

结节病与 VTE 风险增加的相关性 —— 基于 1976-2013 年的人群研究

Patompong Ungprasert, MD; Cynthia S. Crowson, MS; and Eric L. Matteson, MD, MPH

目的 本研究旨在调查结节病患者中静脉血栓栓塞症 (VTE) 发生的风险。

方法 来自于美国明尼苏达州奥姆斯特德县的 1976-2013 年全科医疗记录链接系统中记录的 345 例结节病患者与 345 例性别和年龄匹配对照受试者。对深静脉血栓形成 (DVT) 和肺栓塞 (PE) 的医疗记录进行复习。评估累计发病率、对死亡风险进行校正。采用 Cox 比例风险模型比较结节病与非结节病患者中这些事件的发生率。

结果 研究组和对照组 VTE、DVT 和 PE 在入组前发病率无明显差异。结节病患者根据年龄、性别、日历年校正后的 VTE 发生率明显高于对照组 [风险比 (HR) 3.04, 95%CI 1.47 ~ 6.29]。两种亚型的 VTE 风险都显著升高, DVT HR 3.14 (95% CI 1.32 ~ 7.48), PE HR 4.29 (95%CI 1.21 ~ 15.23)。对年龄、性别和日历年校正后, 对入组至少 6 mo 后出现 VTE 事件的敏感性分析显示了略低的 HR: VTE 2.73, 95%CI 1.30 ~ 5.72; DVT 3.00, 95% CI 1.25 ~ 7.20; PE 3.58, 95%CI 0.98 ~ 13.03。

结论 基于人口学队列研究观察到结节病患者的 VTE 风险升高。

【英文原件请参阅 CHEST 2017;151(2):425-430】

缩略语 HR = 风险比; IRB = 机构审查委员会

From the Division of Rheumatology (Drs Ungprasert and Matteson and Ms Crowson), Department of Internal Medicine, Division of Biomedical Statistics and Informatics (Ms Crowson), Department of Health Science Research, and the Division of Epidemiology (Dr Matteson), Department of Health Science Research, Mayo Clinic, Rochester, MN.

This study was made possible by using the resources of the Rochester Epidemiology Project, which is supported by the National Institute

on Aging of the National Institutes of Health [R01AG034676], and a Clinical and Translational Science Award [UL1 TR000135] from the National Center for Advancing Translational Sciences, a component of the National Institutes of Health. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health.

CORRESPONDENCE TO: Patompong Ungprasert, MD, Division of Rheumatology, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905; e-mail: p.ungprasert@gmail.com or ungprasert.patompong@mayo.edu

静脉血栓栓塞症 (VTE) 包括深静脉血栓形成 (DVT) 和肺栓塞 (PE), 是一种高发病率和高死亡率的常见疾病。欧洲和北美的研究表明每年每 1000 人有 1 ~ 2 例新发 VTE^[1~3], 复发很常见。估计累计复发率在停止抗凝治疗后 1y 为 10%, 5y 为 30%^[4]。传统 VTE 的危险因素包括制动、住院、手术、恶性肿瘤、高龄、高凝状态和某些药物的使用^[3]。

最近, 慢性炎症也越来越被认识到是 VTE 的一个独立危险因素。炎症细胞因子对凝血级联反应的慢性激活被认为是这一相关性背后的主要发病机制^[5]。流行病学研究表明, 在某些慢性免疫相关炎症性疾病中 VTE 发病率升高, 例如类风湿关节

炎、血管炎以及炎症性肠病^[6~8]。

结节病是一种免疫相关性疾病, 以非干酪样肉芽肿表现为特征。预计美国每年诊断 70000 例结节病^[9, 10]。结节病患者的 VTE 风险可能更高。事实上, 既往以编码为基础的研究发现结节病患者的 VTE 风险更高, 相对风险从 1.2 ~ 2.0 不等。不过这些研究的准确性受到研究设计的限制, 采用的是注册登记方法来确定结节病和研究事件, 而没有医疗记录验证^[8, 11, 12]。

为更深入研究这种可能的高风险, 本项目是基于人口学的回顾性研究, 比较了结节病患者与年龄、性别匹配的非结节病患者 VTE 的发病率, 也调查了 VTE 亚型 (DVT, PE) 的发生风险。

患者和方法

本研究使用罗切斯特流行病学项目医疗记录连接系统。通过此项目的资源, 可以得到当地居民所有的由卫生保健提供者记录的住院及门诊的全面医疗记录 (包括梅奥诊所、奥姆斯特德医学中心及其附属医院、当地养老院和一些私人从业者等面向明尼苏达州奥姆斯特德县居民的机构, 寻求医疗服务 > 6y)。这一数据系统用于流行病学研究的潜力已被描述^[13]。这一医疗记录连接系统允许识别几乎所有在奥姆斯特德县居民中临床公认的结节病病例以及感兴趣事件的完整记录。

使用这一医疗记录连接系统, 1976-2013 年间奥姆斯特德县的 345 例结节病患者队列被确定^[14]。所有患者的诊断代码与结节病相关。对所有患者的医疗记录逐个复核。纳入标准包括医生诊断非干酪性肉芽肿的病理证据, 没有抗酸杆菌或真菌的依据, 胸内结节病的影像学特征, 可兼具临床表现, 排除其他肉芽肿性疾病。这一要求的唯一例外是组

织病理证实 I 期肺结节病患者, 只需要影像学存在对称的双侧肺门淋巴结肿大而缺少其他的可能原因。除皮肤以外的单一特定器官的孤立肉芽肿性疾病在除外其他诊断后也可以纳入^[15]。诊断结节病之前居住在奥姆斯特德县的病例被排除在外。

对于每一例结节病患者, 都会从相同人口中随机选择一例非结节病人员作为对照。以相似年龄 (± 3 岁) 和同性别为匹配标准。将结节病患者的发病日期作为对照组的索引日期。复核病例组和对照组病历记录中 DVT 和 PE 的事件。事件验证是通过基于静脉造影、血管造影、超声、CT 血管造影、灌注显像或尸检结果的医生诊断。收集关于心血管疾病风险因素的基线数据, 包括吸烟状态、BMI、糖尿病、高血压和血脂异常。随访至死亡、移民或 2015 年 1 月 1 日为止。

本研究获得梅奥诊所和奥姆斯特德医疗中心研究机构审查委员会 (IRBs) 的批准, 并且无需知情同意 (梅奥诊所 IRB: 14-008651; 奥姆斯特德

表 1] 结节病组和对照组的特征

特 征	病例组 (n = 345)	对照组 (n = 345)	P 值
年龄 / 岁, 平均 值 ± 标准差	45.6 ± 13.6	45.4 ± 13.7	0.87
女性	174 (50%)	174 (50%)	1.0
人种			< 0.001
白种人	301 (90%)	327 (95%)	
非洲裔美国人	18 (5%)	2 (1%)	
亚洲人	6 (2%)	0 (0%)	
印第安人	2 (1%)	0 (0%)	
其他	7 (2%)	14 (4%)	
未知	11	2	
随访时间 / y, 平均 值 ± 标准差	15.1 ± 10.5	16.8 ± 10.8	
吸烟状态			< 0.001
从不吸烟	198 (60%)	132 (42%)	
既往吸烟	71 (21%)	70 (22%)	
目前吸烟	63 (19%)	115 (36%)	
未知	13	28	
BMI / kg · m ⁻² , 平 均值 ± 标准差	29.8 ± 7.3	27.5 ± 5.6	< 0.001
胆固醇 / mg · dL ⁻¹ , 平均值 ± 标准差			
总胆固醇	201.1	201.7	0.65
LDL	115.6	120.0	0.20
HDL	48.9	50.6	0.26
TG	150.6	137.5	0.21
高血压	75 (22%)	75 (22%)	1.0
糖尿病	31 (9%)	26 (8%)	0.49

HDL = 高密度脂蛋白胆固醇; LDL = 低密度脂蛋白胆固醇; TG = 甘油三酯。

医学中心 IRB: 012-OMC-15)。

描述性统计 (如百分比、平均值) 用于总结各群体的特征。组间比较采用 χ^2 (卡方分析) 检验和秩和检验。采用 Fisher 精确检验比较两组间既往 VTE、DVT 和 PE 事件, 检查结节病是否增加 VTE 及其亚型的发生率。VTE、DVT 和 PE 的累计发病率通过死亡竞争风险调整后进行评估^[16]。这些方法类似于 Kaplan-Meier 方法用于审查到最后随

访时仍然存活的病人。应适当纳入死前有 VTE 事件的患者, 若此类患者被单纯定为死亡, 则可能过度评估目标事件的发生率, 应当避免。VTE 事件首次发生时间早于结节病的诊断时间, 或非结节病患者早于索引时间的, 要从累计发病率中排除。为评估 VTE 的累计发病率, 发病日期定义为发生 DVT 或 PE 的最早日期。

Cox 比例风险模型用于比较结节病组和非结节病组的 VTE、DVT 和 PE 发生率。此外, Cox 比例风险模型还用于评估结节病患者发生 VTE 事件的危险因素相关性。研究的危险因素前文已有描述。所有分析中 $P < 0.05$ 示差异显著有统计学意义。采用 SAS9.4 版 (SAS Institute, Inc) 和 R3.1.1 (R Foundation for Statistical Computing) 工具进行分析。

结 果

结节病组和非结节病组的基线特征对比如表 1 所示。结节病组中非白人患者较多, 对照组中目前吸烟者较多, 除此以外两组的人口学特征相似。除结节病组的 BMI 较高之外, 两组在心血管疾病风险基线特征方面没有明显倾向性。

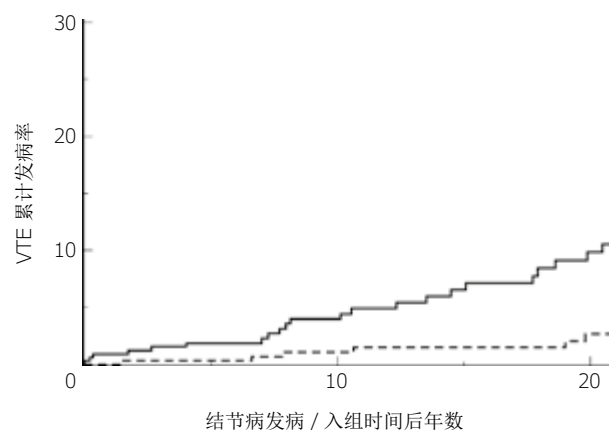


图 1 结节病患者 (实线) 和对照非结节病患者 (虚线) VTE 累计发病率

表 2] 结节病组与对照组 VTE、DVT 和 PE 事件发生次数和 HR 值

变量	研究组 / 对照组入组后发生事件次数	年龄、性别、日历年校正后所有事件 HR (95%CI)	年龄、性别、日历年、目前吸烟、糖尿病、高血压、血脂异常、肥胖校正后发生事件次数	登记后至少 6 mo 后发生事件次数	年龄、性别、日历年校正后登记至少 6 mo 后所有事件 HR (95%CI)
VTE	27 / 10	3.04 (1.47 ~ 6.29)	3.09 (1.27 ~ 7.53)	24 / 10	2.73 (1.30 ~ 5.72)
DVT	19 / 7	3.14 (1.32 ~ 7.48)	3.04 (1.06 ~ 8.71)	18 / 7	3.00 (1.25 ~ 7.20)
PE	12 / 3	4.29 (1.21 ~ 15.23)	4.38 (1.15 ~ 16.74)	10 / 3	3.58 (0.98 ~ 13.03)

诊断结节病或索引日期前的 VTE 发病率两组间无明显差异 (分别为 1.4% 和 1.4%, $P = 1.0$)。诊断结节病或索引日期之后的 VTE 累计发生率两组间对比如图 1 所示。通过年龄、性别和日历年校正以后, 结节病组的 VTE 发生风险高于对照组 (HR 3.04, 95%CI 1.47 ~ 6.29)。两种亚型的 VTE 风险均明显升高, DVT HR 3.14 (95% CI 1.32 ~ 7.48), PE HR 4.29 (95%CI 1.21 ~ 15.23)。进一步对心血管危险因素基线 (目前吸烟者、肥胖、糖尿病、高血压和血脂异常) 进行校正后, 没有显著改变估计风险, 如表 2 所示。

由于监测偏倚 (因结节病患者胸部影像学检查更频发) 可能在此相关性中起到的重要作用, 因此本研究还进行了入组后至少 6 mo 后出现 VTE 事件的敏感性分析。通过年龄、性别和日历年校正后敏感性分析的 VTE HR 明显减低, 为 2.73 (95% CI 1.30 ~ 5.72)。DVT (HR 3.00, 95%CI 1.25 ~ 7.20) 和 PE (HR 3.58, 95%CI 0.98 ~ 13.03) 经校正的 HR 也明显减低。结节病组与非结节病组的 VTE、DVT 和 PE 事件发生次数和 HR 值经人口学特征和心血管风险校正后的比较以及敏感性分析如表 2 所示。

讨 论

过去几十年, 随着对疾病发病机理更好的理解和治疗的进步, 因疾病病理过程直接损伤器官的

发病率和死亡率在一些自身免疫性疾病中持续下降^[17]。因此, 这些患者的生命得以延长, 并将注意力转移到相关的并发症上。

据我们所知, 本次首个以人群为基础的研究, 采用全面个人医疗记录评估结节病诊断明确后 VTE 风险增加, 并对心血管危险因素进行校正。评估确诊疾病 / 登记日期以后 6 mo 内的事件风险以减少监测偏倚的可能性, 结果风险仍然升高。这些结果与既往以编码为基础的研究结果是一致的, 而本研究评估得出的风险要更高。其他研究得出的风险大小差异可能是由于确定目标事件和人群的方法不同。以往的研究都是基于各自数据库的诊断代码来确定结节病和 VTE 诊断, 没有使用医疗记录审核来验证。代码错误可能会导致假阳性和假阴性的结果。本研究中通过个人医疗记录复核来确保结节病和 VTE 的诊断。其他可能的解释包括种群、疾病特点和治疗方法的差异。

在一些自身免疫性疾病中已经发现了 VTE 风险升高。近期英国一项记录连接研究报道了 23 类自身免疫性疾病的 VTE 风险明显升高, 相对风险从 1.30 ~ 3.83 不等^[18]。本研究发现了 VTE 风险增加 3 倍, 也在这个范围内。

VTE 的三要素, 称为 Virchow 三特征, 分别是静脉血流瘀滞、血管内皮损伤和血液凝固性增加。已知慢性炎症反应可通过几种机制引起血液高

凝状态，包括上调组织因子和炎症细胞因子的表达，动员促血凝块膜脂化、抑制纤维蛋白溶解，通过肿瘤坏死因子- α 下调天然抗凝血因子如血栓调节蛋白等^[19]。内皮损伤与慢性炎症相关，是氧化应激和炎症细胞因子对内皮细胞损害的结果^[20]。这些因素都会使得结节病患者发生VTE。其他可能的危险因素包括抗磷脂抗体的存在和糖皮质激素的使用^[21, 22]。一项以人群为基础的研究显示糖皮质激素与VTE风险存在剂量反应关系，甚至在校正了潜在的炎症反应条件之后亦如此^[23]。相反，在自身免疫性疾病中使用糖皮质激素来减少系统性炎症负荷可能有助于减少发生VTE的风险。

本研究的主要优势在于是一项以人群为基础的研究，采用了全面的数据库，可以获得几乎所有人群中被临床识别出来的结节病患者。这种方法收集了完整的疾病谱并使转诊偏倚最小化。结节病和VTE诊断的病历审查在基于编码的研究中是一个常见问题，本研究将其错误分类的可能性降到最小。本研究的随访时间（平均 > 15 y）也较长。

本研究的主要局限在于回顾性研究固有的局限性。临床信息和实验室数据不是系统性采集，因此患者的相关数据不可能全部被记录下来。由于结节病患者因为肺部疾病本身会接受更多的影像学检查及医疗检查，因此监测偏倚可能会发挥作用。但是通过对确诊 / 登记日期后至少 6 mo 后的敏感性分析来看，VTE 风险仍然升高。由于结节病的临床表型和流行病学在不同种族之间有所不同，而奥姆斯特德县人口主要是北欧血统，因此将这一结果推广到其他人群可能有其局限性^[9, 10]。此外，该人群中卫生保健工作者的比例更高，可能影响到该人群医疗利用的模式和疾病检测。

结 论

本研究人群中的结节病患者的VTE发生风险升高，如何解决这种风险在临床实践中有待于进一步的研究。

（祝晓晶 译 陈恩国 校）

参 考 文 献

- 1 Naess IA, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5(4):692-699
- 2 Anderson FA, et al. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2007;82(9):777-782
- 3 Heit JA, et al. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):3-14
- 4 Prandoni P, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92(2):199-205
- 5 Silvarino R, et al. Venous thromboembolic disease is systemic autoimmune diseases: an association to keep in mind. *Autoimmun Rev* 2012;12(2):289-294
- 6 Ungprasert P, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2014;33(5):297-304
- 7 Tomasson G, et al. Thromboembolic disease in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21(1):41-46
- 8 Zoller B, et al. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet* 2012;379(9812):244-249
- 9 Rybicki BA, et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997;145(3):234-241
- 10 Cozier YC, et al. Sarcoidosis in black women in the United States: data from the Black Women's Health Study. *Chest* 2011;139(1):144-150
- 11 Crawshaw AP, et al. Evidence for association between sarcoidosis and pulmonary embolism from 35-year record linkage study. *Thorax* 2011;66(5):447-448
- 12 Johannesdottir SA, et al. Autoimmune

- skin and connective tissue diseases and risk of venous thromboembolism: a populationbased case-control study. *J Thromb Haemost* 2012;10(5):815-821
- 13 Rocca WA, et al. History of the Rochester Epidemiology Project: half a century of medical records linkage in a U.S. population. *Mayo Clin Proc* 2012;87(12):1202-1213
 - 14 Ungprasert P, et al. Epidemiology of sarcoidosis 1946-2013: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2016;91(2):183-188
 - 15 Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur Respir J* 1999;14(4):735-737
 - 16 Gooley TA, et al. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 1999;18(6):695-706
 - 17 Lee YH, et al. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an update meta-analysis. *Lupus* 2016;25(7):727-734
 - 18 Ramagopalan SV, et al. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage study. *BMC Medicine* 2011;9:1
 - 19 Xu J, et al. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. *Hamostaseologie* 2010;30(1):5-6, 8-9
 - 20 Bartoloni E, et al. Inflammatory and autoimmune mechanisms in the induction of atherosclerotic damage in systemic rheumatic diseases: two faces of the same coin. *Arthritis Care Res* 2011;63(2):178-183
 - 21 Ina Y, et al. Antiphospholipid antibodies. A prognostic factor in sarcoidosis? *Chest* 1994;105(4):1179-1183
 - 22 Brotman DJ, et al. Effect of short-term glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers. *Thromb Res* 2006;118(2):247-252
 - 23 Johannesdottir SA, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med* 2013;173(9):743-752



结节病与 VTE 风险增加的相关性
—— 基于 1976-2013 年的人群研究

Patompong Ungprasert, MD; Cynthia S. Crowson, MS; and Eric L. Matteson, MD, MPH