

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.09.027

## 类风湿关节炎患者静脉血栓栓塞发生率的 Meta 分析

杜文婷, 娄小平<sup>△</sup>, 郑晓, 赵贝贝, 申红霞

(郑州大学第一附属医院护理部 450000)

**[摘要]** 目的 系统分析和评价类风湿关节炎患者发生静脉血栓栓塞的风险程度。方法 电子检索已发表的国内外关于类风湿关节炎患者发生静脉血栓栓塞的相关文献,采用 RevMan5.1 软件进行数据分析,对于无法合并的数据采用描述性分析。结果 共纳入 10 篇文献,对静脉血栓栓塞发生率、深静脉血栓发生率、肺动脉血栓栓塞发生率 3 个指标进行 Meta 分析,各指标 RR 值及 95%CI 分别为:2.00(1.71,2.33)、2.31(1.84,2.90)、2.25(2.23,2.28)。结论 类风湿关节炎患者发生静脉血栓栓塞的风险程度高于非类风湿关节炎患者。

**[关键词]** 关节炎,类风湿;静脉血栓;Meta 分析

**[中图分类号]** R593.22

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)09-1244-05

### Meta-analysis on incidence of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis

Du Wenting, Lou Xiaoping<sup>△</sup>, Zheng Xiao, Zhao Beibei, Shen Hongxia

(Department of Nursing, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China)

**[Abstract]** **Objective** To systematically analyze and assess the risk of venous thromboembolism in the patients with rheumatoid arthritis(RA). **Methods** The related literatures on the venous thromboembolism occurrence in the patients with RA published at home and abroad were performed the electronic retrieval. The obtained data were analyzed by adopting the RevMan5.1 software. The data unable to merge were analyzed by adopting the descriptive analysis method. **Results** A total of 10 related papers were included. The 3 indicators of venous thromboembolism occurrence rate, deep vein thrombosis occurrence rate and pulmonary thromboembolism occurrence rate were performed the meta analysis. The RR and 95%CI of the occurrence rates of venous thromboembolism, deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism were 2.00(1.71,2.33), 2.31(1.84,2.90), 2.25(2.23,2.28) respectively. **Conclusion** The risk degree of venous thromboembolism occurrence in the RA patients is higher than that in the non-RA patients.

**[Key words]** arthritis, rheumatoid; venous thromboembolism; Meta-analysis

静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)是指血液在静脉内不正常地凝结,使得血管完全或不完全阻塞的一种病症<sup>[1]</sup>,主要包括深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)及肺动脉血栓栓塞(pulmonary thromboembolism, PE)两种类型,病死率极高,患者 30 d 病死率可达 11%~30%<sup>[2]</sup>。手术、重大创伤和恶性肿瘤等已被证明是 VTE 的确定危险因素,但近年来不断有研究发现,慢性炎症性疾病可能也是 VTE 的风险因素之一<sup>[3]</sup>。类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是常见的慢性炎症性疾病之一,关于 RA 是否是 VTE 的风险因素尚有争议。为了明确 RA 与 VTE 的关系,本研究对检索到的文献进行 Meta 分析,现将结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 资料来源** 计算机检索或文献追溯 Pubmed(Medline)、Cochrane、Embase、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、万方等数据库,检索时间为 1985~2015 年。检索词为:pulmonary embolism、deep venous thrombosis、venous thromboembolism 和 rheumatoid arthritis 和肺栓塞、深静脉血栓、静脉血栓栓塞和类风湿关节炎。

**1.2 文献纳入标准** (1)国内外公开发表的关于 RA 患者 DVT、肺血栓、深静脉血栓栓塞的一次文献。(2)RA 及静脉血栓都有明确的诊断标准。(3)有原始数据且提供 OR 值和 95% CI,或通过数据可计算得到的。(4)研究结果包括至少一个的

预测因素。

**1.3 文献排除标准** 参照 Wells 提供的 NOS 标准,对文献进行质量评价并删除以下文献:(1)实验设计不严谨、统计方法不正确者。(2)重复发表的论文、研究。(3)无可用数据或无对照组文献。

**1.4 统计学处理** 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2 版统计软件进行统计分析。对 OR 值进行异质性检验,当不存在异质性时,采用固定效应模型,反之则采用随机效应模型。采用漏斗图检测文献的发表偏倚。如果出现异质性,则根据异质性的来源进行亚组分析及敏感性分析来判断结果的稳定性。

### 2 结 果

**2.1 文献检索结果及方法质量学评价** 经过初筛,共检索到 378 篇文献,经 2 名研究者分别阅读摘要后筛选出 15 篇文献。经过全文阅读,筛选出无可用数据的文献 2 篇、由于分组方式不同无法纳入研究的病例对照研究 3 篇,最终纳入 10 篇文献<sup>[4-13]</sup>,发表语种均为英文。其中队列研究 8 築、横断面研究 2 築。RA 组病例累计 5 376 363 例,对照组累计 898 953 354 例。NOS 评分平均为 7.3 分,其中有 7 築文献大于或等于 7 分,见表 1。

**2.2 异质性检验** 经异质性检验显示,VTE 发生率、DVT 发生率的异质性较大( $P < 0.01$ ),按 Meta 分析要求采用随机效

表 1 纳入研究的一般情况及方法质量学评价

纳入研究	年份	国家	NOS 评分	RA 诊断标准	女性比例 (%)	平均 年龄(岁)	实验组		对照组	
							病例数(n)	病例来源	病例数(n)	病例来源
Bacani <sup>[4]</sup>	2012	美国	8	满足 ACR7 条标准中的 4 条	69.0	55.6	464	在 1980~2007 之间患病的奥姆斯特德县 RA 患者	464	在与实验组同一个数据库中以年龄、性别匹配选择
Holmqvist <sup>[5]</sup>	2012	瑞士	9	数据库登记的诊断	72.0	70.0	37 856	登记在瑞士国家数据库中, 1997~2009 诊断为 RA 的急诊患者	169 921	登记在瑞士人口数据库中, 以性别、年龄、居住地相匹配
Choi <sup>[6]</sup>	2013	英国	8	数据库登记的诊断十至少服用一种抗风湿药	69.4	58.3	9 589	健康促进网络数据库 (THIN)	95 776	同一个数据库, 以年龄、性别相匹配
Chung <sup>[7]</sup>	2013	台湾	9	满足 ACR7 条标准中的 4 条	77.0	52	29 238	国家健康保险数据库中, 1998~2008 年之间诊断为 RA 的住院或非住院患者	116 952	同一个数据库, 以年龄、性别、时间相匹配
Kim <sup>[8]</sup>	2013	美国	8	数据库登记的诊断十至少服用一种抗风湿药	75	52.2	22 143	私有的保险公司的数据库中, 2001~2008 年之间诊断为 RA 的住院或非住院患者	88 572	同一个数据库, 以年龄、性别相匹配
Miehsler <sup>[9]</sup>	2004	澳大利亚	5	美国风湿病学会诊断标准	80.0	54	243	维也纳大学, 内科三风湿病门诊	243	维也纳大学, 内科四, 职业病门诊
Ramagopalan <sup>[10]</sup>	2011	英国	8	ICD 编码						
				ORLS1 组	73.0	—	14 231	1963~1998 牛津连锁研究档案	154 848	引用其他文献数据
				ORLS2 组	72.0	—	11 241	1999~2008 牛津连锁研究档案	71 026	引用其他文献数据
				England 组	71.0	—	268 005	1999~2008 英国 HES 数据库	1 462 699	引用其他文献数据
Yusuf <sup>[11]</sup>	2015	美国	8	ICD 编码	79.4	49.5	70 768	储文健康商业保险数据库	198 044	同一个数据库, 以年龄、性别 2:1 相匹配
Matta <sup>[12]</sup>	2009	美国	5	ICD 编码	74.0	—	4 818 000	NHDS 数据库	891 055 000	同一个数据库中, 没有 RA, 没有进行手术或关节手术的其余患者
Yusuf <sup>[13]</sup>	2014	美国	5	ICD 编码	75	—	94585	NIS 以及 HCUP 数据库	5 539 809	数据库中没有风湿病的患者

ICD: 国际疾病分类。

应模型, 并进行亚组分析。PE 发生率异质性检验差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 按 Meta 分析要求采用固定效应模型进行 Meta 分析。

### 2.3 Meta 分析结果

**2.3.1 RA 患者 VTE 发生率的 Meta 分析** 文献[4-13]报道了 VTE 的发生情况。VTE 发生率的 RR 值(95%CI)为 2.00(1.71, 2.33)。将 RA 患者 VTE 发生率按地域分组, 北美洲、欧洲、亚洲、大洋洲的 RR 值(95%CI)分别为 1.95(1.40, 2.71)、1.93(1.64, 2.28)、2.82(2.42, 3.29)、0.83(0.26, 2.69)。组间异质性为 80.0%, 见图 1。

**2.3.2 RA 患者 DVT 发生率的 Meta 分析** 文献[4, 6-8, 12]报道了 DVT 的发生情况。DVT 发生率的 RR 值(95%CI)为 2.31(1.84, 2.90)。将 RA 患者 DVT 发生率按地域分组, 北美洲、欧洲、亚洲的 RR 值(95%CI)分别为 1.95(1.80, 2.12)、2.15(1.75, 2.63)、3.26(2.72, 3.92), 组间异质性为 92.1%, 见

图 2。

**2.3.3 RA 患者 PE 发生率的 Meta 分析** 文献[4, 6-8, 12]报道了 PE 的发生情况。RA 患者 PE 的发生率的 RR 值(95%CI)为 2.25(2.23~2.28)。组内异质性  $I^2$  为 0%, 见图 3。

**2.3.4 敏感性分析** 对研究结果存在异质性的两个研究因素: VTE 发生率、DVT 发生率分别应用随机效应模型和固定效应模型计算合并的 OR 值(95%CI), 结果基本相同且随机相应模型区间估计大于固定效应模型, 本次研究的结果基本可靠, 见表 2。

表 2 固定效应模型和随机效应模型计算结果比较

项目	固定 RR 值(95%CI)	随机 RR 值(95%CI)
VTE 发生率	1.95(1.94, 1.96)	2.00(1.71, 2.33)
DVT 发生率	1.90(1.89, 1.92)	2.31(1.84, 2.90)

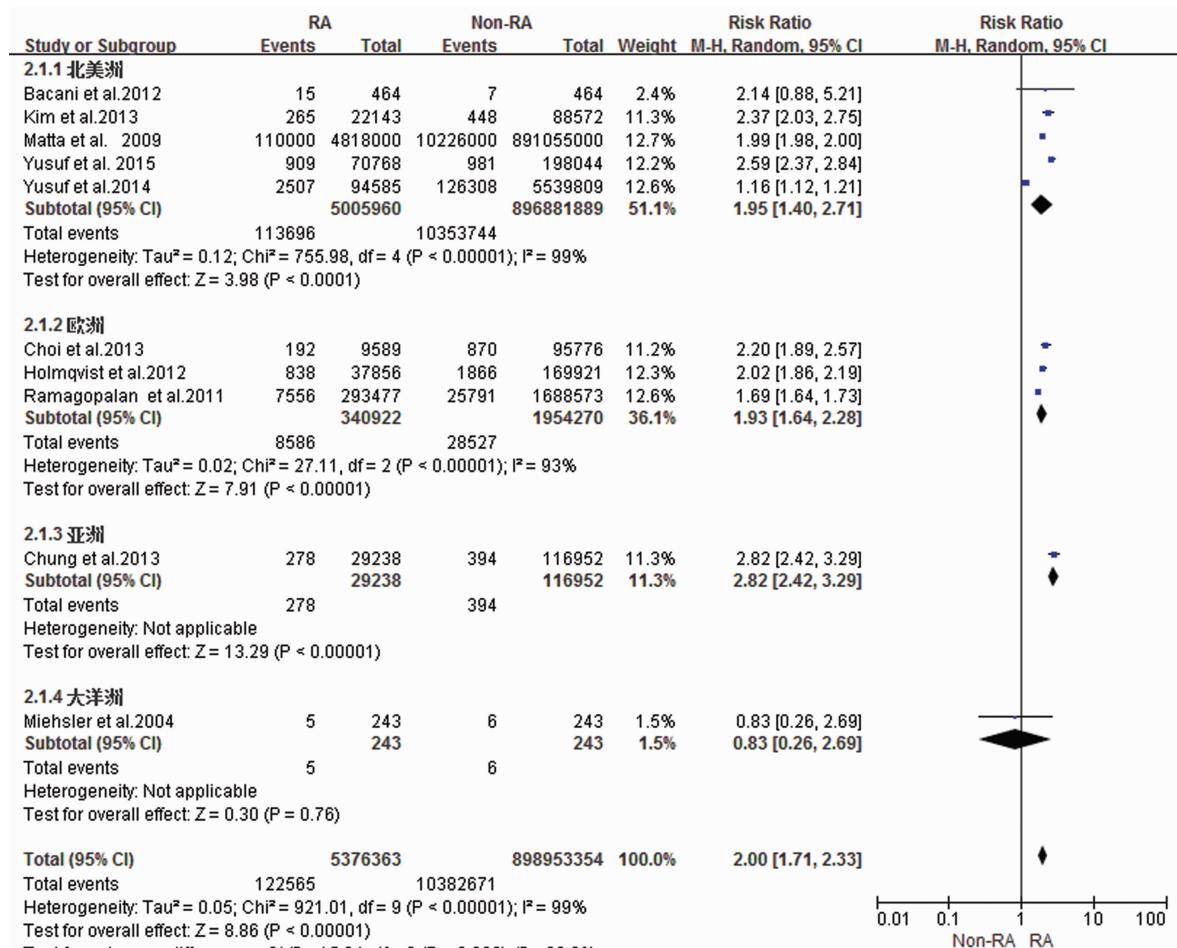


图 1 RA 患者 VTE 发生率的 Meta 分析

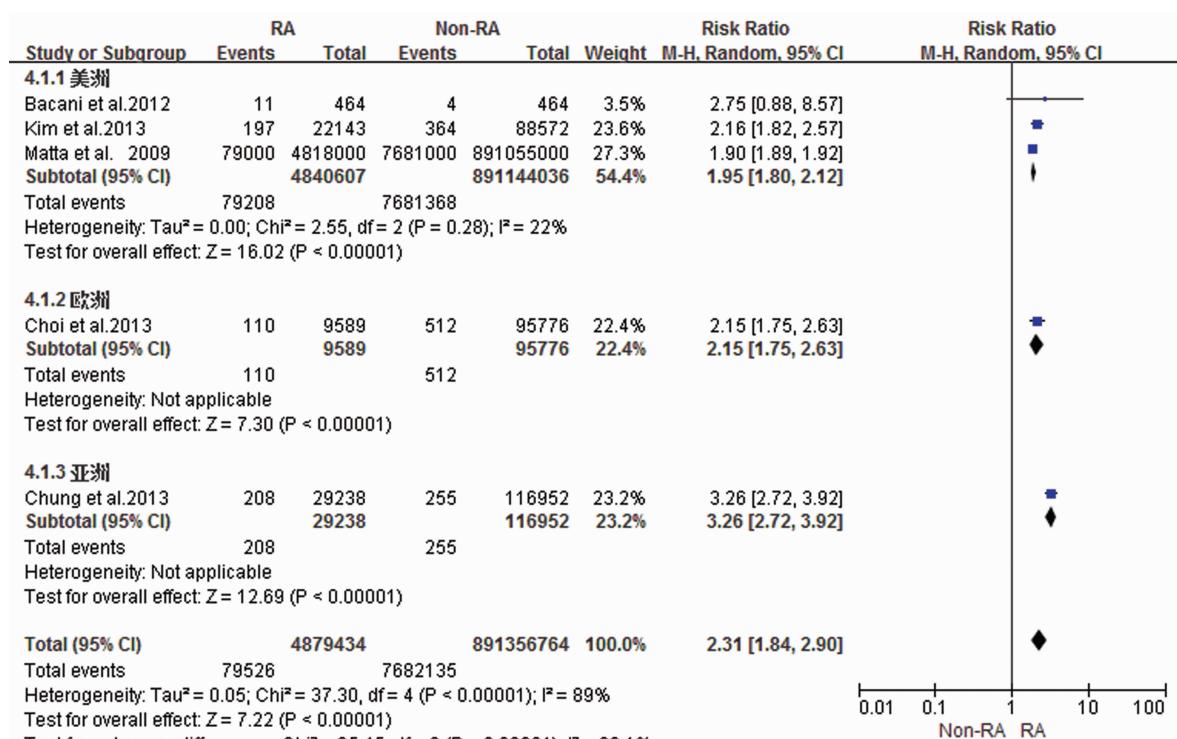


图 2 RA 患者 DVT 发生率的 Meta 分析

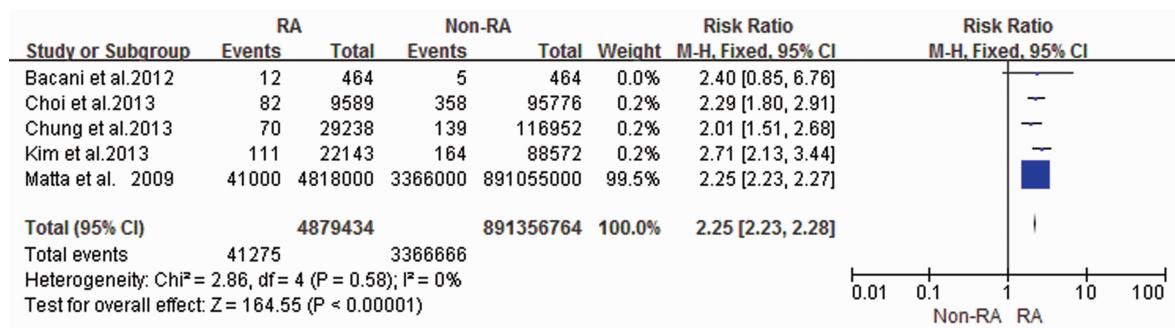


图 3 RA 患者 PE 发生率的 Meta 分析

### 3 讨 论

**3.1** 相对于非 RA 患者, RA 患者 VTE、DVT、PE 的发生率明显增高。RA 患者 VTE 发生率的 RR 值 (95% CI) 为 2.00 (1.71, 2.33), 经过亚组分析, 各亚组间 RR 值为 0.83~2.82, 各亚组的组内异质性较大, 可能是由于原始文献所选取的研究对象不同, 部分文献选取的研究对象为非住院患者而另一部分研究选取的对象为住院患者或者是急诊患者。也可能是由于各个研究开始时间、持续时间不同, 导致的组内异质性较大。本次 Meta 分析还检索到 2 篇关于 VTE 患者 RA 患病率的病例对照研究<sup>[14-15]</sup>, 但由于分组方式不同, 无法纳入本研究。2 篇病例对照研究显示 VTE 组患者 RA 患病率的 OR、IRR 值分别为 1.5 (1.2, 1.9)、3.0 (1.4, 6.4), 说明 RA 是 VTE 的风险因素。

研究结果显示, RA 患者 DVT、PE 发生率的 RR 值分别为 2.31 (1.84, 2.90)、2.25 (2.23, 2.28)。在 RA 患者 DVT 发生率的 Meta 分析中, 各亚组间 RR 值为 1.95~3.26。本次 Meta 分析检索到 1 篇关于 DVT 患者 RA 患病率的病例对照研究<sup>[16]</sup>, 其 OR 值为 1.92 (1.46, 2.53), 提示 RA 是 DVT 发生的风险因素。

到目前为止, 并没有研究能证明 RA 是静脉血栓栓塞发生的确定危险因素及 RA 患者静脉血栓栓塞的发病机制。Virchow 在 1856 年提出静脉血栓栓塞的发生有三大危险因素: 即血流滞缓、血管内膜损伤、血液高凝状态。而 RA 作为一类自身免疫性疾病, 同时具有慢性炎症性的特征, 已经被证明可以促进凝血、影响抗凝通路、抑制纤溶从而使血液处于高凝状态<sup>[17]</sup>, 同时也会导致内皮功能紊乱<sup>[18]</sup>。在 RA 患者的治疗中, 非甾体类抗炎药与糖皮质激素是较为普遍的治疗药物, 而有研究证明, 非甾体类抗炎药可导致前列环素 I2 (prostacyclin, PGI2) 与血栓素 A2 (thromboxane A2, TXA2) 失衡, 从而导致血栓形成的风险增加<sup>[19]</sup>。而在丹麦, Johannsdottir 等<sup>[20]</sup>进行了一项基于全国性数据库的病例对照研究中证明, 糖皮质激素的使用, 也是静脉血栓栓塞的风险因素之一。除此之外, 由于疼痛导致的活动障碍、关节肿胀导致的受压迫部位血流障碍受限都会导致血流滞缓, 这些因素都增加了静脉血栓栓塞发生的风险。

**3.2** 本研究的局限性 尽管本研究纳入的文献质量均较高, 但仍存在一定的局限性。(1)发表偏倚, 可能由于部分研究结果为阴性未能发表;(2)本次研究纳入的都为观察性研究, 没有实验性研究。因此, 只能说明 RA 与 VTE 之间有联系, 但并不能证明 RA 与 VTE 的因果关系;(3)大部分研究是基于医疗的数据库, 可能会出现记录不准确或时效性差的现象;(4)由于 RA 患者患病后更多的需要医疗的帮助, 因此他们的信息更容

易出现在数据库中, 可能会导致结果的偏差。

综上所述, 本文的 Meta 分析结果发现, RA 患者发生 VTE 的危险度明显增加。而 VTE 的发生可导致高致残率及高病死率, 因此, 笔者建议医生加强对 RA 患者的风险评估。研究者可以进一步的研究 RA 患者 VTE 的发病机制, 进一步为 RA 患者 VTE 的预防提供可靠的依据。

### 参考文献

- [1] Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study[J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(4):692-699.
- [2] Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology [J]. Am J Med, 2004, 117(1):19-25.
- [3] Xu J, Lupu F, Esmon CT. Inflammation, innate immunity and blood coagulation[J]. Hämostaseologie, 2010, 30(1): 5-6, 8-9.
- [4] Bacani AK, Gabriel SE, Crowson CS, et al. Noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis: increase in venous thromboembolic events? [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(1):53-61.
- [5] Holmqvist ME, Neovius M, Eriksson J, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis and association with disease duration and hospitalization[J]. JAMA, 2012, 308(13):1350-1356.
- [6] Choi HK, Rho YH, Zhu Y, et al. The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: a UK population-based outpatient cohort study[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(7):1182-1187.
- [7] Chung WS, Peng CL, Lin CL, et al. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(10):1774-1780.
- [8] Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013, 65(10):1600-1607.
- [9] Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? [J]. Gut, 2004, 53(4): 542-548.

- [10] Ramagopalan SV, Wotton CJ, Handel AE, et al. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage study[J]. BMC Med, 2011, 9:1.
- [11] Yusuf HR, Hooper WC, Grosse SD, et al. Risk of venous thromboembolism occurrence among adults with selected autoimmune diseases: a study among a U. S. cohort of commercial insurance enrollees[J]. Thromb Res, 2015, 135(1):50-57.
- [12] Matta F, Singala R, Yaekoub AY, et al. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis[J]. Thromb Haemost, 2009, 101(1):134-138.
- [13] Yusuf HR, Hooper WC, Beckman MG, et al. Risk of venous thromboembolism among hospitalizations of adults with selected autoimmune diseases[J]. J Thromb Thrombolysis, 2014, 38(3):306-313.
- [14] Johannesson SA, Schmidt M, Horváth-Puhó E, et al. Autoimmune skin and connective tissue diseases and risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(5):815-821.
- [15] Ocak G, Vossen CY, Verduijn M, et al. Risk of venous thrombosis in patients with major illnesses: results from the MEGA study[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(1):116-123.
- [16] Kang JH, Keller JJ, Lin YK, et al. A population-based case-control study on the association between rheumatoid arthritis and deep vein thrombosis[J]. J Vasc Surg, 2012, 56(6):1642-1648.
- [17] Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis[J]. Rheumatology (Oxford), 2009, 48(1):11-22.
- [18] Delgado-Frías E, López-Mejías R, Genre F, et al. Relationship between endothelial dysfunction and osteoprotgerin, vitamin D, and bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2015, 33(2):241-249.
- [19] Patricio JP, Barbosa JP, Ramos RM, et al. Relative cardiovascular and gastrointestinal safety of non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs versus cyclooxygenase-2 inhibitors: implications for clinical practice[J]. Clin Drug Investig, 2013, 33(3):167-183.
- [20] Johannesson SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study[J]. JAMA Intern Med, 2013, 173(9):743-752.

(收稿日期:2015-09-13 修回日期:2015-12-06)

(上接第 1243 页)

- 环境与职业医学, 2012, 29(10):608-611.
- [24] 张雪娟, 赵志华, 尤爱平, 等. 围产儿先天性心脏病的相关因素的病例对照研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(9):86-88.
- [25] 许春华, 田杰, 吕铁伟. 先天性心脏病危险因素 1:1 配对病例对照研究[J]. 重庆医科大学学报, 2013, 38(3):283-288.
- [26] 魏磊, 刘金华, 朱伟, 等. 新疆伊犁州儿童先天性心脏病 2:1 配对病例对照病因分析[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2013, 33(1):78-82.
- [27] 张涛, 黄河, 李正直. 宁夏地区先天性心脏病影响因素的病例对照研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2013, 35(6):683-686.
- [28] 聂志强, 欧艳秋, 陈寄梅, 等. 2004 至 2011 年广东省胎婴儿先天性心脏病危险因素分析[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(8):704-708.
- [29] 张丽丹, 包凌云, 张丽, 等. 高危孕妇胎儿先天性心脏病的相关因素分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(6):98-99, 138.
- [30] 白明辉, 高晓宇, 亢杨, 等. 先天性心脏病患儿相关危险因素的研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(12):1862-1864.
- [31] 郭明, 石静云, 易彬, 等. 新生儿先天性心脏病危险因素的病例对照研究[J]. 中国新生儿科杂志, 2014, 29(6):390-393.
- [32] 胡卉, 刘珍, 李小洪, 等. 孕早期非遗传因素与先天性心脏疾病的病例对照研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(21):3420-3424.
- [33] 李侠, 谢胜男, 王寅, 等. 围孕期先天性心脏病危险因素的 1:2 配比病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(9):1024-1027.
- [34] 陈静, 逯素艳, 李炜, 等. 沧州市 2003~2012 年先天性心脏病非遗传危险因素的病例对照研究[J]. 临床荟萃, 2014, 29(11):1285-1287.
- [35] 王海鸣, 毛红芳, 荣荷花, 等. 上海市嘉定区先天性心脏病危险因素分析[J]. 上海预防医学, 2014, 26(12):713-714.
- [36] 麦艳红, 韦春玲, 潘洁, 等. 胎儿先天性心脏病影响因素的病例对照研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(3):76-78, 118.
- [37] 邹琳. 浙江武义地区先天性心脏病患儿影响因素的病例对照研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(1):89-91.
- [38] 袁静泊, 龚方戚, 黄先玫, 等. 围生儿先天性心脏病发病及其危险因素的病例对照研究[J]. 浙江预防医学, 2015, 27(3):217-220, 224.
- [39] 李玉哲, 王晨虹, 赖彩芹, 等. 孕早期环境因素对儿童先天性心脏病的影响[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(5):742-744.
- [40] Carmichael SL, Shaw GM. Maternal life event stress and congenital anomalies[J]. Epidemiology, 2000, 11(1):30-35.

(收稿日期:2015-09-17 修回日期:2015-12-11)