doi:10.11659/jjssx.12E020054

·临床研究·

原发性高血压患者发生孤立性小腿深静脉血栓的危险因素

刘 勇[1],李卫涛[1],侯宇航[1],王玉涛[2],孙 岩[3] (1.济南市章丘区中医医院肝胆血管外科,山东 济南 250200;2.济南市中医医院周围血管病科,山东 济南 250012;3.山东第一医科大学附属省立医院血管外科,山东 济南 250021)

[摘 要] **目的** 探讨原发性高血压患者发生孤立性小腿深静脉血栓(ICDVT)的危险因素。**方法** 回顾性分析60例原发性高血压患者的临床资料,其中经下肢静脉彩超确诊为ICDVT的30例患者纳入血栓组,同期住院治疗的30例非血栓原发性高血压患者纳入对照组。单因素分析2组患者的一般资料及血液学指标,将组间比较有统计学差异的因素进行二元 *Logistic* 回归分析独立危险因素。**结果** 2组患者性别、年龄、吸烟史、合并糖尿病、合并冠心病、高血压分级、高血压病程、白细胞计数(WBC)、凝血酶原时间(PT)、活化部分促凝血酶原激酶时间(APTT)、D-二聚体水平、纤维蛋白原(FIB)水平、纤维蛋白原降解产物水平(FDP)比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而2组腹围、血小板计数、BMI比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。*Logistic* 回归分析结果显示,腹围≥90 cm、血小板计数≥400×10^9/L是原发性高血压患者ICDVT发生的独立危险因素。**结论** 腹围≥90 cm、血小板计数≥400×10^9/L是原发性高血压患者发生ICDVT的独立危险因素,临床应给予重视及监测,及早筛查以预防ICDVT。

[关键词] 原发性高血压;孤立性小腿深静脉血栓;静脉血栓栓塞症;危险因素;肺栓塞

[中图分类号] R654.4 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-12-12

Risk factors for isolated calf deep vein thrombosis in patients with primary hypertension

LIU Yong[1], LI Wei-tao[1], HOU Yu-hang[1], WANG Yu-tao[2], SUN Yan[3] (1. Department of Hepatobiliary and Vascular Surgery, Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhangqiu District in Jinan, Jinan Shandong 250200, China; 2. Department of Peripheral Vascular Surgery, Jinan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong 250012, China; 3. Department of Vascular Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong 250021, China)

Abstract: Objective To investigate the risk factors for isolated calf deep vein thrombosis (ICDVT) in patients with primary hypertension. **Methods** The clinical data of 60 patients with primary hypertension were retrospectively analyzed. A total of 30 patients diagnosed with ICDVT by color doppler ultrasound for lower limb were included into the thrombosis group, and 30 patients with non-thrombotic primary hypertension hospitalized during the same period were included into the control group. The univariate analysis was performed for clinical data and hematological indexes between the two groups. All variables with significant differences in the univariate analysis between the two groups were entered into binary *Logistic* regression to analyze independent risk factors. **Results** There was no statistically significant difference in gender, age, history of smoking, combined diabetes mellitus, combined coronary heart disease, hypertension grade, hypertension duration, white blood cell count (WBC), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), D-dimer level, fibrinogen (FIB) level, fibrinogen degradation product (FDP) level between two groups ($P>0.05$). There were statistically significant differences in abdominal circumference, platelet count and body mass index (BMI) between the two groups ($P<0.05$). *Logistic* regression analysis showed that abdominal circumference ≥90 cm and platelet count ≥400×10^9/L were the independent risk factors for isolated calf deep vein thrombosis in patients with primary hypertension. **Conclusion** Abdominal circumference ≥90 cm and platelet count ≥400×10^9/L were the independent risk factors for isolated calf deep vein thrombosis in patients with primary hypertension, clinical attention and monitoring should be given to screen and prevent ICDVT as early as possible.

Keywords: primary hypertension; isolated calf deep vein thrombosis; venous thromboembolism; risk factors; pulmonary embolism

下肢深静脉血栓(deep vein thrombosis,DVT)是指发生于下肢深静脉的血栓栓塞性疾病,以肢体肿胀、疼痛、皮肤温度高为主要临床表现,血栓脱落可导致肺栓塞,其致死率高,危害极大。孤立性小腿深静脉血栓(isolated calf deep vein thrombosis,ICDVT)是指仅发生于胭静脉以远小腿深静脉的血栓疾病。据统计,ICDVT发病率约占DVT的50%[1],多见于胫前静脉、胫后静脉、腓静脉以及小腿肌间静脉,虽然其发病位置较远,但ICDVT仍有诱发肺栓塞的可能[2]。ICDVT往

[基金项目] 山东省中医药科技发展计划(2019-0303;2019-0559);山东省医药卫生科技发展计划(2018WS273;2018WS478);济南市第二届优秀卫生计生人才培养项目(济卫科外发〔2018〕8号);济南市第三批"薪火传承231工程"培养项目(济中医药发〔2017〕11号);济南市卫生健康系统青年岗位能手培养项目(济卫发〔2019〕1号);济南市卫生健康委员会科技计划项目(2019-1-23)

[通信作者] 孙 岩,E-mail:sdxueguan@163.com

往起病隐匿,据统计,ICDVT 约占无症状 DVT 的 70%[3]。随着下肢血管彩超、下肢深静脉造影等技术的普及,ICDVT 的检出率也显著提高,但目前尚缺乏诊治 ICDVT 的统一标准。既往研究发现,高血压与静脉血栓栓塞症发病关系密切[4-5],但高血压患者发生静脉血栓栓塞症或 ICDVT 的危险因素尚未明确。本研究通过回顾性分析 ICDVT 的原发性高血压患者的临床资料,筛选出高血压患者发生 ICDVT 的危险因素,以期为预防 ICDVT 提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2016 年 9 月至 2019 年 9 月济南市章丘区中医医院收治的原发性高血压患者的临床资料,将经下肢静脉彩超确诊为 ICDVT 的患者 30 例纳入血栓组,同期住院治疗的非血栓原发性高血压患者 30 例纳入对照组。纳入标准:①符合《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》[6]中原发性高血压的诊断标准,即在未服用降压药物的情况下诊室收缩压≥140 mmHg 和/或舒张压≥90 mmHg,或既往诊断为原发性高血压,目前正使用降压药物治疗;②经下肢静脉彩超确诊为 ICDVT;③患者临床资料完整。排除标准:①合并其他部位 DVT;②合并恶性肿瘤;③合并严重肝肾功能障碍或精神异常;④合并肾炎、贫血、肌无力、发作性软中位、阵发性头痛、心悸、盗汗、打鼾伴有呼吸暂停史以及长期应用升高血压药物。本研究经济南市章丘区中医医院伦理委员会批准。

1.2 资料收集

收集入组患者的性别、年龄、BMI、吸烟史、合并糖尿病、合并冠心病、高血压分级、腹围、高血压病程等一般资料,并统计患者入院白细胞计数(white blood cell count,WBC)、血小板计数、凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、活化部分促凝血酶原激酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、D-二聚体水平、纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)水平、纤维蛋白原降解产物(fibrinogen degradation products,FDP)水平等血液学指标。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行数据统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;等级资料间比较采用秩和检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。将单因素分析有统计学差异的变量进行二元 *Logistic* 回归分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析结果

2 组患者性别、年龄、高血压病程、合并糖尿病、合并冠心病、吸烟史、高血压分级比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组患者 BMI、腹围比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2 组患者血小板计数比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者 D-二聚体水平、WBC、APTT、PT、FIB、FDP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 患者一般资料及血液学指标比较($n = 30$)

影响因素		血栓组	对照组	$t/Z/\chi^2$	P
性别/例	男	9	16	3.360	0.067
	女	21	14		
合并糖尿病/例	是	6	10	1.364	0.243
	否	24	20		
合并冠心病/例	是	4	8	1.667	0.197
	否	26	22		
吸烟史/例	是	7	12	1.926	0.165
	否	23	18		
高血压分级/例	1 级	11	15	-0.634	0.526
	2 级	9	5		
	3 级	10	10		
年龄/岁		63.93 ± 12.08	61.23 ± 11.80	0.875	0.385
BMI/($kg \cdot m^{-2}$)		26.75 ± 3.67	24.63 ± 3.43	2.314	0.024
腹围/cm		98.59 ± 10.83	82.83 ± 12.02	5.336	<0.001
高血压病程/年		9.03 ± 3.77	9.93 ± 3.67	-0.937	0.353
D-二聚体/($mg \cdot mL^{-1}$)		2.74 ± 1.64	2.79 ± 1.47	-0.134	0.894
WBC/($\times 10^9$/L)		7.77 ± 3.40	8.51 ± 3.14	-0.877	0.384
血小板计数/($\times 10^9$/L)		375.80 ± 148.96	267.70 ± 117.73	3.118	0.003
APTT/s		36.19 ± 7.43	33.77 ± 7.40	1.263	0.212
PT/s		12.87 ± 2.26	12.58 ± 2.43	0.480	0.633
FIB/($g \cdot L^{-1}$)		3.68 ± 0.83	3.62 ± 1.01	0.278	0.782
FDP/($\mu g \cdot mL^{-1}$)		23.60 ± 11.56	24.50 ± 11.46	-0.305	0.762

2.2 原发性高血压患者发生 ICDVT 的独立危险因素

以发生 ICDVT 为因变量,单因素分析筛选出具有统计学差异的因素为自变量,进行 *Logistic* 回归分析,结果显示,腹围≥90 cm、血小板计数≥400×10^9/L 是高血压患者发生 ICDVT 的独立危险因素($P < 0.05$),见表 2、3。

表 2 变量赋值

变量	赋值
BMI	1:<25 kg/m^2;2:≥25 kg/m^2
腹围	1:<90 cm;2:≥90 cm
血小板计数	1:<400×10^9/L;2:≥400×10^9/L

表 3 原发性高血压患者发生 ICDVT 的独立危险因素

变量	回归系数	标准误	*Wald*	*P*	*OR*	95% *CI*
BMI≥25 kg/m^2	0.408	0.641	0.405	0.525	1.504	0.428~5.284
腹围≥90 cm	2.149	0.665	10.446	0.001	8.579	2.330~31.587
血小板计数≥400×10^9/L	1.807	0.701	6.640	0.010	6.093	1.541~24.087

3 讨论

随着血管外科诊疗技术的发展和下肢血管彩超技术的普及,ICDVT 的检出率有所提高[7]。研究发现,DVT 患者中 ICDVT 的发病率为 23% ~59%,ICDVT发病率的差异可能归因于纳入的患者群体、诊断策略和检查方案不同[8]。研究证实,相比于下肢深静脉造影,下肢血管超声有较高的 ICDVT 检出率[9]。大多数 ICDVT 患者无典型的症状和体征,具有一定的隐匿性和危险性。一项荟萃分析结果表明,ICDVT 发生肺栓塞的风险为 0 ~6.2%[10]。因此,ICDVT 需引起临床工作者的重视。目前对于 ICDVT 发病风险尚缺乏系统的评估,治疗方案也存在争议[11]。研究证实,与正常人群相比,高血压患者的 C 反应蛋白水平较高,内皮素水平较低,提示高血压患者内皮功能较差[12]。尽管多学科研究均证实高血压与静脉血栓栓塞症密切相关[13],但对于高血压患者发生 ICDVT 的相关危险因素尚未明确。本研究分析了发生 ICDVT 的原发性高血压患者的临床资料,为临床预防高血压患者发生 ICDVT提供参考。

腹围是反映腹腔压力的客观指标之一[14]。研究发现,腹腔镜术中气腹压力过高(>15 mmHg)是术后静脉血栓栓塞症发生的独立危险因素[15]。本研究结果表明,血栓组患者平均腹围大于对照组,经 *Logistic* 回归模型分析发现,腹围≥90 cm 是原发性高血压患者发生 ICDVT 的独立危险因素。这可能是由于腹腔压力越高,下腔静脉承受的压力越大,越容易使下肢血液回流受阻。

本研究发现,血栓组 BMI 显著高于对照组,提示肥胖可能增加原发性高血压患者发生 ICDVT 的风险。有研究发现,与对照组患者(BMI <30 kg/m^2)相比,肥胖患者(BMI≥30 kg/m^2)发生静脉血栓栓塞症的风险增加了 6.2 倍[16]。另有研究发现,肥胖患者的 C 反应蛋白、白细胞介素 6、白细胞介素 8、肿瘤坏死因子-α 等炎性标记物与静脉血栓栓塞症有相关性[17-18],这提示炎症反应可能是肥胖患者易发生静脉血栓栓塞症的原因之一。Lindström 等[19]的一项纳入 7 507 例静脉血栓栓塞症患者和 52 632 例对照者的孟德尔随机化研究发现,高 BMI 单核苷酸多态性与静脉血栓栓塞症密切相关,控制 BMI 可能会降低静脉血栓栓塞症的发病率。但本研究 *Logistic* 回归分析发现,BMI 并非患者发生 ICDVT 的独立危险因素,这可能与本研究样本量较小有关,BMI 与 ICDVT 的相关性有待进一步确认。

本研究显示,血栓组患者血小板计数显著高于对照组,*Logistic* 回归分析证实,血小板计数≥400 × 10^9/L 是患者发生 ICDVT 的独立危险因素。血小板是静脉血栓的重要成分,其在血栓形成的过程中发挥重要作用。研究证实,血小板激动剂三酰脂肽(Pam3CSK4)可以激活 NF-κB 信号通路,活化血小板并触发血小板凝集反应,释放凝血因子 vWF,诱导机体高凝状态[20]。NF-κB信号通路作为重要的炎症反应通路之一,其在激活状态下可上调促炎因子的表达,而炎症反应又反作用于 NF-κB 信号通路,上调血小板内皮细胞黏附分子-1 等黏附分子的表达[21],激活血小板聚集和凝血反应,形成高凝状态[22]。血小板黏附聚集是静脉血栓栓塞症发病的重要环节之一,研究证实,静脉血栓栓塞症患者体内血小板聚集反应显著增强[23]。此外,血浆黏附分子和血小板表面糖蛋白受体的结合是导致血液高凝状态的机制之一,这一反应可以活化血小板,大量释放促凝血血小板因子,诱导高凝状态[24]。

有研究认为,年龄是 ICDVT 发生的危险因素[25]。随着年龄增加,高血压、恶性肿瘤等静脉血栓栓塞症相关疾病的发病率随之升高,老年人运动量及运动强度下降、肌肉泵功能减退、呼吸系统疾病发生率升高等,也可能影响 ICDVT 发生。一项针对踝部骨折术后患者的回顾性分析发现,发生 DVT 的患者年龄显著大于未发生 DVT 者,进一步分析发现,年龄每增加 10 岁,罹患 DVT 的风险增加约 44%[26]。此外,还有研究发现,年龄也是新冠肺炎患者发生 DVT 的独立危险因素之一[27]。本研究中 2 组患者年龄比较,差异无统计学意义,可能与纳入样本量较小有关,年龄是否为高血压患者发生 ICDVT 的危险因素有待进一步研究证实。

研究显示,糖尿病是静脉血栓栓塞症发生的独立危险因素[28]。Ageno 等[29]的荟萃分析发现,糖尿病患者发生静脉血栓栓塞症的风险可增加约 1.42 倍。本研究中 2 组患者合并糖尿病比较,差异无显著统计学意义,提示糖尿病并非高血压患者发生 ICDVT 的危险因素。这一结果与国外一项纳入 19 项研究的荟萃分析一致[30],但该荟萃分析纳入对象为正常人群,糖尿病是否为高血压患者发生 ICDVT 的危险因素仍有待大样本量研究明确。

综上所述,原发性高血压患者腹围较大、血小板计数以及 BMI 较高容易发生 ICDVT。腹围≥90 cm、血小板计数≥400 × 10^9/L 是原发性高血压患者发生 ICDVT 的独立危险因素。但本研究样本量较小,结果有待更大样本量的研究予以验证。

[参考文献]

[1] Johnson SA, Stevens SM, Woller SC, et al. Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole-leg compression ultrasound: a systematic

review and meta-analysis[J]. JAMA,2010,303(5):438 - 445. doi:10.1001/jama.2010.43.

[2] Swanson E. Distal deep vein thrombosis causing pulmonary embolism after outpatient plastic surgery:a case report[J]. Plast Reconstr Surg Glob Open,2020,8(4):e2803. doi:10.1097/GOX.0000000000002803.

[3] Yamashita Y,Shiomi H,Morimoto T,et al. Asymptomatic lower extremity deep vein thrombosis-clinical characteristics,management strategies,and long-term outcomes[J]. Circ J,2017,81(12):1936 - 1944. doi:10.1253/circj.CJ - 17 - 0445.

[4] 刘 花,王咏梅,黄薇薇,等.中青年和老年深静脉血栓患者危险因素的差异性分析[J].中国实验诊断学,2021,25(1):23 - 27.

[5] 姚 尧,王业贤,徐兴全,等.非骨折人群择期关节置换术前血栓发生及危险因素分析[J].中华骨科杂志,2021,41(9):552 - 558. doi:10.3760/cma.j.cn121113 - 20200414 - 00250.

[6] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会,等.中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1):24 - 56. doi:10.3969/j.issn.1007 - 5410.2019.01.002.

[7] 李国强,祝清凯,王玉涛,等.D-二聚体联合彩色多普勒超声在全膝关节置换术后孤立性小腿深静脉血栓形成诊断中的应用[J].中国医学创新,2019,16(3):33 - 37. doi:10.3969/j.issn.1674 - 4985.2019.03.008.

[8] Palareti G,Schellong S. Isolated distal deep vein thrombosis:what we know and what we are doing[J]. J Thromb Haemost,2012,10(1):11 - 19. doi:10.1111/j.1538 - 7836.2011.04564.x.

[9] Lapidus L,de Bri E,Ponzer S,et al. High sensitivity with color duplex sonography in thrombosis screening after ankle fracture surgery[J]. J Thromb Haemost,2006,4(4):807 - 812. doi:10.1111/j.1538 - 7836.2006.01832.x.

[10] Wu AR,Garry J,Labropoulos N. Incidence of pulmonary embolism in patients with isolated calf deep vein thrombosis[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord,2017,5(2):274 - 279. doi:10.1016/j.jvsv.2016.09.005.

[11] Robert-Ebadi H,Righini M. Should we diagnose and treat distal deep vein thrombosis? [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2017(1):231 - 236. doi:10.1182/asheducation - 2017.1.231.

[12] 蒋志峰,赵仁峰.妇科手术后患者并发静脉血栓栓塞症的危险因素分析[J].广西医学,2020,42(11):1351 - 1353. doi:10.11675/j.issn.0253 - 4304.2020.11.05.

[13] 孙雪娇,张兰君,钱志钢.脊柱外科患者下肢深静脉血栓发生的危险因素分析[J].中国医刊,2020,55(6):658 - 661. doi:10.3969/j.issn.1008 - 1070.2020.06.026.

[14] 李世宽,胡三元.腹腔镜腹壁结构分离治疗腹腔内高压的动物实验[J].中华普通外科杂志,2009,24(1):49 - 52. doi:10.3760/cma.j.issn.1007 - 631X.2009.01.018.

[15] 李 利,陈玲英,顾海燕,等.妇科腹腔镜术后下肢深静脉血栓形成的危险因素分析[J].实用预防医学,2016,23(10):1239 - 1241. doi:10.3969/j.issn.1006 - 3110.2016.10.029.

[16] Hotoleanu C. Association between obesity and venous thromboembolism[J]. Med Pharm Rep,2020,93(2):162 - 168. doi:10.15386/mpr - 1372.

[17] Horvei LD,Grimnes G,Hindberg K,et al. C-reactive protein,obesity,and the risk of arterial and venous thrombosis[J]. J Thromb Haemost,2016,14(8):1561 - 1571. doi:10.1111/jth.13369.

[18] Olson NC,Cushman M,Lutsey PL,et al. Inflammation markers and incident venous thromboembolism:the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort[J]. J Thromb Haemost,2014,12(12):1993 - 2001. doi:10.1111/jth.12742.

[19] Lindström S,Germain M,Crous-Bou M,et al. Assessing the causal relationship between obesity and venous thromboembolism through a Mendelian randomization study[J]. Hum Genet,2017,136(7):897 - 902. doi:10.1007/s00439 - 017 - 1811 - x.

[20] Rivadeneyra L,Carestia A,Etulain J,et al. Regulation of platelet responses triggered by Toll-like receptor 2 and 4 ligands is another non-genomic role of nuclear factor-kappaB[J]. Thromb Res,2014,133(2):235 - 243. doi:10.1016/j.thromres.2013.11.028.

[21] Albayati MA,Grover SP,Saha P,et al. Postsurgical inflammation as a causative mechanism of venous thromboembolism[J]. Semin Thromb Hemost,2015,41(6):615 - 620. doi:10.1055/s - 0035 - 1556726.

[22] Stakos DA,Kambas K,Konstantinidis T,et al. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction[J]. Eur Heart J,2015,36(22):1405 - 1414. doi:10.1093/eurheartj/ehv007.

[23] Edwards CC 2nd,Lessing NL,Ford L,et al. Deep vein thrombosis after complex posterior spine surgery:does staged surgery make a difference? [J]. Spine Deform,2018,6(2):141 - 147. doi:10.1016/j.jspd.2017.08.012.

[24] Aurshina A,Ascher E,Victory J,et al. Clinical correlation of success and acute thrombotic complications of lower extremity endovenous thermal ablation[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord,2018,6(1):25 - 30. doi:10.1016/j.jvsv.2017.07.001.

[25] 李 萌,郭学利,刘 聪,等.孤立性小腿深静脉血栓形成的临床分析[J].中华普通外科杂志,2017,32(5):393 - 396. doi:10.3760/cma.j.issn.1007 - 631X.2017.05.005.

[26] Zixuan L,Chen W,Li Y,et al. Incidence of deep venous thrombosis (DVT) of the lower extremity in patients undergoing surgeries for ankle fractures[J]. J Orthop Surg Res,2020,15(1):294. doi:10.1186/s13018 - 020 - 01809 - 0.

[27] 张晓华,李传伟,刘雨辉,等.COVID-19 患者深静脉血栓发生的临床特征和危险因素:1 771 例住院患者回顾性分析[J].第三军医大学学报,2020,42(15):1483 - 1488. doi:10.16016/j.1000 - 5404.202004101.

[28] Alotaibi HK,Abo El-Fetoh NM,MenwerAlanazi A,et al. Deep venous thrombosis among diabetic patients in King Abdulaziz University (KAU) Hospital,Jeddah,Kingdom of Saudi Arabia[J]. Electron Physician,2017,9(9):5185 - 5190. doi:10.19082/5185.

[29] Ageno W,Becattini C,Brighton T,et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism:a meta-analysis[J]. Circulation,2008,117(1):93 - 102. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204.

[30] Bell EJ,Folsom AR,Lutsey PL,et al. Diabetes mellitus and venous thromboembolism:a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract,2016,111:10 - 18. doi:10.1016/j.diabres.2015.10.019.

(编辑:龙小芬)