

D-二聚体升高的结直肠肿瘤术前预防性应用低分子肝素的探讨

向敏华 付召军

643000 自贡市第四人民医院骨二科

doi:10.3969/j.issn.1007-614x.2016.25.61

摘要 目的:探讨术前预防性使用低分子肝素对D-二聚体升高的结直肠肿瘤患者的影响。方法:收治结直肠肿瘤患者36例,分为3组。干预组给予低分子肝素钙治疗,对照组予以等量生理盐水,正常组不给予抗凝相关处理。比较3组血浆D-二聚体水平及白细胞、中性粒细胞、C反应蛋白、降钙素原水平。结果:干预组术后第7天D-二聚体水平明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。干预组术后第4天CRP、PCT水平低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论:术前预防性应用低分子肝素,能一定程度上降低患者术后D-二聚体水平,减轻炎症反应。

关键词 D-二聚体;结直肠肿瘤;低分子肝素;深静脉血栓;炎症因子

Investigation of low molecular weight heparin applied preventively before surgery in the treatment of colorectal neoplasms with high D-dimer

Xiang Minhua, Fu Zhaojun

The Second Department of Orthopaedics, the Fourth People's Hospital of Zigong City 643000

Abstract Objective: To investigate the effect of low molecular weight heparin applied preventively before surgery in patients with colorectal neoplasms combined with high D-dimer. Methods: 36 cases of patients with colorectal neoplasms were divided into three groups. The intervention group was treated with low molecular weight heparin calcium. The control group was given amount of normal saline. The normal group was not given anticoagulation correlation processing. The plasma levels of D-dimer and the levels of white blood cells, neutrophils, C reactive protein and calcitonin in the three groups were compared. Results: The level of D-dimer in the intervention group on the seventh day after operation was significantly lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of CRP and PCT in the intervention group was lower than that in the control group on the fourth day after operation, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Conclusion: Preoperative prophylactic application of low molecular weight heparin could reduce the level of D-dimer to a certain extent and reduce the inflammatory reaction.

Key words D-dimer; Colorectal neoplasms; Low molecular weight heparin; Deep venous thrombosis; Inflammatory factors

D-二聚体作为纤溶系统代谢产物之一,对监控深静脉血栓及肺栓塞敏感性极高,但其特异性相对较低^[1]。临床发现,部分结直肠肿瘤患者术前检查D-二聚体显著升高,但辅助检查却未发现深静脉血栓形成或肺栓塞证据^[2-3]。研究发现D-二聚体与肿瘤相关因子作用有关,但不能完全排除血液高凝状态或血栓前状态可能。由于血栓的高度危险性及其致命性,对其的预防成为结直肠肿瘤围手术期的关键^[4]。本研究通过术前应用低分子肝素干预,观察应用后效果及风险评估。现报告如下。

资料与方法

2013年7月-2015年6月收治结直肠肿瘤患者36例,其中直肠肿瘤20例,结肠肿瘤16例,既往无深静脉血栓及肺栓塞病史,术前检查无深静脉血栓及肺栓塞,均未发现肝、肺等远处转移。根据

术前D-二聚体检测结果分为干预组、对照组、正常组。其中干预组男7例,女5例,年龄36~78岁,平均56.8岁。对照组男8例,女4例,年龄39~76岁,平均53.5岁。正常组男6例,女6例,年龄41~72岁,平均58.1岁。3组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者术前检查相关指标如白细胞、中性粒细胞、单核细胞、C反应蛋白、肿瘤标志物、凝血相关指标均在正常范围内。其中干预组及对照组仅单纯性D-二聚体升高。术前彩超及CT检查排除深静脉血栓及肺栓塞可能。

治疗方法:干预组术前使用低分子肝素钙5 000 U皮下注射, q 12 h,连续使用3 d后手术。对照组予以等量生理盐水0.5 mL皮下注射, q 12 h,连续使用3 d后手术。正常组不给予抗凝相关处理,相应时间进行手术。手术均按照根治性原则完整切除肿瘤,其中5例直肠肿瘤

行结肠造瘘,术中未发现肝、肺转移及腹腔内种植转移,无临近脏器浸润。

检测指标:每组术前3 d、术后第1、4天检测炎症因子、凝血常规等指标。患者血液标本由病房专业护士按时采集,及时送往检验科,检测上述血液指标。

统计学方法:所有数据均经SPSS 17.0统计学软件分析,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用t检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结果

3组结直肠肿瘤患者术后D-二聚体水平均呈下降的趋势,与正常组相比,干预组和对照组下降趋势非常明显。干预组术后第1天、第4天血浆D-二聚体水平与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预组术后第7天D-二聚体

表1 3组各时间段D-二聚体水平比较(\bar{x} s, $\mu\text{g/L}$)

组别	术前3 d	术后第1天	术后第4天	术后第7天	t	P
干预组	6.86 ± 1.58	4.28 ± 1.03	2.23 ± 0.58	0.56 ± 0.11	7.582	< 0.01
对照组	7.03 ± 1.67	3.96 ± 0.95	3.82 ± 1.01	2.30 ± 0.71		
正常组	0.36 ± 0.08	1.54 ± 0.52	1.24 ± 0.23	0.22 ± 0.05		

注: t表示术后第7天干预组及对照组对比检验值。

表2 3组各时间段WBC、Neu、CRP、PCT比较(\bar{x} s)

组别	术前3 d				术后第1天			
	WBC($\times 10^9/\text{L}$)	Neu($\times 10^9/\text{L}$)	CRP(mg/L)	PCT(%)	WBC($\times 10^9/\text{L}$)	Neu($\times 10^9/\text{L}$)	CRP(mg/L)	PCT(%)
干预组	6.26 ± 1.36	2.88 ± 1.12	11.03 ± 3.37	0.03 ± 0.01	11.08 ± 5.84	8.28 ± 3.21	27.23 ± 8.58	10.56 ± 2.59
对照组	6.98 ± 1.62	3.21 ± 1.23	9.23 ± 4.26	0.02 ± 0.01	10.08 ± 4.36	7.54 ± 3.84	34.23 ± 11.24	13.03 ± 3.73
正常组	5.53 ± 1.27	2.71 ± 1.07	6.44 ± 3.85	0.03 ± 0.01	12.08 ± 5.32	8.72 ± 4.22	41.41 ± 15.22	12.33 ± 3.67
t	0.203	0.150	0.034	0.013	0.310	0.254	1.542	0.542
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

组别	术后第4天			
	WBC($\times 10^9/\text{L}$)	Neu($\times 10^9/\text{L}$)	CRP(mg/L)	PCT(%)
干预组	9.08 ± 1.68	6.25 ± 1.12	18.24 ± 4.21	1.65 ± 0.52
对照组	10.24 ± 2.34	7.54 ± 1.21	25.87 ± 8.58	5.65 ± 0.97
正常组	8.26 ± 1.03	7.91 ± 1.54	20.28 ± 5.01	3.24 ± 0.68
t	0.324	0.104	1.042	8.411
P	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.01

注: t, P表示干预组与对照组之间的检验值。

水平明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

3组患者术后第1天血浆炎症反应因子比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预组术后第4天CRP、PCT水平低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

讨论

结直肠癌肿瘤作为胃肠外科常见的恶性肿瘤, 在肿瘤的发生发展过程中有并发深静脉血栓的风险^[5]。围手术期发生深静脉血栓、甚至肺栓塞的风险相对较高。李晓鸥等研究报道深静脉血栓导致的肺栓塞是围手术期并发症死亡的重要原因(1% ~ 3%)^[6]。术前检查发现结直肠癌肿瘤患者D-二聚体水平升高的患者在围手术期形成静脉血栓的风险远高于D-二聚体正常患者^[7], 所以围手术期监测D-二聚体水平对预防深静脉血栓和肺栓塞具有重要的价值。深静脉血栓形成以及肺栓塞形成患者的血浆D-二聚体水平显著升高, 体现了其敏感性, 由于其特异性较差, 临床上在预防血栓相关性疾病方面的应用未引起重视。

胃肠道肿瘤D-二聚体水平升高提示血液高凝状态, 患者在围手术期易并发

深静脉血栓、肺栓塞及心脑血管意外, 而且D-二聚体对肿瘤的诊断、疗效评价、预后评估均有一定临床价值^[8]。D-二聚体水平与机体炎症反应呈正相关性, 具体机制不详。程少会等研究认为D-二聚体可能是炎症反应的“参与者”, 存在协同效应^[9]。本研究发现, 3组结直肠癌肿瘤患者术后D-二聚体水平均呈下降的趋势, 与正常组相比, 干预组和对照组下降趋势非常明显, 说明D-二聚体水平不仅反映了肿瘤本身的情况, 同时也反映了凝血状态和炎症反应, 杨雪飞等的研究也得出类似结论^[10]。本研究通过对胃肠道肿瘤进行术前筛查, 对术前检查发现D-二聚体升高的患者行低分子肝素预防性抗凝治疗。低分子肝素对机体凝血功能的影响较小, 故在安全用药的前提下, 术前进行抗凝治疗有一定的必要及意义。

恶性肿瘤细胞可释放癌性促进血液凝固因子, 导致胃肠道肿瘤患者的凝血系统和纤溶系统发生改变, 两者间的动态平衡被打破^[11]。D-二聚体是纤溶过程中纤维蛋白单体经活化因子Ⅷ交联后, 再经纤溶酶水解产生的一种特异性降解产物, 其含量增高或阳性反应胃肠道肿瘤患者机体凝血和纤溶系统的激活^[12]。

胃肠道肿瘤患者D-二聚体的升高有一定的特殊性, 其变化与患者病情进展、肿瘤分期、转移有密切的关系^[13]。恶性肿瘤具有纤溶系统的激活, 而这一改变可以反映凝血与纤溶的改变。张艳玲等研究表明, D-二聚体在血浆中的含量变化与胃肠道肿瘤病情的进展, 特别是肿瘤患者的预后有关, 并指出血浆D-二聚体水平与肿瘤的分期和肿瘤的转移具有相关性^[14]。

本研究对胃肠道肿瘤患者进行随机分组。干预组通过低分子肝素进行干预, 术后一定时间段复查患者血浆D-二聚体发现, 术后第7天患者血浆D-二聚体水平较术前显著降低, 说明低分子肝素在术后预防深静脉血栓、肺栓塞方面具有一定的作用。蔡军等发现D-二聚体水平与体内吞噬细胞系统活性呈正相关, 而巨噬细胞的活性一般在机体应激(手术、创伤)后1周达到高峰。考虑低分子肝素对巨噬细胞系统有一定的抑制作用, 同时作用于凝血系统, 达到抗凝的目的。

本研究发现, 3组术后第1天白细胞、中性粒细胞、C反应蛋白、降钙素原比较, 差异无统计学意义; 干预组术

(下转第102页)

诊大肢体骨折或关节脱位患者时,应注意是否合并血管、神经损伤。②若对于大动脉损伤漏诊、漏治,后果十分严重,特别是下肢股动脉及腘动脉等损伤,严重者可导致截肢、甚至死亡,相对来说神经的漏诊尚有挽救的可能。③对于大动脉损伤应紧急行合适的决定性治疗。

四肢骨折合并血管损伤的急诊处理:首要的处理方法应是加压止血及抗休克治疗。有急性巨大血肿形成应立即行加压包扎,通常无需使用止血带。紧急处理及抢救生命有效后立即送至手术室。①急诊手术:受伤 ≤ 6 h,术中探查血管损伤情况,并及时夹闭出血动脉,控制出血后根据血管损伤情况选择合适血管修补术,包括血管缝合术、断端吻合术、自体或人造静脉移植术、损伤血管节段切除及旁路架桥血管移植等。术中切除损伤血管内膜及血栓,避免张力下直接缝合。②固定骨折,支持保护血管:通常先进行不稳定移位骨折内固定或关节临时固定,避免骨折及关节复位时再次损伤血管。当缺血 ≥ 6 h时,则应进行血管修复术^[4]。③预防性切开肢体筋膜:主要位于前臂、小腿、股部及足,避免缺血再灌注引发筋膜室

综合征。此外由于血肿的压迫、软组织及骨片卡压,即使在动脉无断裂的情况下也可以发生肢端缺血,若处理不及时,可造成血栓形成,最终缺血坏死,临床上多采用骨筋膜切开来恢复血供。因此,对于易合并血管损伤的骨折,即使早期缺乏支持缺血的证据,也应连续监测肢体血液循环情况。

四肢骨折合并神经损伤的急诊处理:骨折造成的损伤以神经失用为主,轴突断裂及神经断裂较少见,多数可自行恢复。闭合性骨折造成的神经损伤,自行恢复率约85%,绝大部分在伤后4个月内恢复,若超过7个月未能恢复则认为不能自行恢复;开放性骨折自行恢复率约68%。因此对于骨折、关节脱位造成的神经损伤,急诊首先应固定、复位骨折及关节,开放性骨折应先行手术治疗。闭合性骨折伴有明显骨干及骨端骨折或关节骨折伴脱位,若同时怀疑神经嵌入骨折断端或脱位关节间,骨折碎片压迫或刺破神经者,应先行手术探查及内固定治疗。通常损伤神经的连续性尚存,因此治疗上仅切开损伤神经外膜行神经外松解术即可。对于连续性中断的神经应行神经修补术。修补时应切除严重损伤的神经节段,直至暴露正常神

经束断端,若损伤距离 < 2.5 cm,向近、远端适当游离神经干后,可用尼龙线做无张力对合,再行断端吻合术;反之对合时无法保证无张力时可行神经移植修复术。若患者损伤较重,不能耐受长时间手术者,可延期做神经修复手术。闭合性骨折或关节脱位者,可先行手法复位、石膏托及外支架固定或牵引;伤口损伤或污染较重者,无法明确神经损伤情况可行探查,若能在伤口处见到损伤神经断端,可用细线将神经固定在周围软组织上,并做标记,可待患者全身情况稳定及伤口愈合后再行神经修复术。

参考文献

- [1] 莫丕禄.锁定加压钢板治疗四肢骨折52例临床分析[J].中国当代医药,2013,20(10):194-196.
- [2] 童伟林,唐芙蓉,项舟,等.负压封闭引流术治疗四肢骨折合并严重软组织损伤的临床效果观察[J].中国医药导报,2013,10(29):62-64.
- [3] 陈明敏.外固定技术在四肢骨折急救中的应用效果观察[J].浙江创伤外科,2015,20(4):737-738.
- [4] 谢月英.多发性骨折患者的急诊救治与护理措施[J].中外健康文摘,2013,(10):262-263.

(上接第100页)

后第4天CRP、PCT水平低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。提示低分子肝素在抗凝的同时,抑制了体内一些炎性因子的作用,在一定程度上减轻了炎性反应。但白细胞、中性粒细胞在试验时间段内无差异。张瑜等认为这是由于细胞敏感性或者低分子肝素对其的作用时间周期不同导致,也不排除这两个蛋白因子与深静脉血栓、肺栓塞成正相关^[5]。

低分子肝素作为一线抗凝药物,其作用已得到了证实。低分子肝素对凝血系统的影响较小,其用药安全也得到了临床医生的肯定。

本研究给予D-二聚体升高的胃肠道肿瘤患者低分子肝素治疗,降低了患者发生深静脉、肺栓塞风险,同时也降低了体内部分炎性因子的水平,在一定程度上减轻了炎性因子对机体的损伤,对胃肠肿瘤术后恢复有积极的作用。所以低分子肝素应用于D-二聚体升高的胃肠道肿瘤患者,其临床意义

值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] 徐杰,齐大亮,李绪斌,等.血浆D-二聚体与食管鳞癌临床病理学特征的相关性[J].中国肿瘤临床,2014,(2):105-107.
- [2] 崔景利,梁寒,邓靖宇,等.术前血浆D-二聚体水平对判断胃癌患者预后的价值[J].中华普通外科杂志,2015,30(2):96-100.
- [3] 曹军丽,王欣,高立明,等.D-二聚体、脂蛋白和癌胚抗原联合检测在胃肠道恶性肿瘤诊断中的价值[J].军事医学,2014,(7):538-541.
- [4] 王俊峰,郭志,唐亮,等.术前纤维蛋白原及D-二聚体与结直肠癌预后的关系[J].中华医学杂志,2013,93(12):53-58.
- [5] 黄永良,席亚鸣,王华曦.D-二聚体与结直肠癌的关系[J].广东医学,2013,34(19):826-829.
- [6] 李晓鸥,吴雪峰,李艳,等.血浆纤维蛋白原和D-二聚体检测在肿瘤患者深静脉血栓形成中的应用价值[J].中国实验诊断学,2015,(2):510-514.
- [7] 王仲,袁娟.D-二聚体与肿瘤血栓形成[J].现代肿瘤医学,2014,22(3):713-715.

[8] 戴宏华.D-二聚体升高与肿瘤良恶性关系的分析[J].安徽医药,2013,17(11):1919-1921.

[9] 程少会,曹军丽,付占昭.不同肿瘤患者血浆D-二聚体水平及临床意义[J].临床荟萃,2013,28(1):88-89.

[10] 杨雪飞,黄玲,李勇,等.消化系统恶性肿瘤患者血浆D-二聚体测定的临床意义[J].肿瘤学杂志,2008,14(4):67-70.

[11] 钱纪银,郭国平.血浆D-二聚体定量检测在肿瘤诊疗中的应用[J].中国基层医药,2009,16(1):22-23.

[12] 刘佳琪.血C反应蛋白及D-二聚体水平对恶性肿瘤终末期的预测价值[J].现代肿瘤医学,2015,23(6):215-217.

[13] 张艳玲,张宗城.D-二聚体、降钙素原与晚期恶性肿瘤患者静脉血栓栓塞症的相关研究[J].血栓与止血学,2015,(4):215-217.

[14] 蔡军,尹杰,张军,等.胃癌患者血浆D-二聚体检测的临床意义[J].临床和实验医学杂志,2014,(11):894-896.

[15] 张瑜,杨宁蓉,王锋,等.晚期恶性肿瘤患者凝血功能及D-二聚体水平检测的临床意义[J].实用癌症杂志,2012,27(2):165-167.