

· 论著 ·

2 型糖尿病患者发生小腿肌间静脉血栓的危险因素分析

张明亮¹ 李爱玲² 王玉涛³

¹济南市中医医院 250012; ²滕州市中医医院内分泌科,枣庄 277599; ³济南市中医医院周围血管病科 250012

通信作者:王玉涛,Email:jnwangyutao@gmail.com

【摘要】目的 探讨 2 型糖尿病患者发生小腿肌间静脉血栓的危险因素。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月至 2021 年 5 月于济南市中医医院内分泌科及滕州市中医医院内分泌科住院治疗的 174 例 2 型糖尿病患者的临床资料,根据是否发生小腿肌间静脉血栓分为血栓组与对照组,对比分析两组患者的性别、年龄、体重指数、糖尿病病程等临床资料,进行单因素分析,组间比较有显著差异的单因素,代入二元 logistic 回归分析进行独立危险因素检验。**结果** 两组患者性别、糖尿病周围血管病变、糖化血红蛋白水平、甘油三酯水平、总胆固醇水平、超敏 C 反应蛋白水平差异均有统计学意义 (P 均 <0.05)。**结论** 性别、糖尿病周围血管病变、甘油三酯水平、总胆固醇水平、超敏 C 反应蛋白水平是 2 型糖尿病患者发生小腿肌间静脉血栓的独立危险因素。

【关键词】 小腿肌间静脉血栓;2 型糖尿病;危险因素

基金项目: 山东省中医药科技发展计划(2019-0559,2019-0660);济南市卫生健康委员会科技计划项目(2019-1-23)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20201210-12033

Analysis of risk factors of calf muscular venous thrombosis in patients with type 2 diabetes mellitus

Zhang Mingliang¹, Li Ailing², Wang Yutao¹. ¹Jinan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250012, China; ²Department of Endocrinology, Tengzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Zaozhuang 277599, China; ³Department of Peripheral Vascular Disease, Jinan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250012, China

Corresponding author: Wang Yutao, Email:jnwangyutao@gmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the risk factors of calf muscular venous thrombosis in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** The clinical data of 174 patients hospitalized in the Department of Endocrinology of Jinan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine and the Department of Endocrinology of Tengzhou Traditional Chinese Medicine Hospital from January 2012 to May 2021 were retrospectively analyzed. The patients were divided into thrombosis group and control group according to the occurrence of calf muscular venous thrombosis, and the clinical data of the two groups, such as age, body mass index, duration of diabetes, were compared and analyzed in a single-factor analysis. The single factors with significant differences between two groups were substituted into binary logistic regression analysis for independent risk factor test. **Results** Gender, number of patients with diabetic peripheral vasculopathy, level of glycosylated hemoglobin, triglyceride, total cholesterol and high sensitivity C-reactive protein level between two groups were statistically different (all $P < 0.05$). **Conclusion** Diabetic peripheral vasculopathy and high sensitivity C-reactive protein level are the independent risk factors of calf muscular venous thrombosis in patients with type 2 diabetes mellitus.

【Keywords】 Calf muscular venous thrombosis; Type 2 diabetes mellitus; Risk factors

Fund program: Shandong Science and Technology Development Program of Traditional Chinese Medicine (2019-0559, 2019-0660); Science and Technology Development Program of Jinan Municipal Health

Commission(2019-1-23)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20201210-12033

小腿肌间静脉血栓(CMVT)是指发生于小腿肌肉静脉丛的深静脉血栓形成(DVT),多见于比目鱼肌和腓肠肌。CMVT占DVT总发病率的5.6%~31.3%^[1],起病隐匿,部分患者临床症状和体征不明显。据统计,CMVT发生肺栓塞(PE)的概率为0.5%~6.87%^[2-3],危害严重。目前CMVT发生的危险因素尚不完全明确,诊治标准尚未统一。本研究通过回顾性分析确诊为CMVT的2型糖尿病患者的临床资料,总结2型糖尿病患者发生CMVT的危险因素,为CMVT的预防提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2012年1月至2021年5月于济南市中医医院内分泌科及滕州市中医医院内分泌科住院治疗的2型糖尿病患者的临床资料,选取在此期间确诊为CMVT的患者58例为血栓组,选取同期住院治疗的未发生静脉血栓栓塞症的患者116例为对照组。血栓组58例,男性15例,女性43例,平均年龄(60.90 ± 9.42)岁。对照组116例,男性56例,女性60例,平均年龄(61.63 ± 10.05)岁。纳入标准:(1)符合2型糖尿病诊断标准^[4]。(2)符合CMVT的诊断^[5]。(3)病历资料完整者。排除标准:(1)合并其他部位的深静脉血栓。(2)既往静脉血栓栓塞症病史。(3)合并恶性肿瘤的患者。本研究已获济南市中医医院伦理委员会批准[伦理批号:济中医伦批第(SWYX;2020-013)]。

1.2 CMVT诊断方法 住院期间行下肢静脉彩色多普勒超声检查,明确腓肠肌或比目鱼肌肌间静脉血栓形成与否。

1.3 资料收集 收集入组患者的临床资料,包括性别、年龄、体重指数(BMI)、糖尿病病程、合并糖尿病周围神经病变人数、合并活动性溃疡人数、合并冠心病人数、合并高血压人数、吸烟人数、血糖控制方案、合并糖尿病周围血管病变人数、糖化血红蛋白水平、白细胞计数(WBC)、血小板计数、凝血酶原时间(PT)、活化部分促凝血酶原激酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体、纤维蛋白原降解产物(FDP)、超敏C反应蛋白(HsCRP)、红细胞沉降率(ESR)、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、总蛋白、低密度脂蛋白-胆固醇、尿素氮、肌酐水平。

白蛋白水平。

1.4 统计学处理 应用SPSS 26.0统计软件进行数据处理和分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本t检验。不符合正态分布的计量资料以中位数(P25,P75)表示,两组间比较应用Mann-Whitney U检验。计数资料用(n,%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或非参数秩和检验。组间比较有显著差异的单因素,代入二元logistic回归分析进行独立危险因素检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 两组患者年龄、BMI、糖尿病病程、合并糖尿病周围神经病变人数、合并活动性溃疡人数、合并冠心病人数、合并高血压人数、服用抗血小板药物人数、吸烟人数、血糖控制方案等方面组间比较差异无统计学意义(P 均 >0.05);两组患者性别、合并糖尿病周围血管病变人数、糖化血红蛋白水平差异有统计学意义(P 均 <0.05),见表1。

2.2 两组患者血液学指标比较 两组患者WBC、血小板计数、APTT、PT、D-二聚体、FIB、FDP、ESR、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、总蛋白、低密度脂蛋白-胆固醇、尿素氮、肌酐水平组间比较差异无显著统计学意义(P 均 >0.05);两组患者HsCRP、总胆固醇、甘油三酯水平组间比较差异有统计学意义(P 均 <0.05),见表2。

2.3 两组患者尿液三项比较 两组患者 β_2 微球蛋白、尿视黄醇结合蛋白、尿微量白蛋白水平组间比较差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表3。

2.4 2型糖尿病患者发生CMVT的独立危险因素 采用logistic回归分析方法统计分析2型糖尿病患者发生CMVT的独立危险因素。以发生CMVT为因变量,以单因素分析筛选出具有显著差异的性别、合并糖尿病周围血管病变人数、糖化血红蛋白水平、总胆固醇、甘油三酯和HsCRP水平为自变量,进行logistic回归分析。性别、糖尿病周围血管病变、糖化血红蛋白水平、甘油三酯水平血栓组与对照组比较,差异有统计学意义(P 均 <0.05),见表4、表5。

表 1 两组患者基线资料比较 [$\bar{x} \pm s, M(P25, P75)$]

项目	血栓组	对照组	t 值/ χ^2 值/Z 值	P 值
年龄(岁)	60.90 ± 9.42	61.63 ± 10.05	-0.463	0.644
BMI(kg/m ²)	25.59 ± 3.75	25.39 ± 4.15	0.317	0.752
糖化血红蛋白(%)	8.63 ± 1.74^a	7.50 ± 1.68	4.150	<0.001
糖尿病病程(年)	7.50(5.00~12.00)	10.00(7.00~13.00)	-1.702	0.089
性别(例)				
男	15(25.86%)	56(48.28%)	8.042	0.005
女	43(74.14%) ^a	60(51.72%)		
服用抗血小板药物				
否	19(32.76%)	51(43.97%)	2.020	0.155
是	39(62.74%)	65(56.03%)		
糖尿病周围血管病变				
是	36(62.07%) ^a	45(38.79%)	8.419	0.004
否	22(37.93%)	71(61.21%)		
糖尿病周围神经病变				
是	16(27.59%)	34(29.31%)	0.056	0.813
否	42(72.41%)	82(70.69%)		
冠心病				
是	18(31.03%)	39(33.62%)	0.117	0.732
否	40(68.97%)	77(66.38%)		
高血压				
是	26(44.83%)	40(34.48%)	1.758	0.185
否	32(55.17%)	76(65.52%)		
活动性溃疡				
是	19(32.76%)	43(37.07%)	0.313	0.576
否	39(62.74%)	73(62.93%)		
吸烟史				
是	22(37.93%)	36(31.03%)	0.828	0.363
否	36(62.07%)	80(68.97%)		
血糖控制方案				
口服药	14(24.14%)	42(36.21%)	4.029	0.133
胰岛素	25(43.10%)	50(43.10%)		
联合	19(32.76%)	24(20.69%)		

注: BMI: 体重指数; 与对照组相比, ^aP < 0.05

表 2 两组患者血液学指标比较 [$(\bar{x} \pm s), M(P25, P75)$]

项目	血栓组(n=58)	对照组(n=61)	t 值/Z 值	P 值
WBC($10^9/L$)	9.72(6.18, 11.93)	7.99(6.28, 10.25)	-1.746	0.081
血小板($10^9/L$)	373.00(279.50, 470.00)	330.50(220.00, 460.00)	-1.332	0.183
APTT(s)	32.78(24.91, 41.71)	34.80(27.76, 42.37)	-0.969	0.333
PT(s)	11.14(10.07, 13.86)	11.32(9.89, 12.59)	-0.867	0.386
D-二聚体(mg/ml)	0.46(0.31, 0.80)	0.54(0.35, 0.84)	-1.116	0.265
FIB(g/L)	3.48(2.99, 4.47)	3.52(2.84, 4.14)	-0.361	0.718
FDP(mg/L)	4.79(3.19, 5.70)	3.98(2.79, 5.44)	-1.107	0.268
HsCRP(mg/L)	8.02(4.78, 9.52) ^a	4.27(2.26, 6.61)	-5.083	<0.001
ESR(mm/h)	17.06(7.96, 26.10)	15.75(8.31, 22.79)	-0.677	0.498
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	33.00(19.00, 44.25)	35.00(20.25, 48.00)	-0.827	0.408
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	22.00(14.00, 34.00)	24.50(13.00, 41.00)	-1.072	0.284
总蛋白(g/L)	62.00(57.00, 68.00)	61.00(57.00, 68.00)	-0.467	0.641
低密度脂蛋白-胆固醇(mmol/L)	3.96(1.32, 4.99)	3.71(2.27, 5.28)	-0.685	0.493
总胆固醇(mmol/L)	5.19(3.26, 7.39) ^a	3.42(1.82, 5.29)	-4.011	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	3.46(1.56, 4.51) ^a	2.43(1.33, 3.83)	-2.091	0.037
尿素氮(mmol/L)	5.75(4.13, 7.76)	5.27(3.57, 6.86)	-1.567	0.117
肌酐(μmol/L)	81.00(65.75, 91.25)	79.00(62.25, 97.00)	-0.151	0.880

注: WBC: 白细胞计数; APTT: 活化部分凝血活酶时间; PT: 凝血酶原时间; FIB: 纤维蛋白原; FDP: 纤维蛋白降解产物; HsCRP: 超敏C反应蛋白; ESR: 红细胞沉降率; 与对照组相比, ^aP < 0.05

表 3 两组患者尿蛋白水平比较 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)

指标	血栓组 (n=58)	对照组 (n=61)	t 值/Z 值	P 值
β_2 微球蛋白	1.75(0.91, 2.88)	2.26(1.07, 3.11)	-1.015	0.310
尿视黄醇结合蛋白	1.11(0.60, 2.18)	1.62(0.74, 2.31)	-0.956	0.339
尿微量白蛋白	57.22(41.22, 83.12)	53.94(29.22, 74.52)	-1.630	0.103

表 4 变量赋值

变量	赋值
性别	(1)男;(2)女
糖尿病周围血管病变	(1)是;(2)否
糖化血红蛋白	(1) $\leq 6.5\%$; (2) $>6.5\%$
总胆固醇	(1) ≤ 5.6 mmol/L; (2) >5.6 mmol/L
甘油三酯	(1) ≤ 2.3 mmol/L; (2) >2.3 mmol/L
HsCRP	(1) <5 mg/L; (2)5~10 mg/L; (3) >10 mg/L

注:HsCRP:超敏 C 反应蛋白

表 5 2 型糖尿病患者发生 CMVT 的独立危险因素

变量	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
性别(女)	0.874	0.386	5.117	0.024	2.397	1.124~5.111
糖尿病周围血管病变(是)	0.894	0.367	5.916	0.015	2.445	1.190~5.023
糖化血红蛋白(是)	0.962	0.470	4.187	0.041	2.617	1.041~6.575
总胆固醇(>5.6 mmol/L)	0.513	0.377	1.854	0.173	1.670	0.798~3.495
甘油三酯(>2.3 mmol/L)	1.037	0.398	6.803	0.009	2.821	1.294~6.151
HsCRP			4.918	0.086		
HsCRP(5~10 mg/L)	0.790	0.400	3.900	0.048	2.204	1.006~4.828
HsCRP(>10 mg/L)	0.943	0.551	2.935	0.087	2.569	0.873~7.558

注:CMVT:小腿肌间静脉血栓;HsCRP:超敏 C 反应蛋白

3 讨论

CMVT 的发病与小腿肌肉静脉丛解剖特殊性相关。比目鱼肌静脉丛和腓肠肌静脉丛隶属于小腿肌肉静脉丛,通过复杂的侧支循环与腓静脉、胫后静脉等相交通,最终汇入胭静脉^[6]。比目鱼肌静脉丛血运丰富,站立时,该静脉丛内血容量较平卧时增加约 300 ml^[7],且比目鱼肌富含红肌纤维,与维持人站立时的稳定性相关,血流较腓肠肌静脉丛缓慢^[8],发生 CMVT 的概率较高。

随着超声技术的进步,彩色多普勒超声诊断 CMVT 的特异性和准确率明显提高,现已成为筛查 CMVT 的首选方法^[9]。此前,CMVT 是否需要抗凝治疗尚无统一意见。2021 年,欧洲血管外科学会 (ESVS) 颁布的静脉血栓指南中首次提到了小腿 DVT 等特殊类型 DVT 的治疗方案。指南建议,应根据症状、进展的危险因素和出血风险决定是否抗凝,对于需要抗凝的患者,首选口服抗凝药抗凝至少 3 个月^[10]。

本研究发现,血栓组女性患者人数、糖化血红蛋白水平、合并糖尿病周围血管病变人数、总胆固醇水平显著高于对照组,是 2 型糖尿病患者发生 CMVT

的独立危险因素。

性别与 DVT 发病相关性的机制尚未明确,可能与雌激素水平相关。口服避孕药富含雌激素,是 DVT 发生的危险因素^[11]。Galanaud 等^[12]研究证实,肢体远端 DVT 是口服避孕药相关 DVT 最常见的类型。雌激素能增加血小板的聚集与黏附能力、促进凝血因子与 FIB 的合成,诱导血栓形成^[13]。

糖化血红蛋白水平能够反映患者的血糖水平,与糖尿病病情严重程度密切相关。Alotaibi 等^[14]研究证实,糖尿病是 VTE 发病的独立危险因素。糖尿病患者 VTE 患病风险增加的原因有以下两个方面,一是高血糖及其并发症可增加患者急性入院事件^[15],二是高血糖水平可诱发炎性反应和氧化应激反应,进而损伤血管内皮细胞^[16]。

血栓组合并糖尿病周围血管病变人数高于对照组。近年来,VTE 发病与动脉粥样硬化的相关性研究逐步开展^[17],初步研究发现,二者在循环炎性标志物水平、凝血和血小板活化的病理生理过程等方面存在一致性^[18]。

血脂异常是影响 DVT 发病的潜在危险因素。一项纳入 2 580 人的大型横断面研究发现,甘油三

酯与 FIB、凝血因子Ⅷ、凝血因子Ⅸ和凝血因子 XI 的水平密切相关^[19]。代谢组学研究发现, DVT 模型小鼠血清甘油三酯水平高于对照组^[20]。

综上所述,本研究回顾性分析了确诊为 CMVT 的 2 型糖尿病患者的临床资料,结果表明,血栓组患者女性患者人数、糖化血红蛋白水平、合并糖尿病周围血管病变人数、甘油三酯水平、总胆固醇水平和 HsCRP 水平高于对照组。经 logistic 回归分析,性别、合并糖尿病周围血管病变、总胆固醇、甘油三酯和 HsCRP 水平是 2 型糖尿病患者发生 CMVT 的独立危险因素。但本研究也存在不足之处,如样本量较小,结果可能不具有普遍性。2 型糖尿病患者发生 CMVT 的危险因素有待更大样本的研究予以明确。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Xia ZN, Xiao K, Zhu W, et al. Risk assessment and management of preoperative venous thromboembolism following femoral neck fracture[J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13 (1) : 291. DOI: 10.1186/s13018-018-0998-4.
- [2] Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, et al. Comparison of the clinical history of symptomatic isolated muscular calf vein thrombosis versus deep calf vein thrombosis[J]. J Vasc Surg, 2010, 52 (4) : 932-938, 938.e1-2. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.05.019.
- [3] Gillet JL, Perrin MR, Allaert FA. Short-term and mid-term outcome of isolated symptomatic muscular calf vein thrombosis[J]. J Vasc Surg, 2007, 46 (3) : 513-519; discussion 519. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.04.040.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38 (4) : 292-344. DOI: 10.19538/j.issn2018040108.
- [5] Henry JC, Satianni B. Calf muscle venous thrombosis: a review of the clinical implications and therapy [J]. Vasc Endovascular Surg, 2014, 48 (5-6) : 396-401. DOI: 10.1177/153874414541704.
- [6] Uhl JF, Gillot C. Anatomy of the veno-muscular pumps of the lower limb[J]. Phlebology, 2015, 30 (3) : 180-193. DOI: 10.1177/0268355513517686.
- [7] Su H, Liu H, Liu J, et al. Elderly patients with intertrochanteric fractures after intramedullary fixation: analysis of risk factors for calf muscular vein thrombosis[J]. Orthopade, 2018, 47 (4) : 341-346. DOI: 10.1007/s00132-018-3552-5.
- [8] 凌端强, 杨涛, 郝斌. 小腿肌间静脉丛血栓形成认识及诊治进展[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2015, 1 (Z1) : 185-189. DOI: 10.19418/j.cnki.issn2096-0646.2015.z1.025.
- [9] 张宇, 王红霞, 赵君. 高频彩色多普勒超声对小腿肌间静脉丛的应用价值[J]. 中国医疗设备, 2017, 32 (5) : 84-86. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1633.2017.05.021.
- [10] Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's Choice -European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2021, 61 (1) : 9-82. DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023.
- [11] Abou-Ismail MY, Citla Sridhar D, Nayak L. Estrogen and thrombosis: a bench to bedside review[J]. Thromb Res, 2020, 192: 40-51. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.05.008.
- [12] Galanaud JP, Sevestre MA, Pernod G, et al. Epidemiology and 3-year outcomes of combined oral contraceptive-associated distal deep vein thrombosis[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2020, 4 (7) : 1216-1223. DOI: 10.1002/rth2.12409.
- [13] Dupuis M, Severin S, Noirrit-Esclassan E, et al. Effects of estrogens on platelets and megakaryocytes[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (12) : 3111. DOI: 10.3390/ijms20123111.
- [14] Alotaibi HK, Abo El-Fetoh NM, MenwerAlanazi A, et al. Deep venous thrombosis among diabetic patients in King Abdulaziz University (KAU) Hospital, Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia[J]. Electron Physician, 2017, 9 (9) : 5185-5190. DOI: 10.19082/5185.
- [15] Heit JA, Leibson CL, Ashrani AA, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for venous thromboembolism?: a population-based case-control study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29 (9) : 1399-1405. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.189290.
- [16] Volpe CMO, Villar-Delfino PH, Dos Anjos PMF, et al. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications[J]. Cell Death Dis, 2018, 9 (2) : 119. DOI: 10.1038/s41419-017-0135-z.
- [17] Prandoni P. Is there a link between venous and arterial thrombosis? a reappraisal[J]. Intern Emerg Med, 2020, 15 (1) : 33-36. DOI: 10.1007/s11739-019-02238-6.
- [18] Poredos P. Interrelationship between venous and arterial thrombosis[J]. Int Angiol, 2017, 36 (4) : 295-298. DOI: 10.23736/S0392-9590.17.03820-2.
- [19] Morelli VM, de Mutsert R, de Roos A, et al. Association between hepatic triglyceride content and coagulation factors: the Netherlands Epidemiology of Obesity Study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40 (12) : 3004-3014. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315365.
- [20] Sung Y, Spagou K, Kafeza M, et al. Deep vein thrombosis exhibits characteristic serum and vein wall metabolic phenotypes in the inferior vena cava ligation mouse model[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2018, 55 (5) : 703-713. DOI: 10.1016/j.ejvs.2018.01.027.

(收稿日期:2020-12-10)