

· 论 著 ·

女性患者围术期肺血栓栓塞症与体质指数相关性研究*

程波, 闵苏, 魏珂, 黎平, 何开华, 曹俊, 熊秋菊

(重庆医科大学附属第一医院麻醉科, 重庆 400016)

摘要:目的 探讨女性患者围术期肺血栓栓塞症(PE)发生率与体质指数(BMI)的相关性。方法 对 2001~2012 年该院 140 例女性手术患者并发 PE 临床资料进行回顾性研究, 其中 57 例特发性 PE, 83 例非特发性 PE(与手术创伤以及恶性肿瘤有关)。BMI 分为 6 个等级: <22.5 、 $22.5 \sim <25.0$ 、 $25.0 \sim <27.5$ 、 $27.5 \sim <30.0$ 、 $30.0 \sim <35.0$ 、 ≥ 35.0 kg/m²。多变量 Cox 比例危险度模型变量有年龄、吸烟、生产次数、绝经期, 药物摄入包括非甾类抗炎药、华法林使用情况, 合并症包括原发性高血压、冠心病。结果 BMI 与特发性 PE($RR=1.08$, $95\%CI:1.06 \sim 1.10$, $P<0.01$) 和非特发性 PE($RR=1.08$, $95\%CI:1.07 \sim 1.10$, $P<0.01$), 均有较强的直线相关性。当 BMI ≥ 35 kg/m², 危险度增加 6 倍。结论 女性 BMI 增加与 PE 的发生有显著的线性相关, BMI 可作为评估围术期 PE 的危险因素。

关键词: 手术期间; 肺栓塞; 体质指数; 女性; 肥胖症

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.18.001

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)18-2257-03

Study on correlation between perioperative pulmonary thromboembolism
and body mass index in female patients*

Cheng Bo, Min Su, Wei Ke, Li Ping, He Kaihua, Cao Jun, Xiong Qiuju

(Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To study the correlation between the occurrence rate of perioperative pulmonary thromboembolism(PE) and the body mass index(BMI) in female patients. **Methods** 140 operative female cases complicating PE in this hospital from 2001 to 2012 were retrospectively studied. 57 cases were idiopathic PE and 83 cases were non-idiopathic PE(related with surgery, trauma, and malignancy). BMI was divided into 6 levels: <22.5 , $22.5 \sim <25.0$, $25.0 \sim <27.5$, $27.5 \sim <30.0$, $30.0 \sim <35.0$, ≥ 35.0 kg/m². The multivariate Cox proportional hazards model variable included age, smoking, parturition times, menopause, drug intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs, warfarin, coexisting diseases including hypertension, coronary heart disease. **Results** BMI had stronger linear correlation with the occurrence rate of PE. The relative risk between BMI and idiopathic PE was($RR=1.08$, $95\%CI:1.06 \sim 1.10$, $P<0.01$). The relative risk between BMI and non-idiopathic PE was($RR=1.08$, $95\%CI:1.07 \sim 1.10$, $P<0.01$). When BMI ≥ 35 kg/m², the risk was increased by 6 times. **Conclusion** The BMI increase in female patients has significant linear correlation with the occurrence of PE. BMI could be considered as a risk factor for assessing perioperative PE.

Key words: intraoperative period; pulmonary embolism; body mass index; female patients; obesity

肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PE)是一种致死率极高的围术期并发症,是导致心血管事件以及猝死的第 3 大因素^[1-2],但对围术期 PE 发生危险因素研究尚不全面,临床尚难通过有效干预危险因素降低围术期 PE 的发生率。目前,关于围术期 PE 研究多集中在获得性危险因素以及凝血途径的改变等^[3-4]。有研究表明,肥胖与 PE 的发生有关^[5-9]。相对于男性患者,女性患者由于生育、应用激素类药物等因素,其体质指数(BMI)增加与围术期 PE 发生的具体关系尚不清楚,本文回顾分析了本院围术期女性 PE 患者,旨在探讨二者的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2001~2012 年发生围术期 PE 女性患者 552 例,年龄 36~71 岁。排除数据丢失无法计算 BMI 的病例,以及 BMI <15 kg/m² 或大于 50 kg/m² 的病例,最终纳

入 140 例。

1.2 方法

1.2.1 BMI 分级 所有病例根据 BMI 分为 6 个等级: <22.5 、 $22.5 \sim <25.0$ 、 $25.0 \sim <27.5$ 、 $27.5 \sim <30.0$ 、 $30.0 \sim <35.0$ 、 ≥ 35.0 kg/m²。

1.2.2 变量 变量包括:吸烟状况、吸烟的年支数、生产次数、绝经情况、非甾类抗炎药、华法林使用情况、原发性高血压、冠心病(如冠状动脉狭窄或心肌梗死)以及风湿病自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮病史、关节炎)。其中,吸烟分为从不吸烟者、戒烟者、现行吸烟者,现行吸烟者计算年吸烟支数。生产次数分类为:未生产、1 个孩子、2~3 个孩子、大于或等于 4 个孩子。绝经史分为绝经前、绝经后以及是否使用雌激素和黄体酮替代治疗(HRT)。原发性高血压、冠心病以及自身免疫性疾病均为二分类变量。

* 基金项目:国家临床重点专科建设项目(2011);重庆市科委科技攻关项目(cstc2012gg-yyjst0053);重庆市卫生局面上项目(2011-2-006)。

作者介绍:程波(1973—),硕士,主治医师,主要从事麻醉与心血管功能保护的研究。

1.2.3 主要数据分析 依据影像学(超声、CT、X线以及肺血管造影)诊断为 PE 的病例,进行病例编号。在 1 个月内无手术史的 PE 患者归类为特发性 PE,有手术史的 PE 患者归类为非特发性 PE。结果有 57 例患者为特发性 PE,83 例患者为非特发性 PE(其中 52 例与恶性肿瘤有关,31 例与手术创伤有关)。

1.3 统计学处理 采用多变量校正 Cox 危险度分析来获得 PE 发生的 RR 以及 95%CI。多变量包括年龄、吸烟、绝经情况、非甾类抗炎药的使用、华法林的使用、原发性高血压、冠心病以及风湿病自身免疫性疾病。对 BMI 数据分析,BMI<22.5 kg/m² 的女性患者作为参考对象。交叉序列分类趋势分析决定 BMI 与 PE 的线性关系。敏感性分析用于对多因素进行分层:(1)年龄(老年以 65 岁分层);(2)激素暴露(高暴露定义为产子大于 2 个,停经年龄大于 50 岁以及绝经后服用激素);(3)吸烟史(分为从不吸烟、过去吸烟、吸烟)。次要分析指标包括非特发性 PE 与手术创伤史的线性关系。所有分析使用统计软件 SPSS18.0 进行统计分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基于 BMI 分层的病例基线资料情况 BMI 分层,BMI 的中位数是 24.0 kg/m²。在基础水平上,27% 的女性患者是超体质量(BMI 25.0~<30.0 kg/m²),14% 是肥胖(BMI≥30.0 kg/m²),大部分生育 2 个孩子。高 BMI 的女性患者有一部分是戒烟者,有原发性高血压病史以及冠心病病史,有服用非甾类抗炎药物以及华法林的用药史。见表 1。

2.2 女性患者 BMI 与围术期 PE 发生率的相关性分析 本研究发现 BMI 和特发性 PE 的发生有很强的独立的线性相关,见表 2。经过多变量的数据调整,BMI 每增加 1 kg/m²,特发性 PE 的危险度增加 8%(RR=1.08,95%CI:1.06~1.10, $P<$

0.01)。对于非特发性 PE 发生的危险度也有相似的结论,(RR=1.08,95%CI:1.07~1.10)。(1)绝对体质量改变(定为连续变量)以及相对体质量改变(相对于 18 岁时体质量的百分数)与特发性 PE 的危险度有相关。体质量每增加 1 kg,特发性 PE 的危险度增加 4%(RR=1.04,95%CI:1.02~1.05, $P<$ 0.01)。体质量每增加 10%,特发性 PE 的发生危险度增加 1.21,95%CI:1.31~1.28, $P<$ 0.01)。将 BMI 纳入后,绝对体质量变化(RR=1.01,95%CI:0.99~1.03, $P=$ 0.17)以及相对体质量变化(RR=1.06,95%CI:0.97~1.16, $P=$ 0.16)与特发性 PE 的发生并无相关性。非特发性 PE 的结果有相似结论。根据年龄(<65、≥65 岁)分层,发现 BMI 对特发性 PE 无影响($P>$ 0.05)。对年轻女性患者来说,BMI 组,RR=1.00(参考),1.02(95%CI:0.42~2.47),2.42(95%CI:1.12~5.27),3.76(95%CI:1.69~8.36),3.65(95%CI:1.62~8.21)以及 6.36(95%CI:2.69~15.02), $P<$ 0.01。对老年女性,结果是: BMI<22.5 kg/m²,RR=1.00(参考),1.77(95%CI:0.70~4.45),1.50(95%CI:0.56~3.96),3.40(95%CI:1.35~8.53),3.77(95%CI:1.52~9.34),以及 4.68(95%CI:1.61~13.61), $P<$ 0.01。(2)关于雌激素暴露下 BMI-PE 关系。高激素暴露下,PE 发生病例减少。所以本研究将 BMI 分成 3 个亚组(<25.0、25.0~<30.0、≥30.0 kg/cm²)。PE 发生危险度,按 BMI 分组,RR=1.00(参考值),2.27(95%CI:1.45~3.56),3.16(95%CI:1.96~5.09), $P<$ 0.01。高激素暴露下 RR=1.00(参考),1.92(95%CI:0.74~4.96),4.75(95%CI:1.82~12.36); $P<$ 0.01,相互作用 $P>$ 0.05。(3)本研究将分析限制在不抽烟的人,排除现在或过去抽过烟的人。如上述研究,本研究根据 BMI 分离为 3 个亚组(<25.0、25.0~<30.0、≥30.0 kg/m²)。PE 危险度与 BMI 有高度相关性:RR=1.00(参考值),1.78(95%CI:0.95~3.33)和 3.32(95%CI:1.75~6.32), $P<$ 0.01。

表 1 基于 BMI 分层的病例基线资料情况($n=140$,kg/m²)

项目	<22.5 ($n=59$)	22.5~<25.0 ($n=48$)	25.0~<27.5 ($n=15$)	27.5~<30.0 ($n=7$)	30.0~<35.0 ($n=8$)	≥35.0 ($n=3$)
BMI 中位数(kg/m ²)	20.9	23.1	25.2	27.4	30.1	36.0
平均年龄(岁)	48.7	53.4	51.5	62.2	58.3	57.3
吸烟(%)						
不吸烟	79.0	75.0	56.0	35.0	46.0	100.0
过去吸烟	19.0	19.0	41.0	52.0	43.0	0.0
现吸烟	2.0	6.0	3.0	13.0	11.0	0.0
18 岁后绝对体质量变化(kg)	2.3	6.4	10.2	14.0	18.9	29.8
至 18 岁后相对体质量变化(%)	5.0	13.0	19.0	25.0	33.0	48.0
生产情况(n)						
未生产	3	2	1	0	0	0
1 个孩子	38	26	7	6	2	3
2~3 个孩子	15	12	5	1	4	0
≥4 个孩子	2	4	0	0	0	0
数据丢失	1	4	2	0	2	0
更年期(n)						

续表 1 基于 BMI 分层的病例基线资料情况 (n=140, kg/m²)

项目	<22.5 (n=59)	22.5~<25.0 (n=48)	25.0~<27.5 (n=15)	27.5~<30.0 (n=7)	30.0~<35.0 (n=8)	≥35.0 (n=3)
绝经前	7	6	2	0	1	0
绝经后未服用 HRT	13	15	1	1	1	1
绝经后未服用后曾用过 HRT	15	17	7	2	1	0
雌激素替代治疗	13	6	1	2	2	1
雌激素 HRT	11	4	0	2	1	1
数据丢失	0	0	4	0	2	0
非甾类抗炎药使用 (%)	27.0	29.0	31.0	33.0	35.0	40.0
华法林使用 (%)	1.0	1.1	1.3	1.4	1.7	2.3
原发性高血压 (%)	12.0	17.0	23.0	28.0	35.0	42.0
冠心病 (%)	1.3	1.6	2.2	2.5	2.7	3.0
风湿病自身免疫性疾病 (%)	22.0	19.0	17.0	15.0	15.0	16.0

表 2 女性患者 BMI 与围术期 PE 发生率的相关性分析 (n=140, kg/m²)

项目	<22.5 (n=59)	22.5~<25.0 (n=48)	25.0~<27.5 (n=15)	27.5~<30.0 (n=7)	30.0~<35.0 (n=8)	≥35.0 (n=3)	P
BMI 中位数(kg/m ²)	20.9	23.1	25.2	27.4	30.1	36.0	
特发性 PE							
按年龄调整 RR(95%CI)	1.00	1.38(0.74~2.59)	2.03(1.12~3.70)	3.74(2.06~6.76)	3.80(2.12~6.83)	5.77(3.07~10.9)	<0.01
多变量调整 RR(95%CI)	1.00	1.37(0.73~2.57)	2.07(1.13~3.79)	3.72(2.04~6.81)	3.75(2.06~6.85)	5.79(2.97~11.27)	<0.01
非特发性 PE							
按年龄调整 RR(95%CI)	1.00	1.52(0.99~2.33)	2.56(1.72~3.82)	3.65(2.41~5.52)	3.44(2.28~5.21)	6.96(4.55~10.66)	<0.01
多变量调整 RR(95%CI)	1.00	1.48(0.97~2.27)	2.45(1.64~3.65)	3.37(2.22~5.12)	3.01(1.97~4.59)	5.42(3.46~8.48)	<0.01
按年龄调整 RR(95%CI)	1.00	1.48(1.04~2.10)	2.39(1.72~3.33)	3.68(2.62~5.17)	3.57(2.55~5.00)	6.56(4.61~9.34)	<0.01

3 讨论

围术期 PE 发生危险因素众多,肥胖是危险因素之一^[5-9]。关于肥胖与 PE 发生的流行病学调查研究^[5-6],采用交叉队列和病例对照研究,表明较高的 BMI 具有较高的 PE 的发生风险,但是前瞻性研究的数据有限。一些前瞻性研究阐释了 PE 与肥胖的关系,但其研究对象仅限于超体质量的患者群体^[5,8-11]。其中一项关于 PE 的队列研究表明,PE 发生的 RR 值分别为 1.0(BMI<25 kg/m²)、1.5(BMI 25~<30 kg/m²)、2.2(BMI 30~<35 kg/m²)、1.5(BMI 35~<40 kg/m²)、2.7(BMI≥40 kg/m²)^[10]。另一项关于男性患者的研究表明,BMI 是 PE 发生的独立危险因素,甚至超过了冠心病和脑卒中^[12]。

以上研究均表明,肥胖是发生 PE 的危险因素。但是,相对于男性患者,女性由于生育、应用激素类药物等因素,其 BMI 增加与围术期 PE 发生的具体关系尚不清楚。本研究发现,女性患者 BMI 和 PE 有较强的直线相关关系。PE 的危险度增加伴随 BMI 的缓和增加,其中,超体质量患者(BMI ≥35 kg/m²)危险度增加了近 6 倍。并且,包括超体质量患者在内,BMI 与 PE 的相关性均是线性的,阐明了 BMI 与 PE 发生的关系。

肥胖与 PE 发生的病理、生理机制还尚不完全清楚,可能与瘦素水平介导的肥胖,以及肥胖患者瘦素水平导致的高凝状

态有关^[13-14]。另外,雌激素和黄体酮与女性肥胖患者发生 PE 有关^[15]。在本研究中没有发现高水平的雌激素参与 PE 的发生。但是肥胖与性激素之间的关系复杂,现有的资料还尚不足得出可靠的结论。一旦深静脉血栓形成,越高的 BMI 越容易发生 PE^[6]。有研究表明,50% 女性患者和 35% 的男性患者除肥胖外还伴随至少一项危险因素^[15]。

综上所述,该回顾性研究表明围术期 PE 的发生率增加与 BMI 的增加呈线性关系,证明女性肥胖可能是导致围术期 PE 发生增高的重要因素,可以作为评估女性患者围术期 PE 的危险度指标。

参考文献:

- [1] Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism; clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPER) [J]. Lancet, 1999, 353(9162): 1386-1389.
- [2] Kürkciyan I, Meron G, Sterz F, et al. Pulmonary embolism as a cause of cardiac arrest: presentation and outcome [J]. Arch Intern Med, 2000, 160(10): 1529-1535.
- [3] Heit JA. Venous thromboembolism epide-(下转第 2263 页)

- sion and Oncogene Addiction in a PDGF-B-Induced Model of Gliomagenesis[J]. *Neoplasia*, 2008, 10(12):1373-1382.
- [9] Yu J, Ustach C, Kim HR. Platelet-derived growth factor signaling and human cancer [J]. *J Biochem Mol Biol*, 2003, 36(1):49-59.
- [10] Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A. TGF- β signaling in tumor suppression and cancer progression[J]. *Nature Genetics*, 2001, 29(2):117-129.
- [11] Korc M, Friesel RE. The role of fibroblast growth factors in tumor growth[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2009, 9(5):639-651.
- [12] Yu H, Rohan T. Role of the Insulin-Like Growth Factor Family in Cancer Development and Progression[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(18):1472-1489.
- [13] Guo Y, Yin JY, Zha L, et al. Clinicopathological significance of platelet-derived growth factor B, platelet-derived growth factor receptor- β , and E-cadherin expression in gastric carcinoma[J]. *Wspolczesna Onkol*, 2013, 17(2):150-155.
- [14] Mátraí J, Chuah MK, VandenDriessche T. Recent Advances in Lentiviral Vector Development and Applications[J]. *Molecular Therapy*, 2010, 18(3):477-490.
- [15] Romano G. Current Development of Lentiviral-Mediated Gene Transfer[J]. *Drug News Perspect*, 2005, 18(2):128-130.
- [16] Gustavo T, Oded S, Inder MV. Production and purification of lentiviral vectors [J]. *Nature Protocols*, 2006, 1(1):241-245.
- [17] Bruce LL, Laurent MH, Jean B, et al. Gene transfer in humans using a conditionally replicating lentiviral vector [J]. *PNAS*, 2006, 103(46):17372-17377.
- [18] Chang C, Werb Z. The many faces of metalloproteases: cell growth, invasion, angiogenesis and metastasis [J]. *Cell*, 2001, 11(11):37-43.
- [19] Andreasen PA, Egelund R, Petersen HH. The plasminogen activation system in tumor growth, invasion, and metastasis[J]. *Cellul Mol Life Sci*, 2000, 57(1):25-40.
- [20] Grugan KD, Miller CG, Yao Y, et al. Fibroblast-secreted hepatocyte growth factor plays a functional role in esophageal squamous cell carcinoma invasion[J]. *PNAS*, 2010, 107(24):11026-11031.
- [21] Wheeler SE, Suzuki S, Thomas SM, et al. Epidermal growth factor receptor variant III mediates head and neck cancer cell invasion via STAT 3 activation[J]. *Oncogene*, 2010, 29(37):5135-5145.

(收稿日期:2014-01-17 修回日期:2014-02-25)

(上接第 2259 页)

- epidemiology: Implications for prevention and management[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2002, 28(2):3-13.
- [4] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community [J]. *Thromb Haemost*, 2001, 86(1):452-463.
- [5] Stein PD, Beernath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism [J]. *Am J Med*, 2005, 118(9):978-980.
- [6] Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ, et al. Risk factors associated with symptomatic pulmonary embolism in a large cohort of deep vein thrombosis patients[J]. *Thromb Haemost*, 2005, 93(3):494-498.
- [7] Linnemann B, Zgouras D, Schindewolf M, et al. Impact of sex and traditional cardiovascular risk factors on the risk of recurrent venous thromboembolism: results from the German maistro registry[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2008, 19(2):159-165.
- [8] Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women[J]. *JAMA*, 1997, 277(8):642-645.
- [9] Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, et al. Risk factors for pulmonary embolism: the framingham Study[J]. *Am J Med*, 1983, 74(6):1023-1028.
- [10] Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(10):1182-1189.
- [11] Hansson PO, Ericksson H, Welin L, et al. Smoking and abdominal obesity-Risk factors for venous thromboembolism among middle-aged Men; the study of men born in 1913[J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159(16):1886-1890.
- [12] Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism [J]. *Am J Epidemiol*, 2005, 162(10):975-982.
- [13] Simon T, Beau Yon de Jonage-Canonico M, Oger E, et al. Indicators of lifetime endogenous estrogen exposure and risk of venous thromboembolism[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(1):71-76.
- [14] Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis [J]. *JAMA*, 2004, 292(13):1573-1580.
- [15] Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, et al. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(7):1459-1466.

(收稿日期:2013-12-08 修回日期:2014-02-22)