

低分子肝素对胃癌术后静脉血栓栓塞预防性治疗的价值

钟洁*, 刘小孙

(浙江大学医学院附属第一医院胃肠外科, 浙江 杭州 310000)

【摘要】目的 探讨低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 对胃癌术后静脉血栓栓塞的预防性治疗价值, 评价其有效性和安全性。**方法** 将入住浙江大学医学院附属第一医院胃肠外科的391例胃癌相关手术患者分为观察组和对照组。观察组于术后予以LMWH预防性干预治疗, 对照组未给予LMWH等抗凝治疗。研究两组患者临床病理资料、凝血功能指标、术后并发症等信息。**结果** 术后观察组的D-二聚体明显低于对照组 ($P < 0.01$), 且肺栓塞的发病率也比对照组低 (0.6% vs 1.8%), 而两组出血等并发症的发生率无显著性差异。**结论** LMWH对预防胃癌患者术后静脉血栓栓塞安全可行。

【关键词】 静脉血栓栓塞; 胃癌; 低分子肝素; 预防; 安全性

【中图分类号】 R654.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 ISSN.2095-8242.2018.20.5.04

DOI:10.16281/j.cnki.jocml.2018.20.002

The Therapeutic Value of Low Molecular Weight Heparin on Thrombotic Disease in Postoperative Gastric Carcinoma Patients

ZHONG Jie, LIU Xiao-sun

(Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University, School of Medicine, Hangzhou, 310003, China)

【Abstract】Objective To investigate the value of low molecular weight heparin (LMWH) in the treatment of thrombotic diseases in Chinese patients with gastric cancer. **Methods** 391 patients, who underwent gastric cancer surgery at our institute from March 2014 to March 2016, were divided into two groups: the LMWH group and the control group. The LMWH group received subcutaneous injection of LMWH (Nadroparin Calcium) 3075 U every 12 hours from the 2nd ~ 7th day postoperatively until discharge. The control group was not given anticoagulant therapy. Two groups of patients were measured the platelet count (PLT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and D-dimer (D-D) respectively before operation and before discharge. The complications after operation in two groups were observed. **Results** Before surgery, D-D in 2 groups of patients with gastric cancer were higher than normal range. Before discharge, the PLT, PT, APTT, and D-D of 2 groups were significantly higher than those before operation ($P < 0.01$). The postoperative D-D of the control group was higher than the LMWH group statistically ($P < 0.01$). The incidence of postoperative PE in the LMWH group was lower than that in the control group (0.6% vs 1.8%), although the difference was not significant. There was no significant difference in the incidence of complications such as bleeding. **Conclusion** LMWH is safe and feasible in preventing postoperative thromboembolic disease in Chinese patients with gastric cancer.

【Key words】 Thromboembolism; Stomach neoplasms; Low molecular weight heparin; Prophylaxis; Safety

静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 是导致肿瘤患者死亡的重要原因之一, 已成为临床医生面临的严峻问题。胃癌因其患者普遍年龄较大、手术解剖位置特殊、手术时间长、术后卧床时间长等特点, 已成为常见的导致VTE的恶性肿瘤, 但目前中国胃癌患者术后VTE的发病率仍不明确。VTE治疗的首要措施是预防性治疗, 而安全有效的最佳治疗方法仍未统一。因此, 本研究收集了我中心391例胃癌手术患者的临床资料, 旨在总结中国胃癌患者术后VTE的发病情况, 并探讨LMWH对预防性治疗VTE的有效性

及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象选取2014年3月~2016年3月我中心收治的进行胃癌手术的患者391例。术前所有患者均为胃镜活检病理诊断明确的胃癌患者, 且评定为可行胃癌根治性切除手术, 并排除患有严重的器官疾病、有抗凝治疗禁忌症、有血栓性疾病或有活动性出血的患者。将391例患者根据是否予以LMWH预防性抗凝分

基金项目: 浙江省省级科技计划公益项目 (2015C33174)

通讯作者: 钟洁, E-mail: joanna2010@zju.edu.cn

为观察组及对照组，并对两组患者的年龄、性别、体质指数（body mass index, BMI）、合并症、腹部手术史、手术的方式和临床病理分期进行比较。

1.2 治疗方法

所有患者均行D₂根治手术。观察组于术后2~7天开始皮下注射LMWH，每12小时一次，每次3075 U，用至出院前。对照组未使用LMWH。两组其他治疗方法相同，均未给予止血药物，并嘱术后早期肢体活动。

1.3 观测指标及正常范围

两组患者均于术前及出院前分别测定血小板（platelet, PLT）、凝血酶原时间（prothrombin time, PT）、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time, APTT）及D-二聚体（D-dimer, D-D）。PLT的正常范围为（83~303）×10⁹/L，PT的正常范围为10~13.5 s，APTT的正常范围为22~36 s，D-D的正常范围为<700 μg/L。同时观察两组胃癌患者术后血栓性疾病及出血等并发症的

发生率。

1.4 统计学分析

采用SPSS 23.0统计软件对胃癌手术患者临床数据进行处理。计量资料以平均值±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）进行表示，组间比较采用t检验进行分析；计数资料用率表示，组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组胃癌手术患者的基本临床病理资料的比较

胃癌手术患者中，观察组165例，男性123例，女性42例，年龄31~84岁，平均62.30±9.44岁；对照组226例，男性157例，女性69例，年龄24~90岁，平均60.38±12.06岁。2组胃癌手术患者的性别比率、年龄、BMI、合并症、腹部手术史、手术的方式（手术范围、手术时间、是否联合切除）和临床病理分期的差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表1。

表1 2组胃癌患者基本特征 [n (%)]

Variable	LMWH group (n=165)	Control group (n=226)	P-value
Age (ys), mean±SD	62.30±9.44	60.38±12.06	0.108
Gender, n (%)			0.272
Male,	123 (74.5)	157 (69.5)	
Female,	42 (25.5)	69 (30.5)	
BMI (kg/m ²), mean±SD	21.62±3.04	21.78±2.85	0.061
Medical comorbidity, n (%)	58 (35.2)	69 (30.5)	0.335
Abdominal operation history, n (%)	7 (4.2)	18 (8)	0.137
Operation procedures, n (%)			0.054
Subtotal	107 (64.85)	167 (73.9)	
Total gastrectomy	58 (35.15)	59 (26.1)	
Operation time (min), mean±SD	224.50±71.55	217.77±65.33	0.338
Combined resection, n (%)	15 (9.1)	23 (10.2)	0.720
TNM stage, n (%)			0.533
I	71 (43.03)	110 (48.70)	
II	32 (19.39)	38 (16.80)	
III	62 (37.58)	78 (34.50)	

注：SD, standard deviation; BMI, body mass index.

2.2 2组胃癌手术患者手术前后各项凝血功能指标的变化

手术前2组胃癌患者D-D均高于正常范围。手术后2组胃癌患者的PLT、PT、APTT和D-D均较术前明显升高（ $P < 0.01$ ），但前三者仍在正常范围内。观察组与对照组相比，术后对照组D-D更高，且差异均有统

计学意义（ $P < 0.01$ ），见表2。

2.3 2组胃癌手术患者术后情况的比较

2组胃癌患者术后，行CT肺动脉造影检查，证实的肺栓塞5例，观察组1例，发生率0.6%，对照组4例，发生率1.8%，观察组少于对照组，但差异不具有统计学意义（ $P = 0.300$ ）。5例肺栓塞患者经低分子肝

素等的抗凝治疗无相关并发症，无死亡病例，随访1年无再发及相关死亡。所有患者均无有明显症状的下肢深静脉血栓症。此外，观察组和对照组术后出血

等并发症的发生率比较均无统计学意义 ($P>0.05$)，其中无致命性出血，见表3。

表2 2组胃癌患者手术前后凝血功能的指标变化 ($\bar{x}\pm s$)

Group		Before operation	After operation
LMWH group (n=165)	PLT ($\times 10^9/L$)	189.22 \pm 70.94	272.67 \pm 103.46 $\Delta\Delta$
	PT/s	11.02 \pm 0.74	12.23 \pm 1.93 $\Delta\Delta$
	APTT/s	26.58 \pm 3.76	31.00 \pm 5.69 $\Delta\Delta$
	D-D/ $\mu g\cdot L^{-1}$	743.73 \pm 675.07	5684.94 \pm 3389.10 $^{**\Delta\Delta}$
Control group (n=226)	PLT ($\times 10^9/L$)	180.90 \pm 67.71	244.35 \pm 94.99 $\Delta\Delta$
	PT/s	11.60 \pm 6.31	12.39 \pm 6.52 $\Delta\Delta$
	APTT/s	27.57 \pm 4.51	30.48 \pm 5.78 $\Delta\Delta$
	D-D/ $\mu g\cdot L^{-1}$	718.42 \pm 636.82	6624.98 \pm 4239.84 $\Delta\Delta$

注: $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$, vs before operation; $^* P<0.05$, $^{**} P<0.01$, vs the control group.

表3 2组胃癌患者术后并发症 [n (%)]

Variable	LMWH group (n=165)	Control group (n=226)	P-value
pulmonary embolism	1 (0.6)	4 (1.8)	0.300
Bleeding (abdominal/luminal)	1 (0.6)	2 (0.9)	0.755
Abdominal infection	2 (1.2)	3 (1.3)	0.920
Pneumonia	3 (1.8)	5 (2.2)	0.786
Wound	1 (0.6)	2 (0.9)	0.755
Catheter-related infection	0 (0)	1 (0.4)	0.392
Gastric stasis	0 (0)	2 (0.9)	0.226
Afferent loop obstruction	0 (0)	1 (0.4)	0.392
Ascites	0 (0)	2 (0.9)	0.226
Metastasis	1 (0.6)	0 (0)	0.241
Secondary platelet elevation	1 (0.6)	0 (0)	0.241
Anxiety state	1 (0.6)	1 (0.4)	0.823

注: Values are presented as number (%)

3 讨论

VTE是静脉血栓栓塞性疾病的统称，主要包括肺栓塞 (pulmonary embolism, PE) 和深静脉血栓 (deep venous thrombosis, DVT) 等在内。VTE在恶性肿瘤患者中发生率约为4%~20%，是后者重要的并发症^[1]。其中，腹部肿瘤患者术后DVT的发生率为10%~40%^[2]，PE发生率为2%~3%^[3]。在亚洲地区，普外科患者术后VTE的发生率为3%~28%，DVT的发生率约13%，有症状的PE发生率为1%左右^[4]。并且手术创伤越大，VTE的发生率越高。但是，我国胃癌患者术后VTE的发病率及防治等资料尚不完善。至今罕有我国LMWH预防性治疗胃癌患者术后VTE的流行病学资料，国内仅有少数学者对其他肿瘤或腹部手术后VTE的治疗等做了相关研究，因此本研究旨在积累我

国人群胃癌术后VTE预防性治疗的经验。

肿瘤因素和治疗相关因素均是VTE重要的临床危险因素。本例2组胃癌患者术前D-二聚体 (D-D) 均高于正常范围，提示胃癌患者血栓性疾病的风险增高。术后2组患者血小板 (PLT) 计数、凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 和D-二聚体 (D-D) 均较术前明显升高 ($P<0.05$)。谭政等^[7]对77例消化系统恶性肿瘤合并VTE患者的临床资料进行了回顾性分析，指出手术后的消化道恶性肿瘤患者发生VTE的风险更高。

美国国立综合癌症网络 (NCCN) 肿瘤患者VTE预防指南和中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗中国专家指南 (2015版)^[8]中均推荐，所有恶性肿瘤患者若无抗

凝禁忌，应接受预防性抗凝治疗。美国胸科医师学院（ACCP）制订的关于血栓预防的循证医学指南建议，对于普通外科大手术治疗的患者，预防性抗凝治疗应延续至出院。LMWH作为肿瘤患者首选的抗凝治疗药物，具有抗凝血、抗血栓、抗肿瘤等作用，且具有生物利用度高、半衰期长、出血副作用小等优点，因此LMWH可以提高肿瘤患者的生存获益，但不增加出血的风险。日本一项多中心、随机对照研究显示，腹部肿瘤患者术后LMWH预防性抗凝组与非预防性抗凝组VTE发生率的差异具有统计学意义，但术后出血发生率的差异无统计学意义^[9]。张明晖等，研究了LMWH对肺癌患者血栓形成的预防效果，也得出了相似的结论^[10]。本例观察组的胃癌患者术后经LMWH预防性治疗后，D-D水平较对照组显著降低，PE的发生率低于对照组（0.6% vs 1.8%），两组术后出血等并发症的发生率均无统计学意义。

综上所述，胃癌患者术后血液处于高凝状态，预防性使用LMWH对降低静脉血栓栓塞安全可行。但是对于LMWH的预防性治疗，后续尚需进行进一步的研究以获得完整数据，以进一步阐明其机制。

参考文献

- [1] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy[J]. *J Thromb Haemost*, 2007,5(3): 632-634.
- [2] Geerts WH, Berqqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. *Chest*, 2008,133 (6 Supp1):381-453.
- [3] Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis[J]. *Blood*, 2013, 122(10):1712-1723.
- [4] Leizorovicz A. SMART Venography study steering committee. Epidemiology of post-operative venous thromboembolism in Asian patients. Results of the SMART venography study[J]. *Haematologica*, 2007,92(9): 1194-1200.
- [5] Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program, 2013, 2013(1):684-691.
- [6] Streiff MB. Association between cancer types, cancer treatments, and venous thromboembolism in medical oncology patients[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2013, 11(6):349-357.
- [7] 谭政, 许小毛, 杨菁菁, 等. 消化系统恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞患者的临床特点及预后分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2017,36(10):1075-1079.
- [8] 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤与血栓专家共识委员会. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗中国专家指南(2015版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2015,42(20): 979-991.
- [9] Sakon M, Kobayashi T, Shimazui T. Efficacy and safety of enoxaparin in Japanese patients undergoing curative abdominal or pelvic cancer surgery: results from a multicenter, randomized, open-label study[J]. *Thromb Res*, 2010,125(3):65-70.
- [10] 张明晖. 低分子肝素钙对预防肺癌患者血栓形成的效果观察[J]. *临床医药文献*, 2015,2(33):6791-6792.

本文编辑：王雨辰