

血脂与非创伤性股骨头坏死行全髋关节置换术后下肢深静脉血栓的相关性分析

应璞¹ 戴小宇^{2△} 许岳¹ 蒋晓伟¹ 周烨¹ 路通¹ 薛焱¹ 王强¹

[摘要] 目的:评估非创伤性股骨头坏死(Osteonecrosis of the Femoral Head, ONFH)患者术前血脂水平与行全髋关节置换术(Total Hip Arthroplasty, THA)后下肢深静脉血栓(Dep Venous Thrombosis, DVT)发生的相关性。方法:2014年8月至2020年1月行THA术的ONFH患者共224例,所有患者均在术后第3天行双下肢静脉B超。根据检查结果分为DVT组(男12例,女18例,平均年龄60.63岁)和非DVT组(男84例,女110例,平均年龄57.97岁),通过多变量Logistic回归分析两组患者术前血清甘油三酯(Triglycerides, TG),总胆固醇(Total Cholesterol, TC),高密度脂蛋白胆固醇(High-density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(Low-density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)水平与术后DVT发生风险的相关性。结果:女性ONFH患者中,DVT组TG值明显高于非DVT组,差异有统计学意义($P=0.029$),且高TG值与DVT的发生正相关($P=0.042$)。结论:高TG水平是女性非创伤性ONFH患者行THA术后DVT发生的危险因素。

[关键词] 血脂;股骨头坏死;全髋关节置换术;深静脉血栓

[中图分类号] R681.8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2021)10-0028-04

Correlation Analysis between Blood Lipids and Deep Venous Thrombosis of Low Limb in Patients with Non-Traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head after Total Hip Arthroplasty

YING Pu¹ DAI Xiaoyu^{2△} XU Yue¹ JIANG Xiaowei¹
ZHOU Ye¹ LU Tong¹ XUE Yi¹ WANG Qiang¹

¹ Changshu Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Changshu 215500, Jiangsu China;

² The Third Affiliated Hospital of Soochow University (The First People's Hospital of Changzhou), Changzhou 213000, Jiangsu China.

Abstract Objective: To evaluate the association of serum lipids and deep vein thrombosis (DVT) risk following total hip arthroplasty (THA) in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head (ONFH). **Methods:** A total of 224 non-traumatic ONFH patients who had undergone total hip arthroplasty (THA) underwent the color Doppler ultrasound of bilateral lower-extremities deep veins on 3 d postoperatively from August 2014 to January 2020. Based on the inspection results, patients were divided into DVT group (12 males and 18 females, mean age was 60.63 years old) and non-DVT group (84 males and 110 females, mean age was 57.97 years old). The association of serum triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and postoperative DVT risk were analyzed by the multivariate Logistic analysis. **Results:** In females, DVT patients had a higher serum TG level than that in non-DVT patients ($P=0.029$) and a higher TG level was significantly associated with DVT ($P=0.042$). **Conclusion:** An increased TG level is a risk factor of DVT after THA in female non-traumatic ONFH patients.

Keywords: lipids; non-traumatic osteonecrosis of the femoral head; total hip arthroplasty; deep vein thrombosis

基金项目:苏州市“科教兴卫”青年科技项目(KJXW2020068)

南京中医药大学常熟附属医院课题(cszzy201910)

¹ 南京中医药大学常熟附属医院(江苏 常熟, 215500)

² 苏州大学附属第三医院/常州市第一人民医院骨科

△通信作者 E-mail: dxyiverson3@163.com

非创伤性股骨头坏死(Osteonecrosis of the Femoral Head, ONFH)被认为是一种严重的骨科疾病^[1],而全髋关节置换术(Total Hip Arthroplasty, THA)在治疗ONFH过程中发挥着关键作用^[2]。THA术后易导致下

肢深静脉血栓(Deep Vein Thrombosis,DVT),由于其具有潜在的致死性,在临床中的重要性不容忽视^[3]。ONFH 的发病机制主要包括创伤性、激素性、酒精性及自发性 ONFH^[4-5]。脂质代谢异常被认为是 ONFH^[6-7]和 VTE^[8]发生的主要危险因素之一,包括 TG 含量升高、HDL-C 含量降低等^[9]。本研究纳入在本院行 THA 术的非创伤性 ONFH 患者共 224 例,并就术前血脂水平与 THA 术后 DVT 发生风险的相关性进行回顾性分析,现报告如下。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

研究对象选自从 2014 年 8 月至 2020 年 1 月因 ONFH 在本院骨科行 THA 术的患者共 255 例。所有患者身高、体重均由护士在入院后进行测量,并计算出相应的 BMI 值。患者的临床病史信息等均采用自我报告的方法并由床位医生记录,主要包括年龄、高血压史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、心血管疾病史(即为动脉粥样硬化性疾病如心肌梗塞,稳定型或不稳定型心绞痛,脑卒中,或周围血管疾病)、VTE 史,恶性肿瘤史,髋部外伤史,先天性髋关节疾病史及抗凝药、类固醇类等药物使用情况。

1.2 诊断标准

参照《中国成人股骨头坏死临床诊疗指南》^[10],本研究首先确定 ONFH 的诊断标准为:1)临床特征:多以髋部、臀部或腹股沟区疼痛为主,髋关节活动受限;2)MRI 影像表现为 T₁WI 局限性软骨下线样低信号或 T₂WI“双线征”;3)X 线在早期表现为硬化、囊变及“新月征”;晚期股骨头塌陷,以及退行性关节炎表现;4)CT 见股骨头星芒征缺失,负重区骨小梁缺失,骨硬化带包绕囊变区等征象;5)放射性核素检查;6)骨组织活检及病理表现;7)数字减影血管造影表现为股骨头血供减少、受损和中断。其中满足以上 1)2)即可确诊为 ONFH,3)至 7)为辅助诊疗与治疗的检查方法。

1.3 纳入标准

1)符合 ONFH 的诊断标准及符合手术适应证;2)同意参与本研究并签署知情同意书;3)经本院伦理委员会同意。

1.4 排除标准

本研究排除标准为:1)既往有先天性或继发性出血功能异常;2)近半年内服用过抗凝、抗血小板聚集或类固醇类的药物;3)有髋部外伤史及先天性髋关节疾病;4)肝肾功能严重不能耐受手术、计划行双侧 THA 及多关节置换术。本研究共排除 31 例患者,剩余的 224 例非创伤性 ONFH 患者(男 96 例,女 128 例)被纳入研究。

1.5 方法

1.5.1 血脂检测 所有患者在入院后第 1 天 7:00 采空腹(空腹时间至少 12~14 h)静脉血 5 mL 1 管,在 4℃ 下低速离心去上层血清,血清样本随即送至本院检验科(2 h 内),采用日立 7600-20 全自动生化分析仪进行 TG、TC、HDL-C 及 LDL-C 含量的检测,并详细记录。

1.5.2 手术及术后康复 所有 THA 手术均采取全身麻醉,取侧卧位,由同一名高年资骨科医生主刀完成。常规取髋关节前外侧入路,经股骨截骨,股骨头取出,磨锉髋臼,打入髋臼假体,股骨髓腔扩髓后置入非骨水泥假体(强生 Depuy)。术后 10 h 即给予低分子肝素行抗凝预防,并密切观察患者可能出现的 DVT 和急性 PE 的临床症状体征如下肢疼痛肿胀、皮温高低、突发的呼吸困难、胸痛等。术后 24 h 开始鼓励患者屈伸髋、膝关节,并行踝泵运动,指导患者行直腿抬高及股四头肌原位运动。所有患者均在术后 48 h 内下地负重。

1.5.3 DVT 的诊断及处理 考虑到 B 超作为一种非侵入性检查,费用低,对临床中诊断外科术后急性 DVT 具有较高的特异性^[11],所有患者在术后第 3 天行双侧下肢静脉 B 超检查,且均由同一组 3 位经验丰富的放射科医师施行和诊断。参照 DVT 的 B 超诊断标准^[12],具体为:1)静脉管腔不能压闭;2)静脉管腔内为低回声或无回声;3)血栓段静脉内完全无血流信号或仅探及少量血流信号;4)脉冲多普勒显示无血液或频谱不随呼吸变化。根据 B 超诊断结果,将累及任一侧肢体或双侧腘、股、髂静脉的 DVT 归为近端 DVT,其余存在于小腿静脉的 DVT 则归为远端 DVT。存在术后 DVT 的 ONFH 患者均给予 12 h 1 次的皮下注射低分子肝素治疗,每 3 d 复查双下肢 B 超以观察血栓的变化、转归,近端 DVT 患者被限制下床活动,仅卧床行适当功能锻炼,所有 DVT 患者均在 B 超复查确认 DVT 消失后准予出院,其中有 1 名患者因髂静脉内存在漂浮血栓而转血管外科行滤网置入术治疗。

1.6 统计学方法

所有检验均采用 SPSS22.0 进行分析。两组间数值变量采用成组设计资料 *t* 检验,分类变量的比较采用 χ^2 检验,多变量分析则采用 Logistic 回归分析法。检验水准 α 值取双侧 0.05, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

非创伤性 ONFH 患者行 THA 术后总的 DVT 发生率为 13.4%(30/224),其中包括近端 DVT 7 例,远端 DVT 23 例,男女性患者中 DVT 的发生率分别为 12.5%(12/96)和 14.1%(18/128)。研究期间未有患

者出现症状性 PE。

DVT 组与非 DVT 组患者平均年龄及 BMI 无显著差异,经男女性别分层后差异仍无统计学意义($P>0.05$)。同时,性别、高血压、糖尿病、吸烟史、恶性肿瘤史、心血管疾病史及静脉血栓史在两组患者中的比例分布差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 DVT 组与非 DVT 组一般情况的比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	DVT 组	非 DVT 组	统计值	<i>P</i>
患者例数/例	30	194		
年龄/岁	60.63±12.789	57.97±11.932	$t=1.127$	0.261
男/岁	57.33±14.279	55.05±10.209	$t=0.688$	0.493
女/岁	62.83±11.587	60.20±12.693	$t=0.825$	0.411
性别(男/女)/例	12/18	84/110	$\chi^2=0.115^{1)}$	0.734
BMI/(kg·m ⁻²)	24.43±4.911	24.06±3.568	$t=0.497$	0.620
男/(kg·m ⁻²)	23.28±4.936	23.67±3.450	$t=0.344$	0.732
女/(kg·m ⁻²)	25.19±4.883	24.36±3.643	$t=0.855$	0.394
高血压/例	6(20.0%)	37(19.1%)	$\chi^2=0.014^{1)}$	0.904
糖尿病/例	1(3.3%)	11(5.7%)	$\chi^2=0.009^{2)}$	0.926
吸烟史/例	6(20.0%)	39(20.1%)	$\chi^2=0.000^{1)}$	0.990
恶性肿瘤史/例	1(3.3%)	2(0.9%)	$\chi^2=0.791^{3)}$	0.374
心血管疾病/例	3(10.0%)	9(4.6%)	$\chi^2=0.605^{2)}$	0.437
静脉血栓史/例	0(0.0%)	3(1.6%)	$\chi^2=0.869^{3)}$	0.351

注:1)皮尔森 χ^2 检验;2)连续校正法检验;3)似然比检验。

2.2 两组患者血脂的比较

两组患者血清 TG、TC、HDL-C 及 LDL-C 水平及 LDL-C/HDL-C 比值差异无统计学意义($P>0.05$),但值得注意的是,女性 DVT 患者血清中 TG 含量显

著高于非 DVT 患者($P=0.029$),见表 2。

2.3 非创伤性 ONFH 患者行 THA 术后 DVT 形成的多因素分析

通过多变量 Logistic 回归分析中,经校正年龄、

表 2 DVT 组与非 DVT 组血脂含量的比较 ($\bar{x}\pm s$)

相关血脂指标	DVT 组(30 例)			非 DVT 组(194 例)			统计值和 <i>P</i> 值		
	所有	男性	女性	所有	男性	女性	所有	男	女
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.92±1.840	1.66±1.078	2.09±2.224	1.73±1.463	2.07±2.000	1.47±0.778	$t=0.623$, $P=0.534$	$t=0.692$, $P=0.490$	$t=2.205$, $P=0.029$
	4.67±0.769	4.62±0.803	4.70±0.768	4.76±0.946	4.62±0.951	4.87±0.931	$t=0.500$, $P=0.617$	$t=0.024$, $P=0.981$	$t=0.734$, $P=0.465$
TC/(mmol·L ⁻¹)	1.33±0.399	1.41±0.504	1.28±0.315	1.29±0.381	1.20±0.348	1.36±0.391	$t=0.545$, $P=0.586$	$t=1.870$, $P=0.534$	$t=0.856$, $P=0.394$
	2.46±0.594	2.39±0.558	2.51±0.628	2.57±0.706	2.45±0.691	2.67±0.707	$t=0.782$, $P=0.435$	$t=0.306$, $P=0.760$	$t=0.822$, $P=0.413$
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.99±0.657	1.90±0.773	2.04±0.582	2.16±0.840	2.23±0.853	2.10±0.829	$t=1.076$, $P=0.283$	$t=1.270$, $P=0.207$	$t=0.297$, $P=0.767$

性别及 BMI 因素后,笔者发现任何血脂水平与术后 DVT 发生风险无相关性($P>0.05$)。而在对男女性患者单独研究并校正年龄及 BMI 因素后,女性患者术前血清 TG 水平与 THA 术后 DVT 发生风险正相关

($OR=1.490$,95% $CI=1.015\sim2.187$, $P=0.042$)。其他血脂水平(TC、HDL-C、LDL-C 及 LDL-C/HDL-C 比值)均不是 DVT 发生的危险因素($P>0.05$),见表 3。

表 3 非创伤性 ONFH 患者行 THA 术后 DVT 形成的多因素分析

相关血脂指标	所有患者			男性患者			女性患者		
	OR 值 ^a	95%CI	<i>P</i>	OR 值 ^b	95%CI	<i>P</i>	OR 值 ^b	95%CI	<i>P</i>
TG	1.114	0.878~1.412	0.374	0.884	0.547~1.431	0.616	1.490	1.015~2.187	0.042
TC	0.878	0.574~1.344	0.549	1.010	0.522~1.952	0.977	0.784	0.434~1.418	0.421
HDL-C	1.339	0.479~3.742	0.578	4.416	0.883~22.083	0.071	0.519	0.124~2.180	0.370
LDL-C	0.738	0.411~1.324	0.308	0.829	0.328~2.094	0.692	0.696	0.324~1.498	0.355
LDL-C/HDL-C 比值	0.725	0.430~1.222	0.227	0.576	0.255~1.303	0.308	0.900	0.460~1.763	0.760

注:a)OR 值为校正年龄、性别及 BMI 后;b)OR 值为校正年龄及 BMI 后。

3 讨论

本研究在国内首次针对非创伤性 ONFH 患者,深入分析患者术前常见血脂水平与行 THA 术后 DVT 的相关性。经性别分层及多变量 Logistics 分析后,笔者证实女性患者血清中 TG 水平升高与术后 DVT 的发生风险增加正相关,而在男性患者中笔者未发现其潜在无相关性。

先前的研究表明 TG 能部分促进凝血因子Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ和纤溶酶原激活物抑制剂 1 的产生,一定程度上能加速 VTE 形成^[13]。同时,有分析指出高 TG 水平与 VTE 发生风险存在相关性^[8]。这些均进一步提示了 TG 具有促血栓生成作用。然而,后续的 2 项大样本临床回顾性研究均证实 TG 与 VTE 之间的无相关性^[14-15],与前述研究的结论不一致。整体来看,研究人群中的性别、男女性自身的脂质代谢差异应该被视作是研究结果不同的影响因素^[16-17]。目前仍没有相关研究证实血清 TG 水平差异是造成 DVT 在男女性中发生率不同的因素之一,但本项研究在女性非创伤性 ONFH 患者中的结果发现在很大程度上为临床中此类患者行针对、及时的围手术期 DVT 抗凝防治提供了可靠的理论依据,后续就 TG 如何在分子机制上影响 DVT 的发生、发展仍有待深入的研究分析。

Glueck 等^[18]曾提出先天性或获得性血栓形成倾向和纤溶不良很有可能是特发性 ONFH 的危险因素。考虑到临床中鉴别特发性 ONFH 相对较难,笔者将非创伤性 ONFH 患者作为研究对象进行了该项回顾性分析,排除了特发性 ONFH 患者自身对 DVT 形成的影响,结果具有一定的真实性和准确性。但作为初步的临床观察性研究,相对较小的样本量仍可能是一个限制,未来需要在基于更大样本人群的研究中得到进一步证实。同时,本研究缺乏在 THA 后对患者血脂水平的动态监测并做后续相关性分析。

综上所述,女性非创伤 ONFH 患者行 THA 术后行有效的 DVT 预防仍有必要,而术前针对血清 TG 水平临床干预也应被视作防治 DVT 的一个新切入点。

参考文献

- [1] 潘鑫戎,谢兴文,黄晋,等. 股骨头坏死保髋治疗的研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志,2016,24(12):74-78.
- [2] SODHI N, ACUNA A, ETCHESON J, et al. Management of osteonecrosis of the femoral head[J]. Bone Joint J, 2020,102-B(7B):122-128.
- [3] GEERTS W H, BERGQVIST D, PINEO G F, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. Chest, 2008,133(6):S381-S453.
- [4] ZHAO D, ZHANG F, WANG B, et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femo-

- ral head in adults (2019 version)[J]. J Orthop Translat, 2020,21:100-110.
- [5] CHANG C, GREENSPAN A, GERSHWIN M E. The pathogenesis, diagnosis and clinical manifestations of steroid-induced osteonecrosis [J]. J Autoimmun, 2020, 110: 102460.
- [6] SONG Y, DU Z, CHEN B, et al. Association of SREBP2 gene polymorphisms with the risk of osteonecrosis of the femoral head relates to gene expression and lipid metabolism disorders[J]. Mol Med Rep, 2017,16(5):7145-7153.
- [7] LIU X, LI Q, SHENG J, et al. Unique plasma metabolomic signature of osteonecrosis of the femoral head[J]. J Orthop Res, 2016,34(7):1158-1167.
- [8] MARSTON N A, GURMU Y, MELLONI G E M, et al. The effect of PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibition on the risk of venous thromboembolism[J]. Circulation, 2020,141(20):1600-1607.
- [9] TRIANTAPHYLLOU I E, KALYVIOTI E, KARAVIA E, et al. Perturbations in the HDL metabolic pathway predispose to the development of osteoarthritis in mice following long-term exposure to western-type diet [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013,21(2):322-330.
- [10] 中国医师协会骨科医师分会骨循环与骨坏死专业委员会, 中华医学会骨科分会骨显微修复学组, 国际骨循环学会中国区. 中国成人股骨头坏死临床诊疗指南(2020)[J]. 中华骨科杂志, 2020,40(20):1365-1376.
- [11] ZHANG S, CHU W, WANG H, et al. Evaluation of stability of deep venous thrombosis of the lower extremities using Doppler ultrasound[J]. J Int Med Res, 2020,48(8):300060520942098.
- [12] 中华医学会. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. 中华血管外科杂志, 2017(4):201-208.
- [13] 王奕凯, 李璐, 于炜婷, 等. 非创伤性股骨头坏死中纤溶酶原激活物抑制剂-1 作用机制的研究进展[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2020,13(10):874-880.
- [14] HOLST A G, JENSEN G, PRESCOTT E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study[J]. Circulation, 2010,121(17):1896-1903.
- [15] STEFFEN L M, CUSHMAN M, PEACOCK J M, et al. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: longitudinal investigation of thromboembolism etiology[J]. J Thromb Haemost, 2009,7(5):746-751.
- [16] LIMA J J, MAURAS N, KISSOON N, et al. Influence of sex and beta2 adrenergic receptor haplotype on resting and terbutaline-stimulated whole body lipolysis[J]. Metabolism, 2005,54(4):492-499.
- [17] MITTENDORFER B. Sexual dimorphism in human lipid metabolism[J]. J Nutr, 2005,135(4):681-686.
- [18] GLUECK C J, FREIBERG R A, WANG P. Role of thrombosis in osteonecrosis[J]. Curr Hematol Rep, 2003,2(5):417-422.