

低分子肝素治疗肺栓塞并发出血的相关危险因素

周玉仙 李杨 侂会秘 李孟丽 雷雯

肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是一组由各种栓子阻塞肺动脉,导致的临床和病理生理综合征^[1]。肺栓塞和深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)是静脉血栓栓塞症(Venous thromboembolism, VTE)的不同阶段^[2]。急性肺栓塞具有较高的死亡率和复发率,数据显示初始诊断肺栓塞3个月内死亡率约为17.4%,复发肺栓塞3个月内的死亡率高达33.7%^[3]。因此,早诊断及有效治疗是必要的。抗凝治疗是肺栓塞或静脉血栓栓塞症最基础的治疗手段,其目的是治疗急性发作和预防血栓事件的复发^[4]。临床常用的抗凝药物有普通肝素、维生素K拮抗剂、低分子肝素,以及各种新型口服抗凝药。低分子肝素比普通肝素、维生素K拮抗剂相比,具有使用方便、出血风险小、无需监测凝血功能^[5]及皮下给药几乎100%生物利用度的优势。同时指南建议低分子肝素、普通肝素和磺达肝羧酸钠是肺栓塞患者初始治疗的基石^[6]。因此,在初始治疗或长期维持治疗阶段,它被广泛用于临床。但所有抗凝药物都具有出血风险,尤其是在抗凝治疗的初始阶段^[2]。在实际的临床应用中,部分肺栓塞患者使用低分子肝素类抗凝剂后出现出血并发症,目前尚无恰当的方法来评估出血风险。本综述总结了肺栓塞患者使用低分子肝素抗凝治疗并发出血的可能相关危险因素,以便帮助临床医生权衡其风险和收益。

一、低分子肝素的种类及给药方案对并发出血的影响

临床上使用的低分子肝素有多种,都具有相似的抗凝血特性,主要对凝血活性因子Xa抑制,从而达到抗凝作用。不同的低分子肝素,其药代动力学可能不同,使用剂量及给药方案也不一样,所导致的出血风险也可能不相同。比如依诺肝素的抗Xa活

性半衰期为4.3小时,而达肝素为2.4小时^[7]。由于药代动力学的差异,不同的抗凝作用持续时间可能导致不同的出血率。根据目前国内指南,肺栓塞患者常用的低分子肝素有依诺肝素、那屈肝素、达肝素^[8]。国内指南和美国胸科医师学会2008年静脉血栓栓塞症抗栓治疗指南,建议使用低分子肝素抗凝可有每日1次和每日2次的给药方式^[6,8]。从理论的角度来看,每日两次的使用方法可能会导致更稳定的抗凝水平,从而减少出血事件。但是研究发现并非如此,在一项前瞻性临床试验研究中^[9],随访12934例接受低分子肝素治疗的静脉血栓栓塞症患者,使用那屈肝素每日1次的患者的出血风险低于每日2次使用者。此外,依诺肝素每日2次或每日1次使用者与那屈肝素每日1次使用者相比,出血风险更高。从而说明那屈肝素每日1次可能是静脉血栓栓塞症患者较为安全的给药方案,但在实际临床实践中,并不能只追求低的副作用而忽略药物治疗的目的。在另一项研究^[10]发现,4730例急性静脉血栓栓塞症患者中,接受依诺肝素每日1次(1.5mg/kg)及每日2次(1.0mg/kg)相比较,在最初的15天中和使用第30天内,每日1次组虽然大出血事件及死亡事件较少,但出现了较多的静脉血栓栓塞症复发的趋势。从上述的研究可见,对于正常体质的肺栓塞患者,无论是依诺肝素、还是那屈肝素,每日1次用法较每日2次具有更小的出血风险,同时抗Xa活性半衰期长的低分子肝素出血风险大于半衰期短的,但在规避出血风险的同时,还需考虑抗凝收益,需做到风险与收益的权衡,这需要临床医生综合考虑给药方案。

二、患者自身主要相关因素

1 恶性肿瘤

恶性肿瘤是导致静脉血栓栓塞症的重要原因,Blom JW^[11]等人的研究显示,恶性肿瘤患者发生静脉血栓栓塞症的总体风险较无恶性肿瘤患者增加7倍,其中血液系统恶性肿瘤风险最高,其次为肺癌和胃癌。同无明显诱因的肺栓塞患者相比,癌症相关性肺栓塞患者有较高的短期及长期死亡率^[12]。因此对于患有恶性肿瘤的肺栓塞患者,抗凝治疗是除

doi: 10.3969/j.issn.1009-6663.2019.10.043

基金项目:云南省应用基础研究昆医联合专项(No 2017FE468-210)

作者单位:650101 云南昆明 昆明医科大学第二附属医院 呼吸内科一病区

通信作者:雷雯 E-mail: leiwenkm@163.com

治疗原发病外的重要部分。指南推荐癌症相关性肺栓塞的长期抗凝治疗的前3~6个月使用低分子肝素,后续抗凝治疗可用维生素k拮抗剂或低分子肝素无限期抗凝,直至恶性肿瘤解决^[6]。由于口服抗凝药物维生素k拮抗剂容易受到药物相互作用、脱水以及难以定期监测凝血功能等影响,更多的癌症患者选择使用低分子肝素长期抗凝治疗。但是癌症患者由于营养不良,器官功能障碍导致抗凝药物的清除减弱,继发于化疗或癌症本身的血小板减少,都有可能增加出血风险^[13]。对于恶性肿瘤患者,抗凝治疗是必要的,但是抗凝药物的选择更应该个体化,需综合评估患者的一般情况。

2 慢性肾脏病

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)1~3期患者可能无任何表现,或仅有轻度的乏力、腰痛、食欲减退等不适,一旦进入4期以后到5期时,可能会出现多个系统并发症。影响凝血系统方面,慢性肾脏病患者静脉血栓栓塞症的发生率较高,同时慢性肾脏病也是导致心血管疾病发生或死亡以及致死性肺栓塞的危险因素^[14]。Cook LM^[15]等人报道了22.1%的静脉血栓栓塞症患者,内生肌酐清除率<60mL/min。在2013年的研究^[16]中,18.1%的静脉血栓栓塞症患者内生肌酐清除率<60mL/min。虽然不同研究的比例不同,但不可否认的是慢性肾病在静脉血栓栓塞症患者中很常见。同正常人相比,慢性肾脏病不仅是静脉血栓栓塞症的危险因素,同时也是症状性肺栓塞和抗凝大出血的危险因素。在2008年美国胸科医师学会的指南建议,在严重肾功能衰竭(肌酐清除率<30mL/min)的患者中,普通肝素应优先于低分子肝素,因为它不经肾脏代谢,应谨慎给予低分子肝素^[6]。有文献资料^[17]显示,在使用低分子肝素抗凝治疗肾功能不全的肺栓塞患者,加大了致死性出血的风险,其原因可能是所有的低分子肝素均是由不同的长度和重量的肝素链组成,其中短链(依诺肝素)被肾小球滤过和清除,而长链(亭扎肝素)粘附在内皮细胞表面被原位降解。由此可见,对于不同长度链的低分子肝素,与肾功能的相关性可能不一样。例如在一项meta分析^[18]中,肾小球滤过率<60 mL/min的患者,与其他抗凝药物相比,依诺肝素治疗出血的相对风险显著增加,这可以通过依诺肝素在肾脏内蓄积来解释。此外,磺达肝癸钠可能是依诺肝素的替代品,因为有研究^[19]显示它的出血率较依诺肝素显著降低,同时与依诺

肝素每日2次、具有同样的成本收益。对于肾功能中度或重度的肺栓塞患者,选择低分子肝素抗凝治疗时,更需考虑低分子肝素的剂型,必要时使用普通肝素或其他抗凝剂替代。

3 年龄

年龄不仅同静脉血栓栓塞症的发生有关,同时与静脉血栓栓塞症抗凝治疗出血显著相关。在一项加拿大的研究^[15]发现,31%的静脉血栓栓塞症患者年龄>75岁。在老年患者抗凝治疗静脉血栓栓塞症的第一周,致死性出血发生率超过致死性肺栓塞^[20]。由于年龄对药物代谢有影响,老年人中,肾功能不全比例增加^[21]。同时老年人病情变化快,一些肾前性的因素,如严重呕吐、腹泻等因素导致肾功能急剧波动,造成低分子肝素在体内蓄积,导致出血事件发生。归根结底,年龄对出血的影响很大程度由肾功能不全导致,因此对于老年患者、肾功能不全的患者,使用通过肾脏排泄类的低分子肝素治疗肺栓塞,酌情减少剂量或使用普通肝素是有必要的。

4 其他因素

除上述主要影响出血并发症的自身因素外,与患者相关的因素可能还有低体重。低分子肝素目前的给药剂量是按每公斤体重计算,体重<50kg的体弱患者较体重>50kg的非体弱患者相比,可能接受了稍高低分子肝素日剂量^[22],从而导致抗凝剂相对过量,增大出血发生的风险。此外,最近关于糖尿病同肺栓塞患者抗凝治疗并发出血的关系的研究^[23]中发现,糖尿病也是肺栓塞患者短期抗凝治疗出血的独立危险因素,且糖尿病患者较非糖尿病患者更易发生泌尿生殖系统出血。因此对于肺栓塞患者抗凝治疗,良好的血糖控制是必要的。在一项使用低分子肝素预防肾功能不全患者发生静脉血栓栓塞症的试验中^[24],发生大出血的独立危险因素是阿司匹林的使用。除上述因素外,贫血^[25]、慢性肺病、慢性心力衰竭、近期出血史(<1个月)、手术史、血小板减少、凝血功能不全、肝功能不全以及抗凝的同时使用抗血小板及非甾体类药物的使用等,都可能加大出血的风险。但是年龄、肾功能、是否并发恶性肿瘤已被较多的临床试验研究所证实。

三、凝血负荷与出血风险的关联

临床上使用低分子肝素抗凝治疗肺栓塞,治疗剂量更多的是根据患者的体重以及根据临床医生的经验来调整,并没有细化到血栓负荷的大小来调整剂量。肺栓塞的血栓负荷,简而言之就是栓子阻塞

血管的部位、血凝块的大小及数量多少。由于肺动脉CT的广泛应用,基于肺动脉CT,Qanadli^[26]等人建立了急性肺栓塞的半定量分析方法,称为肺动脉阻塞指数。该评分指数可通过具体数字化肺动脉梗阻程度,间接提示肺栓塞的血栓负荷。国内的一项观察性研究^[27]为比较低分子肝素、普通肝素在高、中、低梗阻程度的肺栓塞患者中出血的差异,在使用低分子肝素组发现血栓负荷与出血风险呈反比关系,但是在使用普通肝素组却未见上述差异。其原因可能是,低分子肝素剂量根据体重调整,部分低血栓负荷的患者接受了相对较多的剂量。从而提出对于高出血风险的肺栓塞患者,如果血栓负荷较小,可建议使用普通肝素抗凝。随着肺动脉CT技术的广泛应用,凝血负荷的大小也应该纳入低分子肝素抗凝出血并发症的相关危险因素之中,对于已经具备高出血风险因素的患者,抗凝的个体化应用,应细化到血栓负荷大小。

问题与展望

低分子肝素在肺栓塞及静脉血栓栓塞症抗凝治疗中的地位是毋庸置疑的,但是出血并发症也不容忽视。在西方国家,对出血预测的可有Kuijjer^[28]、RIETE^[29]、Kearon^[30]、Nieuwenhuis^[31]4种评分,但上述的评分各自有缺陷和不足,是否适用我国人群还需更多的临床研究。有关试验研究表明^[32],对于中国肺栓塞人群抗凝治疗,上述的4种出血风险评估缺乏足够的准确性和统计能力来区分出血风险较高的患者和非出血风险较高的患者。因此,寻找及验证更多的出血危险因素,对出血风险进一步细化,合理的评估标准及规范的给药方案是值得期待的。

参考文献

- [1] MORRONE D, MORRONE V. Acute pulmonary embolism: focus on the clinical picture [J]. Korean Circ J 2018, 48(5): 365-381.
- [2] GOLDHABER S Z, BOUNAMEAUX H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis [J]. Lancet, 2012, 379(9828): 1835-1846.
- [3] GOLDHABER S Z, VISANI L, DE ROSA M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPEr) [J]. Lancet, 1999, 353(9162): 1386-1389.
- [4] KONSTANTINIDES S V. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [S]. Eur Heart J, 2014, 35(45): 3145-3146.
- [5] BOUNAMEAUX H, DE MOERLOOSE P. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? No [J]. J Thromb Haemost 2004, 2(4): 551-554.
- [6] KEARON C, KAHN S R, AGNELLI G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. Chest 2008, 133(S6): S454-S455.
- [7] WHITE R H, GINSBERG J S. Low-molecular-weight heparins: are they all the same? [J]. Br J Haematol 2003, 121(1): 12-20.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南 [S]. 中华医学杂志, 2018, 98(14): 1060-1087.
- [9] VAN REIN N, BIEDERMANN J S, VAN DER MEER F J M, et al. Major bleeding risks of different low-molecular-weight heparin agents: a cohort study in 12 934 patients treated for acute venous thrombosis [J]. J Thromb Haemost 2017, 15(7): 1386-1391.
- [10] TRUJILLO-SANTOS J, BERGMANN J F, BORTOLUZZI C, et al. Once versus twice daily enoxaparin for the initial treatment of acute venous thromboembolism [J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(3): 429-438.
- [11] BLOM J W, DOGGEN C J, OSANTO S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis [J]. JAMA 2005, 293(6): 715-722.
- [12] ALOTAIBI G, WU C, SENTHILSELVAN A, et al. Short- and long-term mortality after pulmonary embolism in patients with and without cancer [J]. Vasc Med 2018, 23(3): 261-266.
- [13] TRUJILLO-SANTOS J, NIETO J A, TIBERIO G, et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism Findings from the RIETE Registry [J]. Thromb Haemost 2008, 100(3): 435-439.
- [14] MONREAL M, FALGÁ C, VALLE R, et al. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry [J]. Am J Med 2006, 119(12): 1073-1079.
- [15] COOK L M, KAHN S R, GOODWIN J, et al. Frequency of renal impairment, advanced age, obesity and cancer in venous thromboembolism patients in clinical practice [J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(5): 937-941.
- [16] TRUJILLO-SANTOS J, SCHELLONG S, FALGA C, et al. Low-molecular-weight or unfractionated heparin in venous thromboembolism: the influence of renal function [J]. Am J Med, 2013, 126(5): 425-434.
- [17] BISIO A, VECCHIETTI D, CITTERIO L, et al. Structural features of low-molecular-weight heparins affecting their affinity to antithrombin [J]. Thromb Haemost 2009, 102(5): 865-873.
- [18] HOFFMANN P, KELLER F. Increased major bleeding risk in patients with kidney dysfunction receiving enoxaparin: a meta-analysis [J]. Eur J Clin Pharmacol 2012, 68(5): 757-765.
- [19] MCKEAGE K, LYSENG-WILLIAMSON K A. Fondaparinux: a pharmacoeconomic review of its use in the management of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome [J]. Pharmacoeconomics 2010, 28(8): 687-698.

(下转第1932页)

微球作为永久性栓塞剂,联合弹簧圈栓塞动脉主干,确保栓塞效果^[12]。本例患者行微球和弹簧圈双重支气管动脉栓塞术后咯血症状消失,再次验证了支气管动脉栓塞术对于治疗该疾病的确切疗效。本例患者大咯血造成右肺不张,除了积极止血治疗,促进气道内积血排出及促进不张的肺泡复张,就格外重要和必须。在纤维支气管镜排除气道内恶性病变后,我们反复吸引气道内积血,避免机械通气对健肺的损伤,配合肺复张策略^[13],取得了良好的结果。

参考文献

- [1] 刘晖,姜鹏. 儿童先天性支气管动脉-肺动脉瘘的漏诊分析[J]. 心肺血管病杂志, 2014, 33(4): 483-485.
- [2] ELLIS K. Fleischner lecture. Developmental abnormalities in the systemic blood supply to the lungs [J]. AJR Am J Roentgenol, 1991, 156(4): 669-679.
- [3] 母庆锦. 双侧支气管动脉-肺动脉网状瘘并大咯血一例[J]. 放射学实践, 2014, 29(2): 165.
- [4] HSIAO E, KIRSCH C M, KAGAWA F T, et al. Utility of fiberoptic bronchoscopy before bronchial artery embolization for massive hemoptysis [J]. AJR Am J Roentgenol, 2001, 177(4): 861-867.
- [5] 赵广生,徐克,肖亮,等. 支气管动脉-肺动脉瘘致大咯血的介

入治疗[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18(1): 11-13.

- [6] 朱巧洪,伍筱梅,林翰菲,等. 支气管动脉-肺动脉瘘的临床和CT血管造影分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(9): 687-691.
- [7] BADEN H, MATSUO Y, SATOGAMI K, et al. Bilateral complex coronary artery pulmonary artery fistulas demonstrated by multidetector computed tomography [J]. Intern Med, 2008, 47(21): 1945-1946.
- [8] 李惠民,虞岐崑,丁茗,等. 冠状动脉-肺动脉瘘的双源CT血管造影诊断[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2010, 16(3): 201-205.
- [9] 杨姗,曾蒙苏,辉虹,等. 冠状动脉瘘的CT血管成像表现[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(8): 739-742.
- [10] 姜轶,杜先智,李万成. 双重栓塞术治疗非肿瘤性大咯血的疗效观察[J]. 重庆医学, 2013, 42(7): 724-726.
- [11] 申翔宇,冯婷. 支气管动脉双重栓塞术治疗大咯血[J]. 医药论坛杂志, 2006, 27(8): 28-29.
- [12] 张万壮,李俊芹,李秀芝,等. 支气管动脉-肺动脉瘘并大咯血的介入治疗[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2016, 19(3): 363-366.
- [13] 刘大为. 急性呼吸窘迫综合征的机械通气策略: 由通气不均一向均一性的转变[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(7): 385-386.

[收稿日期: 2019-02-01]

(上接第1924页)

- [20] MUÑOZ-TORRERO J F, BOUNAMEAUX H, PEDRAJAS J M, et al. Effects of age on the risk of dying from pulmonary embolism or bleeding during treatment of deep vein thrombosis [J]. J Vasc Surg, 2011, 54(S6): S26-S32.
- [21] CLARK N P. Low-molecular-weight heparin use in the obese elderly and in renal insufficiency [J]. Thromb Res, 2008, 123(S1): S58-S61.
- [22] MOUSTAFA F, GIORGI PIERFRANCESCHI M, DI MICCO P, et al. Clinical outcomes during anticoagulant therapy in fragile patients with venous thromboembolism [J]. Res Pract Thromb Haemost, 2017, 1(2): 172-179.
- [23] ZHANG Z, ZHAI Z, YANG Y, et al. Diabetes mellitus is associated with increased bleeding in pulmonary embolism receiving conventional anticoagulant therapy: findings from a "real-world" study [J]. J Thromb Thrombolysis, 2017, 43(4): 540-549.
- [24] COOK D, DOUKETIS J, MEADE M, et al. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors [J]. Crit Care, 2008, 12(2): R32-R41.
- [25] KUPERMAN A, L, PEZ-REYES R, BOSCO L J, et al. Anemia and bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism [J]. J Thromb Thrombolysis, 2018, 45(3): 360-368.
- [26] QANADLI S D, EL HAJJAM M, VIEILLARD-BARON A, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embol-

ism: comparison with angiographic index and echocardiography [J]. AJR Am J Roentgenol, 2001, 176(6): 1415-1420.

- [27] WANG C, ZHAI Z, YANG Y, et al. Inverse relationship of bleeding risk with clot burden during pulmonary embolism treatment with LMW heparin [J]. Clin Respir J, 2016, 10(5): 596-605.
- [28] KUIJER P M, HUTTEN B A, PRINS M H, et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism [J]. Arch Intern Med, 1999, 159(5): 457-460.
- [29] RUÍZ-GIMÉNEZ N, SUÁREZ C, GONZÁLEZ R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry [J]. Thromb Haemost, 2008, 100(1): 26-31.
- [30] KEARON C, GINSBERG J S, KOVACS M J, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism [J]. N Engl J Med, 2003, 349(7): 631-639.
- [31] NIEUWENHUIS H K, ALBADA J, BANGA J D, et al. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin [J]. Blood, 1991, 78(9): 2337-2343.
- [32] ZHANG Z, LEI J, ZHAI Z, et al. Comparison of prediction value of four bleeding risk scores for pulmonary embolism with anticoagulation: a real-world study in Chinese patients [J]. Clin Respir J, 2019, 13(3): 139-147.

[收稿日期: 2019-03-25]