

# 低分子肝素钙注射液对重症监护室患者静脉血栓栓塞症的预防作用研究

## Preventive effect of low molecular weight heparin calcium injection in intensive care unit patients with venous thromboembolism

潘晓鸿,汪彩红,毛敏杰

(杭州红十字会医院 结核重症监护室,杭州 310003)

PAN Xiao-hong, WANG Cai-hong, MAO Min-jie

(Tuberculosis Intensive Care Unit, Hangzhou Red Cross Hospital, Hangzhou 310003, China)

收稿日期:2016-03-23

修回日期:2016-09-03

基金项目:浙江省医药卫生科技计划基金资助项目(2014KYA182)

作者简介:潘晓鸿(1982-),男,硕士研究生,主治医师,主要从事结核危重症工作

通信作者:毛敏杰,主任医师

MP:15825500408

E-mail:maominjie0909@sina.com

**摘要:**目的 观察低分子肝素钙注射液对重症监护室患者静脉血栓栓塞症(VTE)的预防作用和安全性。方法 重症监护室住院的、超过1项高危静脉血栓栓塞症因素的患者60例,随机分为试验组30例和对照组30例。对照组皮下注射0.9% NaCl 0.3 mL qd;试验组皮下注射低分子肝素钙注射液0.3 mL qd,连续给药14 d。观察2组患者治疗前后D-二聚体、血小板、肌酐、血红蛋白、凝血酶原时间及药物不良反应发生情况。结果 试验组静脉血栓栓塞症(VTE)发生率为3.33%(1/30例),对照组为23.33%(7/30例),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。试验组D-二聚体为 $(2.79 \pm 1.36) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ;对照组为 $(7.86 \pm 3.13) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。试验组血小板为 $(153.30 \pm 53.60) \times 10^9 / \text{L}$ ,肌酐为 $(94.40 \pm 16.43) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,血红蛋白为 $(93.83 \pm 14.67) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,凝血酶原时间为 $(13.99 \pm 1.76) \text{ s}$ ;对照组血小板为 $(165.40 \pm 64.69) \times 10^9 / \text{L}$ ,肌酐为 $(94.10 \pm 15.25) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,血红蛋白为 $(103.03 \pm 12.99) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,凝血酶原时间为 $(13.64 \pm 1.42) \text{ s}$ ,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。试验组和对照组的严重血小板减少发生率分别为10.00%(3/30例)和6.67%(2/30例),差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2组均未发生大出血、气道、消化道、皮肤黏膜及泌尿系统渗血等药物不良反应。结论 预防剂量的低分子肝素钙注射液可以减少内科重症监护室患者静脉血栓栓塞症的发生率,且不增加药物不良反应发生率。

**关键词:**低分子肝素钙注射液;静脉血栓栓塞症;重症监护室

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.01.020

中图分类号:R973.2 文献标志码:B

文章编号:1001-6821(2017)01-0074-03

**Abstract: Objective** To observe the preventive effects and safety of prophylactic dose of low molecular weight heparins calcium injection for intensive care unit patients with venous thromboembolism (VTE).

**Methods** Sixty patients with at least one risk factor of VTE in the intensive care unit were randomly divided into treatment group ( $n = 30$ ) and control group ( $n = 30$ ). Control group was subcutaneous given 0.9% NaCl 0.3 mL qd. Treatment group was subcutaneous given low molecular weight heparins calcium injection 0.3 mL qd. All patients were treated for 14 d. The D-dimer, platelet, creatinine, hemoglobin, prothrombin time and adverse drug reactions before and after treatment were observed in two groups. **Results** The morbidity of VTE in treatment group and control group were 3.33% (1/30), 23.33% (7/30), with significant difference ( $P < 0.05$ ). The levels of D-dimer in treatment group and control group were  $(2.79 \pm 1.36)$ ,  $(7.86 \pm 3.13) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , with

significant difference ( $P < 0.05$ ). The platelet, creatinine, hemoglobin, prothrombin time in treatment group were  $(153.30 \pm 53.60) \times 10^9/L$ ,  $(94.40 \pm 16.43) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(93.83 \pm 14.67) \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(13.99 \pm 1.76) \text{s}$ ; had no significant difference with those in control group, which were  $(165.40 \pm 64.69) \times 10^9/L$ ,  $(94.10 \pm 15.25) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(103.03 \pm 12.99) \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(13.64 \pm 1.42) \text{s}$  ( $P > 0.05$ ). The incidence rate of severe thrombocytopenia in treatment group was 10.00% (3/30), had no significant difference with 6.67% (2/30) in control group ( $P > 0.05$ ). The fatal hemorrhage in trachea, gastrointestinal skin - mucosa and urinary system did not occur in two groups.

**Conclusion** The prophylactic dose of low molecular weight heparins calcium injection can reduce the morbidity of VTE in the serious medical patients in intensive care unit and don't increase the adverse effect and morbidity of fatal hemorrhage.

**Key words:** low molecular weight heparins calcium injection; venous thromboembolism; intensive care unit

重症监护室患者因病情危重合并多种危险因素,是静脉血栓栓塞症的高危人群<sup>[1]</sup>,既往已有指南对骨科及妇科恶性肿瘤术后中、高危静脉血栓栓塞症患者给予肝素或低分子肝素进行预防<sup>[2]</sup>。本研究探讨低分子肝素钙注射液对重症监护室患者静脉血栓栓塞症的预防作用。

## 材料、对象与方法

### 1 研究设计

方案按前瞻性、随机、单盲、对照、单中心临床研究方法设计。

### 2 病例选择

入选 2014 年 1 月至 2015 年 1 月杭州红十字会医院内科重症监护室收治的静脉血栓栓塞症高危患者 60 例为研究对象。本研究经浙江杭州红十字会医院伦理委员会批准。患者均签署知情同意书。

**入选标准**<sup>[3]</sup> 因内科疾病入住监护室的患者,如患者有以下任意一项深静脉血栓发生危险因素则入选本研究: 年龄  $\geq 65$  岁,既往深静脉血栓病史或深静脉血栓家族史,恶性肿瘤,脓毒症,急性生理和慢性健康评分 - II  $> 12$  分,转入重症监护室前住院时间长,制动,机械通气,留置中心静脉导管,血液净化治疗,使用肌肉松弛药和镇静药,使用缩血管药物,输注血小板。

**排除标准** 咯血、消化道出血等出血性疾病住院患者,低分子肝素使用禁忌的患者,严重肾功能不全,肌酐超过  $300 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  者,未控制的高血压舒张压  $> 120 \text{mmHg}$ ,先天性出凝血障碍患者,正在接受水杨酸制剂治疗或口服抗凝剂治疗的患者,已诊断为静脉血栓栓塞症患者。

### 3 药品、试剂与仪器

低分子肝素钙注射液,规格: 每支  $0.6 \text{mL}/6150 \text{AXaIU}$ ,批号: 20130219,葛兰素史克(中国)投资有限

公司生产。*D*-二聚体试剂盒,上海希森美康医用电子有限公司生产。

iMagic - M7 全自动生化分析仪,深圳市库贝尔生物科技股份有限公司产品。

### 4 分组与治疗方法

60 例患者随机分为对照组 30 例和试验组 30 例。对照组皮下注射  $0.9\% \text{NaCl} 0.3 \text{mL} \cdot \text{d}^{-1}$ ; 试验组皮下低分子肝素钙注射液  $0.3 \text{mL} \cdot \text{d}^{-1}$ , 2 组均连续给药 14 d。

### 5 观察指标

观察患者深静脉血栓症状如四肢肿胀情况及出血情况,第 1, 14 天监测患者四肢、颈部血管超声,血小板(PLT)、出血时间(PT)、*D*-二聚体、肌酐(Cr)及血红蛋白(Hb)等指标。参照文献[4],对深静脉血栓形成及肺栓塞发生率进行评价。如患者治疗期间出现出血或有出血倾向、出现其他严重的并发症,研究者根据利益/风险比来决定是否停止肝素治疗方案;深静脉血栓形成则改用标准治疗方案。

### 6 统计学处理

用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,用配对 *t* 检验;计数资料用率(%)表示,用四表格  $\chi^2$  检验。

## 结 果

### 1 一般资料

2 组患者的一般资料差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2 静脉血栓栓塞症发生率比较

试验组发生下肢静脉血栓栓塞 1 例,发生率为 3.33% (1/30 例);对照组发生下肢静脉血栓栓塞 4 例,上肢静脉血栓栓塞 1 例,肺栓塞 1 例,颈部静脉栓塞 1 例,血栓栓塞发生率为 23.33% (7/30 例),差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表1 2组患者的一般资料比较

Table 1 Comparison of general data in two groups

Item	Control (n=30)	Treatment (n=30)
Sex(M/F)	23/7	22/8
Age(year $\bar{x} \pm s$ )	65.22 $\pm$ 7.71	66.73 $\pm$ 8.25
ICU admission cause(n)		
Respiratory failure	25	25
COPD exacerbations	24	22
Severe pneumonia shock	6	8
Septic shock	3	2

ICU: Intensive care unit; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease;  
Control group: 0.9% NaCl 0.3 mL  $\cdot$  d<sup>-1</sup>; Treatment group: Low molecular weight heparins 0.3 mL  $\cdot$  d<sup>-1</sup>

### 3 2组治疗前后D-二聚体、肌酸酐、血小板、凝血酶原时间、血红蛋白水平比较

治疗前2组D-二聚体、肌酸酐、血小板、凝血酶原时间、血红蛋白水平差异均无统计学意义

( $P > 0.05$ )。治疗后,试验组的D-二聚体升高,与治疗前比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );对照组的D-二聚体组明显升高,与治疗前比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,试验组及对照组肌酸酐均有轻度上升,但差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后2组血小板计数均下降,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,试验组血小板均有轻度升高,对照组有轻度下降,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。2组血红蛋白计数较治疗前均有下降,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表2。

### 4 安全性评价

试验组发生血小板减少3例,药物不良反应发生率为10.00%(3/30例);对照组发生血小板减少2例,药物不良反应发生率为6.67%(2/30例),差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2组均未发生大出血,无气道、消化道、皮肤黏膜及泌尿系统渗血等药物不良反应发生。

表2 2组患者治疗前后D-二聚体、肌酸酐、血小板、凝血酶原时间、血红蛋白水平变化比较( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Comparison of D-dimer, creatinine(Cr), platelets(PLT), prothrombin time(PT) and hemoglobin(Hb) in two groups( $\bar{x} \pm s$ )

Item	Control (n=30)		Treatment (n=30)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
D-dimer(mg $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	2.41 $\pm$ 1.02	7.86 $\pm$ 3.13*	2.00 $\pm$ 1.25	2.79 $\pm$ 1.36#
Cr( $\mu$ mol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	86.81 $\pm$ 16.52	94.10 $\pm$ 15.25	87.41 $\pm$ 19.69	94.40 $\pm$ 16.43
PLT( $1 \times 10^9$ /L)	180.53 $\pm$ 56.84	165.40 $\pm$ 64.69	172.20 $\pm$ 63.05	153.30 $\pm$ 53.60
PT(s)	16.24 $\pm$ 1.73	13.64 $\pm$ 1.42	13.45 $\pm$ 1.70	13.99 $\pm$ 1.76
Hb(g $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	106.60 $\pm$ 15.37	103.03 $\pm$ 12.99	101.00 $\pm$ 13.48	93.83 $\pm$ 14.67

Compared with before treatment, \* $P < 0.05$ ; Compared with control group, # $P < 0.05$

## 讨 论

内科重症患者特别是严重脓毒症患者往往存在凝血系统异常,出凝血障碍,低分子肝素具有分子量小、生物利用度高、相对普通肝素血小板减少症及大出血发生率低、不用常规监测凝血指标的特点。在排除了高出血倾向的患者后,用小剂量低分子肝素对高深静脉血栓形成风险患者进行II类预防,对于改善重症患者临床预后具有很大的临床意义<sup>[5]</sup>。本研究结果显示,应用预防剂量的低分子肝素可以减少因内科因素入住重症监护室患者静脉血栓形成及肺栓塞事件的发生率。在药物不良反应方面,2组均未出现大量出血,试验组和对照组均有血小板减少发生,但组间差异无统计学意义。

对于内科重症患者合并有多种深静脉血栓形成危险因素,应给予积极预防策略,低分子肝素的预防

作用明确,不增加有临床意义的大量出血等药物不良反应发生率,但在临床应用中,还需进行严密监测。如果出血的风险很高,则建议用机械的方法进行预防,如序贯加压袜,间歇充气加压泵,静脉足泵。

### 参考文献:

- [1] 彭彦,王燕,李峻岭,等. 低分子肝素预防高危深静脉置管的恶性肿瘤患者发生静脉血栓栓塞的效果研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(33): 3836-3838.
- [2] 郑虹,高雨农,燕鑫,等. 术后应用低分子肝素联合逐级加压弹力袜预防妇科恶性肿瘤患者静脉血栓栓塞性疾病[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(1): 39-42.
- [3] 刘大为. 实用重症医学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010: 515-539.
- [4] WEITZ J I, HIRSH J, SAMAMA M M, et al. New antithrombotic drugs: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition) [J]. Chest, 2008, 133(6 Suppl.): S234-S256.
- [5] SPANDORFER J, GALANIS T. In the Clinic. Deep venous thrombosis [J]. Ann Intern Med, 2015, 162(9): 160-164.

(本文编辑 王超群)