

## · 论著 ·

## 脑卒中患者早期下肢深静脉血栓形成的研究

程万春<sup>1</sup>, 陈璇<sup>2</sup>

1. 佛山市第五人民医院神经内科, 广东省佛山市 528211

2. 湖南省人民医院神经内科, 湖南省长沙市 410001

**摘要:**目的 探讨脑卒中患者早期下肢深静脉血栓形成(DVT)的危险因素。方法 对144例发病48 hrs内的脑卒中住院患者于入院后24 h内行D-二聚体(DD)、纤维蛋白原(FIB)、C-反应蛋白(CRP)水平测定,并于发病后3 d和14 d进行双下肢深静脉超声检测,确定下肢早期DVT的发生率;通过比较脑卒中后早发DVT组与非DVT组患者相关临床信息,筛选脑卒中后下肢DVT发生的危险因素。结果 脑卒中后患者早期下肢DVT发生率为6.3%。Logistic回归分析显示中重度脑卒中、CPR及FIB升高是脑卒中患者早期DVT的独立危险因素。结论 脑卒中患者是发生DVT的高危人群,对CRP、FIB升高的严重脑卒中患者进行DVT监测和预防是十分必要的。

**关键词:**脑卒中;静脉血栓形成;危险因素

## Investigation of risk factors for early deep venous thrombosis of the lower extremities in stroke patients

CHENG Wan-Chun, CHEN Xuan. Department of Neurology, The 5th People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528211, China.

**Abstract: Objective** To investigate the risk factors for early deep venous thrombosis (DVT) of the lower extremities in stroke patients. **Methods** A total of 144 inpatients within 48 hrs of stroke onset were included in the study. D-dimer (DD), fibrinogen (Fib), and C-reactive protein (CRP) levels were measured within 24 hrs after admission. Venous duplex ultrasound of the bilateral lower extremities was performed on the 3rd day and 14th day after stroke to calculate the incidence of early DVT of the lower extremities. The data of stroke patients with early DVT were compared with those of stroke patients without DVT to identify the risk factors for DVT of the lower extremities after stroke. **Results** The incidence of early DVT in stroke patients was 6.3%. Logistic regression analysis indicated that moderate or severe stroke and elevated CRP and Fib levels were independent risk factors for early DVT in stroke patients. **Conclusions** Stroke patients are the high-risk population for DVT. Surveillance and prophylaxis of DVT are necessary in severe stroke patients with elevated CRP and Fib levels.

**Key words:** stroke; deep venous thrombosis; risk factor

深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)及其引发的肺栓塞(pulmonary thrombosis, PE)是脑卒中后常见的严重并发症,多发生在急性脑卒中后2周内<sup>[1]</sup>,如不予以任何干预,高达80%<sup>[2]</sup>的急性脑卒中患者可出现DVT;其中有50%~60%的DVT患者并发PE,后者是导致脑卒中后死亡的主要原因之一,占脑卒中后急性期死亡的1/3<sup>[3]</sup>。脑卒中后DVT的发生往往是无症状的,其并发的PE缺乏征兆,严重威胁患者生命。早期识别脑卒中后DVT高危患者,可有效预防或减少DVT及PE的发生。本文采用前瞻性研究,对急性脑卒中患者

早期下肢DVT发生情况进行调查,旨在探讨脑卒中后早期DVT发生的危险因素,为制订合理的预防策略,降低脑卒中后DVT及PE发生率,改善患者预后提供临床依据。

## 1 资料与方法

## 1.1 研究对象

采用前瞻性研究方法,从2012年8月至2013年12月收入我院神经内科住院治疗的急性脑卒中患者进行筛选。入选标准:所有入选脑卒中患者,均符合第四届全国脑血管病会议修订的脑血管病诊断标准,并经CT或MRI证实;发病48 h内;此次

收稿日期:2014-03-18;修回日期:2014-05-23

作者简介:程万春(1979-),男,学士,主治医师,主要从事脑血管病的研究。

卒中前改良 Rankin 评分 (mRS)  $\leq 2$  分。排除标准: 拒绝参加本项研究者; 由于各种原因导致主要观察指标不全者; 瘤卒中; 脑静脉系统血栓; 严重肝肾功能不全; 血液系统疾病; 既往有深静脉血栓病史。

入选患者总数 144 例, 男性 65 例, 女性 79 例, 年龄 36 ~ 87 岁, 平均  $66.4 \pm 11.7$  岁。缺血性卒中 102 例 (70.8%), 出血性卒中 39 例 (27.1%), 混合性卒中 3 例 (2.1%)。将急性脑卒中后早期 (14 d 内) 新发 DVT 患者作为早发 DVT 组, 未发生 DVT 患者作为非 DVT 对照组, 进行非配对病例对照研究。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 临床资料** 根据文献涉及的 DVT 可能危险因素<sup>[1,46]</sup>, 采集入选脑卒中患者的临床资料信息, 内容包括: 年龄, 性别, 吸烟史, 肥胖 (体重指数 BMI  $\geq 30$ ), 既往病史 (高血压病、高脂血症、糖尿病、充血性心衰、房颤), 口服抗凝药物, 入院时脑卒中严重程度 (采用美国国立卫生研究所卒中评分——NIHSS 评分:  $\leq 7$  分为轻度, 8 - 14 分为中度,  $> 14$  分为重度) 等。

**1.2.2 实验室检测** 所有患者于入院 24 h 内抽取静脉血进行 D-二聚体 (D-dimer, DD)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平测定。

**1.2.3 超声检测** 所有入选患者于发病 3 d 内及 14 d 进行双下肢静脉彩色多普勒超声检查, 明确是否存在 DVT; 观察期间出现可疑 DVT 症状者, 及时进行超声检查以明确诊断。超声检测应用美国 HP Image Point 彩色多普勒超声仪, 髂外静脉采用 3 ~ 5 Hz 探头, 其他静脉采用 5 ~ 10 Hz 探头。DVT 诊断标准<sup>[7]</sup>: 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; ④形成慢性血栓时, 可见周围有侧枝循环形成。

## 1.3 统计学方法

建立数据库, 利用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用  $t$  检验, 计数资料用 % 表示, 两组间比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义; 应用 Logistic 回归模型对有统计学意义的因子进行分析。

## 2 结果

### 2.1 脑卒中患者下肢 DVT 发生情况

144 例急性脑卒中患者, 发病 3 d 内经超声检出 DVT 患者共 17 例 (11.8%), 而发病 14 d 检出

DVT 患者共 26 例 (18.1%), 考虑前者可能为入院时已合并 DVT 的患者, 而脑卒中后早期新发 DVT 患者为 9 例 (6.3%), 非 DVT 患者 118 例 (81.9%)。早发 DVT 患者中, 男性 3 例 (4.6%), 女性 6 例 (7.6%); 缺血性卒中患者 5 例 (4.9%), 出血性卒中患者 4 例 (10.3%), 后者早期 DVT 发生率约为前者 2 倍, 两组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。另外, 有症状性早发 DVT 患者 5 例 (55.6%), 无症状 DVT 患者 4 例 (44.4%), 无合并 PE 患者。

表 1 不同类型脑卒中患者 DVT 发生情况 [n(%)]

脑卒中类型	例数 (n)	3 d	14 d	早发 DVT	非 DVT
缺血性卒中	102	13 (12.7)	18 (17.6)	5 (4.9)	84 (82.4)
出血性卒中	39	4 (10.3)	8 (20.5)	4 (10.3)	31 (76.9)
混合性卒中	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
总计	144	17 (11.8)	26 (18.1)	9 (6.3)	118 (81.9)

### 2.2 脑卒中患者早期下肢 DVT 发生危险因素分析

将急性脑卒中后早发 DVT 组与非 DVT 组的相关临床计数资料及实验室计量资料分别进行  $\chi^2$  检验和  $t$  检验, 两组间差异存在统计学意义的可能危险因素有: 年龄  $\geq 65$  岁; 充血性心衰; NIHSS 评分  $> 7$  分; DD、FIB 及 CRP 水平增高为早发 DVT 较显著的危险因素 ( $P < 0.05$ ); 而女性、吸烟史、肥胖、高血压病、高脂血症、糖尿病、房颤、口服抗凝药物、出血性卒中等危险因素与 DVT 的发生无显著关联 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。将以上有统计学意义的危险因素逐步代入 Logistic 回归模型进行分析, 所得回归方程总体预测率为 96.1%, 结果提示: NIHSS 评分  $> 7$  分; CRP、FIB 水平增高为脑卒中患者下肢早发 DVT 的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 2 脑卒中患者早期 DVT 发生危险因素单因素分析

危险因素	早发 DVT 组 (n=9)	非 DVT 组 (n=118)
年龄 $\geq 65$ 岁 (%)	9 (100.0)	58 (49.2) *
女性 (%)	6 (66.7)	63 (53.4)
吸烟史 (%)	6 (66.7)	68 (57.6)
肥胖 (%)	5 (55.6)	27 (22.9)
高血压病 (%)	8 (88.9)	86 (72.9)
高脂血症 (%)	6 (66.7)	49 (41.5)
糖尿病 (%)	5 (55.6)	31 (26.3)
充血性心衰 (%)	4 (44.4)	16 (13.6) *
房颤 (%)	3 (33.3)	24 (20.3)
口服抗凝药物 (%)	0 (0.0)	11 (9.3)
出血性卒中 (%)	4 (44.4)	31 (26.3)
NIHSS 评分 $> 7$ 分 (%)	7 (77.8)	39 (33.1) *
DD (mg/l)	$2.06 \pm 2.20$	$0.92 \pm 1.55$ *
FIB (mg/dl)	$4.20 \pm 1.54$	$3.13 \pm 0.73$ *
CRP (mg/dl)	$28.03 \pm 17.89$	$13.85 \pm 16.17$ *

注: \* 为与非 DVT 组比较,  $P < 0.05$ 。

表 3 脑卒中患者早期 DVT 发生的独立危险因素(多因素 Logistic 回归分析)

因素	回归系数	标准误	P 值	OR 值
NIHSS 评分 > 7 分	2.572	1.085	0.018	13.096
CRP	3.703	1.660	0.026	40.569
FIB	1.101	0.513	0.032	3.007

### 3 讨论

脑卒中患者是发生下肢 DVT 的高危人群,国外大型多中心随机对照试验 CLOTS-1<sup>[8]</sup>的研究结果表明,DVT 大多出现在急性脑卒中后 2~7 d,约 80% 的 DVT 发生在卒中后 10 d 内。国外报道的急性脑卒中后 14 d 内患者 DVT 的发病率可达 10%~80%<sup>[2]</sup>,国内报道为 4.49%~21.7%<sup>[1,4,5]</sup>,较国外普遍偏低,此种差异可能与不同地域、种族及诊断方法相关。

本研究中,急性脑卒中患者发病 14 d 内 DVT 检出率为 18.1%,与国内研究结果较为一致<sup>[1,4]</sup>;但排除 11.8% 发病前可能存在的 DVT,与急性脑卒中直接相关的早期(3~14 d)新发 DVT 为 6.3%。马欣等<sup>[9]</sup>研究认为,急性脑卒中后 4 d 即可出现下肢 DVT,多数在发病 14 d 后检出,4~14 d 的发病率为 7.9%,与本研究结果相似。Bembenek 等<sup>[6]</sup>对 299 例脑卒中患者进行研究发现,卒中后 2~9 d 新发 DVT 为 3%,明显低于本研究结果,这可能与检测时间、病例选择及对疾病早期干预不同相关。本研究中,出血性卒中患者早发 DVT 的发生率(10.3%)约为缺血性卒中患者(4.9%)的 2 倍,与 CLOTS-2<sup>[10]</sup>研究结果相同。分析原因可能是前者神经功能障碍往往更严重,治疗中使用止血药物,且对 DVT 的预防不如后者积极。值得注意的是,本研究中有 44.4% 早发 DVT 患者缺乏相应临床症状,与 Yi 等<sup>[5]</sup>报道的无症状 DVT 占 48.4% 相近。由于脑卒中患者自身存在的失语、感觉缺失、忽略、意识障碍等可能掩盖早期 DVT 症状,建议临床上对急性脑卒中患者进行常规双下肢静脉超声检查,以尽早发现治疗无症状 DVT,预防 PE 的发生。

脑卒中后下肢 DVT 发生是多种危险因素共同作用的结果。本研究发现 NIHSS 评分 > 7 分(中重度脑卒中)、CRP 及 FIB 水平升高是急性脑卒中后早期新发 DVT 的独立危险因素。众多研究表明,脑卒中严重程度与下肢 DVT 密切相关<sup>[4,5,11]</sup>,在本研究中,中重度脑卒中是影响早期 DVT 发生的最强危险因素。一方面,严重脑卒中后肢体无力、感

觉减退所引发的腓肠肌泵功能缺失、静脉血管损伤,使静脉血流缓慢出现涡流,激活内源性凝血系统,大大增加 DVT 的发病风险,肢体功能障碍越突出,DVT 发生率越高;另一方面,严重脑卒中后机体处于急性炎症应激状态,大量儿茶酚胺释放促使全身血管收缩、静脉血流淤滞,同时促凝血因子增加导致易栓状态<sup>[11]</sup>。CRP 是一种急性炎症蛋白,作为早期血循环中的炎症标志物,其在静脉血栓急性期有着复杂而广泛的效应。杨梅芳等<sup>[12]</sup>对 59 例下肢 DVT 患者进行相关炎症标志物研究发现,DVT 组患者 CRP 及 FIB 水平较对照组显著升高,认为炎症与 DVT 密切相关,血浆 CRP 水平升高可能是 DVT 发生的预测指标。本研究结果表明,CRP 水平升高是影响急性脑卒中后早发 DVT 的独立危险因素,与 Bembenek 等<sup>[6]</sup>报道一致。推测脑卒中后早期炎症应激状态引起 CRP 升高,从而诱发单核、巨噬细胞表达炎症因子,激活凝血及补体系统,导致机体凝血和纤溶机制失衡,促进血栓形成<sup>[12]</sup>。FIB 是凝血系统的“中心”蛋白质之一,其升高可使全血粘度增高,凝血酶活性增强,抗凝及纤溶活性下降,有利于血栓形成<sup>[13]</sup>。本研究中早发 DVT 组血浆 FIB 水平较非 DVT 组有明显升高,结果提示 FIB 是急性脑卒中后早发 DVT 的重要危险因素。杨梅芳<sup>[12]</sup>等也在报道中指出,血浆 FIB、FVIII:C 和 FIX:C 水平升高是 DVT 的重要危险因素;炎症反应与凝血因子相互作用发挥促凝作用,是下肢 DVT 发生的可能发病机制之一。

此外,本研究中 DVT 发病风险随着患者年龄增加而增高,这可能与老龄患者静脉血管内膜粗糙,静脉瓣萎缩及凝血功能亢进相关<sup>[4]</sup>;然而高龄并不是影响早期 DVT 发生的独立危险因素,与马欣等<sup>[9]</sup>、Bembenek 等<sup>[6]</sup>的研究结果相符。Hara 等<sup>[11]</sup>研究指出,年龄及衰弱程度是卒中亚急性期 DVT 发病的危险因素,其对 DVT 的影响可能因脑卒中后不同阶段而异。John 等<sup>[14]</sup>对住院患者静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)情况进行调查发现,肺栓塞在充血性心衰患者的发病率明显增加,但是单纯的充血性心衰或其他心脏疾病不是住院患者发生 DVT 和 PE 等 VTE 事件的独立危险因素。与之相似,本研究中有 44.4% 的早发 DVT 患者合并充血性心衰,与非 DVT 组(16.3%)相比明显增加。DD 是血液高凝状态和继发纤溶亢进的标志物,对 DVT 患者诊断的敏感性为 97%,但特异性

仅为 35% ~ 45%<sup>[15]</sup>。本研究发现与非 DVT 组相比,早发 DVT 组脑卒中发病 72 h 内的 DD 水平有明显升高,但因关联不显著在 Logistic 回归分析中被去除,与孙葵葵等<sup>[4]</sup>研究结果类似。而赵永波等<sup>[15]</sup>对 47 例急性脑卒中住院患者 DVT 的研究认为,DD 和 HCA 是卒中患者发生 DVT 的独立危险因素。Kelly<sup>[3]</sup>等研究也表明,急性脑卒中后 9 d DD 水平升高显著增加 DVT 发病风险。这种差异可能与 DD 检测时间、方法不同,DD 对于预测 DVT 发生的特异度不高,以及本组病例选择已排除发病前已存 DVT 有关。

脑卒中后早发 DVT 是导致患者 3 个月后预后不良及死亡的重要危险因素<sup>[6]</sup>,及早预防 DVT 发生成为改善预后的关键。最近,Douds 等<sup>[16]</sup>研究人员对美国 1259 所医院的 149916 名规范化治疗急性缺血性脑卒中患者的 VTE 预防及发病情况进行调查,结果发现 VTE 的预防率从 17% ~ 100% 不等,总体预防率达到 93%,尽管如此,VTE 的发病率仍有 3%。国内暂无关于 DVT 预防的大样本研究,但形势不容乐观。及早活动、适当扩容可以减少脑卒中后 DVT 发生。研究证实<sup>[17,18]</sup>,对于高危 DVT 患者皮下注射低分子肝素和间歇气压疗法是预防 DVT 发生的有效措施。出血性脑卒中患者在出血停止后 3 ~ 4 d 使用小剂量低分子肝素以预防 DVT 被认为是安全可靠的<sup>[17]</sup>。CLOTS-3<sup>[18]</sup>最新研究报告指出,在卒中后卧床患者中,间歇性加压疗法可以有效降低 DVT 风险,且有可能改善生存率。

#### 参 考 文 献

- [1] Liu LP, Zheng HG, Wang DZ, et al. Risk assessment of deep-vein thrombosis after acute stroke: a prospective study using clinical factors. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(5): 403-410.
- [2] André C, de Freitas GR, Fukujima MM. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke: a systematic review of published articles. *Eur J Neurol*, 2007, 14(1): 21-32.
- [3] Pongmoragot J, Rabinstein AA, Nilanont Y, et al. Pulmonary embolism in ischemic stroke: clinical presentation, risk factors, and outcome. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(6): e000372.
- [4] 孙葵葵,王辰,庞宝森,等.急性脑卒中住院患者深静脉血栓形成危险因素分析. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(12): 1019-1023.
- [5] Yi X, Lin J, Han Z, et al. The incidence of venous thromboembolism following stroke and its risk factors in eastern China. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 34(2): 269-275.
- [6] Bembek J, Karlinski M, Kobayashi A, et al. Early stroke-related deep venous thrombosis: risk factors and influence on outcome. *J Thromb Thrombolysis*, 2011, 32(1): 96-102.
- [7] 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.
- [8] CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock PA, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2009, 373(9679): 1958-1965.
- [9] 马欣,贾建平,王拥军,等.急性脑卒中后下肢静脉血栓形成的研究. *中国康复理论与实践*, 2005, 11(3): 211-212.
- [10] CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration, Dennis M, Cranswick G, et al. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2010, 153(9): 553-562.
- [11] Hara Y. Deep venous thrombosis in stroke patients during rehabilitation phase. *Keio J Med*, 2008, 57(4): 196-204.
- [12] 王梅芳,杨林花,杨晓玲,等.炎症标志物及凝血因子与深静脉血栓形成的相关性研究. *中国实验血液学杂志*, 2010, 18(3): 753-756.
- [13] Lanir N, Aharon A, Brenner B. Procoagulant and anticoagulant mechanisms in human placenta. *Semin Thromb Hemost*, 2003, 29(2): 175-184.
- [14] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*, 2000, 160(6): 809-815.
- [15] 赵永波,王驰仲.急性脑卒中住院患者深静脉血栓研究. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36(2): 98-101.
- [16] Douds GL, Hellkamp AS, Olson DM, et al. Venous thromboembolism in the Get With The Guidelines-Stroke acute ischemic stroke population: incidence and patterns of prophylaxis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(1): 123-129.
- [17] Kappelle LJ. Preventing deep vein thrombosis after stroke: strategies and recommendations. *Curr Treat Options Neurol*, 2011, 13(6): 629-635.
- [18] CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock P, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2013, 382(9891): 516-524.