

低分子肝素在中老年人腹部肿瘤围手术期的应用研究

高飞 李定刚 陶连元 徐青

【摘要】 目的 探讨小剂量低分子肝素(法安明)对腹部肿瘤围手术期患者凝血试验的变化及出血的影响。**方法** 90例行腹部肿瘤择期手术的患者随机分为两组,即法安明组45例,空白对照组45例。法安明组于术前2h、术后1h、术后第6天各给予法安明2500U一次。对照组未予以任何抗凝药物处理。所选参与者的年龄均在50岁以上。两组的年龄、性别、术前凝血酶原时间(PT)、肿瘤类型均具可比性。分别测定患者术前及术后血浆中的抗Xa活性,并记录患者术中及术后的出血情况。**结果** 法安明组术前2h、术后1h、术后第6天的抗Xa活性分别为0.023 IU/ml、0.225 IU/ml、0.271 IU/ml,术后抗Xa活性明显高于术前抗Xa活性(均 $P < 0.05$)。而对照组术前相应时间点的抗Xa活性分别为0.017 IU/ml、0.003 IU/ml、0.014 IU/ml,手术前后抗Xa活性均无明显差异($P > 0.05$)。两组之间术前抗Xa活性无明显差异($P > 0.05$)。法安明组术中弥漫性出血量明显高于对照组($P < 0.05$),术中和术后的外科出血量与对照组均无明显差异($P > 0.05$),但术后伤口出血量明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 小剂量的法安明(2500U)能明显增加抗Xa活性,从而达到预防腹部肿瘤术后深静脉血栓形成的目的,但术前给药能明显增加术中弥漫性出血以及术后伤口出血,不推荐术前预防性应用法安明。

【关键词】 腹部肿瘤; 肝素,低分子量; 手术期间

The application of Fragmin at the abdominal tumor perioperative care in the elderly GAO Fei, LI Ding-gang, TAO Lian-yuan, XU Qing. Department of General Surgery, Beijing Charity Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China

Corresponding author: XU Qing, Email: tsingcrrc@yahoo.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the change of the blood coagulation experiment and bleeding caused by low-dose Fragmin in the patient of abdominal tumor perioperative care. **Methods** In a randomized trial of 90 patients (45 patients were in the Fragmin group and 45 in the blank contrast group) undergoing elective abdominal tumor surgery. Fragmin was given in a dose of 2500 U two hours before surgery, the first day and 6th days after operation in the Fragmin group, and the blank group do not get any anticoagulant drugs. All patients were over 50 years old. Comparability between groups was found in age, sex, PT value before operation, type of tumor. The anti-Xa activity in human plasma was measured for all pre- and post-operative patients respectively. Intra- and post-operative bleedings were recorded. **Results** The anti-Xa activity of before operation, the first and the 6th hours postoperative day was 0.023 IU/ml, 0.225 IU/ml, 0.271 IU/ml respectively in the Fragmin group, and the postoperative were significantly higher than the before ($P < 0.05$). The anti-Xa activity of before operation, the first and the 6th hours postoperative day was 0.017 IU/ml, 0.003 IU/ml, 0.014 IU/ml respectively in the blank contrast group, and there was no significantly difference among them ($P > 0.05$). There was no significantly difference between the two groups on preoperative anti-Xa activity ($P > 0.05$). The amount of intra-operative disseminated bleeding in Fragmin group was significantly higher than that in the blank contrast group ($P < 0.05$). There was no difference between the two group on the amount of surgery bleeding and postoperative bleeding ($P > 0.05$) but the amount of postoperative wound bleeding was significantly higher than the contrast group ($P < 0.05$). **Conclusions** Low-dose Fragmin (2500 U) can enhance the anti-Xa activity, with the result that prevents abdominal tumor post-surgical deep vein thrombosis. But Fragmin given in before surgery can significantly enhance disseminated bleeding of intraoperative wound area and

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.14.020

作者单位: 100068 首都医科大学康复医学院 中国康复研究中心 北京博爱医院普外科(高飞、陶连元、徐青);北京海淀医院肿瘤科(李定刚)

通讯作者: 徐青, Email: tsingcrrc@yahoo.cn

postoperative wound bleeding, so Fragmin should not given in prophylaxis before surgery.

【Key words】 Abdominal neoplasms; Heparin, low-molecular-weight; Intraoperative period

美国胸科医师协会抗栓和溶栓治疗协会指出静脉血栓栓塞的风险主要包括:患者的年龄、手术的类型、恶性肿瘤或既往有静脉血栓栓塞病史等^[1-2],国内的一些研究也得出相似结论^[3-4]。本研究通过测定中老年人腹部肿瘤手术患者术前及术后血浆中的抗Xa活性,并记录患者术中及术后的出血情况,旨在评估小剂量低分子肝素(法安明)对腹部肿瘤围手术期患者凝血试验的变化及出血的影响,从而为法安明在中老年人腹部肿瘤围手术期的应用提供依据。

资料与方法

1. 一般资料:选择2000年2月至2008年7月来我院接受腹部肿瘤手术的患者90例,男36例,女54例,年龄52~76岁,平均60.4岁,其中结肠癌36例;胃癌30例;直肠癌24例。统计相关病例资料,包括Broca指数、危险因素、手术类型,并将90例行择期腹部肿瘤手术的患者随机分为两组,即法安明组45例,空白对照组45例,分组后具体情况见表1。法安明组分别于术前2h、术后1h、术后第6天给予一次法安明(法玛西亚普强公司,英国)皮下注射2500U,对照组未予以任何抗凝药物处理。

2. 实验室方法:给药后30min动脉取血,加入3.8%枸橼酸钠(按9:1比例),3000r/min离心10min,取血浆-20℃保藏,融化后测定抗Xa活性。血浆抗Xa活性测定应用生色底物法,用新鲜人血浆配制系列浓度的标准液,各取50μl,分别加入FXa 200μl,混匀。同样制备样品液。随后将混匀的溶液于37℃保

温1min,精确加入生色底物S-222(200μl),于37℃水浴中准确保温1min,保温结束立即加入2%的柠檬酸(200μl)混匀。于波长405nm测定吸收度(A)。根据所测得的标准曲线计算其样品的抗Xa活性。

3. 统计学分析:运用SPSS 13.0统计软件,定量比较以Student's t检验,定量结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位间距)形式显示, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结果

法安明组的术后抗Xa活性明显高于术前抗Xa活性(P 均 < 0.05)。对照组手术前后抗Xa活性均无明显差异($P > 0.05$)。法安明组与对照组术前抗Xa活性无明显差异($P > 0.05$)。法安明组术中弥漫性出血量明显高于对照组($P < 0.05$),而术中和术后外科出血量与对照组比较无明显差异($P > 0.05$),但其术后伤口出血量明显高于对照组($P < 0.05$),见表1。

讨论

腹部肿瘤术后静脉血栓的形成是一种多因素所致的疾病。19世纪中期Virchow首先指出血栓形成的原因包括:影响血流的因素、影响血液成分的因素、影响血管壁的因素,至今这个理论仍受到普遍的公认。美国胸科医师协会抗栓和溶栓治疗协会指出静脉血栓栓塞风险主要包括:患者的年龄、手术的类型、其他的危险因素包括恶性肿瘤或既往有静脉血栓栓塞病史等^[1-2]。国内的一些研究也得出相似结论^[3-4]。

表1 一般资料以及实验室检查

组别	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	肿瘤类型(例)			术前PT (s, $\bar{x} \pm s$)	术前2h抗Xa [IU/ml, 中位数 (四分位间距)]	术后1h抗Xa [IU/ml, 中位数 (四分位间距)]
			结肠癌	直肠癌	胃癌			
法安明组	16/29	59.1 ± 9.3	19	12	14	11.9 ± 0.9	0.023(0.030)	0.225(0.056)
对照组	20/25	61.1 ± 10.7	17	12	16	12.1 ± 1.0	0.017(0.035)	0.003(0.013)
<i>P</i> 值	>0.05	>0.05	>0.05			>0.05	>0.05	<0.05
组别	术后第6天抗Xa [IU/ml, 中位数 (四分位间距)]	术中弥漫性出血量 [ml, 中位数 (四分位间距)]	术中外科出血量 [ml, 中位数 (四分位间距)]	术后外科出血量 [ml, 中位数 (四分位间距)]	术后伤口出血量 [ml, 中位数 (四分位间距)]			
法安明组	0.271(0.134)	91.2(61.3)	232.5(124.1)	83.7(120.3)	17.8(14.6)			
对照组	0.014(0.033)	11.5(11.3)	302.0(108.6)	52.0(79.0)	1.9(5.7)			
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05			

肺动脉血栓栓塞(简称肺栓塞, pulmonary embolism, PE)的临床表现复杂,从无症状到猝死,程度变化很大,无特异,临床容易漏诊、误诊^[4]。深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)在发达国家的发病率约为0.1%,目前公认肺栓塞中80%~90%是由DVT引起^[5-6]。因此,加强对DVT的预防、早期诊断和治疗,对降低DVT和肺栓塞的发病率和病死率至关重要。目前低分子肝素的应用对于术后静脉血栓的防治起了很大的作用^[6],其中法安明(低分子肝素钠)的应用较为广泛,同时也增加了围手术期切口出血的隐患。

腹部肿瘤术后的患者是DVT的高危人群,尤其是老年人,老年人血液黏稠度高,高血压、高血脂、高血糖发病率高;加上术前禁食,肠道准备等使血液进一步黏稠,增加了血栓形成的机会。术中或术后下肢静脉穿刺损伤静脉壁,血管内皮损伤可激活外源性凝血系统,加上手术时间较长,极易导致下肢及盆腔深静脉血栓^[7-8]。

另外腹部肿瘤术后发生静脉血栓的高危因素主要表现在以下几个方面:(1)腹部解剖特点为手术后静脉血栓的形成创造了条件:腹部静脉密集,相互吻合成丛,血容量大;静脉管壁薄,无静脉瓣,无筋膜外鞘,血流缓慢,多条静脉丛彼此相通。另外麻醉时静脉壁平滑肌松弛使内皮细胞易受牵拉暴露胶原,加上术中及术后盆腔静脉回流障碍,导致静脉血栓栓塞率增高^[8-9]。(2)肿瘤因素:肿瘤浸润连同周围组织压迫血管使血流缓慢;恶性肿瘤释放凝血酶样物质,增加了血液凝血因子的活性及血小板的黏附性和聚集性;肿瘤细胞本身还可以表达和分泌一些与纤溶抑制相关的蛋白,使血液处于高凝状态,容易导致血栓形成^[10]。(3)麻醉的类型和持续时间^[11]。腹部肿瘤患者手术常采用硬膜外麻醉或全身麻醉,硬膜外麻醉可使其麻醉平面以下静脉血管扩张,血流速度减慢,增加了下肢静脉血栓形成的风险;有研究表明,全身麻醉的患者下肢血流显著减少,凝血因子等的激活显著高于硬膜外麻醉者,因此发生血栓的风险高于脊髓或硬膜外麻醉者。另外,麻醉时间超过3.5 h,也是术后发生DVT和肺栓塞的一个危险因素。(4)输血、止血:对贫血和术中出血较多的肿瘤患者常需输入库存血,库存血所含的细胞碎片较多,黏度较高,有利于血栓形成^[12]。术后输血尤其是输新鲜冰冻血浆会增加DVT和肺栓塞的发病风险^[12]。手术创面出血可激活全身及局部凝血系统,术后止血剂的应用也是导致血栓形成的一个因素^[13]。本研究发现应用小剂量的法安明(2500 U)能明显增加抗Xa活性,从而达到预防腹部肿瘤术后DVT的目的。另外有研究表明法安明可抑制肿瘤生长,而且通过抑

制肿瘤新生血管形成,减少癌细胞血液转移的发生^[14-15]。

虽然目前法安明的应用对于术后静脉血栓的防治起了很大的作用,在临床上得到了较为广泛的应用,但也增加了围手术期切口出血的隐患。其主要风险为可能增加出血的发生率,本研究发现术前给药能明显增加术中弥漫性出血以及术后伤口出血,故术前预防性应用法安明应该严格掌握适应证,不推荐术前使用,手术后使用可能有更高的安全性。

法安明已经在临床上对有血栓的患者应用较为广泛,本研究通过测定患者术前及术后血浆中的抗Xa活性,记录患者术中及术后的出血情况,进一步肯定了法安明在老年人腹部肿瘤围手术期预防静脉血栓的应用价值,为法安明在中老年人腹部肿瘤围手术期的应用提供依据。有关法安明使用的时机、剂量、维持时间等还有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 胡大一,孙艺红.美国胸科医师协会抗栓和溶栓治疗指南简介(1).中国医药导刊,2005,7:62-66.
- [2] Mai C, Hunt D. Upper-extremity deep venous thrombosis: a review. Am J Med, 2011, 124:402-407.
- [3] 谢玮,廖小花,何倩云,等.静脉血栓栓塞症343例临床分析.血栓与止血学,2009,15:249-251.
- [4] 葛长青,韩冰,张宏光,等.下肢深静脉-下腔静脉远心端血栓形成治疗的临床研究[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2012,5:2780-2782.
- [5] 王刚玉,林雨丽,马建华.肺动脉血栓栓塞的治疗进展.临床和实验医学杂志,2009,8:139-141.
- [6] André C, de Freitas GR, Fukujima MM. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke: a systematic review of published articles. Eur J Neurol, 2007, 14:21-32.
- [7] 王新平,张淑丽,邵兴芬.腹部手术后下肢深静脉血栓形成的护理.中华医学研究杂志,2007,7:306.
- [8] Lenicek Krleza J, Jakovljevic G, Bronic A, et al. Contraception-related deep venous thrombosis and pulmonary embolism in a 17-Year-old girl heterozygous for factor V leiden, prothrombin G20210A mutation, MTHFR C677T and homozygous for PAI-1 mutation: report of a family with multiple genetic risk factors and review of the literature. Pathophysiol Haemost Thromb, 2010, 37:24-29.
- [9] 吴庆华.盆腔和腹部手术后抗凝药物的应用.中华外科杂志,2006,44:1297-1299.
- [10] 林莉,徐建明,王岩,等.恶性肿瘤合并静脉血栓形成35例临床研究.临床肿瘤学杂志,2010,15:153-156.
- [11] 杨建军,陈永祥,邹永艳.老年人上腹部手术不同麻醉下血浆内皮素、血栓素变化的观察.中国老年学杂志,2007,27:362-364.
- [12] 李艳萍,王旭东,彭书峻,等.异体与术中回收式自体输血对凝血功能影响的比较.中华麻醉学杂志,2003,23:650.
- [13] Wang ZY. Recent advances on thrombosis and haemostasis in Asian Pacific region: report of the Fourth Asian Pacific Congress on Thrombosis and Haemostasis. Chin Med J (Engl), 2006, 119:2022-2024.
- [14] Griffiths GO, Burns S, Noble SI, et al. FRAGMENT: a randomised phase III clinical trial investigating the effect of fragmin added to standard therapy in patients with lung cancer. BMC Cancer, 2009, 9:355.

- [15] Jones PH, Christodoulos K, Dobbs N, et al. Combination antiangiogenesis therapy with marimastat, captopril and fragmin in patients with advanced cancer. *Br J Cancer*, 2004, 91:30-36.

(收稿日期:2012-01-31)

(本文编辑:马超)

高飞,李定刚,陶连元,等.低分子肝素在中老年人腹部肿瘤围手术期的应用研究[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(14):3891-3894.

