

脊髓损伤患者合并下肢深静脉血栓形成的相关因素分析

孙雪纯¹, 万春晓^{2*}

¹天津医科大学总医院空港医院康复医学科, 天津

²天津医科大学总医院康复医学科, 天津

收稿日期: 2023年7月29日; 录用日期: 2023年8月21日; 发布日期: 2023年8月30日

摘要

目的: 通过横断面研究探讨脊髓损伤患者合并下肢深静脉血栓(DVT)的相关因素。方法: 回顾性分析2019年1月至2023年6月于天津医科大学总医院康复医学科住院的脊髓损伤患者共207例, 收集临床资料, 包括社会学特征(年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史)、实验室结果(D-二聚体、胆固醇、高密度脂蛋白)、脊髓损伤情况、既往史(高血压、糖尿病、冠心病、肿瘤、贫血、有无激素使用及是否介入早期康复), 根据有无合并下肢深静脉血栓分为DVT组和无DVT组, 采用二分类Logistic回归分析筛选脊髓损伤患者合并DVT的相关因素。结果: 在本横断面研究中, DVT发病率约为30%, 两组患者相比较, 其中年龄、D-二聚体、高密度脂蛋白、胆固醇、ASIA分级、合并肿瘤、感染、早期康复介入差异有统计学意义($P < 0.05$), 性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、冠心病、贫血、激素的使用方面两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。二分类Logistic回归分析显示, 年龄、D-二聚体、高密度脂蛋白、ASIA分级、合并肿瘤、感染、早期康复介入与DVT的发生存在相关性。结论: 脊髓损伤患者合并DVT与年龄、D-二聚体、ASIA分级、合并肿瘤、感染呈正相关性, 与高密度脂蛋白、早期康复介入呈负相关性, 早期应积极控制感染、改善高凝状态、积极进行康复介入以降低DVT发病率。

关键词

脊髓损伤, 下肢深静脉血栓, 相关因素

Analysis of Correlative Factors of Lower Extremity Deep Vein Thrombosis in Patients with Spinal Cord Injury

Xuechun Sun¹, Chunxiao Wan^{2*}

¹Department of Rehabilitation Medicine, Airport Hospital, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin

*通讯作者。

²Department of Rehabilitation Medicine, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin

Received: Jul. 29th, 2023; accepted: Aug. 21st, 2023; published: Aug. 30th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the correlative factors of lower extremity deep vein thrombosis (DVT) in patients with spinal cord injury through cross-sectional study. **Method:** A total of 207 patients with spinal cord injury admitted to the Department of Rehabilitation Medicine, General Hospital of Tianjin Medical University from January 2019 to June 2023 were retrospectively analyzed, and clinical data were collected, including sociological characteristics (age, sex, BMI, smoking history, smoking and drinking history), laboratory results (D-dimer, cholesterol, high-density lipoprotein), degree of spinal cord injury, previous history (hypertension, diabetes, coronary heart disease, tumors, anemia, hormone use, and early rehabilitation intervention). The patients with spinal cord injury were divided into DVT group and without DVT group according to whether they were complicated with DVT. Binary Logistic regression analysis was used to screen the related factors of DVT in patients with spinal cord injury. **Result:** In this cross-sectional study, the incidence of DVT was about 30%, and the two groups of patients were compared, there were statistically significant differences in age, D-dimer, high-density lipoprotein, cholesterol, ASIA grade, combined tumor, infection, and early rehabilitation intervention ($P < 0.05$), while there were no statistically significant differences in gender, BMI, smoking history, drinking history, hypertension, diabetes, coronary heart disease, anemia, and hormone use between the two groups ($P > 0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that age, D-dimer, high-density lipoprotein, ASIA grade, combined tumor, infection, and early rehabilitation intervention were correlated with the occurrence of DVT. **Conclusion:** DVT in patients with spinal cord injury is positively correlated with age, D-dimer, ASIA grade, tumor and infection, and negatively correlated with high-density lipoprotein and early rehabilitation intervention. Infection should be actively controlled, hypercoagulability should be improved, and rehabilitation intervention should be actively carried out to reduce the incidence of DVT.

Keywords

Spinal Cord Injury, Deep Venous Thrombosis of Lower Extremity, Correlative Factors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

脊髓是大脑和躯体之间传递运动和感觉信息的主要通路。脊髓包括纵行脊髓传导束(白质),它围绕于中央区域(灰质)。大部分脊髓神经元位于灰质。脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是指因各种原因,包括外伤、炎症、肿瘤、椎间盘突出、血管畸形等导致的脊髓传导通路受损,临床可表现为运动、感觉及自主神经功能障碍。SCI患者发生静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)的风险较高,显著增加了其死亡率[1]。VTE包括深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE),在急性SCI患者中发生率为12%~64%,死亡率为9.7% [1],PE是SCI患者的第三大死亡原因,估计发生率高达5% [2],因此需引起高度重视,早期积极预防、治疗。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象

收集 2019 年 1 月至 2023 年 6 月于天津医科大学总医院康复医学科住院的 SCI 患者。纳入标准: 明确诊断为 SCI, 临床资料完整, 第一次入院康复科; 排除标准: 入院前即诊断为 DVT。

2.2. 资料收集

共纳入患者 207 例, 收集患者临床资料, 包括社会学特征(年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史)、实验室结果(D-二聚体、胆固醇、高密度脂蛋白)、脊髓损伤情况、既往史(高血压、糖尿病、冠心病、肿瘤、贫血、有无激素使用及是否介入早期康复), 根据超声检查结果将其分为 DVT 组和无 DVT 组。本研究获我院伦理委员会批准, 所有纳入患者均知情并签署知情同意书。

2.3. 脊髓损伤程度评估

脊髓损伤程度的评估采用美国脊髓损伤学会(American Spinal Injury Association, ASIA)残损分级[3]: A 级, 完全性损伤, 鞍区 S4~S5 无任何感觉或运动功能保留; B 级, 不完全感觉损伤, 神经平面以下包括鞍区 S4~S5 无运动但有感觉功能保留, 且身体任何一侧运动平面以下无 3 个节段以上的运动功能保留; C 级, 不完全运动损伤, 神经平面以下有运动功能保留, 且单个神经损伤平面以下超过一半的关键肌肌力小于 3 级(0~2 级); D 级, 不完全运动损伤, 神经平面以下有运动功能保留, 且神经损伤平面以下至少有一半以上(一半或更多)的关键肌肌力大于或等于 3 级; E 级, 正常, 所有节段运动感觉功能正常。

2.4. 超声检查

所有患者入院后 48 小时内行双下肢静脉超声检查, 下肢 DVT 诊断标准[4]: 1) 静脉管腔增宽, 腔内有强弱不等的实性团块回声; 2) 静脉管腔增宽或不增宽, 探头加压后管腔不能或不能完全被压瘪; 3) 挤压远端肢体后, 彩色多普勒在病变处仍不能探及到血流信号或血流充盈缺损, 血栓段静脉腔内探及少许血流信号或无血流信号。

2.5. 早期康复介入

早期康复介入是指发病后 2 周内接受康复治疗, 主要康复治疗方法包括: PT 治疗(依据患者情况给予被动运动、助力运动、主动运动), OT 治疗(增强上肢肌力以增加功能代偿能力), 功率自行车, 电动起立床, 电脑中频、针灸等。

2.6. 统计学方法

应用 SPSS 21.0 统计软件进行统计学分析, 连续型变量(年龄、BMI、D-二聚体、胆固醇、高密度脂蛋白)服从正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示; 分类变量(性别、吸烟史、饮酒史、ASIA 分级、合并高血压、糖尿病、冠心病、肿瘤、贫血、有无激素使用及是否介入早期康复)用百分率(%)表示。两组之间连续型变量正态分布比较采用 *t* 检验, 分类变量比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

DVT 形成与相关变量之间的关系采用二分类 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3. 结果

本次研究共纳入 207 例患者, 其中无 DVT 组 145 例, DVT 组 62 例。本研究中 SCI 患者合并 DVT 的发病率约为 30%。

单因素分析

经过单因素分析, 其中年龄、D-二聚体、胆固醇、高密度脂蛋白、ASIA 分级、合并肿瘤、早期康复介入组间均存在统计学差异($P < 0.05$), 但性别、BMI、吸烟、饮酒、贫血、高血压、冠心病、糖尿病、感染、使用激素两组间无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

Table 1. Comparison of general characteristics of patients with spinal cord injury in without DVT group and DVT group
表 1. 脊髓损伤患者无 DVT 组和 DVT 组一般特征比较

	总例数 $n = 207$	无 DVT 组 $n = 145$	DVT 组 $n = 62$	P 值
社会学特征				
年龄(y)	56.2.0 ± 15.4	54.0 ± 15.7	61.3 ± 13.4	0.003
性别(女, %)	44.9	42.1	51.6	0.208
BMI (kg/m ²)	22.8 ± 2.7	22.8 ± 2.5	22.9 ± 3.3	0.313
饮酒(%)	37.2	37.2	37.1	0.984
吸烟(%)	21.3	22.1	19.4	0.664
实验室结果				
D-二聚体(ng/ml)	1889.6 ± 2322.6	1370.8 ± 1641.9	3103.1 ± 1641.9	<0.001
胆固醇(mmol/L)	4.72 ± 1.14	4.61 ± 1.10	5.00 ± 1.21	0.025
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.22 ± 0.51	1.16 ± 0.44	1.35 ± 0.63	0.013
脊髓损伤情况				
ASIA 分级(A/B, %)	29.0	21.4	46.8	<0.001
既往史				
糖尿病(%)	20.3	22.1	16.1	0.347
高血压(%)	32.4	30.3	37.1	0.344
冠心病(%)	5.3	4.1	8.1	0.251
肿瘤(%)	10.1	6.9	17.7	0.018
贫血(%)	30.4	31.7	27.4	0.540
感染(%)	19.8	14.5	32.3	0.003
激素的使用(%)	30.9	28.3	37.1	0.210
早期康复介入(%)	51.2	57.9	35.5	0.003

注释: BMI、body mass index, 身体质量指数。

将单因素分析中有统计学差异的年龄、D-二聚体、胆固醇、高密度脂蛋白、ASIA 分级、合并肿瘤、早期康复介入作为自变量, 是否合并 DVT 作为因变量, 使用多因素二元 Logistic 回归分析建立模型, 我

们发现 DVT 的发生与年龄、D-二聚体、ASIA 分级、合并肿瘤、感染存在正关联性, 与高密度脂蛋白(OR = 0.49, 95% CI = 0.27~0.90)和早期康复介入存在负关联性(OR = 0.40, 95% CI = 0.22~0.74)。见表 2。

Table 2. Binary Logistic regression analysis of spinal cord injury patients in without DVT group and DVT group
表 2. 脊髓损伤患者无 DVT 组和 DVT 组二分类 Logistic 回归分析

变量	OR 值(95% CI)	P 值
年龄(y)		
<50	1	0.005
≥50	3.1 (1.41~6.80)	
胆固醇(mmol/L)		
<5.17	1	0.284
≥5.17	1.40 (0.76~2.61)	
D-二聚体(ng/ml)		
<1900	1	<0.001
≥1900	3.87 (2.05~7.27)	
高密度脂蛋白(mmol/L)		
<1.1	1	0.021
≥1.1	0.49 (0.27~0.90)	
ASIA 分级		
C/D/E	1	<0.001
A/B	3.23 (1.71~6.11)	
肿瘤		
无	1	0.022
有	2.91 (1.17~7.27)	
感染		
无	1	0.004
有	2.81 (1.39~5.70)	
早期康复介入		
无	1	1
有	0.40 (0.22~0.74)	0.003

注释: BMI、body mass index, 身体质量指数; OR、Odds Ratio, 比值比; CI、confidence interval, 置信区间。

4. 讨论

DVT 是 SCI 患者常见并发症, 一项 Meta 分析报道的发病率为 5.3%至 38.6%, 平均 16.9%, 但大多

数分析数据来自北美或欧洲[5], 在亚洲, SCI 后 DVT 的发生率也有类似的报道, 从 5%到 26%不等[6], 本组研究中发病率约为 30%, 与报道一致。约 30%的 DVT 病例发生肺栓塞(PE), PE 致死性高, 因此应引起重视。已知影响 DVT 形成的主要因素——Virchow 三联征, 即内皮功能障碍、高凝状态和静脉淤滞[1], 存在这三种因素时血栓容易形成。

有研究表明年龄与 DVT 形成呈线性相关, 随年龄的增大, DVT 的风险增加[7]。本研究中, 年龄与 DVT 存在正相关性(OR = 3.1, 95% CI = 1.41~6.80), 与文献报道一致。随着年龄的增长, 血管弹性纤维退化、胶原蛋白和钙含量增加, 以及前列环素和一氧化氮减少, 使内皮依赖性的扩张也相应减少, 血管弹性变差[8], 静脉内膜更容易受损[9], 而内膜单层位于基底膜上, 具有积极的抗血栓形成作用, 产生前列腺素、抗凝血酶的糖胺聚糖辅因子、血栓调节蛋白和组织型纤溶酶原激活物[10], 内膜受损后易出现血栓形成。

D-二聚体是血凝块被纤维蛋白溶解后形成的纤维蛋白降解产物, 因此血浆 D-二聚体浓度可用于血栓形成的研究[11]。在本研究中, 入院时 D-二聚体升高与 DVT 呈正相关(OR = 3.87, 95% CI = 2.05~7.27), 这与 Zhang [7]等的研究结果一致。D-二聚体水平升高提示血液存在高凝状态, 更易于形成血栓, 因此入院后 D-二聚体水平升高者(≥ 1900 ng/ml) [12], 建议根据情况进行 DVT 预防措施, 包括肢体加压、康复治疗甚至抗凝治疗, 研究显示尤其应重视尿路感染患者和血清纤维蛋白原水平较高的患者[12], 而对于感染, 本研究纳入因素包括合并感染, 其中包括但不限于尿路感染、肺部感染, 结果显示感染与 DVT 形成存在正相关性, 感染时白细胞浸润到血管壁中, 细胞因子和趋化因子产生, 进而促进炎症、内皮细胞活化和凝血[13]。肿瘤患者通常存在高凝状态, 本研究显示, 合并肿瘤与 DVT 发生呈正相关性, 与文献报道一致[14], 高凝状态使之更易于血栓形成。

人体下肢静脉回流大约 90%是通过足、小腿和大腿肌肉泵的作用[10], 下肢瘫痪可使肌肉泵功能减弱, 回心血量减少, 下肢静脉血流淤滞, 促使 DVT 的形成。本研究中回归分析显示, ASIA 分级 A-B/C-E 两组间存在统计学差异, ASIA 分级 A-B 与 DVT 形成呈正相关性(OR = 3.23, 95% CI = 1.71~6.11), 直观上可以解释为 ASIA 分级 A-B 的患者运动功能受损更完全, 肌肉瘫痪使小腿肌肉泵功能丧失, 使之 DVT 的发生风险增加, 与 Clements 等人的研究结果一致[15]。因此, 对于 ASIA 分级 A-B 的患者, 早期更应关注血栓的预防。

在本研究中, 高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)升高(≥ 1.1 mmol/L)与 DVT 的发生存在相关性, 这与文献报道的一致[16], 我们的研究显示 HDL 水平与 DVT 之间的存在负相关(OR = 0.49, 95% CI = 0.27~0.90), 文献报道了几种潜在机制, HDL 可刺激内皮细胞产生一氧化氮和前列环素, 减弱组织因子的血管表达, 并通过增强活化蛋白 C 的作用使凝血因子蛋白 S 失活[17], HDL 有助于下调血小板高反应性、抑制凝血级联反应以及促进 β 纤维蛋白溶解, 因此, HDL 的抗血栓形成作用是多重的, 我们可以认为高 HDL 水平可能是 DVT 的一种保护因素, 提高 HDL 可能是降低 DVT 形成风险的重要治疗策略[18]。

一项系统性综述表明, DVT 的风险在损伤后的前两周内最大[5], 因此在发病两周内介入康复治疗至关重要, 我们的研究显示, 早期(2周内)介入康复治疗与 DVT 呈负相关性(OR = 0.40, 95% CI = 0.22~0.74), 通过被动运动、助力运动、主动运动、器械、理疗等措施促使下肢肌肉泵功能恢复, 减少血流淤滞, 增加静脉回流, 因此早期康复可能是 DVT 的一种保护因素, 临床中对于 SCI 患者, 在生命体征稳定的前提下应早期介入康复治疗。

本研究还存在一些局限性。首先, 该研究属于横断面研究, 因此很难得出因果关系, 未来还需要长期队列研究, 进一步分析 SCI 后 DVT 的相关因素; 第二, 本研究样本量较小, 因此一些重要变量可能未纳入研究, 在未来的研究中, 我们将尽可能扩大样本量, 提高我们研究结果的精确性。

5. 结论

脊髓损伤患者合并 DVT 与年龄、D-二聚体、ASIA 分级、合并肿瘤、感染呈正相关性, 与高密度脂蛋白、早期康复介入呈负相关性, 早期应积极控制感染、改善高凝状态、积极进行康复介入以降低 DVT 发病率。

参考文献

- [1] Lv, B., Wang, H., Li, W., Han, G., Liu, X., Zhang, C. and Zhang, Z. (2022) Admission Prevalence and Risk Factors of Deep Vein Thrombosis in Patients with Spinal Cord Injury Complicated with Cervical Fractures. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **28**. <https://doi.org/10.1177/10760296221108969>
- [2] Teasell, R.W., Hsieh, J.T., Aubut, J.-A.L., Eng, J.J., Krassioukov, A. and Tu, L. (2009) Venous Thromboembolism after Spinal Cord Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, **90**, 232-245. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.09.557>
- [3] 李建军, 王方永. 脊髓损伤神经学分类国际标准(2011年修订)[J]. 中国康复理论与实践, 2011, 17(10): 963-972.
- [4] 孙江丽, 张岩, 李虎. 彩色多普勒超声诊断全膝关节置换围手术期下肢深静脉血栓形成的临床价值[J]. 中华医学超声杂志, 2019, 16(9): 691-696.
- [5] Furlan, J.C. and Fehlings, M.G. (2007) Role of Screening Tests for Deep Venous Thrombosis in Asymptomatic Adults with Acute Spinal Cord Injury: An Evidence-Based Analysis. *Spine*, **32**, 1908-1916. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31811ec26a>
- [6] Sugimoto, Y., Ito, Y., Tomioka, M., Tanaka, M., Hasegawa, Y., Nakago, K. and Yagata, Y. (2009) Deep Venous Thrombosis in Patients with Acute Cervical Spinal Cord Injury in a Japanese Population: Assessment with Doppler Ultrasonography. *Journal of Orthopaedic Science*, **14**, 374-376. <https://doi.org/10.1007/s00776-009-1342-y>
- [7] Zhang, J., Fang, Y., Pang, H., Tao, Y., Zhou, J., Zhu, S. and Wang, C. (2022) Association between Age and Incidence of Deep Vein Thrombosis in Patients with Spinal Cord Injury: An Observational Cross-Sectional Study. *Spinal Cord*, **60**, 1006-1013. <https://doi.org/10.1038/s41393-022-00814-w>
- [8] Previtali, E., Bucciarelli, P., Passamonti, S.M. and Martinelli, I. (2011) Risk Factors for Venous and Arterial Thrombosis. *Blood Transfusion*, **9**, 120-138.
- [9] 虞鑫, 刘伟, 张宏伟. 脊髓损伤术后深静脉血栓形成的相关因素分析[J]. 中国骨伤, 2020, 33(2): 140-143.
- [10] Meissner, M.H. (2005) Lower Extremity Venous Anatomy. *Seminars in Interventional Radiology*, **22**, 147-156. <https://doi.org/10.1055/s-2005-921948>
- [11] Ikeda, T., Miyamoto, H., Hashimoto, K. and Akagi, M. (2017) Predictable Factors of Deep Venous Thrombosis in Patients Undergoing Spine Surgery. *Journal of Orthopaedic Science*, **22**, 197-200. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2016.11.014>
- [12] Zhang, J., Fang, Y., Pang, H., Tao, Y., Zhou, J., Zhu, S. and Wang, C. (2022) Association of Age-Adjusted D-Dimer with Deep Vein Thrombosis Risk in Patients with Spinal Cord Injury: A Cross-Sectional Study. *Spinal Cord*, **60**, 90-98. <https://doi.org/10.1038/s41393-021-00647-z>
- [13] Borgel, D., Bianchini, E., Lasne, D., Pascreau, T. and Saller, F. (2019) Inflammation in Deep Vein Thrombosis: A Therapeutic Target? *Hematology*, **24**, 742-750. <https://doi.org/10.1080/16078454.2019.1687144>
- [14] Chopard, R., Albertsen, I.E. and Piazza, G. (2020) Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Venous Thromboembolism: A Review. *JAMA*, **324**, 1765-1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17272>
- [15] Clements, R., Churilov, L., Wahab, A.L. and Ng, L.C. (2017) Exploratory Analysis of Factors Associated with Venous Thromboembolism in Victorian Acute Traumatic Spinal Cord-Injured Patients 2010-2013. *Spinal Cord*, **55**, 74-78. <https://doi.org/10.1038/sc.2016.94>
- [16] Ma, J., Du, P., Qin, J., Zhou, Y., Liang, N., Hu, J., Zhang, Y. and Zhu, Y. (2021) Incidence and Risk Factors Predicting Deep Venous Thrombosis of Lower Extremity Following Spinal Fractures. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 2441. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82147-x>
- [17] Huang, Y., Ge, H., Wang, X. and Zhang, X. (2022) Association between Blood Lipid Levels and Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: A Population-Based Cohort Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **28**. <https://doi.org/10.1177/10760296221121282>
- [18] van der Stoep, M., Korporaal, S.J. and Van Eck, M. (2014) High-Density Lipoprotein as a Modulator of Platelet and Coagulation Responses. *Cardiovascular Research*, **103**, 362-371. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu137>