

中老年脑出血患者下肢深静脉血栓形成的血液指标分析

穆景颂 倪朝民 吴鸣 范文祥 刘郑 刘磊 董晓荷

中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)康复医学科 合肥 230001

通信作者:倪朝民,Email:ahslyynchm@163.com

【摘要】 目的 探讨中老年脑出血患者并发下肢深静脉血栓(DVT)的血液指标特点。**方法** 回顾性分析 2015 年 8 月至 2017 年 8 月中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)康复医学科收治的脑出血患者 77 例,入院 3 日内对这 77 例脑出血患者进行下肢静脉彩色多普勒超声(彩超)检查,根据下肢静脉彩超表现,将其分为 DVT 组(18 例)和非 DVT 组(59 例)。收集 2 组患者入院第 2 日清晨的血常规、生化、凝血象、D-二聚体检查结果,并采用 *t* 检验和秩和检验对 2 组患者上述检查结果中的血白细胞、中性粒细胞百分比、血小板、白蛋白、球蛋白、尿素氮、肌酐、尿酸、空腹血糖、电解质、纤维蛋白原和 D-二聚体等参数进行统计学分析。**结果** 经统计学分析,DVT 组的白蛋白、尿酸和钙的水平分别为 $(33.35 \pm 3.99) \text{ g/L}$ 、 $(198.98 \pm 65.69) \mu\text{mol/L}$ 和 $(2.18 \pm 0.15) \text{ mmol/L}$,均显著低于非 DVT 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而其空腹血糖和 D-二聚体水平则均显著高于非 DVT 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血尿酸、钙和白蛋白水平的降低,以及空腹血糖和 D-二聚体水平的增高与脑出血患者 DVT 的发生有关,即临床治疗过程中应保持正常的血尿酸、钙、白蛋白和空腹血糖水平,积极降低 D-二聚体,才可更有效地预防 DVT 的发生。

【关键词】 脑出血; 中老年; 深静脉血栓形成; 下肢; 血液指标

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.09.004

Blood indexes of middle-aged and elderly persons with deep vein thrombosis of a lower extremity after a cerebral hemorrhage

Mu Jingsong, Ni Chaomin, Wu Ming, Fan Wenxiang, Liu Zheng, Liu Lei, Dong Xiaohe

Department of Rehabilitation Medicine, The First Affiliated Hospital of the Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China

Corresponding author: Ni Chaomin, Email: ahsllyynchm@163.com

【Abstract】 Objective To document the blood indexes of middle-aged and elderly intracerebral hemorrhage (ICH) patients complicated with deep vein thrombosis (DVT). **Methods** A retrospective analysis was conducted of 77 hospitalized ICH patients using venous color Doppler ultrasonography within 3 days of admission. According to the results, they were divided into a DVT group (18 cases) and a non-DVT group (59 cases). The blood routine, biochemistry, coagulation, and D-dimer examinations were conducted on the 2nd day after admission. T-tests and rank sum tests tested the significance of any differences between the groups in average white blood cell counts, neutrophil percentages, platelets, albumin, globulin, fasting blood glucose, urea nitrogen, creatinine, uric acid, electrolytes, fibrinogen or D-dimer. **Results** The average levels of albumin, uric acid and calcium in the DVT group were significantly lower than in the non-DVT group. The average levels of fasting blood glucose and D-dimer were significantly higher. **Conclusions** Decreased serum uric acid, calcium and albumin levels, together with increased fasting blood glucose and D-dimer are related to the occurrence of DVT in ICH patients. To reduce the risk of DVT it is important to maintain normal levels of serum uric acid, calcium and albumin and to limit D-dimer and fasting blood glucose.

【Key words】 Cerebral hemorrhage; Middle-age; Deep venous thrombosis; Lower extremity; Blood indexes

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.09.004

随着人口老龄化的加剧,脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)的发病率呈逐年增高趋势^[1],而深静

脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)作为 ICH 的常见并发症之一,在中老年人群中的表现也尤为突

出^[2]。国外一项为期 10 年的研究报道 ICH 患者 DVT 的发生率仅有 2.7%^[3],而国内相关研究报道该发生率高达 39.8%^[4]。DVT 一旦脱落可导致肺栓塞,而肺栓塞是 ICH 死亡的重要原因^[5]。由于自身血管的特点,中老年 ICH 患者发病早期常出现血肿增大和再出血,给 DVT 的药物预防和治疗带来困难^[6],而 DVT 一旦出现,将成为肢体活动的绝对禁忌,严重干扰运动治疗的实施,降低康复疗效。因此,对这些患者 DVT 危险因素进行评估和分析,有利于提前采取预防措施减少其发生几率,提高 ICH 的康复效果,降低患者死亡的风险。

资料和方法

一、病例选择和资料收集

入选标准:①符合 1995 年全国第四届脑血管病诊断标准^[7],并经 CT 确诊为脑出血(包括蛛网膜下腔出血);②年龄≥50 岁;③1 周≤病程≤12 周;④入院后 3 日内已接受血常规、生化、凝血象、D-二聚体(D-dimer,D-D)和下肢静脉彩超等检查;⑤患者或家属签署康复知情同意书。

排除标准:①临床资料不完整;②此次 ICH 发病前即存在下肢 DVT 者;③使用抗凝药物或凝血功能障碍相关的 ICH 患者。

回顾性收集 2015 年 8 月至 2017 年 8 月在中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)康复医学科住院且符合上述标准的恢复期 ICH 患者 77 例,其中男 47 例,女 30 例;年龄范围 50 岁~87 岁。记录 77 例 ICH 患者的性别、年龄、病程、瘫痪侧别、意识状况、基础疾病个数(高血压病、糖尿病、心脏疾病、高脂血症等)、ICH 治疗方式(手术治疗、保守治疗)、瘫痪下肢有无主动活动(双下肢均瘫痪有血栓时记录血栓侧的活动能力,无血栓时记录运动差的下肢活动能力)、有无康复干预(此次入院前是否进行过康复干预)等临床资料。本研究经中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)伦理委员会批准,编号为 2022-RE-256。

二、病例分组

回顾性收集 77 例 ICH 患者入院 3 日内的下肢静脉彩色多普勒超声检查结果,以明确下肢是否合并有 DVT,诊断标准为:①静脉腔内强或弱的实性回声;②加压后管腔不变瘪或部分变瘪;③脉冲或者彩色多普勒不能探及血流或血流充盈缺损^[8]。根据 DVT 的发生情况,将 77 例 ICH 患者分为 DVT 组(18 例)和非 DVT 组(59 例),2 组患者在性别、年龄、病程、瘫痪侧别、意识状态、基础疾病个数、治疗方式、瘫痪下肢活动能力、康复干预 9 个方面均无显著统计学差异($P>0.05$),详见表 1。

三、收集项目和研究方法

收集 2 组患者入院第 2 日清晨血常规[白细胞(white blood cell,WBC)、中性粒细胞百分比(percentage of neutrophil,PN)、血小板(platelet,PLT)]、生化[白蛋白(albumin,ALB)、球蛋白(globulin,GLO)、空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、肌酐(creatinine,CRE)、尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)、尿酸(uric acid,UA)、电解质]、凝血象[纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)]、D-二聚体(D-dimer,D-D)等参数,然后进行统计学分析。

四、统计学方法

采用 SPSS 21.0 版统计学软件对本研究所得数据进行分析。2 组间计数资料比较采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,符合正态分布时采用独立样本 t 检验,不符合正态分布时采用秩和检验(Mann-Whitney U 检验)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

经统计学分析,2 组患者的 WBC、PN、PLT、GLO、BUN、CRE、钾、钠、镁、磷、FIB 的水平组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。DVT 组患者的 ALB、UA 和钙的水平均显著低于非 DVT 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);而其 FBG 和 D-D 水平则均显著高于非 DVT 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	平均病程 (周, $\bar{x}\pm s$)	瘫痪侧别(例)			意识障碍(例)	
		男	女			左	右	双	有	无
DVT 组	18	10	8	65.00 8.07	4.22±1.70	8	6	4	7	11
非 DVT 组	59	37	22	61.27 8.90	5.08±2.94	21	29	9	10	49

组别	例数	平均基础疾病个数 (个, $\bar{x}\pm s$)	治疗方式(例)		瘫痪下肢主动活动(例)		康复干预(例)	
			手术	保守	有	无	有	无
DVT 组	18	1.44±0.98	13	5	7	11	3	15
非 DVT 组	59	1.54±0.82	31	28	32	27	19	40

表 2 2 组患者的血常规、生化、凝血象、D-D 结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	WBC(×10 ⁹)	PN(%)	PLT(×10 ⁹)	ALB(g/L)	GLO(g/L)	
DVT 组	18	7.48±2.60	69.63±10.86	275.83±101.94	33.35±3.99 ^a	28.54±3.48	
非 DVT 组	59	7.85±3.18	67.26±12.87	238.37±83.16	36.35±5.28	29.77±4.84	
组别	例数	BUN(mmol/L)	CRE(μmol/L)	UA(μmol/L)	FBG(mmol/L)	钾(mmol/L)	
DVT 组	18	4.58±1.77	63.44±17.98	198.98±65.69 ^b	6.21±1.23 ^a	3.78±0.54	
非 DVT 组	59	5.28±2.15	66.54±19.69	276.50±104.62	5.68±1.74	3.84±0.49	
组别	例数	钠(mmol/L)	钙(mmol/L)	镁(mmol/L)	磷(mmol/L)	D-D(mg/L)	FIB(g/L)
DVT 组	18	139.22±4.22	2.18±0.15 ^a	0.82±0.08	1.12±0.44	4.38±4.54 ^b	4.04±1.27
非 DVT 组	59	138.39±4.06	2.27±0.16	0.84±0.11	1.25±0.25	1.50±2.65	4.19±1.48

注:与非 DVT 组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$

讨 论

Guo 等^[9]的研究发现,年龄 ≥ 50 岁的 ICH 患者的 DVT 发病率显著高于年龄 <50 岁的 ICH 患者,该结果提示,临床上应重视 ≥ 50 岁的 ICH 患者的 DVT 预防。基于此,本研究将入选患者的年龄限制为 ≥ 50 岁,结果发现,77 例 ICH 患者中,合并 DVT 的患者有 18 例(23.38%),无 DVT 的患者有 59 例(76.62%)。

本研究结果显示,UA 降低与 DVT 的发病相关,Kubota 等^[10]和 Yu 等^[11]的研究则表明,UA 增高是 DVT 的独立危险因子;但也有研究认为,UA 与 DVT 的发生无显著相关性^[12]。本课题组推测以上研究结果不一致的原因可能在于,UA 是一种较强的抗氧化剂,其约占血浆中抗氧化能力的 60%,主要通过清除活性氧转化为尿囊素而起到抗氧化作用^[13],UA 水平超过正常值后则可转变为促氧化作用,并加重氧化应激损伤^[14]。本研究中,UA 与 DVT 的关系可能是因为 UA 的减少导致其抗氧化作用减弱,从而使这些患者对 ICH 后氧化应激的对抗效果下降,从而促进了 DVT 的发生。

本研究结果显示,血钙水平的降低与 DVT 的发生显著相关,而 Wu 等^[15]的研究发现,维生素 D 的水平下降是我国缺血性脑卒中患者住院康复期间合并 DVT 的独立预测因素。Wypasek 等^[16]的研究表明,在钙参与条件下,活化的蛋白 C 可通过在特定精氨酸残基处的切割使膜结合因子 V 失活,从而发挥抗凝血作用。本研究的结果可能归因于,血钙水平的降低可使蛋白 C 的活化作用减弱,并提示维生素 D 的缺乏,而维生素 D 的缺乏会通过炎症和免疫调节影响内皮和血管功能,作用于肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system,RAS)系统,促使血栓形成^[15]。本研究还提示,血 ALB 降低与 DVT 发生显著相关,这与 Malatino 等^[17]和 Moghadamyeghaneh 等^[18]的研究结果一致。ICH 患者急性期常需绝对卧床,这会导致其活动量减少和尿液排出增加,由此随尿排出的 ALB 也随

之增加,且卧床和活动量的减少还会导致摄入量不足,从而致使血 ALB 水平降低^[19]。有研究发现卧床、活动量减少、低蛋白血症都是 DVT 发生的重要原因^[20]。因此,针对 ICH 患者应积极补充钙剂和 ALB,从而减少 DVT 的发生。

本研究结果中,DVT 组患者 D-D 水平显著高于非 DVT 组,这与多数研究结果一致^[2-3,21]。Cheng 等^[22]对急性 ICH 患者(病程 15 d)进行研究发现,血浆 D-D 水平 ≥ 1.20 mg/L 是 DVT 的独立预测因子;Ogata 等^[23]则认为,急性 ICH(病程 2 周)后 DVT 的预估分界点为 3.9 mg/L。Guo 等^[9]对脑肿瘤的研究也表明,D-D 在肿瘤不同时期是可变的,而且呈现出“曲折上升”趋势,但无论 D-D 如何变化,其增高均预示 DVT 倾向,动态观察 D-D 变化,有利于及早采取干预措施,从而降低 DVT 的发生率。本研究结果还发现,FBG 水平的增高与 ICH 合并 DVT 显著相关,这与 Kang 的研究结果一致^[24],可能与 ICH 应激导致糖皮质激素升高出现炎症介导的促凝血机制的激活有关。

综上所述,血 UA、钙和 ALB 水平降低,以及 D-D 和 FBG 水平的增高与 ICH 患者 DVT 的发生显著相关;临床治疗过程中,应重点维持 ICH 患者正常的血 UA、钙、ALB 和空腹血糖水平,降低 D-D 水平,这样有利于更有效地预防其 DVT 的发生。

参 考 文 献

[1] Camacho E, LoPresti MA, Bruce S,et al. The role of age in intracerebral hemorrhages [J]. J Clin Neurosci, 2015, 22 (12) : 1867-1870. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.04.020.

[2] 穆景颂,倪朝民,吴鸣,等.脑出血患者下肢深静脉血栓形成的危险因素分析 [J].中华物理医学与康复杂志,2018,40 (12) : 906-909.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.12.007.

[3] Otite FO, Khandelwal P, Malik AM, et al. Ten-year temporal trends in medical complications after acute intracerebral hemorrhage in the United States [J]. Stroke, 2017, 48 (3) : 596-603. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015746.

[4] 张海涛,李鲁,刘增强.D-二聚体在脑出血术后合并下肢深静脉血栓早期诊断中的意义 [J].中华神经外科疾病研究杂志,2017,16

- (6);553-554.DOI: SJWK.0.2017-06- 018.
- [5] Nyquist P, Bautista C, Jichici D, et al. Prophylaxis of venous thrombosis in neurocritical care patients: an evidence-based guideline; a statement for healthcare professionals from the neurocritical care society[J]. Neurocritical Care, 2016, 24 (1): 47-60. DOI: 10.1007/s12028-015-0221-y.
- [6] Hokari M, Shimbo D, Asaoka K, et al. Impact of antiplatelets and anticoagulants on the prognosis of intracerebral hemorrhage[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27 (1): 53-60. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.016.
- [7] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29 (6): 379-380.
- [8] 马玉娟, 曹留拴, 蔡西国, 等. 早期脊髓损伤患者下肢深静脉血栓形成的危险因素分析[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014, 36 (12): 918-920. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.012.005.
- [9] Guo X, Zhang F, Wu Y, et al. Coagulation alternation and deep venous thrombosis in brain tumor patients during the perioperative period[J]. World Neurosurg, 2018, 114: e982-e991. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.03.128.
- [10] Kubota Y, McAdams-DeMarco M, Folsom AR. Serum uric acid, gout, and venous thromboembolism: the atherosclerosis risk in communities study[J]. Thromb Res, 2016, 144: 144-148. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.06.020.
- [11] Yu M, Ling K, Teng Y, et al. Serum uric acid is associated with increased risk of idiopathic venous thromboembolism in high HDL-C population: a case-control study[J]. Exp Ther Med, 2016, 11 (6): 2314-2320. DOI: 10.3892/etm.2016.3228.
- [12] Rouleau P, Guertin PA. Early changes in deep vein diameter and biochemical markers associated with thrombi formation after spinal cord injury in mice[J]. J Neurotrauma, 2007, 24 (8): 1406-1414. DOI: 10.1089/neu.2006.0260.
- [13] Mikami T, Sorimachi M. Uric acid contributes greatly to hepatic antioxidant capacity besides protein[J]. Physiol Res, 2017, 66 (6): 1001-1007. DOI: 10.33549/physiolres.933555.
- [14] Sun X, Jiao H, Zhao J, et al. Unexpected effect of urate on hydrogen peroxide-induced oxidative damage in embryonic chicken cardiac cells[J]. Free Radic Res, 2017, 51 (7-8): 693-707. DOI: 10.1080/10715762.2017.1362106.
- [15] Wu WX, He DR. Low vitamin D levels are associated with the development of deep venous thromboembolic events in patients with ischemic stroke[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2018, 24 (9s): 69s-75s. DOI: 10.1177/1076029618786574.
- [16] Wypasek E, Undas A. Protein C and protein S deficiency-practical diagnostic issues[J]. Adv Clin Exp Med, 2013, 22 (4): 459-467. DOI: 10.4161/mabs.24815.
- [17] Malatino L, Cardella AM, Puccia G, et al. Testing clinical scores to diagnose incident deep vein thrombosis in patients hospitalized in a department of medicine: can biomarkers improve accuracy[J]? Angiology, 2016, 67 (3): 245-251. DOI: 10.1177/0003319715586289.
- [18] Moghadamyeghaneh Z, Hanna MH, Carmichael JC, et al. A nationwide analysis of postoperative deep vein thrombosis and pulmonary embolism in colon and rectal surgery[J]. J Gastrointest Surg, 2014, 18 (12): 2169-2177. DOI: 10.1007/s11605-014-2647-5.
- [19] Engbers MJ, Blom JW, Cushman M, et al. The contribution of immobility risk factors to the incidence of venous thrombosis in an older population[J]. J Thromb Haemost, 2014, 12 (3): 290-296. DOI: 10.1111/jth.12480.
- [20] Arques S. Human serum albumin in cardiovascular diseases[J]. Eur J Intern Med, 2018, 52: 8-12. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.04.014.
- [21] Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism[J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 41 (1): 32-67. DOI: 10.1007/s11239-015-1317-0.
- [22] Cheng X, Zhang L, Xie NC, et al. High plasma levels of D-dimer are independently associated with a heightened risk of deep vein thrombosis in patients with intracerebral hemorrhage[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53 (8): 5671-5678. DOI: 10.1007/s12035-015-9487-5.
- [23] Ogata T, Yasaka M, Wakugawa Y, et al. Association of location of deep venous thrombosis and d-dimer value in acute intracerebral hemorrhage[J]. Nihon Ronen Igakkai Zasshi, 2011, 48 (6): 686-690. DOI: 10.3143/geriatrics.48.686.
- [24] Kang J, Jiang X, Wu B. Analysis of risk factors for lower-limb deep venous thrombosis in old patients after knee arthroplasty[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128 (10): 1358-1362. DOI: 10.4103/0366-6999.156782.
- [25] Ravikumar R, Williams KJ, Babber A, et al. Neuromuscular electrical stimulation (NMES) for the prevention of venous thromboembolism (VTE)[J]. Phlebology, 2018, 33 (6): 367-378. DOI: 10.1177/0268355517710130.

(修回日期:2022-06-27)

(本文编辑:阮仕衡)