

# 低分子肝素钙在肝硬化门静脉高压症术后血栓形成早期的预防作用

郑伟, 张智勇, 常虎林, 海军, 杜立学

作者单位: 710068 西安, 陕西省人民医院肝胆外科

通信作者: 杜立学, E-mail: zhouj7900@163.com

**【摘要】** 目的 探讨低分子肝素钙在肝硬化门静脉高压症术后血栓形成早期的预防作用。方法 收集 2014 年 5 月—2015 年 5 月陕西省人民医院肝胆外科诊治的门静脉高压症患者 80 例, 按照随机数字表法分为观察组(40 例)和对照组(40 例)。2 组患者术后均进行常规的抗感染和保肝治疗, 在此基础上观察组在手术结束 1 d 后加用低分子肝素钙进行治疗。观察 2 组患者治疗前后血小板计数、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)变化情况, 治疗后门静脉血流量变化情况, 比较住院期间以及治疗后 2 个月门静脉血栓发生率以及不良反应发生率。结果 与治疗前比较, 治疗后 2 组患者血小板计数均升高( $P < 0.05$ ), PT、APTT 水平未发生明显变化( $P > 0.05$ ), 观察组门静脉主干流量和脾静脉流量均大于对照组[(1 121.1 ± 314.2) ml/min vs. (994.3 ± 231.8) ml/min, (281.1 ± 73.2) ml/min vs. (127.4 ± 36.8) ml/min], 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组在住院期间以及治疗后 2 个月门静脉血栓发生率均低于对照组[5.00% (2/40) vs. 25.00% (10/40), 7.50% (3/40) vs. 35.00% (14/50),  $P < 0.05$ ]。结论 肝硬化门静脉高压症术后应用低分子肝素钙可以对血栓的形成进行有效的预防, 值得在临床上应用推广。

**【关键词】** 低分子肝素钙; 肝硬化; 门静脉高压症; 血栓形成

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2016.06.013

**The preventive effect of low molecular weight heparin calcium in the postoperative early thrombosis of cirrhosis and portal hypertension** ZHENG Wei, ZHANG Zhiyong, CHANG Hulin, HAI Jun, DU Lixue. Department of Hepatobiliary Surgery, Shanxi Province People's Hospital, Xi'an 710068, China

Corresponding author: DU Lixue, E-mail: zhouj7900@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the preventive effect of low molecular weight heparin calcium in the postoperative early thrombosis of cirrhosis and portal hypertension. **Methods** Eighty cases of patients with portal hypertension treated in the Department of Hepatobiliary Surgery of Shanxi People's Hospital from May 2014 to May 2015, were divided into the observation group(40 cases) and the control group(40 cases) randomly. Patients in two groups were all treated with conventional anti-infection and liver treatment after operation, and on this basis the observation group patients were treated with low molecular heparin calcium from 1 day after the end of the surgery. Platelet count, PT, APTT changes before and after treatment and portal vein blood flow changes after treatment of the two groups were observed. The portal vein thrombosis incidence and the incidence of adverse of the two groups during hospitalization and two months after treatment were compared. **Results** Compared with before treatment, the platelet counts of the two groups were increased ( $P < 0.05$ ) after treatment, and the levels of APTT and PT in the two groups were not significantly changed after treatment ( $P > 0.05$ ), the main flow rate of portal vein and splenic vein in observation group were both higher than those in the control group[(1 121.1 ± 314.2) ml/min vs. (994.3 ± 231.8) ml/min, (281.1 ± 73.2) ml/min vs. (127.4 ± 36.8) ml/min], the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ); The portal vein thrombosis incidences during hospitalization and two months after the treatment in the observation group were both lower than the control group[5.00% (2/40) vs. 25.00% (10/40), 7.50% (3/40) vs. 35.00% (14/50),  $P < 0.05$ ], there was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The application of low molecular weight heparin calcium in the postoperative of cirrhosis and portal hypertension can effectively prevent thrombosis, and it is worthy of clinical application.

**【Keywords】** Low molecular weight heparin calcium; Cirrhosis; Portal vein hypertension; Thrombosis

肝硬化在临床上属于一种常见的慢性肝病,由于一种或者多种原因造成肝脏损害<sup>[1]</sup>。随着人们生活水平的不断提高,其中病毒性肝炎肝硬化情况也呈现日渐升高的水平。对于此类患者临床上主要采用脾切除术、脾切除术联合贲门周围血管离断术以及脾切除术加分流术进行治疗<sup>[2-3]</sup>。但是患者在进行脾切除术后,体内血小板水平会逐渐升高、引起纤维蛋白的增加,血液动力学亦会受到影响,由此可能引发患者术后出血、静脉血栓形成,导致肠缺血性坏死的严重结果。因此,在肝硬化患者术后预防血栓的形成在临床上有极其重要的意义<sup>[4]</sup>。为此,我们在肝硬化门静脉高压症患者进行手术后予以低分子肝素钙,效果良好,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2014 年 5 月—2015 年 5 月陕西省人民医院肝胆外科诊治门静脉高压症患者 80 例,纳入标准<sup>[5]</sup>:(1)经彩色多普勒超声检查确诊为门静脉系统无血栓形成;(2)有不同程度的肝硬变和脾肿大;(3)中度或重度食管胃底静脉曲张。排除标准:(1)对药物耐受性差;(2)不能进行随访;(3)妊娠期患者。按照随机数字表法分为观察组和对照组各 40 例。观察组:男 26 例,女 14 例,年龄 34~68(50.2±3.2)岁;病程 2~18(9.3±1.1)年;其中乙型肝炎后肝硬变 21 例,丙型肝炎后肝硬变 12 例,酒精性肝硬变 7 例;肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 29 例,B 级 11 例。对照组:男 25 例,女 15 例,年龄 33~60(50.3±3.2)岁;病程 2~19(9.3±1.1)年;乙型肝炎后肝硬变 20 例,丙型肝炎后肝硬变 14 例,酒精性肝硬变 6 例;肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 7 例,B 级 13 例。2 组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究均已通过我院伦理委员会批准进行,患者已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 2 组患者根据病情选择不同的手术方式进行治疗,在手术后均进行常规抗感染和保肝治疗,不使用止血药物,在手术结束后当天使用低分子右旋糖酐(规格 250 ml:15 g,批号 20140425,山东鲁抗辰欣药业有限公司)500 ml 静脉滴注,1 次/d;观察组在手术结束 1 d 后在此基础上加用低分子肝素钙(规格

0.4 ml,批号 20140415,河北常山生化药业股份有限公司)0.3 ml 皮下注射,每隔 12 h 1 次,连续用药 2 周。

1.3 观察指标 (1)对患者治疗前后的血小板计数、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)进行监测。(2)在治疗 2 周后,使用 Philips iE33 彩色多普勒超声仪对患者的门静脉主干流量和脾静脉流量进行检测,患者需空腹 12 h,采取仰卧位,多普勒超声探头和血管长轴形成 <60 度的角,测定门静脉、脾静脉的直径、最大血流速度和血流的方向,同时对血流量进行计算。(3)在治疗后通过彩色多普勒超声或者 CT 对患者是否有血栓形成进行检查,并且对患者进行 2 个月随访,观察出院后血栓形成情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件包进行统计处理。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料的比较采用秩和检验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血小板计数变化 与治疗前比较,治疗后 2 组患者血小板计数均呈升高,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后血小板计数变化比较 ( $\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$ )

组别	例数	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值
对照组	40	46.0±12.1	239.2±42.3	27.780	0.000
观察组	40	45.6±12.2	231.7±43.3	26.166	0.000
$t$ 值		0.162	0.787		
$P$ 值		0.872	0.434		

2.2 凝血功能比较 与治疗前比较,2 组患者治疗后 PT、APTT 水平均未发生明显变化,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

2.3 门静脉血流量比较 治疗前 2 组门静脉主干流量及脾静脉流量比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,观察组门静脉主干流量和脾静脉流量均大于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 2 组患者治疗前后凝血功能比较 ( $\bar{x} \pm s, s$ )

组别	例数	PT		$t$ 值	$P$ 值	APTT		$t$ 值	$P$ 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	40	12.3±2.5	13.5±2.8	2.060	0.043	36.9±6.2	37.1±5.7	0.136	0.892
观察组	40	12.3±2.5	13.0±2.6	1.247	0.216	37.2±5.8	36.9±5.8	0.254	0.800
$t$ 值		0.108	0.746			0.195	0.195		
$P$ 值		0.915	0.458			0.846	0.846		

表 3 2 组患者治疗前后门静脉血流量比较 (  $\bar{x} \pm s$ , ml/min)

组别	例数	门静脉主干		t 值	P 值	脾静脉		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	40	775.6 ± 107.8	994.3 ± 231.8	5.410	0.000	96.5 ± 23.9	127.4 ± 36.8	4.443	0.000
观察组	40	781.3 ± 104.6	1 121.1 ± 314.2	6.490	0.000	94.1 ± 24.6	281.1 ± 73.2	15.306	0.000
t 值		0.237	2.054			0.442	11.862		
P 值		0.813	0.043			0.660	0.000		

2.4 门静脉血栓发生率比较 观察组在住院期间以及治疗后 2 个月门静脉血栓发生率均低于对照组,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 2 组患者门静脉血栓发生率比较 [例(%)]

组别	例数	住院期间	治疗后 2 个月后
对照组	40	10(25.00)	14(35.00)
观察组	40	2(5.00)	3(7.50)
$\chi^2$ 值		6.275	9.038
P 值		0.012	0.003

2.5 不良反应发生率比较 观察组有 1 例患者在注射部位有皮肤瘀斑情况发生,1 例患者出现注射部位出血,但在停药后症状均得到缓解;对照组患者无不良反应发生,2 组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

门静脉血栓是肝硬化门静脉高压症术后一种常见的并发症,患者如果不能进行及时有效的治疗,很容易造成十分严重的不良后果。有大量研究显示,患者一旦形成血栓,则会减少肝脏的血液灌注,使得肝脏功能受到进一步的损害,严重的还可能导致肝功能衰竭,门静脉血流回流受到阻碍时,会升高门静脉系统的压力,出现难治性腹水,若情况严重还会出现食管胃底静脉曲张发生破裂出血,并且门静脉血栓还会导致小肠出现淤血性坏死的情况,有着极高的病死率<sup>[6-7]</sup>。以往在临床上对此类患者手术后所使用的抗凝、祛聚药物主要包括阿司匹林、华法林以及肝素等<sup>[8-9]</sup>。但是由于肝硬化患者凝血机制有不同程度的损伤,患者术后或许会出现不同的创面出血以及消化道出血的情况,若早期应用药物可能会形成大出血的风险。一般临床上是对此类患者术后血小板水平的监测,其水平升高到一定程度时才会使用此类药物,但由于使用的时间较晚,导致了起效慢、作用时间长等<sup>[10-11]</sup>。低分子肝素钙属于一种抗凝药物,广泛应用于预防和治理血栓栓塞性疾病之中,患者通过皮下注射,药物起效快,并且可以持续发挥其抗凝作用,患者可以进行长时间的连续使用<sup>[12-13]</sup>。并且低分子肝素钙的使用方式十分方便,使用过程中不需要对凝血指标进行检测,不会造成较多的出血情况<sup>[14-16]</sup>。其作用机制是对凝血因子 Xa 的活

性进行抑制,在初始的凝血过程中,低分子肝素钙发挥着十分重要的作用,并且可以对血管内皮细胞中所释放的纤溶酶原活化剂进行刺激,以此促进纤溶系统的活性。此次我们在肝硬化门静脉高压症患者术后应用了低分子肝素钙,用以预防血栓形成。

门静脉血栓的形成原因主要包括以下几个方面:(1)患者在进行脾切除术后引起血小板数量的增加,功能出现异常,导致血流动力出现紊乱;(2)在肝硬化患者中,肝脏合成蛋白质的能力和抗凝血酶功能较为低下,血液在患者体内常处于高凝状态;(3)手术前后过多的盲目使用促进血小板凝聚以及促进血栓形成之类的止血药物;(4)脾切除术后会有一定的脾静脉残留,导致血流减缓,患者又处于高凝状态,此时容易形成血栓;(5)手术过程中操作粗暴,对脾静脉内膜以及脾静脉造成损伤,使得其间的胶原纤维出现暴露,促进了凝血系统的激活,形成血栓<sup>[17-19]</sup>。本研究通过对患者使用低分子肝素钙后,患者在治疗期间以及治疗后 2 个月出现血栓的情况都较少,并且增大了静脉主干流量和脾静脉的流量,治疗效果优异。在我们对患者进行的随访中发现,治疗 2 个月后使用低分子肝素钙的患者发生门静脉血栓者较少,证明了使用低分子肝素钙可以使手术后静脉血栓的发生率降低,效果显著。在治疗中我们在术后还对患者常规使用右旋糖酐,该药物在临床上具有稀释血液、保护血管内膜、减少血黏度等作用,也可以对血栓的形成进行预防,在抗凝、改善微循环上也有一定的作用。该药物配合低分子肝素钙共同使用可以使疗效更佳。但在我们的研究中患者出现了少量的注射部位出血以及注射部位瘀斑的情况,究其原因可能是由于注射时操作不当所造成。我们在对患者进行治疗时应应对这些情况进行密切的观察,使用科学的注射方式和按压技巧,建议注射方法使用垂直皱褶法,指用拇指和食指捏起患者腹壁的皮肤并形成褶皱,在褶皱的最高点进行垂直型用针,进针长度保持在 1 cm 左右,药物注射完毕后使针头停留 3 ~ 5 s 之后再次垂直性拔针,并用棉签进行 3 min 左右的按压进行止血,这种方式可以减少患者注射出血以及注射后形成淤斑的情况,以保证患者的用药安全性。

进行手术时应当小心谨慎,避免粗暴,在使用低分

子肝素钙时,应严格控制药物的剂量,科学地选择注射部位,对药物使用时的不良反应进行密切观察,并且在患者术后对其进行积极的护理,在饮食上合理安排,以保证患者得到最有效的治疗。

综上所述,在肝硬化门静脉高压症术后早期进行低分子肝素钙的应用可以对血栓的形成进行有效的预防,值得在临床上应用推广。

**作者贡献声明**

郑伟:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张智:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;常虎林:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;海军:进行统计学分析;杜立学:课题设计,论文撰写

**参考文献**

[1] 张静雯,时永全,韩英. 肝硬化的治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2015,31(3):465-468.

[2] 董播,李克军,金实,等. 肝硬化门脉高压症患者行腹腔镜胆囊切除的临床体会(附 128 例报告)[J]. 腹腔镜外科杂志,2012,17(11):848-851.

[3] 方许明. 肝硬化患者行腹腔镜胆囊切除术 28 例体会[J]. 安徽医药,2014,18(2):328-329.

[4] STINE J G, SHAH P M, CORNELLA S L, et al. Portal vein thrombosis, mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis: A meta-analysis[J]. World J Hepatol, 2015,7(27):2774-2780.

[5] 田秋菊,贾继东. 肝硬化腹水及其相关并发症治疗新进展[J]. 实用肝脏病杂志,2015,18(1):1-3.

[6] 吕少诚,顾万清. 肝硬化患者脾切除术后门静脉血栓的防治研究进展[J]. 中华肝胆外科杂志,2015,21(1):59-63.

[7] 汤雯,贾继东. 肝硬化患者门静脉血栓形成的发病机制及诊断进展[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23(7):550-552.

[8] 张婷婷,杨文卓. 肝硬化抗凝治疗进展[J]. 肝脏,2015,20(2):166-171.

[9] 郭易娟,梅浙川. 预防性抗凝治疗在肝硬化临床治疗中的应用研究进展[J]. 现代医药卫生,2015,31(9):1332-1334.

[10] KOMuR I, OZDEMIREL R O, BASPINAR B, et al. Widespread mesenteric venous thrombosis and cirrhosis diagnosed with autopsy[J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2015,21(5):414-417.

[11] 许永庆,赵刚,戴朝六,等. 早期应用低分子肝素钙预防断流术后门静脉血栓形成的临床观察[J]. 实用药物与临床,2013,16(6):476-478.

[12] 梅斌,刘飞龙,陈孝平,等. 低分子肝素早期使用预防断流术后门静脉系血栓形成[J]. 中华实验外科杂志,2005,22(12):1467-1468.

[13] 余冬云. 低分子肝素钙预防腹腔镜术后下肢深静脉血栓形成的护理观察与配合[J]. 中国实用医药,2015,10(7):237-238.

[14] QI X, LI H, LIU X, et al. Novel insights into the development of portal vein thrombosis in cirrhosis patients[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2015,9(11):1421-1432.

[15] 韩海红,夏铮. 低分子肝素联合右旋糖酐与单用低分子肝素在妇科术后下肢深静脉血栓的临床效果比较[J]. 中国医药导报, 2014,11(18):83-85.

[16] 刘璠,封辰叶,刘廷威,等. 低分子肝素单抗治疗癌症相关急性肺血栓栓塞症疗效和预后分析[J]. 中国全科医学,2014,17(4):422-424.

[17] 高洁,叶清,陈晓,等. 低分子右旋糖酐注射液对颈动脉内膜剥脱术后患者凝血指标的改善[J]. 心肺血管病杂志,2013,32(5):601-603.

[18] 汤雯,贾继东. 肝硬化患者门静脉血栓形成的发病机制及诊断进展[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23(7):550-552.

[19] 黄林凤,范立东,曲宇,等. 早期活血、抗凝、祛聚对断流术后门静脉系统血栓形成的影响[J]. 中国医药导报,2014,11(13):33-35,38.

(收稿日期:2015-12-15)

(上接第 597 页)

[6] 柳永兵. 肾康注射液联合羟苯磺酸钙治疗慢性肾功能衰竭临床研究[J]. 中国药业,2014,33(20):34-35,36.

[7] 王祝娟. 黄葵胶囊联合氯沙坦治疗慢性肾小球肾炎的效果[J]. 中国医药导报,2015,(24):150-152,157.

[8] 范佛远. 探讨不同剂量缬沙坦治疗慢性肾小球肾炎合并高血压的临床疗效[J]. 中国医药科学,2015,5(21):110-112.

[9] 童瑜. 肾康注射液联合用药治疗肾小球肾炎合并急性间质性肾炎的临床研究[J]. 中国医药科学,2015,5(11):48-50.

[10] 陈怡,万建新,江德文,等. 前列地尔联合贝前列素钠序贯治疗慢性肾脏病[J]. 南方医科大学学报,2013,7(10):1521-1524.

[11] YAMAGUCHI S, INADA C, TAMURA M, et al. Beraprost Sodium improves survival rates in anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis and 5/6 nephrectomized chronic kidney disease rats [J]. Eur J Pharmacol, 2013,714(1/3):325-331.

[12] 吴运斗,李大勇,王慧,等. 前列地尔联合羟苯磺酸钙治疗 68 例慢性肾脏病患者的临床观察[J]. 中国医师杂志,2013,15(9):

1273-1275.

[13] 傅威,卢国元. 羟苯磺酸钙治疗慢性肾功能衰竭临床观察[J]. 中国血液流变学杂志,2013,13(4):643-644.

[14] 黄翠玲. 羟苯磺酸钙治疗糖尿病肾病的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志,2015,6(13):1239-1241.

[15] 卢伟波,李舒敏,吕以培,等. 贝前列素钠对早期糖尿病肾病患者尿蛋白排泄率血清胱抑素 C 及血管内皮功能的影响[J]. 中国临床新医学,2014,8(4):317-320.

[16] 李生兵,汤世国. 贝前列素钠联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. 检验医学与临床,2012,9(15):1840-1841.

[17] 黎伟,廖蕴华,杨桢华,等. 贝前列素钠治疗早期糖尿病肾病 42 例的疗效观察[J]. 广西医学,2013,13(7):865-866.

[18] IYODA M, SHIBATA T, WADA Y, et al. Long- and short-term treatment with imatinib attenuates the development of chronic kidney disease in experimental anti-glomerular basement membrane nephritis [J]. Nephrol Dial Transplant, 2013,28(3):576-584.

(收稿日期:2015-12-21)