doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2020.24.030

急性脑梗死下肢深静脉血栓形成的危险因素分析及阿加曲班疗效观察*

周铁仁,丁庆刚,王维佳,李建军
(河北省霸州市第二医院,河北 廊坊 065701)

摘要:目的 分析急性脑梗死下肢深静脉血栓(DVT)形成的危险因素,探讨应用阿加曲班的疗效。**方法** 选取医院2017年3月至2019年4月收治的急性脑梗死患者173例,按超声检测结果分为血栓组(46例)和非血栓组(127例),对比分析两组患者的基础资料及临床资料,并采用单因素分析和多因素Logistic回归分析探讨急性脑梗死下肢DVT发生的危险因素。两组患者均予基础治疗,血栓组患者加用阿加曲班注射液静脉滴注。**结果** 急性脑梗死并下肢DVT发生率为26.59%;单因素分析结果显示,两组患者的性别、体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、家庭收入、居住环境、文化程度、糖尿病史、高血压史、机械通气时间无显著差异($P>0.05$),年龄、卧床时间、高脂血症病史、溶栓药物预防服用情况、D－二聚体(D－D)水平有显著差异($P<0.05$);Logistic多元回归分析结果显示,高龄、长期卧床、高脂血症病史、未服用溶栓药预防、高D－D水平是下肢DVT形成的独立危险因素。血栓组患者经阿加曲班治疗后的D－D,纤维蛋白原,高切、中切、低切全血黏度水平显著低于治疗前,活化部分凝血活酶时间显著长于治疗前($P<0.05$);不良反应发生率为13.04%。**结论** 该院急性脑梗死并下肢DVT发生率较高,其发生主要受患者的年龄、卧床时间、高脂血症病史、是否服用溶栓药物预防及D－D水平的影响。对于已形成下肢DVT的患者,给予阿加曲班治疗可改善凝血功能及血液流变学指标。

关键词:急性脑梗死;下肢深静脉血栓;危险因素;相关性;阿加曲班;凝血功能;血液流变学
中图分类号:R969.4;R972+.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1006－4931(2020)24－0092－04

Risk Factors of Deep Venous Thrombosis of the Lower Extremity in Patients with Acute Cerebral Infarction and the Efficacy of Argatroban

ZHOU Tieren, DING Qinggang, WANG Weijia, LI Jianjun
(*Bazhou Second Hospital, Langfang, Hebei, China 065701*)

Abstract: Objective To analyze the risk factors of deep venous thrombosis(DVT) of the lower extremity in patients with acute cerebral infarction(ACI) and the efficacy of argatroban. **Methods** Totally 173 patients with ACI admitted to our hospital from March 2017 to April 2019 were selected and divided into the thrombosis group(46 cases) and the non－thrombosis group(127 cases) according to the ultrasonic detection results. The basic data and clinical data of the patients in the two groups were compared and analyzed. Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were used to investigate the risk factors of DVT of the lower extremity in patients with ACI. The patients in the two groups were given basic treatment, and the patients in the thrombosis group were given intravenous drip of Argatroban Injection. **Results** The incidence of DVT of lower extremity in patients with ACI was 26.59%. Univariate analysis showed that there were no significant differences in gender, body mass index(BMI), smoking history, drinking history, family income, living environment, education level, history of diabetes mellitus, history of hypertension and duration of mechanical ventilation between the thrombosis group and the non－thrombosis group($P>0.05$), while there were significant differences in age, bedridden time, history of hyperlipidemia, thrombolytic prophylaxis and D－dimer level between the two groups($P<0.05$). Logistic multiple regression analysis showed that age, long bedridden time, history of hyperlipidemia, prevention without thrombolytic drugs, and high D－dimer level were the independent risk factors for DVT of lower extremity. After treatment with argatroban, the levels of D－dimer, fibrinogen(Fib), high－cut whole blood viscosity(HBV), moderate－cut whole blood viscosity(MBV), low－cut whole blood viscosity(LBV) in the thrombosis group were significantly lower than those before treatment, and the activated partial thromboplastin time(APTT) in the thrombosis group was longer than that before treatment($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was 13.04%. **Conclusion** The incidence of DVT of lower extremities in patients with ACI in our hospital is relatively high, which is mainly affected by age, bedridden time, history of hyperlipidemia, thrombolytic drugs and D－dimer level. Argatroban in the treatment of patients with DVT of lower extremity can improve the coagulation function and hemorheological parameters.

Key words: acute cerebral infarction; deep venous thrombosis of lower extremities; risk factors; correlation; argatroban; coagulation function; hemorheology

急性脑梗死是颅脑内部血流突然中断后导致的脑组织坏死,又称急性缺血性脑卒中,伴神经细胞、星形胶质细胞、胶质细胞损伤,可致残甚至致死,其发病主要与颈动脉粥样硬化斑块的形成及血栓栓塞性物质的存在密切相关[1－2]。患者长时间卧床治疗,会导致肢体的全身活动减少,而导致血流不畅,并形成血凝块,同时伴下肢肿胀、疼痛等,引发下肢深静脉血栓(DVT)[3]。血栓形成后会导致血液在深静脉内凝结,引起静脉内血液回流

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20181469]。
第一作者:周铁仁,男,大学本科,主治医师,研究方向为骨科学,(电子信箱)rweb5ol@163.com。

障碍，血栓长期存在会导致下肢缺血坏死，也不利于急性脑梗死的治疗[4-5]，临床对此高度关注[6-7]。本研究中观察了下肢 DVT 的发生情况，并采用单因素和多因素分析法探讨了相关影响因素，同时观察阿加曲班的干预效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：符合《中国急性缺血性脑卒中中西医急诊诊治专家共识》中的相关诊断标准[8]，经头颅 CT、血管造影检查确诊为急性脑梗死；入院后确诊下肢 DVT[9]；发病至入院时间不超过 24 h；对本研究拟用药物无过敏反应和禁忌证。本研究方案符合《赫尔辛基宣言》中的伦理学要求，患者家属签署知情同意书。

排除标准：严重心、肝、肾功能不全；活动性出血、凝血功能障碍；长期服用抗凝药物；妊娠期或哺乳期；精神状态异常、自身免疫性疾病及恶性肿瘤；入组前已存在下肢 DVT。

脱落/剔除标准：中途自愿退出本研究；临床资料、一般资料不全或不完整；未严格按本研究治疗方案服药。

病例选择与分组：选取医院 2017 年 3 月至 2019 年 4 月收治的急性脑梗死患者 173 例，按超声检测结果分为血栓组（46 例）和非血栓组（127 例）。

1.2 方法

统计两组患者的基础资料及临床资料，包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、家庭年收入、文化程度、居住环境、卧床时间、糖尿病病史、高血压史、高脂血症病史、机械通气时间、预防性服用溶栓药物、*D*－二聚体（*D*－D）水平等，并进行单因素分析，建立 Logistic 多元回归模型，分析急性脑梗死并下肢 DVT 的危险因素。

两组患者均进行抗血小板聚集、改善微循环、控制血压、补液及维持电解质平衡等基础治疗，血栓组患者加予阿加曲班注射液（日本田边三菱制药株式会社，进口药品注册证号 H20150270，规格为每支 2 mL∶10 mg）6 mL，加入0.9% 氯化钠注射液静脉滴注，每日 1 次，连续治疗 1 周。于治疗前后分别采集患者空腹静脉血各约 3 mL，采用 SYSMEX CA620 型全自动血凝分析仪（美国希森美康公司）检测 *D*－D、纤维蛋白原（Fib）水平及活化部分凝血活酶时间（APTT），采用 Rheotest RN 4.1 型全自动旋转血液流变仪（德国茵赫公司）检测高切全血黏度（HBV）、中切全血黏度（MBV）、低切全血黏度（LBV）水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示，行 t 检验；计数资料以率（%）表示，行 χ^2 检验；影响因素分析采用 Logistic 多元回归模型，检验水准 $\alpha = 0.05$，$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析

两组患者年龄、卧床时间、高脂血症病史、溶栓药预防服用情况、*D*－D 水平有显著差异（$P < 0.05$）。详见表 1。

表 1 下肢 DVT 发生的单因素分析

影响因素		血栓组（n=46）	非血栓组（n=127）	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男	25(54.25)	72(56.69)	0.075	0.784
	女	21(45.65)	55(43.31)		
年龄（$\bar{X} \pm s$，岁）		59.97±10.28	51.09±9.76	5.213	0.000
体质量指数（$\bar{X} \pm s$，kg/m²）		23.67±2.07	23.12±2.05	1.554	0.122
吸烟史[例(%)]	有	9(19.57)	17(13.39)	1.010	0.315
	无	37(80.43)	110(86.61)		
饮酒史[例(%)]	有	14(30.43)	38(29.92)	0.015	0.902
	无	32(69.57)	89(70.08)		
家庭年收入[例(%)]	<5 万元	10(21.74)	22(17.32)	0.441	0.802
	5～15 万元	20(43.48)	59(46.46)		
	>15 万元	16(34.78)	46(36.22)		
居住环境[例(%)]	农村	27(58.70)	66(51.97)	0.615	0.433
	城镇	19(41.30)	61(48.03)		
文化程度[例(%)]	初中及以下	12(26.09)	31(24.41)	1.161	0.560
	高中及中专	23(50.00)	55(43.31)		
	大专及以上	11(23.91)	41(32.28)		
卧床时间（$\bar{X} \pm s$，d）		14.38±4.73	9.12±3.09	8.503	0.000
糖尿病史[例(%)]	有	10(21.74)	33(25.98)	0.326	0.568
	无	36(78.26)	94(74.02)		
高血压史[例(%)]	有	11(23.91)	37(29.13)	0.459	0.498
	无	35(76.09)	90(70.87)		
高脂血症病史[例(%)]	有	33(71.74)	41(32.28)	21.476	0.000
	无	13(28.26)	86(67.72)		
机械通气时间（$\bar{X} \pm s$，h）		58.20±13.91	56.72±12.83	0.655	0.513
服用溶栓药预防[例(%)]	有	19(41.30)	91(71.65)	13.433	0.000
	无	27(58.70)	36(28.35)		
D－D 水平（$\bar{X} \pm s$，μg/L）		289.35±38.41	229.61±31.09	10.465	0.000

2.2 多元回归分析

以表 1 内容为多因素分析的样本资料，以急性脑梗死患者并发下肢 DVT 为因变量，以表 1 中 $P < 0.05$ 的影响因素为自变量，赋值并建立 Logistic 多元回归分析模型（见表 2）。分析显示，高龄、长期卧床、高脂血症病史、未服用溶栓药物预防、高 *D*－D 水平是下肢 DVT 形成的独立危险因素（见表 3）。

2.3 阿加曲班干预效果

结果见表 4。

2.4 不良反应

血栓组患者予阿加曲班后出现恶心呕吐、皮疹各 2 例，腹泻、消化道出血各 1 例，不良反应发生率为 13.04%。

表2 多元回归分析设计方案及变量赋值

因素	变量	赋值
下肢DVT	Y	形成=1,未形成=0
年龄	X_1	≥60岁=1,<60岁=0
卧床时间	X_2	≥10 d=1,<10 d=0
高脂血症病史	X_3	有=1,无=0
服用溶栓药物预防	X_4	无=1,有=0
D-D水平	X_5	≥250 μg/L=1,<250 μg/L=0

表3 下肢DVT发生的多因素分析

因素	β值	SE值	Wald χ^2值	OR值(95% CI)	P值
年龄	0.432	0.231	3.981	1.432(1.311,1.712)	0.009
卧床时间	0.332	0.204	3.143	1.163(1.008,1.542)	0.010
高脂血症病史	0.419	0.197	3.882	1.335(1.092,1.667)	0.006
服用溶栓药物预防	0.509	0.324	4.546	1.309(1.112,1.823)	0.002
D-D水平	0.297	0.482	3.512	1.275(1.038,1.421)	0.005

表4 阿加曲班治疗前后效果比较($\overline{X} \pm s$, $n=46$)

时间	D-D(μg/L)	Fib(g/L)	APTT(s)	HBV(mPa·s)	MBV(mPa·s)	LBV(mPa·s)
治疗前	289.35±38.41	4.74±1.45	24.98±2.81	4.09±1.34	5.09±1.76	13.31±3.54
治疗后	205.71±21.34	3.34±0.97	30.06±2.08	3.24±0.93	3.61±1.34	7.78±2.74
t值	12.910	5.443	9.855	3.534	4.538	8.378
P值	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000

3 讨论

下肢DVT是临床各型疾病常见并发症,患者表现为下肢肿胀、疼痛、静脉炎等,严重时可导致下肢缺血性坏死。下肢DVT的形成增加了原发疾病的治疗难度,也不利于治疗与恢复。评估其形成的独立危险因素对于该病的防治有重要指导意义。

本研究结果显示,急性脑梗死患者并发下肢DVT比例较高,应引起临床高度重视。单因素分析结果显示,血栓组与非血栓组患者在年龄、卧床时间、高脂血症病史、溶栓药物预防服用情况、D-D水平等比较差异有显著性。Logistic多因素分析结果显示,高龄、长期卧床、有高脂血症病史、未预防性服用溶栓药物、高D-D水平是下肢DVT发生的独立危险因素。

急性脑梗死患者多为中老年人群,随着年龄的增大,患者的血管弹性变差、静脉血管内膜变得更粗糙,肌肉泵血功能显著下降,血管内皮促凝物质蓄积增多,凝血-抗凝平衡状态被打破,凝血功能亢进,更易发生下肢DVT,故对于年龄超过60岁的老年患者,应密切观察其下肢状态,及时做好预防措施[10]。对于长期卧床的患者,应通过物理按摩疗法,按摩、被动或主动活动等方式促进下肢易血栓部位的静脉血液循环,激活纤溶系统活性,从而缓解高凝血液状态,减少血栓的形成[11]。高脂血症病史患者易形成动脉粥样硬化斑块,使血液黏度增加,血流速率减慢,诱发下肢DVT形成,故应及时进行调血脂治疗[12]。给予抗凝药物、抗血小板药物补充预防,则可大幅减少下肢DVT的发生。D-D源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块,主要反映纤维蛋白溶解功能,水平升高可能预示下肢静脉血栓的形成,临床可作为下肢DVT形成的诊断标志物[13-14]。

对于已形成的下肢DVT,经阿加曲班治疗可获良好的溶栓效果。本研究中血栓组患者治疗后的D-D,Fib,HBV,MBV,LBV水平均显著低于治疗前,APTT显示长于治疗前。这是因为阿加曲班为新型抗凝血药物,溶栓作用较强,属低分子精氨酸衍生物,进入机体后能与凝血酶催化位点有机结合,可逆性地直接抑制凝血酶的活性,与凝血因子Ⅱa结合和灭活,发挥抗凝作用[15-16],有效溶解下肢静脉中的栓塞性物质,改善凝血功能指标和血液流变学指标。安全性评价显示,阿加曲班治疗期间药品不良反应发生率较低。

综上所述,我院急性脑梗死并发下肢DVT发生率较高,其发生受患者年龄、卧床时间、高脂血症病史、是否服用溶栓药物预防及D-D水平等因素的影响。对于已形成下肢DVT的患者,给予阿加曲班治疗,可改善其凝血功能及血液流变学指标。

参考文献:

[1] 陈祖芝,梅文丽,任志霞,等. 急性脑梗死静脉溶栓后症状性脑出血的危险因素研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志,2017,20(2):119-121.
[2] BONG JB, KANG HG, CHOO IS. Acute cerebral infarction after pyrethroid ingestion[J]. Geriatrics & Gerontology International, 2017,17(3):510-511.
[3] JIANG K, LI XQ, SANG HF, et al. Mid-term outcome of endovascular treatment for acute lower extremity deep venous thrombosis[J]. Phlebology,2017,32(3):200-206.
[4] 金煜婷,朱红灿,焦淑洁,等. 重症脑梗死患者下肢深静脉血栓形成的危险因素及预防[J]. 中国实用神经疾病杂志,2017,20(10):12-16.
[5] 孟繁玲. 低分子肝素钙联合护理干预预防下肢骨折术后深静脉血栓疗效评价[J]. 中国药业,2017,26(1):77-79.
[6] 章燕幸,吴承龙,鲁建新,等. 急性脑梗死患者下肢深静脉血栓形成的危险因素分析[J]. 中华全科医学,2015,13(3):358-360.
[7] 陈 慧,周 婷,徐小辉,等. 急性脑梗死患者并发下肢深静脉血栓形成的危险因素及近期临床转归分析[J]. 浙江临床医学,2018,20(3):426-427.
[8] 方邦江,李志军,李银平,等. 中国急性缺血性脑卒中中西医急诊诊治专家共识[J]. 中华危重病急救医学,2018,30(3):193-197.
[9] 邵素臣,俞昌明. 彩色多普勒超声在下肢深静脉血栓诊断中的临床应用[J]. 医学影像学杂志,2017,27(4):783-786.
[10] IKEDA T, MIYAMOTO H, HASHIMOTO K, et al. Predictable