

# 低分子肝素预防高血压继发性脑室出血外引流术后静脉血栓栓塞症的临床研究

管敏武, 王新东, 胡国平, 严玉金, 余建军, 励勇

**【摘要】**目的 探讨低分子肝素在高血压继发性脑室出血外引流术后预防静脉血栓栓塞症的有效性及其安全性。方法 选择符合条件的96例高血压继发性脑室出血行脑室外引流手术患者,随机分为治疗组和对照组。治疗组从术后第3天开始皮下注射低分子肝素0.4 ml/次,1次/d,连用14 d,同时每天行间歇性充气加压治疗。对照组仅行间歇性充气加压治疗。观察术后16 d内两组下肢深静脉血栓(DVT)和肺栓塞(PE)的发生率、颅内再出血率、其他出血性并发症以及术后6个月时的GOS评分。结果 两组DVT发生率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组PE、颅内再出血、消化道出血及引流管孔渗血发生率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),两组术后6个月GOS分级差异无统计学意义( $P=0.34$ )。结论 应用低分子肝素预防高血压继发性脑室出血外引流术后静脉血栓栓塞症安全有效。

**【关键词】** 低分子肝素 深静脉血栓形成 肺栓塞 脑室出血

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2019.10.036

**【中图分类号】** R651.1 R543 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2019)10-1356-03

静脉血栓栓塞症(VTE)包括深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE),是高血压脑出血后重要的并发症,具有较高的发病率和致死率,目前国内外指南和各项研究均认为脑出血后需早期预防VTE的发生<sup>[1-2]</sup>。高血压继发性脑室出血约占自发性脑出血的45%,大部分患者在出血早期行脑室外引流手术,并存在肢体偏瘫、卧床、留置深静脉导管等VTE危险因素<sup>[3]</sup>。特殊的血肿部位、手术及术后脑室内尿激酶冲洗等因素使患者的VTE预防具有特殊性,但国内外文献对这类患者能否使用低分子肝素预防VTE的发生,以及药物抗凝后的安全性和疗效较少报道。本文通过观察低分子肝素在高血压继发性脑室出血行脑室外引流手术后的应用,评估其预防VTE的有效性和安全性。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 对2013年1月至2017年12月宁波大学医学院附属医院神经外科收治入院的高血压继发性脑室出血患者进行入组。纳入标准:(1)年龄18

基金项目:宁波市医学科技计划项目(2018A26);宁波大学科研基金资助项目(XYY12010)

作者单位:315020 宁波,宁波大学医学院附属医院

通信作者:王新东,Email:644281153@qq.com

~80岁;(2)临床及CT诊断为高血压继发性脑室出血;(3)原发脑实质内的血肿量 $\geq 20$  ml;(4)患者存在下肢瘫痪、瘫痪侧肢体肌力 $\geq 2$ 级;(5)入院24 h内行脑室外引流手术;(6)脑室外引流术后2 d头颅CT证实脑内血肿稳定,无进行性扩大。排除标准:(1)继发于动脉瘤、血管畸形、动脉淀粉样变性、创伤和肿瘤的脑室出血;(2)入院后原发脑实质内血肿增大行开颅手术治疗者;(3)脑室出血病因不明者;(4)既往有深静脉血栓病史;(5)血小板及凝血功能异常或者其他服用抗凝药物、抗血小板药物者;(6)对低分子肝素过敏者。最终纳入96例患者。术前格拉斯哥昏迷评分(GCS)为4~15分;Graeb脑室内出血评分<sup>[4]</sup>为4~12分。基底核区出血破入脑室51例,丘脑出血破入脑室33例,脑叶出血破入脑室12例。96例患者按随机数字表法分为治疗组和对照组,各48例。两组一般资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

**1.2 方法** 治疗组术后常规药物治疗(对三四脑室积血或存在脑室扩大的患者在术后72 h开始脑室内尿激酶冲洗),并行双下肢间歇性充气加压(IPC)治疗及康复锻炼,在脑室外引流术后第3天,头颅CT证实脑内血肿无扩大后开始预防性皮下注射低分子肝素(速碧林,葛兰素史克公司)0.4 ml,1次/d,连用14 d。

治疗期间患者出现活动性出血、大面积皮下瘀斑则立即停用低分子肝素,予记录并相应处理。对照组除不予预防性药物抗凝,其余治疗同治疗组。

**1.3 观察指标** 包括DVT和PE的发生率、颅内再出血、其他出血性并发症及远期疗效。(1)DVT和PE的发生率:两组在外引流术后第3、5、9、16天(即治疗组的抗凝开始前、抗凝后第3、7、14天)行双下肢深静脉彩超评估是否有DVT发生,怀疑有PE者行CT肺动脉造影。(2)颅内再出血:在静脉彩超检查同期行头颅CT,比较有无颅内血肿扩大或再出血,血肿扩大定义为出血总体积增大 $> 33\%$ 或 $> 5$  ml<sup>[5]</sup>。(3)其他出血性并发症:包括上消化道出血、引流管孔渗血。(4)远期疗效:以术后6个月时的格拉斯哥预后评分(GOS)评估,1~3级为预后不良,4~5级为预后良好<sup>[6]</sup>。

**1.4 统计方法** 采用SPSS 18.0统计软件进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,采用 $t$ 检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

术后16 d内治疗组有1例患者家属放弃治疗,对照组有1例患者因颅内感染死亡,1例因脑功能衰竭死亡,1例家属放弃治疗。术后6个月随访时,治

疗组有 2 例患者失访,有效随访例数为 45 例;对照组有 3 例患者失访,有效随访例数为 42 例。

两组 DVT 发生率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组 PE、颅内再出血、消化道出血及引流管孔渗血发生率差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),两组术后 6 个月 GOS 分级差异无统计学意义( $P=0.34$ )。见表 2 ~ 3。

### 3 讨论

VTE是自发性脑出血最危急的并发症之一,自发性脑出血后卧床患者在未采取预防措施下 DVT 的发生率为 18% ~ 50%,PE 的发生率为 16%<sup>[7]</sup>。Andre 等<sup>[8]</sup>甚至报道脑出血后未接受血栓预防的偏瘫患者无症状性 DVT 的发生率高达 75% 约是缺血性卒中患者的 4 倍。而患者一旦发生 PE 病死率明显增加, Broderick 等<sup>[9]</sup>报道 1 个月内病死率为 35% ~ 52%,并且遗留心肺功能障碍。VTE 也延长了患者住院时间,增加医疗费用,推迟肢体康复锻炼,影响患者远期恢复。

目前国内外指南均推荐对易发生 VTE 的高危患者,在证实出血停止后可考虑皮下注射小剂量低分子肝素或普通肝素预防 VTE 的发生<sup>[2,10]</sup>。但高血压继发性脑室出血患者脑实质内出血灶主要位于基底节区和丘脑,脑室对丘脑的支撑作用较弱,局部顺应性较大,相对增大了局部压力梯度,血肿易于扩大破入脑室<sup>[11]</sup>。并且基底节和丘脑位置深,周围神经核团密集,轻微的血肿扩大就会引起明显的神经功能障碍,加重病情恶化,并且脑室引流术后为预防脑积水发生,大部分患者需行脑室内尿激酶冲洗,尿激酶冲洗和全身药物抗凝是否会产生叠加效应,导致颅内血肿扩大,这些都是目前国内神经外科医生不敢在脑室出血早期药物抗凝的主要原因。

自发性脑出血急性期血肿扩大危险因素的研究中,较公认的为首诊 CT 距发病时间短,血肿形态不规则,发病后血压控制不良,血清基质金属蛋白酶 9 水平高<sup>[12]</sup>。虽然凝血机制障碍可能与早期血肿扩大有关,但相关研究主要来自于口服华法林患者,存在 INR 值升高等凝血指标异常<sup>[13]</sup>。而低分子肝素与华法林

表 1 两组一般资料比较

指标	治疗组(n=48)	对照组(n=48)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
年龄(岁)	54.9±16.2	56.3±14.8	0.718	0.92
男性[例(%)]	26(54.2)	25(52.1)	0.042	0.84
既往史[例(%)]				
糖尿病	11(22.9)	13(27.1)	0.222	0.64
高胆固醇血症	9(18.8)	12(25.0)	0.549	0.46
术前 GCS 评分(分)	10.28±2.53	9.81±3.16	(0.243)	0.82
术前 Graeb 评分(分)	9.37±2.61	9.82±3.02	(1.668)	0.46
原发脑内血肿部位[例(%)]			1.267	0.53
基底核区	24(50.0)	27(56.3)		
丘脑	19(39.6)	14(29.2)		
脑叶	5(10.4)	7(14.6)		
尿激酶冲洗[例(%)]	25(52.1)	29(60.4)	0.677	0.41

表 2 两组发生 VTE 及出血并发症发生率比较

指标	治疗组(n=47)	对照组(n=45)	$\chi^2$ 值	P 值	例(%)
DVT	1(2.1)	6(13.3)	4.106	0.04	
PE	0	2(4.4)	2.135	0.14	
颅内再出血	2(4.3)	1(2.2)	0.301	0.58	
上消化道出血	3(6.4)	2(4.4)	0.168	0.68	
引流管孔渗血	5(10.6)	3(6.7)	0.457	0.49	

表 3 两组远期疗效比较

GOS 分级	治疗组(n=45 例)	对照组(n=42 例)	$\chi^2$ 值	P 值	例(%)
1 ~ 3 级	19(42.2)	22(52.4)	0.900	0.34	
4 ~ 5 级	26(57.8)	20(47.6)			

的作用靶点不同,并不影响凝血指标变化,给药后无需监测凝血功能,药物代谢时间比华法林短,因此安全性高于华法林,低分子肝素导致脑出血的报道较少。同时低分子肝素已作为围手术期替代维生素 K 类拮抗剂继续抗凝治疗的桥接药物,因此用于脑室出血术后 VTE 的预防具有较高安全性<sup>[4]</sup>。

本文治疗组在脑室出血外引流手术 48h 后予低分子肝素联合双下肢间歇性充气加压治疗,仅有 1 例发生 DVT,无患者发生 PE,而对照组虽然采取了间歇性充气加压治疗,但仍有 6 例发生了 DVT,2 例发生了 PE。说明用机械预防方式仅能改变下肢血流缓慢,并不能改变血液高凝状态,因此仍旧存在 DVT 的可能。在机械预防基础上予低分子肝素抗凝能同时解决血流缓慢和血液高凝这两个 DVT 的病理基础,有更好的预防效果。本文治疗组有 2 例(4.3%)脑内血肿扩大,1 例患者为术后第 5 天发现基底节区血肿最大径较前扩大约 7 mm,血肿量增加约 8 ml,予停用低分子肝素,次日复查头颅 CT 未见血肿继续扩大。另 1 例患者为引流管拔除后额叶穿刺道周围

血肿,因患者无神经功能障碍加重,次日复查头颅 CT 未见血肿继续扩大,故未停用低分子肝素。而对照组有 1 例(2.2%)血肿扩大。上消化道出血率和引流管孔渗血作为本文评估颅内出血风险的指标,上消化道出血在脑室出血后更为常见,而本文治疗组的上消化道出血率仅为 6.4%。

综上所述,脑室出血外引流手术 48h 后予低分子肝素皮下注射能够减少患者 DVT 和 PE 的发生率,同时并不会使患者颅内原有血肿增大,以及导致身体其他部位出血,对后期患者神经功能的恢复也无明显影响。

### 参考文献:

- [1] Zeng Z, Hu Z, Zhang J. Venous thromboembolism prevention during the acute phase of intracerebral hemorrhage[J]. J Neurol Sci, 2015, 358(1-2): 3-8.
- [2] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国脑出血诊治指南(2014)[J].中华神经科杂志,2015, 48(6):435-444.
- [3] Garton T, Hua Y, Xiang J, et al. Challenges for intraventricular hemorrhage research

and emerging therapeutic targets[J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21(12): 1111-1122.

[4] Song P, Duan FL, Cai Q, et al. Endoscopic surgery versus external ventricular drainage surgery for severe intraventricular hemorrhage[J]. Curr Med Sci, 2018, 38(5): 880-887.

[5] Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 1997, 28(1): 1-5.

[6] Han WY, Tao YQ, Xu F, et al. The short- and long-term efficacy analysis of stereotactic surgery combined external ventricular drainage in the treatment of the secondary intraventricular hemorrhage[J]. Brain Behav, 2017, 7(12): e00864.

[7] Cherian LJ, Smith EE, Schwamm LH, et al. Current practice trends for use of early venous thromboembolism prophylaxis after intracerebral hemorrhage [J]. Neurosurgery, 2018, 82(1): 85-92.

[8] Andre C, de Freitas GR, Fukujima MM. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke: a systematic review of published articles[J]. Eur J Neurol, 2007, 14(1): 21-32.

[9] Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults 2007 Update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group[J]. Stroke, 2007, 38: 2001-2023.

[10] Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, 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.

[11] Li Q, Huang YJ, Zhang G, et al. Intraventricular hemorrhage and early hematoma expansion in patients with intracerebral hemorrhage[J]. Sci Rep, 2015, 48(11): 3019-3025.

[12] 巩法桃, 焉传祝. 高血压脑出血患者血肿扩大的影响因素 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(4): 447-448.

[13] Cervera A, Amaro S, Chamorro A. Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage[J]. J Neurol, 2012, 259(2): 212-224.

[14] 中华医学会神经外科学分会. 神经外科围手术期出血防治专家共识(2018)[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(7): 483-495.

收稿日期 2019-06-14  
( 本文编辑 陈志翔)

# 高压氧在难治性高频下降型突发性聋治疗中的应用价值

江涛, 孙红村, 胡建道

**【摘要】**目的 评估高压氧应用于难治性高频下降型突发性聋患者的治疗价值。方法 回顾性分析 73 例难治性高频下降型突发性聋患者, 其中 32 例应用高压氧治疗(高压氧组), 41 例无任何治疗仅随访患者为对照组。比较两组治疗前后的听力疗效、耳鸣疗效及对 2 000、4 000 及 8 000 Hz 听力的影响。结果 两组听力改善总有效率及耳鸣症状改善有效率差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ), 两组在 2 000、4 000 和 8 000 Hz 频率下治疗后的听力差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。结论 高压氧治疗不能明显提高难治性高频下降型突发性聋患者的疗效。

**【关键词】** 耳聋; 高频; 高压氧; 治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2019.10.037

**【中图分类号】** R764.43 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2019)10-1358-03

高频下降型突发性聋(以下简称突聋)主要表现为耳鸣, 现有的治疗方案效果不佳, 严重影响患者的工作及生活。部分突聋患者初次疗效并不满意, 因此对初次效果不佳的患者可以实施补救性治疗。然而对于难治性高频下降型突聋下一步如何选择治疗方案临床上并没有达成一致共识, 盲目的根据经验推荐治疗

作者单位: 315040 宁波, 宁波市鄞州人民医院

通信作者: 江涛, Email: 1191968646@qq.com

方案并不一定能够提高疗效, 为了能够有效的缓解患者症状, 需要对现有的补救性治疗方案作进一步的研究。根据我国突聋诊断和治疗指南中所推荐的方案, 高压氧可应用于突聋的补救性治疗<sup>[1]</sup>, 但是目前对于高压氧应用于高频下降型突聋的补救性疗效的研究较少报道。本文观察近年来针对部分难治性高频下降型突聋患者实施补救性高压氧治疗, 以评估其疗效, 现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 10 月至 2018 年 10 月在宁波市鄞州人民医院初次治疗效果不佳的高频下降型突聋(首次检查 2 000 Hz 频率听力下降 15 dB 以上)患者 73 例。纳入标准 (1) 年龄 18 ~ 70 岁, 单耳发病, 耳鸣为主诉; (2) 初次治疗方案利多卡因(0.1 g/5 ml, 10 ml, 静脉滴注, 1 次/d, 持续 10 d)+地塞米松(10 mg, 静脉推注, 1 次/d, 持续 3 d, 再减量至 5 mg, 静脉推注, 1 次/d, 3 d 后停用), 复查听力效果不佳(2 000、4 000、8 000 Hz 平均听力的提高 < 15 dB), 愿