

低分子肝素和贝米肝素治疗产后出血所致弥漫性血管内凝血的比较研究

高丽娜¹, 赵会菊²

1. 新郑市人民医院 妇科, 河南 新郑 451100

2. 新郑市人民医院 产科, 河南 新郑 451100

摘要: **目的** 比较低分子肝素和贝米肝素治疗产后出血所致弥漫性血管内凝血的疗效。**方法** 选取 2014 年 11 月—2017 年 11 月新郑市人民医院妇产科收治的 70 例产后出血致弥漫性血管内凝血患者为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 35 例。对照组皮下注射 8.0 mg 贝米肝素钠注射液, 3 次/d; 治疗组皮下注射 0.4 mL 低分子量肝素钙注射液, 1 次/d, 根据患者凝血状态加以调整。两组患者治疗 1 周后观察病情。观察两组的临床疗效, 比较两组患者治疗前后 C 反应蛋白 (CRP)、D-二聚体 (D-D)、活化部分凝血活酶时间 (APPT) 和凝血酶原时间 (PT) 的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率 88.57% 显著高于对照组的 77.14%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后 CRP、D-D、APPT、PT 水平均显著低于同组治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 CRP、D-D、APPT、PT 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 低分子肝素较贝米肝素治疗产后出血所致弥漫性血管内凝血的疗效显著, 可有效降低患者血清中的 CRP 及 D-D 水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 低分子量肝素钙注射液; 贝米肝素钠注射液; 产后出血致弥漫性血管内凝血; C-反应蛋白; D-二聚体

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)09-1882-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.09.033

Comparative study on low molecular weight heparin and bemiparin heparin in treatment of diffuse intravascular coagulation due to postpartum hemorrhage

GAO Li-na¹, ZHAO Hui-ju²

1. Department of Gynecology, Xinzheng People's Hospital, Xinzheng 451100, China

2. Department of Obstetrics, Xinzheng People's Hospital, Xinzheng 451100, China

Abstract: **Objective** To compare the efficacy of low molecular weight heparin and bemiparin heparin in treatment of diffuse intravascular coagulation caused by postpartum hemorrhage. **Methods** 70 Patients with diffuse intravascular coagulation due to postpartum hemorrhage admitted to the Department of Obstetrics and Gynecology of Xinzheng People's Hospital from November 2014 to November 2017 were selected as the research objects. According to the random number table method, the patients were divided into the control group and the treatment group, 35 cases in each group. The control group was subcutaneously injected with 8.0 mg Bemiparin Sodium Injection for 3 times/day. The treatment group was subcutaneously injected with Low Molecular Weight Heparin Calcium Injection 0.4 mL, once daily. The dosage was adjusted according to the patient's clotting state. Patients in both groups were observed after 1 week of treatment. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the changes of C-reactive protein (CRP), D-dimer (D-D), activated site thrombin time (APPT) and prothrombin time (PT) before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of 88.57% in the treatment group was significantly higher than 77.14% in the control group, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of CRP, D-D, APPT and PT in both groups after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, CRP, D-D, APPT and PT levels in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Low molecular weight heparin has curative effect in treatment of diffuse intravascular coagulation due to postpartum hemorrhage, and can effectively reduce the serum CRP and D-D levels in patients, which has certain clinical application value.

Key words: Low Molecular Weight Heparin Calcium Injection; Bemiparin Sodium Injection; diffuse intravascular coagulation due to postpartum hemorrhage; CRP; D-D

收稿日期: 2020-07-06

作者简介: 高丽娜, 研究方向是妇科肿瘤、围产医学。E-mail: kang1739580532@yeah.net

产后出血是产科较为常见的一种严重并发症,至今仍居于产妇死亡原因之首,同时也极易引起弥漫性血管内凝血的发生,会导致产妇出现休克的症状^[1-2]。该病病情十分复杂,会对患者其他脏器产生较大的损伤。目前,临床治疗该病的药物为肝素,但该药疗效不佳,近年来有医学专家提出采用低分子肝素对产后出血所致弥漫性血管内凝血进行治疗,效果较为理想^[3-4]。

当孕妇处于妊娠晚期时,正常妇女机体中的凝血、抗凝及纤维蛋白溶解功能均呈现显著性的变化,血液中的凝血酶、凝血因子及纤维蛋白原水平显著升高,机体抗凝及纤维蛋白溶解功能显著下降,血液呈高凝状态^[5]。弥漫性血管内凝血治疗主要包括补充血小板及注射肝素、抗凝血酶 III、低分子肝素进行阻断凝血因子和血小板的激活、抑制血栓形成等。本研究主要比较了低分子肝素和普通肝素治疗产后出血所致弥漫性血管内凝血的疗效及对患者血清 C 反应蛋白(CRP)与 D-二聚体(D-D)水平的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 11 月—2017 年 11 月新郑市人民医院妇产科收治的 70 例产后出血致弥漫性血管内凝血患者为研究对象,年龄 22~37 岁,平均年龄(28.98 ± 5.45)岁;剖宫产 39 例,顺产 31 例;初产妇 42 例,经产妇 28 例。

按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 35 例。其中,对照组年龄 22~37 岁,平均年龄(28.92 ± 5.47)岁;剖宫产 19 例,顺产 16 例;初产妇 20 例,经产妇 15 例。治疗组年龄 23~36 岁,平均年龄(28.77 ± 5.40)岁;剖宫产 20 例,顺产 15 例;初产妇 22 例,经产妇 13 例。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

纳入标准 通过急性生理和慢性健康评估(APACHE) II 评分在 5~10 分,诊断为弥漫性血管内凝血患者;年龄>18 岁;患者知情同意^[6]。

排除标准 妊娠期高血压综合征、妊娠糖尿病、凝血功能障碍及其他凝血功能障碍疾病者;难产与阴道助产者。

1.2 药物

低分子量肝素钙注射液由广东天普生化医药股份有限公司生产,规格 0.5 mL:2 500 U,产品批号 20140914、20160105;贝米肝素钠注射液由

Laboratorios Farmacéuticos ROVI,S.A.生产,规格 0.2 mL:2 500 抗 Xa IU,产品批号 20140018、20163484。

1.3 分组和治疗方法

对两组产后出血致弥漫性血管内凝血患者补充血小板及凝血因子等基础性治疗。对照组患者皮下注射 8.0mg 贝米肝素钠注射液,3 次/d;治疗组皮下注射 0.4 mL 低分子量肝素钙注射液,1 次/d,根据患者凝血状态加以调整。两组患者治疗 1 周后观察病情。

1.4 临床疗效评价标准^[7]

(1)临床特征及基础性疾病完全得到控制,并消除;(2)临床症状及体征消退;(3)相关凝血功能指标如凝血酶原时间、纤维蛋白原等指标恢复至正常水平。痊愈是上述 3 项均符合;有效是符合 3 项中的任意 2 项;无效则为患者病情未见明显好转,甚至病情出现恶化。

总有效率=(痊愈+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血清 CRP 及 D-D 水平 两组患者均于治疗前后 1 d 清晨在空腹状态下抽取 3 mL 肘静脉血,静置半小时后分离血清。血清 CRP 及 D-D 水平均采用免疫比浊法测定,使用日本 OLYMPUS 公司生产的全自动生化分析检测仪(型号为 AU-2700 型)进行测定分析。

1.5.2 活化部分凝血活酶时间(APPT)和凝血酶原时间(PT) 选用全自动血凝仪使用散射光凝固法检测 APPT 和 PT。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析,临床疗效以百分比表示,采用 *t* 检验;治疗前后血清 CRP、D-D、APPT、PT 水平均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率 88.57%显著高于对照组的 77.14%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组观察指标比较

两组治疗后血清 CRP、D-D、APPT、PT 水平均显著低于同组治疗前($P < 0.05$);治疗后,治疗组 CRP、D-D、APPT、PT 水平低于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	35	10	17	8	77.14
治疗	35	18	13	4	88.57*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表 2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on observational indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	D-D/(ng·mL ⁻¹)	APPT/s	PT/s
对照	35	治疗前	108.39 ± 14.34	4.40 ± 0.77	36.30 ± 2.23	18.48 ± 2.21
		治疗后	80.39 ± 10.03*	2.52 ± 0.56*	35.31 ± 2.22*	14.99 ± 2.02*
治疗	35	治疗前	110.28 ± 15.00	4.33 ± 0.75	36.32 ± 2.21	18.42 ± 2.29
		治疗后	60.25 ± 6.73*▲	1.67 ± 0.34*▲	30.42 ± 2.64*▲	10.05 ± 1.08*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

如果产妇在分娩时出血、凝血及纤维蛋白溶解功能失衡,会导致微循环出现障碍,极易诱发弥漫性血管内凝血,严重者甚至还会导致多器官功能障碍综合征(MODS)的发生。临床研究表明,产后出血所致弥漫性血管内凝血对产妇的生命健康产生极大威胁,该病起病急、进展快,只有采取及时、有效的治疗,才能够改善患者的预后状况,挽救其生命^[8]。产后出血所致弥漫性血管内凝血的临床治疗原则主要是针对疾病的发病原因及可能出现的并发症,及时向患者体内补充凝血因子及抗凝、抗纤溶等治疗,以对弥漫性血管内凝血病理发展过程进行阻断,重构凝血功能平衡,旨在最大程度地缓解因弥漫性血管内凝血对机体其他器官产生的损伤^[9-10]。

临床上常规治疗产后出血所致弥漫性血管内凝血的药物是普通肝素,但大剂量肝素具有非常强的抗凝效果,极易导致患者血小板数量显著减少,因此其临床应用受到较大的限制。近年来,越来越多的专家学者提出采用低分子肝素治疗产后出血所致弥漫性血管内凝血^[11]。低分子肝素的抗凝因子 Xa 的活性水平要显著高于普通肝素,生物利用度是普通肝素的 3 倍,可以迅速及持续性地对血栓具有拮抗作用,血小板数量也不会出现锐减的现象^[12]。同时,低分子肝素还能够对细胞因子的释放起到抑制作用,从而使得血液黏稠度变小,可有效抑制弥漫性血管内凝血的继续产生。本研究结果显示,治疗组疗效显著优于对照组,表明低分子肝素比贝米肝

素治疗产后出血所致弥漫性血管内凝血疗效显著。

CRP 作为一种典型的急性时相反应蛋白,近年来也被广泛用于出血性疾病的诊断中。CRP 主要是由活化巨细胞所分泌出的细胞因子对肝细胞产生刺激性作用的前提下产生的,炎症疾病、手术创伤及组织损伤等方面的因素均会诱使机体中的 CRP 水平显著上升,待病变消退之后,其水平又快速下降,直至恢复至正常水平。有临床研究表明,血清 CRP 水平上升的凝血纤溶系统的活性水平要显著大于 CRP 水平正常者,提示 CRP 水平与机体凝血纤溶系统的活性存在密切的相关性^[13]。D-D 是交联纤维蛋白的一种特异性降解产物,其水平上升可作为临床诊断弥漫性血管内凝血的一项重要内容。有研究结果表明,D-D 在弥漫性血管内凝血前状态显著上升^[14]。本研究结果显示,两组患者治疗后血清 CRP 及 D-D 水平均显著低于治疗前,且治疗组患者治疗后血清 CRP 及 D-D 水平较治疗前降低程度均显著大于对照组 ($P < 0.05$),此结果提示,低分子肝素可通过降低患者血清中的 CRP、D-D 水平发挥效果。

综上所述,低分子肝素治疗产后出血所致弥漫性血管内凝血的疗效显著,可有效降低患者血清中 CRP 及 D-D 水平,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 王 仲,李 鑫,朱 然,等. 弥漫性血管内凝血诊断标准对脓毒症所致弥漫性血管内凝血诊断的研究 [J]. 中华内科杂志, 2019, 58(5): 355-360.

- [2] 王媛媛, 万晓红, 黄青青, 等. 简化 JSTH 评分标准中各指标对脓毒症所致弥漫性血管内凝血诊断的价值 [J]. 中华医学杂志, 2020, 100(11): 837-841.
- [3] 郑佳能. 低分子肝素治疗弥散性血管内凝血产妇的效果及安全性 [J]. 中国妇幼保健, 201(3): 542-544.
- [4] 苗子旋. 不同剂量肝素对产后急性 DIC 患者的疗效研究 [J]. 首都食品与医药, 2019, 26(1): 34.
- [5] 关 莉. 孕晚期妊娠高血压凝血功能检测结果分析 [J]. 中国卫生标准管理, 2020(8): 112-114.
- [6] 张月梅. 48 例产科弥散性血管内凝血的临床诊治经验分析 [J]. 中国临床医生杂志, 2018(3): 100-103..
- [7] 李宇琪, 翁丹卉, 乔福元. 14 例产科弥散性血管内凝血诊治分析及 Takao 产科 DIC 评分系统应用探讨 [J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(008):575-579.
- [8] 王向向. 产科弥漫性血管内凝血患者 70 例临床分析 [J]. 河南医学研究, 2014(3): 70-72.
- [9] Turcan N, Roxana Bohâlța, Zugravu C A, *et al.* Comparative analysis of the impact on pregnancy of low-dose aspirin, low-molecular-weight heparine and combined treatment objectified by values of Doppler velocimetry [J]. *Obstetrica Si Ginecologie*, 2020, 1(68): 34.
- [10] Barratclough A, Ball R L, Floyd R F, *et al.* Proposal and application of a novel disseminated intravascular coagulation scoring system in the florida manatee (*trichechus manatus latirostris*) [J]. *J Zoo Wildl Med*, 2017, 48(1): 152-158.
- [11] Kongstad C, Mikkelsen T S, Hvas A M. Disseminated intravascular coagulation in children with cancer: A systematic review [J]. *Pediatric Hematol Oncol*, 2020(1): 1-22.
- [12] Wei Q, Niu T, Wang M, *et al.* A revised fibrinogen cutoff value in the Chinese disseminated intravascular coagulation scoring system may provide a better prognostic value for hematological malignancies [J]. *Acta Haematolog*, 2017, 137(3): 132
- [13] Gaci R, Cadoz C, Barraud D, *et al.* Disseminated intravascular coagulation in pneumococccemia [J]. *Inten Care Med*, 2019, 45(5): 698-699.
- [14] 王敏敏, 朱 珠. 妊娠晚期孕妇抗凝血酶、D-二聚体检测及其对弥散性血管内凝血的预防价值研究 [J]. 中国妇幼保健. 2020(1): 27-29.