

- [14] Rachner TD, Göbel A, Benad-Mehner P, et al. Dickkopf-1 as a mediator and novel target in malignant bone disease [J]. *Cancer Lett*, 2014, 346(2):172-177.
- [15] McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(5):412-420.
- [16] Marenzana M, Vugler A, Moore A, et al. Effect of sclerostin-neutralising antibody on periarticular and systemic bone in a murine model of rheumatoid arthritis: a microCT study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(5):R125.
- [17] Chen XX, Baum W, Dwyer D, et al. Sclerostin inhibition reverses systemic, periarticular and local bone loss in arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(10):1732-1736.
- [18] Kwon YJ, Lee SW, Park YB, et al. Secreted frizzled-related protein 5 suppresses inflammatory response in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes through down-regulation of c-Jun N-terminal kinase [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(9):1704-1711.
- [19] Cruciat CM, Niehrs C. Secreted and transmembrane wnt inhibitors and activators [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(3):a015081.
- [20] Trenkmann M, Brock M, Gay RE, et al. Expression and function of EZH2 in synovial fibroblasts: epigenetic repression of the Wnt inhibitor SFRP1 in rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(8):1482-1488.
- [21] Lories RJ, Corr M, Lane NE. To Wnt or not to Wnt: the bone and joint health dilemma [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2013, 9(6):328-339.

(收稿日期:2015-12-22 修回日期:2016-01-28)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.12.041

腹腔镜手术与静脉血栓栓塞症的研究进展*

黄 璜¹综述, 吕富荣², 陈 虹^{1△} 审核

(1. 重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科 400016;

2. 重庆医科大学附属第一医院 400016)

[关键词] 腹腔镜; 静脉血栓栓塞; 预防

[中图分类号] R656

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)12-1705-03

腹腔镜手术在发达国家已成为最常见的手术方式之一,其技术可行性与重复性已经得到证实,但是它的安全性尚存在一定的争议。与开腹手术相比,腹腔镜手术具有切口小、出血少、伤口感染及粘连减少、住院时间缩短等优点。但腹腔镜手术在一定程度上易导致血流动力学改变、血液高凝状态及全身细胞因子反应等改变,随着腹腔镜手术的广泛开展,腹腔镜术后并发静脉血栓栓塞症(venous thrombus embolism, VTE)的报道也较前增多,而 VTE 可能引起肺栓塞导致高致残率及高致死率,本文主要探讨腹腔镜手术与 VTE 发病率及相关预防的研究进展。

1 腹腔镜术后 VTE 的发病率

目前国内外对于腹腔镜术后 VTE 发病率的报道差异较大。一项包括 138 695 例胃肠道良性病变手术的研究中,腹腔镜术后 VTE 发病率为 0.28%(259/92 490),开腹手术术后 VTE 发病率则为 0.59%(271/46 105),同时在该研究的单因素分析中,包括胆囊切除术、阑尾切除术、脾切除术及抗返流术,均提示腹腔镜术后 VTE 发病率低于开腹手术,且差异有统计学意义($P < 0.05$)^[1]; Shapiro 等^[2]报道的 31 109 例结直肠手术(包括结直肠癌、炎症性肠病、结直肠憩室及其他良性病变)中,腹腔镜手术 8 966 例,并发 VTE 108 例,开腹手术 22 143 例,并发 VTE 642 例, VTE 发生率差异有统计学意义($P < 0.05$, 1.2% vs. 2.9%, $P < 0.01$),其中结直肠憩室术后 VTE 发病率最高,但与其他疾病相比,差异无统计学意义($P > 0.05$); Barber 等^[3]完成的关于 44 167 例子宫切除术(均为子

宫良性病变)的研究中,31 434 例微创手术(22 559 例腹腔镜手术,8 875 例经阴道子宫切除术)患者中并发 VTE 的有 73 例(0.23%, 73/31 434),其中有 47 例肺栓塞,占总人数 0.15%, 12 733 例接受开腹手术患者并发 VTE 的有 81 例,占总人数 0.64%,合并肺栓塞者 54 例,占总人数的 0.42%, $P < 0.01$ 。以上 3 项大型回顾性研究均提示腹腔镜术后 VTE 的发病率低于开腹手术。但有相关研究则持相反观点,Guillou 等^[4]研究的结直肠癌患者中,536 例腹腔镜患者有 5 例发生 VTE (1.1%), 268 例开腹患者则有 2 例发生 VTE (0.7%), Neudecker 等^[5]报道的 250 例腹腔镜患者中,并发 VTE 1 例,同时未发现开腹患者并发 VTE,但差异无统计学意义。故在目前研究中,腹腔镜术后与开腹术后 VTE 的发病率尚存在一定的争议,但偏向腹腔镜术后 VTE 发病率相对较开腹手术可能更低。

上述文献报道可能存在的不足有:(1)目前开腹手术患者多合并更多的伴随疾病,因此在比较过程中,风险调整及疾病严重程度分层是关键性的一步,但大多数研究者均未提及是否进行风险调整及疾病分层;(2)不同研究样本数的影响,如 3 项大型回顾性研究结论一致,可信度相对较高;(3)多数 VTE 为无症状血栓,研究者可能出现漏检;(4)上述文献均未提及是否使用血栓预防措施的相关信息,故对于腹腔镜组 VTE 发病率更低,是否存在使用了血栓预防的可能尚待明确,但目前指南中,在开腹手术中同样推荐术后血栓预防,故此争议可能性较小;(5)研究者们以院内 VTE 发病者为研究对象,因此患者出

* 基金项目:卫计中(2014)27 号(W2014RQ29);重庆市科技惠民计划(cstc2015jcsf1009-5)。 作者简介:黄璜(1992-),在读硕士,主要从事静脉血栓栓塞症的研究。 △ 通讯作者, E-mail:417335669@qq.com。

院后的 VTE 发病率并不明确,而腹腔镜手术患者通常住院天数较短,可能是导致误差的主要因素;(6)上述文献涉及的疾病包括胆囊切除、阑尾切除、抗返流术、胃旁路术、结直肠切除及子宫切除等,其手术方式、手术时间、手术体位、气腹压力及疾病本身影响均有可能不同,从而导致差异存在。因此为确定腹腔镜手术在降低术后 VTE 发病率方面是否存在优势,及是否应该常规使用预防手段,可能需要更多大型前瞻性研究证实。

2 腹腔镜手术引发 VTE 的危险因素

血栓形成的三大要素包括血流动力学的改变、血液成分的改变及血管壁的改变,而在腹腔镜手术中,由于特殊的手术体位、人工气腹的运用及手术本身因素对上述危险因素的影响,均可能导致患者术后 VTE 发病率增高。

2.1 人工体位对血流动力学的影响 腹腔镜手术通常采用头低臀高位(T 体位)及头高臀低位(rT 体位)。T 体位时,控制腹内压恒定为 13 mm Hg,外周血管阻力平均增加 14%;rT 体位时,受重力作用影响可引起回心血量减少、中心静脉压下降及前负荷减少^[6]。故上述两种体位均有可能引起静脉血流淤滞,从而导致 VTE 发生率增加,且此类改变对于合并心功能受损者影响较大。但是当腹内压控制在 12 mm Hg 以下,倾斜度控制在 20°及保证患者 PaCO₂<45.11 mm Hg 时,虽然存在血流动力学的改变,手术仍相对安全^[7]。因此,虽然人工体位可能引起 VTE 发病率增加,但是如果控制腹内压、倾斜度及 PaCO₂ 在一定范围内,可降低其风险。

2.2 人工气腹对血流动力学的影响 腹腔镜手术中通常采用二氧化碳人工气腹维持腹内高压状态,在使用人工气腹时,由于腹内压的增高导致腹腔内静脉回流受阻,回心血量相应下降,致使患者循环功能不同程度受到抑制,易导致患者血流淤滞,黏稠度增高。当腹内压超过下肢静脉血压时,下肢静脉扩张,静脉内压力升高,可能导致静脉内皮微撕裂诱发凝血,使患者下肢易形成血栓。但在气腹应激状态下,人体内儿茶酚胺、多巴胺、血管紧张素、肾上腺素等应激性激素水平增加,导致心肌收缩力反应性增强,在一定程度上心排血量可增加,可加快静脉血流回流速度。因此人工气腹对血流动力学的影响尚需更多的研究证实。

2.3 腹腔镜手术对凝血的影响 近年有研究表明,腹腔镜手术及开腹手术均可导致血液高凝状态,但两者存在较为显著的差异。行腹腔镜手术患者,术后纤维蛋白原及 D-二聚体水平均较开腹手术者显著升高,故该研究考虑腹腔镜手术较开腹手术更易导致血液高凝状态^[8]。同时亦有学者发现,在腹腔镜手术及开腹手术中,腹腔镜术后凝血酶原片段(F1+2)较开腹手术增高多,但两者差异无统计学意义($P>0.05$)^[9]。因此,腹腔镜手术对凝血的影响相对较大,在一定程度上可增加术后并发 VTE 风险。

2.4 腹腔镜手术对再灌注的影响 腹腔镜气腹术应用所致腹内压增高,易导致腹腔内脏出现缺血现象,术后脏器的缺血再灌注,激活黄嘌呤氧化酶,产生自由基引发应激反应,有可能导致血管内皮细胞损伤引起相应凝血系统激活。目前常用的评估围术期深静脉血栓发病率的 Caprini 风险评估模型^[10]中提到,腹腔镜手术(>45 min)为 VTE 发病的危险因素,而在目前的研究中,提示同类手术中腹腔镜手术时间较开腹手术通常更长,脏器缺血时间相应延长,可能进一步加重再灌注损伤,增加 VTE 发病率。

3 术后降低 VTE 发病率的预防措施

3.1 物理预防

3.1.1 加压治疗(compression treatments) 目前主要包括间断气囊压迫、弹力袜及下肢加压绷带。通过术前 3 d 使用间断气囊压迫,可降低术后 3、7 d 血清 D-二聚体水平及 VTE 发病率^[11]。同样,使用弹力袜或下肢加压绷带于下肢加压 10~30 mm Hg,可在一定程度上预防深静脉血栓的形成,采取 30~40 mm Hg 加压可预防血栓形成后综合征^[12]。但是 2012 年美国胸科医师学院发表的《抗栓治疗和血栓预防指南》^[13]中提出了关于加压治疗存在不确定性,即虽然患者对于加压治疗耐受性较好,但是相较药物预防并无优势,建议与药物联合使用。

3.1.2 神经肌肉电刺激(neuromuscular electrical stimulation, NMES) 患者卧床 4 h 后下肢血流速度明显降低约 47%,这可能导致术后患者 VTE 发生率增加,但在腓肠肌群采取(29.18±4.2)V NMES 后,可使血流速度在此基础上明显增加,即可能减少并发 VTE 的危险因素,但并未报道是否能够确切降低 VTE 发病率^[14]。

3.2 药物预防 就目前研究而言,结直肠癌手术患者术后 VTE 发病率较其他腹部手术更高,因此结直肠癌术后预防 VTE 的指征更为明确。因恶性肿瘤患者 VTE 发病率通常较良性肿瘤更高,故恶性肿瘤患者术后更应使用药物预防 VTE^[15]。目前常规使用药物多为肝素、低分子量肝素及华法林,但是新型抗凝药物 Xa 因子抑制剂(如利伐沙班等)的发展也为术后药物预防血栓提供了新的方向。

3.2.1 肝素 肝素是一种在体内外均有抗凝作用的多聚体,腹腔镜术后使用 4 周肝素 28±2 d 与使用 1 周肝素 8±2 d 相比,前者明显降低了结肠癌患者 VTE 的发病率(0 vs. 9.7%),且未发现出血倾向的增加。但因肝素需胃肠道外给药,院外使用不便,目前使用较少^[16]。

3.2.2 低分子肝素 低分子肝素由普通肝素解聚而来,具有体内半衰期长,出血倾向小等特点,是目前常用预防血栓形成的药物。国外曾报道 78 例腹部手术后并发致死性肺栓塞的病例,其中 41 例发生于未行血栓预防的患者(41/15 427, 0.27%),明显高于使用低分子肝素预防血栓的患者(37/39 263, 0.09%),为此高度推荐选择性外科手术术前使用低分子肝素预防血栓,尤其是在有肺栓塞高度风险的结直肠癌患者。同时 Vecchio 等^[17]认为,考虑到术后 VTE 风险增加,低分子肝素应常规运用于腹腔镜脾切除术后患者,对于高危患者,可考虑合用华法林及阿司匹林,遗憾的是,该研究并未报道具体数据。而考虑到使用华法林抗凝,则需注意其治疗窗窄,有效血药浓度率不足 50%,易存在抗凝不足或抗凝过度,可能增加血栓发生率或出血率,需密切监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)。

3.2.3 利伐沙班 利伐沙班为直接 Xa 因子抑制剂,药代动力学呈现剂量依赖性,可口服给药,且无需监测 INR。Zou 等^[18]发现,与阿司匹林(100 mg/d)及低分子肝素(4 000 抗 Xa U/d)相比,利伐沙班(10 mg/d)有更好的抗凝效果,其术后发生 VTE 发病率低于阿司匹林组及低分子肝素组(2.94% vs. 12.50%, $P=0.029$; 2.94% vs. 16.36%, $P=0.017$);除此之外,国外有研究证实,利伐沙班在用于预防 VTE 方面,疗效并不逊色于目前的标准治疗(依诺肝素+维生素 K 抑制剂),但是并发术后失血及创口愈合不良的概率增大。因此,临床医生如需使用利伐沙班预防术后 VTE 的发生,需要密切监测血红蛋白水平及创口愈合情况,必要时补充血容量及对症支持治疗。但目前利伐沙班多用于骨科术后预防 VTE,应用范围仍相对较窄。

上述多项研究表明,血栓预防可明显降低术后 VTE 的发病率,但单纯针对腹腔镜术后 VTE 预防的研究却少有报道,可能需要更多研究证实。但就目前数据来看,腹腔镜术后可考虑行血栓预防,必要时,物理预防措施联合用药可降低 VTE 的发病率。但在抗凝治疗前,需排除抗凝禁忌,并评估出血风险,这样可以指导用药,减少出血并发症。

4 小 结

腹腔镜手术存在多种增加术后 VTE 发病率的危险因素,但从目前研究来看,腹腔镜术后 VTE 发病率与传统开腹手术相比并无确切结论,对于腹腔镜术后 VTE 的发病机制需进一步研究;而随着腹腔镜手术的迅速发展,其手术涉及范围及难度必将增大,术后 VTE 的发病率可能会增加,因此需根据患者具体情况选择手术方式。控制气腹压力,必要时采取物理预防及抗凝措施对降低 VTE 发病率有一定效果,但应注意抗凝风险。

参考文献

- [1] Nguyen NT, Hinojosa MW, Fayad C, et al. Laparoscopic surgery is associated with a lower incidence of venous thromboembolism compared with open surgery[J]. *Ann Surg*, 2007, 246(6): 1021-7102.
- [2] Shapiro R, Vogel JD, Kiran RP. Risk of postoperative venous thromboembolism after laparoscopic and open colorectal surgery: An additional benefit of the minimally invasive approach? [J]. *Dis Colon Rectum*, 2011, 54(12): 1496-1502.
- [3] Barber EL, Neubauer NL, Gossett DR. Risk of venous thromboembolism in abdominal versus minimally invasive hysterectomy for benign conditions[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 212(5): 609.
- [4] Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (mrc classic trial): Multicentre, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 365(9472): 1718-1726.
- [5] Neudecker J, Klein F, Bittner R, et al. Short-term outcomes from a prospective randomized trial comparing laparoscopic and open surgery for colorectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2009, 97(4): 1458-1467.
- [6] Hofer CK, Zalunardo MP, Klaghofer R, et al. Changes in intrathoracic blood volume associated with pneumoperitoneum and positioning[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002, 46(3): 303-308.
- [7] Rist M, Hemmerling TM, Rauh R, et al. Influence of pneumoperitoneum and patient positioning on preload and splanchnic blood volume in laparoscopic surgery of the lower abdomen[J]. *J Clin Anesth*, 2001, 13(4): 244-249.
- [8] Zhu Q, Ruan J, Zhang L, et al. The study of laparoscopic

electrosurgical instruments on thermal effect of uterine tissues[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(6): 1637-1641.

- [9] Rahr HB, Bendix J, Ahlburg P, et al. Coagulation, inflammatory, and stress responses in a randomized comparison of open and laparoscopic repair of recurrent inguinal hernia[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2006, 20(3): 468-472.
- [10] Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care[J]. *Dis Mon*, 2005, 51(2/3): 70-78.
- [11] 厉驹, 吴刚, 季卫峰, 等. 超早期间歇充气加压预防老年转录间骨折术后下肢深静脉血栓形成的病例对照研究[J]. *中国骨伤*, 2012, 25(1): 32-34.
- [12] Partsch H, Flour M, Smith PC. Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease consensus based on experimental data and scientific evidence. Under the auspices of the iup[J]. *Int Angiol*, 2008, 27(3): 193-219.
- [13] Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2): 1933.
- [14] Broderick BJ, O'Briain DE, Breen PP, et al. A pilot evaluation of a neuromuscular electrical stimulation (nmes) based methodology for the prevention of venous stasis during bed rest [J]. *Med Eng Phys*, 2010, 32(4): 349-355.
- [15] Guyatt GH, Eikelboom JW, Gould MK, et al. Approach to outcome measurement in the prevention of thrombosis in surgical and medical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e185-194.
- [16] Vedovati MC, Becattini C, Rondelli F, et al. A Randomized Study on 1-Week Versus 4-Week Prophylaxis for Venous Thromboembolism After Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer[J]. *Ann Surg*, 2014, 259(4): 665-669.
- [17] Vecchio R, Cacciola E, Cacciola RR, et al. Portal vein thrombosis after laparoscopic and open splenectomy[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2011, 21(1): 71-75.
- [18] Zou Y, Tian S, Wang Y, et al. Administering aspirin, rivaroxaban and low-molecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2014, 25(7): 660-664.

(收稿日期: 2015-12-22 修回日期: 2016-01-03)