

早期应用低分子肝素对胸腹腔肿瘤术后肺栓塞的预防效果研究

林国钦, 林俊敏, 吴黎敏, 卓秀萍

【摘要】 目的 探讨早期应用低分子肝素对胸腹腔肿瘤术后肺栓塞 (PE) 的预防效果。方法 选取 2013 年 8 月—2016 年 5 月于福建莆田学院附属医院胸心外科和普通外科行胸腹腔肿瘤手术患者 384 例, 随机分为对照组 198 例与研究组 186 例。研究组患者术后 24 h 予以低分子肝素治疗, 对照组患者术后未予以低分子肝素治疗。比较两组患者术前及术后第 2、6 天 D-二聚体水平和凝血酶原时间 (PT), PE 发生情况、治愈情况、病死情况, 两组患者术后出血情况及不良反应/并发症发生情况。**结果** 时间与方法在 D-二聚体上存在交互作用 ($P < 0.05$); 时间在 D-二聚体上主效应显著 ($P < 0.05$); 方法在 D-二聚体上主效应显著 ($P < 0.05$); 术后第 6 天研究组患者 D-二聚体水平低于对照组 ($P < 0.05$)。时间与方法在 PT 上无交互作用 ($P > 0.05$); 时间在 PT 上主效应不显著 ($P > 0.05$); 方法在 PT 上主效应显著 ($P < 0.05$); 研究组患者术后第 6 天 PT 长于对照组 ($P < 0.05$)。研究组患者 PE 发生率、病死率低于对照组 ($P < 0.05$); 两组 PE 患者治愈率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者术后少量出血、大量出血发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者均未发生严重不良反应/并发症。**结论** 早期应用低分子肝素可有效降低胸腹腔肿瘤术后患者 PE 发生率及病死率, 且未增加术后出血发生风险。

【关键词】 胸部肿瘤; 腹部肿瘤; 肺栓塞; 肝素, 低分子量; 预防

【中图分类号】 R 735.6 R 734.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.11.011

林国钦, 林俊敏, 吴黎敏, 等. 早期应用低分子肝素对胸腹腔肿瘤术后肺栓塞的预防效果研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (11): 40-43. [www.syxnf.net]

LIN G Q, LIN J M, WU L M, et al. Preventive effect on pulmonary embolism of early application of low molecular weight heparin in postoperative patients undergoing thoracoabdominal carcinoma operation [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (11): 40-43.

Preventive Effect on Pulmonary Embolism of Early Application of Low Molecular Weight Heparin in Postoperative Patients Undergoing Thoracoabdominal Carcinoma Operation LIN Guo-qin, LIN Jun-min, WU Li-min, ZHUO Xiu-ping. Department of Cardiovascular Medicine, the Affiliated Hospital of Putian College, Putian 351100, China

Corresponding author: LIN Guo-qin, Department of Cardiovascular Medicine, the Affiliated Hospital of Putian College, Putian 351100, China; E-mail: 1670282898@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the preventive effect on pulmonary embolism of early application of low molecular weight heparin in postoperative patients undergoing thoracoabdominal carcinoma operation. **Methods** From August 2013 to May 2016 in the Department of Cardiothoracic Surgery and Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Putian College, a total of 384 postoperative patients undergoing thoracoabdominal carcinoma operation were selected, and they were randomly divided into control group ($n = 198$) and study group ($n = 186$). Patients of study group received low molecular weight heparin after 24 hours of operation, while patients of control group did not receive low molecular weight heparin. D-dimer and PT before treatment, after 2 days and 6 days of treatment, incidence of pulmonary embolism, cure rate of pulmonary embolism, fatality rate of pulmonary embolism, incidence of adverse reactions/complications were compared between the two groups. **Results** There was interaction between time and method in D-dimer ($P < 0.05$); the main effects of time and method were significant in D-dimer ($P < 0.05$); D-dimer of study group was statistically significantly lower than that of control group after 6 days of treatment ($P < 0.05$). There was no interaction between time and method in PT ($P > 0.05$); the main effect of

基金项目: 福建省卫生厅青年课题 (2013-02-146)

作者单位: 351100 福建省莆田市, 福建莆田学院附属医院心血管内科 (林国钦, 林俊敏, 卓秀萍), 微创外科 (吴黎敏)

通信作者: 林国钦, 351100 福建省莆田市, 福建莆田学院附属医院心血管内科; E-mail: 1670282898@qq.com

time was not significant in PT ($P > 0.05$), while the main effect of method was significant in PT ($P < 0.05$); PT of study group was statistically significantly longer than that of control group after 6 days of treatment ($P < 0.05$). Incidence of pulmonary embolism and fatality rate of study group were statistically significantly lower than those of control group ($P < 0.05$), while no statistically significant differences of cure rate of pulmonary embolism was found between the two groups ($P > 0.05$). No statistically significant differences of incidence of mild bleeding or massive bleeding was found between the two groups ($P > 0.05$). No one of the two groups occurred any severe adverse reactions/complications. **Conclusion** Early application of low molecular weight heparin can effectively reduce the incidence of pulmonary embolism and fatality rate in postoperative patients undergoing thoracoabdominal carcinoma operation, without increasing the risk of bleeding.

【Key words】 Thoracic neoplasms; Abdominal neoplasms; Pulmonary embolism; Heparin, low - molecular - weight; Prevention

胸腹腔肿瘤多为恶性肿瘤,且近年来其发病率呈逐年上升趋势。目前,临床多采用外科手术治疗胸腹腔肿瘤,但由于手术时间长,患者术后长期卧床易引发肺栓塞(PE)。研究表明,胸腹腔肿瘤患者行手术治疗后 PE 的发生率是未行手术治疗患者的 3~5 倍^[1-2]。PE 是指由各种栓子阻塞肺动脉而导致的一组疾病或临床综合征的统称。研究表明,PE 患者病死率较高,约占总死亡人数的 15%,其病死率居全部疾病死亡原因第 3 位,仅次于肿瘤和心肌梗死^[3]。由于我国医疗机构对 PE 的认识不足,且 PE 无特异性临床表现,故漏诊率、误诊率及病死率较高。PE 已成为威胁患者生命健康及生活质量的医疗难题,也是造成基层医院医疗纠纷的常见原因之一^[4]。本研究旨在探讨早期应用低分子肝素对胸腹腔肿瘤术后 PE 的预防效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:(1)经临床表现及内镜下病理学检查确诊为胸腹腔肿瘤;(2)行外科手术治疗;(3)年龄 < 80 岁。排除标准:(1)合并急性心肌梗死患者;(2)合并心力衰竭(心功能分级为 III~IV 级)患者;(3)伴有严重慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肝肾功能衰竭,凝血功能障碍患者;(4)妊娠期或哺乳期妇女。

1.2 一般资料 选取 2013 年 8 月—2016 年 5 月于福建莆田学院附属医院胸心外科和普通外科行胸腹腔肿瘤手术患者 384 例(胃癌 176 例,食管癌 148 例,肺癌 60 例),随机分为对照组 198 例与研究组 186 例。两组患者性别、年龄、糖尿病发生率、高血压发生率、下肢静脉血栓发生率、肥胖发生率、吸烟史阳性率比较,差异

无统计学意义($P > 0.05$,见表 1),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审核批准,患者及其家属均签署知情同意书。

1.3 PE 诊断标准 符合“2014 版欧洲心脏病学会急性肺血栓栓塞症诊断治疗指南解读”中 PE 的诊断标准^[5],具体如下:(1)临床表现为不明原因胸闷、气促;(2)血压、血氧饱和度下降;(3)D-二聚体水平升高,且 $> 0.6 \text{ mg/L}$;(4)患者病情允许时行肺动脉 CTA 检查确诊。

1.4 方法

1.4.1 手术方法 胸部恶性肿瘤(食管癌、肺癌)患者于胸腔镜下行肿瘤根治术;腹部肿瘤(胃癌)患者于腹腔镜下行肿瘤根治术。

1.4.2 药物治疗方法 研究组患者术后 24 h 予以低分子肝素(商品名:齐征;齐鲁制药有限公司生产;国药准字 H20030429) 0.6 ml,皮下注射,1 次/d,连续治疗 5 d。对照组患者术后未予以低分子肝素治疗。

1.5 观察指标 比较两组患者术前及术后第 2、6 天 D-二聚体水平和凝血酶原时间(PT),PE 发生情况、治愈情况、病死情况,两组患者术后出血情况及不良反应/并发症发生情况。(1)分别于术前及术后第 2、6 天检测患者 D-二聚体水平、PT,采用免疫比浊法检测 D-二聚体水平,试剂盒由 SIEMENS 公司提供;采取凝固法检测 PT,试剂盒由 Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH 公司提供。(2)PE 治愈:患者胸闷、气喘症状消失,未吸氧情况下血氧饱和度 $> 95\%$,肺动脉 CTA 检查示血栓消失;(3)术后出血情况:日引流量 $> 500 \text{ ml}$ 或血红蛋白下降 $> 10 \text{ g/L}$ 为大量出血。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	糖尿病 [n(%)]	高血压 [n(%)]	下肢静脉血栓 [n(%)]	肥胖 [n(%)]	吸烟史 [n(%)]
对照组	198	116/82	54.2 ± 11.5	35(17.7)	98(49.5)	3(1.5)	22(11.1)	104(52.5)
研究组	186	100/86	56.2 ± 10.5	21(11.3)	90(48.4)	2(1.1)	15(8.1)	112(60.2)
$\chi^2(t)$ 值		0.906	1.781 ^a	3.060	0.103	0.131	0.990	0.151
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:^a为 t 值

1.6 统计学方法 采用SPSS 15.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 重复测量数据采用重复测量方差分析, 两组间比较采用 *t* 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 D-二聚体 时间与方法在 D-二聚体上存在交互作用 ($P < 0.05$); 时间在 D-二聚体上主效应显著 ($P < 0.05$); 方法在 D-二聚体上主效应显著 ($P < 0.05$); 术后第 6 天研究组患者 D-二聚体水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

表 2 两组患者术前及术后第 2、6 天 D-二聚体水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)

Table 2 Comparison of D - dimer level between the two groups before treatment, after 2 days and 6 days of treatment

组别	例数	术前	术后第 2 天	术后第 6 天
对照组	198	0.84 ± 0.36	3.34 ± 2.08	10.60 ± 8.41
研究组	186	0.80 ± 0.23	3.09 ± 1.60	5.75 ± 3.36 ^a
<i>F</i> 值		$F_{交互} = 7.54, F_{时间} = 11.89, F_{组间} = 4.43$		
<i>P</i> 值		$P_{交互} = 0.03, P_{时间} = 0.01, P_{组间} = 0.04$		

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$

2.2 PT 时间与方法在 PT 上无交互作用 ($P > 0.05$); 时间在 PT 上主效应不显著 ($P > 0.05$); 方法在 PT 上主效应显著 ($P < 0.05$); 研究组患者术后第 6 天 PT 长于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

表 3 两组患者术前及术后第 2、6 天 PT 比较 ($\bar{x} \pm s$, s)

Table 3 Comparison of PT between the two groups before treatment, after 2 days and 6 days of treatment

组别	例数	术前	术后第 2 天	术后第 6 天
对照组	198	11.5 ± 1.3	12.0 ± 0.8	11.7 ± 0.7
研究组	186	11.4 ± 1.0	11.6 ± 0.9	12.2 ± 1.1 ^a
<i>F</i> 值		$F_{交互} = 0.51, F_{时间} = 0.68, F_{组间} = 4.54$		
<i>P</i> 值		$P_{交互} = 1.65, P_{时间} = 1.87, P_{组间} = 0.02$		

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$

2.3 PE 发生率、治愈率及病死率 研究组患者出现 PE 2 例 (1.1%), 均属于中低危患者; 治愈 2 例 (100.0%); 未出现死亡病例。对照组患者出现 PE 10 例 (5.1%), 其中胃癌术后 4 例、食管癌术后 3 例、肺癌术后 3 例; 治愈 3 例 (30.0%); 死亡 7 例 (70.0%)。研究组患者 PE 发病率、病死率低于对照组, 差异有统计学意义 (χ^2 值分别为 5.006、6.698, $P < 0.05$); 两组 PE 患者治愈率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.144, P > 0.05$)。

2.4 术后出血情况 研究组患者术后出现少量出血 12 例 (6.5%), 大量出血 1 例 (0.5%); 对照组患者术

后出现少量出血 9 例 (4.5%), 大量出血 1 例 (0.5%)。两组患者术后少量出血、大量出血发生率比较, 差异无统计学意义 (χ^2 值分别为 0.674、0.002, $P > 0.05$)。

2.5 不良反应/并发症 两组患者均未发生严重不良反应/并发症。研究组部分患者皮下注射低分子肝素后出现淤斑与硬结, 热敷约 5 d 后消失。

3 讨论

我国胸腹腔肿瘤术后患者不明原因死亡发生率较高, 已成为临床外科手术的重点、难点。研究表明, PE 是导致胸腹腔肿瘤患者术后死亡主要原因之一, 且由于 PE 的临床症状缺乏特异性, 故易发生漏诊、误诊^[6]。欧洲一项大型调查研究发现, 约 34% 的胸腹腔肿瘤术后患者因出现 PE 而猝死, 其中约 59% 与 PE 诊断不明确有关^[7]。近年来, 随着临床医师对 PE 的重视及检查技术的提高, PE 检出率呈上升趋势。研究表明, 普外科腹部手术后未予以抗凝药物的患者 PE 发生率为 1%, 病死率为 31%^[8]。夏锡仪等^[9] 研究表明, 外科手术后未予以抗凝药物的患者 PE 发生率为 1.4%, 病死率为 42.9%。本研究中对照组患者 PE 发生率为 5.1%, 病死率为 70.0%。提示胸腹部肿瘤术后未予以低分子肝素的患者 PE 发生率、病死率均较高, 故胸腹部肿瘤术后早期预防 PE 具有重要临床意义。

D-二聚体是纤维蛋白在 XⅢ 因子作用下经纤溶酶水解产生的一种特异降解产物, 其来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块, 对诊断与治疗纤溶系统疾病具有重要意义。D-二聚体水平可反映机体凝血和纤溶系统的激活, 血栓形成时纤溶系统亢进, 纤维酶激活, 纤维蛋白溶解, 进而导致 D-二聚体水平升高。研究表明, D-二聚体水平诊断 PE 具有很高的灵敏度 (79% ~ 100%) 和特异度 (25% ~ 100%), 是目前临床监测 PE 的重要观察指标之一^[2]。导致 D-二聚体水平升高的影响因素较多, 如肿瘤、手术、妊娠、创伤、长期卧床等。马威武等^[10] 研究表明, PE 患者 D-二聚体水平明显升高。故胸腹部肿瘤术后检测 D-二聚体水平可早期发现 PE 并及时予以治疗。术后患者因手术损伤、组织因子促发机体外源性凝血途径而引起继发性高凝状态, 使机体产生大量血栓以达到自身修复目的, 但这种修复是无序的, 易产生过度激活; 同时胸腹腔肿瘤患者自身处于高凝状态, 更易诱发血栓形成, 引发 PE。本研究中研究组患者术后第 6 天 D-二聚体水平低于对照组, 提示胸腹部肿瘤术后早期应用低分子肝素可减少血栓形成, 降低 PE 发生率。

低分子肝素能快速抑制血栓形成, 具有生物利用度高、 $t_{1/2}$ 长、有利于减少出血量等优点, 其血药浓度为

普通肝素的 2~3 倍, 常规使用无需监测凝血功能, 且给药方便, 国内外指南均推荐使用低分子肝素预防血栓栓塞性疾病^[11]。LEIZOROVICZ 等^[12]采用随机对照试验 (RCT) 对 3 706 例患者进行研究, 使用低分子肝素后患者深静脉血栓 (DVT) 发生率低于安慰剂组, 未使用低分子肝素的普外科手术患者术后致死性 PE 发生率为 0.2%~0.9%。本研究中研究组患者 PE 发生率、病死率低于对照组, 提示胸腹部肿瘤术后早期应用低分子肝素可预防 PE 的发生。

基层医院采用低分子肝素预防 PE 时常存在较多顾虑, 且目前我国无相关指南。KUDERER 等^[13]进行的 Meta 分析结果显示, 低分子肝素可有效降低肿瘤患者 1 年期病死率 ($P=0.0003$), 大出血发生率低于华法林组 ($P<0.0001$), 且发生致命性大出血者较少。雷程等^[14]研究表明, 689 例食管癌患者性肿瘤切除术后并发症发生率为 19.9%, 其中胸膜腔积血占 0.4%, 出血发生率低。本研究中研究组 1 例食管癌患者术后第 2 天胃肠负压引流管出现鲜红色液体, 引流量约为 1 000 ml, 当时考虑可能与低分子肝素的使用有关, 后经临床证实为胃溃疡出血, 予以保护胃黏膜的药物治疗后未再出血。本研究中两组患者术后少量出血、大量出血发生间无差异, 提示临床应规范使用低分子肝素以预防胸腹部肿瘤术后 PE 的发生。研究表明, 癌症患者行手术治疗后延长低分子肝素给药时间可减少静脉血栓栓塞症的发生 ($P=0.02$)^[15]。本研究中低分子肝素给药时间为 5 d, 美国国家综合癌症网络 (NCCN) 推荐低分子肝素给药时间为 7~10 d^[11], 但目前我国低分子肝素给药时间尚无统一标准。

综上所述, 胸腹部肿瘤术后早期应用低分子肝素可降低患者 PE 发生率及病死率, 且不增加患者术后出血的发生风险, 值得临床推广应用。但本研究未对胸腹部肿瘤术后低分子肝素的给药时间进行探讨, 存在一定局限性, 有待进一步研究完善。

作者贡献: 林国钦负责进行实验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责; 卓秀萍负责试验实施、评估、资料收集; 林俊敏、吴黎敏进行质量控制及审核。

本文无利益冲突。

志谢: 福建省莆田学院附属医院康复科许凯声副主任医师、普外科一区林伟主任医师、陈金坤主任医师、邱仙土主治医师、郑龙志主治医师、黄少雄主治医师, 胸心外科谢金标主任医师、杨天宝主治医师、王武主治医师参与了本研究的开展与实施, 在此表示感谢。

参考文献

[1] DAHLBÄCK B, CARLSSON M, SVENSSON P J. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism

characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90 (3): 1004-1008.

- [2] BIEDKA M, ZIÓŁKOWSKA E, WINDORBSKA W. Acute pulmonary embolus in the course of cancer [J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2012, 16 (5): 388-393.
- [3] WOLFE T R, ALLEN T L. Syncope as an emergency department presentation of pulmonary embolism [J]. *Emerg Med*, 1998, 16 (1): 27-31.
- [4] 方义湖, 张可丽, 于海胜, 等. 202 例医疗纠纷的病理尸检的回顾分析 [J]. *浙江大学学报 (医学版)*, 2013, 42 (4): 456-460.
- [5] 熊长明, 郑亚国, 何建国, 等. 2014 版欧洲心脏病学会急性肺血栓栓塞症诊断治疗指南解读 [J]. *中国循环杂志*, 2014, 29 (11): 864-866.
- [6] 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 [J]. *中华危重病急救医学*, 2004, 16 (8): 464-467.
- [7] COHEN A T, AGNELLI G, ANDERSON F A, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality [J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98 (4): 756-764.
- [8] LEIZOROVICZ A; SMART Venography Study Steering Committee. Epidemiology of post-operative venous thromboembolism in Asian patients. Results of the SMART venography study [J]. *Haematologica*, 2007, 92 (9): 1194-1200.
- [9] 夏锡仪, 谭玉林, 孙亚伟, 等. 低分子肝素预防外科术后患者的肺栓塞 [J]. *中华危重病急救医学*, 2011, 23 (11): 661-664.
- [10] 马威武, 臧洪学, 刘强. 肺栓塞患者 D-二聚体水平分析 [J]. *科技风*, 2015, 28 (15): 10.
- [11] KHORANA A A. The NCCN Clinical Practice Guidelines on Venous Thromboembolic Disease: strategies for improving VTE prophylaxis in hospitalized cancer patients [J]. *Oncologist*, 2007, 12 (11): 1361-1370.
- [12] LEIZOROVICZ A, COHEN A T, TURPIE A G, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients [J]. *Circulation*, 2004, 110 (7): 874-879.
- [13] KUDERER N M, KHORANA A A, LYMAN G H, et al. A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment: impact on survival and bleeding complications [J]. *Cancer*, 2007, 110 (5): 1149-1161.
- [14] 雷程, 王海江, 尹东, 等. 689 例食管癌切除术后并发症情况分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2009, 36 (18): 1040-1043.
- [15] BERGQVIST D, AGNELLI G, COHEN A T, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346 (13): 975-980.

(收稿日期: 2016-08-06; 修回日期: 2016-11-15)

(本文编辑: 李洁晨)