

DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-5062. 2018. 07. 017

· 临床论著 ·

低分子肝素在伴有心血管病抗凝抗血小板治疗头颈部肿瘤患者围手术期的应用

王建宏 房居高 赵丽云 吕誉芳 饶远生 刘海鹰 闫晓娟

【摘要】 目的: 探讨低分子肝素在伴有心血管病需抗凝抗血小板治疗的头颈部肿瘤围手术期的临床疗效和安全性。方法: 回顾性分析 2012 年 4 月至 2017 年 1 月在我科诊治的伴有口服抗凝抗血小板治疗的头颈部肿瘤患者 59 例, 所有患者围手术期应用低分子肝素替代常规口服抗凝药物, 分别监测他们围手术期肌钙蛋白 I、脑尿钠肽、纤维蛋白(原)降解产物以及凝血指标的变化。结果: 所有患者均顺利完成手术治疗。1 例下咽癌患者出现瘘裂水肿, 行气管切开后好转。1 例患者术后颈部大面积血肿, 延迟应用低分子肝素对症处理好转出院。患者各项监测指标均得到明显改善。结论: 应用低分子肝素, 对降低心脏、脑血管和肺血管疾病风险疗效肯定。短时间内停用不会引起肺栓塞及急性心肌缺血等严重并发症。

【关键词】 低分子肝素; 头颈部肿瘤; 围手术期

【中图分类号】 R54 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1007-5062(2018)07-666-04

Application of low molecular weight heparin in perioperative period of head and neck cancer patients with anticoagulation and antiplatelet therapy with cardiovascular diseases WANG Jianhong ,FANG Juguao ZHAO Liyun LV Yufang RAO Yuansheng LIU Haiying ,YAN Xiaojuan Department of Otolaryngology Beijing Anzhen Hospital ,Capital Medical University ,Beijing Institute of Heart Lung and Blood Vessel Diseases ,Beijing 100029 ,China

【Abstract】 Objective: To investigate the clinical efficacy and safety of low molecular weight heparin in perioperative period of head and neck tumor with anticoagulation and antiplatelet therapy with cardiovascular diseases. **Methods:** A retrospective analysis of 59 cases of head and neck cancer patients treated with anticoagulation and antiplatelet therapy in our department from April 2012 to January 2017 ,All patients were treated with low molecular heparin during perioperative period to replace conventional oral anticoagulants ,Then the troponin I (TNI) , brain natriuretic peptide (BNP) fBBrin(-ogen) degradation products (FDP) and coagulation indexes of patients were be observed. **Results:** The operation of all the patients was completed successfully. Cleavage edema was found in 1 patients with hypopharyngeal cancer , and tracheotomy for the improvement of dyspnea. There are 1 patients with large hematoma of the neck after operation and delayed application of low molecular weight heparin to improve the discharge of the hospital. The TNI ,BNP ,FDP and related coagulation indexes of the patients were obviously improved. **Conclusion:** Low molecular weight heparin applied in perioperative period of head and neck tumor with cardiovascular disease is effective in reducing the risk of cardiac , cerebrovascular and pulmonary vascular diseases. A short period of discontinuation of low molecular weight heparin will not cause severe complications such as pulmonary embolism and acute myocardial ischemia.

【Keywords】 Low molecular weight heparin; Head and neck tumor; Perioperative period

作者单位: 100029 首都医科大学附属北京安贞医院-北京市心肺血管疾病研究所 耳鼻咽喉头颈外科(王建宏 房居高 饶远生 刘海鹰 闫晓娟), 麻醉科(赵丽云 吕誉芳)

通信作者: 房居高 教授, 主任医师, 研究方向: 耳鼻咽喉-头颈外科治疗。E-mail: fangjugao@163.com

近年来随着头颈部恶性肿瘤的发病率不断升高,头颈部肿瘤手术已经成为外科中的常见手术之一^[1]。伴随着人口老龄化的发展,头颈部肿瘤合并心血管疾病的患者不断增加,尤其是合并心血管病需要口服抗凝抗血小板药物的患者,围术期的抗凝抗血小板治疗是目前头颈外科面临的严峻挑战。头颈部血管和神经众多,手术难度大,如果围术期抗凝抗血小板治疗替代方案不当,会增加患者术中严重失血的风险。此外,在头颈部肿瘤术后,患者的凝血功能极易发生变化,可能会导致深静脉血栓,损伤患者心脏正常功能,甚至危及生命^[3]。低分子肝素是一种新型的抗凝剂,可以防止血栓形成,并具有改善心功能作用^[4]。因此,我们将低分子肝素应用于 59 例伴有口服抗凝抗血小板治疗的头颈部肿瘤患者的围术期治疗中,希望降低头颈外科围术期心血管不良事件风险发生率及出血风险,现报道如下:

资料与方法

1. 一般资料 选取在 2012 年 4 月至 2017 年 1 月于我科进行头颈部肿瘤手术且合并心血管疾病需口服抗凝抗血小板治疗的患者 59 例,所有患者均符合入选标准。其中男性 35 例,女性 24 例,年龄 37~68 岁,平均(52.8±11.8)岁;其中颈部肿瘤患者 17 例,耳鼻喉科肿瘤患者 24 例,口腔颌面部肿瘤患者 18 例;冠心病患者 25 例,心脏瓣膜置换术后患者 20 例,大血管置换术后患者 8 例,其他心肌病、心房颤动等患者 6 例。(1) 入选标准:①经 CT 和病理检查确诊为头颈部肿瘤的患者;②合并心血管疾病既往口服抗凝抗血小板药物治疗史;③能够接受手术治疗头颈部肿瘤的患者;④患者或其家属知情,患者自愿签署知情同意书的。(2) 排除标准:①对低分子肝素存在过敏史的患者;②术前凝血指标有异常的患者;③合并肺功能、肾功能、肝功能不全的患者;④合并感染性疾病、免疫性疾病等的患者。

2. 方法 所有患者在头颈部肿瘤手术前均应用拜阿司匹林、硫酸氢氯吡格雷、华法林等抗凝药物,在术前 7~10d 停用,改用低分子肝素,每 12h 皮下注射一次,在手术前一晚至术后 72h 内停用低分子

肝素,术后 3~5d 开始继续使用低分子肝素,直至术后 7~10d 改回常规口服抗凝药物。围手术期禁用凝血药物。

3. 观察指标 分别观察 59 例患者在使用低分子肝素前(T₁)、术前(T₂)、术后 72h(T₃)及术后 7d(T₄)的肌钙蛋白 I(troponin I,TNI)、脑尿钠肽(brain natriuretic peptide,BNP)、纤维蛋白(原)降解产物(FIBrin(-ogen) degradation products,FDP)、凝血指标(血浆凝血酶原时间,PT;活化部分凝血活酶时间,APTT;血浆纤维蛋白原,FIB;血浆 D-二聚体,D-D)的变化。所有涉及检测均由我院检验科专人完成。

4. 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差表示,采用多次重复的方差分析,两两比较采用 SNK 法。计数资料用例数(率)表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 59 例患者手术结果及并发症情况 所有患者均顺利完成手术治疗。1 例换瓣术后下咽癌患者出现破裂水肿,行气管切开解决呼吸困难后好转。1 例换瓣患者术后颈部大面积血肿,延迟应用低分子肝素对症处理好转出院。除此之外,59 例患者均未发生围术期死亡,急性心肌梗死,脑卒中,瓣膜失功卡瓣,肺栓塞等严重并发症。

2. 手术前、后 TNI、BNP、FDP 指标变化 患者手术前、后 TNI、BNP、FDP 指标变化见表 1。可知,T₄ 时间点的 TNI 阳性比例明显要高于 T₁ 时间点和 T₃ 时间点($P < 0.05$)。T₄ 时间点的 BNP 与 FDP 水平明显低于 T₁ 时间点和 T₃ 时间点($P < 0.05$)。而 T₂ 时间点和 T₃ 时间点的 TNI 阳性比例、BNP 和 FDP 水平均无明显变化($P > 0.05$)。

3. 手术前、后凝血指标变化 患者的手术前、后凝血指标变化见表 2,可知,T₄ 时间点的 PT 均明显高于 T₁ 时间点和 T₃ 时间点($P < 0.05$)。T₄ 时间点的 APTT、FIB 和 D-D 均明显高于 T₁ 时间点,且低于 T₃ 时间点($P < 0.05$)。此外,T₂ 时间点和 T₃ 时间

表 1 术前后 TNI、BNP、FDP 指标变化 [$\bar{x} \pm s$ n(%)]

项目	T ₁ (n=59)	T ₂ (n=59)	T ₃ (n=59)	T ₄ (n=59)	χ^2/F 值	P 值
TNI 阳性	30 (50.9)	42 (71.2)	40 (67.8) #	56 (94.9) ab	61030	0.049
BNP/(ng/L)	592.85±60.57	312.29±47.73	328.64±41.59 #	168.17±32.18 ab	4277.78	0.000
FDP/(mg/L)	8.15±1.74	6.19±1.25	6.06±1.27 #	4.82±1.18 ab	224.83	0.000

注: T₄ 与 T₁ 相比, ^a $P < 0.05$; T₄ 与 T₃ 相比, ^b $P < 0.05$; T₃ 与 T₂ 相比, [#] $P > 0.05$

表 2 术前后凝血指标变化($\bar{x} \pm s$)

项目	T ₁ (n=59)	T ₂ (n=59)	T ₃ (n=59)	T ₄ (n=59)	F 值	P 值
PT /s	10.23 ± 1.06	12.41 ± 1.39	12.25 ± 1.32 [#]	12.63 ± 1.48 ^a	71.45	0.000
APTT/s	37.74 ± 3.81	34.19 ± 4.05	34.82 ± 3.92 [#]	30.19 ± 3.57 ^{ab}	109.91	0.000
FIB/(g/L)	4.16 ± 0.74	4.59 ± 0.77	6.05 ± 1.01	5.62 ± 0.84 ^{ab}	8.87	0.001
D-D/(μg/L)	269.51 ± 72.17	317.45 ± 84.29	1783.11 ± 358.17	526.74 ± 118.73 ^{ab}	3.77	0.006

注: T₄ 与 T₁ 相比,^aP < 0.05; T₄ 与 T₃ 相比,^bP < 0.05; T₃ 与 T₂ 相比,[#]P > 0.05

点的 PT 与 APTT 均无明显变化 ($P > 0.05$) 而 T₃ 时间点的 FIB 和 D-D 明显高于 T₂ 时间点 ($P < 0.05$)。

讨论

头颈部肿瘤手术部位涉及大量密集血管及神经,使手术十分复杂且过程较长,导致创伤面长时间暴露,致使术后患者疼痛感加剧,患者术后的应激反应和心理压力均明显高于其他正常手术患者,最终可能迫使凝血途径、血小板功能、纤溶系统等发生变化,机体产生高凝状态^[6-8]。高凝状态下的机体会严重影响正常的心功能,并形成血栓,而对于本身合并心血管疾病的患者而言,更容易产生肺栓塞及急性心肌缺血等严重并发症,危及生命,降低手术成功率^[9,10]。

低分子肝素是分子量为 12 000 ~ 16 000D 的普通肝素经过降解得到的分子片段,分子量大大减小,仅为 4 000 ~ 6 000D^[11]。由于其分子量较低,于普通肝素相比,皮下注射吸收速度更快,生物利用度更高,代谢半衰期更长^[12]。低分子肝素选择性抑制 Xa 活性作用较强,而对 II a 等其他凝血因子的抑制作用较弱,对已经形成的凝血酶几乎不产生影响,能抑制凝血酶向原凝血酶的激活,发挥强效的抗血栓作用^[13-14]。此外,低分子肝素对改善心功能也具有一定药理作用,它能够对血管壁及血管内皮细胞产生一定的正向调节作用,可防止其增生,并一定程度地扩张血管^[15-16]。低分子肝素还存在溶栓作用,有利于形成侧支微循环,改善心血管功能^[17]。

TNI、BNP 和 FDP 是间接反映心功能状态的常用指标,其中 TNI 水平的提高、BNP 与 FDP 水平的下降均预示着受损的心功能得到一定的改善^[18-20]。本研究中,应用低分子肝素后,患者 T₄ 时的 TNI、BNP 和 FDP 指标均明显优于 T₁ 与 T₃ 时间点 ($P < 0.05$) 且 PT、APTT、FIB 和 D-D 指标也均得到明显改善 ($P < 0.05$) 结果均表明低分子肝素可以明显改善伴有心血管疾病的头颈部肿瘤患者在围手术期的心功能和凝血功能。此外,在进行手术期间,即 T₂ 与 T₃ 时间点之间,患者的 TNI、BNP、FDP、PT 和

APTT 指标均无明显变化,提示在手术期间短暂停用低分子肝素,对患者的心功能及凝血功能影响不大,不会出现与停药相关的不良影响及验证并发症,较为安全。

综上所述,低分子肝素能够有效降低心脏心肌、脑血管和肺血管疾病风险,改善心功能,并且在短暂的停药期间对心功能和凝血等相关指标影响不大,围手术期应用可降低停用常规口服抗凝药期间肺栓塞及急性心肌缺血等严重并发症发生风险,值得在头颈部肿瘤围手术期中应用。然而,由于手术风险等因素,无法设置对照组,缺乏有力的说服力,故在接下来的研究中,将进一步深入探讨,增加研究的可靠性与说服力。

参考文献

- [1] 苏士峥,陈万军. 不同皮瓣修复头颈部恶性肿瘤术后缺损的效果. 中国继续医学教育, 2017, 9(6): 106-108.
- [2] Bagri PK, Kapoor A, Kalwar A, et al. Comparative analysis of cisplatin-induced nephrotoxicity in head and neck cancer and carcinoma cervix during concurrent chemoradiotherapy. South Asian J Cancer, 2014, 3(4): 217-220.
- [3] Peter Nagele MD MSc, Rao LK, Mrudula Penta MD, et al. Post-operative myocardial injury after major head and neck cancer surgery. Head Neck, 2011, 33(8): 1085-1091.
- [4] 夏锡仪,谭玉林,孙亚伟,等. 低分子肝素预防外科术后患者的肺栓塞. 中华危重病急救医学, 2011, 23(11): 661-664.
- [5] Schroder D, Weiser M, Klein P. Efficacy of a homeopathic Crataegus, preparation compared with usual therapy for mild (NYHA II) cardiac insufficiency: results of an observational cohort study. Eur J Heart Fail, 2003, 5(3): 319-326.
- [6] 李素芳,路平,翟翼飞,等. 认知行为干预对头颈部恶性肿瘤术后的影响分析. 中国实用神经疾病杂志, 2017(20): 97-99.
- [7] Nielsen VG, Asmis LM. Hypercoagulability in the perioperative period. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2010, 24(1): 133-144.
- [8] 葛明华,谭卓,何剑锋,等. 侧颅底受侵或侧颅底相关头颈部恶性肿瘤的手术治疗. 中国肿瘤, 2008, 17(5): 407-410.
- [9] Kumar V, Tewari M, Shukla HS. A comparative study of scalpel and surgical diathermy incision in elective operations of head and neck cancer. Indian J Cancer, 2011, 48(2): 216-219.
- [10] 王楠,张若溪,侯静波,等. 老年妇科肿瘤患者术后并发心衰的多因素分析. 中国临床医学, 2016, 23(6): 785-789.

- [11] 朱瑞航,余艳芳,屠春林. 低分子肝素钠治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效分析. 贵州医药,2016,40(5):484-486.
- [12] Kim JY, Jeon OC, Moon HT, et al. Preclinical safety evaluation of low molecular weight heparin-deoxycholate conjugates as an oral anticoagulant. J Appl Toxicol, 2016, 36(1):76-93.
- [13] Leersalvesen S, Dybvik E, Dahl OE, et al. Postoperative start compared to preoperative start of low-molecular-weight heparin increases mortality in patients with femoral neck fractures: An observational study of 20 241 hemiprostheses reported to the norwegian hip fracture register. Acta Orthop, 2017, 88(1):48-54.
- [14] 胡其源,岳静雯,王寅. 阿司匹林与氯吡格雷双抗联合早期应用血栓通、低分子肝素治疗不稳定心绞痛的疗效和不良反应. 实用临床医药杂志, 2017, 21(5):29-31.
- [15] Mclaughlin K, Baczyk D, Potts A, et al. Low molecular weight heparin improves endothelial function in pregnant women at high risk of preeclampsia. Hypertension, 2016, 69(1):180-189.
- [16] Arbuthnot C, Browne R, Erb SJ, et al. A double centre retrospective study into rates of postpartum haemorrhage in women on low molecular weight heparin. British J Haematol, 2016, 7(10):41-41.
- [17] 佟旭,周全,刘静华,等. 低分子肝素早期抗凝治疗大动脉粥样硬化狭窄性脑梗死的效果. 广东医学, 2016, 37(1):222-225.
- [18] Westermann D, Neumann JT, Sørensen NA, et al. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. Nature Rev Cardiol, 2017, 14(8):472-483.
- [19] Xu H, Wang B, Meng Q, et al. Effectiveness and safety of recombinant human brain natriuretic peptide in the treatment of acute myocardial infarction in elderly in combination with cardiac failure. Pak J Med Sci, 2017, 33(3):540-544.
- [20] 田荣,毛更生,李冬梅,等. 介入支架植入术治疗颈动脉狭窄的临床研究及对炎症因子、凝血功能、神经功能的影响. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(9):1124-1128.

(2018-03-21 收稿)

(上接第 665 页)

进行再次穿刺,能够有效选择穿刺股总动脉的最佳位置,避免穿刺入后壁、侧壁。本研究中,微穿刺组术后压迫时间明显短于普通穿刺组,并且有统计学差异,这也正是由于微穿刺组的微创,准确定位有关。本研究中血肿($\geq 2\text{cm}$)形成率:微穿刺组 2 例,传统组 6 例($\chi^2 = 8.11, P < 0.05$),可能与普通穿刺方法主要依靠体表标志以及人工触摸动脉搏动可能会反复穿刺以及穿刺位置不确切导致缝合器缝合过程造成困难导致组织血肿形成等因素有关;差异均具有统计学意义。假性动脉瘤形成率微穿刺组小于普通穿刺组,两组间虽无显著差异,可能于样本量较少有关。本研究中应用血管封堵器平均数目:微穿刺组(2.04 ± 0.02)把,传统组(2.07 ± 0.08)把,差异虽然无统计学意义($P > 0.05$)。但普通穿刺组出现两名患者采用每条肢体至少 4 把缝合器仍旧无法充分止血的情况。较少的闭合器使用必将为患者降低费用压力。综上,腹主动脉瘤腔内治疗时,使用微穿刺技术建立动脉入路是安全并且行之有效的,相对于传统穿刺技术,微穿刺技术成功率较高,并发症率较低,并且血管闭合器使用数更低,一定程度上降低了医疗费用,因此可以作为 EVAR 手术常规入路

方法的选择。

参考文献

- [1] Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; new technique-J Acla Radiol. 1953, 39: 368-376.
- [2] Driscoll SH, Grollman JH, Ellestedt MH, et al. Single-wall arterial puncture with a disposable needle[J]. Radiology, 1974, 113(2):470.
- [3] 刘博文,陈忠,王盛,等. 破裂腹主动脉瘤开放手术与腔内修复早期效果单中心回顾性分析 [J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(04): 320-322.
- [4] 曹旭,张耀中,秦彦文. 腹主动脉瘤发病机制的研究进展 [J]. 心肺血管病杂志, 2012, 31(06):759-761.
- [5] Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms [J]. Ann Vasc Surg, 1991, 5(6):491-499.
- [6] United Kingdom EVAR Trial Investigators, Greenhalgh RM, Brown LC, et al. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm [J]. N Engl J Med 2010, 362:1863-1871.
- [7] De Bruin JL, Bass AF, Buth J, et al. Long-term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm [J]. N Engl J Med 2010, 362: 1881-1889.
- [8] Miner GA Jr, Meyetovitz MF, Stokes KR, et al. Complications of transluminal angioplasty. J Radiology, 1986, 159:201-208.

(2018-03-26 收稿)