

论著·临床研究

长期服用阿司匹林患者经尿道前列腺切除术 围术期使用低分子肝素替代治疗对出血的影响

包贤涛 刘修恒 陈志远 翁小东 王磊

(武汉大学人民医院泌尿外科,湖北省武汉市 430060,电子邮箱: 1084406381@qq.com)

【摘要】 目的 探讨长期服用阿司匹林患者经尿道前列腺切除术(TURP)围术期使用低分子肝素替代治疗对出血的影响。**方法** 回顾性分析70例行TURP术的良性前列腺增生患者的临床资料,其中研究组为35例长期服用阿司匹林但在围术期使用低分子肝素替代治疗的患者,对照组为35例同期行TURP术的未服用阿司匹林患者。比较两组患者术中、术后出血量及术后输血量、膀胱冲洗天数、术后住院天数。**结果** 两组患者术中出血量、术后出血量、术后输血量、膀胱冲洗天数、术后住院天数比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 长期服用阿司匹林的患者TURP术围术期使用低分子肝素替代治疗不增加其术中及术后的出血量,且不增加膀胱冲洗天数、术后住院天数及术后输血量。

【关键词】 良性前列腺增生;阿司匹林;低分子肝素;经尿道前列腺切除术

【中图分类号】 R 619.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2018)03-0276-04

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2018.03.11

Effect of perioperative replacement therapy with low-molecular-weight heparin on bleeding in patients receiving transurethral prostatectomy and long-term administration of aspirin

BAO Xian-tao, LIU Xiu-heng, CHEN Zhi-yuan, WENG Xiao-dong, WANG Lei

(Department of Urology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of perioperative replacement therapy with low-molecular-weight heparin on bleeding in patients receiving transurethral prostatectomy (TURP) and long-term administration of aspirin. **Methods** The clinical data of 70 patients with benign prostatic hyperplasia were analyzed retrospectively. Among them, thirty-five patients with long-term administration of aspirin, who were given perioperative replacement therapy with low-molecular-weight heparin, were enrolled in the experimental group, while another concurrent thirty-five patients who received TURP but did not take aspirin were enrolled in the control group. The intraoperative and postoperative blood loss, postoperative blood transfusion, duration of bladder irrigation, and postoperative hospital stay were compared between the two groups. **Results** No significant differences were found in the intraoperative or postoperative blood loss, postoperative blood transfusion, duration of bladder irrigation, or postoperative hospital stay between the two groups (all $P>0.05$). **Conclusion** For the patients with long-term administration of aspirin who undergoing TURP, perioperative use of low-molecular-weight heparin replacement therapy does not increase the intraoperative or postoperative blood loss, duration of bladder irrigation, postoperative hospital stay or postoperative blood transfusion.

【Key words】 Benign prostatic hyperplasia, Aspirin, Low-molecular-weight heparin, Transurethral prostatectomy

良性前列腺增生是引起中老年男性排尿障碍最常见的良性疾病,其主要临床症状为尿频、尿急、夜尿增多、排尿困难等,经尿道前列腺切除术(transurethral prostatectomy, TURP)是其治疗手段之一^[1]。因部分患者将阿司匹林作为心脑血管疾病的二级预防用药,临床上很多接受TURP术的老年患者需长期服用阿司匹林。临床和流行病学研究均认为当阿司匹林作为心脑血管疾病的二级预防用药时,其益处是明确的,不应停用^[2-3]。但是由于前列腺具有丰富的血供以及TURP术中仅能通过电凝止血,围术期服用抗血小板药物阿司匹

林可能导致术中及术后大出血,所以绝大部分医生均不建议围术期使用阿司匹林。虽然已有报道^[4-5]低分子肝素可用于某些择期手术围术期的预防血栓治疗或用于围术期的替代抗凝药物治疗,并已证实安全有效,但是其也有抗凝作用,且目前国内对于TURP术围术期使用低分子肝素替代阿司匹林作为心脑血管疾病患者围术期二级预防用药是否合适尚无相关的研究及指导性意见。本研究回顾性分析合并心脑血管疾病的TURP术患者的临床资料,探讨围术期低分子肝素替代阿司匹林对该类患者行TURP术出血的影响,现报告如下。

作者简介:包贤涛(1991~),男,硕士,住院医师,研究方向:泌尿外科临床研究。

通信作者:刘修恒(1962~),男,博士,主任医师,研究方向:前列腺疾病及肾脏疾病的基础和临床研究,电子邮箱:drliuxh@hotmail.com。

1 资料和方法

1.1 临床资料 回顾性分析2015年10月至2016年11月于武汉大学人民医院泌尿外科行TURP术的35例良性前列腺增生患者临床资料。其中缺血性脑卒中18例,冠状动脉支架手术6例,冠状动脉搭桥术后5例,冠状动脉粥样硬化性心脏病患者6例。纳入标准:术前均行经直肠指诊、直肠前列腺超声检查、血清前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)、尿流动力学、国际前列腺症状评分(International Prostate Symptom Score, IPSS)等检查确诊,符合TURP术适应证;术前服用阿司匹林时间均超过3个月。排除标准:(1)存在干扰凝血机制的因素:如血小板异常、肝肾功能异常、白细胞异常以及凝血指标异常的患者;(2)术后病理诊断为非良性前列腺增生的患者;(3)围术期误服用阿司匹林及其他抗凝药物的患者;(4)手术过程中非指定手术者、更换手术医师、术中出现阴茎勃起等明显影响手术进度的事件;(5)围术期低分子肝素剂量变化的患者。选择同期行TURP术的35例患者作为对照组,对照组均未服用阿司匹林。研究组年龄(70.86±6.76)岁,前列腺体积(67.97±17.25)cm³,手术时间(58.60±18.36)min,切除腺体质量(40.09±12.37)g;对照组年龄(69.86±6.38)岁,前列腺体积(68.57±16.42)ml,手术时间(60.54±18.87)min,切除腺体质量(40.86±11.91)g。两组患者年龄、前列腺体积、手术时间、切除腺体质量等资料比较,差异均无统计学意义(均P>0.05),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 术前:研究组患者均于术前7d停用阿司匹林^[6-7],停用阿司匹林24h后开始使用4000IU预防剂量的低分子肝素依诺肝素注射液(商品名:亿喏佳,杭州九源基因工程有限公司,规格:0.6ml/支,批号:国药准字H20064067)或β低分子肝素注射液4250IU(商品名:希弗全,意大利阿尔法韦士曼制药公司,规格:0.4ml/支,生产批号:H20090247),每12h皮下注射1次。所有患者入院后进行术前常规检查时均进行凝血功能的初查,并于术前24h复查。凝血指标国际化标准比值(international normalized ratio, INR)正常范围约为0.8~1.3,复查时若0.8≤INR<1.4,则于术前12h停用低分子肝素进行术前准备;若INR≥1.4则先输100ml新鲜冰冻血浆,然后复查INR,调整INR至0.8≤INR<1.4后于术前12h停用

低分子肝素进行术前准备。对照组均为凝血指标正常者。
1.2.2 术中:两组患者均采用全身麻醉,手术切除前列腺增生组织的顺序依次为中叶、左侧叶、右侧叶,逐一切除大部分增生的前列腺组织,术中灌注液均为温生理盐水,采用膀胱造瘘穿刺器造瘘减压,手术止血满意后不采用22号三腔气囊导尿管牵拉压迫膀胱颈止血,导尿管气囊内统一注入30ml生理盐水使气囊充盈,防止导尿管脱出尿道。整个手术操作过程,均由同一名主任医师主刀。等离子双极电切气化参数的设定为开启后的默认值:即切割160W,电凝80W。

1.2.3 术后:术毕用Ellik式膀胱冲洗器(奥林巴斯公司)收集切除的前列腺组织,称重并送病理检查。研究组患者于术后1d重新注射与术前相同剂量的低分子肝素。根据尿管内尿液颜色持续冲洗1~2d,术后2~4d视收集的膀胱冲洗液的颜色改为间断冲洗,尿管内流出的尿液颜色偏红则冲洗,冲洗后流出的尿液颜色变淡,则关闭冲洗液,以防止膀胱内血凝块形成,保持尿管引流通畅,至尿管转清亮后1~2d拔除三腔气囊导尿管。收集并记录术中及术后的冲洗液量。混匀收集的冲洗液,取5ml检测血红蛋白浓度。研究组术后拔除尿管时即开始停用低分子肝素,停用1d后即恢复服用阿司匹林。所有纳入研究的患者均采用门诊、电话以及书信等方式随访3个月。

1.3 观测指标 比较两组患者术中及术后出血量、膀胱冲洗天数、术后输血量、术后住院天数等指标。失血量测定:采用辛建伟等^[8]对失血量的计算方法,失血量=冲洗液中血红蛋白浓度(g/L)×冲洗液的量(L)/[术前血红蛋白浓度(g/L)×1000]。观察患者围术期和术后3个月出现深静脉血栓形成、心脑血管事件以及术后大出血的情况。

1.4 统计学分析 采用SPSS 20.0软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,比较用t检验,计数比较用χ²检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者围术期及术后3个月随访中均无深静脉血栓形成、心脑血管事件以及术后大出血发生。术后两组患者均自主排尿通畅。两组患者术中出血量、术后出血量、膀胱冲洗天数、术后住院天数、术后输血量比较,差异均无统计学意义(均P>0.05),见表1。

表1 两组患者观察指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	术中出血量(ml)	术后出血量(ml)	术后输血量(IU)	膀胱冲洗天数(d)	术后住院天数(d)
研究组	35	212.86±69.78	81.14±23.30	0.11±0.47	2.97±0.71	8.00±0.77
对照组	35	201.11±70.21	75.71±20.12	0.09±0.51	2.86±0.65	7.97±0.66
t值		0.702	1.043	0.244	0.705	0.167
P值		0.485	0.300	0.808	0.483	0.868

3 讨论

低分子肝素是由未分级的肝素采取化学或酶法降解得到的相对分子质量为3 000~8 000左右的混合物,具有抗凝血、抗血栓、抗炎等作用^[9]。低分子肝素可以有效预防血栓形成,且引起的出血并发症少。有研究显示,围术期有高血栓风险以及高出血风险的服用阿司匹林患者应该在围术期使用低分子肝素或肝素替代治疗一段时间^[10]。但是,也有研究认为低分子肝素中的伊诺肝素虽被广泛用于临床,但同肝素相比抗凝活性较弱,并且不能够被鱼精蛋白有效地中和来预防出血^[11]。Breen等^[12]发现长期服用华法林的患者行普外科手术时围术期用低分子肝素替代治疗可以有效地预防血栓形成,但会有较高的出血及并发症概率。前列腺是男性生殖系统的一个附属腺体,其外包膜上广泛分布着小血管,具有丰富的血供。尽管TURP术较传统开放前列腺手术相比具有明显微创的特点,但围术期出血仍然是十分常见的并发症^[13-14]。对于长期服用阿司匹林的良性前列腺增生患者,围术期停用阿司匹林则可能增加围术期或术后血栓栓塞风险^[15],但是若使用低分子肝素替代阿司匹林则面临未知的出血风险^[16-17]。

当前国内外对于TURP术围术期抗凝药物管理的研究尚未形成统一指南,有关抗血小板药物和抗凝剂围术期的管理也存在一定争议。生理止血包括血管收缩、血小板血栓形成和血液凝固三个过程,血小板与这3个环节均密切相关,使用抗血小板药物有导致前列腺电切术后大量出血的风险。Wenders等^[18]研究认为对于围术期低心脑血管风险的病人可以停用阿司匹林,不用任何抗凝药。还有一些研究^[8-19]认为TURP术围术期继续服用预防剂量的阿司匹林不会明显增加手术出血的风险。Dotan等^[16]研究发现长期服用抗凝剂华法林等的良性前列腺增生患者,围术期使用低分子肝素替代治疗是安全和有效的,其术后较普通良性前列腺增生患者并不明显增加术后出血和输血事件的发生。Ong等^[17]研究发现,规律使用抗凝剂的患者进行TURP术,其围术期使用依诺肝素桥接治疗有较高的出血并发症和血栓并发症发生率,研究还认为围术期抗血小板药物以及抗凝剂的管理需要依据其适应证以及美国胸内科医师协会血栓风险的分级来决定,但是其研究中却没有提及对于使用抗血小板药物的良性前列腺增生患者围术期能否使用低分子肝素替代治疗。

本研究结果显示,对于长期服用抗血小板药物阿司匹林的良性前列腺增生患者,围术期使用低分子肝素替代治疗,研究组与对照组术中出血量、术后出血量、膀胱冲洗的天数、术后住院天数、术后输血量等指标比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。提示长期使用阿司匹林的良性前列腺增生患者,围术期使用低分子肝素替

代治疗不增加术中及术后出血,也不增加膀胱冲洗天数和术后住院天数,因此建议此类患者在围术期停用阿司匹林后使用低分子肝素替代治疗。在本研究,研究组患者经复查INR达标后于术前12 h停用低分子肝素注射,术后1 d开始重新注射低分子肝素,而低分子肝素在人体内的半衰期短,通过低分子肝素替代治疗方法既能够有效地避免阿司匹林带来的术中以及术后出血风险,又能够在围术期有足够多的抗凝治疗时间,这也可能是本研究研究组术中及术后出血量与对照组相比无明显差异的重要原因。此外,随着泌尿外科技术的发展,预防TURP术出血的措施也丰富起来,包括通过术前评估围术期血栓的风险来决定有无可能停用抗凝剂和抗血小板剂、术前服用5- α 还原酶抑制剂^[20]以及术中使用激光或双极技术^[13]等,这些方法均能减少手术出血。在本研究中所有患者均使用双极等离子电切技术可能也和最终的研究结果相关。本研究因为考虑到了围术期继续服用阿司匹林可能会导致术后严重出血并发症的发生,故而在对照组的设置上未能遵循控制单一变量的原则,而对于使用低分子肝素替代治疗是否能有效预防血栓形成,还需大样本量的研究验证。但本研究对于指导临床上此类患者的治疗仍具有重要意义。

综上所述,对于长期使用阿司匹林的合并心脑血管疾病的良性前列腺增生患者,围术期使用低分子肝素替代治疗不增加TURP术中及术后出血,也不增加膀胱冲洗天数、术后住院天数及术后输血量,因此建议此类患者在围术期使用低分子肝素替代治疗。

参 考 文 献

- [1] 那彦群,叶章群,孙颖浩,等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:245-260.
- [2] Ganjehi L,Becker RC. Aspirin dosing in cardiovascular disease prevention and management: an update [J]. J Thromb Thrombolysis,2015,40(4):499-511.
- [3] Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials [J]. Lancet, 2009,373(9678):1849-1860.
- [4] 裴斐. 低分子肝素的临床应用[J]. 临床药物治疗杂志,2009,7(4):40-44.
- [5] 张捷,刘骅,沈志勇,等. 围手术期低分子肝素代替抗凝药物对腹股沟疝患者的安全性评估[J]. 中国普外基础与临床杂志,2014,21(11):1417-1420.
- [6] 杨毅,陈荣,吴德锋,等. 经尿道前列腺电切术术前停用阿司匹林的时机选择[J]. 浙江实用医学,2015,20(3):201-203.

(下转第299页)

- use of intrapartum epidural analgesia in a publicly funded health care system [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 202(3): 273. e1 – 273. e8.
- [7] Diener E, Emmons RA, Larsen RJ, et al. The satisfaction With Life Scale [J]. *J Pers Assess*, 1985, 49(1): 71 – 75.
- [8] 肖水源, 杨 德. 社会支持对身心健康的影响 [J]. *中国心理卫生杂志*, 1987(14): 183 – 185.
- [9] Weigl W, Bierylo A, Wielgus M, et al. Analgesic efficacy of intrathecal fentanyl during the period of highest analgesic demand after cesarean section: a randomized controlled study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(24): e3827.
- [10] Glance LG, Wissler R, Glantz C, et al. Racial differences in the use of epidural analgesia for labor [J]. *Anesthesiology*, 2007, 106(1): 6 – 8, 19 – 25.
- [11] Toledo P, Sun J, Grobman WA, et al. Racial and ethnic disparities in neuraxial labor analgesia [J]. *Anesth Analg*, 2012, 114(1): 172 – 178.
- [12] Wilson SH, Elliott MP, Wolf BJ, et al. A prospective observational study of ethnic and racial differences in neuraxial labor analgesia request and pain relief [J]. *Anesth Analg*, 2014, 119(1): 105 – 109.
- [13] Mogren IM, Pohjanen AI. Low back pain and pelvic pain during pregnancy: prevalence and risk factors [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2005, 30(8): 983 – 991.
- [14] Stålnacke BM. Life satisfaction in patients with chronic pain—relation to pain intensity, disability, and psychological factors [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2011, 7: 683 – 689.
- [15] Brown JL, Sheffield D, Leary MR, et al. Social support and experimental pain [J]. *Psychosom Med*, 2003, 65(2): 276 – 283.
- [16] Hughes S, Jaremka LM, Alfano CM, et al. Social support predicts inflammation, pain, and depressive symptoms: longitudinal relationships among breast cancer survivors [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 42: 38 – 44.
(收稿日期: 2017 – 06 – 14 修回日期: 2017 – 08 – 25)
-
- (上接第 278 页)
- [7] Taylor K, Filgate R, Guo DY, et al. A retrospective study to assess the morbidity associated with transurethral prostatectomy in patients on antiplatelet or anticoagulant drugs [J]. *BJU Int*, 2011, 108(Suppl 2): 45 – 50.
- [8] 辛建伟. 围手术期口服阿司匹林对经尿道前列腺电切术出血的影响 [D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [9] 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.
- [10] Nowak-Göttl U, Langer F, Limperger V, et al. Bridging: Perioperative management of chronic anticoagulation or antiplatelet therapy [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2014, 139(24): 1301 – 1306.
- [11] Zhao D, Sang Q, Cui H. Preparation and evaluation a new generation of low molecular weight heparin [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 79: 194 – 200.
- [12] Breen DT, Chavalertsakul N, Paul E, et al. Perioperative complications in patients on low-molecular-weight heparin bridging therapy [J]. *ANZ J Surg*, 2016, 86(3): 167 – 172.
- [13] Kavanagh LE, Jack GS, Lawrentschuk N. Prevention and management of TURP-related hemorrhage [J]. *Nat Rev Urol*, 2011, 8(9): 504 – 514.
- [14] Leyh H, Necknig U. Transurethral prostatectomy. Management of complications [J]. *Urologe*, 2014, 53(5): 699 – 705.
- [15] Gerstein NS, Schulman PM, Gerstein WH, et al. Should more patients continue aspirin therapy perioperatively: clinical impact of aspirin withdrawal syndrome [J]. *Ann Surg*, 2012, 255(5): 811 – 819.
- [16] Dotan ZA, Mor Y, Leibovitch I, et al. The efficacy and safety of perioperative low molecular weight heparin substitution in patients on chronic oral anticoagulant therapy undergoing transurethral prostatectomy for bladder outlet obstruction [J]. *J Urol*, 2002, 168(2): 610 – 613.
- [17] Ong WL, Koh TL, Fletcher J, et al. Perioperative management of antiplatelets and anticoagulants among patients undergoing elective transurethral resection of the prostate—a single institution experience [J]. *J Endourol*, 2015, 29(11): 1321 – 1327.
- [18] Wenders M, Wenzel O, Nitzke T, et al. Perioperative platelet inhibition in transurethral interventions: TURP/TURB [J]. *Int Braz J Urol*, 2012, 38(5): 606 – 610.
- [19] Wang J, Zhang C, Tan G, et al. Risk of bleeding complications after preoperative antiplatelet withdrawal versus continuing antiplatelet drugs during transurethral resection of the prostate and prostate puncture biopsy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Urol Int*, 2012, 89(4): 433 – 438.
- [20] Aminsharifi A, Salehi A, Noorafshan AA, et al. Effect of preoperative finasteride on the volume or length density of prostate vessels, intraoperative and postoperative blood loss during and after monopolar transurethral resection of prostate: a dose escalation randomized clinical trial using stereological methods [J]. *Urol J*, 2016, 13(1): 2562 – 2568.
(收稿日期: 2017 – 07 – 08 修回日期: 2017 – 10 – 11)