

# 新型冠状病毒肺炎患者发生DVT的危险因素分析

汪琳<sup>1</sup> 陈亚梅<sup>2</sup> 曾鸣<sup>3</sup>

重庆医科大学附属永川医院呼吸与危重症医学科 重庆 400000

**摘要:**目的:研究新型冠状病毒(coronavirus disease 2019, COVID-19)感染患者发生下肢深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)的危险因素。方法:本研究采用单中心回顾性病例对照研究方法,纳入重庆医科大学附属永川医院2022年12月5日-2023年1月19日入院的COVID-19患者,以发生DVT为研究终点,根据下肢血管彩超将患者分为DVT组与非DVT组,分析与患者发生DVT相关的可能危险因素。结果:单因素相关性检验结果显示,DVT组较非DVT组更高龄,且更多入住监护室,住院日显著延长,PT活动度、白蛋白明显降低,白细胞计数、中性粒细胞数、降钙素原、凝血酶原时间、D-二聚体、国际标准化比值显著升高。多元logistic回归分析显示,年龄、住院日、白细胞计数、D-二聚体是新冠感染患者发生DVT的独立危险因素,年龄(OR, 1.184; 95% CI 1.091-1.286,  $P < 0.001$ ),住院日(OR, 1.141; 95% CI 1.038-1.253,  $P = 0.006$ ),白细胞计数(OR, 1.272; 95% CI 1.007-1.606,  $P = 0.043$ ),D-二聚体升高(OR, 1.279; 95% CI 1.055-1.550,  $P = 0.012$ )。结论:高龄、长住院日、高D-二聚体、白细胞计数升高是新型冠状病毒感染患者发生DVT的独立危险因素,为预防DVT提供一定的指导意义。

**关键词:**新型冠状病毒感染; DVT; 危险因素

COVID-19是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(SARS-CoV-2)引发的一种急性传染病,它经过呼吸道传播导致疫病在全世界范围内大流行,影响广泛。新冠病毒具有很强的感染能力,会造成全身多个器官和系统的功能紊乱,凝血功能异常是其中一个重要的病理特征。COVID-19的高凝性和血栓倾向导致患者血栓风险升高<sup>[1]</sup>。早期对COVID-19患者采取措施是预防COVID-19及防止其发生血栓事件和不良结局的关键一步。现有研究提示COVID-19感染与多种血栓形成有关,本研究通过回顾性分析COVID-19患者的临床资料,了解患者入院时相关因素与入院后发生DVT的相关性。

## 一、资料与方法

### (一)一般资料

本研究采用单中心回顾性病例对照研究,选取2022年12月5日-2023年1月19日重庆医科大学附属永川医院收治的COVID-19感染患者127例,所有患者均行下肢静脉超声检查,对此127例患者进行回顾性分析。为保护患者隐私,本研究在进行数据分析时采用了匿名处理。此外,本研究已获得医学伦理委员会的批准。

### (二)纳入与排除标准

纳入标准:年龄 $\geq 18$ 岁,符合国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第十版)》的

诊断标准<sup>[2]</sup>。

排除因素:合并严重肝肾疾病、免疫抑制、恶性肿瘤、严重出血性疾病;孕妇;入院前有深静脉血栓形成;入院前使用抗凝药物;基本信息及临床资料不齐全者。

### (三)研究方法

本研究数据来源于收集重庆医科大学附属永川医院2022年12月5日-2023年1月19日住院治疗的病例共计127例。收集患者基本信息及临床资料。患者基本信息包括性别、年龄、既往病史(包括高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、糖尿病、脑梗死、心肌梗死、慢性阻塞性肺病、慢性肺源性心脏病)、吸烟史、饮酒史等。临床资料包括入院时血常规、凝血功能、C反应蛋白、降钙素原、白介素-6、入住监护室情况、预防性抗凝情况、使用激素情况及使用抗病毒药物情况等。

### (四)统计学方法

服从正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差(Mean $\pm$ SD)表示,非正态分布的计量资料用中位数(上四分位数,下四分位数)M( $Q_1$ ,  $Q_3$ )表示,分类变量用计数(%)表示。连续型变量且符合正态分布的两组数据比较采用t检验,不符合正态分布的数据采用Mann-Whitney U检验,分类变量的统计分析采用Pearson卡方检验和Fisher精确检验。以 $P < 0.05$ 的显著性水平进行检验。采

用logistic回归估计95%可信区间(CI)的比值比(OR)。

## 二、结果

### (一) 基线值

研究共纳入男性81例、女性46例,平均年龄66(56,73)岁,平均住院日14(10,19)天。DVT组有29例(22.83%),非DVT组有98例(77.17%)。两组基线值比较,DVT组患者监护室入住率更高,且年龄、住院日明显高于非DVT组( $P < 0.05$ )。见表1。

### (二) 血液生化指标比较

两组间白蛋白、白细胞计数、中性粒细胞数、降钙素原、D-二聚体、PT活动度、凝血酶原时间、国际标准化比值具有显著性差异,见表2。

### (三) 多因素分析

多元logistic回归分析发现,年龄、住院日、白细胞计数、D-二聚体与DVT形成独立相关,年龄(优势比[OR],1.184;95%CI 1.091-1.286, $P < 0.001$ ),住院日

(优势比[OR],1.141;95%CI 1.038-1.253, $P=0.006$ ),白细胞计数(优势比[OR],1.272;95%CI 1.007-1.606, $P=0.043$ ),D-二聚体(优势比[OR],1.279;95%CI 1.055-1.550, $P=0.012$ )。见表3。

## 三、讨论

本研究纳入的127例COVID-19感染患者,住院期间DVT发生率为22.83%,这高于成人烧伤患者深静脉血栓的发生率(12.1%)<sup>[3]</sup>及手术治疗股骨干骨折后患者深静脉血栓的发生率(15.6%)<sup>[4]</sup>,大大高于非COVID-19感染的长期卧床的患者的发生率(1.0%)<sup>[5]</sup>。提示COVID-19感染患者发生静脉血栓风险高,医务人员除了根据指南推荐预防性使用低分子量肝素钠抗凝治疗外,还可尽早启动机械方法预防<sup>[6]</sup>,并应尽可能促进早期活动。

既往研究发现,VTE患病率在老年人中较高,大约60%的静脉血栓栓塞发生在65岁及以上的人群中,静脉血栓栓塞的风险随着年龄的增长而增加<sup>[7,8]</sup>。这与本研究

表1 127例新型冠状病毒感染病例基线值

临床资料	所有患者 (n=127)	非DVT组 (n=98)	DVT组 (n=29)	Statistic	P
性别				$\chi^2=1.213$	0.271
男性	81 (63.780)	60 (61.224)	21 (72.414)		
女性	46 (36.220)	38 (38.776)	8 (27.586)		
年龄	66.000 (56.000, 73.000)	64.000 (53.000, 70.000)	75.000 (65.500, 81.500)	Z=-4.703	<0.001
住院日(天)	14.000 (10.000, 19.000)	13.000 (9.750, 17.000)	19.000 (12.000, 23.500)	Z=-3.230	0.001
高血压	62 (48.819)	46 (46.939)	16 (55.172)	$\chi^2=0.607$	0.436
冠心病	31 (24.409)	25 (25.510)	6 (20.690)	$\chi^2=0.282$	0.596
糖尿病	35 (27.559)	24 (24.490)	11 (37.931)	$\chi^2=2.025$	0.155
脑梗死	18 (14.173)	13 (13.265)	5 (17.241)	$\chi^2=0.056$	0.813
心肌梗死	1 (0.787)	1 (1.020)	0 (0.000)	-	1.000
慢性阻塞性肺病	22 (17.323)	19 (19.388)	3 (10.345)	$\chi^2=1.278$	0.258
慢性肺源性心脏病	5 (3.937)	5 (5.102)	0 (0.00)	$\chi^2=0.487$	0.485
吸烟史	41 (32.283)	29 (29.592)	12 (41.379)	$\chi^2=1.422$	0.233
饮酒史	34 (26.772)	25 (25.510)	9 (31.034)	$\chi^2=0.348$	0.555
入住监护室	22 (17.322)	9 (9.184)	13 (44.828)	$\chi^2=19.851$	<0.001
血小板减少	28 (22.047)	21 (21.429)	7 (24.138)	$\chi^2=0.096$	0.757
预防性使用抗凝药物	55 (43.307)	43 (43.878)	12 (41.379)	$\chi^2=0.057$	0.811
使用激素	106 (83.465)	80 (81.633)	26 (89.655)	$\chi^2=0.543$	0.461
使用奈玛特韦/ 利托那韦	34 (26.772)	26 (26.531)	8 (27.586)	$\chi^2=0.013$	0.910
使用阿兹夫定	57 (44.882)	45 (45.918)	12 (41.379)	$\chi^2=0.186$	0.666

-: Fisher精确检验

表2 127例新型冠状病毒感染病例检验结果分析

临床资料	所有患者 (n=127)	非 DVT组 (n=98)	DVT组 (n=29)	Statistic	P
白蛋白 (g/L)	30.287 ± 5.079	30.387 ± 4.904	28.390 ± 3.574	t=2.036	0.044
白细胞计数 (×10 <sup>9</sup> /L)	7.100 (5.000, 10.300)	6.250 (4.675, 9.625)	8.900 (5.800, 11.750)	Z=-2.772	0.006
中性粒细胞数 (×10 <sup>9</sup> /L)	5.530 (3.560, 8.990)	4.895 (3.390, 7.390)	7.250 (5.670, 9.975)	Z=-3.182	0.001
淋巴细胞 (×10 <sup>9</sup> /L)	0.610 (0.400, 1.040)	0.625 (0.420, 0.945)	0.590 (0.370, 1.090)	Z=-0.017	0.986
C反应蛋白 (mg/L)	58.100 (18.100, 123.500)	56.200 (13.250, 120.850)	68.700 (37.200, 130.400)	Z=-1.350	0.177
降钙素原 (ng/ml)	0.110 (0.010, 0.620)	0.100 (0.010, 0.303)	0.520 (0.150, 2.535)	Z=-4.258	<.001
白介素-6 (Pg/ml)	12.520 (3.500, 45.880)	10.120 (3.500, 42.478)	41.270 (6.815, 56.48)	Z=-1.754	0.079
血小板计数 (×10 <sup>9</sup> /L)	150.000 (104.000, 204.000)	151.500 (106.750, 195.750)	140.000 (97.500, 222.000)	Z=-0.457	0.648
D-二聚体 (ug/ml)	1.530 (0.770, 4.630)	1.215 (0.660, 2.960)	5.570 (2.235, 10.425)	Z=-4.391	<.001
凝血酶时间 (s)	17.700 (16.600, 18.600)	17.750 (16.575, 18.500)	17.600 (16.950, 19.650)	Z=-0.856	0.392
纤维蛋白原 (g/L)	4.400 (3.500, 5.400)	4.400 (3.575, 5.625)	4.300 (3.000, 5.200)	Z=-1.342	0.180
PT活动度 (%)	90.500 (84.300, 96.600)	91.250 (85.175, 97.700)	86.300 (82.600, 94.350)	Z=-1.985	0.047
凝血酶原时间 (s)	11.900 (11.200, 12.500)	11.700 (11.200, 12.400)	12.400 (11.500, 12.800)	Z=-2.239	0.025
国际标准化比值	1.050 (0.980, 1.100)	1.030 (0.980, 1.090)	1.090 (1.010, 1.130)	Z=-2.226	0.026
活化部分凝血活酶时间 (s)	28.100 (25.500, 30.400)	28.150 (25.450, 30.625)	28.100 (25.400, 29.700)	Z=-0.546	0.585

表3 127例新型冠状病毒感染病例发生DVT多因素分析

临床资料	β	S.E	WaldX <sup>2</sup>	P	OR (95%CI)
年龄 (岁)	0.169	0.042	16.371	< 0.001	1.184 (1.091~1.286)
住院日 (天)	0.132	0.048	7.517	0.006	1.141 (1.038~1.253)
白细胞计数 (×10 <sup>9</sup> /L)	0.241	0.119	4.087	0.043	1.272 (1.007~1.606)
中性粒细胞数 (×10 <sup>9</sup> /L)	-0.036	0.074	0.242	0.623	0.964 (0.835~1.114)
降钙素原 (ng/ml)	0.027	0.042	0.430	0.512	1.028 (0.947~1.115)
白蛋白	0.016	0.093	0.030	0.863	1.016 (0.847~1.220)
入住监护室	-1.495	1.008	2.201	0.138	0.224 (0.031~1.616)
D-二聚体 (ug/ml)	0.246	0.098	6.255	0.012	1.279 (1.055~1.550)
PT活动度 (%)	-0.239	0.135	3.142	0.076	0.787 (0.604~1.026)
凝血酶原时间 (s)	-3.672	4.578	0.643	0.423	0.025 (0.000~200.415)
国际标准化比值	15.564	48.192	0.104	0.747	5743742.771 (0.000~6.029)

OR: 优势比, CI: 置信区

结果一致, 随着年龄的增长, 老年人的血管壁弹性减弱, 血流阻力增加, 血管内膜受损, 使得血液更容易在损伤处滞留并形成血栓。老年人活动减少, 肌肉收缩引起的静脉回流减少, 血流速度减慢, 有利于血栓的形成。部分老年人可能存在心脏功能减退, 心输出量下降, 这也会影响静脉血液的回流, 进一步促进血栓的形成。因此, 对于高龄人群, 应特别关注静脉血栓的预防, 包括适当

增加活动、避免长时间卧床、积极治疗基础疾病等。

研究结果显示, 长住院日是DVT的高危因素。有研究发现, 住院天数越长, 全膝关节置换术术后的患者出院后发生DVT的风险越高<sup>[9]</sup>。与本研究结果相似。住院时间长容易发生血栓, 这主要是由于住院期间患者往往处于相对静止的状态, 由于活动减少, 静脉血流速度会明显减缓。静脉血流的驱动力主要来源于肌肉收缩, 而

住院患者由于病痛或治疗需要，往往长时间卧床，导致肌肉收缩功能障碍，静脉血流驱动力减弱，血液瘀滞。其次，住院期间，患者可能因为手术、创伤、炎症等因素，导致血液处于高凝状态。并且，一些药物的使用也可能影响血液的凝固性，增加血栓形成的风险。另外，诸如静脉穿刺等医疗操作可能会导致静脉内膜受损，进而触发凝血机制，加速血栓的形成。医护人员需提高对长住院日患者发生静脉血栓栓塞症（VTE）风险的重视，早期评估及采取预防措施是有必要的。

深静脉血栓的形成、演变乃至溶解，是促血栓因素与抗血栓因素相互作用的结果。其中，促进血栓形成的因素涵盖炎性细胞的激活、凝血因子的活化、血小板的活化、血液的高凝状态以及静脉壁的损伤等。白细胞计数与DTV的有密切关系<sup>[10]</sup>。当血栓形成后，血栓远端相应血管有程度不同的缺血缺氧。血流压力降低，同时血栓近端相应血管血流淤滞，流速减慢，压力增加，因此白细胞流变学发生变化，直接或间接的变形能力下降和粘附性增强，同时血小板被激活，可促使粒细胞附到其他成份的表面并增加粒细胞的聚集能力，从而导致管内皮损伤，受刺激的WBC可粘附血管壁释放各种氧化物及酶等，进一步加重组织缺血及缺氧<sup>[11]</sup>。所以，血栓形成后，白细胞变形能力下降，血管内皮受损伤，使白细胞的粘附性和聚集性进一步增加，造成白细胞对毛细管的堵塞性时间延长，甚至呈持续性，故妨碍微循环的通畅和侧枝循环的建立，而加重或导致组织缺血缺氧。

血管壁损伤或内皮损伤，血流淤滞以及高凝状态，构成了Virchow三要素。无论是内源性还是外源性的凝血途径，它们最终都会导致纤维蛋白原转变成纤维蛋白单体。这些单体进一步相互连接，形成不溶于水的纤维蛋白多聚体。这些多聚体相互交织，形成一个网状结构，将血细胞捕获其中，最终形成血栓。纤维蛋白经过活化和水解，产生特异的降解产物称为纤维蛋白降解产物，D-二聚体是最简单的纤维蛋白降解产物<sup>[12]</sup>。当体内处于高凝状态，并伴随着继发性的纤维蛋白溶解亢进，D-二聚体水平就会升高。D-二聚体与纤维蛋白原作为生物标志物，在诊断静脉血栓栓塞（VTE）时展现出高度的敏感性，但它们的特异性则相对有限<sup>[13-16]</sup>。本研究发现，在COVID-19感染患者中，D-二聚体升高患者更容易发生DVT，对于COVID-19感染病人，需密切监测D-二聚体，如果D-二聚体水平正常，则可以安全地排除诊断，对于临床判定的DVT高危患者，应降低阴性预测值，进

一步行超声检查明确。

研究发现，尽管对COVID-19感染患者使用了预防性抗凝治疗，但DVT的发生率在仍高，本研究存在局限性，一方面，抗凝药物使用剂量可能不足，另一方面，本研究纳入患者信息可能包含不完全或不准确的数据，静脉血栓栓塞可能在COVID-19患者中未被充分诊断。本研究样本量较小，疾病分型、降钙素原、白介素-6、低蛋白血症在本研究中不是发生DVT的独立危险因素，还需要进一步扩大样本量证实。

## 结论

本研究发现COVID-19感染患者发生深静脉血栓的风险较高，通过Logistic回归模型分析显示高龄、长住院日、高D-二聚体、白细胞计数升高为COVID-19感染患者发生VTE的高危因素，和目前相关研究结果基本一致。这提示临床医师需加强对新型冠状病毒感染患者的临床管理，更加重视患者深静脉血栓的动态评估与早期预防，降低深静脉血栓发生率与患者的死亡率。由于深静脉血栓形成导致肺栓塞可能造成患者死亡的风险，本研究并未探索患者后期生存情况，也未观察深静脉血栓形成患者后期转归情况，缺乏对患者的长期随访及综合管理方面的数据，需要今后进一步深入观察研究。

## 参考文献

- [1]SRIVASTAVA S, GARG I, BANSAL A, et al. COVID-19 infection and thrombosis [J]. Clinica Chimica Acta, 2020, 510: 344-346.
- [2]中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）[J]. 中华临床感染病杂志, 2023, 16（1）.
- [3]张伟, 张俊峰, 王觅, 等. 成年烧伤患者深静脉血栓的发生情况及危险因素[J]. 中华烧伤杂志, 2020, 36（1）.
- [4]REN Z, YUAN Y, QI W, et al. The incidence and risk factors of deep venous thrombosis in lower extremities following surgically treated femoral shaft fracture: a retrospective case-control study [J]. JOURNAL OF ORTHOPAEDIC SURGERY AND RESEARCH, 2021, 16.
- [5]CAO J, LI S, MA Y, et al. Risk factors associated with deep venous thrombosis in patients with different bed-rest durations: A multi-institutional case-control study [J]. INTERNATIONAL JOURNAL OF NURSING

STUDIES, 2021, 114.

[6]刘婷, 赵顺莹, 王灵聪, 等. 脑出血患者静脉血栓栓塞机械预防的证据总结 [J]. 中华护理杂志, 2019, 54 (6) .

[7]ZHANG X, CAI Q, WANG X, et al. Current use of rivaroxaban in elderly patients with venous thromboembolism (VTE) [J]. Journal of thrombosis and thrombolysis, 2021, 52: 863-871.

[8]KHAN F, TRITSCHLER T, KAHN S R, et al. Venous thromboembolism [J]. Lancet, 2021, 398: 64-77.

[9]邵长杰, 杜晓颖, 徐奎帅, 等. 住院天数影响全膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成 [J]. 中华关节外科杂志 (电子版), 2023, 17 (4) .

[10]王彬, 李霞, 张玥, 等. 炎性细胞水平变化与深静脉血栓形成中医证候分型关系探讨 [J]. 山东中医药大学学报, 2006, 30 (2) .

[11]王晓巍, 权德海. 白细胞计数与脑血栓形成预后的关系 (附92例临床报告) [J]. 吉林医学情报, 1992, (10) .

[12]MORESCO R N, VARGAS L C R, VOEGELI C F, et al. D-dimer and its relationship to fibrinogen/fibrin degradation products (FDPs) in disorders associated with activation of coagulation or fibrinolytic systems [J].

JOURNAL OF CLINICAL LABORATORY ANALYSIS, 2003, 17: 77-79.

[13]KLOVAITE J, NORDESTGAARD B G, TYBJAERG-HANSEN A, et al. Elevated Fibrinogen Levels Are Associated with Risk of Pulmonary Embolism, but Not with Deep Venous Thrombosis [J]. AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE, 2013, 187.

[14]OLSON J D. D-dimer: An Overview of Hemostasis and Fibrinolysis, Assays, and Clinical Applications [J]. ADVANCES IN CLINICAL CHEMISTRY, VOL 69, 2015, 69.

[15]OBRADOVIC S, DZUDOVIC B, RUSOVIC S, et al. Gender-related differences in clinical presentation, electrocardiography signs, laboratory markers and outcome in patients with acute pulmonary embolism [J]. VOJNOSANITETSKI PREGLED, 2016, 73.

[16]STEIN P, HULL R, PATEL K, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism - A systematic review [J]. ANNALS OF INTERNAL MEDICINE, 2004, 140.