

# 脑创伤术后患者高密度脂蛋白胆固醇降低与深静脉血栓的关系\*

桂喜盈<sup>1,2</sup>, 田无忌<sup>3</sup>, 关俊文<sup>4</sup>, 许彬彬<sup>5</sup>, 周 琰<sup>1</sup>, 李惠萍<sup>6</sup>, 康 焰<sup>1△</sup>

1. 四川大学华西医院 重症医学科(成都 610041); 2. 西藏自治区人民医院 重症医学科(拉萨 850000); 3. 四川大学华西医院 麻醉科(成都 610041); 4. 四川大学华西医院 神经外科(成都 610041); 5. 浙江医院 重症医学科(杭州 310007); 6. 深圳市人民医院 呼吸与危重症医学科(深圳 518020)

**【摘要】目的** 探讨重症医学科(ICU)脑外伤术后患者血浆高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低是否为深静脉血栓(DVT)的危险因素。**方法** 本研究为前瞻性队列研究,连续纳入2018年3月至2019年3月期间入住四川大学华西医院ICU的169例脑外伤患者,患者均在术后进入ICU的首日抽取血标本进行血常规和血生化等检测,并以入ICU第7天的四肢彩超检查结果为DVT的诊断标准,作HDL-C预测DVT的受试者工作特征曲线(ROC曲线),并根据其截断值将患者分为HDL-C正常组和HDL-C降低组,比较两组患者在入ICU第7天DVT的发生率。采用logistic回归进行危险因素分析。**结果** 采用HDL-C预测纳入的169例脑外伤术后患者DVT,其ROC曲线下面积为0.63(95%可信区间:0.54~0.72,  $P=0.008$ ),取约登指数最大点(HDL-C=0.90 mmol/L)为截断值,其预测DVT发生的敏感度为62.5%、特异度为65.3%、阳性预测值为41.7%,阴性预测值为81.4%。根据ROC曲线截断点分为HDL-C降低组(HDL-C $\leq$ 0.90 mmol/L)72例,HDL-C正常组(HDL-C $>$ 0.90 mmol/L)97例。即使常规采用了物理预防血栓的手段,脑外伤术后患者在入ICU第7天,共有48例发生DVT,DVT的发生率为28.4%(48/169)。HDL-C降低组为72例,其中30例(41.7%)发生DVT,高于HDL-C正常组(18.6%, 18/97),在调整混杂因素后差异仍有统计学意义。而两组ICU死亡率、住院死亡率、住ICU时间、总住院时间差异均无统计学意义。此外,多因素logistic回归显示年龄增高[标准偏回归系数( $B=0.339$ )]、缩血管药物使用( $B=0.298$ )、格拉斯哥昏迷评分降低( $B=-0.241$ )和HDL-C水平降低( $B=-0.312$ )均是DVT形成的危险因素( $P<0.05$ )。**结论** ICU脑外伤术后患者HDL-C水平低是入ICU第7天DVT发生的危险因素,但仍需谨慎应用于临床决策。

**【关键词】** 高密度脂蛋白胆固醇 深静脉血栓 脑外伤

深静脉血栓(DVT)形成是脑外伤术后最常见的并发症之一,血栓可脱落并随循环到达肺动脉形成肺栓塞,危及生命。脑外伤术后患者存在出血风险,且颅内出血危害极大,因此这类患者早期DVT的预防无法常规应用化学药物抗凝,而更多地采用物理方法预防。EKEH等<sup>[1]</sup>的研究发现:当患者仅用物理方法预防DVT时,DVT和肺栓塞的发生率较高,分别为31%和3%。因此通过探索脑外伤术后DVT发生的危险因素,评估DVT和出血风险,从而早期预防DVT尤其是肺栓塞的发生具有重要意义。动脉血栓和静脉血栓形成机制存在相似性,均涉及凝血过程和血小板的激活<sup>[2]</sup>。有研究发现导致动脉粥样硬化的危险因素可能参与静脉血栓的形成。高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)是动脉粥样硬化的保护性因素,血浆HDL-C水平降低可增加动脉粥样硬化性心血管疾病的发生<sup>[3]</sup>,这除了与HDL-C的逆向转运功能有关,还可能和HDL-C的抗血小板和抗凝血及保护血管内皮等作用有关<sup>[4]</sup>。目前HDL-C与DVT的关系尚存争议,有研究发现血浆HDL-C水平降低是DVT的危险因素<sup>[5-6]</sup>,而其他研究并没有发现相关性<sup>[7-8]</sup>。因此,我们通过设计前瞻性队列研究,探索脑外伤术后患者血浆HDL-C水平降低

是否为DVT的危险因素。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

本研究采用前瞻性队列设计。连续纳入2018年3月至2019年3月期间入住四川大学华西医院重症医学科(ICU)的脑外伤患者。本研究由四川大学华西医院生物医学伦理委员会审查批准(批准号:2018年359号)。所有参加研究的患者均签署了知情同意书。研究执行过程严格按照试验方案进行,并严格遵守赫尔辛基宣言。本研究为观察性研究,患者均按常规治疗,未额外施加对患者的治疗干预措施。

**纳入标准:** 外伤后24 h内行急诊手术; 18岁 $\leq$ 年龄 $\leq$ 70岁。

**排除标准:** 伴有其他部位损伤者; 有DVT史者; 近3个月内因各种原因制动超过7 d以上患者; 入院时已明确诊断为肺栓塞或DVT患者; 癌症患者; 入院前3个月使用激素者及避孕药者; 抗磷脂综合征患者; 妊娠者; 凝血功能障碍患者; 行深静脉置管者; 预计ICU住院时间小于7 d患者。

**剔除标准:** 实际在ICU住院时间小于7 d者。

### 1.2 诊断标准

本研究以四肢血管彩超作为DVT的诊断标准,以肺血管造影作为诊断肺栓塞的诊断标准。

\* 国家自然科学基金青年项目(No. 81100189)资助

△ 通信作者, E-mail: kangyan@scu.edu.cn

### 1.3 研究方法

**1.3.1 分组情况及终点指标** 本研究根据患者入ICU时的血脂将患者分为HDL-C降低组和HDL-C正常组。主要终点指标为入ICU后第7天DVT的发生率,次要终点指标为ICU住院时间、总住院时间、ICU死亡率、住院死亡率。

**1.3.2 检测指标** 记录患者的一般资料(年龄、性别、体质指数、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病史、心肺疾病史)、术后7 d内镇静时间、术后7 d内机械通气时间、格拉斯哥昏迷评分(GCS评分)、缩血管药物使用,以及入ICU首日的实验室指标,包括血脂指标(三酰甘油、总胆固醇、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇),凝血指标(凝血酶原时间、活化部分凝血酶原时间、D-D二聚体)和血常规(血小板、血红蛋白、白细胞计数)。如果患者进入ICU 7 d内出现临床症状则及时行超声检查,但所有患者以入ICU第7天的超声检查作为有无DVT的标准。如果患者在住院过程中,临床怀疑为肺栓塞则以肺动脉造影确诊。记录所有患者临床结局。患者的一般资料记录的是入ICU 7 d内的情况。所有血液标本均在术后入科时抽取并及时送检,检验部门为四川大学华西医院检验科。

### 1.4 统计学方法

通过作HDL-C预测DVT的受试者工作特征曲线(ROC曲线),取约登指数最大点为截断值,进行分组。服从正态分布的计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验;不服从正态分布的计量资料以中位数( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )表示,组间比较采用秩和检验。分类资料以例数及百分率表示,组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。采用logistic回归进行变量校正和危险因素筛查。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 分组情况及终点指标

本研究共筛查了208例脑外伤患者,根据纳入及排除标准,最终纳入符合研究条件患者169例。所有纳入患者在入ICU前7 d内均未使用调脂、抗凝及抗血小板药物,入ICU后仅使用双下肢压力驱动泵或弹力袜物理预防血栓。入ICU后第7天,共48例(28.4%)发生DVT,其中发现上肢DVT5例(10.4%),下肢DVT43例(89.6%)。对纳入的169例脑外伤患者,作HDL预测DVT的ROC曲线(图1),其曲线下面积为0.63(95%可信区间:0.54~0.72,  $P = 0.008$ ),取约登指数最大点(HDL-C=0.90 mmol/L)为截断值,其预测DVT发生的敏感度为62.5%、特异度为65.3%、阳性预测值为41.7%,阴性预测值为81.4%。根据此截断值进行分组,最终HDL-C降低组(HDL-C $\leq$ 0.90 mmol/L)有

72例,HDL-C正常组(HDL-C $>$ 0.90 mmol/L)有97例。与HDL-C正常组相比,HDL-C降低组患者的三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及血红蛋白水平更低,而血小板计数、凝血酶原时间及活化部分凝血酶原时间更高,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者的年龄、性别、体质指数、肺栓塞发生率等其他指标差异均无统计学意义。见表1。

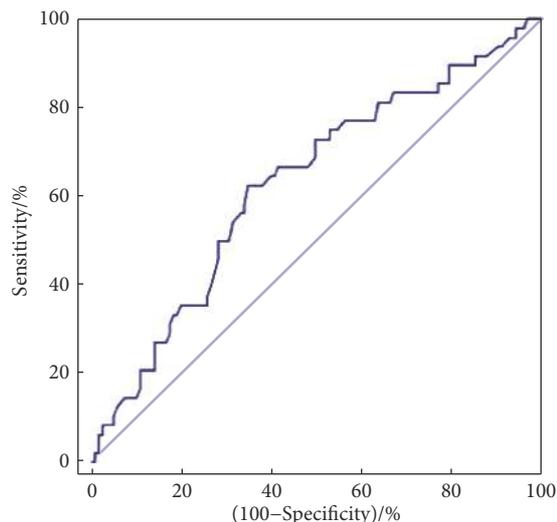


图1 HDL-C预测DVT发生的ROC曲线

主要终点指标方面,HDL-C降低组有30例(41.7%)发生DVT,而HDL-C正常组仅有18例(18.6%)发生DVT,两者差异有统计学意义( $P = 0.001$ )。关于次要结局指标方面,HDL-C降低组和HDL-C正常组的ICU死亡率、住院死亡率、ICU住院时间、总住院时间差异均无统计学意义,见表1。

### 2.2 单因素分析

单因素logistic回归中,在调整单因素分析( $t$ 检验,卡方检验或秩和检验)中 $P < 0.10$ 的指标(糖尿病、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、血小板计数、血红蛋白、凝血酶原时间及活化部分凝血酶原时间)后,低HDL-C仍是深静脉血栓形成的危险因素(比值比3.23,95%可信区间:1.25~8.33,  $P = 0.016$ )。

### 2.3 多因素分析

采用多因素logistic回归分析(逐步向前法,纳入标准0.05,排除标准0.10)进一步筛选与深静脉血栓相关的危险因素,最终模型包括年龄(岁)、缩血管药物使用(使用=1,未使用=0)、GCS评分(分)和血浆HDL-C水平(mmol/L)。年龄增高[标准偏回归系数( $B = 0.339$ )],缩血管药物使用( $B = 0.298$ )、GCS评分降低( $B = -0.241$ )和HDL-C水平降低( $B = -0.312$ )是脑外伤术后患者入ICU第7天发生深静脉血栓的危险因素( $P < 0.05$ )。见表2。

表 1 HDL-C不同分组患者的基本资料

| 项目                         | HDL-C降低组<br>(n=72) | HDL-C正常组<br>(n=97) | P     | 项目   | HDL-C降低组<br>(n=72)  | HDL-C正常组<br>(n=97)   | P      |
|----------------------------|--------------------|--------------------|-------|--|---------------------|----------------------|--------|
| 年龄/岁                       | 54.3±18.3          | 54.0±16.2          | 0.893 | 总胆固醇 <sup>*</sup> /(mmol/L)                          | 2.88 (2.39 ~ 3.44)  | 3.76 (3.00 ~ 4.24)   | <0.001 |
| 男性/例数 (%)                  | 50 (69.4)          | 70 (72.2)          | 0.700 | LDL-C/(mmol/L)                                       | 1.76±0.78           | 2.16±0.78            | <0.001 |
| 体质量指数/(kg/m <sup>2</sup> ) | 20.6±2.1           | 20.8±2.4           | 0.444 | HDL-C/(mmol/L)                                       | 0.61±0.22           | 1.35±0.37            | <0.001 |
| 既往史/例数 (%)                 |                    |                    |       | 血小板 <sup>*</sup> /(10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup> ) | 154 (123 ~ 226)     | 133 (93 ~ 171)       | 0.003  |
| 吸烟                         | 17 (23.6)          | 25 (25.8)          | 0.748 | 血红蛋白/(g/L)   | 103±19              | 116±22               | <0.001 |
| 饮酒                         | 7 (9.7)            | 13 (13.4)          | 0.464 | 白细胞 <sup>*</sup> /(10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup> ) | 9.82 (8.02 ~ 14.49) | 11.24 (8.91 ~ 13.82) | 0.353  |
| 高血压                        | 23 (31.9)          | 31 (32.0)          | 0.998 | D-D二聚体 <sup>*</sup> /(mg/L FEU)                      | 4.98 (1.74 ~ 8.49)  | 3.59 (1.44 ~ 8.02)   | 0.278  |
| 糖尿病                        | 8 (11.1)           | 4 (4.1)            | 0.080 | 凝血酶原时间/s   | 13.8±2.3            | 12.6±1.7             | <0.001 |
| 心肺疾病                       | 15 (20.8)          | 14 (14.4)          | 0.275 | 活化部分凝血酶原时间/s   | 33.0±8.5            | 30.0±8.4             | 0.023  |
| 缩血管药物/例数 (%)               | 8 (11.1)           | 8 (8.3)            | 0.544 | 深静脉血栓/例数 (%)   |                     |                      |        |
| 颅内感染/例数 (%)                | 7 (9.9)            | 11 (11.6)          | 0.724 | 上肢   | 3 (4.2)             | 2 (2.1)              |        |
| 1周内镇静时间 <sup>*</sup> /d    | 5 (3 ~ 7)          | 6 (3 ~ 7)          | 0.941 | 下肢   | 27 (37.5)           | 16 (16.5)            |        |
| 1周内机械通气时间 <sup>*</sup> /d  | 6 (3 ~ 7)          | 6 (3 ~ 7)          | 0.902 | 肺栓塞/例数 (%)   | 3 (4.1)             | 2 (2.1)              | 0.635  |
| 手术时间 <sup>*</sup> /h       | 1.8 (1.5 ~ 2.0)    | 1.9 (1.6 ~ 2.1)    | 0.921 | ICU住院时间/d  | 14.6±7.7            | 13.1±6.9             | 0.185  |
| GCS评分 <sup>*</sup>         | 9 (6 ~ 12)         | 8 (6 ~ 12)         | 0.479 | 总住院时间/d  | 28.6±13.4           | 26.7±12.9            | 0.353  |
| 输血/例数 (%)                  | 13 (18.1)          | 15 (15.5)          | 0.654 | ICU死亡率/例数 (%)  | 8 (9.7)             | 8 (8.2)              | 0.530  |
| 三酰甘油/(mmol/L)              | 3.02±1.03          | 3.71±0.94          | 0.002 | 总住院死亡率/例数 (%)  | 10 (13.9)           | 11 (11.3)            | 0.476  |

\*中位数 (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>); LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇

表 2 脑外伤术后患者入ICU第7天发生深静脉血栓的多因素logistic回归结果

| 因素        | B      | b      | SE    | Wald $\chi^2$ | OR (95%CI)          | P     |
|-----------|--------|--------|-------|---------------|---------------------|-------|
| 年龄/岁      | 0.339  | 0.036  | 0.014 | 6.955         | 1.04 (1.01 ~ 1.06)  | 0.008 |
| 缩血管药物(使用) | 0.298  | 1.837  | 0.656 | 7.831         | 6.28 (1.73 ~ 22.71) | 0.005 |
| GCS评分     | -0.241 | -0.129 | 0.064 | 4.100         | 0.88 (0.78 ~ 1.00)  | 0.043 |
| HDL-C     | -0.312 | -1.171 | 0.457 | 6.548         | 0.31 (0.13 ~ 0.76)  | 0.011 |

B: 标准偏回归系数; b: 偏回归系数; SE: 标准误; OR: 比值比; CI: 可信区间

### 3 讨论

本研究所有患者在入ICU前7 d内仅使用了双下肢压力驱动泵或弹力袜物理预防血栓,均未使用抗凝治疗,最终DVT的发生率为28.4%(48/169),与EKEH等<sup>[1]</sup>报道的仅物理预防时31%的发生率接近。HDL-C降低组和HDL正常组(HDL-C>HDL-C降低组)的DVT发生率较HDL-C正常组更高,并且调整混杂因素后差异仍有统计学意义,但两组的次要终点指标差异无统计学意义。此外,我们也同时筛查了脑外伤术后患者DVT发生相关的其他危险因素,发现除了HDL-C水平低外,高龄、缩血管药物使用和GCS评分低也与DVT发生相关。

关于HDL-C与DVT的关系存在争议。本研究发现HDL-C预测DVT的ROC曲线下面积为0.63,与FERRONI等<sup>[9]</sup>研究报道的0.64相近,该队列研究纳入了592例进行化疗的癌症患者,发现HDL-C水平更低(<1.12 mmol/L)

的患者在化疗中发生静脉血栓栓塞事件的风险增加到3倍。而本研究主要纳入的是脑外伤术后患者,通过ROC曲线,得出HDL-C的截断值为0.90 mmol/L,该截断值的阴性预测值较高,即HDL-C=0.90 mmol/L时未发生DVT的可能性为81.4%,并且低HDL-C水平的患者在入ICU第7天发生DVT的风险也增加。2017年MORELLI等<sup>[10]</sup>的一项大样本回顾性研究纳入了2 234例首发深静脉血栓患者和2 873例对照者,发现载脂蛋白A1(Apo AI)水平降低与DVT风险增加呈现出剂量依赖的关系,而Apo AI是高密度脂蛋白的主要结构蛋白,占高密度脂蛋白的60%~70%,Apo AI的测定可直接反映HDL的水平。BRILL等<sup>[11]</sup>的一项基础研究发现HDL受体的缺乏可以促进静脉血栓的形成,这一过程可能是通过HDL清道夫受体和内皮一氧化氮合酶介导,该研究结果也提示HDL-C对DVT的保护作用。然而关于干预血脂(提高HDL-C水平等方式)从而预防血栓的试验仍存在较大争议<sup>[12]</sup>。在另一项二次文献分

析的研究<sup>[7]</sup>共纳入DVT患者110例,非DVT患者7 517例,在多因素分析中并没有发现HDL-C与DVT有明确的关系。尽管可能存在研究设计上的固有偏倚,但该研究数据量较大,仍然可以对HDL-C可能是通过抗炎、抗血栓等途径对DVT的发生起到保护作用的逻辑形成挑战。本次前瞻性队列研究的数据得出了HDL-C降低可能增加了脑外伤术后患者DVT发生风险的结论,然而由于影响DVT形成的因素很多,DVT的形成机制尚未达成共识,同时本次观察试验也存在数据量小、以及ROC曲线下面积过小等问题,因此对于HDL-C与DVT的关系及其内在的逻辑和背后机制仍需要进一步探索。

此外,本研究发现高龄、缩血管药物使用和GCS评分低也是DVT的危险因素。本研究发现高龄是DVT的危险因素,与ANDERSON等<sup>[13]</sup>研究类似。MOSCARDO等<sup>[14]</sup>研究也发现缩血管药物使用可增加DVT风险,这可能与肾上腺素类药物通过增加血小板活性影响凝血功能有关。GCS评分低也是DVT的危险因素,这可能是因为GCS评分越低病情越重,主动活动能力越弱,而主动活动可以促进血液回流,减少血液瘀滞,降低DVT风险;ENGBERS等<sup>[15]</sup>也证实肢体主动活动能力下降会增加DVT发生风险。

本研究观察脑外伤术后患者DVT发生情况,观察时间较短。因脑外伤术后1周后常规给予患者化学药物预防血栓,为减少药物这个变量对研究的干扰,我们决定将试验终点定为术后1周。这种方案减少了化学药物对DVT的影响这个混杂因素,却损失了1周后患者DVT发生情况的信息。尽管本试验有一些缺陷,却为后续关于血浆HDL-C水平与DVT关系研究积累了证据。

综上所述,本研究认为血浆HDL-C水平低增加了脑外伤术后患者DVT发生风险,此外高龄、缩血管药物使用和GCS评分低也是DVT发生的危险因素。但是本研究中,使用HDL-C判定DVT发生的ROC曲线下面积只有0.63,诊断效能偏低,临床决策时应谨慎对待。

### 参 考 文 献

- [1] EKEH A P, DOMINGUEZ K M, MARKERT R J, *et al.* Incidence and risk factors for deep venous thrombosis after moderate and severe brain injury. *J Trauma*, 2010, 68(4): 912–915.
- [2] POREDOS P. Interrelationship between venous and arterial thrombosis. *Int Angiol*, 2017, 36(4): 295–298.
- [3] COONEY M T, DUDINA A, DE BACQUER D, *et al.* HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis*, 2009, 206(2): 611–616.
- [4] VAN DER STOEP M, KORPORAAL S J, VAN ECK M. High-density lipoprotein as a modulator of platelet and coagulation responses. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(3): 362–371.
- [5] DEGUCHI H, PECHENIUK N M, ELIAS D J, *et al.* High-density lipoprotein deficiency and dyslipoproteinemia associated with venous thrombosis in men. *Circulation*, 2005, 112(6): 893–899.
- [6] EICHINGER S, PECHENIUK N M, HRON G, *et al.* High-density lipoprotein and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Circulation*, 2007, 115(12): 1609–1614.
- [7] VAN SCHOUWENBURG I M, MAHMOODI B K, GANSEVOORT R T, *et al.* Lipid levels do not influence the risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemostasis*, 2012, 108(5): 923–931.
- [8] BRAEKKAN S K, BORCH K H, MATHIESEN E B, *et al.* HDL-cholesterol and future risk of venous thromboembolism: the Tromso Study. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(8): 1428–1430.
- [9] FERRONI P, ROSELLI M, RIONDINO S, *et al.* Predictive value of HDL cholesterol for cancer-associated venous thromboembolism during chemotherapy. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(12): 2049–2053.
- [10] MORELLI V M, LIJFERING W M, BOS M H A, *et al.* Lipid levels and risk of venous thrombosis: results from the MEGA-study. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(8): 669–681.
- [11] BRILL A, YESILALTAY A, DE MEYER S F, *et al.* Extrahepatic high-density lipoprotein receptor SR-BI and apoA-I protect against deep vein thrombosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(8): 1841–1847.
- [12] GAERTNER S, CORDEANU E M, NOURI S, *et al.* Statins and prevention of venous thromboembolism: myth or reality? *Arch Cardiovasc Dis*, 2016, 109(3): 216–222.
- [13] ANDERSON F A, Jr, WHEELER H B, GOLDBERG R J, *et al.* A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*, 1991, 151(5): 933–938.
- [14] MOSCARDO A, SANTOS M T, FUSE T M P, *et al.* Residual cyclooxygenase-1 activity and epinephrine reduce the antiplatelet effect of aspirin in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Haemost*, 2011, 105(4): 663–669.
- [15] ENGBERS M J, BLOM J W, CUSHMAN M, *et al.* Functional impairment and risk of venous thrombosis in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(9): 2003–2008.

(2019-03-25收稿, 2019-09-09修回)

编辑 吕 熙