

华法林联合低分子肝素治疗产后静脉血栓栓塞症的疗效观察

景 阳¹, 丁 萌², 肖艳平³, 陈向华², 张青云¹, 付久园^{3*}

1. 承德医学院附属医院 血管普外科, 河北 承德 067000

2. 承德医学院附属医院 检验科, 河北 承德 067000

3. 承德医学院附属医院 产科, 河北 承德 067000

摘要: **目的** 探讨华法林钠片联合低分子量肝素钠注射液治疗产后静脉血栓栓塞症的临床疗效。**方法** 选取 2010 年 7 月—2015 年 7 月在承德医学院附属医院进行诊治的产后静脉血栓栓塞患者 67 例为研究对象, 所有入选产妇根据治疗差异分为对照组 (34 例) 和治疗组 (33 例)。对照组产后 12 h 皮下注射低分子量肝素钠注射液, 100 IU/kg, 2 次/d。治疗组在对照组的基础上口服华法林钠片, 首次 2.5 mg, 1 次/d, 根据其结果调整华法林用量, 当凝血酶原时间的国际标准化比值为 2.0~3.0 时, 停用低分子量肝素钠注射液。两组患者均连续治疗 3 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的血管通畅情况和不良事件。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 73.53%、90.91%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组的血管通畅率分别为 73.53%、84.85%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组和治疗组的血栓形成后综合征发生率分别为 35.29%、12.12%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 华法林钠片联合低分子量肝素钠注射液治疗产后静脉血栓栓塞症具有较好的临床疗效, 可增加血管通畅率, 安全较好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 华法林钠片; 低分子肝素钠注射液; 产后静脉血栓栓塞; 血管通畅

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)03-0642-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.03.043

Clinical observation of warfarin combined with low molecular weight heparin in treatment of postpartum venous thromboembolism

JING Yang¹, DING Meng², XIAO Yan-ping³, CHEN Xiang-hua², ZHANG Qing-yun¹, FU Jiu-yuan³

1. Department of Vascular General Surgery, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, China

2. Department of Laboratory, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, China

3. Department of Obstetrics, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Warfarin Sodium Tablets combined with Low Molecular Weight Heparin Sodium Injection in treatment of postpartum venous thromboembolism. **Methods** Patients (67 cases) with postpartum venous thromboembolism in the Affiliated Hospital of Chengde Medical University from July 2010 to July 2015 were randomly divided into the control group (34 cases) and the treatment group (33 cases). Patients in the control group were sc administered with Low Molecular Weight Heparin Sodium Injection at postpartum 12 h, 100 IU/kg, twice daily. Patients in the treatment group were po administered with Warfarin Sodium Tablets on the basis of the control group, first dose 2.5 mg, once daily, adjusting the amount of warfarin according to the results, when the international normalized ratio of prothrombin time was 2 to 3, the Low Molecular Weight Heparin Sodium Injection was discontinued. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and vascular patency and adverse events in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 73.53% and 90.91%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the vascular patency rates in the control and treatment groups were 73.53% and 84.85%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the incidence rates of post thrombosis syndrome in the control and treatment groups were 35.29% and 12.12%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion**

收稿日期: 2017-09-26

基金项目: 承德市科学技术研究与发展计划项目 (20157061)

作者简介: 景 阳, 男, 硕士, 主治医师, 研究方向为血管外科级腹壁疝。Tel: 13463144600 E-mail: dongdada1818@163.com

*通信作者 付久园 E-mail: 53268663@qq.com

Warfarin Sodium Tablets combined with Low Molecular Weight Heparin Sodium Injection has clinical curative effect in treatment of postpartum venous thromboembolism, can increase vascular patency, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Warfarin Sodium Tablets; Low Molecular Weight Heparin Sodium Injection; postpartum venous thromboembolism; vascular patency; adverse event

静脉血栓栓塞是目前威胁孕产妇生命安全极度严重并发症之一^[1-2],其可以分为深静脉血栓和肺栓塞两大类。深静脉血栓、肺栓塞均有较高的早期死亡率,深静脉血栓早期死亡率可达到3.8%,急性肺栓塞早期死亡率高达38.9%。随着物质生活条件的改善,围产期间孕产妇运动量明显下降,卧床时间明显提高,加之孕产妇补充营养物质,大大增加了静脉血栓栓塞发生风险。研究显示^[3],孕产期女性发生静脉血栓栓塞的风险明显高于非孕产期的普通女性,且孕产期静脉血栓栓塞早期阶段多没有特异性临床症状,往往被患病产妇忽视,因此多数孕产期静脉血栓栓塞诊治并不及时。孕产期静脉血栓栓塞治疗方法与普通静脉血栓栓塞治疗差异较大,抗凝治疗被认为是妊娠期静脉血栓栓塞首选治疗药物,而低分子肝素由于不具有胎盘透过性,在妊娠期可适当使用^[4],并且通常在临产前即停止抗凝治疗。华法林作为双香豆素类抗凝药,能够抑制维生素K依赖性凝血因子的抗凝作用,是最常用静脉血栓栓塞抗凝药物之一,但由于其能够透过胎盘,导致胎儿发育畸形,但很少进入乳汁,因此华法林多用于哺乳期妇女抗凝治疗,而不推荐用于妊娠妇女抗凝治疗^[5]。目前临床关于产后恢复抗凝治疗最佳时间仍无定论,且产后抗凝治疗方案尚无统一标准。因此,本研究选取2010年7月—2015年7月在承德医学院附属医院进行诊治的67例产后静脉血栓栓塞患者,采用华法林钠片联合低分子量肝素钠注射液治疗,为临床产后静脉血栓栓塞治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2010年7月—2015年7月在承德医学院附属医院进行诊治的产后静脉血栓栓塞患者67例为研究对象。患者年龄22~39岁,平均(28.44±3.57)岁;孕次0~5次,平均(1.88±0.64)次;产次0~3次,平均(1.03±0.61)次;血栓类型:下肢深静脉血栓62例(周围型46例,中央型9例,混合型10例),合并肺肺栓塞5例。

纳入标准:自然受孕,妊娠前身体健康,无血栓性疾病;彩色多普勒超声检查提示有血栓形成,

根据《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南》(第2版),确诊为妊娠期静脉血栓栓塞^[6];接受剖宫产分娩;产后自愿接受抗凝治疗;临床资料齐备,能够配合随访,愿意参与本次调查。

排除标准:妊娠前出现下肢外伤、下肢感染等疾病者;既往有静脉血栓栓塞病史、静脉血栓栓塞家族史者;合并心脏病、肺部疾病、癌症、肾病综合征等其他内科疾病者;其他不适宜参加研究者。

1.2 分组和治疗方法

所有入选产妇根据治疗差异分为对照组(34例)和治疗组(33例)。对照组年龄21~39岁,平均(28.73±3.21)岁;孕次0~5次,平均(1.91±0.67)次;产次0~3次,平均(1.05±0.58)次;血栓类型:下肢深静脉血栓32例(周围型24例,中央型5例,混合型6例),合并肺栓塞3例。治疗组年龄21~37岁,平均(28.15±3.69)岁;孕次0~4次,平均(1.84±0.62)次;产次0~2次,平均(1.01±0.62)次;血栓类型:下肢深静脉血栓30例(周围型22例,中央型4例,混合型4例),合并肺栓塞3例。两组产妇年龄、孕次、产次、血栓类型相比,无统计学差异,具有可比性。

所有患者在发病早期均接受卧床休息、抬高患肢、穿弹力袜等物理性治疗,同时在妊娠期间根据患者病情皮下注射低分子量肝素钠注射液(齐鲁制药有限公司生产,规格1 mL:5 000 IU,产品批号7F0262008),50 IU/kg,2次/d,在产前均全部停止抗凝治疗。产后12 h患者恢复静脉血栓治疗。对照组皮下注射低分子量肝素钠注射液,100 IU/kg,2次/d。治疗期间密切监视血常规、凝血功能,注意有无肝素诱导的血小板减少、出血等并发症。治疗组在对照组的基础上口服华法林钠片(齐鲁制药有限公司生产,规格2.5 mg/片,产品批号70031D11、4120351KR),首次2.5 mg,1次/d,根据其结果调整华法林用量,每4~5天监测凝血酶原时间的国际标准化比值(INR),待INR在2.0~3.0,停用低分子量肝素钠注射液,继续口服华法林钠片。两组患者均连续治疗3个月后进行疗效评价,之后周围型下肢深静脉血栓患者停止抗凝治疗,穿弹力袜;中

央型、混合型下肢深静脉血栓患者再继续抗凝至少3个月，同时穿弹力袜。随访时间不少于6个月。

1.3 临床疗效评价标准

根据中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会制定的静脉血栓疗效评价^[7]，通过在治疗前对皮肤、疼痛程度、肢体肿胀等症状进行评分，并根据治疗前后评分变化制定疗效评价标准。临床痊愈：症状评分减少≥90%；显效：症状评分减少70%~90%(不包括90%)；有效：症状评分减少30%~70%(不包括70%)；无效：未达到上述标准。

$$\text{总有效率} = (\text{临床痊愈} + \text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.4 血管再通情况

根据 Porter 等^[8]提出静脉通畅度评价标准，将静脉分为7段，每一段静脉通畅度评分标准：完全通畅计0分，部分通畅计1分，不通畅计2分。

$$\text{通畅率} = (\text{完全通畅} + \text{部分通畅}) / \text{总例数}$$

1.5 不良反应观察

在治疗、随访时间内统计不良事件发生情况，

包括出血、血栓形成后综合征和死亡。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 23.0 进行数据分析，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较使用两样本独立 *t* 检验；计数资料采用百分比或率表示，利用 Fisher 精确检验、 χ^2 检验、非参数秩和检验进行统计分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组临床治愈4例，显效8例，有效13例，总有效率为73.53%；治疗组临床治愈9例，显效10例，有效11例，总有效率为90.91%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表1。

2.2 两组血管通畅情况比较

治疗后，对照组完全通畅7例，部分通畅18例，血管通畅率为73.53%；治疗组完全通畅17例，部分通畅11例，血管通畅率为84.85%，两组血管通畅率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表2。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床治愈/例	显效/例	有效/例/例	无效	总有效率/%
对照	34	4	8	13	9	73.53
治疗	33	9	10	11	3	90.91*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组血管通畅情况比较

Table 2 Comparison on vascular patency between two groups

组别	n/例	完全通畅/例	部分通畅/例	不通畅/例	通畅率/%
对照	34	7	18	9	73.53
治疗	33	17	11	5	84.85*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组不良反应比较

治疗组和对照组产妇各有1例产妇死亡，出血病例各有1例，两组死亡率、出血率比较差异无统计学意义。对照组血栓形成后综合征12例，发生率为35.29%；治疗组血栓形成后综合征4例，发生率为12.12%，两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表3。

表3 两组不良反应比较

Table 3 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	出血		死亡		血栓形成后综合征	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	34	3	8.82	1	2.94	12	35.29
治疗	33	3	9.09	1	3.03	4	12.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

静脉血栓栓塞对于产妇生命的严重威胁已经得到广泛共识。据国外一项调查显示,约17%孕产妇死亡原因为静脉血栓栓塞^[9]。但是由于孕产期生理特点的独特性,目前关于孕产期静脉血栓栓塞诊断和治疗的研究报道却不多见,现有研究已经证实在妊娠期由于活动量减少、饮食改变、内分泌水平改变等影响,孕产期女性罹患静脉血栓栓塞的风险明显高于非孕产阶段。虽然随着关于静脉血栓栓塞高危因素分析研究不断深入,医学界对于孕产妇静脉血栓栓塞认识不断提高,孕产妇静脉血栓栓塞防治工作受到广泛重视,但是目前仍未能明确其发病机制,尚无法彻底避免其发生。鉴于该病死亡风险较高,且目前尚无抗凝药物治疗相关有效数据可参考,积极制定合理治疗措施、早期诊治孕产期静脉血栓栓塞极为重要。

美国胸科医师协会制定的临床实践指南推荐中认为妊娠期静脉血栓栓塞首选治疗药物应为肝素或低分子肝素^[10]。华法林由于具有胎盘屏障穿透能力,国内研究也有华法林导致妊娠晚期胎儿发生颅内出血的报道^[11],因此在妊娠期应禁用华法林抗凝,但在产后哺乳期可选用。由于本研究中选择患者为产后静脉血栓栓塞患者,因此在治疗方案中选择了华法林联合低分子肝素。虽然目前关于产后静脉血栓栓塞抗凝治疗恢复时间尚无统一标准,临床关于治疗时间的选择仍有诸多争议,但多数学者认为使用低分子肝素抗凝治疗达2周的患者停止抗凝治疗超过24 h对生命安全具高度威胁,在产后12~24 h即可以恢复抗凝治疗,因此本研究在产后静脉血栓栓塞治疗中选择在产后12 h恢复抗凝治疗具有一定合理性。

本研究结果显示,治疗组血管通畅率、总有效率优于对照组,而死亡、出血、血栓形成后综合征发生率与对照组相仿,说明低分子联合华法林对产后静脉血栓栓塞抗凝治疗效果更为理想。本研究中两组均有产妇死亡病例出现,且均为深静脉血栓合并肺栓塞患者,提示产后静脉血栓栓塞患者一旦出现肺栓塞,死亡风险可能显著升高,对合并肺栓塞

者应高度警惕。

综上所述,华法林钠片联合低分子量肝素钠注射液治疗产后静脉血栓栓塞症具有较好的临床疗效,可增加血管通畅率,安全较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 王 燕,徐红兵.孕产妇静脉血栓栓塞症的诊治[J].现代医药卫生,2016,32(9):1352-1355.
- [2] 王晓英.孕产病人静脉血栓的诊断与治疗[J].中国保健营养,2016,26(13):27.
- [3] Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, et al. Pulmonary embolism in pregnancy [J]. *Lancet*, 2010, 375(9713): 500-512.
- [4] Heyl P S, Sappenfield W M, Burch D, et al. Pregnancy-related deaths due to pulmonary embolism: findings from two state-based mortality reviews [J]. *Matern Child Health J*, 2013, 17(7): 1230-1235.
- [5] Bates S M, Greer I A, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e691S-e736S.
- [6] 中华医学会外科学分会血管外科学组.深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第2版)[J].中华外科杂志,2012,50(7):53-57.
- [7] 中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会.下肢深静脉血栓形成诊断及疗效标准(2015年修订稿)[J].中国中西医结合外科杂志,2016,22(5):520-521.
- [8] Porter J M, Moneta G L. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease [J]. *J Vasc Surg*, 1995, 21(4): 635-645.
- [9] Simcox L E, Ormsher L, Tower C, et al. Pulmonary thrombo-embolism in pregnancy: diagnosis and management [J]. *Breathe (Sheff)*, 2015, 11(4): 282-289.
- [10] 李圣青.静脉血栓栓塞性疾病的抗血栓治疗——解读美国胸科医师学会循证医学临床实践指南(第9版)[J].临床军医杂志,2013,41(6):647-650.
- [11] 彭文星,石秀锦,徐晓宇,等.华法林片致妊娠晚期胎儿颅内出血1例[J].中国药物警戒,2016,13(9):570-571.