

低分子肝素预防外科术后患者的肺栓塞

夏锡仪 谭玉林 孙亚伟 严国度 戎亚雄 任全海 刘建跃 徐学忠 单国平 金雷

【摘要】 目的 探讨低分子肝素依诺肝素用于普通外科手术术后预防深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE)的有效性和安全性。方法 以随机双盲方法,将 2006 年 1 月至 2011 年 6 月本院收住的 1 928 例外科手术患者根据术后抗凝与否分为观察组和对照组。观察组 960 例,给予依诺肝素干预(方案:手术前 12 h 皮下注射依诺肝素 40 mg,术后 12 h 再注射 40 mg,以后每日注射 40 mg 1 次,连续 7 d);对照组 968 例不予干预。观察两组患者 DVT、PE 以及出血事件的发生情况。结果 ①两组患者性别、年龄、体质指数、危险因素(包括肥胖、静脉血栓病史、静脉曲张、慢性阻塞性肺疾病史、慢性心功能不全病史、激素治疗史)以及手术类型比较差异均无统计学意义。对照组 36.5% 为非恶性肿瘤手术,63.5% 为恶性肿瘤手术,手术时间 2.3 h;观察组分别为 35.6%、64.4% 和 2.2 h,两组比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。②在住院期间,对照组 968 例患者中发生 DVT 59 例(6.1%)、PE 14 例(1.4%),其中非致死性 PE 8 例(0.8%)、致死性 PE 6 例(0.6%),致死性 PE 占该组 PE 的 42.8%;观察组 960 例中发生 DVT 28 例(2.9%)、PE 3 例(0.3%),其中非致死性 PE 2 例(0.2%)、致死性 PE 1 例(0.1%),致死性 PE 占该组 PE 的 33.3%,均较对照组下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。在随访期间,对照组 DVT 增加了 14 例(1.4%),致死性 PE 增加了 1 例(0.1%);观察组 DVT 增加了 2 例(0.2%),与对照组差异有统计学意义($P < 0.01$),非致死性 PE 增加了 1 例(0.1%)。③出血事件比较:住院期间,对照组有少量出血 30 例(3.1%),严重出血 8 例(0.8%),而观察组少量出血 33 例(3.4%),严重出血 9 例(0.9%),两组无明显差异(均 $P > 0.05$);停药后及出院随访期间两组出血事件比较差异无统计学意义。结论 依诺肝素用于外科术后患者预防性治疗可以降低 DVT 和 PE 的发生率,且安全,不会增加出血的风险。

【关键词】 低分子肝素; 肺栓塞; 深静脉血栓形成; 外科手术; 预防

Enoxaparin for the prevention of post-surgical pulmonary embolism XIA Xi-yi*, TAN Yu-lin, SUN Ya-wei, YAN Guo-du, RONG Ya-xiong, REN Quan-hai, LIU Jian-yue, XU Xue-zhong, SHAN Guo-ping, JIN Lei. * Department of Respiration, Wujin Hospital Affiliated to Jiangsu University, Changzhou 213002, Jiangsu, China

Corresponding author: XIA Xi-yi, Email: tyldoctor@yahoo.com.cn

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety of the administration of enoxaparin, a low molecular weight heparin (LMWH), in the prevention of post surgical deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). **Methods** 1 928 patients hospitalized for general surgery were randomly divided into: ① test group ($n=960$) to receive enoxaparin (40 mg, s. c., 12 hours before and after surgery, then once daily for 7 consecutive days); ② control group ($n=968$) without intervention. The incidence of DVT, PE and bleeding were recorded for statistical analysis during hospitalization and a 2 months follow-up after discharge. **Results** ① No significant difference was found between the two groups in age, sex, average body mass index, type of surgery, and DVT/PE risk factors (obesity, varicose veins, and history of: venous thrombosis, chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure, and hormone therapy). The percentage of non-malignant/malignant tumor surgery were 36.5%/63.5% (average operation time 2.3 hours) in control group and 35.6%/64.4% (2.2 hours) in test group (both $P > 0.05$). ② During the hospitalization period, 59 cases (incidence=6.1%) of DVT and 14 cases (incidence=1.4%) of PE (among them 6 were fetal, 42.8% of all PE cases) were found in the control group, while 28 cases of DVT (2.9%) and 3 cases (0.3%) of PE (1 fetal, 33.3% of all PE cases) were found in test group. The incidence of DVT, PE (total), and PE (fetal) were significant lower in test group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). During the follow-up, 14 more cases of DVT (1.4%) and 1 more case (0.1%) of PE (a fetal) were found in the control group, and 2 more DVT cases (0.2%) in test group, with the DVT incidence in test group significantly lower ($P < 0.01$). ③ During the enoxaparin administration, 30 cases (3.1%) minor bleeding and 8 cases (0.8%) major bleeding were found in the control group, while 33 cases (3.4%) minor bleeding events and 9 cases (0.9%) major bleeding events were found in the test group. The results in the two groups were not significantly different in either type of bleeding events (both $P > 0.05$). Also no significant difference was found in the bleeding events after the ending of enoxaparin administration and during the follow-up. **Conclusion** Enoxaparin may reduce the incidence of DVT and PE in patients undergoing general surgery without increased risk of bleeding.

【Key words】 Low molecular weight heparin; Pulmonary embolism; Deep vein thrombosis; General surgery; Prophylaxis

肺栓塞(PE)时最常见的栓子来源于下肢深静脉血栓。近年来,国内外报道 PE 的发生率逐年升高, Murin 等^[1]的资料表明, PE 总发生率为 5%~14%, 高龄人群中可达 25%, PE 的病死率为 20%~30%。腹部手术患者深静脉血栓形成(DVT)后发生 PE 可导致严重的并发症, 其特点为漏诊率和猝死率均较高, 因此, 对术后患者进行 PE 预防和治疗显得尤为重要。结合本院使用低分子肝素(LMWH)依诺肝素预防和治疗外科术后患者 PE 的临床资料及国内外文献进行探讨, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象的选择: ①纳入标准: ≥40 岁的普外科手术患者, 均签字知情同意。②排除标准: 危重患者, 近期有心肌梗死者, 肾功能障碍者, 妊娠者, 正在接受抗凝治疗者, 凝血功能障碍者。

1.2 研究方法: 采取随机双盲对照研究方法, 根据纳入标准和排除标准选择病例, 按随机数字表法分为观察组和对照组。观察组给予依诺肝素干预。方案: 手术前 12 h 皮下注射依诺肝素 40 mg, 手术后 12 h 再注射 40 mg; 以后每日注射 40 mg, 连续 7 d。对照组不予干预。住院期间, 观察两组患者 DVT 和 PE 的发生情况, 如证实发生, 即停止给药, 给予相关治疗。建立随访卡进行随访, 随访期为 2 个月。本研究符合医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会批准。

1.3 检测指标及方法: ①术后 3 d 和 7 d 测量大、小腿周径(髌骨上 10 cm 处测大腿周径, 胫骨结节下 10 cm 处测量小腿周径)。②术后 3 d 和 7 d 检查凝血功能、D-二聚体、血常规、血气分析及 X 线胸片。③术后 3 d 和 7 d 按 Wells 评分表对患者进行风险

评估, 以 0~1、2~6 和 ≥7 分分别为低度、中度和高度危险性进行可能性预测。Wells 评分高则提示为高风险者, 进行心电图、肺部多排螺旋 CT 检查以确诊。④术后 7 d 进行下肢静脉血管彩色多普勒检查, 诊断深静脉血栓。⑤检测术后出血情况, 严重出血的标准为术后血红蛋白(Hb)下降超过 20 g/L 或需要输入超过 2 U 的浓缩红细胞, 甚至需要外科手术再次止血; 其他出血为少量出血。⑥对比分析两组检测结果以及 DVT 及 PE 发生率, 评估 DVT 和 PE 的危险因素, 评价依诺肝素的防治效果。

1.4 统计学方法: 应用 SPSS 11.0 软件进行数据分析。计量资料以中位数(M)表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料采用 Fisher 确切概率法或 χ² 检验; P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料(表 1): 2006 年 1 月至 2011 年 6 月共有 1 928 例普外科手术患者入选, 其中对照组 968 例, 观察组 960 例。两组性别、年龄、体质指数、危险因素〔包括肥胖、静脉血栓病史、静脉曲张、慢性阻塞性肺疾病(COPD)病史、慢性心功能不全病史、激素治疗史〕、手术类型、恶性肿瘤与非恶性肿瘤手术率、手术时间比较差异均无统计学意义(均 P>0.05), 具有可比性。

2.2 DVT 及 PE 发生率(表 2): 在住院期间, 观察组 DVT、PE 发生率均较对照组明显下降(P<0.05 和 P<0.01)。对照组致死性 PE 占该组 PE 的 42.8%, 观察组致死性 PE 占该组 PE 的 33.3%; 观察组致死性 PE 发生率较对照组下降(P<0.01)。在随访期间, 对照组 DVT 增加了 14 例, 致死性 PE 增

表 1 是否用依诺肝素治疗两组患者一般资料比较

组别	例数	性别		年龄	40~60 岁		≥60 岁	体质指数	危险因素〔例(%)〕				
		男	女		(M, 岁)	〔例(%)〕			〔例(%)〕	(M, kg/m ²)	肥胖	静脉血栓病史	静脉曲张
对照组	968	535	433	63.8	343(35.4)	625(64.6)	21.0	78(8.0)	26(2.7)	35(3.6)	22(2.3)	28(2.9)	12(1.2)
观察组	960	546	414	64.0	350(36.5)	610(63.5)	20.8	80(8.3)	28(2.9)	32(3.3)	20(2.1)	25(2.6)	9(0.9)

组别	例数	手术类型〔例(%)〕							非恶性肿瘤手术	恶性肿瘤手术	手术时间
		胃、小肠	肝脏、胆道	结直肠	静脉曲张	脾切除	胰腺炎	其他			
对照组	968	405(41.8)	186(19.2)	216(22.3)	52(5.4)	36(3.7)	32(3.3)	41(4.2)	353(36.5)	615(63.5)	2.3
观察组	960	410(42.7)	177(18.4)	208(21.7)	48(5.0)	38(4.0)	30(3.1)	49(5.1)	342(35.6)	618(64.4)	2.2

注, COPD, 慢性阻塞性肺疾病

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.11.007

基金项目, 江苏大学临床医学科技发展基金(JLY20080066)

作者单位, 213002 江苏大学附属武进医院呼吸内科(夏锡仪), 普外科(孙亚伟、严国度、戎亚雄、任全海、刘建跃、徐学忠、单国平、金雷)

通信作者, 夏锡仪, Email, tyldoctor@yahoo.com.cn

表 2 是否用依诺肝素治疗两组患者 DVT 及 PE 发生率比较

组别	例数	住院期间〔例(%)〕				住院及随访期间〔例(%)〕			
		DVT	PE	非致死性 PE	致死性 PE	DVT	PE	非致死性 PE	致死性 PE
对照组	968	59(6.1)	14(1.4)	8(0.8)	6(0.6)	73(7.5)	15(1.5)	8(0.8)	7(0.7)
观察组	960	28(2.9) ^a	3(0.3) ^b	2(0.2)	1(0.1) ^b	30(3.1) ^b	4(0.4) ^a	3(0.3)	1(0.1) ^b

注, DVT, 深静脉血栓形成, PE, 肺栓塞, 与对照组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

加了 1 例; 观察组 DVT 增加了 2 例, 非致死性 PE 增加了 1 例; 两组 DVT、PE、致死性 PE 发生率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.3 两组患者出血事件比较(表 3): 两组住院期间以及出院随访期间出血事件比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 3 是否用依诺肝素治疗两组患者出血情况比较

组别	例数	住院期间〔例(%)〕		随访期间〔例(%)〕	
		少量出血	严重出血	少量出血	严重出血
对照组	968	30(3.1)	8(0.8)	4(0.4)	0(0)
观察组	960	33(3.4)	9(0.9)	6(0.6)	0(0)

3 讨论

普外科手术并发症包括 DVT 和 PE, PE 的发生与 DVT 关系密切, 而 DVT 在普通外科患者术后的发生率较高。最新研究表明, 全球每年确诊的 DVT 和 PE 患者约数百万人, 美国每年有 10 万患者的死因与 DVT 和 PE 相关^[2]; 西方约 25%; 中国为 4.0%~8.5%。国内部分医院的初步统计显示 PE 发生率也有增加趋势, 李欣等^[3]的报道表明, 10 年间诊断 PE 患者 39 例, 仅占同期总住院人数 26 万的 0.015%, 甚至远远低于西方国家总人群年发生率 0.05%, 而从 2002 年后该院 PE 诊断率即达到 0.089%。解放军总医院单中心研究结果显示, 20 年间共救治 505 例 PE 患者, 其发生率呈现逐年增加的趋势, 2004 年后病例陡然增加 (61.2% 比 38.8%)^[4]; 这表明 PE 在我国并非少见病; 比例低是因为绝大部分被漏诊和误诊。如何进一步提高早期确诊率、降低误诊率和减少病死率以及提高临床医师对 PE 的认识, 是解决问题的关键^[5]。

肺血栓栓子常来自周围静脉, 其中以下肢深静脉和盆腔静脉为多见, 占 95% 以上。下肢 DVT 是普外科腹部术后常见的并发症, 是引发 PE 的主要原因。PE 规范化诊治课题组发现, 急性 PE 患者合并 DVT 占 52.6%^[4]。PE 被认为是术后一种高病死率的严重并发症, DiNisio 等^[6]的统计表明, 普外科行腹部手术的患者中, DVT 的发生率达 19%, 下肢

DVT 为 7%, PE 发生率 1.6%, 其中 0.9% 为致死性 PE。亚洲一项研究证实, 在普外科腹部手术后没有进行抗凝预防治疗的患者发生 DVT 的概率是 13%, 有症状的 PE 患者发生率为 1%, 而患者中患有 PE 的病死率为 31%^[7]。本研究中对照组 968 例患者发生 DVT 59 例 (6.1%), PE 的发生率为 1.4%, 其中非致死性 PE 为 0.8%, 致死性 PE 为 0.6%, 致死性 PE 占该组 PE 的 42.8%。可见一旦发生 PE, 其病死率很高。

针对 DVT 的高发生率和 PE 的高病死率, 如何采取有效的预防措施来降低血栓性并发症的发生率, 改善患者的预后显得非常重要。目前, 在静脉血栓的预防上, 由于 LMWH 使用方便, 疗效确切, 已成为一种主要的抗凝药物^[8]。LMWH 分子质量小, 能快速持续地抗血栓形成, 具有改善血流动力学、生物利用度高、半衰期长、出血危险性低等优点, 其抗凝效果易于预测, 血浆半衰期较普通肝素长 2~3 倍, 给药更为方便, 因而广泛应用于临床。应用标准剂量 LMWH 时无需实验室监测。依诺肝素在外科手术患者中的预防应用取得了良好的效果。目前, 大量临床随机对照试验 (RCT) 已证实抗凝药可有效降低术后 PE 的发生。一项入选了 3 706 例患者的 RCT 表明, 使用达肝素后, 静脉血栓发生率显著低于给予安慰剂者, 未进行血栓预防的普通外科手术患者致死性 PE 发生率为 0.2%~0.9%^[9]。本研究中证实了在住院期间, 观察组 DVT 发生率较对照组明显下降 (2.9% 比 6.1%), PE 发生率显著低于对照组 (0.3% 比 1.4%), 其中观察组非致死性 PE 为 0.2%, 致死性 PE 为 0.1%, 致死性 PE 占该组 PE 的 33.3%, 较对照组明显下降。在随访期间, 对照组 DVT 增加了 14 例 (1.4%), 致死性 PE 增加了 1 例 (0.1%); 观察组 DVT 增加了 2 例 (0.2%), 与对照组差异有统计学意义, 非致死性 PE 增加了 1 例 (0.1%)。

本研究结果也显示, 在注射依诺肝素期间, 两组少量出血、严重出血发生率比较差异无统计学意义; 在停止注射依诺肝素后以及出院随访期间两组的出血事件比较差异亦无统计学意义。说明应用 LMWH

依诺肝素并不会引起出血危险,血栓复发率明显低于对照组。有研究证实应用 LMWH 的优点多于普通肝素,一项包括 22 个临床试验的荟萃分析发现,接受 LMWH 治疗的患者有 53% 血栓明显减小,而接受普通肝素治疗的患者血栓减小率为 45%;同时,LMWH 组的并发症及病死率均明显少于普通肝素组^[10]。本研究证实 LMWH 对血栓栓塞有预防作用,且不会增加出血的风险。

对于普外科手术有 PE 相关危险因素〔包括年龄(>60 岁)、肥胖、恶性肿瘤、大手术、既往有静脉血栓形成病史、伴有心力衰竭及严重呼吸系统疾病、术后卧床时间较长等〕的患者采用 LMWH 的预防时间是否应该延长,有待进一步证实。遇到这类高危患者应制定合理的预防方案,同时增加物理预防等,采取多种措施来降低血栓栓塞的风险。

参考文献

- [1] Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, 2002, 88, 407-414.
- [2] Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism,

a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*, 1998, 158, 585-593.

- [3] 李欣,廖晓星,关开洋,等.急性肺栓塞的诊断现状分析及诊断策略研究. *中国危重病急救医学*, 2004, 16, 484-486.
- [4] 杜捷夫,雷永红,杨光,等.单中心医疗机构 20 年肺栓塞发病的回顾性分析. *中国危重病急救医学*, 2011, 23, 309-312.
- [5] 刘双,朱小玲,周奕,等.急诊中对肺血栓栓塞症的诊断及误诊病例分析. *中国危重病急救医学*, 2004, 16, 464-467.
- [6] DiNisio M, Squizzato A, Rutjes AW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism, a systematic review. *J Thromb Haemost*, 2007, 5, 296-304.
- [7] Leizorovicz A. Epidemiology of post-operative venous thromboembolism in Asian patients, results of the SMART venography study. *Haematologica*, 2007, 92, 1194-1200.
- [8] Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ*, 2006, 175, 1087-1092.
- [9] Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*, 2004, 110, 874-879.
- [10] Brewer D. Low-molecular-weight heparin for initial treatment of venous thromboembolism. *Am Fam Physician*, 2005, 72, 75-76.

(收稿日期:2011-09-29)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

钝器伤后失血性休克诱导的多器官功能衰竭的发展变化

为了研究创伤后多器官功能衰竭(MOF)的发生率以及在标准操作规程下 MOF 发生率和院内感染、病死率的关系,从而改进标准操作规程,美国研究人员在 7 家一级创伤治疗中心对部分严重创伤后患者进行了前瞻性队列研究。患者入选标准: >16 岁,钝器伤,收缩压 < 90 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa),碱不足 ≥ 6 mmol/L,需要在伤后 12 h 内输血,创伤简明定级标准(SIS) ≥ 2 (排除脑损伤)。共调查 1 002 例患者,916 例入选。按预期记录下接受加强医疗患者的器官衰竭目标。结果显示,入选患者中 29% 发展成 MOF。MOF 发生迅速、短暂的患者,院内感染的发生率高,而 MOF 发展持久的患者病死率高。值得一提的是,院内感染并没有增加 MOF 发生率,而且也没有“二次打击”诱导的迟发性 MOF 的表现。因此,研究人员认为,重伤后出现 MOF 的情况很普遍,但与现有规范所述相反,当其仅仅是发生迅速时,就没有出现双峰现象,也没有“二次打击”诱导的迟发现象。MOF 与院内感染以及增高的病死率密切相关。因此,根据实际情况介入时应用标准操作规程对降低 MOF 发生率以及病死率有益。

钟毓贤,编译自《Crit Care Med》,2011-10-20(电子版);胡森,审校

脓毒症中的新角色——基质金属蛋白酶 8

研究发现脓毒性休克患儿全血中基质金属蛋白酶 8(MMP-8)的 mRNA 表达增加,但这对脓毒症的严重程度和炎症应答的影响尚不清楚。因此美国研究人员对 MMP-8 与脓毒性休克患儿病情严重程度的关系进行了调查研究,并用小鼠模型研究 MMP-8 在脓毒症中的作用。研究人员选取 10 岁以下并确诊为脓毒性休克的患儿作为研究对象。在动物实验方面,利用缺少 MMP-8 的雄性小鼠和雄性野生型 C57BL/6J 小鼠进行研究。具体方法:收集脓毒性休克患儿的血液,分析 MMP-8 的 mRNA 表达和活跃程度及与病死率和器官衰竭的严重程度的关系。脓毒症小鼠模型被用来研究 MMP-8 对脓毒症炎症反应的遗传和药理方面的抑制作用。最终在体内外实验中评估细胞核转录因子- κ B(NF- κ B)的激活程度。结果发现,脓毒性休克患儿的 MMP-8 mRNA 表达和活性增强与生存率减少、器官衰竭加重有关。在脓毒症小鼠模型上研究发现, MMP-8 的遗传和药理方面的抑制作用可提高生存率和延迟炎症反应; MMP-8 可被作为促炎转录因子的直接体外激活剂,即 NF- κ B。因此可以认为,在脓毒症中 MMP-8 是一种新型炎症调节器,并可作为日后潜在的治疗目标。

赵莹,编译自《Crit Care Med》,2011-10-20(电子版);胡森,审校