiliated Hospital of Qinghai University from January 2015 to July 2023 were initially diagnosed as VTE by D-dimer determination, lower extremity venous ultrasonography, lower extremity venography, invasive pulmonary angiography and pulmonary artery CTA. The independent risk factors involved in the patients were calculated using Excel tables. SPSS 25.0 software was used for statistical analysis of the collected data. This paper will analyze the independent risk factors leading to pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis of lower limbs through in-depth study of different independent risk factors and combined with clinical data. This paper reviews the background, pathogenesis and epidemiology of deep vein thrombosis and pulmonary embolism of lower extremity, and analyzes the relationship between deep vein thrombosis and pulmonary embolism in different parts.

## Keywords

Xining Area, Lower Extremity Deep Vein Thrombosis, Pulmonary Embolism, Pathogenic Relationship, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

本文重点在于揭示不同部位下肢深静脉血栓形成与肺栓塞之间的发病关系, 以及不同独立危险因素对二者之间的影响。研究发现, 不同独立危险因素在下肢深静脉血栓形成与肺栓塞的发病过程中起到了关键的调控作用, 不同独立危险因素的参与直接影响了疾病的进展和患者的预后。这一发现不仅为我们理解下肢深静脉血栓形成与肺栓塞的发病关系提供了新的视角, 也为开发新的防治策略提供了可能。基于上述研究结果, 我们认为, 通过调控独立危险的不同, 可能成为防治及诊断下肢深静脉血栓形成与肺栓塞的新的有效手段。同时, 这一观点也为我们理解其他静脉血栓栓塞症提供了新的启示。因此, 研究不同独立危险因素对下肢深静脉血栓形成与肺栓塞的发病关系具有重要的理论意义和实际应用价值。

## 2. 西宁地区简介

西宁地区位于青海省东北部,平均海拔高度为 2260 m [1]。由高原低压、高原低氧所引起的高原特有疾病包括急性高原病(高原肺水肿、高原脑水肿、急性高原反应)和慢性高原病(高原性心脏病、高原红细胞增多症)。其中慢性高原病患者以显著低氧血症和红细胞过度增生为特征,红细胞过度增生后导致血液粘滞度增高以及血流变缓慢,从而增加下肢深静脉血栓形成(Deep venous thrombosis, DVT)与肺栓塞(Pulmonary embolism, PE)发生的风险。据文献报道对 20,257 名住院患者的前瞻性分析显示,与在非高海拔(0~800 米)生活的人相比,在高海拔(海拔 > 3000 米)和极端海拔(海拔 > 5000 米)生活约 11 个月的人患静脉血栓栓塞症(Venous thromboembolism, VTE) (DVT 及其最危险的并发症 PE 相结合所形成的复杂慢性疾病)的风险增加了 30 倍[2]。此外,与居住在低地的人相比,低地居民在暴露于高海拔环境约 13 个月后,VTE 的发病率增加了 25 倍,即使是中等海拔也是 VTE 的危险因素[3]。

## 3. 下肢深静脉血栓形成的概述

① 下肢深静脉血栓形成是指下肢深静脉腔内的血液不正常凝结后形成血栓,从而阻塞静脉腔使下肢静脉回流受阻。若未及时采取治疗,血栓在急性期从血管中脱落后栓塞至肺部而并发致死性或非致死性肺栓塞,此二者结合则形成 VTE。全身主干静脉均可形成血栓,以下肢最为常见,且很少影响手臂、腹部以及大脑内的静脉。血栓的形成有三大诱因:1) 内皮损伤:损伤可造成内皮脱落及其功能损伤或内膜下层胶原裸露,释放多种具有生物活性的物质,导致内源性凝血系统的启动,与此同时静脉壁电荷改变,导致血小板聚集、粘附,形成血栓;2) 血流缓慢:血管内的血流状态分为层流、湍流及涡流。根据静脉的血流动力学,肌关节泵的动力功能、静脉瓣膜向心单向开放功能以及其他因素(如腹腔内压升高、胸腔呼气期与心脏舒张期产生的负压作用及动脉搏动压力传递于邻近静脉等)都是下肢静脉血流对抗重力向心回流的重要依赖因素,并且下肢静脉压受不同的体位与活动影响。若下肢处于活动时,小腿肌泵每次收缩排血量 30~40 mL。因此,长时间的静息态坐、立位(如术中、术后、久坐不动、久病卧床以及肢体制动状态等),下肢远侧的静脉处于高压与淤血状态会造成血流缓慢;3) 血液高凝状态:血液高凝状态常常出现在妊娠、创伤、产后或术后、激素替代治疗、长期服用避孕药、肿瘤组织裂解产物、易形成血栓形成倾向(如遗传因素、抗磷脂综合症、肾病综合症、严重脱水)等[4] [5]。

② DVT 通常影响下肢,临床表现以非特异性症状为主,如腿部不适或疼痛或灼热感,而典型的症状与体征有腿部疼痛(80%~90%的患者)、肿胀(80%)、发红(25%)、局部压痛(75%~85%),和突出的副浅静脉(30%)、局部水肿、下肢发蓝或发红、色素沉着以及 Homans 征阳性(作踝关节过度背屈试验可致小腿剧痛)等,但也可能是无症状的[5] [6]。DVT 作为常见的 VTE 疾病,发病率接近 1.6/1000 人年,其特定部位的发病率各不相同:远端静脉 40%,腓静脉 16%,股静脉和股总静脉均占 20%,髂静脉占 4% [7]。DVT 后常见的慢性并发症包括血栓后综合征(25%~38%)、肺栓塞(6%~32%)和静脉溃疡(9.8%),而肺栓塞更为严重,在 5%~10%的病例中可能致命[8]。血栓后综合征(Post-thrombotic syndrome, PTS)是由 DVT 后的慢性静脉功能不全引起一系列不同表现的临床疾病,被认为是由于 DVT 后的静脉高压发展起来的,而静脉高压是由持续静脉阻塞(Retinal vein occlusion, RVO)和静脉瓣膜损伤引起的瓣膜反流这两种病理机制导致的,从而导致小腿肌肉灌注减少、组织通透性增加。PTS 发生在 20%~50%的深静脉血栓形成患者和慢性肺动脉高压患者中,使 0.1%~4.0%的肺栓塞复杂化且致命化[9]。在诊断 DVT 后两年内,20%~50%的患者会出现以上症状,即使患者接受了足够的抗凝剂治疗,也会出现临床症状。

### 下肢深静脉血栓形成的诊断

① D-二聚体测定: D-二聚体是凝血和纤溶激活的标志物,且具有价值。因此, D-二聚体已被广泛研

究用于诊断 DVT, 并被常规用于该适应症。此外, D-二聚体已被评估用于确定 DVT 患者的最佳抗凝持续时间, 用于诊断并监测弥散性血管内凝血, 并有助于及时筛查 DVT 高危医疗患者[10]。但临床的其他一些情况如孕妇、感染、手术后、自身免疫性疾病、弥散性血管内凝血、烧伤、创伤及活动性癌症时, D-二聚体也会升高。因此, 虽然 D-二聚体检查的敏感性较高, 但特异性差。

② 下肢静脉超声: 彩色多普勒超声检查的灵敏性、准确性均较高, 在临床上可广泛应用, 可作为 DVT 诊断的首选方法, 适用于筛查和监测。虽然该检查对股、腘静脉血栓诊断的准确率高(>90%), 但对周围型小腿静脉丛和中央型髂静脉血栓诊断的准确率较低[11], 因此存在一定的局限性。

③ 下肢静脉 CTV: 临床上对于疑似 DVT 的患者, 静脉超声是一种选择, 另一种选择是下肢静脉 CTV。由于 CT 检查具高分辨率, 灵敏度为 89%~100%, 特异性为 94%~100%。CTV 可清楚显示不同节段静脉内血栓, 并能明确诊断髂内静脉、股深静脉血栓, 清楚显示下腔静脉血栓是否累及两侧肾静脉[12]。但 CTV 的主要缺点是深静脉衰减差, 这通常与到达四肢的造影剂循环时间的个体差异有关。而且伪影的存在可能导致假阳性诊断, 尤其是在小的局部血栓的情况下[13]。

#### 4. 肺栓塞的概述

肺栓塞是以各种栓子阻塞肺动脉或其分支为其发病原因的一组疾病或临床综合症的总称, 包括肺血栓栓塞症(Pulmonary thromboembolism, PTE)、脂肪栓塞综合征、羊水栓塞、空气栓塞等。其中最常见的肺栓塞类型为肺血栓栓塞症, 是来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所导致的以肺循环和呼吸功能障碍为主要临床和病理生理特征的疾病。引起 PTE 的栓子可以来源于上、下腔静脉径路或右心腔, 其中大部分来源于下肢深静脉, 特别是从腘静脉上端到髂静脉段的下肢近端深静脉(约占 50%~90%)。根据栓子的大小和数量, 其引起栓塞的后果不同: 1) 中、小栓子多栓塞肺动脉的小分支: 一般不引起严重后果, 此类栓子可被溶解而消失或机化; 2) 大的血栓栓子栓塞肺动脉主干或大分支: 较长的栓子可同时栓塞于肺动脉于分叉处称为骑跨性栓塞; 3) 若栓子小且数目多, 可广泛地栓塞肺动脉多数小分支, 可引起右心衰竭猝死。PE 约占住院患者死亡的 5%~10%, 若不治疗, VTE 的死亡率可高达 25%, 但经过治疗后可降至 1%~5% [14] [15]。尽管接受了 VTE 治疗, 但 3 个月时的短期死亡率仍在 15%~30%之间[16]。然而, 如此高的死亡率通常归因于患者存在合并症, 如高龄状态、心力衰竭、潜在的恶性肿瘤和慢性阻塞性肺病等[17]。DVT 和 PTE 的高发病率以及高病死率已经构成了全球的关键医疗保健问题之一。美国 VTE 的发病率约为 1.17/1000 人年[18]。欧盟 6 个主要国家, 症状性 VTE 的年新发病例数超过 100 万, 其中 34% 病人表现为突发性和致死性 PTE [19]。并且随着人口老龄化发生死亡率逐渐增加[20]。由于患者的心血管储备和肺血管阻塞的程度不同, PTE 的症状多样, 缺乏特异性, 从无症状(>50%)、隐匿, 到血流动力学不稳定, 甚至发生猝死。临床上仅约 20% 的病人同时出现呼吸困难、胸闷、胸痛及咯血, 即典型的“三联征”, 但以上症状可以不同组合出现在各病例。

#### PE 的诊断

① 肺动脉 CTA: 通过注射造影剂后 CT 扫描成肺动脉及其分支的像, 检查肺动脉内是否有血栓形成以及肺动脉是否有狭窄。其为一种非创伤性的评价肺动脉血管的检查方法, 不良反应小, 主要适用于肺栓塞的排查和诊治, 此项检查具有较高的准确性, 故肺动脉 CTA 是诊断肺栓塞首选的影像学检查方法。只是肺动脉 CTA 技术存在一定的局限性, 例如 CTA 必须注射碘造影剂。对于有过造影剂过敏的患者、有肾功能异常患者需要慎重选择。同时因为该技术存在辐射性, 对于孕妇等特殊群体则不建议使用[21]。

② 有创肺动脉造影: 一种创伤性的评价肺动脉血管的检查方法, 其为诊断肺栓塞的“金标准”, 主要用于急性肺栓塞的诊断及治疗。并能作为显示肺动脉内动静脉瘘及是否考虑肺动脉恶性肿瘤的可能性

的诊断之一。

## 5. 静脉血栓栓塞症的概述

静脉血栓栓塞症是指 DVT 及其最危险的并发症 PE 相结合所形成的复杂慢性疾病(约 30%的患者在 10 年内复发),是仅次于急性冠脉综合征和中风发病率的第三大血管疾病[22] (高于夹层,1995 年至 2015 年的急性夹层发病率为 4.4/10 万人年[23]),每年影响全球近 1000 万人,全球发病率估计约为 115~269/10 万人年[24] [25]。VTE 终生风险无性别差异,但女性在 20 岁~40 岁期间的风险更高,如果不考虑与妊娠和雌激素治疗相关的静脉血栓栓塞,男性在其他年龄组的风险似乎是女性的两倍,这反映出暴露于生殖风险因素。随着年龄的增长,男性和女性的发病率都会显着上升[26] [27] [28]。然而,部分 VTE 事件的发生是无明显危险因素引起的[29]。VTE 可发生于任何年龄,但在老年人群中尤为常见。单独 DVT 的发生率(45~117/10 万)高于合并或不合并 DVT 的 PE (29~78/10 万)。随着时间的推移,PE 在 VTE 中的比例增加,而 DVT 的比例下降。首次 DVT 或 PE 患者的 30 天病死率估计分别为 4.6%或 9.7%。此外,与单纯 DVT 相比,PE 患者大出血、复发性 PE、致死性 PE 和 90 天后死亡的发生率更高。然而,最重要的长期后遗症是 PTS (20%~50%)和 PE 患者慢性血栓栓塞性肺动脉高压(0.1%~3.8%) [30]。

## 6. 独立危险因素

VTE 是一种多因素疾病,被认为是由多种激发因素(见图 1)之间的相互作用引发的,这些因素可以是相加的或协同的[31]。这些强烈的激发因素可以是短暂的,也可以是持久的。

遗传性危险因素	获得性危险因素		
	血液高凝状态	血管内皮损伤	静脉血流瘀滞
抗凝血酶缺乏	高龄	手术(多见于全髋关节或膝关节置换)	瘫痪
蛋白S缺乏	恶性肿瘤		长途航空或乘车旅行
蛋白C缺乏	抗磷脂抗体综合征	创伤/骨折(多见于髋部骨折和脊髓损伤)	急性内科疾病
V因子Leiden突变(活性蛋白C抵抗)	口服避孕药		住院
凝血酶原2021A基因变异(罕见)	妊娠/产褥期	中心静脉置管或起搏	居家养老护理
XII因子缺乏	静脉血栓个人史/家族	吸烟	客静脉压迫综合征
纤溶酶原缺乏	肥胖	高同型半胱氨酸血症	心功能不全
纤溶酶原不良血症	炎症性肠病	肿瘤静脉内化疗	长期卧床
血栓调节蛋白异常	肝素诱导血小板减少症	DIC	肢体制动
纤溶酶原激活物抑制因子过量	肾病综合征	高血压	
非“0”血型	真性红细胞增多症		
自身免疫性疾病	巨球蛋白血症		
Crohn病	植入人工假体		
	高血糖		
	低蛋白血症		
	肾病综合征		

Figure 1. Independent risk factors

图 1. 独立危险因素

### 6.1. 恶性肿瘤

最常见的强烈持续性风险因素是恶性肿瘤,约占 VTE 的 20%。癌症与血栓形成之间关系的历史可以追溯到 1823 年,也就是 Bouilland 首次报道癌症与血栓形成相关[32]。在接受化疗的癌症患者中,血栓栓塞是第二大死亡原因[33]。癌症组织处于凝血障碍、炎症和缺氧状态,通过诱导癌症增殖基因产生各种物质,导致血栓形成。癌症细胞产生的组织因子(Tissue factor, TF)被认为是触发癌症相关血栓形成

(cancer-associated thrombosis, CAT)的凝血反应的起点。缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIFs)是氧气稳态的主要调节因子, 调节介导细胞对氧合改变的稳态反应的基因的转录。由于肿瘤细胞的快速生长缺少足够的血液支持, 肿瘤环境中常会出现缺氧, 且缺氧的微环境有利于肿瘤生长和转移发展。因此癌症细胞与这种稳态系统共同驱动癌症的发展[34]。HIFs 激活数千个基因的转录, 这些基因介导血管生成、癌症干细胞规格、细胞运动、上皮间充质转化、细胞外基质重塑、葡萄糖和脂质代谢、免疫逃避、侵袭和转移[35]。随着氧浓度的下降, HIF 的表达呈指数级增加, 而 HIF 靶点包括促进血栓形成的因素, 如纤溶酶原激活物抑制剂。且缺氧还可激活上皮生长因子(已知其可调节血栓形成), 低氧反应性信号通路也可以通过诱导促炎介质如肿瘤坏死因子  $\alpha$  和白细胞介素间接调节血栓形成[36]。肿瘤压迫血管可引起静脉淤血, 肿瘤细胞分泌的促凝血因子可引起血液高凝状态, 肿瘤直接侵袭以及肿瘤产生的物质损伤则可引起血管内皮损伤。在活动性癌症患者中, 首次静脉血栓栓塞的年发病率因癌症类型而异(膀胱癌和乳腺癌为 3%, 结肠癌和前列腺癌为 4%~7%, 肺癌、胃癌、卵巢癌和脑癌为 10%~12%, 胰腺癌为 15%) [37]。

## 6.2. 抗磷脂综合症

一些遗传因素仍在 DVT 中占部分比例, 抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是一种反复动、静脉血栓形成、习惯性流产、血小板减少以及抗磷脂抗体持续中高滴度阳性为主要特征的非炎症性自身免疫性疾病, 多见于年轻人, 男女发病比率为 1:9, 女性中位年龄为 30 岁。APS 病人血中检出抗磷脂抗体是诊断 APS 的必要条件。本病发生发展的主要基础是自身抗体的产生和存在。抗磷脂抗体诱发血栓形成及凝血的机制可能为: 1) 抗体影响血管内皮细胞和血小板功能: 抗磷脂抗体可选择性地抑制血管内皮细胞合成和释放前列环素, 介导内皮细胞上的黏附分子受体与组织因子表达, 与血小板磷脂结合后激活血小板使其释放血栓素  $A_2$ , 促使血小板聚集, 同时致使血管收缩, 血流缓慢, 导致血栓形成。2) 促进磷脂依赖性凝血过程的发生: 抗磷脂抗体与血小板和血管内皮细胞膜上带负电荷的磷脂相互作用形成免疫复合物, 使血小板和血管内皮细胞膜受损, 在磷脂膜上形成凝血酶原复合物, 从而激活凝血酶原, 启动凝血过程。3) 对抗凝物质的影响: 抗磷脂抗体与蛋白共辅因子  $\beta_2$  糖蛋白 I 相互作用, 抑制  $\beta_2$  糖蛋白 I 的抗凝作用; 抗磷脂抗体使蛋白 C 的抗凝功能和促进纤维蛋白溶解功能缺陷, 使血液处于高凝状态; 抗磷脂抗体可引起继发性抗凝血酶 III 活性缺失, 促进血栓形成, 诱导纤溶抑制。APS 的临床症状主要分为病态妊娠与血栓形成。病态妊娠以死胎和自发性流产最常见[38]。而 APS 血管内血栓形成可发生于所有大、中、小动脉和静脉。

## 6.3. 蛋白 S 或蛋白 C 缺乏

蛋白 C (Protein C, PC)在肝脏合成, 以酶原形式存在于血液中, 凝血酶可将之活化为激活的蛋白 C (Activated protein C, APC)。APC 可水解活化凝血因子 V、VIII, 阻碍了凝血因子 X 激活物的形成, 另一方面也阻碍了其组成的凝血酶原激活物的形成。此外, APC 还可限制活化凝血因子 X 与血小板结合, 灭活纤溶酶原激活物抑制物, 并促进纤溶酶原激活物的释放。蛋白 S (Protein S, PS)作为 APC 的辅因子促进 APC 清除凝血酶原激活物中的活化凝血因子 X。遗传性蛋白 C、蛋白 S 缺乏或异常: 包括数量缺乏和结构异常, 临床上多发生深部静脉血栓症或血栓形成倾向; APC 抵抗: 正常情况下, 在血浆中加入 APC, 活化部分凝血活酶时间(Activated partial thromboplastin time, APTT)延长。但一部分 VTE 患者的血浆标本, 若想获得同样的 APTT 延长时间, 必须加入更多的 APC, 称为 APC 抵抗, APC 抵抗的主要原因有蛋白 S 缺乏、抗蛋白 C 抗体和抗磷脂抗体的产生以及凝血因子 V 或凝血因子 VIII 基因突变等。PC 和 PS 缺陷的分子遗传背景是异质的[39]。这些蛋白质的缺陷导致静脉血栓栓塞的风险增加。

## 6.4. 口服避孕药

VTE 在育龄妇女中的发病率随着年龄的增长而增加。使用含有炔雌醇和不同孕激素的联合激素避孕药的患者血栓发生的风险增加 4 倍。妊娠相关 VTE 的总发病率约为 200/100,000 名妇女[40]。

## 6.5. 妊娠和产褥期

妊娠被认为是一种血栓形成状态, 原因是静脉淤滞、高凝状态因素异常(凝血因子 I、V、VII、VIII、X、XII 和 von Willebrand 因子增加, 纤溶酶原激活剂抑制剂 1 和 2 增加, 游离 PS 和活化 PC 抵抗降低)、黄体酮引起的静脉淤血和相对不动, 妊娠易患下肢 DVT 增加。且凝血因子、纤维蛋白原、血管性血友病因子和其他凝血酶生成标志物的血浆水平在妊娠期间升高; 其次妊娠子宫对下腔静脉、左髂静脉和盆腔血管的压迫是另一个促成因素; 分娩和分娩期间血管内皮损伤和凝血系统的激活, 尤其是分娩后静止不动或长时间卧床休息, 风险是同龄非孕妇的 5~10 倍。此外, 还有遗传性和获得性血栓形成倾向、医学合并症以及社会人口统计学和人体测量因素如高龄、生育率增加、肥胖和吸烟, 也会增加妊娠相关 VTE 的风险。妊娠人群 VTE 总体发病率是非妊娠人群的 2 至 4 倍。整个妊娠期风险增加, 但在产后最大[41] [42]。

## 6.6. 肥胖

根据疾病控制和预防中心的定义, 肥胖是指  $BMI \geq 30.0 \text{ kg/m}^2$ , 是 VTE 的独立风险因素。肥胖与低级别全身炎症状态有关, 因子水平升高、纤维蛋白溶解受损、血小板过度活跃和内皮功能障碍, 所有这些都是由肥胖及其相关的炎症状态引起的。肥胖作为一种促炎性疾病, 会促进血栓形成前的状态, 导致动脉和静脉血栓形成[43]。

## 7. 总结

在讨论部分明确提出基于研究发现的实际应用建议, 特别是在公共卫生政策制定和医学实践中的潜在应用, 以及未来研究的可能方向。

西宁地区下肢深静脉血栓形成以及肺栓塞的发生率高, 而下肢深静脉血栓形成又能进一步导致肺栓塞的发生。目前已有多项研究揭示了这一领域的重要发现。这些研究发现, 不同的独立危险因素对下肢深静脉血栓形成与肺栓塞的发生起着关键作用。但不同独立危险因素的单独或共同作用对下肢深静脉血栓形成与肺栓塞发生的影响, 以及栓子的大小及其发生的部位对肺栓塞的发病产生的影响仍需进一步的研究来揭示。未来的研究可以从以下几个方面展开: 1) 收集临床数据, 研究不同部位深静脉血栓形成导致肺栓塞发病率高; 2) 进一步研究不同部位深静脉血栓形成导致肺栓塞发生的部位不同; 3) 分析不同独立危险因素单独或共同作用下对深静脉血栓形成与肺栓塞的影响。

综上所述, 通过 D-二聚体测定、下肢静脉超声以及下肢静脉造影对下肢深静脉血栓形成的诊断, 以及有创肺动脉造影及肺动脉 CTA 对肺栓塞的诊断, 都可以清晰地分别显示不同部位下肢 DVT 与 PE 发生在不同部位的情况, 从而分析下肢 DVT 与 PE 之间的发病关系。并根据不同独立危险因素是否在疾病的发生发展过程中表达收集临床数据。展开此次研究能根据不同独立危险因素的影响制定公共卫生政策, 有效预防下肢深静脉血栓形成与肺栓塞的发生发展。在临床上, 能对节省患者的抢救、治疗时间以及提高患者的生存率提供数据支持。目前对导致深静脉血栓形成与肺栓塞的独立危险因素, 已经有大量的文献与数据可供参考, 但还需要大量学者根据西宁地区的实际情况进行补充以及实验论证。

## 利益冲突声明

本文所有作者均声明不存在利益冲突。

## 基金项目

内地来高原人群心脑血管疾病病因分析及干预对策研究(基金号: 2021-ZJ-751)。

## 参考文献

- [1] 格日力, 主编. 高原医学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2020.
- [2] Porembskaya, O., Toropova, Y., Tomson, V., *et al.* (2020) Pulmonary Artery Thrombosis: A Diagnosis That Strives for Its Independence. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 5086. <https://doi.org/10.3390/ijms21145086>
- [3] Gupta, N., Zhao, Y.Y. and Evans, C.E. (2019) The Stimulation of Thrombosis by Hypoxia. *Thrombosis Research*, **181**, 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013>
- [4] Hotoleanu, C. (2020) Association between Obesity and Venous Thromboembolism. *Medicine and Pharmacy Reports*, **93**, 162-168. <https://doi.org/10.15386/mpr-1372>
- [5] Thachil, J. (2014) Deep Vein Thrombosis. *Hematology*, **5**, 309-310. <https://doi.org/10.1179/1024533214Z.000000000284>
- [6] Shafiei, S.H., Rastegar, M., Mirghaderi, P., *et al.* (2023) Comparison of Low-Dose (162 mg) and High-Dose (650 mg) Aspirin Prophylaxis Following Total Joint Arthroplasty: A Prospective Cohort Study. *Annals of Medicine and Surgery*, **85**, 1461-1467. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000366>
- [7] Ba-Shammakh, S.A., Al Jayyousi, O.A., Abu-Hussein, M., *et al.* (2023) Bilateral Deep Vein Thrombosis (DVT) as a Harbinger of Lung Adenocarcinoma: A Rare Presentation. *Cureus*, **15**, e44229. <https://doi.org/10.7759/cureus.44229>
- [8] Di Nisio, M., Van Es, N. and Büller, H.R. (2016) Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *The Lancet*, **388**, 3060-3073. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30514-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30514-1)
- [9] Zhang, Z., Chen, H., Huang, J., *et al.* (2023) Early Administration of Vancomycin Inhibits Pulmonary Embolism by Remodeling Gut Microbiota. *Journal of Personalized Medicine*, **13**, Article 537. <https://doi.org/10.3390/jpm13030537>
- [10] Franchini, M., Focosi, D., Pezzo, M.P., *et al.* (2020) How We Manage a High D-Dimer. *Haematologica*, **109**, 1035-1045.
- [11] Fan, D., Ouyang, Z., Ying, Y., *et al.* (2022) Thromboelastography for the Prevention of Perioperative Venous Thromboembolism in Orthopedics. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **28**. <https://doi.org/10.1177/10760296221077975>
- [12] Krokidis, M. (2023) Peripheral Venous Thrombectomy and the Use of IVC Filters: A Challenging Equation. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, **46**, 682-685. <https://doi.org/10.1007/s00270-023-03373-6>
- [13] 李晓强, 张福先, 王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版) [J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2017, 9(4): 250-257.
- [14] Zhou, Y., Tao, W., Shen, F., *et al.* (2024) The Emerging Role of Neutrophil Extracellular Traps in Arterial, Venous and Cancer-Associated Thrombosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article 786387.
- [15] Li, X., Zheng, J., Lu, Y. and Pan, X. (2024) Risk Assessment of Death of Tumor-Related PTE by CAR Combined with DD Detection. *Vascular Health and Risk Management*, **18**, 445-451. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S365323>
- [16] Zhou, Q., Xiong, X.Y. and Liang, Z.A. (2024) Developing a Nomogram-Based Scoring Tool to Estimate the Risk of Pulmonary Embolism. *International Journal of General Medicine*, **15**, 3687-3697. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S359291>
- [17] Essien, E.O., Rali, P. and Mathai, S.C. (2019) Pulmonary Embolism. *Medical Clinics of North America*, **103**, 549-564. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.013>
- [18] Nazarzadeh, M., Bidel, Z., Mohseni, H., *et al.* (2023) Blood Pressure and Risk of Venous Thromboembolism: A Cohort Analysis of 5.5 Million UK Adults and Mendelian Randomization Studies. *Cardiovascular Research*, **119**, 835-842. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac135>
- [19] Guan, X., Lan, Q., Liang, Y., *et al.* (2022) Comparative Study of Diagnostic Efficacy of Single Phase-Computed Tomography Pulmonary Angiography and Dual Phase-Computed Tomography Pulmonary Angiography in the Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 846805. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.846805>
- [20] Akkoc, I., Toptas, M., Yalcin, M., *et al.* (2020) Psoas Muscle Area Measured with Computed Tomography at Admission to Intensive Care Unit: Prediction of In-Hospital Mortality in Patients with Pulmonary Embolism. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 1586707. <https://doi.org/10.1155/2020/1586707>
- [21] 崔永. 肺动脉 CTA 技术在肺栓塞诊断中的应用效果观察[J]. 中国保健营养, 2023, 33(2): 199-201.
- [22] Zhang, J., Hu, X., Wang, T., *et al.* (2023) Extracellular Vesicles in Venous Thromboembolism and Pulmonary Hyper-



- tension. *Journal of Nanobiotechnology*, **21**, Article No. 461. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02216-3>
- [23] Sen, I., Erben, Y.M., Franco-Mesa, C., *et al.* (2021) Epidemiology of Aortic Dissection. *Seminars in Vascular Surgery*, **34**, 10-17. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2021.02.003>
- [24] Wojta, J. (2022) Commentary on “Elevated Plasma Levels of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Are Associated with Risk of Future Incident Venous Thromboembolism”: A New Role for Plasminogen Activator Inhibitor-1—An Inhibitor of Fibrinolysis Predicts Future Venous Thromboembolic Events and Links Them to Obesity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **20**, 1559-1561. <https://doi.org/10.1111/jth.15728>
- [25] Zhang, Q., Zhang, X., Zhang, J., *et al.* (2022) Vascular Endothelial Growth Factor and the Risk of Venous Thromboembolism: A Genetic Correlation and Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Thrombosis Journal*, **20**, Article No. 67. <https://doi.org/10.1186/s12959-022-00427-6>
- [26] Gu, S., Chen, Y., Lei, M., *et al.* (2023) Effect of Different Application Duration of a Venous Foot Pump on Prevention of Venous Thromboembolism after Hip and Knee Arthroplasty: A Multicenter Prospective Clinical Trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **24**, Article No. 931. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06921-w>
- [27] Siegal, D.M., Eikelboom, J.W., Lee, S.F., *et al.* (2021) Variations in Incidence of Venous Thromboembolism in Low-, Middle-, and High-Income Countries. *Cardiovascular Research*, **117**, 576-584. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa044>
- [28] Arnesen, C.A.L., Veres, K., Horváth-Puhó, E., *et al.* (2022) Estimated Lifetime Risk of Venous Thromboembolism in Men and Women in a Danish Nationwide Cohort: Impact of Competing Risk of Death. *European Journal of Epidemiology*, **37**, 195-203. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00813-w>
- [29] Pastori, D., Cormaci, V.M., Marucci, S., *et al.* (2023) A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 3169. <https://doi.org/10.3390/ijms24043169>
- [30] Wenger, N., Sebastian, T., Engelberger, R.P., *et al.* (2021) Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis: Similar But Different. *Thrombosis Research*, **206**, 88-98. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.08.015>
- [31] Jerjes-Sanchez, C. and Porres-Aguilar, M. (2024) Editorial: Pulmonary Embolism-New Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article 1281073. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1281073>
- [32] Nguyen, K.V. (2022) Encephalomalacia/Gliosis, Deep Venous Thrombosis, and Cancer in Arg393His Antithrombin Hanoi and the Potential Impact of the  $\beta$ -Amyloid Precursor Protein (APP) on Thrombosis and Cancer. *AIMS Neuroscience*, **9**, 175-215. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2022010>
- [33] Hsu, C., Patell, R. and Zwicker, J.I. (2023) The Prevalence of Thrombocytopenia in Patients with Acute Cancer-Associated Thrombosis. *Blood Advances*, **7**, 4721-4727. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008644>
- [34] Chen, X., Yao, J., Zhang, M.Y., *et al.* (2023) IDO1 Promotes the Progression of NSCLC by Regulating the Polarization of M2 Macrophages. *International Journal of General Medicine*, **16**, 1713-1733. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S398908>
- [35] Wicks, E.E. and Semenza, G.L. (2022) Hypoxia-Inducible Factors: Cancer Progression and Clinical Translation. *The Journal of Clinical Investigation*, **132**, e159839. <https://doi.org/10.1172/JCI159839>
- [36] Loffredo, L., Pignatelli, P., Pirro, M., *et al.* (2023) Association between PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> Ratio and Thrombotic Events in COVID-19 Patients. *Internal and Emergency Medicine*, **18**, 889-895. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03196-w>
- [37] Lasica, R., Asanin, M., Djukanovic, L., *et al.* (2022) Dilemmas in the Choice of Adequate Therapeutic Treatment in Patients with Acute Pulmonary Embolism—From Modern Recommendations to Clinical Application. *Pharmaceuticals*, **15**, Article 1146. <https://doi.org/10.3390/ph15091146>
- [38] Caraiola, S., Voicu, L., Jurcut, C., *et al.* (2023) Criteria and Non-Criteria Antiphospholipid Antibodies in Antiphospholipid Syndrome: How Strong Are They Correlated? *Biomedicines*, **11**, Article 2192. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082192>
- [39] Larsen, O.H., Kjaergaard, A.D., Hvas, A.M., *et al.* (2021) Genetic Variants in the Protein S (PROS1) Gene and Protein S Deficiency in a Danish Population. *TH Open*, **5**, E479-E488. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1736636>
- [40] De Sanctis, V., Soliman, A.T., Daar, S., *et al.* (2020) Current Issues and Options for Hormonal Contraception in Adolescents and Young Adult Women with Sickle Cell Disease: An Update for Health Care Professionals. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, **12**, e2020032. <https://doi.org/10.4084/mjh.2020.032>
- [41] Lao, T.T. (2022) Pulmonary Embolism in Pregnancy and the Puerperium. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **85**, 96-106. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.06.003>
- [42] Kolettis, D. and Craigo, S. (2018) Thromboprophylaxis in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, **45**, 389-402. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.01.007>
- [43] Purdy, J.C. and Shatzel, J.J. (2021) The Hematologic Consequences of Obesity. *European Journal of Haematology*, **106**, 306-319. <https://doi.org/10.1111/ejh.13560>