·论著·

凝血功能动态变化对急性颅脑损伤患者孤立性下肢远端深静脉血栓发生和进展的预测价值

汤睿 高智 杜敏 刘海燕 杨艳艳 纪宗淑 周敏

中国科学技术大学附属第一医院神经重症科，安徽合肥 230036

通信作者：周敏，Email：dminzhou@ustc.edu.cn

【摘要】 目的 分析影响急性颅脑损伤（ABI）患者围手术期孤立性下肢远端深静脉血栓（IDDVT）发生和进展的危险因素，并探讨凝血功能指标D-二聚体的动态变化对IDDVT发生和进展的预测价值。**方法** 采用回顾性病例对照研究方法，选择2019年9月至2020年5月中国科学技术大学附属第一医院神经重症科（NCCU）收治的ABI围手术期患者作为研究对象。分析并比较是否发生IDDVT及IDDVT是否进展患者基本特征、疾病特征、治疗方案、预后，以及术后1、2～4、5～7、>7 d凝血功能指标的差异。采用多变量Logistic回归分析影响IDDVT发生和进展的独立危险因素；绘制受试者工作曲线（ROC曲线），分析D-二聚体对IDDVT发生和进展的预测价值。**结果** 共纳入164例ABI患者，以老年人〔年龄为60（51，69）岁〕、男性〔99例（占60.4%）〕和重型损伤〔入院时格拉斯哥昏迷评分（GCS）为6（5，8）分〕患者为主。164例ABI患者中围手术期IDDVT发生率和进展率分别为61.6%（101例）和16.8%（17例），下肢近端深静脉血栓形成（DVT）发生率为12.8%（21例）。与发生IDDVT组（101例）比较，未发生IDDVT组（59例）患者年龄更小（岁：55±13比62±13），重症监护病房（ICU）住院时间更短（d：12±6比15±7），体质量指数（BMI）和入院时GCS评分更高〔BMI（kg/m^2）：23±5比19±8，GCS评分（分）：7±2比6±2〕，差异均有统计学意义（均$P<0.05$）。与IDDVT进展组比较，IDDV未进展组男性更少〔61.9%（52/84）比88.2%（15/17）〕，输注红细胞和接受抗凝治疗的比例更小〔8.3%（7/84）比29.4%（5/17）和47.6%（40/84）比94.1%（16/17）〕，脑疝发生率更高〔42.9%（36/84）比11.8%（2/17）〕，差异均有统计学意义（均$P<0.05$）。随时间延长，是否发生IDDVT两组D-二聚体升高，发生IDDVT组于术后5～7 d达峰值，随后下降；而未发生IDDVT组>7 d达峰值；IDDVT是否进展两组D-二聚体均逐渐升高，于术后5～7 d达峰值，随后下降。术后2～4 d起发生IDDVT组患者D-二聚体显著高于未发生IDDVT组〔mg/L：4.1（2.3，8.0）比2.4（1.7，3.4），$P<0.05$〕，持续到术后5～7 d〔mg/L：5.5（3.3，11.4）比3.9（2.6，5.8），$P<0.05$〕；术后2～4 d起IDDVT进展组D-二聚体水平即显著高于未进展组〔mg/L：11.2（4.7，20.0）比3.7（2.1，6.8），$P<0.05$〕，持续到>7 d〔mg/L：11.0（3.0，18.9）比4.1（2.6，6.5），$P<0.05$〕。多因素Logistic回归分析显示：年龄>60岁〔优势比（*OR*）=3.43，95% 可信区间（95%*CI*）为1.69～6.96，$P=0.001$〕、GCS>8分（$OR=0.35$，95%*CI*为0.17～0.76，$P=0.008$）、ICU住院时间>13 d（$OR=2.25$，95%*CI*为1.08～4.70，$P=0.031$）是影响IDDVT发生的独立危险因素；女性（$OR=0.19$，95%*CI*为0.02～0.71，$P=0.019$）、输注红细胞（$OR=6.50$，95%*CI*为1.33～31.94，$P=0.021$）、脑疝（$OR=0.18$，95%*CI*为0.37～0.90，$P=0.036$）均是影响IDDVT进展的因素。ROC曲线分析显示，年龄和术后5～7 d D-二聚体对ABI患者IDDVT的发生均有一定预测价值〔ROC曲线下面积（AUC）分别是为0.68和0.72，95%*CI*分别为0.60～0.75和0.64～0.80，*P*值均为0.000 1〕；当界值年龄为60岁和D-二聚体为5.4 mg/L时，其诊断的敏感度分别为60.6%、54.4%，特异度分别为71.2%、80.9%，阳性预测值分别为78.7%、84.5%，阴性预测值分别为51.2%、48.1%。术后5～7 d D-二聚体较术后1 d的增高值对IDDVT进展有一定预测价值（AUC=0.81，95%*CI*为0.71～0.88，$P=0.000\ 1$）；当增加值的界值为3.9倍时，诊断IDDVT进展的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为76.5%、74.6%、41.9%、90.3%。**结论** 危重ABI患者围手术期有较高的IDDVT发生率和进展率。D-二聚体的动态变化，特别是5～7 d的增加值对于预测患者IDDVT的进展有较高价值，从而利于指导施行全下肢深静脉超声。

【关键词】 急性颅脑损伤； 下肢深静脉血栓形成； 凝血功能； 预后

基金项目：国家自然科学基金（81870060，81871584）

DOI：10.3760/cma.j.cn121430-20210323-00427

The predictive value of dynamic changes of coagulation function for the occurrence and progression of isolated distal deep vein thrombosis of lower limbs in patients with acute brain injury

Tang Rui, Gao Zhi, Du Min, Liu Haiyan, Yang Yanyan, Ji Zongshu, Zhou Min

Department of Neurocritical Care Unit, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230036, Anhui, China

Corresponding author: Zhou Min, Email: dminzhou@ustc.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To analyze risk factors for the occurrence and progression of isolated distal deep vein thrombosis (IDDVT) of lower limbs, and to explore the predictive value of dynamic changes of coagulation index D-dimer on the occurrence and progression of IDDVT in acute brain injury (ABI) patients during perioperative period. **Methods** A retrospective case-control study was conducted. Perioperative ABI patients admitted to department of neurocritical care unit (NCCU) of the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China from September 2019 to May 2020 were enrolled. Patients' baseline characteristics, disease characteristics, treatment approaches, outcomes and coagulation function index at 1, 2–4, 5–7 and > 7 days post operation were analyzed between patients with IDDVT and patients with progressive IDDVT. Risk factors for IDDVT occurrence and progression were identified by multivariate Logistic regression. Receiver operating characteristic curve (ROC curve) were drawn to assess the predictive value of coagulation indexes for IDDVT occurrence and progression. **Results** A total of 164 ABI patients were enrolled. Most of the patients were elderly [age was 60 (51, 69) years], male [99 cases (60.4%)], and severe cases [Glasgow coma score (GCS) at admission was 6 (5, 8)]. The rates of IDDVT occurrence and progression were 61.6% (101 cases) and 16.8% (17 cases), respectively, the rate of proximal deep venous thrombosis (DVT) was 12.8% (21 cases). Compared with the IDDVT group (101 patients), patients without IDDVT group were younger (years: 55±13 vs. 62±13), length of intensive care unit (ICU) stay were shorter (days: 12±6 vs. 15±7), body mass index (BMI) and GCS at admission were higher [59 patients, BMI (kg/m^2): 23±5 vs. 19±8, GCS scores: 7±2 vs. 6±2], the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Compared with patients with IDDVT progression group, male patients were fewer [61.9% (52/84) vs. 88.2% (15/17)], the proportion of transfusion of red blood cell and anticoagulant therapy were lower [8.3% (7/84) vs. 29.4% (5/17) and 47.6% (40/84) vs. 94.1% (16/17)], the proportion of cerebral herniation was higher [42.9% (38/84) vs. 11.8% (2/17)] in patients without IDDVT progressive group. All of the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). D-dimer were increased in two groups of whether IDDVT occurrence or not over time. D-dimer peaked on 5–7 days after surgery in IDDVT occurrence group, and then decreased. D-dimer peaked at > 7 days after surgery in patients without IDDVT. With time, D-dimer were increased in groups of whether IDDVT progression or not, both peaked at 5–7 days postoperation, and then decreased. Compared with non-IDDVTgroup, D-dimer was significantly increased in IDDVT group from 2–4 days after surgery [mg/L: 4.1 (2.3, 8.0) vs. 2.4 (1.7, 3.4), $P < 0.05$], and lasted until 5–7 days [mg/L: 5.5 (3.3, 11.4) vs. 3.9 (2.6, 5.8), $P < 0.05$]. Compared with IDDVT group, D-dimer was significantly increased in IDDVT progressive group from 2–4 days [mg/L: 11.2 (4.7, 20.0) vs. 3.7 (2.1, 6.8), $P < 0.05$], and lasted until 7 days [mg/L: 11.0 (3.0, 18.9) vs. 4.1 (2.6, 6.5), $P < 0.05$]. Multivariate Logistic regression analysis showed that age > 60 years [odds ratio (*OR*) = 3.43, 95% confidence interval (95%*CI*) was 1.69–6.96, $P = 0.001$], GCS score at admission > 8 (*OR* = 0.35, 95%*CI* was 0.17–0.76, $P = 0.008$), length of ICU stay > 13 days (*OR* = 2.25, 95%*CI* was 1.08–4.70, $P = 0.031$) were risk factors for IDDVT. Gender (*OR* = 0.19, 95%*CI* was 0.02–0.71, $P = 0.019$), transfusion of red blood cell (*OR* = 6.50, 95%*CI* was 1.33–31.94, $P = 0.021$), cerebral herniation (*OR* = 0.18, 95%*CI* was 0.37–0.90, $P = 0.036$) were risk factors for IDDVT profression. ROC curve analysis showed that age and D-dimer at 5–7 days were predicators of IDDVT [the area under curve ROC (AUC) were 0.68 and 0.72, 95%*CI* were 0.60–0.75 and 0.64–0.80, both *P* value were 0.000 1]. When the cut-off value of age was 60 years old and the D-dimer was 5.4 mg/L, the sensitivity were 60.6% and 54.4%, specificity were 71.2% and 80.9%, respectively, positive predictive value were 78.7%, 84.5%, negative predictive value were 51.2%, 48.1%, respectively. The elevation of D-dimer to 3.9 times at days 5–7 compared with day 1 of NCCU stay was a predicator of IDDVT progression (AUC = 0.81, 95%*CI* was 0.71–0.88, $P = 0.000\ 1$). The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 76.5%, 74.6%, 41.9% and 93.0%, respectively. **Conclusions** IDDVT occurrence and progressiveare common in severe ABI patients during perioperative period. The dynamic change of D-dimer, especially at days 5–7, is a valuable predictor of IDDVT progressionin ABI patients, which is helpful for guiding implementation of deep vein ultrasound of lower limb.

【Key words】 Acute brain injury; Deep vein thrombosis of the lower limb; Coagulation function; Prognosis
Fund program: National Natural Science Foundation of China (81870060, 81871584)
DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210323-00427

下肢深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)是急性颅脑损伤(acute brain injury, ABI)患者围手术期常见的并发症之一,发生率达到 21%~40%[1-3]。孤立性下肢远端深静脉血栓(isolated distal deep venin thrombosis, IDDVT),即血栓仅累及腘静脉远端深部静脉,包括腓静脉、胫前静脉、胫后静脉和腓肠肌、比目鱼肌的肌间静脉,是 DVT 的重要构成部分,比例达到 30%~50%[4],住院和多支静脉受累等的高危 IDDVT 患者有较高血栓进展风险(高达 15%)[5],从而增加了肺栓塞的风险。因此,需要重视高危神经重症患者 IDDVT 的早期诊断和治疗。IDDVT 通常无症状,诊断依据全下肢压迫性超声(complete compression ultrasound, CCUS)。与诊断下肢近端 DVT 的两点压迫性超声方案相比, CCUS 对于 IDDVT 诊断的敏感性和特异性较低,不确定性比例更高[4,6]。此外, CCUS 对于医生诊断水平和仪器的要求更高。如何在床旁识别存在 IDDVT 的神经重症患者,特别是向下肢近端深静脉进展的高危患者,从而选择性施行 CCUS 将显著提高诊断效率,减少诊断费用。本研究选取入住本科围手术期的神

经重症患者，探讨围手术期凝血功能指标的动态变化对 IDDVT 发生和进展的诊断价值，以期为 IDDVT 的防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象：采用单中心回顾性病例对照研究方法，选择 2019 年 9 月至 2020 年 5 月因 ABI 入住本科的 ABI 患者为研究对象，包括急性脑创伤、出血性/缺血性脑卒中和急性动脉瘤性蛛网膜下腔出血。

1.1.1 纳入标准：ABI 行手术 / 介入治疗，术后 24 h 内转入本科者。

1.1.2 排除标准：① 年龄＜18 岁；② 妊娠 / 哺乳期女性；③ 入住本科时间＜3 d；④ 未行 CCUS 明确诊断 / 排除 DVT；⑤ 合并活动性肿瘤；⑥ 既往有 DVT 病史；⑦ 有严重肝肾疾病史；⑧ 既往服用抗凝药；⑨ 长期卧床生活不能自理者。

1.1.3 伦理学：本研究符合医学伦理学标准，并通过本院医学伦理委员会批准（审批号：2021-RE-017）。由于系回顾性研究，伦理委员会同意本研究豁免患者 / 家属的知情同意。

1.2 数据收集

1.2.1 一般资料：收集患者一般资料包括基本特征〔性别、年龄、体质量指数（body mass index，BMI）〕、疾病特征〔入科诊断、入院时格拉斯哥昏迷评分（Glasgow coma score，GCS）、转入本科时急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ（acute physiology and chronic health evaluationⅡ，APACHEⅡ）、脑疝和休克发生率〕、治疗方案（去骨瓣减压术、输注红细胞、抗凝治疗）、预后〔入住本科时间、转出本科时 GCS 评分、急性肺栓塞（acute pulmonary embolism，APE）发生率〕，以及 DVT 诊断和抗凝治疗情况。

1.2.2 凝血指标：采集患者入住本科期间的凝血功能指标，包括活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）、凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、凝血酶时间（thrombin time，TT）、纤维蛋白原（fibrinogen，Fib）、D- 二聚体。凝血指标每周检测 1～2 次，或由临床医师按病情决定。

1.3 统计学方法：使用 SPSS 26.0 统计软件分析数据。计量数据依据分布形态，分别以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）或中位数（四分位数）〔$M(Q_L, Q_U)$〕表示，采用 t 检验（正态分布）或非参数检验（非正态分布）；计数资料以例（%）表示，采用 χ^2 检验。危险因素分析采用多变量 Logistic 回归分析（最大似然估计的向前逐步回归法）。将单变量危险因素分析中 $P<0.10$ 的变量纳入多变量 Logistic 回归分析，筛选影响 IDDVT 发生和进展的危险因素。若多变量回归模型的 Hosmer-Lemeshow 拟合优度统计量＞0.05，提示模型拟合优度较高。凝血功能指标动态监测的统计学分析采用重复测量的方差分析。若组内比较差异有统计学意义，采用最小显著差异法（*LSD*）；对组间和组内比较差异有统计学意义的凝血功能指标，采用受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curves，ROC 曲线）分析其对 IDDVT 发生和进展是否有预测价值及最佳预测界值。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 纳入研究患者一般情况（表 1）：共纳入 164 例 ABI 患者，以男性、老年、重度损伤为主，诊断以急性出血性脑卒中比例较高；发生 DVT 105 例，IDDVT 101 例，未发生 IDDVT 59 例，4 例初次超声检查即显示为下肢近端 DVT。

表 1 164 例 ABI 患者的一般资料

指标	数值	指标	数值
性别〔例（%）〕		入住本科时间〔d，$M(Q_L, Q_U)$〕	13（9，17）
男性	99（60.4）	转出本科时 GCS 评分〔分，$M(Q_L, Q_U)$〕	7（5，8）
女性	65（39.6）	DVT 发生率〔%（例）〕	64.0（105）
年龄〔岁，$M(Q_L, Q_U)$〕	60（51，69）	无症状 DVT	73.3（ 77）
入科诊断〔例（%）〕		IDDVT 发生率	61.6（101）
急性脑创伤	26（15.8）	IDDVT 进展率	16.8（ 17）
急性出血性脑卒中	83（50.6）	下肢近端 DVT	12.8（ 21）
急性缺血性脑卒中	22（13.4）	APE 发生率〔%（例）〕	0.6（ 1）
急性动脉瘤性蛛网膜下腔出血	33（20.1）	抗凝治疗比例〔%（例）〕	40.2（ 66）
APACHEⅡ评分〔分，$M(Q_L, Q_U)$〕	23（21，26）	开始抗凝治疗时间〔d，$M(Q_L, Q_U)$〕	8（6，12）
GCS 评分〔分，$M(Q_L, Q_U)$〕	6（5，8）		
脑疝发生率〔%（例）〕	35.4（58）		

注：ABI 为急性颅脑损伤，APACHEⅡ为急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ，GCS 为格拉斯哥昏迷评分，DVT 为下肢深静脉血栓形成，IDDVT 为孤立性下肢远端深静脉血栓，APE 为急性肺栓塞

2.2 IDDVT 发生和进展的特征以及危险因素分析

2.2.1 IDDVT 发生的危险因素分析（表 2～3）：与未发生 IDDVT 组比较，发生 IDDVT 组患者年龄更大，BMI、入院时 GCS 评分更低，ICU 住院时间更长，接受抗凝治疗的比例更高（均 $P<0.05$）。Logistic 回归分析显示：年龄、入院时 GCS 评分及 ICU 住院时间是影响患者发生 IDDVT 的危险因素（均 $P<0.05$）。

2.2.2 IDDVT 进展的因素分析（表 3～4）：与 IDDVT 未进展组比较，IDDVT 进展组男性比例更高，脑疝发生率更低，输注红细胞比例和接受抗凝治疗的比

表 2　是否发生 IDDVT 两组 ABI 患者一般资料比较

组别	例数（例）	男性〔例（%）〕	年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	BMI（kg/m^2，$\bar{x}\pm s$）	入院时 GCS 评分（分，$\bar{x}\pm s$）	ICU 住院时间（d，$\bar{x}\pm s$）	脑疝发生率〔%（例）〕	休克发生率〔%（例）〕	去骨瓣减压术〔例（%）〕	输注红细胞〔例（%）〕	接受抗凝治疗〔例（%）〕
发生 IDDVT 组	101	67（66.3）	62±13	19±8	6±2	15±7	37.6（38）	19.8（20）	31（30.7）	12（11.9）	56（55.4）
未发生 IDDVT 组	59	30（50.8）	55±13	23±5	7±2	12±6	28.8（17）	16.9（10）	13（22.0）	11（18.6）	6（10.2）
χ^2/t 值		3.743	−3.488	3.402	2.805	−1.939	1.281	0.199	1.401	1.384	32.167
P 值		0.053	0.001	0.001	0.006	0.045	0.258	0.656	0.237	0.239	0.001

注：IDDVT 为孤立性下肢远端深静脉血栓，ABI 为急性颅脑损伤，BMI 为体质量指数，GCS 为格拉斯哥昏迷评分，ICU 为重症监护病房

表 4　IDDVT 是否进展两组 ABI 患者一般资料比较

组别	例数（例）	男性〔例（%）〕	年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	BMI（kg/m^2，$\bar{x}\pm s$）	入院时 GCS 评分（分，$\bar{x}\pm s$）	ICU 住院时间（d，$\bar{x}\pm s$）	脑疝发生率〔%（例）〕	休克发生率〔%（例）〕	去骨瓣减压术〔例（%）〕	输注红细胞〔例（%）〕	接受抗凝治疗〔例（%）〕
IDDVT 进展组	17	15（88.2）	60±19	20±8	6±2	15±6	11.8（ 2）	23.5（ 4）	6（35.3）	5（29.4）	16（94.1）
IDDVT 未进展组	84	52（61.9）	63±12	19±8	6±2	15±7	42.9（36）	19.0（16）	25（29.8）	7（ 8.3）	40（47.6）
χ^2/t 值		4.390	0.530	−0.270	−0.610	−0.140	5.820	Fisher	0.200	Fisher	12.375
P 值		0.036	0.603	0.793	0.546	0.891	0.016	0.740	0.652	0.014	0.001

注：ABI 为急性颅脑损伤，IDDVT 为孤立性下肢远端深静脉血栓，ABI 为急性颅脑损伤，BMI 为体质量指数，GCS 为格拉斯哥昏迷评分，ICU 为重症监护病房

表 5　是否发生 IDDVT 两组 ABI 患者围手术期凝血功能的动态变化

组别	时间	例数（例）	D- 二聚体〔mg/L，$M(Q_L, Q_U)$〕	PT〔s，$M(Q_L, Q_U)$〕	APTT（s，$\bar{x}\pm s$）	TT〔s，$M(Q_L, Q_U)$〕	Fib〔g/L，$M(Q_L, Q_U)$〕
发生 IDDVT 组	术后 1 d	77	2.0（1.1，3.7）	14.0（13.3，14.7）	35.0±4.5	16.4（15.3，17.6）	2.9（2.3，3.6）
	术后 2～4 d	77	4.1（2.3，8.0）^{a}	14.3（13.9，14.8）	37.2±6.2	15.3（14.6，16.1）^{a}	6.0（4.9，7.0）^{a}
	术后 5～7 d	77	5.5（3.3，11.4）^{a}	14.3（13.7，14.9）	37.1±6.4	16.2（15.4，16.7）	6.0（4.8，7.4）^{a}
	术后＞7 d	77	4.4（2.7，7.7）^{a}	13.9（13.3，14.8）	35.9±5.6	16.4（15.6，17.7）	5.3（4.2，6.5）^{a}
未发生 IDDVT 组	术后 1 d	35	1.4（0.8，5.7）	13.8（13.0，14.4）	36.4±5.6	15.9（14.4，17.8）	2.8（2.3，3.9）
	术后 2～4 d	35	2.4（1.7，3.4）^{b}	14.3（13.6，15.1）	38.0±7.2	15.2（14.6，15.6）	5.8（5.0，7.9）^{a}
	术后 5～7 d	35	3.9（2.6，5.8）^{ab}	14.5（13.6，15.3）	39.2±5.8	15.9（14.8，17.5）	6.3（5.3，7.5）^{a}
	术后＞7 d	35	4.7（2.5，7.5）^{a}	14.2（13.7，15.2）	38.3±5.8	16.5（15.4，17.8）	5.9（4.4，7.2）^{a}

注：IDDVT 为孤立性下肢远端深静脉血栓，ABI 为急性颅脑损伤，PT 为凝血酶原时间，APTT 为活化部分凝血活酶时间，TT 为凝血酶时间，Fib 为纤维蛋白原；与本组术后 1 d 比较，$^aP<0.05$；与发生 IDDVT 组同期比较，$^bP<0.05$

例更高（均 $P<0.05$）。Logistic 回归分析显示：性别、输注红细胞及脑疝是影响 IDDVT 患者血栓进展的危险因素（均 $P<0.05$）。

表 3　影响 ABI 患者 IDDVT 发生和进展的多因素 Logistic 回归分析

危险因素	IDDVT 发生		
	OR 值	95%*CI*	*P* 值
年龄＞60 岁	3.43	1.69～6.96	0.001
GCS＞8 分	0.35	0.17～0.76	0.008
ICU 住院时间＞13 d	2.25	1.08～4.70	0.031
危险因素	**IDDVT 进展**		
	OR 值	95%*CI*	*P* 值
性别（女性）	0.19	0.02～0.71	0.019
输入红细胞	6.50	1.33～31.94	0.021
脑疝	0.18	0.37～0.90	0.036

注：ABI 为急性颅脑损伤，IDDVT 为孤立性下肢远端深静脉血栓，GCS 为格拉斯哥昏迷评分，ICU 为重症监护病房，*OR* 为优势比，95%*CI* 为 95% 可信区间

2.3　凝血功能指标动态变化对于 IDDVT 发生的预测价值（表 5～6；图 1）：未发生 IDDVT 组与发生 IDDVT 组 D- 二聚体在组间和组内比较差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。TT、Fig 仅在组内比较差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。PT、APTT 在组间和组内比较差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。术后 5～7 d D- 二聚体对 IDDVT 的发生有一定预测价值（$P<0.05$）。当 D- 二聚体的界值为 5.4 mg/L 时，诊断 IDDVT 的敏感度和特异度分别为 54.4%、80.9%。

2.4　凝血功能指标动态变化对 IDDVT 进展的预测价值（表 6～7；图 2）：IDDVT 未进展组与 IDDVT 进展组 D- 二聚体在组间和组内比较差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。TT、Fig 仅在组内比较差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。PT、APTT 在组间和组内比较差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。术后 5～7 d D- 二聚体较术后 1 d 的增高值（ΔD- 二聚体）对于 IDDVT 进展有预测价值（$P<0.05$）。当术后 5～7 d D- 二聚体较术后 1 d 增加 3.9 倍时，诊断 IDDVT 进展的敏感度和特异度分别为 76.5%、74.6%。

表 6 各危险因素对 ABI 患者 IDDVT 发生和进展的诊断价值

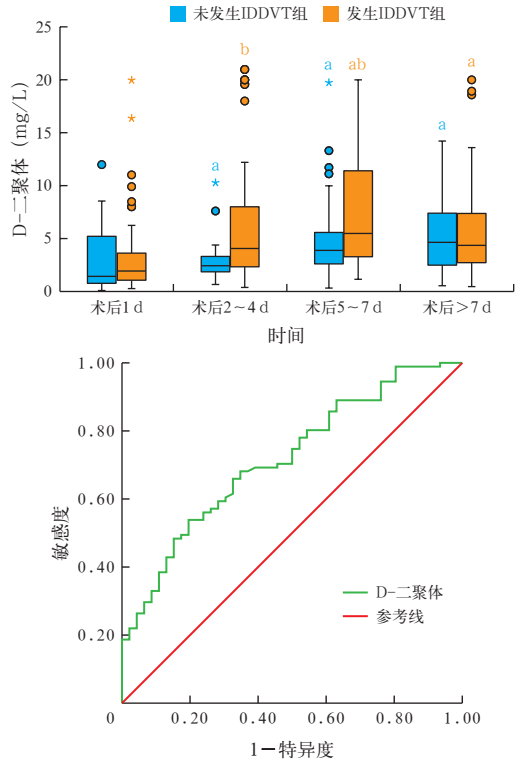
危险因素	IDDVT 发生								
	AUC	*P* 值	界值	95%*CI*	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
年龄	0.68	0.000 1	60	0.60～0.75	60.6	71.2	0.32	78.7	51.2
术后 5～7 d D-二聚体	0.72	0.000 1	5.4	0.64～0.80	54.4	80.9	0.35	84.5	48.1
危险因素	**IDDVT 进展**								
	AUC	*P* 值	界值	95%*CI*	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
ΔD-二聚体	0.81	0.000 1	3.9	0.71～0.88	76.5	74.6	0.51	41.9	93.0

注：ABI 为急性颅脑损伤，IDDVT 为孤立性下肢远端深静脉血栓，ΔD-二聚体为术后 5 ～ 7 d D-二聚体较术后 1 d 的增高值，AUC 为受试者工作特征曲线下面积，95%*CI* 为 95% 可信区间

表 7 IDDVT 是否进展两组 ABI 患者围手术期凝血功能的动态变化

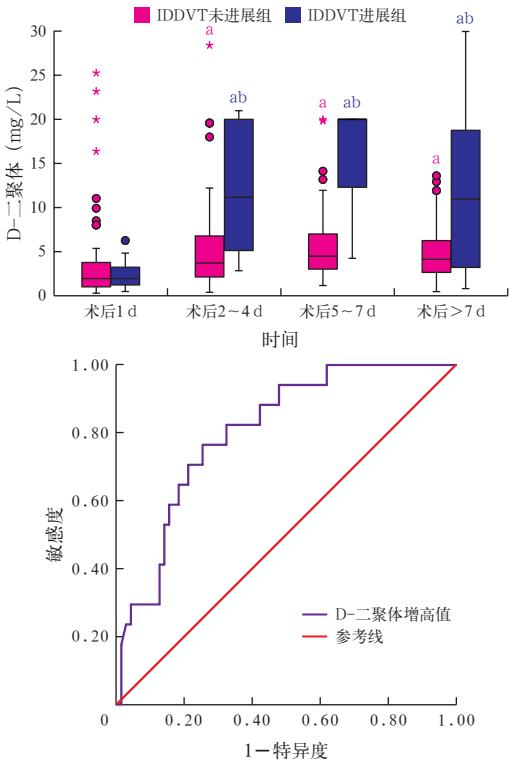
组别	时间	例数(例)	D-二聚体〔s, $M(Q_L, Q_U)$〕	PT〔s, $M(Q_L, Q_U)$〕	APTT(s, $\bar{x}\pm s$)	TT〔s, $M(Q_L, Q_U)$〕	Fib〔g/L, $M(Q_L, Q_U)$〕
IDDVT 进展组	术后 1 d	15	2.0(1.2, 3.3)	14.0(13.7, 15.0)	34.0±4.4	15.7(15.6, 17.6)	2.5(2.2, 2.9)
	术后 2～4 d	15	11.2(4.7, 20.0)^{a}	14.3(13.8, 15.4)	36.2±7.8	15.3(14.0, 16.0)	5.0(4.6, 6.3)^{a}
	术后 5～7 d	15	20.0(11.5, 20.0)^{a}	14.8(14.1, 15.9)	35.2±7.7	16.0(14.7, 18.3)	4.0(3.2, 5.8)^{a}
	术后＞7 d	15	11.0(3.0, 18.9)^{a}	14.0(13.3, 14.6)	34.9±4.2	16.4(15.9, 17.1)	5.5(3.4, 6.0)^{a}
IDDVT 未进展组	术后 1 d	59	2.0(1.0, 3.9)	13.8(13.3, 14.6)	35.3±4.6	16.4(15.2, 17.7)	3.0(2.3, 4.2)
	术后 2～4 d	59	3.7(2.1, 6.8)^{ab}	14.2(13.9, 14.8)	37.4±5.9	15.2(14.6, 16.2)^{a}	6.3(5.2, 7.3)^{a}
	术后 5～7 d	59	4.5(3.0, 7.4)^{ab}	14.2(13.5, 14.9)	37.3±5.9	16.2(15.4, 16.6)	6.5(5.0, 7.6)^{a}
	术后＞7 d	59	4.1(2.6, 6.5)^{ab}	13.8(13.3, 15.0)	36.0±5.5	16.4(15.4, 17.7)	5.3(4.3, 7.2)^{a}

注：IDDVT 为孤立性下肢远端深静脉血栓，ABI 为急性颅脑损伤，PT 为凝血酶原时间，APTT 为活化部分凝血活酶时间，TT 为凝血酶时间，Fib 为纤维蛋白原；与本组术后 1 d 比较，$^{a}P<0.05$；与 IDDVT 进展组同期比较，$^{b}P<0.05$



注：ABI 为急性颅脑损伤，IDDVT 为孤立性下肢远端深静脉血栓；图中散点为离群值；与本组术后 1 d 比较，$^{a}P<0.05$；与未发生 IDDVT 组比较，$^{b}P<0.05$

图 1 D-二聚体对 ABI 患者围手术期发生 IDDVT 的预测价值



注：ABI 为急性颅脑损伤，IDDVT 为孤立性下肢远端深静脉血栓；图中散点为离群值；与本组术后 1 d 比较，$^{a}P<0.05$；与 IDDVT 未进展组比较，$^{b}P<0.05$

图 2 D-二聚体增高值对 ABI 患者围手术期 IDDVT 进展的预测价值

3 讨 论

本研究表明，ABI 患者围手术期 IDDVT 的发生率和进展率均较高；动态监测凝血指标，特别是 D-二聚体的增高幅度，有利于诊断 IDDVT 的进展，从而有助于指导施行 CCUS 检查。本研究 ABI 患者围手术期 IDDVT 发生率和进展率分

别达到 61.6% 和 16.8%，高于其他学者的研究结果[1-2]。究其原因考虑与纳入患者的特征有关，即老年、男性和重型颅脑损伤患者较多，脑疝发生率达到 35.4%，因此，镇痛镇静、有创机械通气等治疗措施普遍应用，且患者较长时间卧床，上述因素均与 DVT 有关[7-8]；此外，纳入研究的患者接受抗凝治疗的比例较低，为 40.2%，开始接受抗凝治疗的时间较晚，基本是以 DVT 治疗而不是预防为目标，这也可能与 IDDVT 较高的发生率和进展率有关。与既往研究结果类似[9-10]，高龄、男性、ICU 住院时间、疾病严重程度是 IDDVT 发生和进展的危险因素，提醒临床医师需要重视 ABI 患者 IDDVT 的发生和进展，特别是老年、男性、重症患者。

IDDVT 的发生和进展明确诊断需要动态复查 CCUS。然而，进行 CCUS 需要较高的超声诊断技能和超声硬件条件，对于 IDDVT 诊断的敏感度和特异度较低，反复检查会增加患者的医疗花费等缺点，且对于神经重症患者，常规超声监测方案并不能更早地诊断 DVT[11]。如何预测 IDDVT 的发生和进展，从而目标性施行 CCUS 是临床医师面临的难题。本研究观察 ABI 患者凝血功能指标的变化，特别是 D- 二聚体的动态变化，对于 IDDVT 的进展有预测价值。与术后 1 d 比较，术后 5～7 d D- 二聚体水平较术前增加了 3.9 倍，对预测 IDDVT 进展的敏感度和特异度分别为 76.5% 和 74.6%。由于采用了 D- 二聚体的变化值，因此研究结果减少了如年龄、创伤、手术、感染等对 D- 二聚体的影响。与 D- 二聚体增加值相比，D- 二聚体的绝对值虽然预测 IDDVT 发生的 AUC 达到 0.72，但当界值为 5.4 mg/L 时，诊断 IDDVT 的敏感度仅为 54.4%。因此 D- 二聚体绝对值对 IDDVT 发生预测的临床价值有限。

IDDVT 是否需要抗凝治疗目前仍存在争议。已有研究表明，对于低危 IDDVT 患者，其自然病程中发生血栓进展的概率较低[12]，抗凝治疗并不能降低血栓进展、肺栓塞的发生率，相反会增加出血的概率[13-14]。因此，对于低危 IDDVT 患者，不建议抗凝治疗。然而，对于高危 IDDVT 患者，如本研究纳入的患者缺乏相关研究。目前 DVT 指南均推荐给予高危 IDDVT 患者抗凝治疗，至少低剂量抗凝治疗。本研究由于抗凝治疗启动较晚，虽然 IDDVT 进展组接受抗凝治疗的比例更高，但抗凝治疗并不能阻止 IDDVT 的进展。然而，本研究患者的 APE 发生率较低，特别是无中高危 APE 患者，同时抗凝治疗并不增加输注红细胞的概率。表明对于高危 IDDVT 患者，抗凝治疗是安全的，但有效性仍需进一步研究。

本研究存在以下局限性：① 本研究为单中心回顾性病例对照研究，可能存在选择性偏倚；② 纳入研究的样本量有限；③ 本研究未行蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶活性以及凝血酶原基因突变等易栓症相关检测。因而，本研究结论需要进一步前瞻性队列研究加以验证。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 杨田军，韦刚，朱春艳，等. 单纯重度脑外伤患者深静脉血栓的发生率及其危险因素分析 [J]. 中华危重病急救医学，2019, 31 (2): 182-186. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.012.
Yang TJ, Wei G, Zhu CY, et al. Incidence and risk factor analysis of deep venous thrombosis in patients with severe traumatic brain injury [J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31 (2): 182-186. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.012.

[2] Zhang P, Bian Y, Xu F, et al. The incidence and characteristics of venous thromboembolism in neurocritical care patients: a prospective observational study [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2020, 26 (23): 1076029620907954. DOI: 10.1177/1076029620907954.

[3] Natsumeda M, Uzuka T, Watanabe J, et al. High incidence of deep vein thrombosis in the perioperative period of neurosurgical patients [J]. World Neurosurg, 2018, 112: e103-e112. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.12.139.

[4] Robert-Ebadi H, Righini M. Management of distal deep vein thrombosis [J]. Thromb Res, 2017, 149: 48-55. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.009.

[5] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report [J]. Chest, 2016, 149 (2): 315-352. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.

[6] Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, et al. Ultrasound for lower extremity deep venous thrombosis: multidisciplinary recommendations from the society of radiologists in ultrasound consensus conference [J]. Circulation, 2018, 137 (14): 1505-1515. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030687.

[7] Ibrahim EH, Iregui M, Prentice D, et al. Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis [J]. Crit Care Med, 2002, 30 (4): 771-774. DOI: 10.1097/00003246-200204000-00008.

[8] Minet C, Potton L, Bonadona A, et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis [J]. Crit Care, 2015, 19 (1): 287. DOI: 10.1186/s13054-015-1003-9.

[9] Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function [J]. Eur Heart J, 2018, 39 (47): 4208-4218. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx003.

[10] Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, et al. Venous thromboembolism: advances in diagnosis and treatment [J]. JAMA, 2018, 320 (15): 1583-1594. DOI: 10.1001/jama.2018.14346.

[11] Hargrove KL, Barthol CA, Allen S, et al. Surveillance ultrasound in the neuro intensive care unit: time to deep vein thrombosis diagnosis [J]. Neurocrit Care, 2019, 30 (3): 645-651. DOI: 10.1007/s12028-018-0652-3.

[12] Shimabukuro N, Mo M, Hashiyama N, et al. Clinical course of asymptomatic isolated distal deep vein thrombosis of the leg: a single-institution study [J]. Ann Vasc Dis, 2019, 12 (4): 487-492. DOI: 10.3400/avd.oa.19-00128.

[13] Utter GH, Dhillon TS, Salcedo ES, et al. Therapeutic anticoagulation for isolated calf deep vein thrombosis [J]. JAMA Surg, 2016, 151 (9): e161770. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.1770.

[14] Righini M, Galanaud JP, Guenneguez H, et al. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet Haematol, 2016, 3 (12): e556-e562. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30131-4.

（收稿日期：2021-03-23）