



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.003

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.003>

· 综述与讲座 ·

炎症性肠病发生静脉血栓的危险因素与治疗进展

周婵 罗娟 缪应雷

【摘要】 炎症性肠病 (IBD) 是一种累及回肠、结肠、直肠, 病因尚未明确的肠道慢性疾病, 其总发病率在各国均有所增加。IBD 的肠道并发症是导致患者病情反复发作和死亡率高的主要原因, 其中 IBD 合并静脉血栓形成是导致患者病情预后不良的重要原因之一。IBD 合并静脉血栓形成由许多遗传和获得性危险因素的共同作用共同导致, 具体发病机制尚未明确。本文主要对 IBD 合并静脉血栓栓塞的危险因素及治疗进展进行论述。

【关键词】 炎症性肠病; 危险因素; 静脉血栓栓塞; 抗凝治疗

【中图分类号】 R574

【文献标识码】 A

炎症性肠病 (IBD) 是一种慢性非特异性炎症, 病因不明、慢性炎症、反复发作作为其主要疾病特点, 包括克罗恩病 (CD) 和溃疡性结肠炎 (UC) 两种主要疾病类型, 其总发病率在全球工业化国家和发展中国家中均有增加^[1]。值得注意的是, IBD 的肠外并发症是导致患者病情反复发作和死亡率高的主要原因之一。近年来, 静脉血栓栓塞 (VTE) 作为 IBD 的肠外并发症, 已受到越来越多学者的关注, 其通常发生在 IBD 疾病活动爆发期间。2014 年加拿大胃肠病学会指出, IBD 患者发生 VTE 的机率大约是正常人群的 3 倍, 尤其是在住院、活动性疾病和围手术期间, 其绝对风险非常高^[2]。因此在疾病早期, 尽量避免静脉血栓发生的高危因素、及时诊断并快速干预, 在改善 IBD 患者预后及降低病死率方面具有十分重要的意义。我们现探讨 IBD 和静脉血栓形成之间的关系及高危因素, 同时总结其治疗方面的研究进展。

一、IBD 合并静脉血栓的危险因素

与 IBD 相关的 VTE 具有发病年龄更小、复发更频繁等特点, 似乎主要由后天因素引起^[3-4]。静脉血栓形成主要受到血管内皮损伤、血液流动缓慢停滞等多种因素共同影响。静脉血栓形成在许多其他炎症性疾病中均可观察到, 炎症和血液高凝状态之间相辅相成形成恶性循环, 严重影响 IBD 的疾病进展和治疗效果^[5]。IBD 合并静脉血栓形成与促凝系统的异常激活密切相关, 包括启动凝血系统、下调天然抗凝机制、损伤纤维蛋

白溶解、增加血小板计数及内皮细胞功能紊乱等^[6-7]。有关数据表明, IBD 的血液高凝状态并不是由一种特殊的机制导致, 而是由一个十分庞大的系统互相作用而导致^[8]。

1. 常见危险因素

最近有文献表明, 血栓形成是 IBD 的一种严重的、甚至致命的肠外表现, 其潜在的病因机制复杂。常见的危险因素包括由于长时间不活动而导致的血流减少、血流缓慢 (尤其是在老年人群中), 或因疾病而长期住院、妊娠和长途旅行 (如飞机旅行) 中活动受限^[9]。Wallaert 等^[10]的回顾性研究显示, 贫血、类固醇激素使用、麻醉时间、急诊手术、营养不良等均为 IBD 患者术后发生静脉血栓的高危因素, 此外, 吸烟、感染、静脉血栓既往史、长期卧床、口服避孕药、置入中央导管、激素治疗、脱水、高同型半胱氨酸血症、维生素缺乏和其他伴随性疾病均有增加 IBD 合并 VTE 的风险^[11]。但这些常见危险因素导致 IBD 发生静脉血栓的具体机制尚不清楚, 有待进一步研究。

2. 特殊危险因素

(1) 年龄: 有研究发现, 年龄 > 10 岁的 IBD 患者的血栓发生风险增加 20%; 虽然年龄 < 20 岁的 IBD 患者年 VTE 发生率比年龄 ≥ 60 岁患者低 85%, 但与一般人群相比较, 年轻 IBD 患者的相对危险度比老年 IBD 患者高 4 倍^[12]。另一项研究则认为, 年轻 IBD 患者中每年静脉栓塞事件的发生率明显低于年老 IBD 患者 (8.9/10 000 人年比 54.6/10 000 人年)^[13]。年龄对静脉血栓发生所起的作用是多方面的, 随着年龄增长, 静脉血栓的易患高危因素也会随之增加。老年人血液中

凝血因子的活性较高,同时小腿肌肉泵的作用减弱使血液在比目鱼肌静脉丛和静脉瓣袋内停滞较严重,因此静脉血栓的发病率比年轻人高。

(2)遗传因素:遗传因素也可能在 IBD 患者合并静脉血栓的发生中发挥重要作用。血栓是一种发病机制非常复杂的疾病,被认为是多种基因变异、与生活方式或其他环境因素相互作用导致的疾病。目前已经发现较为常见的影响血栓形成风险的遗传变异包括凝血因子 V Leiden (FVL)、凝血因子 II (凝血酶原, G20210A)、亚甲基四氢叶酸还原酶基因 (MTHFR, 6777T)、纤溶酶原激活剂抑制剂 1 型 (PAI-1) 基因和凝血因子 XIII (val34leu) 突变^[14]。FVL 突变是 V 因子 Arg506Gln 突变的简称,常在白种人 (2% ~ 8%) 中出现,在亚洲、非洲和美洲印第安人中相对少见^[1]。这种 FVL 突变的凝血因子 V 对活化蛋白 C (APC) 的破坏 (失活) 具有抗性。虽然在目前的 IBD 患者日常管理中不建议常规筛查这些遗传异常凝血因子,但对于有血栓病史或静脉血栓家族史的 IBD 患者来说,筛查这些遗传性异常凝血因子是有必要的^[14]。

(3)疾病状态:Grainge 等^[15]研究表明,中、重度活动期 IBD 患者发生静脉血栓的风险比普通人群升高 8.4 倍,慢性活动期患者较普通人群升高 6.5 倍,缓解期患者较普通人群升高 2.1 倍。由此可见,疾病是否活动与血栓的发生显著相关,疾病活动期形成血栓的风险远高于缓解期。IBD 患者本身的炎症也可能激活机体血栓前急性期反应物质脂蛋白、纤维蛋白原等释放,同时伴有抗凝血酶、蛋白 C、蛋白 S 等抗血栓因子减少^[16]。因此,中、重度疾病活动是 IBD 患者合并 VT 的重要高危因素,其机制可能与 IBD 疾病爆发时患者体内的 D-二聚体、血小板与 C 反应蛋白 (CRP) 水平升高有关,这些都属于 IBD 合并静脉血栓的高危因素^[17]。多项研究表明,D-二聚体和 PLT 升高可作为 IBD 疾病活动的标志^[18-19]。此外,IBD 患者病情活动时炎性细胞如中性粒细胞升高,也在 IBD 合并静脉血栓中起重要作用。中性粒细胞可通过释放中性粒细胞外阻滞 (NETs) 导致病理性静脉和动脉血栓形成或“免疫血栓形成”。在病理性情况下 (如脓毒症和恶性肿瘤),中性粒细胞释放是血栓形成的关键因素^[20]。此外,即使在 IBD 缓解期,不同黏附糖蛋白配体均参与血小板内皮细胞粘附,这些分子的相互作用使血小板移动,并粘附于内皮细胞,从而增加了血栓发生的风险^[21]。

(4)住院:对于住院的 IBD 患者,无论疾病是否处

于活动期,与健康人群相比,静脉血栓栓塞的发生率均更高^[22]。来自英国的一项研究表明,处于疾病活动期 IBD 患者住院期间的静脉血栓患病率为 37.5/1 000 人年,非住院期间患病率仅为 6.4/1 000 人年^[15]。Scoville 等^[23]的研究发现,住院 IBD 患者的 VTE 发生率远高于门诊患者,且门诊发生 VTE 的 IBD 患者多有近期入院史、手术或处于疾病活动期等血栓发生的高危因素。住院可以从侧面反映疾病处于活动状态,但住院自身也是发生静脉血栓的高危因素。因此,对于 IBD 患者在住院期间要及时注意静脉血栓的发生,随时关注患者的疾病变化。疾病活动性评估必须将临床、实验室、内镜和组织学标准等所有可用参数结合起来进行综合评估,及时发现异常,尽早做出有效的预防及治疗措施,让疾病达到深度缓解应为理想的治疗终点^[14]。

此外,IBD 合并静脉血栓可导致患者死亡率上升、住院次数增加、住院费用增加,均在一定程度上增加了患者及家属的心理及经济负担。预防性抗血栓治疗可显著减少血栓发生从而减少因血栓带来的不良结局。

二、IBD 合并静脉血栓的治疗进展

IBD 患者发生静脉血栓的治疗及预防是 IBD 治疗过程是否有效的关键环节。我国指南提出预防性抗凝治疗主要包括药物抗凝和机械预防^[24]。

1. 药物抗凝治疗及治疗疗程

可用于抗凝治疗的肝素主要包括低分子肝素、戊聚糖肝素和 (或) 磺达肝癸钠,不建议抗血小板聚集药物如阿司匹林、氯吡格雷代替上述抗血栓药物^[25]。低分子肝素的抗凝机制主要是通过抑制凝血活性因子 Xa (FXa) 来实现,它和抗凝血酶 III 结合,致使抗凝血酶 III 的结构发生改变,因而加速对 FXa 的抑制作用,产生强大的抗凝作用^[26]。2018 年《中国住院炎症性肠病患者静脉血栓栓塞防治的专家共识意见》指出,对重度疾病活动期住院 IBD 患者,尤其是同时合并有静脉血栓发生的高危因素者,医护人员与患者及患者家属充分沟通后,应建议应用预防性抗血栓治疗^[24]。住院期间的绝大多数患者应积极使用肝素预防血栓栓塞发生^[27]。此外,对于急性重度 UC 患者、接受腹腔、盆腔手术 IBD 患者住院期间 (参考 Caprini 评分)、计划剖宫产的妊娠 IBD 患者、特殊高危人群 (处于 IBD 缓解期:40 岁以上、因急性爆发疾病住院且卧床时间 ≥ 3 天,伴有其他静脉血栓高风险因素者),在排除禁忌证、充分综合考虑前提下,也建议实施预防性抗血栓治疗。

VTE 药物抗凝治疗的时间长短取决于 VTE 复发的危险性与抗凝治疗诱发出血危险性之间的平衡^[25]。2014 年《加拿大炎症性肠病 (IBD) 与静脉血栓防治共识意见》^[2]指出: (1) 临床缓解期间发生 VTE 且无其他诱发因素的 IBD 患者应接受终生抗凝治疗; (2) 在临床缓解期间发生 VTE, 且有一种或多种诱发因素者, 抗凝治疗应持续至诱发因素消除后 1 个月, 最少 3 个月; (3) 对于中度活动 IBD 患者发生 VTE 建议抗凝治疗, 直到缓解 3 个月为止。患者在接受肝素治疗后, 血液中的血小板数量会明显降低, 致使一些自发性出血, 因此医护人员应密切关注, 及时处理其不良反应。

2. 机械抗凝治疗

2020 年《静脉血栓栓塞症预防中国专家共识》指出, 机械抗凝预防是静脉血栓预防治疗中不可或缺的方法之一, 是药物抗凝预防治疗的关键补充和特殊情况下的替代手段^[28]。机械抗凝包括逐级加压袜 (GCS)、间歇充气加压装置 (IPS)、足底加压泵 (VFPs); 间歇式气动压缩装置通过对下肢施加一定的外部压力, 在减少瘀血的同时增加动静脉血流量, 通过抑制组织纤溶酶原激活物抑制剂-1, 外部压力也导致内皮细胞分泌组织纤溶酶原激活物 (tPA), 从而增加纤溶活性; 对于 GCS 的疗效, 其机制可能包括减少静脉停滞、增加组织因子通路抑制剂的水平, 以及由此产生的因子 Xa 相关的凝血抑制^[29]。这些机械抗凝方法均可通过使血管收缩, 有规律地扩张和收缩使深静脉血液排空、增加深静脉血容量, 起到预防 VTE 的作用。与抗凝药物比较, 机械抗凝预防出血的风险较低, 实施过程简单, 患者比较容易接受。如果患者有药物抗凝预防禁忌, 机械预防是其重要的替代选择。对于低风险的患者, 机械预防也能够明显减少静脉血栓的发生。同时要注意, 在决定使用机械预防前, 应排除机械预防的禁忌证, 包括: (1) 充血性心力衰竭、肺水肿; (2) IPC 和 GCS 不适用于下肢局部情况异常, 如皮炎、感染、坏疽、近期接受皮肤移植手术等; (3) 新发的深静脉血栓、血栓性静脉炎; (4) 下肢血管严重动脉硬化或其他缺血性血管病、下肢严重畸形等; (5) 对严重下肢水肿患者慎用, 应查明病因后权衡利弊应用。

3. 生活方式干预

对患者积极进行疾病教育与大力宣传, 让患者充分了解到合并静脉血栓的严重性, 形成健康生活习惯, 如戒烟、适当运动等。长期使疾病处于稳定状态, 诱导疾病永久性缓解, 应是预防血栓形成的关键途径; 同时教育患者应避免使用口服避孕药物和激素替代疗法^[1]。

三、总结与展望

由此可见, IBD 与静脉血栓密切相关, 两者互相促进形成恶性循环, 并且有很多高危因素影响这一疾病过程, 所以应尽可能避免或消除高危因素, 及时采用预防性抗凝治疗对提高 IBD 患者的预后及缓解疾病进程具有重大临床意义。对于有静脉血栓家族遗传风险和有血栓既往史的患者, 建议进行基因筛查。医护人员应及时识别并判断患者的疾病情况, 积极采取预防及治疗措施。但 IBD 患者发生静脉血栓的病因学机制十分复杂, 尚未阐明, 需要进一步研究探讨。目前针对 IBD 合并静脉血栓的药物抗凝治疗主要局限于低分子肝素, 更多针对这方面的药物尚需更深入研究发现。

参 考 文 献

- [1] Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(1): 46-54. e42; quiz e30.
- [2] Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(3): 835-848.
- [3] Alkim H, Koksar AR, Boga S, et al. Etiopathogenesis, Prevention, and Treatment of Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(6): 501-510.
- [4] Delhougne N, Colard A, Louis E. Inflammatory bowel disease and venous thromboembolisms [J]. *Rev Med Liege*, 2018, 73(9): 462-467.
- [5] Yoshida H, Granger DN. Inflammatory bowel disease: a paradigm for the link between coagulation and inflammation [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15(8): 1245-1255.
- [6] Scaldaferrri F, Lancellotti S, Pizzoferrato M, et al. Haemostatic system in inflammatory bowel diseases: new players in gut inflammation [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(5): 594-608.
- [7] Zitomersky NL, Verhave M, Trenor CC. Thrombosis and Inflammatory Bowel Disease: a call for improved awareness and prevention [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(1): 458-470.
- [8] Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors [J]. *Autoimmun Rev*, 2004, 3(5): 394-400.
- [9] Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis [J]. *Lancet*, 2005, 365(9465): 1163-1174.
- [10] Wallaert JB, De Martino RR, Marsicovetere PS, et al. Venous thromboembolism after surgery for inflammatory bowel disease: are there modifiable risk factors? Data from ACS NSQIP [J]. *Dis Colon Rectum*, 2012, 55(11): 1138-1144.
- [11] Purnak T, Yuksel O. Overview of venous thrombosis in inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(5): 1195-1203.
- [12] Kapoor S, Opneja A, Nayak L. The role of neutrophils in thrombosis [J]. *Thromb Res*, 2018, 170: 87-96.
- [13] Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study [J]. *Gut*, 2011, 60(7): 937-943.
- [14] Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. Thrombosis and inflammatory bowel disease-the role of genetic risk factors [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(28): 4440-4444.
- [15] Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study [J]. *Lancet*, 2010, 375(9715): 657-663.
- [16] 宋振梅, 王晓娣. 炎症性肠病与静脉血栓栓塞性疾病 [J]. *医学新知杂志*, 2019, 29(4): 357-361.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.004

· 综述与讲座 ·

肠易激综合征与缓解期炎症性肠病:相似与鉴别

董卫国 张吉翔

[摘要] 肠易激综合征(IBS)是以腹痛、排便习惯和性状改变等为特征的肠道功能性疾病,而炎症性肠病(IBD)是慢性非特异性肠道器质性疾病。IBS 患者与缓解期 IBD 患者通常都以腹痛、腹泻为主要临床表现,两者之间的鉴别存在难度。因此,及时予以准确鉴别是避免 IBS 过度治疗或 IBD 诊断延迟的关键。本文重点分析 IBS 和 IBD 在临床症状和发病机制上的相似点,并探讨如何利用常用实验室指标鉴别 IBS 和缓解期 IBD。

[关键词] 肠易激综合征; 炎症性肠病; 发病机制; 相似; 鉴别

[中图分类号] R574 **[文献标识码]** A

肠易激综合征(IBS)和炎症性肠病(IBD)均为慢性肠道疾病,其病因和机制尚不完全清楚。随着我们对这两种疾病认识的深入,发现二者之间有许多共同点,尤其是 IBS 和缓解期 IBD,它们在症状、发病机制及治疗方法等方面有相似之处,致使临床上两者的鉴别诊断存在难度^[1-2]。IBS 是功能性疾病,其治疗主要以对症治疗为主;而 IBD 是器质性疾病,其治疗主要为控制炎症和抑制免疫反应。因此,及时予以准确鉴别是避免 IBS 过度治疗或 IBD 诊断延迟的关键。本文旨在分析 IBS 和 IBD 在症状和发病机制上的相似之处,并对如何鉴别两者进行探讨。

一、IBS 与缓解期 IBD 的相似性

1. 临床症状相似性

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院消化内科

IBS 与缓解期 IBD 患者均以腹痛和腹泻为主要临床表现,且两者引起腹痛和腹泻的原因也较为相似。有学者认为,IBS 患者的腹痛是由于结肠强烈收缩或管腔扩张引起的肠壁张力增加所致,而排便或肛门排气后疼痛可缓解^[3],IBD 缓解期患者也有这种现象。IBD 患者疼痛阈值降低,运动模式下(如高振幅传动的收缩)即可使 IBD 患者感觉腹痛,但健康人很少在运动模式中出现疼痛。与健康对照组和溃疡性结肠炎(UC)患者相比,IBS 患者的大脑边缘系统反应增强,内源性疼痛抑制降低。另一项研究表明,如果 UC 缓解期患者出现 IBS 症状,则对直肠扩张更敏感^[4]。IBS 患者腹痛的发生可能与肥大细胞数量增加有关。此外,与 IBS 相似,克罗恩病(CD)患者对直肠扩张引起疼痛的大脑反应也明显增加。IBS 和 IBD 引起的腹泻与肠道运输加速有关。腹泻型 IBS 患者的乙状结肠和直肠转运速度加快较明显,5-羟色胺 3(5-HT₃)受体可

- [17]尹明明,樊周沛,李颖霞,等.炎症性肠病合并血栓的临床特点及危险因素[J].河南医学研究,2020,29(10):1761-1764.
- [18]Bollen L, Vande Castele N, Ballet V, et al. Thromboembolism as an important complication of inflammatory bowel disease[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 28(1):1-7.
- [19]戎兰,蒋晓芸,乔健,等.炎症性肠病患者血小板活化和血小板聚集力的变化[J].中华消化杂志,2009,29(4):264-266.
- [20]Kapoor S, Opneja A, Nayak L. The role of neutrophils in thrombosis[J]. Thromb Res, 2018, 170:87-96.
- [21]古春昱,张玲娟,刘力宾,等.凝血功能异常与炎症性肠病相关性的研究进展[J].中国实验诊断学,2014,18(6):1042-1044.
- [22]Cheng K, Faye AS. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(12):1231-1241.
- [23]Scoville EA, Konijeti GG, Nguyen DD, et al. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases: a case-control study of risk factors[J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(4):631-636.
- [24]中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组中国住院炎症性肠病患

- 者静脉血栓栓塞防治的专家共识意见[J].中华炎症肠病杂志, 2018, 2(2):75-82.
- [25]胡品津.重视炎症性肠病合并静脉血栓栓塞症的防治[J].中华炎症肠病杂志, 2018, 2(2):73-74.
- [26]靳明星,刘艳迪.炎症性肠病血液高凝状态的发生机制与治疗进展[J].中国中西医结合外科杂志, 2018, 24(2):241-243.
- [27]Andrade AR, Barros LL, Azevedo MFC, et al. Risk of thrombosis and mortality in inflammatory bowel disease[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2018, 9(4):142.
- [28]田红燕.静脉血栓栓塞症机械预防中国专家共识[J].中华医学杂志, 2020, 100(7):484-492.
- [29]Laryea J, Champagne B. Venous thromboembolism prophylaxis[J]. Clin Colon Rectal Surg, 2013, 26(3):153-159.

(收稿日期:2020-10-09)

(本文编辑:张一冰)