

脊柱手术后静脉血栓发生率的 Meta 分析

刘文俊¹, 胡海燕^{2,3}, 刘亚孔³, 刘 扬¹, 杨 简^{2,3}

(1 三峡大学第一临床医学院脊柱外科; 2 三峡大学循证与转化医学研究所;

3 三峡大学第一临床医学院 443000 宜昌市)

【摘要】目的:利用 Meta 分析的方法评价脊柱手术后发生静脉血栓的相关影响因素。**方法:**计算机检索 2017 年 7 月 31 日以前 PubMed、Web of Science、EMBASE、the Cochrane Library 等英文数据库和万方、知网、维普等中文数据库中关于脊柱手术后静脉血栓自然发生率的相关研究, 采用 NOS 量表对纳入的研究进行质量评价, 提取年龄、性别、体重指数(BMI)、手术方式与部位、手术时间、出血量、高血压、糖尿病、心脏病、D-二聚体水平、术前行走障碍等病史信息, 将这些信息通过 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 22 篇文献, 包含 2841542 例脊柱术后患者, 其中发生静脉血栓者 7557 例, 纳入文献的 NOS 评分在 5~8 分。Meta 分析结果显示, 脊柱手术后静脉血栓发生者年龄[WMD=6.05, 95%CI (3.62, 8.48), $P<0.0001$]、失血量[SMD=2.22, 95%CI (1.03, 3.41), $P=0.0003$]、手术时间[WMD=59.60, 95%CI (10.27, 108.93), $P=0.02$]均高于非静脉血栓者; 男性患者术后静脉血栓发生率低于女性患者[OR=0.59, 95%CI (0.38, 0.94), $P=0.03$]; 手术方式中脊柱融合术患者术后静脉血栓发生率高于非融合术患者 [OR=1.67, 95%CI (1.40, 1.99), $P<0.00001$]; 术前有高血压 [OR=1.78, 95%CI (1.51, 2.10), $P<0.00001$]、糖尿病[OR=1.48, 95%CI (1.40, 1.57), $P<0.00001$]、行走障碍史者[OR=4.47, 95%CI (4.47, 10.98), $P=0.001$]均增加了术后静脉血栓发生率; 而 BMI、手术入路、手术部位、心脏病史和 D-二聚体水平对脊柱手术后静脉血栓发生率影响差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**年龄偏高、女性、行脊柱融合术、失血量大、手术时间长者及伴有高血压、糖尿病、行走障碍史者术后易发生静脉血栓, 临床应加以防范。

【关键词】 脊柱手术; 静脉血栓; Meta 分析

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2017.10.09

中图分类号: R619 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2017)-10-0913-11

A Meta-analysis of the spontaneous incidence of venous thromboembolism after spine surgery/LIU Wenjun, HU Haiyan, LIU Yakong, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2017, 27(10): 913-923

【Abstract】 Objectives: To evaluate the related factors affecting the spontaneous incidence of venous thromboembolism after spinal surgery by Meta-analysis. **Methods:** A computer-based online search was conducted on the topic of the spontaneous incidence of venous thromboembolism after spinal surgery up to July 31, 2017 in PubMed, Web of Science, EMBASE, the Cochrane Library, Wanfang Database, CNKI and VIP databases and *spinal surgery*, *thromboembolism* as key words. The NOS scale was used to evaluate the included research. The following variables were extracted: age, sex, body mass index, surgical procedure, approach and site, duration of surgery, blood loss, hypertension, diabetes, heart disease, D-dimer level and pre-operative walking disability. Data analysis was conducted via RevMan 5.3. **Results:** A total of 22 studies which were scaled from 5 to 8 points by NOS were identified, including 2841542 patients undergoing a spinal surgery and 7557 patients who had venous thromboembolism after spinal surgery. The Meta-analysis showed that compared with the non-VTE patients after spine surgery, there were significantly higher age [WMD=6.05, 95%CI (3.62, 8.48), $P<0.0001$], more blood loss[SMD=2.22, 95%CI (1.03, 3.41), $P=0.0003$] and longer duration of surgery[WMD=59.60, 95%CI (10.27, 108.93), $P=0.02$] among the VTE patients. Male had a

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81470387)

第一作者简介: 男(1982-), 主治医师, 硕士研究生, 研究方向: 脊柱外科

电话: (0717)6488865 E-mail: 544820401@qq.com

通讯作者: 杨简 E-mail: yangjian@ctgu.edu.cn

significantly lower incidence of VTE after spine surgery[OR=0.59, 95%CI(0.38, 0.94), $P=0.03$]. Patients undergoing fusion surgery[OR=1.67, 95%CI(1.40, 1.99), $P<0.00001$], patients with a history of hypertension[OR=1.78, 95%CI(1.51, 2.10), $P<0.00001$], diabetes[OR=1.48, 95%CI(1.40, 1.57), $P<0.00001$] and preoperative walking disability[OR=4.47, 95%CI(4.47, 10.98), $P=0.001$] had a significantly higher incidence of VTE after spine surgery. However, there were no significant differences in BMI, surgical approach and site, history of heart disease and level of d-dimer($P>0.05$). **Conclusions:** Higher incidence of postoperative venous thromboembolism is closely related with elder, female, fusion surgery, long duration of surgery, more blood loss and patients with hypertension, diabetes or preoperative walking disability, these should be guard against.

[Key words] Spinal surgery; Venous thromboembolism; Meta-analysis

[Author's address] Department of Spine Surgery, First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University(Yichang Central People's Hospital), 443000, China

静脉血栓(venous thromboembolism, VTE), 包含深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary thromboembolism, PE), 是骨科手术后的常见并发症, 据报道, 其在骨科手术后的发生率为 0.3%~31%^[1,2], 其中肺栓塞可危及患者生命。对于关节外科手术后的预防静脉血栓的措施已被载入指南^[3], 但对于脊柱外科手术后是否需要抗静脉血栓干预一直存在争议, 原因主要有两个, 一是脊柱外科医生在权衡硬膜外血肿的风险和脊柱术后静脉血栓发生率这两方面进退维谷, 二是脊柱手术后血栓发生的危险因素尚不十分明确^[4]。笔者根据临床流行病学观察性研究系统评价/Meta 分析报告规范——MOOSE 的指导方针^[5]对国内外脊柱术后相关因素影响下静脉血栓发生率进行 Meta 分析, 为脊柱手术围手术期血栓的预防与管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 PubMed、Web of Science、EMBASE、the Cochrane Library 等英文数据库和万方、知网、维普等中文数据库。英文检索词为: Thrombosis、Thromboembolism、Embolism、Spine、Surgery, 均来自医学主题词列表(MeSH)。中文检索词为: 血栓、栓塞、脊柱、手术。英文数据库不限语言, 所有数据库检索年限均为建库至 2017 年 7 月 31 日。另外, 为了全面纳入文献, 手动检索了一些文献的参考文献。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 纳入的所有文献均是有关于脊柱手术后静脉血栓发生率的观察性研究。纳入的指标分别是: (1) 年龄; (2) 性别; (3) 体重指数

(BMI); (4) 高血压史; (5) 糖尿病史; (6) 心脏病史; (7) 术前 D-二聚体(D-dimer)水平; (8) 术前行走障碍史; (9) 手术方式; (10) 麻醉方式; (11) 手术部位; (12) 手术持续时间; (13) 失血量; (14) 吸烟史; (15) 饮酒史; (16) 术后感染。纳入的文献至少有上述的一个指标。

1.2.2 排除标准 (1) 综述性研究; (2) 专家意见; (3) 个案报告或病例系列报告; (4) 术前或凝血功能异常并有临床意义; (5) 术前存在静脉血栓; (6) 血液系统疾病; (7) 手术前后使用了各种血栓预防措施; (8) 与作者联系后仍然无法获取必须的资料等情况。

1.3 数据提取

由两名研究者独立进行资料提取, 包括第一作者姓名、发表年份、研究人群的国籍以及纳入标准中提及的各项纳入指标信息。如遇分歧, 通过讨论解决; 若不能解决分歧, 则征求第 3 名研究者意见解决。

1.4 文献质量评价

根据 Cochrane 协作网对观察性研究质量评价工具的推荐指南, 由两名研究者独立采用纽尔卡斯-渥太华量表(The Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[6]对纳入研究进行质量评价, 意见不一致时通过讨论解决或由第 3 名研究者协商解决。

1.5 统计学分析

采用 Cochrane 协作网提供的 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料采用比值比(OR)或相对危险度(RR)为分析统计量; 计量资料采用加权均数差(WMD)或标准化均数差(SMD)为分析统计量, 各效应量均以 95%可信区间(95%CI)表示。采用 Q 检验和 I^2 定量评价各研究间的异质性。当 $P>0.1$, $I^2\leq 50\%$ 时认为异质

性不显著,采用固定效应模型合并数据;当 $P \leq 0.1, I^2 > 50\%$ 时认为异质性显著,采用随机效应模型,并尽可能找出异质性来源,进行亚组分析。如无法找到异质性来源,则采用随机效应模型进行 Meta 分析。两组间比较取 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索条件进行系统、全面的检索,最终纳入文献 22 篇^[7-28],其中包含 20 篇回顾性研究,2 篇前瞻性研究,进入定性系统评价和定量 Meta 分析,其中包含 2841542 例脊柱术后患者,其中发生静脉血栓者 7557 例。检索流程见图 1,每篇纳入文献的具体特征见表 1。

2.2 脊柱手术后静脉血栓发生的相关因素分析

2.2.1 年龄 共 8 项研究^[15,18,20-22,24,27,28]报道了年龄与脊柱手术后静脉血栓发生率相关的情况,涉及 6766 例患者,其中 VTE (+)432 例,VTE (-)6334 例,各研究间具有统计学异质性($I^2=70\%, P=0.001$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。分析结果示:脊柱手术后 VTE (+)患者年龄均数比 VTE (-)患者年龄均数高,差异具有统计学意义 [WMD=6.05, 95% CI (3.62, 8.48), $P < 0.00001$, 图 2]。



图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of article selection

2.2.2 性别 共 10 项研究^[10,14,15,17,18,21,22,24,26,28]报道了性别与脊柱手术后静脉血栓发生率相关的情况,涉及 10905 例患者,其中 VTE (+)501 例,VTE (-)10404 例,男性 5460 例,女性 5445 例,各研究间具有统计学异质性($I^2=70\%, P=0.0005$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。分析结果示:脊柱手术后男性患者静脉血栓发生率低于女性患者,差异具有统计学意义 [OR=0.59, 95% CI (0.38,

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Characteristic of the included studies

第一作者发表年份 First author&year	研究类型 Study design	国家 Country	NOS评分 NOS score	观察组 Events	总病例数 Total
Arnold PM 2014 ^[7]	Prospective	USA	7	1	278
Browne JA 2007 ^[8]	Retro-spective	USA	5	338	197461
Ferree BA 1993 ^[9]	Retro-spective	USA	5	4	185
Ferree BA 1994 ^[10]	Retro-spective	USA	5	3	57
Glassman SD 2003 ^[11]	Retro-spective	USA	6	1	137
Golinvaux NS 2014 ^[12]	Retro-spective	USA	7	209	15480
Guzman JZ 2014 ^[13]	Retro-spective	USA	8	5835	2568994
Hohl 2015 ^[14]	Retro-spective	USA	6	51	5766
Ikeda 2016 ^[15]	Retro-spective	Japan	8	57	194
Nicol M 2009 ^[16]	Retro-spective	UK	7	3	1111
Nourian AA 2016 ^[17]	Retro-spective	Canada	8	11	204
Rojastomba F 2016 ^[18]	Retro-spective	Spain	7	6	1092
Sebastian 2016 ^[19]	Retro-spective	USA	8	513	43777
Takahashi H 2012 ^[20]	Retro-spective	Japan	7	11	1975
Tominaga 2015 ^[21]	Retro-spective	Japan	8	20	80
Wei J 2016 ^[22]	Retro-spective	PRC	7	269	2861
Yang SD 2015 ^[23]	Retro-spective	PRC	6	147	861
Yoshioka K 2015 ^[24]	Retro-spective	Japan	7	36	459
曾忠友 2003 ^[25]	Retro-spective	China	5	8	120
黄帅豪 2013 ^[26]	Prospective	China	6	1	168
邢学红 2012 ^[27]	Retro-spective	China	6	5	82
杨志华 2017 ^[28]	Retro-spective	China	6	28	200

注:Retrospective 为回顾性,Prospective 为前瞻性,观察组为发生静脉血栓的病例组

0.94), $P=0.03$, 图 3]。

2.2.3 体重指数(BMI) 共 6 项研究^[15,20-22,24,27]报道了 BMI 与脊柱手术后静脉血栓发生率相关的情况,其中,两项^[22,27]为针对中国人群的研究,四项^[15,20,21,24]为针对日本人群的研究,共涉及 5654 例患者,其中 VTE(+)398 例,VTE(-)5256 例,各研究间具有较高的统计学异质性 ($I^2=87\%$, $P<0.00001$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。分析结果示:VTE(+)患者 BMI 均数比 VTE(-)患者低,差异不具有统计学意义[WMD=-0.52,95%CI(-1.80,0.76), $P=0.43$,图 4]。由于注意到针对中国人群的研究结果与针对日本人群的研究结果方向相反,故将研究按照研究人群分亚组进行分析,结果显示:针对中国人群的研究结果间不具备统计学异质性($I^2=0$, $P=0.36$),采用固定效应模型与随机效应模型进行 Meta 分析,结果均反映在中国人群中 VTE(+)患者 BMI 均数比 VTE(-)患者高,差异具有统计学意义[WMD=0.75,95%CI(0.31,1.18), $P=0.0007$,图 4];在日本人群中 VTE(+)患者 BMI 均数比 VTE(-)患者低,差异具有统计学意义[WMD=-1.33,95%CI(-2.47,-0.18), $P=0.02$,图 4]。

2.2.4 手术方式 共 6 项研究^[9,14,16,19,24,25]报道了手术方式与脊柱手术后静脉血栓发生率相关情况,涉及 49353 例患者,其中脊柱融合术患者 17327 例,非融合术患者 32026 例,VTE(+)541 例,VTE(-)48812 例,各研究间不具备统计学异质性($I^2=31\%$, $P=0.20$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。分析结果示:脊柱融合术患者 VTE 发生率比非融合术患者高,差异具有统计学意义[OR=1.67,95%CI(1.40,1.99), $P<0.00001$,图 5]。

2.2.5 手术入路 共 3 项研究^[26-28]报道了手术入路与脊柱手术后静脉血栓发生率相关情况,涉及 550 例患者,其中后路手术 318 例,前/后联合入路手术 132 例,VTE(+)34 例,VTE(-)516 例,各研究间不具备统计学异质性($I^2=0$, $P=0.51$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。分析结果示:单纯后路手术患者 VTE 发生率比前/后联合入路患者低,差异不具备统计学意义[OR=0.68,95%CI(0.32,1.42), $P=0.30$,图 6]。

2.2.6 手术部位 共 4 项研究^[18,21,26,28]报道了手术部位与脊柱手术后静脉血栓发生率相关情况,涉及 1582 例患者,其中颈椎手术 275 例,胸腰椎

手术 1307 例,VTE(+)69 例,VTE(-)1513 例,各研究间不具备统计学异质性($I^2=0$, $P=0.60$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。分析结果示:颈椎手术患者 VTE 发生率比胸腰椎手术患者低,差异不具备统计学意义[OR=0.92,95%CI(0.49,1.72), $P=0.80$,图 7]。

2.2.7 手术持续时间 共有 9 项研究^[15,18-21,24,26-28]报道了手术持续时间与脊柱手术后静脉血栓发生率相关情况,涉及 47845 例患者,其中 VTE(+)617 例,VTE(-)47228 例,各研究间具备统计学异质性($I^2=98\%$, $P<0.00001$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。分析结果示:脊柱手术后 VTE(+)患者手术持续时间的均数比 VTE(-)高,差异具有统计学意义[WMD=59.60,95%CI(10.27,108.93), $P=0.02$,图 8]。

2.2.8 失血量 共有 7 项研究^[15,20,21,24,26-28]报道了失血量与脊柱手术后血栓发生率相关情况,涉及 3158 例患者,其中 VTE(+)158 例,VTE(-)3000 例,各研究间具备统计学异质性($I^2=97\%$, $P<0.00001$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。由于各研究间出血量均数相差较大,故采用 SMD 为统计量,分析结果示:脊柱手术后 VTE(+)患者失血量的均数比 VTE(-)高,差异具有统计学意义[SMD=2.22,95%CI(1.03,3.41), $P=0.0003$,图 9]。

2.2.9 高血压 共 4 项研究^[18,19,21,23]报道了高血压与脊柱手术后静脉血栓发生率相关情况,涉及 46734 例患者,其中高血压患者 22334 例,非高血压患者 23400 例,VTE(+)713 例,VTE(-)46021 例,各研究间不具备统计学异质性($I^2=48\%$, $P=0.12$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。分析结果示:高血压患者脊柱手术后 VTE 发生率比非高血压患者高,差异具有统计学意义[OR=1.78,95%CI(1.51,2.10), $P<0.00001$,图 10]。

2.2.10 糖尿病 共 9 项研究^[7,8,11-13,19,21-23]报道了糖尿病与脊柱手术后静脉血栓发生率相关情况,涉及 2829982 例患者,其中糖尿病 439967 例,非糖尿病 2390015 例,VTE(+)7170 例,VTE(-)2822812 例,各研究间不具备统计学异质性($I^2=0$, $P=0.51$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。分析结果示:糖尿病患者脊柱手术后 VTE 发生率比非糖尿病患者高,差异具有统计学意义[OR=1.48,95%CI(1.40,1.57), $P<0.00001$,图 11]。

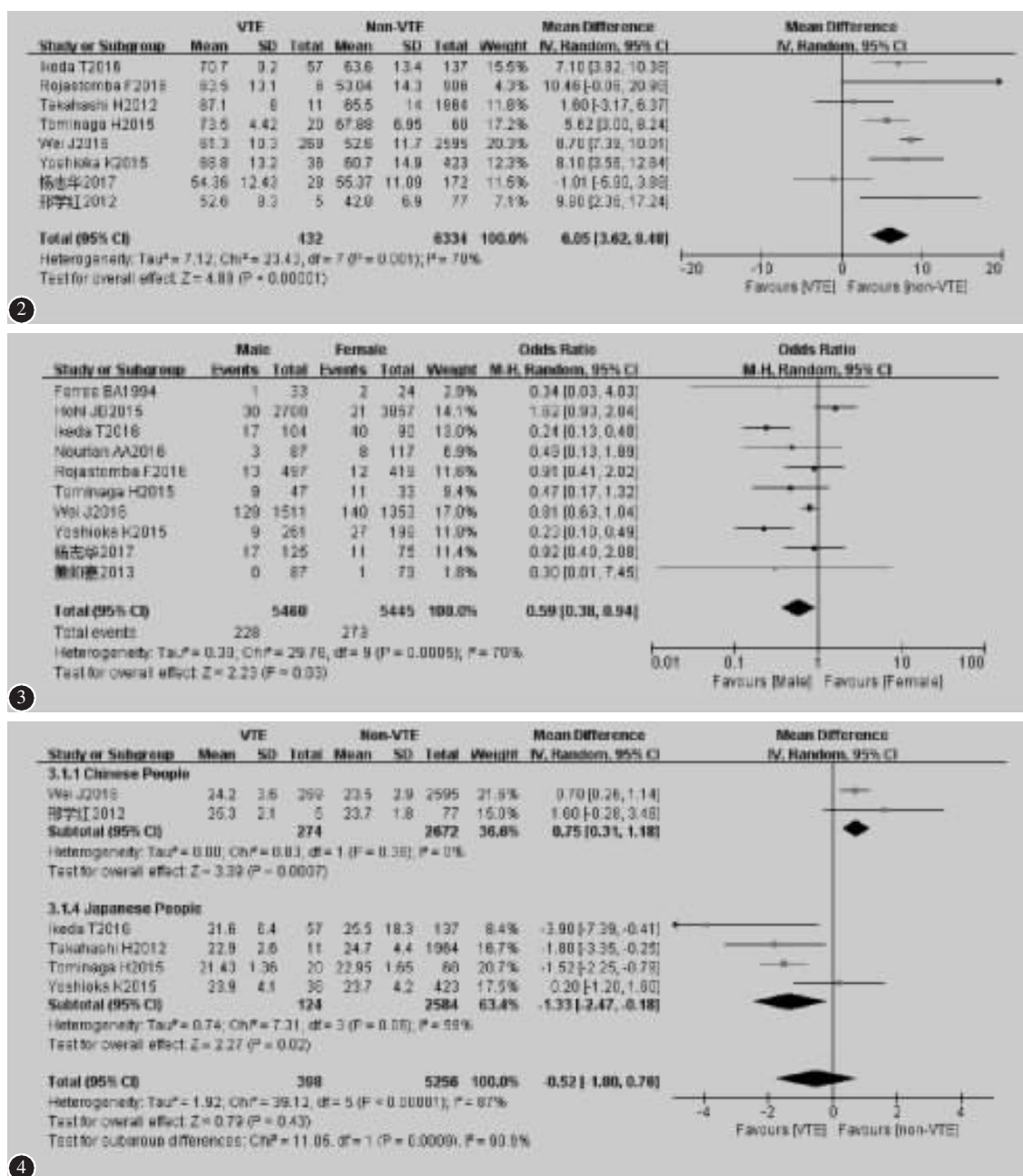


图 2 年龄与脊柱手术后静脉血栓发生率的森林图 图 3 性别与脊柱手术后静脉血栓发生率的森林图 图 4 体重指数与脊柱手术后静脉血栓发生率的森林图

Figure 2 Age and the incidence of venous thromboembolism after spine surgery **Figure 3** Sex and the incidence of venous thromboembolism after spine surgery **Figure 4** BMI and the incidence of venous thromboembolism after spine surgery

2.2.11 心脏病 共 2 项研究^[22,23]报道了心脏病与脊柱手术后 VTE 发生率相关情况, 涉及 3725 例患者, 其中心脏病 1205 例, 非心脏病 2520 例, VTE(+)310 例, VTE(-)3415 例, 各研究间不具备统计学异质性 ($P=0$, $P=0.92$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。分析结果显示: 心脏病患者脊柱

手术后 VTE 发生率比非心脏病患者高, 差异不具有统计学意义 [$OR=1.04$, 95%CI (0.81, 1.34), $P=0.74$, 图 12]。

2.2.12 术前 D-二聚体 共有 4 项研究^[15,20,21,28]报道了术前 D-二聚体水平与脊柱手术后 VTE 发生率相关情况, 涉及 2449 例患者, 其中 VTE(+)116

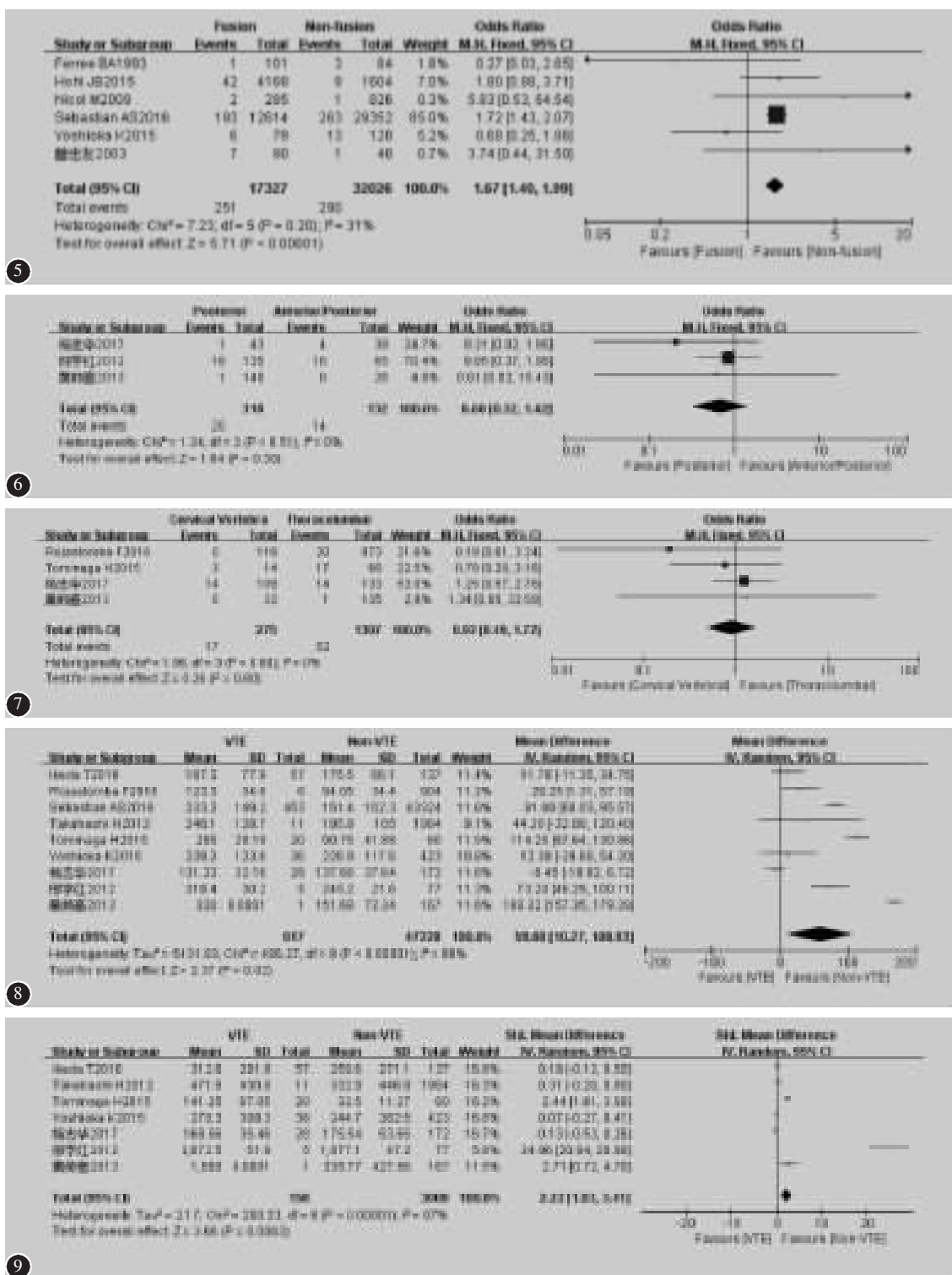


图5 手术方式与脊柱手术后静脉血栓发生率的森林图 图6 手术入路与脊柱手术后静脉血栓发生率的森林图 图7 手术部位与脊柱手术后静脉血栓发生率的森林图 图8 手术持续时间与脊柱手术后静脉血栓发生率的森林图 图9 出血量与脊柱手术后静脉血栓发生率的森林图

Figure 5 Procedure and the incidence of venous thromboembolism after spine surgery **Figure 6** Surgical approach and the incidence of venous thromboembolism after spine surgery **Figure 7** Surgical site and the incidence of venous thromboembolism after spine surgery **Figure 8** Surgical duration and the incidence of venous thromboembolism after spine surgery **Figure 9** Loss of blood and the incidence of venous thromboembolism after spine surgery

例, VTE(-) 2333 例, 各研究间具备统计学异质性 ($P=82\%$, $P=0.0007$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。分析结果显示: 脊柱手术后 VTE(+) 患者术前 D 二聚体水平的均数 ($\mu\text{g/ml}$) 比 VTE(-) 患者高, 差异不具有统计学意义 [$WMD=0.15$, $95\%CI(-0.17, 0.47)$, $P=0.35$, 图 13]。

2.2.13 术前行走功能障碍 共有 2 项研究^[21, 24]报道了术前行走功能障碍与脊柱术后 VTE 发生率相关情况, 涉及 539 例患者, 其中行走功能障碍者 27 例, 非行走功能障碍者 512 例, VTE (+) 64 例, VTE(-) 475 例, 各研究间不具备统计学异质性, 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。分析结果显示: 术前行走功能障碍者在脊柱手术后发生 VTE 的风险比非行走障碍者高, 差异具有统计学意义 [$OR=4.47$, $95\%CI(1.82, 10.98)$, $P=0.001$, 图 14]。

2.3 敏感性分析

对以上各种因素影响脊柱手术后静脉血栓发生率进行逐一排除纳入文献, 除手术方式影响中剔除 Sebastian AS2016^[19]导致变为 $OR=1.39$ [$95\%CI(0.84, 2.29)$, $P=0.20$], 差异无统计学意义以及手术持续时间中分别剔除 Sebastian AS2016^[19]和 Tominaga H2015^[21]导致结果分别变为 $SMD=56.52$ [$95\%CI(-3.00, 116.03)$, $P=0.06$], 差异无统计学意义和 $SMD=52.40$ [$95\%CI(-4.13, 108.93)$, $P=0.07$], 差异无统计学意义之外, 并未发现其他结果有较大变化。

3 讨论

脊柱手术后的并发症给患者带来了生理、心理、经济和社会等多重负担, 其中硬膜外血肿和静脉血栓这两种事件极大地削弱了手术效果, 最为困扰脊柱外科医生。伤口深部的硬膜外血肿可压迫脊髓神经根, 出现严重的神经功能并发症, 而静脉栓塞严重者可迅速导致患者死亡。尽管存在药物预防静脉血栓的有效措施, 但是临床上出于对硬膜外血肿形成的忌惮, 对脊柱手术后静脉血栓的预防和管理远不及关节手术后^[29]。然而, 众多研究表明, 致死性 PE 导致的不良后果和医疗风险远高于硬膜外血肿, 如果疏于对患者静脉血栓的预防和管理, 患者的生命将受到可预防性 PE 的致命性威胁^[29-32]。囿于研究设计、样本量、研究对象的纳入和排除标准、随访时间、结局指标的

测量等众多因素, 脊柱手术后静脉血栓发生率呈现出 0.3%~31% 这样不同的数量级, 说明脊柱手术后静脉血栓发生率尚未能形成共识^[33-36]。此外, 现有的系统评价结果也不尽相同^[36, 37]。因此, 通过系统综述/Meta 分析, 严格按照纳入和排除标准, 对包括新近发表的研究进行较为全面定性评价和定量综合, 探究脊柱手术后血栓发生的危险因素是十分必要的。

3.1 本研究的主要发现

通过 Meta 分析发现, 人口学方面, 年龄(高)、性别(女性); 手术方面, 手术方式(融合术较之非融合术)、失血量(大)、手术时间(长); 既往史方面, 高血压(+)、糖尿病(+)、术前行走障碍(+), 是脊柱手术后血栓发生的危险因素。

脊柱手术本身存在以下因素与血栓的形成紧密相关: (1) 手术带来的创伤、失血和输血, 损伤血管内膜, 使机体处于血液高凝状态; (2) 术中长时间卧姿对于静脉系统的压迫, 如下腔静脉、髂静脉和股静脉; (3) 金属和其他人工材料的植入, 如椎弓根螺钉系统、骨水泥和人工骨等; (4) 麻醉, 特别是全麻, 对下肢血流量影响较大; (5) 脊柱创伤或合并脊髓神经根损伤, 同时存在下肢瘫痪, 下肢失去肌肉泵作用和血管舒缩反射; (6) 围手术期体液平衡改变、电解质紊乱、内环境波动; (7) 术后长时间卧床或制动^[29]。而这些与静脉血栓形成所包含的三个病理因素——血管壁损伤、血流缓慢、血液高凝状态均呈现出不同程度的相关性, 其中任何一个因素的启动都有可能会导致血栓形成^[25, 38, 39]。以糖尿病为例, 血液中高浓度的葡萄糖易导致血管内皮损伤, 增加血液凝固的风险^[40], 林乔等^[41]的 Meta 分析研究表明, 糖尿病患者脊柱手术后更容易发生静脉血栓 [$OR=1.49$, $95\%CI(1.40, 1.58)$, $P<0.0001$], 本研究结论与之相似。

已发表的系统评价和 Meta 分析中不乏对脊柱手术后静脉血栓发生率的研究, 但结论不尽相同。将本研究结果与 Wang 等^[37]的研究进行对比, 发现在高血压(+)、糖尿病(+)、术前行走障碍(+)、手术方式(融合术)这四方面与 Wang 等^[37]结论一致, 而在年龄(高)、性别(女性)、失血量(大)、手术时间(长)方面, 本研究与 Wang 等^[37]的研究存在分歧, 本研究认为这些因素导致的脊柱手术后静脉血栓发生率的差异具有统计学意义。差异产生的原因在于: 关于年龄对静脉血栓发生率的

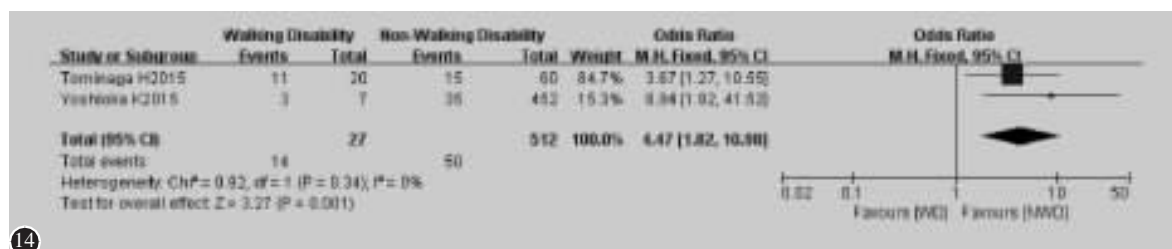
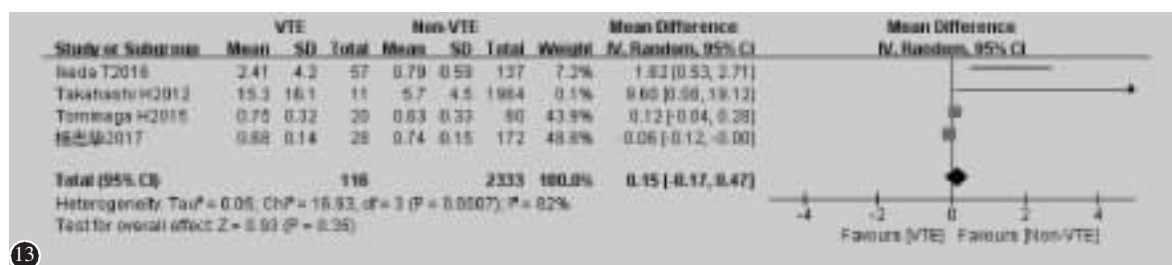
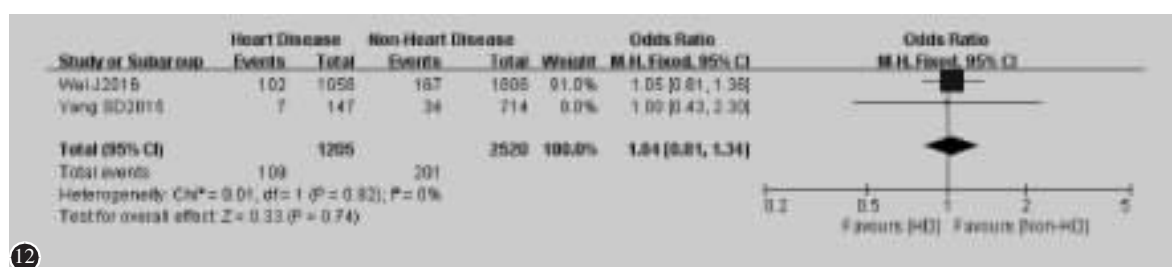
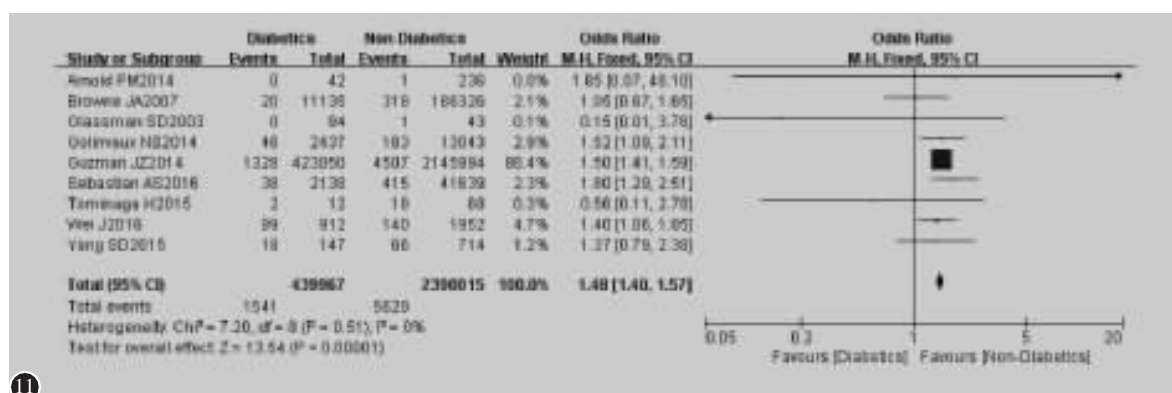
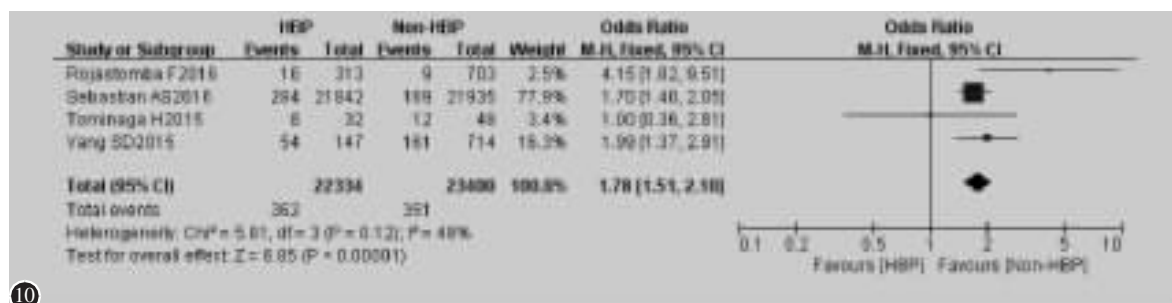


图 10 高血压与脊柱手术后静脉血栓发生率森林图 图 11 糖尿病与脊柱手术后静脉血栓发生率森林图 图 12 心脏病与脊柱手术后静脉血栓发生率森林图 图 13 D-二聚体水平与脊柱手术后静脉血栓发生率森林图 图 14 术前行走障碍与脊柱手术后静脉血栓发生率森林图

Figure 10 Hypertension and the incidence of venous thromboembolism after spine surgery **Figure 11** Diabetes and the incidence of venous thromboembolism after spine surgery **Figure 12** Heart disease and the incidence of venous thromboembolism after spine surgery **Figure 13** Level of D-dimer and the incidence of venous thromboembolism after spine surgery **Figure 14** Walking disability and the incidence of venous thromboembolism after spine surgery

影响,本研究纳入了新发表的五项研究^[15,18,21,22,28],补充了研究结果,增大了样本量,结果提示年龄可能是脊柱手术后血栓发生的危险因素之一。这与 Monti 等^[42]和 Linnemann 等^[43]的研究结论一致,认为在评估血栓发生风险时,需将年龄分层的特异性考虑进去。关于性别对静脉血栓发生率的影响,本研究剔除了其中的病例对照研究(研究者认为其对照的选择缺乏代表性)和采取了预防措施的研究,又纳入了新近发表的 3 项研究^[17,18,28],结果提示性别也有可能是脊柱手术后血栓发生的危险因素,但相关研究^[44-46]中对性别(以男性为例)是血栓发生的危险因素还是保护因素尚未能达成一致。关于失血量对静脉血栓发生率的影响,本研究在 Wang 等^[37]基础上,又纳入了 5 项研究^[15,21,26-28],但纳入的研究存在较大的异质性,在失血量方面差异较大,故本研究采用了 SMD 作为统计量,异质性的产生可能与手术方式、融合的节段数量有关。关于手术时间对静脉血栓发生率的影响,本研究在其基础上纳入了 7 项研究^[15,18,19,24,26-28],增大了样本量和统计精确度,然而,纳入研究的异质性较大,其原因也可能与手术方式、出血量等因素有关。在脊柱手术中,手术方式的选择取决于患者病情和个人意愿,以及医生循证决策,其直接影响着手术时间和出血量,同时,术中出血导致的止血过程,一定程度上也延长了手术时间。

通过对 BMI 与脊柱手术后静脉血栓发生率的分析发现,纳入的 6 项研究^[15,20-22,24,27]异质性较高($I^2=87\%$, $P<0.00001$)且差异不具备统计学意义[WMD=-0.52, 95% CI (-1.80, 0.76), $P=0.43$],按照研究人群分亚组进行分析探究异质性来源,亚组分析后各亚组的异质性明显减低,提示人群可能是造成组间异质性较大的原因。至于 BMI 差值的均数在亚洲人群不同国度间呈现的相反方向(中国 WMD=0.75, 而日本 WMD=-1.33),提示 BMI 可能不是脊柱手术后静脉血栓发生的直接因素,而是间接作用于术后血栓的形成,比如,以血管弹性、血液粘稠度和血管壁的破坏程度为中间因素。

本研究还发现,术后 VTE(+)组与 VTE(-)在术前 D-二聚体水平上的差异无统计学意义,这与 Wei 等^[22]、熊伟等^[47]的研究一致。提示现有资料尚不足以证实术前 D-二聚体水平的差异对脊柱手术后静脉血栓发生率的影响有统计学意义,需进行大样本多中心的研究,同时,关注术后 D-二聚

体水平的动态变化对血栓发生的影响^[48]。

3.2 异质性的来源分析及本研究的局限性

本研究中,对年龄、性别、BMI、手术持续时间和失血量进行 Meta 分析时发现存在较大的异质性,研究者认为,当异质性较小或无异质性时进行分析性 Meta 分析,可提高效应的估计或检验一种假设,而当异质性较大时则重点在于解释效应量间的变异,探索研究间的不同特征(探索性 Meta 分析)^[49]。一般来讲,异质性来源有方法学异质性、临床异质性和统计学异质性。本研究纳入的文献多为回顾性研究,通过 NOS 评分,部分文献评分不高,偏倚的来源可能有以下几方面:(1)调查偏倚,对静脉血栓组患者和非静脉血栓组者的调查方法可能不一致造成的系统误差,这种偏倚既可以来自于被调查者,也可以来自于调查者本身,如询问病史时的对患者相关病史的关切程度不同;(2)失访偏倚,部分研究未对随访和失访情况进行描述;(3)测量偏倚,对于研究的主要结局——静脉血栓发生的诊断标准未指明,不同研究间的诊断缺乏统一缺乏标准;此外,对于主要结局可能的危险因素的诊断标准未指明,如对高血压、糖尿病、心脏病、术前行走功能障碍的诊断标准等。纳入的研究进行 Meta 分析时异质性较大,这些导致偏倚的因素在一定程度上可以对其进行方法学异质性和临床异质性方面的解释。临床异质性方面,纳入的研究对象有无进行其他可介导或阻断静脉血栓形成的所包含的三个病理生理因素——血管壁损伤、血流缓慢、血液高凝状态其中一个或多个的措施,如口服维生素 E、避孕药、阿司匹林等^[50-52]或进行术后功能锻炼、术后制动等,这些措施并未被研究者详实记录和分析,其存在可能导致纳入人群出现特征上的差异,从而夸大或缩小了部分危险因素(如年龄、性别)对静脉血栓的影响作用,出现临床异质性。另外,不同手术者手术技能、熟练程度不同以及患者疾病严重程度不同,可能导致手术持续时间和失血量出现较大的差异,这些亦能导致临床异质性。在不同研究间这些因素的分布不均衡,导致不同研究结果间出现统计学异质性。这些异质性由于未能从纳入研究中获得充足的相关信息,而未能进行亚组分析探究和证实其异质性的来源。

3.3 对未来研究的启示

虽然经 Meta 分析结果进一步指示了部分危

险因素,但是目前尚无明确证据证实这些因素为脊柱手术后血栓发生的直接危险因素和独立危险因素,如糖尿病可能通过其介导的血管内皮损伤增加静脉血栓的发生(间接危险因素),严重心功能不全导致的活动受限可能增加患者的卧床时间而导致下肢静脉瘀滞等(非独立危险因素),这些因素尚需设计严谨的大规模多中心的前瞻性研究对脊柱手术后静脉血栓发生率进行进一步研究。尽管如此,本研究揭示了脊柱手术后静脉血栓发生的危险因素,须引起脊柱外科医生对围手术期静脉血栓这一并发症的关注,为筛查和观察致命性静脉血栓提供一定的参考。至于如何对脊柱手术后静脉血栓的形成进行防治及防治效果如何,尚需要基于高质量原始研究的系统评价和 Meta 分析来进一步证实。

4 参考文献

1. Glatzbecker MP, Bono CM, Wood KB, et al. Thromboembolic disease in spinal surgery: a systematic review[J]. *Spine*, 2009, 34(3): 291-303.
2. Oda T, Fuji T, Kato Y, et al. Deep venous thrombosis after posterior spinal surgery[J]. *Spine*, 2000, 25(22): 2962-2967.
3. Johanson NA, Lachiewicz PF, Lieberman JR, et al. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2009, 17(3): 183-196.
4. Cheng JS, Arnold PM, Anderson PA, et al. Anticoagulation risk in spine surgery[J]. *Spine*, 2010, 35(9 Suppl): S117-124.
5. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group[J]. *J Amer Med Assoc*, 2000, 283(15): 2008-2012.
6. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
7. Arnold PM, Fehlings MG, Kopjar B, et al. Mild diabetes is not a contraindication for surgical decompression in cervical spondylotic myelopathy: results of the AOSpine North America multicenter prospective study (CSM)[J]. *Spine J*, 2014, 14(1): 65-72.
8. Browne JA, Cook C, Pietrobon R, et al. Diabetes and early postoperative outcomes following lumbar fusion[J]. *Spine*, 2007, 32(20): 2214-2219.
9. Ferree BA, Wright AM. Deep venous thrombosis following posterior lumbar spinal surgery[J]. *Spine*, 1993, 18(8): 1079-1082.
10. Ferree BA. Deep venous thrombosis following lumbar laminotomy and laminectomy[J]. *Orthopedics*, 1994, 17(1): 35-38.
11. Glassman SD, Alegre G, Carreon L, et al. Perioperative complications of lumbar instrumentation and fusion in patients with diabetes mellitus[J]. *Spine J*, 2003, 3(6): 496-501.
12. Golinvaux NS, Varthi AG, Bohl DD, et al. Complication rates following elective lumbar fusion in patients with diabetes: insulin dependence makes the difference[J]. *Spine*, 2014, 39(21): 1809-1816.
13. Guzman JZ, Iatridis JC, Skovrlj B, et al. Outcomes and complications of diabetes mellitus on patients undergoing degenerative lumbar spine surgery[J]. *Spine*, 2014, 39(19): 1596-1604.
14. Hohl JB, Lee JY, Rayappa SP, et al. Prevalence of venous thromboembolic events after elective major thoracolumbar degenerative spine surgery[J]. *J Spinal Disord Tech*, 2015, 28(5): E310-E315.
15. Ikeda T, Miyamoto H, Hashimoto K, et al. Predictable factors of deep venous thrombosis in patients undergoing spine surgery[J]. *J Orthop Sci*, 2016, 22(2): 197-200.
16. Nicol M, Sun Y, Craig N, et al. Incidence of thromboembolic complications in lumbar spinal surgery in 1,111 patients [J]. *Eur Spine J*, 2009, 18(10): 1548-1552.
17. Nourian AA, Cunningham CM, Bagheri A, et al. Effect of anatomic variability and level of approach on perioperative vascular complications with anterior lumbar interbody fusion [J]. *Spine*, 2016, 41(2): E73-E77.
18. Rojastomba F, Gormaztalavera I, Menéndezquintanilla I E, et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolism in major spinal surgery with no chemical or mechanical prophylaxis[J]. *Span J Orthop Surg and Traumatol*, 2016, 60(2): 133-140.
19. Sebastian AS, Currier BL, Kakar S, et al. Risk factors for venous thromboembolism following thoracolumbar surgery: analysis of 43,777 patients from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program 2005 to 2012[J]. *Global Spine J*, 2016, 6(8): 738-743.
20. Takahashi H, Yokoyama Y, Iida Y, et al. Incidence of venous thromboembolism after spine surgery[J]. *J Orthop Sci*, 2012, 17(2): 114-117.
21. Tominaga H, Setoguchi T, Tanabe F, et al. Risk factors for venous thromboembolism after spine surgery [J]. *Medicine*, 2015, 94(5): e466.
22. Wei J, Li W, Pei Y, et al. Clinical analysis of preoperative risk factors for the incidence of deep venous thromboembolism in patients undergoing posterior lumbar interbody fusion[J]. *J Orthop Surg Res*, 2016, 11(1): 68.
23. Yang SD, Liu H, Sun YP, et al. Prevalence and risk factors of deep vein thrombosis in patients after spine surgery: a retrospective case-cohort study[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11834.
24. Yoshioka K, Murakami H, Demura S, et al. Prevalence and

- risk factors for development of venous thromboembolism after degenerative spinal surgery[J]. *Spine*, 2015, 40(5): E301–E306.
25. 曾忠友, 金才益, 裴斐, 等. 脊柱手术下肢深静脉血栓形成的临床研究[J]. *骨与关节损伤杂志*, 2003, 18(6): 418–419.
 26. 黄帅豪, 郑秋坚. 脊柱外科手术后静脉血栓栓塞症自然发生率的临床研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(8): 3315–3319.
 27. 邢学红, 罗海茂, 唐忠秋. 不同手术方式对脊柱手术后肺栓塞发生的影响[J]. *西南国防医药*, 2012, 22(12): 1300–1302.
 28. 杨志华, 李青, 冯健, 等. 脊柱退行性变患者围手术期 D-二聚体的变化及其对深静脉血栓栓塞症的预测价值[J]. *中华全科医学*, 2017, 15(4): 583–585.
 29. Piper K, Algattas H, DeAndrea-Lazarus IA, et al. Risk factors associated with venous thromboembolism in patients undergoing spine surgery[J]. *J Neurosurg Spine*, 2017, 26(1): 90–96.
 30. Raslan AM, Fields JD, Bhardwaj A. Prophylaxis for venous thromboembolism in neurocritical care: a critical appraisal [J]. *Neurocrit Care*, 2010, 12(2): 297–309.
 31. Nieto JA, Camara T, Gonzalez-Higueras E, et al. Clinical outcome of patients with major bleeding after venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry [J]. *Thromb Haemostasis*, 2008, 100(5): 789–796.
 32. Nieto JA, Bruscas MJ, Ruiz-Ribo D, et al. Acute venous thromboembolism in patients with recent major bleeding. The influence of the site of bleeding and the time elapsed on outcome[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(11): 2367–2372.
 33. Giorgi PM, Donadini MP, Dentali F, et al. The short- and long-term risk of venous thromboembolism in patients with acute spinal cord injury: a prospective cohort study [J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(1): 34–38.
 34. Dazley JM, Wain R, Vellinga RM, et al. Prophylactic inferior vena cava filters prevent pulmonary embolisms in high-risk patients undergoing major spinal surgery [J]. *J Spinal Disord Tech*, 2012, 25(4): 190–195.
 35. Fang MC, Maselli J, Lurie JD, et al. Use and outcomes of venous thromboembolism prophylaxis after spinal fusion surgery[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(7): 1318–1325.
 36. Glotzbecker MP, Bono CM, Wood KB, et al. Thromboembolic disease in spinal surgery: a systematic review [J]. *Spine*, 2009, 34(3): 291–303.
 37. Wang T, Yang SD, Huang WZ, et al. Factors predicting venous thromboembolism after spine surgery [J]. *Medicine*, 2016, 95(52): e5776.
 38. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. *Chest*, 2008, 133(6 Suppl): 381S–453S.
 39. Geerts W, Ray JG, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism[J]. *Chest*, 2005, 128(5): 3775–3776.
 40. Jones EW, Mitchell JR. Venous thrombosis in diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 1983, 25(6): 502–505.
 41. 林乔, 李兆伟, 钱选昆, 等. 糖尿病与脊柱手术并发症: 对比或控制性研究的 Mela 分析[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(53): 8685–8692.
 42. Monti M, Vincentelli GM, Murdolo G, et al. Venous thromboembolism in critically ill patients: analysis of the main age-related risk factors and definition of specific scores [J]. *Recenti Progressi in Medicina*, 2016, 107(9): 480–484.
 43. Linnemann B, Weingarz L, Schindewolf M, et al. Prevalence of established risk factors for venous thromboembolism according to age [J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2014, 2(2): 131–139.
 44. Marshall AL, Bartley AC, Ashrani AA, et al. Sex-based disparities in venous thromboembolism outcomes: a National Inpatient Sample (NIS)-based analysis[J]. *Vasc Med*, 2017, 22(2): 121–127.
 45. Mansour S, Alotaibi G, Wu C, et al. Sex disparities in hospitalization and mortality rates for venous thromboembolism [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 44(2): 197–202.
 46. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Female sex as a risk factor for thromboembolism and death in patients with incident atrial fibrillation: the prospective Danish Diet, Cancer and Health study[J]. *Thromb Haemostasis*, 2014, 112(4): 789–795.
 47. 熊伟, 吴九平, 张郡, 等. 脊柱围手术期 D-二聚体浓度变化规律以及与深静脉血栓形成的关系 [J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(1): 113–114.
 48. 吴昊, 汪永新, 李全才, 等. D-二聚体动态监测对预测神经脊柱修复术后下肢深静脉血栓形成的意义[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(26): 3863–3869.
 49. 王丹, 翟俊霞, 牟振云, 等. Meta 分析中的异质性及其处理方法[J]. *中国循证医学杂志*, 2009, 9(10): 1115–1118.
 50. Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ, et al. Effects of random allocation to vitamin E supplementation on the occurrence of venous thromboembolism: report from the Women's Health Study[J]. *Circulation*, 2007, 116(13): 1497–1503.
 51. Violi F, Pignatelli P. Letter by Violi and Pignatelli regarding article, "Effects of random allocation to vitamin E supplementation on the occurrence of venous thromboembolism: report from the Women's Health Study"[J]. *Circulation*, 2008, 117(15): e312, e313.
 52. Phang M, Lazarus S, Wood LG, et al. Diet and thrombosis risk: nutrients for prevention of thrombotic disease[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2011, 37(3): 199–208.

(收稿日期: 2017-08-14 末次修回日期: 2017-09-14)

(英文编审 郑国权/贾丹彤)

(本文编辑 彭向峰)