

小剂量尿激酶联合低分子肝素防治伴高凝状态 妇科肿瘤患者术后深静脉血栓形成的临床效果*

苏展¹ 文俊杰² 罗海全¹ 李飞浪¹ 魏国斌¹

(四川大学华西广安医院 1. 妇产科; 2. 心内科, 四川 广安 638000)

【摘要】 目的 观察小剂量尿激酶联合低分子肝素防治伴高凝状态妇科肿瘤患者术后深静脉血栓(DVT)形成的临床效果。方法 按照入院顺序将 140 例行手术治疗的伴高凝状态妇科肿瘤病例进行编号, 将其分为观察组(单号)与对照组(双号)各 70 例, 对照组只给予低分子肝素治疗, 观察组给予小剂量尿激酶联合低分子肝素治疗, 比较两组术后 1h、术后 7d 凝血系统分子[纤维蛋白原(Fbg)、D-二聚体(D-D)、血管性假性血友病因子(vWF)、抗凝血酶复合物(TAT)、抗凝血酶(AT)]水平、凝血酶原时间(PT)与部分凝血活酶时间(APTT)、血小板聚集率、下肢周径值及血流速度、并发症情况、DVT 发生率。结果 术后 7d, 观察组 Fbg、D-D、vWF、TAT 水平、血小板聚集率明显低于对照组($P < 0.05$), AT 明显高于对照组($P < 0.05$); 观察组 PT、APTT 明显长于对照组($P < 0.05$), 下肢周径值与血流速度均明显优于对照组($P < 0.05$); 观察组术后并发症总发生率为 1.43%、DVT 发生率为 0.00% 显著低于对照组的 10.00% 和 5.71% ($P < 0.05$)。结论 伴高凝状态的妇科肿瘤患者术后接受小剂量尿激酶联合低分子肝素治疗, 能显著改善其凝血功能, 有效抑制血小板大量聚集, 优化下肢血流状态, 降低 DVT 风险, 且并发症少。

【关键词】 小剂量尿激酶; 低分子肝素; 高凝状态; 妇科肿瘤; 深静脉血栓

【中图分类号】 737.3 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-3511.2018.09.010

Effects of Low-dose Urokinase combined with low molecular heparin on postoperative deep venous thrombosis formation in patients with hypercoagulable gynecological tumor

SU Zhan¹, WEN Junjie², LUO Haiquan¹, LI Feilang¹, WEI Guobin¹

(1. Department of Cardiology, Guang'an Hospital, Sichuan University, Guang'an 638000, Sichuan, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Guang'an Hospital, Sichuan University, Guang'an 638000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective To observe the effects of low-dose urokinase combined with low molecular heparin on postoperative deep venous thrombosis (DVT) formation in patients with hypercoagulable gynecological tumor. **Methods** 140 patients with hypercoagulable gynecological tumor treated with surgery in our hospital were numbered according to the order of admission and then divided into the observation group (single) and the control group (double) with 70 cases in each group. The control group was given low molecular heparin, and the observation group was given low-dose urokinase combined with low molecular heparin. The levels of coagulation system molecular[fibrinogen (Fbg), D-dimer (DD), von Willebrand factor (vWF), antithrombin complex (TAT), antithrombin (AT)], prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT), platelet aggregation rate, lower limb circumference value and blood flow velocity, complications and DVT incidence rate were measured and compared between the 2 groups at 1h and 7 d after operation. **Results** At 7d after operation, the levels of Fbg, D-D, vWF, TAT and platelet aggregation rate in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and AT level was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The PT and APTT in the observation group were significantly longer than those in the control group ($P < 0.05$), and the lower limb circumference value and the blood flow velocity were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$). The total incidence rate of postoperative complications and the incidence of DVT in the observation group were significantly lower than those in the control group[(1.43% vs. 10%) and (0% vs. 5.71%)] ($P <$

基金项目:四川省医学会科研基金(Q16030)

0.05)。 **Conclusion** Low-dose urokinase combined with low molecular heparin can significantly improve i coagulation function, effectively inhibit platelet aggregation, and optimize lower limb blood flow and reduce DVT risk with less complications in patients with hypercoagulable gynecological tumor.

【Key words】 Low-dose urokinase; Low molecular heparin; Hypercoagulable state; Gynecological tumor; Deep venous thrombosis

恶性肿瘤患者一般伴高凝血状态,术后高发严重并发症之一为高凝状态导致的深静脉血栓(Deep Vein Thrombosis, DVT),影响患者预后^[1-2]。妇科恶性肿瘤常采用外科手术,可手术操作会损伤机体组织与血管壁,同时激活血小板,使得高凝血状态更加严重而致 DVT 形成,情况严重时可引起肺栓塞症状,危及生命^[3-4]。因而及时发现妇科肿瘤患者高凝血状态,并积极采取防治措施,对改善其术后恢复非常重要。本文探究小剂量尿激酶联合低分子肝素防治伴高凝状态妇科肿瘤患者术后 DVT 形成的临床效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2012 年 3 月~2017 年 3 月到我院接受手术治疗的 140 例伴高凝状态妇科肿瘤病例纳入研究,均为恶性肿瘤,按入院时间进行编号,并分为观察组(单号)与对照组(双号)各 70 例。入选标准:①经病理学诊断发现为恶性肿瘤。②处于高凝血状态。③存在手术适应证,且均接受腹腔镜手术。④美国麻醉医师协会具体分级结果为 I~II 级^[5]。⑤术前未给予放化疗。⑥具有清醒意识,知晓本次研究内容,自愿入组参与研究。⑦与伦理委员会制定的标准相符。⑧依从性好。排除标准:①对肝素药物或者抗血小板聚集相关药物存在过敏史^[6]。②术前检查发现伴随血栓性疾病。③伴随心肺肝肾功能障碍及精神类疾病。④合并严重心血管或者糖尿病。⑤近 15d 内接受影响凝血功能或血小板药物治疗。

对照组患者年龄 35~70 岁,平均(46.74±5.06)岁;体质指数(BMI)(24.13±2.08)kg/cm²;肿瘤类型分布:12 例宫颈癌,20 例卵巢癌,38 例子宫内膜癌。观察组患者年龄 36~68 岁,平均(45.91±4.83)岁;BMI(24.56±2.14)kg/cm²;肿瘤类型分布:16 例宫颈癌,18 例卵巢癌,36 例子宫内膜癌。两组年龄、BMI 及肿瘤类型分布情况比较无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 140 例患者全部在腹腔镜下开展肿瘤切除手术,其中包含有淋巴结清扫术、双附件切除术与子宫切除术。对照组术后以腹部皮下注射方式给予低分子肝素(国药准字:H20120345,生产厂家:德国 Pfizer S. A.)5000U,1 Times/d,连续用药 7

d。观察组患者基于对照组治疗基础上另给予尿激酶(国药准字:H10930112,生产单位:哈高科白天鹅药业集团有限公司)50 万单位,将其加入生理盐水,采取静脉滴注方式给药,1 Times/d,连续用药 7 d。

1.2.2 检测方法 以酶联免疫吸附法测定患者血清血管性假性血友病因子(ELISA Kit for Von Willebrand Factor, vWF)、抗凝血酶复合物(Thrombin-antithrombin, TAT)、抗凝血酶(antithrombin, AT)水平,试剂盒来自上海江莱生物科技有限公司。以全自动凝血仪(型号为 ACL-7000)进行纤维蛋白原(fibrinogen, Fbg)、D-二聚体(D-dimer, D-D)、凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)与部分凝血活酶时间(Activated Partial Thromboplastin Time, APTT)的测定,配套试剂来自贝克曼公司。利用血细胞分析仪(型号为 Dx800)测定患者血小板聚集率。利用多普勒超声(型号为 PL-6018II)进行血流速度检测。

1.3 观察指标 比较两组术后 1 h、术后 7 d 凝血系统分子[Fbg、D-D、vWF、TAT、AT]水平、PT、APTT、血小板聚集率、下肢周径值及血流速度、并发症情况(皮下瘀斑、血尿、局部血肿等)、DVT 发生率。

1.4 统计学分析 选择 SPSS19.0 软件完成数据的处理,计数资料表示为(%),计量资料表示为($\bar{x}\pm s$),分别用 χ^2 、t 检验比较差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后各时间点凝血系统分子指标比较 术后 1 h,两组 Fbg、D-D、vWF、TAT、AT 比较无显著差异($P>0.05$);术后 7 d,观察组 Fbg、D-D、vWF、TAT 水平明显低于对照组($P<0.05$),AT 明显高于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者术后各时间点 PT、APTT、血小板聚集率比较 术后 1 h,两组 PT、APTT、血小板聚集率比较无显著差异($P>0.05$);术后 7 d,观察组 PT、APTT 明显长于对照组($P<0.05$),血小板聚集率明显低于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者术后各时间点下肢周径值及血流速度比较 术后 1 h,两组下肢周径值及血流速度比较无显著差异($P>0.05$);术后 7 d,观察组下肢周径值与血流速度均明显优于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 1 两组患者术后各时间点凝血系统分子指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of molecular markers of coagulation system at each time point after treatment

| 组别 | n | Fbg(g/L) | D-D(mg/L) | vWF(%) | TAT(ug/L) | AT($\times 10^{-2}$) |
|-------|----|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 观察组 | 70 | | | | | |
| 术后 1h | | 2.70 \pm 0.92 | 0.56 \pm 0.13 | 201.74 \pm 23.82 | 9.58 \pm 1.94 | 83.07 \pm 9.42 |
| 术后 7d | | 2.51 \pm 0.46 ^② | 0.48 \pm 0.12 ^② | 98.74 \pm 16.23 ^② | 4.65 \pm 1.70 ^② | 89.74 \pm 10.23 ^② |
| 对照组 | 70 | | | | | |
| 术后 1h | | 2.65 \pm 0.81 | 0.52 \pm 0.10 | 203.06 \pm 24.17 | 9.63 \pm 2.01 | 83.15 \pm 9.82 |
| 术后 7d | | 2.74 \pm 0.76 | 0.61 \pm 0.19 ^① | 109.83 \pm 20.67 ^① | 6.24 \pm 2.16 ^① | 85.06 \pm 9.85 |

注:组内与术后 1 h 比较,① $P < 0.05$;与对照组术后 7 d 比较,② $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者术后各时间点 PT、APTT、血小板聚集率比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of PT, APTT and platelet aggregation rate between the two groups at different time points

| 组别 | n | PT(s) | APTT(s) | 血小板聚集率($\times 10^{-2}$) |
|-------|----|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 观察组 | 70 | | | |
| 术后 1h | | 12.84 \pm 2.76 | 24.16 \pm 4.08 | 68.53 \pm 3.27 |
| 术后 7d | | 15.23 \pm 3.28 ^② | 31.74 \pm 4.86 ^② | 40.71 \pm 4.08 ^② |
| 对照组 | 70 | | | |
| 术后 1h | | 13.06 \pm 2.81 | 24.09 \pm 4.12 | 68.24 \pm 3.15 |
| 术后 7d | | 14.07 \pm 3.02 ^① | 27.53 \pm 4.50 ^① | 61.79 \pm 3.62 ^① |

注:组内与术后 1 h 比较,① $P < 0.05$;与对照组术后 7 d 比较,② $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者术后各时间点下肢周径值及血流速度比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of peripheral diameter and blood flow velocity between the two groups at different time points

| 组别 | n | 下肢周径值(cm) | 血流速度(m/s) |
|-------|----|-------------------------------|------------------------------|
| 观察组 | 70 | | |
| 术后 1h | | 19.32 \pm 2.18 | 1.15 \pm 0.34 |
| 术后 7d | | 20.17 \pm 3.76 ^② | 1.09 \pm 0.30 ^② |
| 对照组 | 70 | | |
| 术后 1h | | 19.46 \pm 2.25 | 1.20 \pm 0.41 |
| 术后 7d | | 23.05 \pm 2.68 ^① | 0.96 \pm 0.17 ^① |

注:组内与术后 1 h 比较,① $P < 0.05$;与对照组术后 7 d 比较,② $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者并发症情况比较 观察组皮下瘀斑、血尿、局部血肿等并发症总发生率为 1.43% 显著低于

对照组 10.00% ($P < 0.05$), 观察组术后 DVT 发生率为 0.00% 显著低于对照组的 5.71% ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者并发症及 DVT 情况比较(n)

Table 4 Comparison of complications between the two groups

| 组别 | n | 皮下瘀斑 | 血尿 | 局部血肿 | 总发生率($\times 10^{-2}$) | DVT 发生率($\times 10^{-2}$) |
|-----|----|------|----|------|--------------------------|-----------------------------|
| 观察组 | 70 | 0 | 1 | 0 | 1.43 ^① | 0.00 ^① |
| 对照组 | 70 | 1 | 3 | 3 | 10.00 | 5.71 |

注:与对照组比较,① $P < 0.05$ 。

3 讨论

当前,临床涉及妇科肿瘤术后出现 DVT 的报道越来越多,患者会产生皮肤异常、肢体肿痛、局部皮肤发炎以及压痛等表现^[7-8]。特别对于伴高凝状态妇科恶性肿瘤患者,其腹腔镜术后更易出现 DVT,严重影响其日常生活质量。术后进行严密观察监护,并采取有效血栓防治措施,益于伴高凝状态妇科肿瘤患者术后恢复^[9]。

普通肝素经过凝固处理,可以制作成为低分子肝素,其为长效抗血栓剂。与一般肝素相比,低分子肝素输注到人体后,可减小出血机率,并且治疗效果与实际生物利用率均更高,为防治静脉血栓首选药物^[10-11]。低分子肝素抗凝过程中存在抗-Xa 活性,同时具有选择性,故其抗血栓作用与抗出血作用之间是相互独立的,使用更加安全,不仅能确保抗血栓效果,

也可控制出血。此外,低分子肝素主要通过加快组织型纤维蛋白相关溶解酶激活物合成与释放而产生纤溶作用,在机体内皮细胞介导下激活血管内皮以及组织里面纤溶酶原,获得纤溶酶之后促进纤溶,同时可对血管内皮予以保护,强化抗血栓作用。尿激酶来自健康人尿,也可经人肾组织培养方式获得,属于酶蛋白^[12-13]。尿激酶能够对纤维蛋白溶解系统产生作用,促使纤溶酶原裂解,从而获得纤溶酶,导致血栓溶解,并加快纤维蛋白原降解速度。尿激酶本身无法结合纤维蛋白,可以直接对血块表面分布的纤溶酶原产生作用,裂解纤溶酶原分子,形成纤溶酶,获得溶栓效果。此外,尿激酶还可抑制三磷酸腺苷酶(ADP)诱导产生的血小板聚集现象,获得预防血栓形成疗效,而小剂量尿激酶能降低内出血风险^[14-15]。本研究显示,观察组术后皮下瘀斑、血尿、局部血肿等并发症总发

生率明显低于对照组,与上述观点一致。说明小剂量尿激酶可以减少伴高凝状态妇科恶性肿瘤患者术后内出血相关并发症的产生。

vWF 可提高外缘性凝血系统之内血栓形成机率,属于内皮细胞功能变化与损伤程度主要指标。AT 为小蛋白质分子,具有灭活凝血系统之中几种酶类的作用,是一种主要抗凝物,可以快速中和循环过程多余凝血因子,防止全身系统凝血现象产生^[16-17]。TAT 为凝血、抗凝血达到平衡状态形成的产物,其水平提升能将机体凝血、抗凝具体情况较早反映出来。Fbg 可发挥凝血作用,一般来自肝脏,并且在凝血系统发挥着重要作用。而 D-D 为交联纤维蛋白经过降解之后产生的一种最终产物,如果机体 D-D 水平提升,则表示凝血-纤溶系统出现了异常^[18-19]。本次研究显示,术后经过 7 d 治疗,观察组 Fbg、D-D、vWF、TAT 水平显著低于对照组,且 AT 较对照组更高,提示小剂量尿激酶联合低分子肝素可有效改善伴高凝状态妇科恶性肿瘤患者腹腔镜术后凝血-纤溶系统分子指标水平。医师可根据患者 PT 与 APTT 检测结果,评估其凝血功能,而血小板聚集率的减小,预示着血栓发生机率变低。本组研究显示,观察组 PT、APTT 较对照组明显延长,血小板聚集率亦显著低于对照组,与刘辉等^[20]研究结论相符。说明小剂量尿激酶联合低分子肝素防治伴高凝状态妇科肿瘤患者术后 DVT,可有效抑制血小板聚集,防止血栓向深静脉进一步蔓延。研究结果还显示,观察组下肢周径值与血流速度均明显优于对照组,提示小剂量尿激酶联合低分子肝素可阻碍患者血流速度的降低与下肢周径值的增加,改善患者术后高凝状态。观察组术后 DVT 发生率均显著低于对照组,提示本文防治方案的实施能降低伴高凝状态妇科恶性肿瘤患者术后 DVT 风险。

4 结论

小剂量尿激酶联合低分子肝素防治伴高凝状态妇科恶性肿瘤患者腹腔镜术后 DVT,可有效改善其凝血-纤溶系统,优化下肢静脉周径值、血流及血小板聚集状态,降低术后并发症风险,对 DVT 形成有较好防治效果。

【参考文献】

[1] 黄红莲,莫爱旭. 妇科腹腔镜手术后患者下肢深静脉血栓形成的相关因素分析[J]. 医学临床研究, 2015, 32(1):146-148.
 [2] Nawrocki J, Chino J P, Craciunescu O I. Isolating Texture Features of Gynecological Tumors With High Variability in the Context of an 18F-FDG PET Adaptive Protocol[J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2015, 93(3):614-615.

[3] 杨凡,何彩莲,吴解清,等. 妇科恶性肿瘤术后并发下肢深静脉血栓 22 例临床分析[J]. 中国基层医药, 2016, 23(11):1656-1659.
 [4] 费月华,潘红. 妊娠及产褥期下肢深静脉血栓的观察和护理[J]. 成都医学院学报, 2012, 7(2):151-151.
 [5] Nawrocki J, Chino J, Das S, et al. SU-E-J-262: Variability in Texture Analysis of Gynecological Tumors in the Context of An 18F-FDG PET Adaptive Protocol[J]. Medical Physics, 2015, 42(11):3327-3327.
 [6] Stockl T, Kwan L, Bradford L S, et al. Accuracy of Frozen Section in the Diagnosis of Gynecological Tumors: 5 Years of Experience from a Tertiary Center[J]. Gynecologic Oncology, 2015, 139(3):598-598.
 [7] 贾西彪,王红静. 妇科肿瘤术后静脉血栓栓塞性疾病诊治及预防的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(1):23-25.
 [8] H ckel M, Scelenger K, Hamm H, et al. Five-year experience with combined operative and radiotherapeutic treatment of recurrent gynecologic tumors infiltrating the pelvic wall[J]. Cancer, 2015, 77(9):1918-1933.
 [9] 罗英媚,李庆,麦燕. 妇科肿瘤合并急性下肢深静脉血栓形成的临床研究[J]. 血栓与止血学, 2017, 23(4):562-563.
 [10] 杨辉,马同敏,张建利,等. 低分子肝素对空巢老人下肢骨折术前静脉血栓预防作用的回顾性队列研究[J]. 解放军医药杂志, 2015, 27(6):66-69.
 [11] 柳慧楠,王哲,汪忠森. 低分子肝素对恶性肿瘤患者血液高凝状态以及生存率的影响[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(3):273-275.
 [12] 刘刚. 低分子肝素联合尿激酶对老年脑梗死氧化应激反应血浆 ET 和 NO 水平的影响[J]. 河北医学, 2016, 22(7):1139-1141.
 [13] 钟明江,毕健成,徐志奇,等. 尿激酶溶栓联合球囊成形术治疗下肢深静脉血栓疗效观察[J]. 海南医学, 2017, 28(7):1071-1073.
 [14] Aldaz C M. Ninth international conference on carcinogenesis and risk assessment: "etiology of breast and gynecological cancers" [J]. Molecular Carcinogenesis, 2015, 17(3):107-107.
 [15] 党亚正,黄世高. 晚期卵巢癌三维适形和调强放疗研究现状与展望[J]. 西部医学, 2015, 27(9):1281-1285, 1289.
 [16] Dziggel L, Janssen S, Bajrovic A, et al. Local Therapies Can Improve Intracerebral Control in Patients with Cerebral Metastasis from Gynecological Cancers [J]. Anticancer Research, 2016, 36(9):4777.
 [17] 罗静,黄元坤,周志兵,等. 丹参注射液联合低分子肝素改善乳腺癌手术后血管内皮细胞功能和血流变异常的临床研究[J]. 西部医学, 2013, 25(6):910-912, 915.
 [18] Benninghoff D L, Herman P G, Jr N J. Clinicopathologic correlation of lymphography and lymph node metastases in gynecological neoplasms. [J]. Cancer, 2015, 19(6):885-888.
 [19] Nawrocki J, Chino J, Das S, et al. SU-E-J-249: Characterization of Gynecological Tumor Heterogeneity Using Texture Analysis in the Context of An 18F-FDG PET Adaptive Protocol[J]. Medical Physics, 2015, 42(6):3323-3323.
 [20] 刘辉,卢辉俊. 尿激酶分别联合阿加曲班和低分子肝素治疗下肢深静脉血栓疗效的对比研究[J]. 贵州医药, 2016, 40(11):1167-1169.

(收稿日期:2017-10-12;修回日期:2017-12-03;编辑:张翰林 陈舟贵)