

• 诊治分析 •

围绝经期及绝经期全子宫切除术后患者下肢深静脉血栓形成的危险因素及预测模型构建

王小琴, 严荧燕, 张多毅, 李馨, 汪期明

【关键词】 围绝经期; 手术; 静脉血栓形成; 绝经激素治疗; 危险因素; 列线图

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.03.024

【中图分类号】 R713.4 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)03-0365-05

下肢深静脉血栓(lower extremity deep venous thrombosis, LDVT)由下肢深静脉腔内的血液流速减慢、血管内壁炎性刺激等导致血液在血管内异常凝结造成,主要不良后果是肺动脉血栓栓塞和血栓形成后综合征,不仅严重影响患者生活质量,危重情况下甚至可能导致死亡。尽管 LDVT 备受关注,但是早期的模型对危险因素的评估并不充分和详细,导致临床无法及时有效地预防 LDVT,患病率仍逐年上升,其中围绝经期和绝经期妇女 LDVT 发生率较高^[1]。本研究为了进一步探明围绝经期及绝经期全子宫切除后 LDVT 形成的关键因素,回顾性分析 141 例全子宫切除患者的临床资料,探讨其术后发生 LDVT 的影响因素,并构建一种有效可靠的预测工具,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2021 年 1 月至 2023 年 10 月宁波市妇女儿童医院妇科收治的 141 例行全子宫切除手术患者的临床资料。纳入标准:(1)罹患全子宫切除手术指征的妇科疾病,如子宫腺肌病、子宫内膜异位症(EMs)、子宫内膜非典型增生、多发子宫肌瘤、子宫脱垂等;(2)围绝经期或绝经期;(3)术前接受下肢静脉彩色超声检查;(4)术前未使用可能影响身体凝血功能的药物。排除标准:(1)术前已存在或新发现任何部位深静脉血栓的患者;(2)严重肝肾功能不全患者;(3)除生殖器外其他脏器既往或现患

有恶性肿瘤的患者;(4)合并凝血功能障碍;(5)围手术期行股静脉穿刺置管操作的患者;(6)术中输血或补救手术措施如中转经腹手术、输尿管副损伤手术等。本研究为回顾性队列研究,经宁波市妇女儿童医院医学伦理委员会审批,纳入患者豁免知情同意。

1.2 方法 根据手术后 2 周内是否发生 LDVT 分为 LDVT 组和对照组。收集两组的围手术期资料,包括一般资料:年龄、绝经年限、文化水平、体质指数(BMI)、孕次、产次;病史资料:吸烟史、饮酒史、绝经激素治疗、骨折史、输血史、风湿性关节炎、神经性头痛、高血压、糖尿病、下肢静脉曲张、直系血亲静脉曲张、直系血亲 LDVT 病史;术前最近一次检验结果:三酰甘油、血小板计数、红细胞计数、红细胞压积、血红蛋白、D-二聚体、纤维蛋白原、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APPT)和凝血酶时间;手术情况:手术方式、手术时间、caprini 血栓评分、术后 6 h 视觉模拟(VAS)评分。

1.3 统计方法 所有数据基于计算机编程语言(Python 3.9.13; R 4.1.0)和 SPSS 23.0 进行处理。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,采用 t 检验;非正态分布的资料以中位数(四分位数间距)表示,采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。多因素分析采用 Logistic 回归分析。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,并基于 LDVT 独立因素构建了列线图,采用校准曲线对模型进行了评估,采用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评价列线图模型的价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2022KY338)

作者单位: 315012 宁波,宁波市妇女儿童医院(王小琴、严荧燕、李馨、汪期明);宁波大学附属第一医院(张多毅)

通信作者: 汪期明, Email: WQM-260236@163.com

2 结果

2.1 影响 LDVT 的单因素分析 141 例患者发生 LDVT 40 例(LDVT 组),在围绝经期的 LDVT 患者中,高达 50%的患者同时患有子宫内膜异位症(EMs)。单因素分析结果显示,两组文化水平、输血史、甲状腺手术、过敏史、房颤、孕次、产次、BMI 及术前部分化验指标(血小板计数、血红蛋白、红细胞压积、纤维蛋白原、PT)差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组年龄、绝经年限、手术方式、手术时间、吸烟、饮酒、绝经激素治疗、骨折史、风湿性关节炎、神经性头痛、高血压、糖尿病、下肢静脉曲张、直系血亲静脉曲张、三酰甘油、红细胞计数、D-二聚体、APTT、凝血酶时间、caprini 血栓评分高危占比及术后 6 h VAS 评分差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1~2。

2.2 影响 LDVT 的多因素分析 将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量指标纳入 Logistic 回归模型,结果显示,手术时间、绝经激素治疗、下肢静脉曲张、三酰甘油、D-二聚体、caprini 血栓评分高危及术后 6 h VAS 评分均是术后 LDVT 发生的独立影响因素(均 $P < 0.05$),见表 3。

2.3 列线图的构建和验证 根据上述研究结果构建列线阵图,通过校准曲线 Hosmer-Leme,发现模型与数据的拟合度非常高($P < 0.05$),见图 1。绘制 ROC 曲线,得到曲线下面积(area under the curve, AUC),评估模型的预测能力为 0.975 (95%CI: 0.950 ~ 1.000, $P < 0.05$);DCA 的结果显示,相比于任何单因素构建的列线图, DCA 具有更准确的预测能力,其净效益阈值范围在 15%~98%,见图 2。

3 讨论

绝经综合征通常在 40 ~ 65 岁之间发生,时间跨度较大,导致这个年龄段的女性生活质量大幅下降。然而,由于女性的寿命较长,绝经后期成为了女性生命周期中最长的一个阶段。围绝经期由于雌激素水平下降导致的血管舒缩症状、血管内皮功能异常等容易出现潮热出汗、骨关节肌肉疼痛、失眠、易激动及抑郁等诸多症状,使围绝经期及绝经期妇女希望寻求激素替代治疗以提高生活质量。根据目前的证据,绝经激素治疗是唯一能够全面解决因绝经

后雌激素缺乏所引发的各种相关问题的方案。然而,这种治疗方案对心血管系统的影响一直备受争议。围绝经期妇女更容易出现代谢紊乱比如出现高血脂、高血糖等,刘其飞等^[2]研究显示高三酰甘油水平会导致血液黏稠度增加,与 LDVT 形成的风险正相关。冯伟等^[3]也发现高三酰甘油还可能引起血管痉挛、血管内膜受损、管壁增厚或狭窄等血管流变学改变,从而增加血栓形成的风险。而血管血流的改变,如在机体血栓形成与组织损伤时 D-二聚体水平升高,能够敏感地反映机体血栓情况,在排除血栓形成方面具有较高的临床价值^[4]。本研究发现术前血浆 D-二聚体水平达到 340 ng/ml,是影响 LDVT 形成的独立危险因素,与 Zhang 等^[5]结果相似。但仅靠 D-二聚体单一指标无法准确判断 LDVT 的形成时间^[6]。

caprini 模型是目前临床应用广泛的用于病情评估及预测的血栓风险模型^[7]。本研究结果显示,当两组的 caprini 风险评分相同时,仅有一部分患者发生了血栓。这表明除了凝血 D-二聚体之外,组间的微妙差异是 caprini 评分无法识别的,需要与其他方法一起进行诊断^[8]。本研究对可能导致 LDVT 形成的影响因素进行了详细分析,并揭示了子宫全切除手术后发生 LDVT 独立影响因素,并根据这些因素构建了预测模型。结果表明该模型在高危人群术后 LDVT 的识别能力上超越了以往的模型,从而使得临床血栓风险评估更加细致精准。DCA 决策曲线的结果显示了预测模型的全局性和优势性。

手术创伤会直接激活患者体内的凝血酶原释放,导致血液处于高度凝集状态^[9]。在手术过程中,长时间保持膀胱截石位或气腹状态可能会对患者的血液循环产生影响,导致下肢静脉回流阻力增加或静脉回流受阻,进而引发血栓形成^[10]。Tasaka 等^[11]研究表明子宫切除手术时间每增加 60 min,其术后 30 d 内发生 LDVT 风险将增加 35%,且这种风险可累积。Meta 分析结果表明,下肢曲张的静脉由于血液淤滞、血管壁变薄,导致静脉迂曲及扩张,因此下肢静脉曲张患者罹患 LDVT 风险更高^[12]。术后疼痛会使患者卧床时间延长,限制活动,从而增加患 LDVT 的风险。Kang 等^[13]认为疼痛、焦虑情绪、应激反应等容易导致内分泌异常,加速肾上腺素、5-羟色胺、内皮素的分泌,导致血液高凝性增加,容易诱发

表 1 两组一般资料

指标	LDVT 组(<i>n</i> =40)	对照组(<i>n</i> =101)	<i>U</i> (χ^2)[<i>z</i>]值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	65(50.8,68.5)	51(47.0,60.0)	1 358.50	< 0.05
绝经时限(年)	13(2,20)	0(0,9)	1 015.50	< 0.05
文化水平[例(%)]				0.854 ^a
小学及以下	35(88.0)	84(83.0)		
中学	3(8.0)	12(12.0)		
大学及以上	2(5.0)	5(5.0)		
BMI(kg/m ²)	24.14± 3.5	23.9± 2.9	[0.42]	> 0.05
孕次(次)	3(2,3.3)	3(2,4)	1 875.00	> 0.05
产次(次)	1.5(1,2)	1(1,2)	1 642.50	> 0.05
病史资料[例(%)]				
吸烟			(22.57)	< 0.05
有	11(28.0)	1(1.0)		
无	29(72.0)	100(99.0)		
饮酒			(0.96)	> 0.05
有	13(32.0)	23(23.0)		
无	27(68.0)	78(77.0)		
绝经激素治疗			(33.61)	< 0.05
有	17(42.0)	3(3.0)		
无	23(57.0)	98(97.0)		
骨折史			(11.79)	< 0.05
有	13(32.0)	8(8.0)		
无	27(68.0)	93(92.0)		
输血史			(1.75)	> 0.05
有	1(2.0)	6(6.0)		
无	39(98.0)	95(94.0)		
风湿关节炎				< 0.05 ^a
有	3(8.0)	0		
无	37(92.0)	101(100.0)		
神经性头痛			(9.14)	< 0.05
有	6(15.0)	1(1.0)		
无	34(85.0)	100(99.0)		
高血压			(10.18)	< 0.05
有	16(40.0)	14(14.0)		
无	24(60.0)	87(86.0)		
糖尿病			(11.64)	< 0.05
有	9(22.0)	3(3.0)		
无	31(78.0)	98(97.0)		
下肢静脉曲张			(11.52)	< 0.05
有	8(20.0)	2(2.0)		
无	32(80.0)	99(98.0)		
直系血亲静脉曲张			(19.75)	< 0.05
有	10(25.0)	1(1.0)		
无	30(75.0)	100(99.0)		
直系血亲 DVT 病史			(0.96)	> 0.05
有	13(32.0)	23(23.0)		
无	27(68.0)	78(77.0)		

注:a 为采用 Fisher 确切概率法

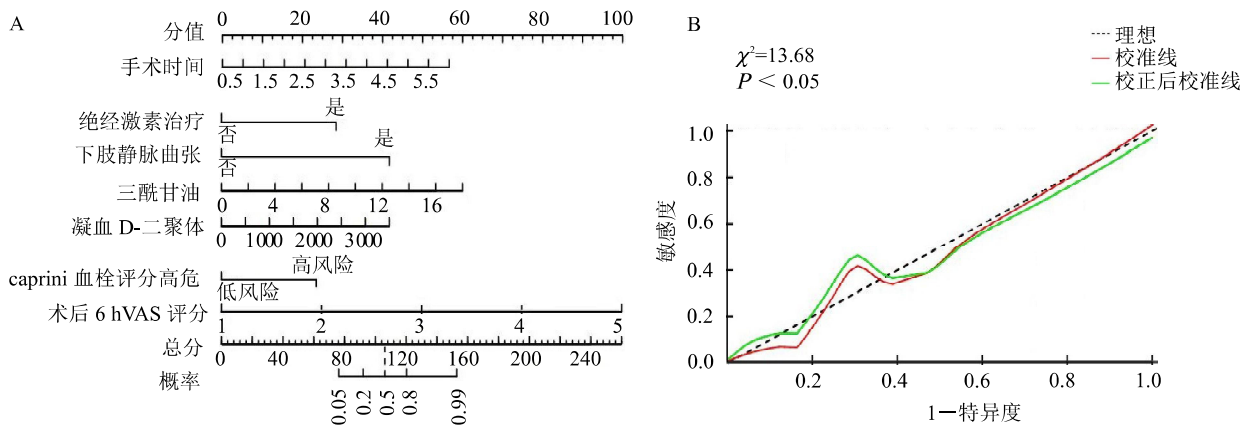
LDVT。一项回顾性队列研究结果表明^[4],术后 24 h 内的高疼痛评分(≥7 分)术与下肢静脉血栓形成的风险增加相关。尽管该研究的疼痛评分相对较低,但在疼痛评分不高的情况下仍然出现了分层现象,

表 2 两组围术期资料

指标	LDVT 组(<i>n</i> =40)	对照组(<i>n</i> =101)	<i>U</i> (χ^2)[<i>t</i>]值	<i>P</i> 值
术前最近一次的检验结果				
三酰甘油	2.26(1.28, 3.21)	1.4(1.06, 2.23)	1 430.50	< 0.05
血小板	241.9±67.08	253.51±73.79	[0.90]	> 0.05
红细胞	4.14(3.67, 4.38)	4.33(4.07, 4.66)	2 677.50	< 0.05
红细胞压积	38.1(35.2, 40.12)	37.7(33.5, 40.7)	1 926.50	> 0.05
血红蛋白	12.85(11.4, 13.5)	12.6(10.6, 13.6)	1 949.00	> 0.05
D-二聚体	340(247.5, 550.0)	240(160.0, 400.0)	1428.00	< 0.05
纤维蛋白原	292(252, 328)	281(242, 345)	1 924.50	> 0.05
PT(s)	11.3(11.06, 11.8)	11.2(10.8, 11.7)	1 662.00	> 0.05
APPT(s)	25.7(24.58, 27.35)	26.9(25.5, 28.1)	2 523.00	< 0.05
凝血酶时间(s)	17.8(17.38, 18.22)	17.1(16.6, 17.6)	1 081.00	< 0.05
手术方式[例(%)]			43.75	< 0.05
腹腔镜	14(35.0)	80(79.0)		
经腹	21(52.0)	5(5.0)		
经阴道	5(12.0)	16(16.0)		
手术时间(h)	2.75(2, 4)	2(1, 2.5)	1 043.00	< 0.05
caprin 血栓评分高危[例(%)]			46.47	< 0.05
有	23(57.5)	5(5.0)		
无	17(42.5)	96(95.0)		
术后 6 h VAS 评分(分)	4(3, 4.25)	2(2, 3)	450.50	< 0.05

表 3 术后 LDVT 的多因素 Logistic 回归分析

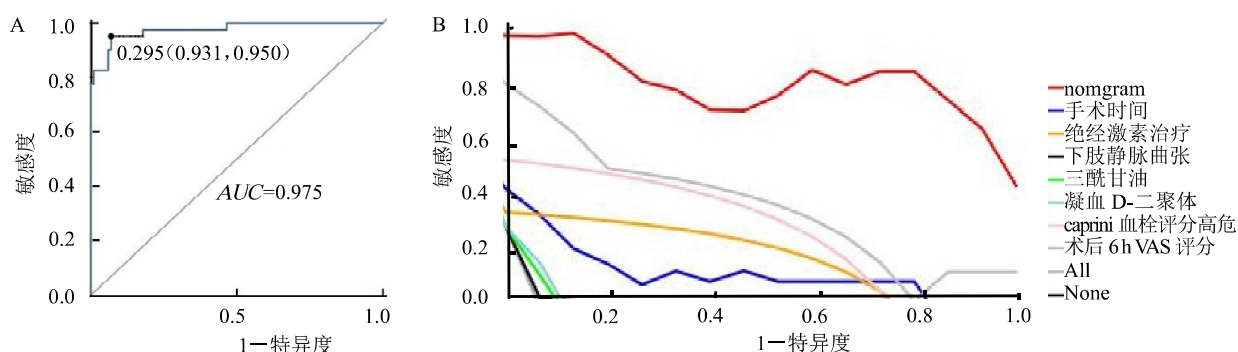
变量	<i>B</i> 值	<i>SE</i> 值	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
手术时间	1.01	0.42	5.89	< 0.05	2.75	1.22 ~ 6.24
绝经激素治疗	2.82	1.05	7.26	< 0.05	16.74	2.16 ~ 123.00
下肢静脉曲张	4.13	1.43	8.29	< 0.05	62.00	3.74 ~ 1 028.76
三酰甘油	0.33	0.14	5.98	< 0.05	1.39	1.07 ~ 1.81
D-二聚体	0.01	0.01	4.74	< 0.05	1.01	1.00 ~ 1.01
caprin 血栓评分高危	2.33	0.89	6.78	< 0.05	10.26	1.78 ~ 59.16
术后 6 h VAS 评分	2.46	0.62	15.93	< 0.05	11.70	3.50 ~ 39.14
常量	- 13.41	2.90	21.38			



注: A 为预测 LDVT 的列线图; B 为列线图的校准曲线

图 1 术后 LDVT 列线图的构建和验证

这表明并非只有高疼痛评分才容易导致 LDVT。此外,这也可能与其他因素的合并、样本量不足或观察样本变量值比较集中有关。同时,本研究中围绝经期妇女行全子宫切除的发生 LDVT 病例中超过半数



注:A 为 LDVT 预测模型的 ROC 曲线;B 为列线图的 DCA

图 2 术后 LDVT 评估模型的预测能力

合并子宫内膜异位症(EMs),考虑该类患者体内促炎性细胞因子如 IL-1 β 、IL-6 等明显高于正常妇女,促炎因子可以促进血栓形成,故在同等条件下,可能使得 LDVT 更加容易发生^[14]。未来或许可以通过设计根据是否合并 EMs 分组,增加促炎细胞因子影响因素进行统计,以增加临床意义。

综上所述,本研究基于简单临床资料和易于获得的生化参数开发了一个优化列线图来预测围绝经期及绝经期全子宫切除术后患者 LDVT,该列线图具有优越的预测功能和临床效能,可以帮助临床医生在实际工作中对高危人群中进行风险再分层,从而更有效进行临床决策。但是,模型中的一些特征取值范围有限,而且会有评分方法上的差异,未来还需要进行跨中心前瞻性设计的研究,增加样本量及变量,细致分层,延长随访时间点等以提高模型的外部效度。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] DUFFETT L. Deep venous thrombosis[J]. Ann Intern Med, 2022, 175 (9):ITC129-ITC144.
- [2] 刘其飞,钱玉英,张在清,等.全膝关节置换术后血清同型半胱氨酸、C 反应蛋白、甘油三酯水平与深静脉血栓形成的相关性[J].海南医学,2020,31(12):1542-1544.
- [3] 冯伟,汪启乐,王盛,等.急性高脂血症性胰腺炎伴肝外门静脉系统血栓二例并文献复习[J].中华消化病与影像杂志(电子版),2021,11 (5):138-240.
- [4] 张瑞,杨翠芝,史敏.妊娠期女性可溶性纤维蛋白单体复合物水平及其临床意义[J].检验医学,2023,38(2):172-174.
- [5] ZHANG W, HUAI Y, WANG W, et al. A Retrospect IV e cohort study on the risk factors of deep vein thrombosis (DVT) for patients with traumatic fracture at Honghui Hospital[J]. BMJ Open, 2019, 9 (3):e024247.
- [6] JIMENEZ-GUIU X, ROMERA-VILLEGAS A, HUICI-SANCHEZ M, et al. Role of anage-adjusted D-Dimer cutoff level in the diagnosis algo-rithm of lower limb deep venous thrombosis in outpatients[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2020, 8(5):734-740.
- [7] 赖月容,姜月,蒋超南,等. Caprini 静脉血栓风险评估量表预测妇科恶性肿瘤患者手术后静脉血栓形成及风险模型构建[J].实用妇产科杂志,2021,37(12):918-923.
- [8] 张冉,蔡卫新,石广志,等. Caprini 模型在神经重症颅 脑后患者下肢深静脉血栓形成筛查中的应用价值[J].首都医科大学学报, 2023, 44(1):20-26.
- [9] 颜飞帆,李云,麻朋艳,等.老年脑出血患者下肢深静脉血栓风险预测模型的构建及验证[J].温州医科大学学报,2022,52(4): 277-282.
- [10] 王秀秀.下肢静脉曲张患者术后并发深静脉血栓的危险因素[J].中国医学创新,2022,19(12):100-103.
- [11] TASAKA N, MINAGUCHI T, HOSOKAWA Y, et al. Prevalence of venous thromboembolism at pretreatment screening and associated risk factors in 2086 patients with gynecological cancer[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2020, 46(5): 765-773.
- [12] 韩哲,曹东东,孙翔,等.髌关节置换术后深静脉血栓的危险因素:系统回顾和荟萃分析[J].中国实验诊断学,2023,27(4):379-389.
- [13] KANG J, JIANG X, WU B. Analysis of risk factors for lower-limb deep venous thrombosis in old patients after knee arthroplasty[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 128(10):1358-1362.
- [14] FANG D, ZHU J. Molecular switches for regulating the differentiation of inflammatory and IL-10-producing anti-inflammatory Thelper cells[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(2):289-303.

收稿日期:2023-12-01

(本文编辑:吴迪汉)