

• 综述与讲座 •

创伤性脑损伤下肢深静脉血栓形成的相关因素及防治

天津医科大学总医院 天津市神经病研究所 (天津 300070) 郝 玮 综述 江荣才 审校

【关键词】深静脉血栓; 下肢深静脉血栓; 创伤性脑损伤; 相关因素; 防治

【中图分类号】R651.1⁺5; R543.6 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2020)06-0135-03

深静脉血栓 (deep vein thrombosis, DVT) 是血液在深静脉内不正常凝结引起的静脉回流障碍性疾病, 常发生于下肢^[1]。创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 的常见并发症是下肢深静脉血栓 (lower extremity deep vein thrombosis, LEDVT), 国内报道急性缺血性脑卒中、脑出血内 DVT 发病率分别为 1.9% 和 5.7%^[2]。临床 TBI 最常见的致死原因之一即为 DVT, 尤其是 LEDVT 导致的急性肺栓塞 (pulmonary embolism, PE), 此类 PE 导致的肺部堵塞范围小, 部分患者临床表现不明显, 确诊率只有约 26.3%^[3]。有研究认为, 有 30%~50% 治疗不当或不及时的 LEDVT 患者两年内会发展为血栓后综合征 (post-thrombotic syndrome, PTS), 直接影响患者生活质量^[4]。TBI 患者原发病病情危重, 会掩盖 LEDVT 症状和体征, 导致 LEDVT 诊断和治疗延迟, 更容易导致 PE 和 PT, 甚至危及患者生命。本文就 TBI 相关 LEDVT 形成的机制、危险因素、诊断和防治展开综述, 以期提高同行对该疾病预防意识和诊疗的重视程度。

1 TBI 相关 LEDVT 形成的机制

随着临床对 LEDVT 发病机制的不断深入研究, 已发现 TBI 相关 LEDVT 的形成主要与炎症反应、抗凝血酶Ⅲ缺乏和遗传因素有关。

有观点认为, 炎症是 TBI 相关 LEDVT 形成的始动因子。Jezovnik 等^[5]通过实验证明, 炎症因子 CRP、IL-6 及 IL-8 在 DVT 患者中明显升高, 炎症刺激产生大量纤溶酶原激活物抑制物-1, 抑制纤溶系统, 而炎症细胞因子激活外源性凝血途径, 形成凝血酶和纤维蛋白凝块, 促进血栓的形成。抗凝血酶Ⅲ (AT-Ⅲ) 能够促进凝血酶的灭活。弥散性血管内凝血发生时, 机体迅速启动抗凝机制, AT-Ⅲ将被大量消耗。研究发现, LEDVT 患者术前血浆 AT-Ⅲ的活性明显低于对照组, 但是在术后 AT-Ⅲ活性逐渐升高, 血栓逐渐变小和消失^[6], 说明血浆 AT-Ⅲ的减少或缺乏与 LEDVT 的形成密切相关。TBI 相关 LEDVT 的发生还与遗传因素有关, 主要包括凝血 V 因子缺乏、凝血酶原基因 G20210A 突变、抗凝血酶缺陷、蛋白 C 缺陷、蛋白 S 缺陷等。目前已证实大约有 20~30 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与 LEDVT 风险相关。大约 4%~5% 的 LEDVT 患者有凝血 V 因子缺乏, 2%~4% 的 LEDVT 患者则有凝血酶原基因 G20210A 突变; 其中, 凝血 V 因子缺乏纯合子个体发生 LEDVT 的风险比正常个体增加近 40 倍, 而杂合子个体的风险则增加 2~7 倍^[7]。

2 TBI 相关 LEDVT 形成的危险因素

19 世纪 Virchow 提出深静脉血栓形成的三因素: 血流缓慢、血液高凝状态和血管损伤, 迄今仍被血栓研究者认可。

2.1 血流缓慢: 重型 TBI 患者可能由于颅内骨折、肢体瘫痪、失血过量、手术麻醉、长期卧床等导致肌肉泵作用丧失, 人体血流动力学发生改变, 致使血栓的形成。TBI 可以促进促凝血酶原激酶的释放而激活机体凝血反应, 开放性 TBI 还可激活体外凝血机制, 若合并失血性休克, 外周血流灌注不足, 易致血小板聚集和附壁, 造成血流淤滞。创伤、感染及发热会消耗机体大量蛋白质, 引起低蛋白血症、血浆胶体渗透压下降, 导致水分滞留于组织间隙, 造成肢体水肿, 进而压迫静脉血管壁, 下肢静脉淤血, 造成局部组织细胞缺氧, 导致凝血酶积聚, 诱发血栓形成^[8], 出现血流缓慢。

2.2 血液高凝状态: 目前认为 TBI 患者血液高凝状态形成的原因有以下几点: 1) 由于创伤性脑损伤引起的颅内压增高, 患者频繁呕吐, 且水分的摄入量较少, 导致机体水分的缺失, 促进了血液高凝状态的形成; 2) 创伤性脑损伤患者凝血系统较为活跃, 治疗所使用的止血药物也会对机体的凝血机制造成影响, 促进了血液高凝状态的形成; 3) 治疗过程中大剂量脱水药物如甘露醇、甘油果糖、呋塞米等导致渗透压不平衡, 会造成机体水分的丢失, 血液浓度上升, 血液黏稠, 增强了血液的凝固性; 4) TBI 患者出现下丘脑功能障碍, 导致高血糖、发热和尿崩症等, 加快了水分丢失的速度, 促进血液高凝状态的形成; 5) 需采用呼吸机辅助通气的重型 TBI 患者, 也可因使用正压通气而导致静脉回流和血液瘀滞, 进而引发血栓形成, 机械通气 3 d 以上的 TBI 患者, DVT 发生率会增加 10.6 倍^[9]。

2.3 血管损伤: 一方面, 主要为患者自身颅脑创伤导致的软组织损伤, 进而造成血管损伤。另一方面, 主要是手术及治疗所造成的血管损伤: 1) 神经外科手术常使用的是高渗液体, 如甘露醇可能引起静脉炎, 造成血管内皮受损; 2) 术中形成的医源性软组织、小血管损伤引起的血管内皮受损, 致使血管内皮细胞下胶原暴露, 从而激活了血小板和凝血因子Ⅻ, 进一步地启动了内源性凝血过程; 3) 治疗期间的深静脉置管和长期的下肢静脉反复性穿刺, 会对血管壁造成多次损伤^[10]。

2.4 其他因素: 包括对意识障碍和躁动的患者实施的镇静和制动、癫痫患者的抗癫痫治疗、长时间卧床等^[11]。

3 TBI 相关 LEDVT 的诊断

3.1 TBI 相关 LEDVT 辅助检查方法：由于 TBI 患者卧病时间长、肢体无法自主行动，且伴随不同程度的意识障碍或失语，通过患者临床表现及病史很难早期诊断 LEDVT。目前主要采用血浆 D-二聚体测定、彩色多普勒超声、静脉造影等诊断 TBI 患者的 LEDVT。

3.1.1 血浆 D-二聚体测定：TBI 患者出现 LEDVT 时，血浆中 D-二聚体浓度会出现不同程度的升高，而血栓治疗改善的患者，其 D-二聚体浓度会有不同程度的下降，但 D-二聚体水平受到多因素的影响，如贫血、感染、肥胖、年龄等，所以在临床治疗中，D-二聚体可作为 DVT 检查的诊断指标，其应用的灵敏度较高，但特异性较差，因此主要用于 LEDVT 的初步筛查、排除血栓及治疗后效果评价^[12]。

3.1.2 彩色多普勒超声检查：彩色多普勒超声安全性、敏感度和准确性较高，可作为 TBI 患者诊断 LEDVT 的首选方法。研究发现，血管彩色多普勒超声检查应用于 LEDVT 诊断可获得较好效果，诊断准确率可达 97.92%，但是超声检测在周围型小腿静脉丛和中央型髂静脉血栓的诊断准确率却偏低，应用效果不理想。因此，对于这类 TBI 患者，若超声检测结果显示血栓阴性，则建议进行进一步的血管造影检查，以防止漏诊^[13]。

3.1.3 静脉造影：静脉造影能够有效地判断有无血栓、血栓的位置、血栓的范围和血栓的形成时间等，准确率较高，是目前诊断 LEDVT 的金标准。但是其也存在一定的缺点：首先，静脉造影有创，且可能带来并发症；其次，静脉造影检查需要使用造影剂，而造影剂可使人体产生一定的过敏反应和肾毒损害，对血管壁造成一定的损伤。因此，静脉造影在 TBI 患者中的应用较少^[14]。相信随着超声技术水平的不断提高，超声检查将会逐渐代替静脉造影，尽可能地减少检查对 TBI 患者机体的损害。

3.1.4 其他检查方法：磁共振静脉造影术无需造影剂，能够较准确地显示出髂静脉、股静脉和腘静脉的血栓，适用于孕妇，但是其对于小腿静脉的血栓显示效果较差，不适用于体内曾置入过心脏起搏器等金属植入物的 TBI 患者，对患者的选择性较高。CT 静脉成像（computed tomography venography, CTV）诊断下肢主干静脉血栓的准确率较高。若 CTV 与 CT 肺动脉造影联合应用，能够提高 TBI 患者 LEDVT 的确诊率。上述两种检查不仅价格较为昂贵，而且非临床医师掌握操作，需要患者进行一定的配合^[15]，因此不建议用于对有意识障碍的 TBI 患者 LEDVT 的诊断。

3.2 TBI 相关 LEDVT 的诊断方法：根据英国国家卫生和临床技术优化研究所发布的《静脉曲张血栓栓塞症预防指南（2012 年）》，其诊断流程中通过改良 wells 评分表（表 1）结合 D-二聚体和彩色多普勒超声对 TBI 患者进行血栓可能性评估。评分 < 2 分且 D-二聚体的阴性患者，可排除 DVT；评分 ≥ 2 分且 4 h 内彩色多普勒超声提示血栓，可以诊断 DVT；如果未提示，建议抗凝治疗并监测 D-二聚体变化。

4 TBI 相关 LEDVT 的防治

TBI 相关 LEDVT 的物理预防措施包括间歇充气加压装置、足底静脉泵以及循序减压弹力袜。作用机制都是利用机械原理，模拟正常下肢肌肉的收缩与舒张，形成逐级压力

表 1 改良 wells 评分表

临床特征	分值
癌症活动期（正在治疗或近 6 个月以内治疗过或者姑息治疗）	1
偏瘫、轻瘫或者 4 周内下肢石膏固定	1
卧床 3 d 或以上或 12 周内需要全身或局部麻醉的大手术	1
下肢沿深静脉走行有局限性压痛	1
弥漫性下肢肿胀	1
小腿肿胀周径至少大于无症状侧 3 cm（胫骨粗隆下 10 cm 测量）	1
既往有静脉血栓病史	1
浅静脉侧支（非静脉曲张）	1
至少可能和 DVT 相当的其他病因诊断*	-2
很有可能发生 DVT	≥2
不太可能发生 DVT	≤1

注：* 其他病因诊断包括：肌肉损伤、慢性水肿、浅静脉炎、血栓后综合征、关节炎、慢性静脉功能不全、蜂窝组织炎、腘窝囊肿、骨盆肿瘤、术后肿胀、多种混杂因素。

差，促使下肢血液静脉回流，缓解下肢静脉及静脉瓣的压力，防止下肢静脉血长期瘀滞^[16]。单独使用物理预防仅适用于合并凝血异常疾病、有高危出血风险的患者。出血风险降低后，仍建议与药物预防联合应用^[17]。临床用于预防 LEDVT 的药物主要指各类凝血酶抑制剂，包括拜阿司匹林、低分子右旋糖酐、华法林、普通肝素、低分子肝素（LMWH）及新型抗凝药，如阿加曲班、达比加群酯、艾卓肝素、纤溶酶等。Macdonald 等^[18]通过实验证实了 LMWH 在 TBI 患者中对于 LEDVT 形成发挥预防作用，且比普通肝素有继发出血风险低的优点；早期预防性使用 LMWH 对 TBI 患者能够减轻脑水肿，可改善患者预后。早期积极抗凝可预防 LEDVT 发生，但也会增加出血风险，延迟抗凝则可能会增加 LEDVT 的发生率。未来将有更多预防 LEDVT 的成果问世。

临床一经诊断 LEDVT，溶栓越早越好，溶栓效果及预后越好^[19]。常用的溶栓药物有尿激酶、重组链激酶及重组组织型纤溶酶原激活剂（rt-PA）。3 个月之前的严重颅脑外伤或卒中是溶栓治疗的禁忌。因风险较高，确诊 LEDVT 的 TBI 患者较少应用手术取栓或介入治疗。有指南推荐部分患者可以早期置入下腔静脉滤器预防 PE 发生^[20]。

总之，TBI 相关 LEDVT 的发病相关因素很多，机制复杂，存在时效性，对预防已经有足够认识，但治疗尚无良好方法。临床医生要充分掌握 LEDVT 的发病相关危险因素，对高危人群做好入院宣教及护理，并积极采取物理和药物预防措施，以减少其危害，改善 TBI 救治效率。

参考文献

- [1] 李晓强, 张福先, 王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南（第三版）[J]. 中国血管外科杂志: 电子版, 2017, 9 (4): 250-257.
- [2] Ji R, Li G, Zhang R, et al. Higher risk of deep vein thrombosis after hemorrhagic stroke than after acute ischemic stroke [J]. Journal of Vascular Nursing, 2019, 37 (1): 18-27.

- [3] Di Minno M N, Ambrosino P, Ambrosini F, et al. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2016, 14 (5): 964-972.
- [4] Rabinovich A, Ducruet T, Kahn S R. Development of a clinical prediction model for the post thrombotic syndrome in a prospective cohort of patients with proximal deep vein thrombosis [J]. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2018, 16 (2): 262-270.
- [5] Jezovnik M K, Poredos P. Idiopathic venous thrombosis is related to systemic inflammatory response and to increased levels of circulating markers of endothelial dysfunction [J]. *Int Angiol*, 2010, 29 (3): 226-231.
- [6] 李大千, 蒋云, 梅燕萍. 抗凝血酶Ⅲ、D-二聚体与纤维蛋白原在下肢静脉血栓形成中的临床应用 [J]. *医学信息*, 2019, 32 (17): 167-169.
- [7] Poort S R, Rosendaal F R, Reitsma P H, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis [J]. *Blood*, 1996, 88 (10): 3698-3703.
- [8] Aurshina A, Ascher E, Victory J, et al. Clinical correlation of success and acute thrombotic complications of lower extremity endovenous thermal ablation [J]. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2018, 6 (1): 25-31.
- [9] 李宏业, 张振蛟. 重型颅脑损伤并发下肢深静脉血栓形成的治疗 [J]. *中国医药指南*, 2017, 15 (9): 72.
- [10] 谭慧. 重型颅脑损伤后并发下肢深静脉血栓形成原因与预见性护理 [J]. *血栓与止血学*, 2016, 22 (4): 450-456.
- [11] Zeng Z, Hu Z, Zhang J. Venous thromboembolism prevention during the acute phase of intracerebral hemorrhage [J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2015, 358 (1-2): 3-8.
- [12] Palareti G, Cosmi B, Antonucci E, et al. Duration of anticoagulation after isolated pulmonary embolism [J]. *The European respiratory journal*, 2016, 47 (5): 1429-1435.
- [13] 高颖. 彩超和血流检查诊断下肢深静脉血栓的对比研究 [J]. *中国医药指南*, 2019, 17 (36): 102-103.
- [14] Dobbs T D, Aveyard N, Bratby M J, et al. Deep vein thrombosis: remember the mechanical causes [J]. *Emerg Med J*, 2015, 32 (4): 338.
- [15] 俞斌, 季英, 禹宝庆. 下肢深静脉血栓的诊断及治疗进展 [J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2017, 32 (1): 109-111.
- [16] Carr P, Ehredt Jr D J, Dawoodian A. Prevention of deep venous thromboembolism in foot and ankle surgery [J]. *Clinics in podiatric medicine and surgery*, 2019, 36 (1): 21-35.
- [17] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南 [J]. *中华骨科杂志*, 2009, 29 (3): 602-604.
- [18] Macdonald R L, Amidei C, Baron J, et al. Randomized, pilot study of intermittent pneumatic compression devices plus dalteparin versus intermittent pneumatic compression devices plus heparin for prevention of venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy [J]. *Surgical neurology*, 2003, 59 (5): 363-372.
- [19] Xue G H, Huang X Z, Ye M, et al. Catheter-directed thrombolysis and stenting in the treatment of iliac vein compression syndrome with acute iliofemoral deep vein thrombosis: outcome and follow-up [J]. *Annals of Vascular Surgery*, 2014, 28 (4): 957-963.
- [20] 张福先, 李晓强, 刘建龙, 等. 腔静脉滤器临床应用指南解读 [J]. *中国血管外科杂志: 电子版*, 2019, 11 (3): 168-175.

• 综述与讲座 •

内分泌干扰物的鉴别标准研究进展

福建省医学科学研究院 福建省医学测试重点实验室 (福州 350001) 余真¹ 综述 陈刚 审校

【关键词】内分泌干扰物; 鉴别标准; 国内外进展

【中图分类号】R114 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2020)06-0137-03

通过与工作、药物、消费品、自然资源和其他环境的接触, 人类和其他动物会接触到各种各样的所谓内分泌干扰物^[1]。内分泌干扰物具有分布广、易富集、种类繁多及表现形式多样等特性, 是对生物危害最大的环境污染物^[2]。大量实验证据以及流行病学的调查表明, 环境中许多外源性化学物质能够干扰人类和动物的内分泌机能, 进而影响健康和生殖^[3-7]。控制具有内分泌干扰物性质的化学品暴露是监管机构的职能之一, 而其中一个重要关键步骤是鉴别内分泌干扰物的内在危害。尽管监管机构使用各种方法来评估内分泌干

扰物的内在危害的相关证据, 但是它们在分析、收集以及阐释科学证据的方法上仍然存在很大的差异^[8-9]。为减少不同鉴别机构得出不同结论的可能性, 需要在进行危害评估时使用标准化、系统化的方法来组织和评估给定化学品。为制定完善的内分泌干扰物鉴定标准, 强化内分泌干扰物鉴定工作, 有效促进内分泌鉴定研究工作标准化^[9-11], 笔者拟对内分泌干扰物的鉴定研究进展进行阐述。

1 欧盟的内分泌干扰物鉴别

1999 年, 欧盟委员会制定了研究内分泌干扰物的短、