

· 论著 ·

低分子肝素预防脑出血后深静脉血栓有效性和安全性研究

■ 倪杰, 钱健, 王路娜, 王芳, 沙杜鹃

基金项目

南京市医学科技发展项目
(YKK15070)

作者单位

210008 南京
南京大学医学院附属南京
鼓楼医院急诊医学科

通信作者

沙杜鹃
tbwen0912@126.com

【摘要】

目的 评估自发性脑出血 (spontaneous intracerebral hemorrhage, sICH) 患者早期皮下注射低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 预防深静脉血栓形成 (deep vein thrombosis, DVT) 的有效性。

方法 共104例急性sICH患者纳入研究, 其中LMWH组51例, 对照组53例。LMWH组在入院后第4天开始, 连续7 d皮下注射低分子肝素0.4 ml/d; 对照组相对应给予下肢间断充气加压 (intermittent pneumatic compression, IPC) 措施。两组患者均于入院当天及LMWH治疗第7天检测溶血磷脂酸 (lysophosphatidic acid, LPA) 水平及抗凝血因子Xa活性, 并观察患者有无出血征象。

结果 治疗期间所有患者均未出现颅内血肿扩大及再出血事件, 与对照组比较, 治疗后LMWH组LPA水平 (11.74 ± 5.30 ng/ml) 明显低于对照组 (26.81 ± 5.12 ng/ml, 比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后LMWH组抗凝血因子Xa活性 (25.96 ± 7.97 ng/ml) 明显较对照组 (8.06 ± 1.32 ng/ml) 增高, 比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

结论 急性sICH住院患者为DVT的高发人群, sICH患者在急性期皮下注射低剂量LMWH预防DVT是有效和安全的。

【关键词】 自发性脑出血; 深静脉血栓形成; 低分子肝素; 溶血磷脂酸; 抗凝血因子Xa

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2018.06.006

Efficacy and Safety Study on Low Molecular Heparin in the Prevention for Venous Thromboembolism Prophylaxis after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage

NI Jie, QIAN Jian, WANG Lu-Na, WANG Fang, SHA Du-Juan. Department of Emergency, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding Author: SHA Du-Juan, E-mail: tbwen0912@126.com

【Abstract】

Objective To assess the efficacy of low molecular weight heparin (LMWH) for deep vein thrombosis (DVT) in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage (sICH) during early stage.

Methods One hundred and four patients with sICH were enrolled in our study: LMWH group ($n=51$) and control group ($n=53$). The patients of LMWH group were injected hypodermically with LMWH (Enoxaparin Sodium Injection, 0.4 ml/d) from day 4th to day 10th after admittance. While the patients in control group received intermittent pneumatic compression (IPC). The LPA and the anticoagulant factor Xa level were detected on admission day and the treatment of low molecular heparin for the 7th day in all patients, and whether the patient had bleeding signs were observed.

Results No hematoma enlargement were observed in both groups. After treatment, the serum level of LPA were significantly lower in LMWH group than that of the control group (11.74 ± 5.30 ng/ml vs 26.81 ± 5.12 ng/ml, $P < 0.05$). The level of anti-Xa were significantly higher in LMWH group than that of the control group (25.96 ± 7.97 ng/ml vs 8.06 ± 1.32 ng/ml, $P < 0.05$).

Conclusion The hospitalized patients with acute sICH were the crowd with high risk of DVT. LMWH in doses of 0.4 ml once daily during acute phase in patients with sICH is safe and efficient.

【Key Words】 Spontaneous intracerebral hemorrhage; Deep vein thrombosis; Low molecular weight heparin; Lysophosphatidic acid; Anticoagulant factor Xa

脑出血患者由于下肢瘫痪、卧床不动,易发生静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE),VTE一般以患侧下肢最常见^[1]。下肢VTE不仅影响肢体功能,致残率较高,而且是肺栓塞(pulmonary embolism, PE)最常见的危险因素,约50%~60%的VTE患者并发PE而致猝死。但是,因为VTE形成早期没有明显症状,临床上仅有10%~17%的VTE患者有明显的症状^[2],往往导致VTE被忽略甚至漏诊。因此,针对VTE重在预防,包括物理预防和药物预防,2015年美国心脏学会(American Heart Association, AHA)/美国卒中学会(American Stroke Association, ASA)脑出血治疗指南提出:出血性卒中后尽早使用下肢间断充气加压(intermittent pneumatic compression, IPC)可有效预防VTE形成。症状发生1~4 d内活动较少的患者,在有证据提示出血停止的条件下,可应用小剂量低分子量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)或普通肝素皮下注射以预防静脉血栓形成^[3]。

溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)是一种细胞膜脂类衍生物,它在正常人血清中含量极低,但当血小板激活聚集时会增多,因此LPA在血栓形成的最早期即可检测到,可作为血小板活化以及血栓开始形成的重要分子标志物,预警血栓形成的风险性^[4]。且LMWH具有选择性加强抗凝血因子Xa活性的作用,而对凝血酶及其他凝血因子影响较小,既有抗血栓作用,同时又降低了出血的危险性。本试验通过测定LPA与抗凝血因子Xa活性的变化评估LMWH预防脑出血后深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015年1月—2017年6月共收治在鼓楼医院急诊病区住院的急性自发性脑出

血(spontaneous intracerebral hemorrhage, sICH)患者178例,其中满足发病24 h内,下肢美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分 ≥ 1 分,格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)评分 ≥ 8 分条件的为154例,另外24例被排除。这154例患者中有动脉瘤、创伤血管畸形18例,肿瘤2例,其他原因10例,共30例被排除。剩余124例根据入院顺序初步分为LMWH组62例和对照组62例。入院3 d内,LMWH组中病情加重、手术、死亡患者共10例,血肿扩大1例,均被排除;对照组中病情加重、手术、死亡共9例,均被排除。最终入选并完成研究的患者共104例,其中LMWH组51例,对照组53例。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有参与患者或家属同意参与该研究并签署知情同意书。

纳入标准:①所有患者均符合第四次全国脑血管疾病学术会议制定的脑出血诊断标准并经电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)确诊;②发病时间 ≤ 24 h;③包裹性出血;④GCS评分 ≥ 8 分,下肢肌力满足NIHSS第6项 ≥ 1 分。

排除标准:①ICH伴随脑室出血,蛛网膜下腔出血,硬膜外、硬膜下出血者。②继发性ICH(继发于动脉瘤、血管畸形、动脉淀粉样变性、创伤和肿瘤)。③正在或近期接受抗凝治疗,且国际标准化比值(international normalized ratio, INR) > 2.0 或有DVT史、血液系统疾病及凝血功能异常。④入院第3天复查头颅CT有血肿扩大或再出血征象、超声检测见DVT征象。⑤急性或慢性肝肾功能不全患者(超过正常参考值上限3倍以上)。⑥GCS评分 < 8 分;入院3 d内病情有明显加重趋势,或者发生脑疝已行手术者、死亡者或放弃治疗者。

1.2 方法 入选患者均按照AHA/ASA的指南进行常规治疗^[3],如脱水、控制血压、营养支持等,对照组给予双下肢间断充气加压

(intermittent pneumatic compression, IPC) 措施治疗, LMWH组在对照组的基础上, 于入院第4天给予低分子肝素(依诺肝素, 赛诺菲制药有限公司) 0.4 ml, 皮下注射, 1次/天, 疗程为7 d。

1.3 观察指标 患者入院当天及LMWH治疗第7天, 查患者LPA及抗凝血因子Xa水平, 治疗过程中注意观察患者有无出血征象, 包括皮下出血, 如患者出现颅内再出血征象则及时复查头部CT同时终止低分子肝素注射应用。

1.4 样本采集及保存 患者血液样本均于收集当天早晨6:00~8:00空腹抽取静脉血4 ml, 注入枸橼酸钠抗凝管, 充分混匀。血液样本采集30 min内于4℃经3000 r/min离心10 min, 分离血浆, 血浆于常温保存时间不多于2 h。将收集的血浆样本编号后及时进行LPA及抗凝血因子Xa检测。LPA测定试剂盒购自北京泰福仕科技开发公司, 严格按试剂说明书操作。血浆抗Xa试剂盒购自德国美创公司, 严格按照试剂盒说明书步骤操作。

1.5 统计学方法 应用SPSS 20.0软件包进行统计分析, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 统计处理采用独立样本 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和LMWH组一般资料比较 对照组与LMWH组性别、年龄、出血量、GCS评分、NIHSS评分及既往史比较, 差异无统计学意义; 同时血液学指标方面, 两组患者治疗前血小板计数、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、D-二聚体、C-反应蛋白、总胆固醇、低密度脂蛋白、甘油三酯、空腹血糖比较, 差异均无统计学意义(表1)。

2.2 对照组与LMWH组治疗前后LPA水平比较 对照组与LMWH组治疗前LPA水平分别为(10.42 ± 3.01) ng/ml、(10.99 ± 5.59) ng/ml, 比较差异无统计学意义; 治疗7 d后分别为

(11.74 ± 5.30) ng/ml、(26.81 ± 5.12) ng/ml, LMWH组显著低于对照组, 比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。表明低LMWH治疗能够降低脑出血患者DVT风险。

2.3 对照组与LMWH组治疗前后抗凝血因子Xa活性比较 对照组与LMWH组治疗前抗凝血因子Xa活性水平分别为(8.85 ± 1.35) ng/ml、(10.28 ± 2.98) ng/ml, 比较差异无统计学意义; 治疗7 d后分别为(8.06 ± 1.32) ng/ml、(25.96 ± 7.97) ng/ml, LMWH组较对照组显著增高, 比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。表明LMWH可通过提高抗凝血因子Xa活性, 预防静脉血栓形成。

2.4 安全性评价 LMWH组在治疗期间有6例出现轻微皮下紫癜、少量牙龈出血以及静脉注射时针眼止血延迟等不良反应, 均不影响治疗, 治疗结束后症状消失, 所有病例均无颅内再出血征象以及需终止治疗情况出现。

3 讨论

脑出血患者合并下肢静脉血栓的危险因素包括卧床、肢体制动和血液浓缩等, 而深静脉血栓增加PE发生的风险及患者死亡率。目前临床上用于深静脉血栓的治疗方法有抗凝、溶栓等方法^[5], 其中, 抗凝治疗可以有效降低血栓发生风险及复发率, 是急性期DVT治疗的基础^[6]。常用的抗凝药物有普通肝素(unfractionated heparin, UFH)、LMWH、维生素K拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)等^[7]。

LMWH是普通肝素酶解或化学降解的产物, 由于分子量减小, 细胞外基质、血浆蛋白和细胞受体不容易灭活与结合LMWH, 因此皮下注射LMWH对血小板影响小, 生物利用度高, 半衰期长, 有更明显的纤维蛋白溶解作用及无须常规监测等优点, 抗凝效果明显^[8-9]。研究表明, 皮下注射LMWH可以使缺血性卒中患者的DVT发生率降低40.0%^[10]。

脑出血影像学研究显示ICH患者血肿扩大

18%~38%发生于卒中3 h内, 24 h内达70%, 很少有文献报道24 h后出现血肿扩大情况^[11-13]。同时ICH的偏瘫患者在没有任何预防措施情况下, 卒中后1~2周内是DVT发生的高峰时期^[14]; 2010年AHA/ASA明确提出对于脑出血发生后1~4 d无法活动的患者, 在确认出血停止后, 可考虑给予LMWH或UFH皮下注射预防VTE^[15]。因此本实验采用入院第4天开始注射LMWH治疗是安全的, 本实验中, LMWH组与对照组的所有病例在治疗过程中均未出现颅内再出血征象, 表明低LMWH在此剂量下临床安全性较高, 既可以有效防止血栓形成, 亦不增加颅内再出血风险。

LPA是一种脂质类小分子物质, 在体内的信号传导过程中起着非常重要的作用, 被称为多功能的“磷脂信使”^[16]。在体内血栓形成早期, 血小板产生了LPA, 但是LPA反过来又能促进血小板聚集^[17], 因此, LPA的升高能够预警体内正在有血栓形成。另外, 许多研究证明LMWH能够特异性的增加抗凝活性, 并且相对比较安全。鞠卫萍等^[18]研究证明在高血压脑出血合并下肢DVT的患者中使用LMWH抗凝治疗是安全有效的。

本实验研究表明, 经过7 d治疗后, LMWH组与对照组相比, LPA水平降低, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。对照组虽然行IPC治疗, 但是治疗1周后, LPA较治疗前基线值仍有增高, 说明血栓风险仍有增高; 而在IPC治疗基础上再进行规范LMWH抗凝治疗的患者, 血栓风险降低, 且较治疗前基线值无明显增加。经过7 d治疗后, LMWH组与对照组相比, 抗凝血因子Xa活性增高, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 说明LMWH治疗后可以使脑出血患者的抗凝血因子Xa活性增高, 而对照组仅使用IPC治疗, 抗凝血因子Xa活性无明显变化, 说明LMWH可以通过增加抗凝血因子Xa活性来进一步降低血栓发生风险。

综上所述, 脑出血的患者由于各种因素有

表1 研究对象的人口统计学和基线资料

临床特征	LMWH组 (n=51)	对照组 (n=53)	χ^2/t 值	P值
年龄 (岁)	62.39±8.45	61.02±8.41	$t=0.543$	0.546
男性[例 (%)]	29 (56.8)	35 (66.0)	$\chi^2=0.008$	0.829
高血压[例 (%)]	44 (86.2)	45 (84.9)	$\chi^2=0.060$	0.807
糖尿病[例 (%)]	28 (54.9)	31 (58.5)	$\chi^2=0.082$	0.785
冠状动脉粥样硬化性心脏病[例 (%)]	12 (23.5)	13 (24.5)	$\chi^2=0.001$	0.976
高血脂[例 (%)]	11 (21.5)	15 (28.3)	$\chi^2=0.492$	0.504
缺血性卒中/TIA[例 (%)]	2 (3.92)	3 (5.66)	$\chi^2=0.576$	0.472
脑出血[例 (%)]	0	1 (1.88)	$\chi^2=0.772$	0.386
吸烟[例 (%)]	23 (45.1)	33 (62.3)	$\chi^2=0.015$	0.876
饮酒[例 (%)]	8 (15.7)	11 (20.8)	$\chi^2=0.052$	0.876
收缩压 (mmHg)	164.32±21.52	171.25±22.10	$t=1.452$	0.159
舒张压 (mmHg)	93.44±25.15	95.30±25.69	$t=1.694$	0.126
空腹血糖 (mmol/L)	5.62±1.35	5.93±2.35	$t=1.666$	0.129
总胆固醇 (mmol/L)	5.13±1.21	5.76±1.25	$t=1.136$	0.275
低密度胆固醇 (mmol/L)	3.15±0.61	3.09±1.29	$t=0.767$	0.453
甘油三酯 (mmol/L)	1.72±0.83	1.89±0.72	$t=1.182$	0.232
血小板 ($\times 10^9/L$)	205.27±46.08	195.34±43.90	$t=0.426$	0.698
凝血酶原时间 (s)	12.66±1.96	13.37±1.25	$t=1.234$	0.189
APTT (s)	27.75±4.24	27.67±5.33	$t=1.237$	0.243
纤维蛋白原 (g/L)	3.25±0.76	3.17±0.82	$t=0.654$	0.486
D-二聚体 (mg/L)	0.43±0.35	0.47±0.34	$t=0.215$	0.894
C-反应蛋白 (mg/L)	3.93±2.64	4.34±2.97	$t=0.342$	0.768
基线血肿体 (ml)	17.61±9.47	18.07±7.39	$t=1.761$	0.085
血肿部位[例 (%)]			$\chi^2=0.830$	0.836
基底节	37 (72.5)	40 (75.5)		
脑叶	10 (19.6)	11 (20.7)		
小脑	4 (7.8)	3 (5.6)		
脑干	0	1 (1.9)		
GCS评分 (分)	10.92±2.83	11.32±3.45	$t=0.632$	0.525
NIHSS评分 (分)	11.37±4.35	9.56±5.23	$t=0.459$	0.694

注: LMWH: 低分子肝素; TIA: 短暂性脑缺血发作; APTT: 活化部分凝血活酶时间; GCS: 格拉斯哥昏迷量表; NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表

发生深静脉血栓甚至PE的风险, 这些风险直接影响患者的预后及死亡率。LMWH作为一种抗凝药物, 具有安全、有效及不需要定期检测凝血指标、减少患者创伤等优点。应用LMWH皮下注射的方法来降低患者深静脉血栓发生的风险, 通过测定LPA及抗凝血因子Xa水平表明该方法有显著疗效, 可以降低脑出血患者深静脉血栓的风险。同时LPA和抗凝血因子Xa可以作为临床上血栓形成的参考指标, 及早监测

和干预可降低患者血栓形成风险。

本研究样本量较少,观察时间较短,且仅检测了LPA和抗凝血因子Xa活性指标;LMWH预防脑出血急性期DVT的安全性和有效性尚需进一步大样本临床研究证实。

参考文献

- [1] KAWASE K, OKAZAKI S, TOYODA K, et al. Sex difference in the prevalence of deep-vein thrombosis in Japanese patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27 (4) : 313-319.
- [2] LEE A Y. Cancer and venous thromboembolism: prevention, treatment and survival[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2008, 25 (1) : 33-36.
- [3] HEMPHILL J C 3RD, GREENBERG S M, ANDERSON C S, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2015, 46 (7) : 2032-2060.
- [4] LEE F, SHAPIRO R, VALLEE B L. Tight-binding inhibition of angiogenin and ribonuclease a by placental ribonuclease inhibitor[J]. *Biochemistry*, 1988, 28 (1) : 225-230.
- [5] 杨平生. 脑出血并发下肢深静脉血栓形成的溶栓治疗(附3例报告) [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2003, 11 (1) : 50-51.
- [6] KEARON C, AKL E A, COMEROTA A J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J/OL]. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl) : e419S-e496S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2301>.
- [7] SCHULMAN S, BEYTH R J, KEARON C, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. *Chest*, 2008, 133 (6 Suppl) : 257S-298S.
- [8] 刘章, 姬胜利, 王凤山. 低分子肝素的药理作用和临床应用研究进展[J]. *药物生物技术*, 2014, 21 (6) : 573-578.
- [9] PINEO G, LIN J, STERN L, et al. Economic impact of enoxaparin versus unfractionated heparin for venous thromboembolism prophylaxis in patients with acute ischemic stroke: a hospital perspective of the PREVAIL trial[J]. *J Hosp Med*, 2012, 7 (3) : 176-182.
- [10] 孙葵葵, 王辰, 庞宝森, 等. 住院脑卒中患者下肢深静脉血栓形成发病情况分析[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84 (8) : 637-641.
- [11] DEMCHUK A M, DOWLATSHAHI D, RODRIGUEZ-LUNA D, et al. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT) : a prospective observational study[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11 (4) : 307-314.
- [12] KAZUI S, NARITOMI H, YAMAMOTO H, et al. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course[J]. *Stroke*, 1996, 27 (10) : 1783-1787.
- [13] LIM J K, HWANG H S, CHO B M, et al. Multivariate analysis of risk factors of hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Surg Neurol*, 2008, 69 (1) : 40-45.
- [14] KELLY J, RUDD A, LEWIS R, et al. Venous thromboembolism after acute stroke[J]. *Stroke*, 2001, 32 (1) : 262-267.
- [15] MORGENSTERN L B, HEMPHILL J C 3RD, ANDERSON C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2010, 41 (9) : 2108-2129.
- [16] MOOLENAAR W H. Lysophosphatidic acid, a multifunctional phospholipid messenger[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270 (22) : 12949-12952.
- [17] GUEGUEN G, GAIGÉ B, GRÉVY J M, et al. Structure-activity analysis of the effects of lysophosphatidic acid on platelet aggregation[J]. *Biochemistry*, 1999, 38 (26) : 8440-8450.
- [18] 鞠卫萍, 周建华, 李振光, 等. 高血压脑出血合并下肢深静脉血栓形成抗凝治疗的有效性及其安全性[J]. *山东医药*, 2007, 47 (7) : 37-38.

(收稿日期: 2017-10-24)



【点睛】 本次临床研究表明低分子肝素皮下注射可以显著降低脑出血患者深静脉血栓发生的风险, 并且较为安全。