

低分子肝素钙和疏血通注射液在外科术后抗凝中的对比研究

陈明会, 王 鑫

汉中市人民医院 药剂科, 陕西 汉中 723000

摘 要: **目的** 对比疏血通注射液与低分子肝素钙(LMWH)用于外科术后的抗凝效果。**方法** 选取普通外科手术病例 80 例, 年龄 45~75 岁, 根据入院时间先后顺序随机分为两组, 疏血通组(41 例)术后静滴疏血通注射液抗凝, LMWH 组(39 例)术后皮下注射低分子肝素钙抗凝。通过观察并记录患者治疗前后凝血酶-抗凝血酶 III 复合物(TAT)值、血红蛋白(Hb)、纤维蛋白原(FIB)、血浆凝血酶原时间(PT)、血小板计数(PLT)及随访 3 个月期间不良反应情况, 评价疏血通注射液与低分子肝素钙的外科术后的抗凝效果。**结果** 与术前相比, 术后 1 d 时两组 TAT 值明显增加($P<0.05$), 使用抗凝药物后, 术后 5、7 d 时两组 TAT 值相比术后 1 d 时明显下降($P<0.05$), 且术后 5、7 d 时 LMWH 组 TAT 值明显低于疏血通组($P<0.05$); 术后 1 d 与术后 5 d 相比, 两组在血红蛋白水平、血小板计数上均没有显著差异。与术后 1 d 相比, 术后 5 d 两组 FIB 值均明显降低($P<0.05$), PT 值均明显延长($P<0.05$)。随访 3 个月期间, 两组不良反应率相比, 差异没有统计学意义。**结论** 低分子肝素钙和疏血通注射液均具有较好的抗凝作用, 低分子肝素钙抗凝作用稍强, 两药不良反应发生率无统计学意义, 用于外科术后抗凝, 均安全有效。

关键词: 疏血通注射液; 低分子肝素钙; 抗凝; 外科; 凝血酶

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2016)06-1028-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.06.022

Comparison of Shuxuetong Injection and low molecular weight heparin on postoperative anticoagulation

CHEN Ming-hui, WANG Xin

Pharmacy, Hanzhong People's Hospital, Hanzhong 723000, China

Abstract: **Objective** To compare the efficacy of Shuxuetong Injection and low molecular weight heparin (LMWH) for anticoagulation after surgery. **Methods** Totally 80 patients who had received surgery were selected and divided into two groups according to the sequence of admission time. The Shuxuetong group (41 cases) was iv given Shuxuetong Injection for anticoagulation. The LMWH group (39 cases) was given low molecular weight heparin calcium by hypodermic injection. The efficacy of anticoagulation of Shuxuetong Injection and low molecular weight heparin calcium after surgery was evaluated by TAT, Hb, FIB, PT, PLT and adverse reaction during 3 months follow-up. **Results** Compared with the value before surgery, the TAT values were increased after 1 d surgery ($P < 0.05$). After the use of anticoagulant drugs, the TAT values in 5 d and 7 d after surgery were decreased significantly ($P < 0.05$). And the TAT values in the LMWH group were lower than those of the Shuxuetong group. There was no statistical significance on Hb and PLT between two groups. Compare with the value after 1 d surgery, the FIB level was decreased and PT was extended ($P < 0.05$). There were no statistical significance on adverse reaction between two groups during 3 months follow-up. **Conclusion** Low molecular weight heparin calcium and Shuxuetong Injection both have good anticoagulant effect. Low molecular weight heparin calcium has a reasonable price and stronger anticoagulation. There is no statistical significance on adverse reaction between two groups. Both of them could be used for anticoagulation after surgical operation.

Key words: Shuxuetong Injection; low molecular weight heparin; anticoagulant; surgery; thrombin

外科手术患者是深静脉血栓(DVT)形成的高危人群, 多与外科术后造成的手术创伤、活动受限及血液流动缓慢相关。DVT 可以导致致死性肺栓

塞, 严重威胁着患者的生命健康, 故积极的预防与治疗外科手术后 DVT 具有重要的临床意义^[1]。药物抗凝是外科术后常用的预防 DVT 形成的治疗方式,

收稿日期: 2016-04-28

作者简介: 陈明会(1975—), 女, 本科, 副主任药师, 研究方向为临床药学。Tel: 18009166912 E-mail: chenminghui_6912@sina.com

在遵循临床合理用药前提下,采用何种抗凝药物进行外科术后抗凝尚有争议^[2]。为了对比疏血通注射液和低分子肝素钙在外科术后的抗凝效果及用药安全性、经济性,汉中市人民医院对收治的普通外科手术病例 80 例患者进行了观察研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 4 月—2015 年 4 月在汉中市人民医院住院治疗的普通外科手术病例 80 例,入组标准:(1)入院后均接受普通外科手术治疗;(2)治疗前未使用其他抗凝药物;(3)对疏血通注射液或低分子肝素钙不过敏的患者;(4)经本院伦理委员会同意,术前每位患者均签署书面知情同意书。排除标准:伴有血友病、恶性肿瘤晚期、严重感染等导致凝血功能障碍的疾病患者,无血栓栓塞及出血性疾病病史。按入院时间顺序分为两组,以 2012 年 4 月—2013 年 4 月入院患者为疏血通组(41 例),其中男性 25 例,女性 16 例,平均年龄(32.3 ± 4.8)岁,普外科手术病例 5 例,神经外科 8 例,骨科手术 28 例,以静脉滴注疏血通注射液治疗;以 2013 年 5 月—2015 年 4 月入院患者为 LMWH 组(39 例),其中男性 26 例,女性 13 例,平均年龄(34.8 ± 6.1)岁,普外科手术病例 6 例,神经外科 7 例,骨科手术 26 例,以皮下注射低分子肝素钙注射液治疗。

1.2 给药方案

术前:患者入院后行血常规、凝血功能、双下肢静脉彩色多普勒超声和肝肾功能检查。

术后:给予头孢呋辛(意大利伊赛特,规格 0.75 g/支,生产批号 C258af)静滴预防性抗感染,尼美舒利分散片(北京永正,规格 0.1 g,生产批号 121003)镇痛及营养支持治疗。疏血通组在术后 12 h 给予疏血通注射液(牡丹江友搏药业有限责任公司,规格 2 mL,生产批号 12092422),将 2 mL 疏通注射液加入 250 mL 0.9%氯化钠注射液,静脉滴注,1 次/d,7 d 为 1 个疗程。LMWH 组在术后 12 h

给予低分子肝素钙(天津红日药业股份有限公司,规格 4 000 IU,生产批号 1212281),4 000 IU/d,皮下注射,1 次/d,7 d 为 1 个疗程。

1.3 观察指标

①两组血浆 TAT 值比较:抗凝血酶 III(AT-III)是一种重要的抗凝物质,存在于血浆当中,当凝血酶与 AT-III 物质的量比为 1:1 时,可以形成一种叫做凝血酶-抗凝血酶 III 复合物(TAT),TAT 值能显著反映血浆中凝血酶的增加,衡量人体内凝血状态,是判断人体是否处于高凝状态的特异性分子标志物。若增加,说明人体内凝血系统被激活。本研究中,分别于术前、术后 1、5、7 d 时采集患者外周静脉血检测 TAT。标本用 0.109 mmol/L 枸橼酸钠与全血 1:9 抗凝,3 000 r/min 离心 10 min 后,分离血浆,-20℃冰箱保存待测。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验法,所用 TAT 试剂盒购自上海酶联生物技术公司,酶标仪为 Utrao SM800(上海永创医疗器械有限公司),正常值:TAT<3.0 μg/L;②血液流变学指标变化:观察并记录两组患者术后 1 d、术后 5 d 血红蛋白(Hb)、纤维蛋白原(FIB)、血浆凝血酶原时间(PT)、血小板计数(PLT)变化;③不良反应,随访 3 个月期间,观察是否有出血和 DVT 等不良反应发生;④抗凝药品花费比较。

1.4 统计方法

采用 SPSS 17.0 统计软件分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前与治疗后相比采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验,计数资料采用秩和或 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组血浆 TAT 值的比较

与术前相比,术后 1 d 时两组 TAT 值明显增加($P < 0.05$),使用抗凝药物后,术后 5、7 d 时两组 TAT 值与术后 1 d 时比较明显下降($P < 0.05$)。术后 5、7 d 时 LMWH 组 TAT 值明显低于疏血通组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组血浆 TAT 值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of plasma TAT levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TAT/(μg·L ⁻¹)			
		术前	术后 1 d	术后 5 d	术后 7 d
疏血通	41	5.81±1.64	23.44±3.66*	17.84±2.64 [#]	7.73±1.68 [#]
LMWH	39	5.42±1.54	22.93±3.43*	10.61±2.15 ^{#Δ}	5.70±1.72 ^{#Δ}

与同组术前比较: * $P < 0.05$; 与同组术后 1 d 比较: [#] $P < 0.05$; 与疏血通组同期比较: ^Δ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs the same group before operation; [#] $P < 0.05$ vs 1 d after operation in the same group; ^Δ $P < 0.05$ vs Shuxuetong group in the same time

2.2 抗凝效果对比

两组术后 1 d 与术后 5 d 在血红蛋白水平、血小板计数上相比, 差异没有统计学意义。与术后 1 d

相比, 术后 5 d 两组纤维蛋白原值均明显降低 ($P<0.05$), 血浆凝血酶原时间均明显延长 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 术后使用抗凝药的抗凝效果对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of anticoagulation effects of anticoagulant drugs after operation ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	Hb/(g·L ⁻¹)	PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	FIB/(g·L ⁻¹)	PT/s
疏血通	41	术后 1 d	147.67 $\pm$ 14.16	266.85 $\pm$ 19.55	5.77 $\pm$ 2.86	9.46 $\pm$ 1.46
		术后 5 d	137.44 $\pm$ 15.41	254.37 $\pm$ 19.16	4.62 $\pm$ 2.12 [#]	11.56 $\pm$ 4.18 [#]
LMWH 组	39	术后 1 d	142.36 $\pm$ 13.62	255.59 $\pm$ 21.28	5.86 $\pm$ 2.49	9.57 $\pm$ 1.39
		术后 5 d	136.41 $\pm$ 16.57	243.34 $\pm$ 21.48	4.35 $\pm$ 2.15 [#]	12.86 $\pm$ 3.53 [#]

与术后 1 d 比较: [#] $P<0.05$

[#] $P<0.05$ vs 1 d after operation in the same group

2.3 不良反应情况

随访 3 个月期间, LMWH 组出现 1 例注射部位血管疼痛, 1 例皮下血肿, 不良反应率 5.1%; 疏血通组并未出现明显不良反应, 两组不良反应率相比, 差异没有统计学意义。

2.4 抗凝药品支出对比

疏血通组给药时间为 7 d, 抗凝药给药总剂量为 14 mL, 疏血通注射液 34.8 元/支, 抗凝药品总支出为 243.6 元。LMWH 组给药时间为 7 d, 抗凝药给药总剂量为 28 000 IU, LMWH 29.8 元/支, 经计算, 抗凝药品总支出为 208.6 元。故 LMWH 组每位患者比疏血通组患者在抗凝药品支出上节约 35 元。

3 讨论

DVT 是外科术后常见的并发症, 不同的外科手术后 DVT 发生率不同, 有研究表明, 普外科手术约为 19%, 神经外科 24%, 骨关节手术则高达 48%~61%^[3]。DVT 之所以好发于骨科大型手术后, 例如髌膝关节置换及下肢骨折手术, 是因为该类患者术后体内血液黏度高、血流缓慢、血管壁遭到不同程度损伤, 再加上患者术后长期卧床, 肢体活动受限, 很容易形成 DVT^[4]。DVT 发生后可能出现血栓脱落, 导致肺循环和呼吸功能障碍, 引起肺栓塞, 肺栓塞是一种致死率较高的并发症, 严重危害患者健康和生命质量, 因此对外科术后 DVT 的预防和治疗具有重要的临床意义。

对外科术后的 DVT 预防措施主要包括基础预防、物理预防和药物预防。其中, 药物预防 DVT 是最普遍、效果最佳的措施, 其中低分子肝素钙是预防和治疗血栓性病变的特殊药物^[5]。低分子肝素钙是一种新型的抗凝血酶 (AT III) 依赖性抗血栓

形成药, 通过抑制凝血因子 Xa 可以有效中断内源性和外源性凝血途径, 抑制凝血酶的产生和血栓形成, 可以较好抑制体内外血栓和动静脉血栓的形成, 但不影响血小板聚集和纤维蛋白原与血小板结合, 故出血风险低于普通肝素^[6]。

疏血通注射液用于外科术后, 具有良好的活血化瘀, 促进损伤修复之功效, 其主要有效成分为水蛭中的水蛭素和地龙中的蚓激酶样物质^[7]。临床研究表明, 疏血通注射液具有抗凝血、抗血小板聚集、抑制血栓形成、减少心肌缺血和修复内皮细胞等作用, 用于预防外科术后 DVT, 未发现明显毒副作用, 安全性较高^[8]。

本研究中, 由于使用了抗凝药物, 术后 5、7 d 时两组 TAT 值相比术后 1 d 时明显下降 ($P<0.05$)。术后 5、7 d 时 LMWH 组 TAT 值明显低于疏血通组 ($P<0.05$)。由于凝血因子 Xa 位于内源性和外源性凝血途径的共同起点, 该因子能和因子 Va 在磷脂膜上结合形成凝血酶原酶复合物, 该复合物能够激活凝血酶原转变成凝血酶。低分子钙素钙对凝血因子 Xa 具有较强的抑制作用, 减少凝血酶生成, 从而抑制人体凝血系统发挥作用, 降低血液黏度, 促进血液流动。术后 5 d 两组纤维蛋白原值均明显降低 ($P<0.05$), 血浆凝血酶原时间均明显延长 ($P<0.05$)。说明疏血通与低分子肝素钙均具有较好的抗凝作用, 能改善血液黏稠度, 延长凝血酶原时间。进一步研究发现, 随访 3 个月期间, 两组不良反应发生率比较, 差异没有统计学意义。对于皮下注射低分子肝素钙出现的注射部位血管疼痛和皮下血肿, 调整给药速度和给药剂量后症状得到缓解。两组均为未出现出血和 DVT 并发症, 说明两药物

在外科术后抗凝方面,安全有效。此外,两种抗凝药物在药品支出上相比,低分子肝素钙花费较低。

低分子肝素钙和疏血通注射液均具有较好的抗凝作用,低分子肝素钙价格合理,抗凝作用稍强,疏血通注射液用药安全性高,两药不良反应发生率无统计学意义,用于外科术后抗凝,均安全有效。

参考文献

- [1] 吴歌,李贵斌,戴彬,等.利伐沙班与低分子肝素钙预防髋部骨折术后下肢深静脉血栓形成的有效性与安全性[J].中国临床研究,2013,26(1):5-7
- [2] Zou Y, Tian S, Wang Y, et al. Administering aspirin, rivaroxaban and low-molecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2014, 25(7):660-664.
- [3] Gonda D D, Fridley J, Ryan S L, et al. The safety and efficacy of use of low-molecular-weight heparin in pediatric neurosurgical patients [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2015, 16(3):329-334.
- [4] 丛晓荣,潘维亮.疏血通注射液预防胫骨骨折术后下肢深静脉血栓形成的疗效[J].中国医药,2012,7(12):1568-1569
- [5] Napolitano M, Saccullo G, Malato A, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(32):3607-3612
- [6] Lazo-Langner A, Fleet J L, McArthur E, et al. Rivaroxaban vs. low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a cohort study [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(10):1626-1635.
- [7] 张艳锋.疏血通注射液治疗下肢深静脉血栓形成50例[J].中国药业,2012,21(10):81-82
- [8] 于红春,杨伟,苏莉.低剂量低分子肝素钠预防脑出血患者下肢深静脉血栓形成临床体会[J].脑与神经疾病杂志,2015,23(4):299-301