

基于倾向性评分匹配分析血管性血友病因子对重症患者发生静脉血栓栓塞症的预测价值

岳锦熙 万林骏 王刚 张瑞凌 张小冉 刘欧亚 于晓帆 黄青青 任宗芳

昆明医科大学第二附属医院重症医学科, 云南昆明 650101

通信作者: 任宗芳, Email: 362163765@qq.com

【摘要】目的 采用倾向性评分匹配(PSM)分析血管性血友病因子(vWF)对重症监护病房(ICU)患者发生静脉血栓栓塞症(VTE)的预测价值。**方法** 纳入2020年12月至2022年6月昆明医科大学第二附属医院ICU收治的ICU住院时间 ≥ 72 h且每日行床旁血管超声筛查的患者。收集患者年龄、性别、原发病、慢性合并症等基线资料,以及入ICU前和入ICU 24 h、48 h的凝血指标,包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、国际标准化比值(INR)、纤维蛋白原(Fib)、纤维蛋白单体(FM)、vWF、D-二聚体、抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)等。根据是否发生VTE〔VTE诊断:患者每日行床旁血管(双上下肢、内脏静脉)超声筛查,怀疑有血栓者由超声科医生复查确诊或肺动脉造影确诊〕将患者分为VTE组和非VTE组。采用PSM分析方法,以VTE组为基准,对年龄、是否有恶性肿瘤、是否有感染、是否合并糖尿病及入ICU前凝血指标进行1:1匹配,得到组间协变量均衡的样本。采用多因素Logistic回归分析筛选VTE发生的危险因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),评价vWF对重症患者发生VTE的预测价值。**结果** 共纳入120例患者,其中18例(15.0%)入ICU后72 h内确诊发生VTE,102例(85.0%)在ICU内未发现血栓。PSM前,VTE组与非VTE组患者年龄、性别、合并恶性肿瘤和感染比例及凝血指标差异均有统计学意义。PSM后,成功匹配14对,两组间不平衡的协变量均达到均衡。多因素Logistic回归分析显示,入ICU 48 h vWF是重症患者发生VTE的独立危险因素〔优势比(OR)=1.165, 95%可信区间(95%CI)为1.000~1.025, $P=0.004$ 〕。ROC曲线分析显示,入ICU 48 h vWF预测重症患者发生VTE的ROC曲线下面积(AUC)为0.782, 95%CI为0.618~0.945, $P=0.007$;当最佳截断值为312.12%时,敏感度为67.7%,特异度为93.0%。**结论** 动态监测vWF有助于判断ICU患者发生VTE,入ICU 48 h vWF对VTE发生有一定预测价值。

【关键词】 静脉血栓栓塞症; 血管性血友病因子; 预测价值; 倾向性评分匹配

基金项目: 科技部十四五国家重点研发计划项目(2021YFC2500805)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230918-00800

Predictive value of von Willebrand factor for venous thromboembolism in critically ill patients based on propensity score matching

Yue Jinxi, Wan Linjun, Wang Gang, Zhang Ruiling, Zhang Xiaoran, Liu Ouya, Yu Xiaofan, Huang Qingqing, Ren Zongfang

Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan, China

Corresponding author: Ren Zongfang, Email: 362163765@qq.com

【Abstract】Objective To analyze the predictive value of von Willebrand factor (vWF) for venous thromboembolism (VTE) of patients in intensive care unit (ICU) by using propensity score matching (PSM). **Methods** Patients admitted to ICU of the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University from December 2020 to June 2022 who stayed in ICU for ≥ 72 hours and underwent daily bedside vascular ultrasound screening were included. Baseline data such as age, gender, primary disease, and chronic comorbidities were collected. Coagulation indexes before admission to ICU and 24 hours and 48 hours after ICU admission were collected, including prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), international normalized ratio (INR), fibrinogen (Fib), fibrin monomer (FM), vWF, D-dimer, antithrombin Ⅲ (ATⅢ), etc. Patients were divided into VTE group and non-VTE group according to whether they had VTE or not [diagnosis of VTE: patients underwent daily ultrasound screening of bedside blood vessels (both upper and lower limbs, visceral veins), and those suspected of having thrombosis were confirmed by ultrasonographer or pulmonary angiography]. Using PSM analysis method, the VTE group was used as the benchmark to conduct 1:1 matching of age, whether there was malignant tumor, whether there was infection, whether there was diabetes, and coagulation indicators before admission to ICU. Finally, the cases with balanced covariates between the two groups were obtained. The risk factors of VTE were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. Receiver operator characteristic curve (ROC curve) was drawn to evaluate the predictive value of vWF in the occurrence of VTE in critically ill patients. **Results** A total of 120 patients were enrolled, of which 18 (15.0%) were diagnosed with VTE within 72 hours after admission to ICU, and 102 (85.0%) were not found

to have thrombus in ICU. Before PSM, there were significant differences in age, gender, proportion of malignant tumor and infection, and coagulation indexes between VTE group and non-VTE group. After PSM, 14 pairs were successfully matched, and the unbalanced covariables between the two groups reached equilibrium. Multivariate Logistic regression analysis showed that vWF was an independent risk factor for VTE at 48 hours after ICU admission in critically ill patients [odds ratio (OR) = 1.165, 95% confidence interval (95%CI) was 1.000–1.025, $P = 0.004$]. ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) of vWF at 48 hours after ICU admission for predicting VTE was 0.782, 95%CI was 0.618–0.945, $P = 0.007$. When the optimal cut-off value was 312.12%, the sensitivity was 67.7% and the specificity was 93.0%. **Conclusion** Dynamic monitoring of vWF is helpful to predict the occurrence of VTE in ICU patients, and vWF at 48 hours after ICU admission has certain value in predicting the occurrence of VTE.

【Key words】 Venous thrombosis; Von Willebrand factor; Predictive value; Propensity score matching

Fund program: National 14th Five-year Key Research and Development Plan by the National Science and Technology Ministry of China (2021YFC2500805)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230918-00800

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是深静脉血栓和肺栓塞的统称,是世界范围内致残和死亡的常见原因,它是一种多病因疾病,由多种危险因素相互叠加或协同作用而引发^[1-2]。重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者静脉血栓发生隐匿,但每日行床旁超声检查工作量巨大,且血管超声只能检查肢体及部分内脏大血管,故基于VTE的发生机制,寻找敏感标志物对于此类患者具有很大的临床价值^[3]。

血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)是一种由内皮细胞和巨核细胞合成的多聚糖蛋白,主要参与止血、血栓形成和炎症反应^[4-5]。以往认为, vWF 主要在动脉血栓形成中起到关键作用;而近年来研究已表明, vWF 与其调节蛋白 ADAMTS-13 (vWF/ADAMTS-13 轴)在静脉血栓的形成中也具有致病性作用^[6]。在血管内皮细胞完好无损的血管内,血液流速减慢或停滞是静脉血栓形成的主要决定因素。有研究显示,血流剪切速率低至 50~200 mm/s 时, vWF 可以介导血小板在内皮和内皮下黏附,而且 50~200 mm/s 的血流剪切速率正是静脉和小静脉的血流特征^[4,7]。人体血栓组织病理学结果也显示,静脉血栓不仅富含红细胞和纤维蛋白,而且富含血小板和 vWF^[8],说明 vWF 参与静脉血栓的形成,可能是预测 VTE 的标志物。

倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)是将两组并非随机分组的研究对象按照倾向性评分进行匹配,使两组对象具有可比性,是回顾性研究中常用的匹配方法,可有效减少选择偏倚^[9-11]。本研究通过 PSM 分析,探讨 vWF 对重症患者发生 VTE 的预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象:本研究为回顾性研究,选择 2020 年

12 月至 2022 年 6 月本院 ICU 收治的重症患者为研究对象。

1.1.1 纳入标准:由于病情危重而从普通病房转入 ICU 或外科 III~IV 级手术后转入 ICU, ICU 住院时间 ≥ 72 h, 且 ICU 住院期间每日进行床旁血管超声筛查。上述标准需同时满足方可纳入。

1.1.2 排除标准:年龄 ≥ 80 岁或 ≤ 18 岁;存在血液系统疾病或易栓症;入 ICU 前已经存在血栓栓塞性疾病或血管炎症疾病;长期服用抗凝或抗血小板药物。上述标准满足任意一项即予以排除。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经医院医学伦理委员会批准(审批号: PJ-2023-102),所有治疗及检测均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 数据收集

1.2.1 一般资料:收集患者的年龄、性别、原发病、慢性合并症及 ICU 住院期间血管超声或肺动脉造影等临床资料。

1.2.2 凝血指标:记录患者入 ICU 前及入 ICU 24 h、48 h 各项凝血指标,包括凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、纤维蛋白单体(fibrin monomer, FM)、vWF、D-二聚体、抗凝血酶 III (antithrombin III, AT III)。

1.3 VTE 的诊断及分组:患者入 ICU 后每日行床旁血管超声检查,怀疑有血栓者由超声科医生再次复查确诊或 CT 肺动脉造影确诊。根据影像结果将患者分为 VTE 组和非 VTE 组。

1.4 统计学方法:应用 SPSS 24.0 软件进行数据处理及分析。在 SPSS 24.0 软件中安装 PSM 模块,对两组观察指标进行 PSM。以是否发生 VTE 为因变

量,年龄、性别、是否有恶性肿瘤、是否有感染、是否合并糖尿病及入ICU前PT、APTT、TT、ATⅢ为自变量,通过Logistic回归模型计算出各项指标的倾向性评分,按照1:1最近邻匹配法进行匹配,即每个发生VTE的个体与1个倾向性评分值最相似的对照个体进行匹配,对匹配前后两组上述基线指标进行比较。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用t检验;偏态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,两组间比较采用非参数Mann-Whitney U检验。采用二分类变量Logistic回归分析筛选发生VTE的危险因素。应用Graphpad Prism 8.0软件绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线),分析vWF对重症患者发生VTE的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况:共有132例ICU住院时间 ≥ 72 h的重症患者入选,排除血液系统疾病2例、未行血管超声筛查8例、长期服用抗凝或抗血小板药物2例,最终纳入120例。120例患者中,有18例患者(15.0%)在ICU住院期间确诊发生了VTE,其中9例(50.0%)为下肢静脉血栓,4例(22.2%)为门静脉血栓,5例

(27.8%)经CT肺动脉造影确诊有肺动脉栓塞;102例患者(85.0%)在ICU住院期间未发现VTE。

2.2 匹配前两组患者一般资料和入ICU前后凝血指标比较(表1):匹配前,VTE组与非VTE组患者年龄、性别、合并症(恶性肿瘤和感染),以及入ICU前PT、ATⅢ,入ICU 24 h ATⅢ、vWF、FM,入ICU 48 h vWF差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);两组其他指标差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 匹配后两组患者一般资料和入ICU前后凝血指标比较(表2):采用1:1最近邻匹配法,卡钳值取0.02,以VTE组为基准,年龄、入ICU前凝血指标(PT、APTT、TT、INR、D-二聚体、ATⅢ)为协变量,是否有恶性肿瘤、感染和糖尿病为影响因子进行匹配,两组共成功配对14对。两组间不平衡的协变量和影响因子(除恶性肿瘤外)经匹配后均达到平衡(均 $P > 0.05$)。

2.4 重症患者发生VTE危险因素的Logistic回归分析(表3):单因素分析结果显示,合并恶性肿瘤、感染以及入ICU 48 h vWF与重症患者发生VTE有关(均 $P < 0.05$)。将得到的变量进行多因素回归分析,结果显示,入ICU 48 h vWF是重症患者发生VTE的独立危险因素($P < 0.01$)。

表1 PSM前是否发生VTE两组重症患者一般资料和入ICU前后不同时间点凝血指标比较

指标	VTE组 (n=18)	非VTE组 (n=102)	Z/ χ^2 / t值	P值	指标	VTE组 (n=18)	非VTE组 (n=102)	Z/t值	P值
年龄[岁, $M(Q_L, Q_U)$]	61(49, 72)	66(51, 71)	-1.307	0.003	入ICU 24h凝血指标				
性别(例)			63.000	0.000	PT [s, $M(Q_L, Q_U)$]	14.7(14.5, 17.2)	15.6(13.8, 17.7)	-0.448	0.645
男性	13	50			APTT [s, $M(Q_L, Q_U)$]	37.3(34.2, 41.1)	37.8(33.9, 42.1)	-0.070	0.944
女性	5	52			TT [s, $M(Q_L, Q_U)$]	16.4(15.4, 16.9)	15.6(14.7, 16.5)	-0.842	0.400
原发/合并疾病 [例(%)]					INR [$M(Q_L, Q_U)$]	1.26(1.14, 1.42)	1.25(1.10, 1.47)	-0.467	0.641
恶性肿瘤	7(38.9)	70(68.6)	5.885	0.015	Fib [g/L, $M(Q_L, Q_U)$]	1.26(1.14, 1.42)	2.46(1.90, 2.82)	-1.795	0.073
感染	12(66.7)	33(32.4)	7.686	0.006	ATⅢ [%, $M(Q_L, Q_U)$]	46.5(32.5, 54.3)	54.5(49.0, 69.5)	-2.669	0.008
糖尿病	4(22.2)	8(7.8)	3.515	0.061	vWF [%, $\bar{x} \pm s$]	224.76 ± 86.65	202.14 ± 74.15	-1.613	0.032
入ICU前凝血指标					FM [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	19.5(17.4, 47.0)	32.4(19.1, 127.0)	-4.387	0.002
PT [s, $M(Q_L, Q_U)$]	15.3 (13.8, 16.9)	16.8 (15.3, 20.5)	-2.799	0.005	D-二聚体 [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	3.35(1.28, 4.07)	2.28(1.25, 4.07)	-1.716	0.086
APTT [s, $M(Q_L, Q_U)$]	38.8 (36.5, 42.6)	36.4 (33.5, 40.5)	-1.569	0.117	入ICU 48h凝血指标				
TT [s, $M(Q_L, Q_U)$]	16.4 (15.3, 17.0)	15.5 (14.7, 16.3)	-1.831	0.067	PT [s, $M(Q_L, Q_U)$]	15.9(14.3, 17.0)	55.5(41.5, 64.0)	-0.272	0.785
INR [$\bar{x} \pm s$]	1.53 ± 0.40	1.36 ± 0.76	-0.894	0.373	APTT [s, $M(Q_L, Q_U)$]	38.6(34.6, 42.9)	38.2(43.7, 41.4)	-0.386	0.699
Fib [g/L, $M(Q_L, Q_U)$]	3.74 (3.16, 4.60)	3.61 (2.68, 4.31)	-0.657	0.511	TT [s, $M(Q_L, Q_U)$]	17.4(14.9, 16.8)	15.3(14.5, 15.7)	-0.335	0.738
ATⅢ [%, $\bar{x} \pm s$]	60.26 ± 37.61	84.99 ± 24.30	2.537	0.021	INR [$M(Q_L, Q_U)$]	1.40(1.21, 1.39)	1.30(1.20, 1.40)	-0.688	0.492
D-二聚体 [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	2.33 (0.80, 10.60)	0.85 (0.33, 10.62)	-2.895	0.061	Fib [g/L, $M(Q_L, Q_U)$]	2.88(2.13, 4.58)	4.28(2.14, 4.58)	-1.548	0.122
					ATⅢ [%, $M(Q_L, Q_U)$]	57.0(43.0, 68.0)	59.8(53.0, 70.5)	-1.655	0.098
					vWF [%, $\bar{x} \pm s$]	298.78 ± 105.79	241.39 ± 55.93	-1.855	0.017
					FM [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	10.5(15.4, 57.3)	41.4(12.1, 150.0)	-2.383	0.079
					D-二聚体 [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	3.35(2.67, 7.67)	3.77(2.08, 5.76)	-0.485	0.627

注:PSM为倾向性评分匹配,VTE为静脉血栓栓塞症,ICU为重症监护病房,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,INR为国际标准化比值,Fib为纤维蛋白原,ATⅢ为抗凝血酶Ⅲ,vWF为血管性血友病因子,FM为纤维蛋白单体

表 2 PSM 后是否发生 VTE 两组重症患者一般资料和入 ICU 前后不同时间点凝血指标比较

指标	VTE 组 (n=14)	非 VTE 组 (n=14)	t/χ ² / Z 值	P 值	指标	VTE 组 (n=14)	非 VTE 组 (n=14)	t/Z 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	59.43 ± 13.91	59.64 ± 15.22	0.039	0.969	入 ICU 24 h 凝血指标				
性别(例)					PT($s, \bar{x} \pm s$)	17.5 ± 3.3	14.6 ± 1.2	-3.072	0.007
男性	9	9			APTT($s, \bar{x} \pm s$)	41.2 ± 6.2	36.4 ± 5.0	-2.232	0.034
女性	5	5			TT($s, \bar{x} \pm s$)	16.3 ± 1.4	15.5 ± 0.9	-1.694	0.104
原发/合并疾病 〔例(%)〕					INR($\bar{x} \pm s$)	1.40 ± 0.30	1.16 ± 0.11	-2.837	0.009
恶性肿瘤	7(50.0)	5(35.7)	12.000	0.001	Fib($g/L, \bar{x} \pm s$)	2.11 ± 0.61	2.19 ± 0.49	-3.810	0.707
感染	8(57.1)	8(57.1)			ATⅢ($\%, \bar{x} \pm s$)	48.6 ± 5.7	63.6 ± 12.4	1.974	0.059
糖尿病	3(21.4)	1(7.1)	4.000	0.046	vWF($\%, \bar{x} \pm s$)	289.65 ± 56.72	245.46 ± 49.52	-1.980	0.016
入 ICU 前凝血指标					FM($mg/L, \bar{x} \pm s$)	107.6 ± 32.3	85.3 ± 17.8	-2.420	0.004
PT($s, \bar{x} \pm s$)	18.0 ± 3.7	14.6 ± 1.2	-3.273	0.085	D-二聚体〔mg/L, M(Q _L , Q _U)〕	5.56(3.34, 10.63)	4.95(4.76, 5.40)	-1.137	0.270
APTT〔s, M(Q _L , Q _U)〕	(36.3, 43.1)	(33.6, 37.8)	-2.275	0.231	入 ICU 48 h 凝血指标				
TT〔s, M(Q _L , Q _U)〕	(13.5, 16.9)	(14.8, 15.9)	-1.840	0.069	PT〔s, M(Q _L , Q _U)〕	15.7(14.8, 17.0)	15.9(15.6, 17.9)	-1.655	0.104
INR($\bar{x} \pm s$)	1.51 ± 0.39	1.16 ± 0.11	-3.281	0.078	APTT($s, \bar{x} \pm s$)	38.3 ± 3.8	38.9 ± 5.6	0.292	0.773
Fib〔g/L, M(Q _L , Q _U)〕	(3.80, 4.13)	(2.82, 5.14)	-0.540	0.635	TT〔s, M(Q _L , Q _U)〕	15.6(15.0, 15.8)	15.4(14.9, 15.8)	-0.092	0.946
ATⅢ($\%, \bar{x} \pm s$)	64.09 ± 36.10	81.02 ± 12.20	1.809	0.092	INR〔M(Q _L , Q _U)〕	1.37(1.32, 1.49)	1.30(1.21, 1.40)	-3.106	0.001
D-二聚体〔mg/L, M(Q _L , Q _U)〕	(1.77, 10.62)	(2.17, 8.08)	-0.493	0.627	Fib〔g/L, M(Q _L , Q _U)〕	2.50(2.11, 2.82)	2.59(2.23, 2.60)	-0.631	0.541
					ATⅢ($\%, \bar{x} \pm s$)	64.7 ± 16.6	64.7 ± 16.6	1.538	0.136
					vWF($\%, \bar{x} \pm s$)	276.43 ± 93.11	223.36 ± 72.45	-1.683	0.014
					FM〔mg/L, M(Q _L , Q _U)〕	41.3(6.9, 150.0)	11.9(6.3, 105.3)	-1.290	0.021
					D-二聚体〔mg/L, M(Q _L , Q _U)〕	4.37(3.14, 10.62)	3.51(3.13, 5.10)	-1.169	0.106

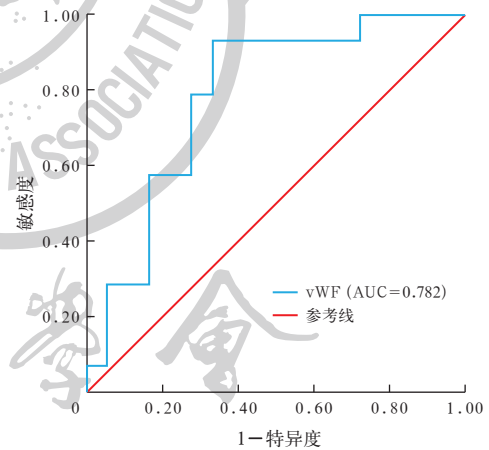
注: PSM 为倾向性评分匹配, VTE 为静脉血栓栓塞症, ICU 为重症监护病房, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, TT 为凝血酶时间, INR 为国际标准化比值, Fib 为纤维蛋白原, ATⅢ为抗凝血酶Ⅲ, vWF 为血管性血友病因子, FM 为纤维蛋白单体; 空白代表两组数值相同, 未进行组间比较

表 3 重症患者 ICU 住院期间发生 VTE 危险因素的
单因素和多因素 Logistic 回归分析

变量	单因素分析				
	β 值	χ ² 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄	-0.001	10.039	0.999	0.096	0.948 ~ 1.053
性别	1.096	12.286	0.125	2.914	0.213 ~ 4.693
恶性肿瘤	1.588	14.571	0.003	5.166	0.396 ~ 8.182
感染	-0.634	13.452	0.017	1.032	0.224 ~ 4.468
糖尿病	-1.266	14.286	0.302	0.282	0.321 ~ 39.136
入 ICU 24 h FM	-0.424	19.102	0.081	0.843	0.986 ~ 4.009
入 ICU 24 h vWF	1.248	16.342	0.076	3.612	0.998 ~ 1.018
入 ICU 48 h FM	-0.003	22.107	0.064	0.998	0.151 ~ 1.870
入 ICU 48 h vWF	0.008	8.536	0.000	1.080	1.231 ~ 1.573
变量	多因素分析				
	β 值	χ ² 值	P 值	OR 值	95%CI
入 ICU 48 h vWF	0.011	9.059	0.004	1.165	1.000 ~ 1.025

注: ICU 为重症监护病房, VTE 为静脉血栓栓塞症, FM 为纤维蛋白单体, vWF 为血管性血友病因子, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

2.5 入 ICU 48 h vWF 对重症患者发生 VTE 的预测价值(图 1): ROC 曲线分析显示, 入 ICU 48 h vWF 预测重症患者发生 VTE 的 ROC 曲线下面积(area under the ROC curve, AUC) 为 0.782, 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI) 为 0.618 ~ 0.945, P=0.007; 当最佳截断值为 312.12% 时, 敏感度为 67.7%, 特异度为 93.0%。



注: ICU 为重症监护病房, vWF 为血管性血友病因子, VTE 为静脉血栓栓塞症, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1 入 ICU 48 h vWF 预测重症患者发生 VTE 的 ROC 曲线

3 讨论

多种危险因素可单独或共同导致 VTE。临床强危险因素可单独诱发 VTE, 如大手术、长时间制动、重大创伤。常见持久性危险因素是活动性恶性肿瘤, 约占 VTE 事件的 20%^[12]。然而很多 VTE 无明显危险因素, 需增加对 VTE 形成机制的了解, 寻找新的生物标志物, 为 VTE 早期预防提供新思路 and 策略。

ICU 多为脓毒症、创伤、大手术后患者,这些疾病是血管内皮损伤主要危险因素。vWF 是血管内皮细胞损伤敏感指标,血管内皮细胞受损时 vWF 释放入血,是促进血栓形成的重要因子,与血小板膜糖蛋白 I b 结合使血小板活化,介导血小板黏附,使血小板聚集于受损血管内皮下形成血小板血栓;vWF 结合血小板膜糖蛋白 II b/III a,诱导血小板聚集;vWF 可稳定和加强凝血因子 VIII 功能,促使血浆纤维蛋白合成,使血浆黏滞性增加,形成血栓前状态^[13-16]。

vWF 参与静脉血栓形成,其水平升高是 VTE 独立危险因素^[7, 17]。健康人群 vWF 参考范围为 0.5 ~ 2.0 kU/L 或 50% ~ 200%,低 vWF 水平与出血相关,高 vWF 水平与血栓形成相关。有关 vWF 与静脉血栓形成的最早证据可追溯到 1995 年,美国罗彻斯特大学血管外科医生 Cho 和 Ouriel 使用体外血流系统评估静脉管腔表面血栓形成,表明静脉内皮和内皮下有大量 vWF,多克隆抗体阻断 vWF 后血栓形成明显减少^[7]。1995 年, Koster 等^[18]一项纳入 301 例患者的病例对照研究就描述了 vWF 和凝血因子 VIII 水平升高与 VTE 风险增加相关。2019 年, Rietveld 等^[19]一项大型病例对照研究(2 377 例病例、2 940 例对照,年龄均 < 70 岁)显示,与凝血酶及凝血因子 VII、IX、X、XI 相比, vWF 和凝血因子 VIII 与 VTE 风险的相关性最强。2021 年, Edvardsen 等^[8]一项前瞻性队列研究(414 例病例、843 例匹配对照)再次证实 vWF 水平与 VTE 发生风险存在剂量依赖性。然而, vWF 在 ICU 患者中应用的研究尚鲜见报道。本研究选择 ICU 住院时间 ≥ 72 h 且血管超声或肺动脉造影确诊发生 VTE 的患者为研究对象,使用 PSM 得到基础情况和入 ICU 前常规凝血指标基线值接近的匹配后 VTE 组与匹配后非 VTE 组,探讨 vWF 与 VTE 发生的关系。结果显示,入 ICU 48 h vWF 是重症患者发生 VTE 的独立危险因素,可预测 ICU 患者 VTE 的发生。FM 是凝血酶活化后剪切 F1b 生成的血栓前体分子^[20]。本研究也监测了血浆 FM 水平,但样本中 FM 个体差异较大,研究结果呈阴性,多考虑由 FM 的血浆半衰期短、采血时间点有限所致。

综上所述,ICU 患者合并多种 VTE 风险,起病隐匿、诊断困难,动态监测 vWF 水平可预测 ICU 患者 VTE 的发生。但本研究存在以下缺陷:第一, vWF 是凝血因子 VIII 的辅因子,可转运并保护凝血因子 VIII,血浆 vWF 与凝血因子 VIII 水平密切相关,单独分析 vWF 略显不足。第二,每日行床旁血管超声筛查执

行困难,故纳入病例数偏少。将来需设计严谨的前瞻性临床研究再次佐证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Khan F, Tritschler T, Kahn SR, et al. Venous thromboembolism [J]. *Lancet*, 2021, 398 (10294): 64-77. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32658-1.
- [2] Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Statins and secondary prevention of venous thromboembolism: pooled analysis of published observational cohort studies [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 (20): 1608-1612. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx107.
- [3] 刘琦,郭瑞君. 超声弹性成像在下肢深静脉血栓形成分期中的应用价值 [J]. *临床超声医学杂志*, 2023, 25 (8): 605-608. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2023.08.004.
- [4] Lenting PJ, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends [J]. *Blood*, 2015, 125 (13): 2019-2028. DOI: 10.1182/blood-2014-06-528406.
- [5] Lenting PJ, Casari C, Christophe OD, et al. von Willebrand factor: the old, the new and the unknown [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10 (12): 2428-2437. DOI: 10.1111/jth.12008.
- [6] Calabrò P, Gragnano F, Golia E, et al. von Willebrand factor and venous thromboembolism: pathogenic link and therapeutic implications [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2018, 44 (3): 249-260. DOI: 10.1055/s-0037-1605564.
- [7] Michels A, Lillicrap D, Yacob M. Role of von Willebrand factor in venous thromboembolic disease [J]. *JVS Vasc Sci*, 2021, 3: 17-29. DOI: 10.1016/j.jvsc.2021.08.002.
- [8] Edvardsen MS, Hindberg K, Hansen ES, et al. Plasma levels of von Willebrand factor and future risk of incident venous thromboembolism [J]. *Blood Adv*, 2021, 5 (1): 224-232. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003135.
- [9] 胡纯严,胡良平. 合理进行多重线性回归分析——结合倾向性评分分析 [J]. *四川精神卫生*, 2022, 35 (6): 506-511. DOI: 10.11886/scjsws2022113004.
- [10] 王瑞平. 倾向性评分匹配应用条件及 SPSS 软件实现 [J]. *上海医药*, 2022, 43 (13): 59-62. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2022.13.017.
- [11] Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9828): 1835-1846. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61904-1.
- [12] 王本美,李健. 解毒化痰汤保护血管内皮细胞治疗多脏器功能障碍综合征的临床研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2002, 9 (4): 202-205. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2002.04.010.
- [13] 金国健. 43 例下肢深静脉血栓形成中西医结合治疗的疗效观察 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 1999, 6 (7): 304. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.1999.07.005.
- [14] 陈艳青,黄潇,孔桂青,等. HMGB1 和 vWF 等细胞因子对脓毒症患者病情严重程度及预后评估的意义 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (8): 933-937. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200428-00346.
- [15] 褚翔南,王伟,张贺平,等. HELLP 综合征患者凝血功能和血浆血管性血友病因子抗原的变化及意义 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (9): 1121-1124. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200601-00447.
- [16] 李露,马晓春,李旭. 肝素对组蛋白诱导的肺组织血管性血友病因子和纤维蛋白原表达的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (11): 1363-1367. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.010.
- [17] Badimon L, Badimon JJ, Turitto VT, et al. Role of von Willebrand factor in mediating platelet-vessel wall interaction at low shear rate. The importance of perfusion conditions [J]. *Blood*, 1989, 73 (4): 961-967.
- [18] Koster T, Blann AD, Briët E, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis [J]. *Lancet*, 1995, 345 (8943): 152-155. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)90166-3.
- [19] Rietveld IM, Lijfering WM, le Cessie S, et al. High levels of coagulation factors and venous thrombosis risk: strongest association for factor VIII and von Willebrand factor [J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17 (1): 99-109. DOI: 10.1111/jth.14343.
- [20] Falvo MR, Gorkun OV, Lord ST. The molecular origins of the mechanical properties of fibrin [J]. *Biophys Chem*, 2010, 152 (1-3): 15-20. DOI: 10.1016/j.bpc.2010.08.009.

(收稿日期: 2023-09-18)

(责任编辑: 保健媛 张耘菲 李银平)