

· 临床研究 ·

低分子肝素对胸部肿瘤术后血栓性疾病预防作用的研究

段林灿, 钱可宝, 巫正伟[△]

(昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院胸外科, 昆明 650118)

摘要:目的 研究预防性应用低分子肝素对胸部肿瘤手术后血栓性疾病的预防作用。方法 将该院收治的食管癌、肺癌、贲门癌患者 184 例随机分为研究组和对照组, 每组 92 例, 两组患者均进行肿瘤切除治疗, 研究组于术后第 1 天起皮下注射低分子肝素钠 4 000~6 000 IU, 每天 1 次, 应用 5 d, 比较两组患者手术前、手术后第 1 天, 手术后第 5 天血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体(D-D)及纤维蛋白原(Fib)变化。观察两组术后胸腔积液量及血栓性疾病的发生率。**结果** 手术前两组患者 PT 明显缩短、D-D、Fib 均明显高于正常范围($P<0.05$), 术后第 1 天, 两组患者 PT 明显缩短, D-D、Fib 较术前明显升高($P<0.05$)。术后第 5 天, 研究组 PT 较术前和术后第 1 天明显延长、D-D、Fib 明显降低, 研究组上述指标恢复至正常范围; 对照组仍较正常范围明显缩短, D-D、Fib 均明显高于正常范围, 研究组上述指标与对照组相比, 差异有统计学意义($P<0.05$)。手术后两组患者胸腔积液量比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 研究组血栓性疾病发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 胸部肿瘤患者术前血液处于高凝状态, 手术后易出现血栓性疾病, 预防性给予低分子肝素治疗可以降低血栓性疾病的发生率。

关键词: 肝素, 低分子量; 胸部肿瘤; 血栓性疾病

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.10.015

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)10-1119-03

A study of the prevention effect of low molecular weight heparin on thrombotic diseases after chest tumor surgery

Duan Lincan, Qian Kebao, Wu Zhengwei[△]

(Department of Thoracic Surgery, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Cancer Hospital, Kunming, Yunnan 650118, China)

Abstract: **Objective** To study the prevention effect of low molecular weight heparin on thrombotic diseases after chest tumor surgery. **Methods** 184 cases of esophageal cancer, lung cancer, cardiac cancer patients were randomly divided into study group and control group ($n=92$), patients in both groups were given thoracic tumor resection; the study group was given from 1 d subcutaneous low molecular weight heparin 4 000~6 000 IU for daily application of 5 days; then compare the platelet count (PLT), prothrombin time (PT), activated changes in the partial thromboplastin time (APTT), D dimer (D-D) and fibrinogen (Fib) of the patients in each group before, after surgery, the first day and fifth day. Observe the incidence rate of amount of pleural fluid and thrombotic diseases after the surgery. **Results** Before surgery the PT was shorter than the normal range, and D-D, Fib were higher than normal range ($P<0.05$); on the first day after surgery, the PT were significantly shorten, the D-D and Fib were increased than that before the surgery ($P<0.05$); on the fifth day after the surgery, the PT of the study group extended compared with before and the first day after the surgery while D-D and Fib decreased significantly, and all the indexes above of study group returned to normal range; in the control group it was still shorten than normal range, D-D and Fib were higher than normal range; the differences between study group and control group were statistically significant ($P<0.05$). There were no differences between two groups in the amount of pleural fluid; the incidence rates of thrombotic diseases of study group were lower than that of control group ($P<0.05$). **Conclusion** Chest tumor patients suffer great risk of thrombotic diseases after the surgery as the blood was in a hypercoagulable state before the surgery; use the low molecular weight heparin prophylactically can reduce the incidence of thrombotic disease.

Key words: heparin low-molecular-weight; thoracic neoplasms; thrombotic diseases

肺癌、食管癌和贲门癌是威胁中国人民健康的常见恶性肿瘤, 近年来发病率呈上升趋势。目前, 对于肺癌、食管癌和贲门癌早期发现并给以手术切除治疗仍是治疗的主要方法^[1]。但由于患者存在较多的危险因素, 术后卧床期间易发生血栓性疾病。近年来研究发现肿瘤细胞具有促凝活性, 肿瘤细胞及其产物可以与宿主细胞相互作用, 引起机体血栓形成^[2]。而预防性给予抗凝治疗对于血栓性疾病的预防起到重要的作用。本科

应用低分子肝素钠预防开胸手术术后血栓性疾病起到了较为满意的效果, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 1 月至 2011 年 12 月本院收治并接受开胸手术治疗的肺癌、食管癌、贲门癌患者 184 例, 所有患者术前无血栓性疾病, 经评价认为病灶可以手术切除。并排除严重心、肝、肾等疾病, 以及有出血倾向和术前 1 个月服用抗

表 1 两组患者手术前后凝血功能指标变化($\bar{x}\pm s$)

组别	手术前	术后第 1 天	术后第 2 天	术后第 3 天	术后第 4 天	术后第 5 天
研究组($n=92$)						
PLT($\times 10^9/L$)	242.6 \pm 92.2	248.2 \pm 75.3	243.5 \pm 82.2	237.2 \pm 78.6	232.6 \pm 75.2	228.8 \pm 73.1
PT(s)	7.8 \pm 0.9	6.8 \pm 1.2*	6.5 \pm 1.1* Δ	7.0 \pm 1.2* Δ	9.2 \pm 1.1** $\Delta\Delta$	11.9 \pm 1.0** $\Delta\Delta$
APTT(s)	35.2 \pm 5.7	33.8 \pm 6.8	33.2 \pm 6.5	35.6 \pm 6.2	36.5 \pm 6.0	37.8 \pm 5.7
D-D(ng/mL)	732.8 \pm 88.4	2 515.3 \pm 1 030.6** Δ	2 589.6 \pm 1 123.1** Δ	1 037.7 \pm 523.2** $\Delta\Delta$	823.3 \pm 271.2 Δ	624.9 \pm 104.2 $\Delta\Delta$
Fib(g/L)	5.5 \pm 1.2	5.8 \pm 1.2	5.8 \pm 1.3 Δ	5.2 \pm 1.3 Δ	4.8 \pm 1.1 Δ	4.4 \pm 1.0* Δ
对照组($n=92$)						
PLT($\times 10^9/L$)	236.8 \pm 81.6	252.9 \pm 74.5	248.4 \pm 72.3	245.3 \pm 75.5	243.5 \pm 74.8	242.6 \pm 75.5
PT(s)	7.6 \pm 0.8	6.4 \pm 1.2*	5.8 \pm 1.1**	6.2 \pm 1.2*	6.4 \pm 1.2*	6.8 \pm 1.4*
APTT(s)	35.6 \pm 5.0	34.4 \pm 5.1	32.2 \pm 5.5	35.0 \pm 5.8	36.2 \pm 5.8	37.6 \pm 5.7
D-D(ng/mL)	735.2 \pm 70.3	2 873.8 \pm 1 138.6**	2 957.9 \pm 1 207.8**	2 238.7 \pm 1 032.6**	1 482.8 \pm 1 024.6**	1 245.0 \pm 983.8**
Fib(g/L)	5.7 \pm 1.1	5.9 \pm 1.2	6.2 \pm 1.3*	6.5 \pm 1.5*	6.4 \pm 1.2*	6.3 \pm 3.3*

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, 与手术前比较; Δ : $P < 0.05$, $\Delta\Delta$: $P < 0.01$, 与对照组比较。

凝药物的患者。184 例患者按手术先后顺序随机分为研究组和对照组。研究组 92 例, 其中男 48 例, 女 44 例, 年龄 50~80 岁, 平均(67.4 \pm 7.3)岁, 平均体质量(67.8 \pm 5.2)kg; 肺癌 48 例, 食管癌 36 例, 贲门癌 8 例。对照组 92 例, 其中男 49 例, 女 43 例, 年龄 50~80 岁, 平均(68.2 \pm 7.5)岁, 平均体质量(68.2 \pm 5.5)kg; 其中肺癌 46 例, 食管癌 37 例, 贲门癌 9 例。

1.2 方法 两组患者均实施开胸肿瘤切除治疗, 术后常规置管引流, 并记录引流的胸腔积液量, 研究组于术后第 1 天起皮下注射低分子肝素钠 4 000~6 000 IU, 每天 1 次, 应用 5 d, 术前及术后第 1 天至术后第 5 天应用全自动凝血仪测定患者血小板(PLT), 正常值(100~300) $\times 10^9/L$; 凝血酶原时间(PT), 正常值 9~12 s; 活化部分凝血活酶时间(APTT), 正常值 28~41 s; D-二聚体(D-D), 正常值 < 500 ng/mL; 纤维蛋白原(Fib), 正常值 2.00~4.40 g/L。观察两组术后血栓性疾病的发生率。如患者出现血栓性疾病的症状行 CT 或 B 超检查, 并给予相应处理。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组均数比较用 t 检验和单因素方差分析, 率的比较应用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者手术前后凝血功能指标变化 手术前两组患者 PT 明显缩短, D-D、Fib 均明显高于正常范围($P < 0.05$), 术后第 1 天, 两组患者 PT 明显缩短, D-D、Fib 较术前明显升高($P < 0.05$)。研究组术后第 2 天 PT 最低, D-D、Fib 最高, 术后第 5 天, 研究组 PT 较术前和术后第 1 天明显延长, D-D、Fib 明显降低, 研究组上述指标恢复至正常范围; 对照组 PT 术后第 2 天降至最低, D-D 最高, Fib 在术后第 3 天升至最高, 术后第 5 天仍较正常范围明显缩短, D-D、Fib 均明显高于正常范围, 研究组上述指标与对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者手术后胸腔积液量比较 手术后研究组平均胸腔积液量为(842.5 \pm 124.6)mL, 对照组平均胸腔积液量为(828.5 \pm 117.6)mL, 两组患者胸腔积液量比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者手术后胸腔积液量比较

组别	n	< 500 mL	500~1 000 mL	$> 1 000$ mL	平均胸腔积液量 ($\bar{x}\pm s$, mL)
研究组	92	19	48	25	842.5 \pm 124.6
对照组	92	20	49	23	828.5 \pm 117.6

2.3 两组患者术后血栓性疾病发生率 研究组无血栓性疾病发生, 对照组脑梗死 1 例, 肺栓塞 2 例, 下肢静脉栓塞 2 例, 血栓性疾病发生率为 5.4%, 研究组血栓性疾病发生率明显低于对照组($P < 0.05$)。

3 讨 论

血栓性疾病是胸部肿瘤开胸手术常见的术后并发症, 其发病机制较为复杂。一方面, 肺癌、食管癌和贲门癌患者多为 50 岁以上的中老年患者, 血液多呈高凝状态, 甚至有些患者伴有高血压、动脉粥样硬化、糖尿病等慢性疾病, 手术后卧床时间较长, 易发生下肢深静脉血栓、肺栓塞、脑梗死等并发症。另一方面, 手术本身对患者创伤较大, 患者术后大多存在纤溶凝血系统亢进^[3]。同时近年来研究发现, 恶性肿瘤患者体内肿瘤细胞及其产物与宿主细胞相互作用可以引起患者体积防御性血栓形成, 手术后凝血系统激活, 易发生血栓性疾病。因此如何有效的预防肿瘤患者血栓形成成为临床工作者关注的焦点之一。低分子肝素是临床上常用的抗凝血药物, 在临床上应用广泛, 可以用于预防手术后血栓栓塞性疾病, 但对肿瘤术后血栓性疾病报道较少。Altinbas 等^[4]对 84 例小细胞肺癌患者进行的随机试验发现, 标准化疗联合低分子肝素连续应用 18 周可以有效预防化疗中血栓性疾病并可改善患者整体生存情况。国内宋清荣等^[5]报道应用低分子肝素预防肺癌患者术后肺栓塞取得了较好的效果。但目前对低分子肝素预防食管癌、肺癌、贲门癌的报道较少。

从本研究结果可以看出, 两组胸部肿瘤患者术前 PT 明显缩短, D-D 及 Fib 升高, PLT、PT、APTT、D-D 及 Fib 是反映机体凝血功能的常用指标^[6-7]。PT 主要反映外源凝血系统各凝血因子的含量与活性^[8]。说明患者血液存在高凝状态, 同时存

在纤溶系统亢进。当患者开胸手术后,机体遭受创伤,机体启动应激反应,血管内皮细胞和炎症细胞释放大量的组织因子,启动外源性凝血途径,凝血速度加快,PT 缩短。Fib 和 D-D 是反应机体凝血状态和纤溶状态的特异性指标。Fib 由肝脏合成,是纤维蛋白血栓形成的前体,激活后可以转变为纤维蛋白多聚体,并与血小板膜表面的糖蛋白结合介导血小板活化^[9]。而 D-D 是纤维蛋白在纤溶作用下产生的特异性分子,当机体内有继发性纤溶或血栓形成时可以特异性地升高^[10]。

本研究对两组患者手术前、手术后第 1 天及手术后第 5 天 PLT、PT、APTT、D-D 及 Fib 进行了检测分析。从两组患者凝血指标变化上看,手术前两组患者 PT 明显缩短、D-D、Fib 均明显高于正常范围;术后两组患者 PT 明显缩短,D-D、Fib 较术前明显升高,研究组术后第 2 天 PT 最低,D-D、Fib 最高,术后第 5 天,研究组 PT 较术前和术后第 1 天明显延长、D-D、Fib 明显降低,研究组上述指标恢复至正常范围;对照组 PT 术后第 2 天降至最低,D-D 最高,Fib 在术后第 3 天升至最高,术后第 5 天仍较正常范围明显缩短,D-D、Fib 均明显高于正常范围,证实低分子肝素的应用对患者纤溶凝血功能有一定作用。

本研究还对两组患者术后胸腔积液量和血栓性疾病发生情况进行了比较,结果手术后两组患者胸腔积液量均呈正态分布,且两组患者胸腔积液量比较差异无统计学意义($P > 0.05$),说明低分子肝素的应用在纠正患者纤溶凝血系统亢进的情况下并不增加患者术后的胸腔积液量。而术后研究组患者未发生血栓性疾病,对照组患者脑梗死 1 例,肺栓塞 2 例,下肢静脉栓塞 2 例,血栓性疾病发生率为 5.4%,研究组血栓性疾病发生率明显低于对照组。证实了低分子肝素的应用对于患者血栓性疾病有很好的预防作用。

综上所述,胸部肿瘤患者开胸手术血液处于高凝状态,预防性给予低分子肝素治疗可以降低血栓性疾病的发生率。

参考文献:

[1] 贾征,张立国,李军. 低分子肝素在开胸术后预防下肢深

(上接第 1118 页)

- [3] 曾满萍. 晚期肿瘤患者的营养支持治疗[J]. 中国肿瘤临床与康复,2008,15(5):472-473.
- [4] Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss[J]. *Lancet Oncol*,2005,6(5):334-343.
- [5] 杨振淮,李关宁. 胃肠道恶性肿瘤患者围手术期肠内营养支持的疗效分析[J]. 实用全科医学,2008,6(5):483-484.
- [6] Von M, Eyenfeldt M. Cancer associated malnutrition an introduction [J]. *Eur J Oncol Nurs*,2005,9(Suppl 2):35-38.
- [7] 蒋朱明,陈伟,江华,等. 住院患者营养风险筛查指南[J]. 中国临床营养杂志,2007,15(1):13-14.
- [8] 陈春明. 中国成人体质指数分类的推荐意见简介[J]. 中华预防医学杂志,2001,35(5):349-350.
- [9] Barber MD, Ross JA, Fearon KC. Disordered metabolic response with cancer and its management[J]. *World J Surg*,2000,24(6):681-689.

静脉血栓形成中的应用[J]. 中国医药指南,2010,8(1):109-110.

- [2] 徐澄澄,付向宁. 低分子肝素干预对普胸外科患者术后凝血功能的影响[J]. 华中科技大学学报:医学版,2010,39(4):536-537.
- [3] 王仲,周新伏,罗自勉,等. 低分子肝素钠对晚期肺癌的治疗价值[J]. 现代肿瘤医学,2012,20(3):517-519.
- [4] Ahinbas M, Coskun HS, Er O, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer[J]. *J Thromb Haemost*,2004,2(8):1266-1271.
- [5] 宋清荣,周福有,王中,等. 低分子量肝素预防胸部肿瘤开胸术后血栓性疾病的临床研究[J]. 中国肿瘤临床与康复,2007,14(1):40-42.
- [6] 陈晓. 心脏体外循环手术中肝素抵抗的常见原因及处理措施[J]. 中国实用医刊,2011,38(22):93-94.
- [7] 叶蕾,张荣华. 小剂量尿激酶加序贯抗凝治疗次大面积肺栓塞 25 例疗效评价[J]. 重庆医学,2010,39(7):863-864.
- [8] 赵化荣,王玉婷,胡尔西旦·尼亚孜,等. 不同抗肿瘤疗法对患者凝血指标的影响及临床意义[J]. 中国全科医学,2012,15(6):615-617.
- [9] 徐梅华,蔡克银. 同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白、纤维蛋白原与 2 型糖尿病大血管病变的相关性研究[J]. 医学临床研究,2012,29(3):468-470.
- [10] 张熊. 血浆凝血因子 VIII 和 D-二聚体测定对重症肝炎时并发 DIC 的鉴别意义[J]. 浙江临床医学,2012,14(3):302-303.

(收稿日期:2012-10-08 修回日期:2012-12-22)

- [10] 张洁清,李力. 营养支持与妇科恶性肿瘤患者的生存质量[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2008,24(7):512-514.
- [11] 朱步东,翁洁,张金芳. 恶性肿瘤患者营养状况的评价[J]. 中国肿瘤临床和康复,2002,9(1):106-108.
- [12] 杨炯,毕建威. 消化道肿瘤患者围手术期营养支持[J]. 肠外与肠内营养,2006,13(3):184-187.
- [13] 梁晓坤,揭彬,蒋朱明. 营养风险理念解读[J]. 中国临床营养杂志,2007,15(3):167-170.
- [14] 陈伟,蒋朱明,张咏梅,等. 欧洲营养不良风险调查方法在中国住院患者的临床可行性研究[J]. 中国临床营养杂志,2005,13(3):137-141.
- [15] Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional risk screening(NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials[J]. *Clin Nutr*,2003,22(3):321-336.

(收稿日期:2012-10-11 修回日期:2012-12-29)