

急性脑卒中住院患者深静脉血栓形成危险因素分析

孙葵葵 王辰 庞宝森 杨媛华 何文 陈天凤 赵奇煌 张健

【摘要】 目的 前瞻性病例对照研究分析急性脑卒中住院患者深静脉血栓形成(DVT)的危险因素。方法 连续调查了2001年12月至2002年12月收住北京朝阳医院神经内科及神经外科的脑卒中患者,经CT或MRI检查证实符合脑卒中诊断,共计488例;调查步骤:(1)在入院次日清晨空腹抽每位入选患者血,进行D-二聚体(D-dimer)、血栓调节蛋白(TM)和抗凝血酶-Ⅲ(AT-Ⅲ)检测;(2)于发病7~10天行双下肢血管超声检查,在超声检查当日或次日复查D-dimer和AT-Ⅲ;(3)高度可疑DVT的患者一周后重复超声检查;(4)研究结束前记录脑卒中的治疗情况。通过比较脑卒中并发DVT与脑卒中无DVT的患者,筛选脑卒中发生DVT的危险因素。结果 脑卒中患者DVT的发生率为21.7%;多因素logistic分析显示,年龄(≥ 65 岁)(OR = 1.655, 95% CI: 1.005~2.725)、女性(OR = 1.993, 95% CI: 1.221~3.253)、卧床(OR = 3.275, 95% CI: 1.653~6.486)和DVT危险性评分 ≥ 2 (OR = 5.019, 95% CI: 2.685~9.381)是总体脑卒中患者DVT的独立危险因素;女性(OR = 2.828, 95% CI: 1.242~6.438)、白细胞计数 $> 10.0 \times 10^9/L$ (OR = 2.032, 95% CI: 0.897~4.602)和DVT危险性评分 ≥ 2 (OR = 8.809, 95% CI: 3.081~25.188)是出血性脑卒中患者DVT的独立危险因素;年龄(≥ 65 岁)(OR = 2.167, 95% CI: 1.072~4.381)、卧床(OR = 3.008, 95% CI: 1.435~6.307)和DVT危险性评分 ≥ 2 (OR = 2.600, 95% CI: 1.077~6.278)是缺血性脑卒中患者DVT的独立危险因素。结论 急性脑卒中住院患者是DVT的高危人群,DVT的独立危险因素是,年龄(≥ 65 岁)、卧床、女性和DVT危险性评分 ≥ 2 ,对该类人群进行DVT监测和预防干预是十分必要的。

【关键词】 脑卒中;深静脉血栓形成;危险因素

Study on the risk factors of deep venous thrombosis in acute hospitalized stroke patients SUN Kui-kui, WANG Chen, PANG Bao-sen, YANG Yuan-hua, HE Wen, CHEN Tian-feng, ZHAO Qi-huang, ZHANG Jian. Beijing Institute of Respiratory Medicine, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital University of Medical Sciences, Beijing 100020, China

Corresponding author: SUN Kui-kui. 100050 Beijing, Tiantan Hospital to Capital University of Medical Sciences

【Abstract】 Objective To identify the risk factors of deep venous thrombosis(DVT) in hospitalized patients with acute stroke, under a perspective case-control study. **Methods** 488 cases with stroke, identified by CT or MRI and admitted to the department of neurology and neurosurgery in Beijing Chaoyang Hospital between December 2001 and December 2002 were consecutively studied. There were 328 male and 160 female patients(95.5% Hans) with a mean age of 65 ± 11 years, ranging 22-93 years. The procedure of study would include: (1) General condition, possible risk factors, symptoms of DVT physical check-up to every eligible patient on first day of admission but the plasma concentrations of D-dimer (ELISA), thrombomodulin, antithrombin-Ⅲ and blood routine examination were measured on the next morning. (2) The ultrasonography(US) was used for detecting both lower extremities at 7-10 days after the onset of stroke, and D-dimer and AT-Ⅲ tests were repeated on the same or next day that the US was taken. (3) The ultrasound examination was repeated after a week in patients with high suspicion of DVT. (4) The therapy of stroke was recorded before the end of the study. Data of stroke patients with DVT was compared with those without DVT to identify the DVT risk factors. The effect of each variable on DVT was assessed by logistic regression analysis. **Results** The prevalence of DVT was 21.7% among the patients. In

基金项目:国家“十五”科技攻关课题基金资助项目(2001BA703B15)

作者单位:100020 北京,首都医科大学附属北京朝阳医院北京呼吸疾病研究所

第一作者现工作单位:100050 北京,首都医科大学附属北京天坛医院呼吸内科

multivariate analysis, age \geq 65 years old($OR = 1.655, 95\% CI: 1.005-2.725$), being male($OR = 1.993, 95\% CI: 1.221-3.253$), bedridden($OR = 3.275, 95\% CI: 1.653-6.486$) and DVT assessment scores \geq 2 ($OR = 5.019, 95\% CI: 2.685-9.381$) were independently associated with DVT in all the stroke patients. Being male($OR = 2.828, 95\% CI: 1.242-6.438$), white blood cell count $> 10.0 \times 10^9/L$ ($OR = 2.032, 95\% CI: 0.897-4.602$) and DVT assessment scores \geq 2 ($OR = 8.809, 95\% CI: 3.081-25.188$) were the independent risk factors of DVT in hemorrhagic stroke group. Age \geq 65 years old($OR = 2.167, 95\% CI: 1.072-4.381$), bedridden($OR = 3.008, 95\% CI: 1.435-6.307$) and DVT assessment scores \geq 2 ($OR = 2.600, 95\% CI: 1.077-6.278$) were the independent risk factors of DVT in ischemic stroke group.

Conclusion Patients hospitalized with acute stroke were under high risk of DVT. Data suggested that old age, female, bedridden and high DVT assessment scores \geq 2 were independent risk factors for DVT in acute stroke patients that called for supervision and prophylaxis on DVT.

【Key words】 Stroke; Deep venous thrombosis; Risk factor

脑卒中患者是深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)的高危人群,如果不给予任何干预措施,30%~40%的脑卒中患者会发生DVT;严重偏瘫的患者发生率可高达60%~75%^[1],而50%~60%的DVT患者会并发肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE),后者导致的死亡占脑卒中急性期死亡原因的25%^[2]。对脑卒中患者进行预防干预在国外已成为常规,临床实验证实可有效地降低DVT-PTE的发生率。DVT与脑卒中患者住院时间延长和病死率增加直接相关。因此,我们对这一高危人群进行了DVT发生率及危险因素的调查,为制订合理的诊断和预防策略提供依据。

对象与方法

1. 研究对象:采用前瞻性研究方法,连续选择2001年12月至2002年12月收入北京朝阳医院神经内科和神经外科的急性脑卒中住院患者。入选标准:所有入选的脑卒中患者均符合“第四届全国脑血管疾病会议”修订的脑血管病诊断标准^[3],并经CT或MRI证实。排除标准:拒绝参加本项研究者、研究中途自动出院者或非PTE导致死亡者、病情危重的患者、由于各种原因造成主要观察指标(如超声检查)不全者;将发生DVT(慢性DVT除外)的脑卒中患者作为血栓组,将排除DVT的脑卒中患者作为无栓组,进行非配对病例对照研究。

2. 调查内容:

(1)采用自制调查表对脑卒中住院患者的病史在住院24 h内进行问卷调查。调查内容包括性别和年龄等一般情况;文献所涉及的可能的DVT危险因素^[4-6]:老年人(\geq 65岁)、DVT或PTE史、DVT或PTE家族史、血栓性静脉炎或静脉曲张史、高血压、冠心病、肿瘤、卧床(卧床时间 \geq 3天)、脱水治

疗、高脂血症、吸烟、糖尿病、肥胖、止血治疗、手术、外伤、自身免疫性疾病、肾病综合征、血液病、激素治疗、深静脉穿刺、心功能不全、口服避孕药和绝经后激素替代治疗、下肢疼痛、肿胀、静脉曲张等临床表现;于观察结束前记录患者在治疗脑卒中过程中是否应用抗凝药物。

(2)分别在入院及超声检查当日测量双小腿腿围,评估神志状况、神经损伤程度(采用改良的爱丁堡与斯堪的纳维亚研究组标准^[7])和DVT危险性(依据Wells评估量表^[8])。

(3)在入院次日清晨空腹抽血,进行D-二聚体(D-dimer)[酶联免疫吸附试验(ELISA)方法]、抗凝血酶-III(AT-III)活性测定(发色底物法)、血常规、凝血酶原时间、部分凝血酶原时间、纤维蛋白原、血糖、胆固醇和甘油三酯检测。在超声检查当日或次日复查D-dimer和AT-III。

3. DVT的诊断方法:应用美国ACUSON128/XP型或TCL-LDI6000型(床边)彩色多普勒超声仪,采用彩色多普勒血流显像技术,线阵式探头,频率5.0~10.0 MHz。于发病后7~10天行双下肢血管超声检查,检查时先在腹股沟处沿股静脉走行横切,确定股总静脉后纵切向上追至髂静脉,向下依次检查股静脉分叉处、股深、股浅静脉、腘静脉、胫前静脉、胫后静脉、腓静脉及腓肠肌肌间静脉。DVT的诊断标准^[9]:①静脉腔内强弱不等的实性回声;②加压管腔不变瘪或部分变瘪;③脉冲和彩色多普勒在病变处不能探及血流,或显示血流充盈缺损;④形成慢性血栓时,可见静脉周围有侧支循环形成。对高度可疑DVT的患者,即重度偏瘫,尤其在无法接受抗凝治疗时;初查超声未发现DVT,但有血流淤滞或缓慢表现;临床新出现可疑DVT的症状;DVT危险性评分高者,于一周后重复超声检查。

4. 统计学方法:使用Epi Data 2.0软件建立数

据库,利用 SPSS 10.0 软件进行统计学分析,计算 DVT 的发生率;计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述;两组间均数比较采用 t 检验,率比较采用 χ^2 检验,设显著性水准 $\alpha = 0.05$ 。采用二项分类 logistic 回归模型进行危险因素分析。

结 果

自 2001 年 12 月至 2002 年 12 月,北京朝阳医院共收治脑卒中患者 803 例,符合入选标准的 488 例,其中男 328 例,女 160 例,男:女 = 2.1:1.0;年龄 22~93 岁,平均 (65 ± 11) 岁;95.5% 为汉族。出血性脑卒中患者 172 例,占 35.3%;缺血性脑卒中患者 307 例,占 62.9%;混合性脑卒中患者 9 例,占 1.8%;合并偏瘫患者 391 例,占 80.1%。其中严重瘫痪者(肌力 III 级以下)174 例,占 35.7%;卧床 355

例,占 72.7%。在调查的 488 例急性期脑卒中的住院患者中,共检出 DVT 患者 106 例,占 21.7%,其中 97 例 (91.5%) 为急性血栓,9 例 (8.5%) 为慢性血栓。

1. 总体脑卒中患者 DVT 的危险因素分析:

(1) 单因素分析:经 χ^2 检验和 t 检验得到在血栓组和无栓组两组间差异有统计学意义可能的危险因素见表 1、2。出血性脑卒中、缺血性脑卒中和混合性脑卒中 DVT 发生率分别为 22.7% (39/172)、18.2% (56/307) 和 22.2% (2/9),各组间 DVT 发生率差异无统计学意义 ($P = 0.503$)。总体比较有、无偏瘫患者 DVT 发生率差异亦无统计学意义 ($P = 0.074$)。此外,糖尿病、高血压、心脏病、高脂血症和吸烟等其他可能的危险因素在有、无 DVT 两组间比较差异均无统计学意义。

表 1 总体脑卒中患者 DVT 危险因素分析(计数资料单因素分析)

危险因素	血栓组		无栓组		合 计		OR 值(95% CI)
	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)	
年龄(≥65 岁)							
是	66	23.3	217	76.7	283	100.0	1.707* (1.066~2.734)
否	31	15.1	174	84.9	205	100.0	(是/否)
性别							
女	41	25.6	119	74.4	160	100.0	1.673* (1.060~2.643)
男	56	17.1	272	82.9	328	100.0	(女/男)
蛛网膜下腔出血							
有	7	41.2	10	58.8	17	100.0	2.997* (1.110~8.089)
无	89	18.9	381	81.1	470	100.0	(有/无)
严重瘫痪							
有	45	25.9	129	74.1	174	100.0	1.758* (1.119~2.760)
无	52	16.6	262	83.4	314	100.0	(有/无)
卧床							
有	86	24.2	269	75.8	355	100.0	3.546* (1.827~6.881)
无	11	8.3	122	91.7	133	100.0	(有/无)
DVT 危险性评分 ≥ 2 分							
有	26	50.0	26	50.0	52	100.0	5.141* (2.821~9.368)
无	71	16.3	365	83.7	436	100.0	(有/无)
神志障碍							
有	28	35.9	50	64.1	78	100.0	2.751* (1.619~4.675)
无	69	16.8	341	83.2	410	100.0	(有/无)
下肢肿胀							
有	15	53.6	13	46.4	28	100.0	5.319* (2.438~11.605)
无	82	17.8	378	82.2	460	100.0	(有/无)
下肢疼痛							
有	7	77.8	2	22.2	9	100.0	15.128* (3.091~74.042)
无	90	18.8	389	81.2	479	100.0	(有/无)
肺部感染							
有	33	34.7	62	65.3	95	100.0	2.701* (1.388~5.255)
无	64	16.3	329	83.7	393	100.0	(有/无)
抗凝							
有	32	14.5	188	85.5	220	100.0	1.881* (1.179~3.002)
无	65	24.3	203	75.7	268	100.0	(无/有)

* $P < 0.05$, # $P < 0.01$

表2 总体脑卒中患者 DVT 危险因素分析
(计量资料单因素分析)

危险因素	血栓组 (n=97) ($\bar{x} \pm s$)	无栓组 (n=391) ($\bar{x} \pm s$)
入院 D-二聚体(mg/L)	1.511 ± 1.077*	1.019 ± 0.633
复查 D-二聚体(mg/L)	1.271 ± 0.740#	0.955 ± 0.585
入院体温(℃)	36.986 ± 0.670*	36.818 ± 0.525
检查时体温(℃)	37.134 ± 0.702#	36.749 ± 0.608
神经损伤评分	15.41 ± 11.97#	11.44 ± 9.79
白细胞计数($\times 10^9/L$)	9.16 ± 3.66*	7.97 ± 4.78

* $P < 0.05$, # $P < 0.01$

(2)多因素分析:应用 logistic 回归模型对表 1 和表 2 中可能的危险因素进行多因素分析,得出总体脑卒中患者发生 DVT 的独立危险因素见表 3。

表3 总体脑卒中患者发生 DVT 的独立危险因素

项 目	b_i	s_x	P 值	OR 值(95% CI)
年龄(≥ 65 岁)	0.504	0.254	0.048	1.655(1.005~2.725)
女性	0.690	0.250	0.006	1.993(1.221~3.253)
卧床	1.186	0.349	0.001	3.275(1.653~6.486)
DVT 危险性评分 ≥ 2	1.613	0.319	0.000	5.019(2.685~9.381)
常数项	-4.845	0.937	0.000	0.008

2. 出血性脑卒中患者 DVT 危险因素分析:

(1)单因素分析:在血栓组和无栓组两组间差异有统计学意义的可能危险因素为女性($P = 0.039$, $OR = 2.132$, 95% $CI: 1.030 \sim 4.414$)、肺部感染($P = 0.006$, $OR = 3.920$, 95% $CI: 1.422 \sim 10.813$)、神志障碍($P = 0.001$, $OR = 3.430$, 95% $CI: 1.627 \sim 7.230$)、下肢肿胀($P = 0.000$, $OR = 9.675$, 95% $CI: 2.791 \sim 33.533$)、DVT 危险性评分 ≥ 2 ($P = 0.000$, $OR = 8.750$, 95% $CI: 3.320 \sim 23.059$)、白细胞计数 $> 10.0 \times 10^9/L$ ($P = 0.005$, $OR = 2.836$, 95% $CI: 1.360 \sim 5.916$)。计数资料:血栓组与无栓组比较,入院 D-二聚体(mg/L)(1.9242 ± 1.7480 相对 1.2179 ± 1.2527 , $P = 0.043$),复查 D-二聚体(mg/L)(1.5446 ± 1.1166 相对 1.0997 ± 0.86883 , $P = 0.036$),检查时体温(℃)(37.472 ± 0.703 相对 6.997 ± 0.705 , $P = 0.002$) 在两组间差异有统计学意义。

(2)多因素分析结果见表 4。

表4 出血性脑卒中患者 DVT 的独立危险因素

变 量	b_i	s_x	P 值	OR 值(95% CI)
女性	1.040	0.420	0.013	2.828(1.242~6.438)
白细胞计数*	0.709	0.417	0.089	2.032(0.897~4.602)
DVT 危险性评分 ≥ 2	2.176	0.536	0.000	8.809(3.081~25.188)
常数项	-5.547	1.394	0.000	0.004

* $\geq 10.0 \times 10^9/L$

3. 缺血性脑卒中患者 DVT 危险因素分析:

(1)单因素分析:在血栓组和无栓组两组间差异存在统计学意义的可能危险因素为 DVT 危险性评分 ≥ 2 ($P = 0.012$, $OR = 3.193$, 95% $CI: 3.320 \sim 23.059$)和神经损伤评分 ≥ 16 ($P = 0.021$, $OR = 2.146$, 95% $CI: 1.422 \sim 10.813$)。计数资料分析,血栓组与无栓组比较,AT-III(%)(90.33 ± 19.21 相对 97.31 ± 14.8 , $P = 0.015$),吸烟指数(支/年)(813.64 ± 299.68 相对 629.63 ± 411.63 , $P = 0.046$),在两组间差异有统计学意义。

(2)多因素分析结果见表 5。

表5 缺血性脑卒中患者 DVT 的独立危险因素

变 量	b_i	s_x	P 值	OR 值(95% CI)
年龄(≥ 65 岁)	0.773	0.359	0.031	2.167(1.072~4.381)
卧床	1.101	0.378	0.004	3.008(1.435~6.307)
DVT 危险性评分 ≥ 2	0.956	0.450	0.034	2.600(1.077~6.278)
常数项	-2.740	1.014	0.007	0.065

讨 论

前瞻性研究证实脑卒中发生 DVT 的危险性与高龄、不能活动、DVT 史、下肢静脉曲张、肢体偏瘫及偏瘫的程度、肺部或尿路感染、脱水治疗及卧床而又未接受抗凝治疗有关^[10-12]。我们的研究发现,年龄 ≥ 65 岁、女性、卧床和 DVT 危险性评分 ≥ 2 是脑卒中患者发生 DVT 的独立危险因素。

卧床是脑卒中患者发生 DVT 最重要的危险因素,卧床患者的 DVT 发生率明显高于非卧床患者,原因是卧床造成的血流淤滞可导致凝血因子的堆积,一方面激活凝血系统,并在自身催化下进一步加重高凝状态;一方面血液淤滞导致静脉扩张,可引起血管内皮损伤^[11]。从血液流变学改变来看,长期卧床使腿部静脉通常处于低剪切速率和低流率状态,低流率将增加血黏度,促进静脉血栓形成的发生和发展^[13]。偏瘫是造成卧床主要原因,我们的调查显示,肌力在 III 级及以下的严重偏瘫患者 DVT 发生率显著增高;提示:有理由应用机械装置作为脑卒中患者的常规预防措施,该方法不仅通过替代肌肉泵的作用,减少局部淤血,同时也可增加局部纤溶作用^[14],且无出血的副作用,从而有效地预防 DVT 的发生。

调查人群中老年脑卒中患者发生 DVT 的危险性增加($OR = 1.655$),可能的原因有:老年人血管内皮细胞随年龄增长,产生促凝物质(如 vWF、PAI-

1) 含量增加,存在不同程度的凝血功能亢进;抗凝物质(如血浆抗凝血酶-Ⅲ)含量降低;加之凝血-纤溶相关基因突变发生率增加,导致凝血-抗凝系统平衡失调;老年人静脉血管内膜粗糙,静脉瓣萎缩,氧自由基及活性氧对内膜损害增多;促性腺激素-性激素的改变同老年人血栓好发倾向亦有相当关系^[15]。

logistic 回归分析显示女性是此次调查人群 DVT 的独立危险因素($OR = 1.993$)。以往的文献报道,绝经后激素替代治疗使女性 DVT 的危险性增加 3 倍^[16],但本调查女性患者并不存在该因素。有关研究显示老年女性急性脑梗死患者 E2 减低明显,而 E2 有降低 LDL 和总胆固醇水平,抑制血小板聚集,防止血管内皮损伤和功能异常的作用^[17]。但这些尚不能充分解释本次观察人群中 DVT 发生率的性别差异。此外,由于本调查非多中心研究,仅限于一家医院,可能会出现偏倚,需要更大规模的人群调查验证这一结果。

临床有很多量表用以评估 DVT 危险性,其中 Wells 等^[8]归纳的评估表因其可信性及准确性而被临床广泛应用,该表是一项综合性的评定指标,涵盖了危险因素、症状、体征和鉴别诊断的内容,得分高(≥ 3 分)、中(1~2分)和低(≤ 0 分),对 DVT 的预测率分别为 75%、17% 和 3%。本调查显示急性脑卒中患者,DVT 危险性评分 ≥ 2 分,发生 DVT 的危险性明显增加($OR = 5.019$),为主要的危险因素。它既是出血性脑卒中也是缺血性脑卒中的独立危险因素。提示我们,该指标可作为急性脑卒中患者 DVT 危险性的预测指标,可据此对高危患者进行严密监测,并予以必要的预防措施。

(对北京大学医学院附属第三医院流行病学教研室的赵一鸣教授和吕旗旗老师在流行病学和统计学方面给予的指导和帮助,深表感谢)

参 考 文 献

1 Turpie AG. Prophylaxis of venous thromboembolism in stroke

patients. *Semin Thromb Hemost*, 1997, 23: 155-157.

- 2 Hypers TM. Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159: 1-14.
- 3 全国脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点. *中华神经科杂志*, 1996, 29: 379-383.
- 4 中华医学会呼吸病学分会. 肺血栓栓塞病的诊断与治疗指南(草案). *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24: 259-264.
- 5 徐凌, 毕红霞, 蔡柏蔷, 等. 深静脉血栓形成 103 例临床分析. *中华内科杂志*, 2000, 39: 513-516.
- 6 侯福祥, 杨景文. 深静脉血栓形成与危险因素相关性分析. *上海第二医科大学学报*, 1996, 16: 240-242.
- 7 王新德. 神经系统血管性疾病. 见: 王新德, 总编. *神经病学*. 第 8 卷. 北京: 人民军医出版社, 2001. 536-537.
- 8 Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*, 1997, 350: 1795-1798.
- 9 何文. 下肢深静脉血栓形成的超声检查. *中华医学杂志*, 2003, 83: 615-616.
- 10 Landi G, D'Angelo A, Boccardi E, et al. Venous thromboembolism in acute stroke. *Arch Neurol*, 1992, 49: 279-283.
- 11 Muir KW, Watt A, Baxter G, et al. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *Q J Med*, 2000, 93: 359-364.
- 12 Pambianco G, Orchard T, Landau P. Deep vein thrombosis: prevention in stroke patients during rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*, 1995, 76: 324-330.
- 13 苏静英. 静脉血栓形成的病理生理学. *国外医学心血管疾病分册*, 1995, 22: 92-94.
- 14 Weitz J, Michelsen J, Gold K, et al. Effects of intermittent pneumatic calf compression on postoperative thrombin and plasmin activity. *Thromb Haemost*, 1986, 56: 198-201.
- 15 Oger E, Leroyer C, Le Moigne, et al. The value of a risk analysis in clinically suspected deep venous thrombosis. *Respiration*, 1997, 64: 326-330.
- 16 何建国, 程显声. 深静脉血栓形成和肺栓塞的流行病学. *中华医学杂志*, 2002, 82: 1730-1732.
- 17 刘力, 张慧英, 冯应堂, 等. 女性急性脑梗死患者内源性性激素和血脂变化的研究. *临床神经病学杂志*, 2000, 13: 285-286.

(收稿日期: 2004-02-01)

(本文编辑: 尹廉)