

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00561

盆腔根治术后应用低分子右旋糖酐氨基酸预防静脉血栓病

Preventive effect of low molecular weight dextran and amino acid injection against venous thromboembolism after radical correction of cavitas pelvis

吴蕾, 黄玲, 李杨, 胡春花

解放军411医院妇产科, 上海200081

[摘要] **目的** 研究妇科盆腔根治术后应用低分子右旋糖酐氨基酸预防静脉血栓病的可行性。**方法** 随机对照研究276例妇科盆腔根治术后有静脉血栓病高危因素的患者, 观察预防性应用低分子右旋糖酐氨基酸组及生理盐水对照组有无静脉血栓形成, 并分析血常规、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化的部分凝血酶时间(APTT)、D-二聚体、凝血因子Ⅱ促凝活性、全血黏度等指标。**结果** 手术后, 与对照组相比, 预防性应用低分子右旋糖酐氨基酸组静脉血栓发生率及D-二聚体、凝血因子Ⅱ促凝活性、全血黏度明显下降($P < 0.05$), 而凝血功能PT、TT、APTT水平无明显延长。**结论** 预防性使用低分子右旋糖酐氨基酸可改善妇科盆腔根治术患者的凝血功能, 减少血栓性疾病的发生率, 提示应用低分子右旋糖酐氨基酸预防妇科盆腔根治术后静脉血栓病安全有效。

[关键词] 低分子右旋糖酐氨基酸; 盆腔根治术; 预防和控制; 静脉血栓病

[中图分类号] R 543.6 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2011)05-0561-03

静脉血栓病是妇科盆腔根治术后较严重的并发症, 其中以下肢深静脉血栓最为常见, 若发生脑栓塞、肺栓塞则危及患者生命^[1]。因此盆腔根治术后预防静脉血栓病非常重要。早在20世纪90年代初, 国外就有学者尝试应用低分子肝素及右旋糖酐来预防外科手术术后静脉血栓, 目前国内已有报道在妇科手术后应用低分子肝素预防下肢静脉血栓^[2]。低分子右旋糖酐氨基酸作为一种营养性血容量扩充药, 常用于失血扩容、治疗血栓性疾病, 国内尚未见应用于妇科手术后预防静脉血栓的报道。本研究观察了低分子右旋糖酐氨基酸对盆腔根治术患者静脉血栓发生率及凝血功能的影响, 为探讨其用于盆腔根治术后预防静脉血栓病的可行性提供依据。

1 资料和方法

1.1 资料来源 本试验为随机、单盲、前瞻性研究。研究时间为2005年9月至2010年5月。(1)病例入选标准: 年龄大于45岁, 患有妇科恶性肿瘤并行盆腔根治术的患者, 术中采用全身麻醉。所有研究对象均知情同意, 并上报医院伦理委员会批准。(2)病例排除标准(符合其中1条即排除): 肝炎或肝肾功能异常、血小板减少或凝血功能异常、中重度贫血、口服避孕药。(3)剔除及脱落标准: ①不应统计及无法统计的病例、试验期间合并应用其他未经医师同意的药物或手术出血多者、术中术后严重失血给予输血者、无检测记录者, 均予以剔除; ②未完成临床试验方案的病例为脱落, 包括自行退出及医师认为应退出(病情严重需要合并用药影响疗效判断)者。(4)退出标准: 出现严重不良事件、依从性差, 医师或患者要求终止、对药物过敏或不能耐受者。最后入组患者总共276例, 根据事先设计的随机表编号随机分为两组, 其中应用低分子右旋糖酐氨基酸预防组137例, 生理盐水安慰对

照组139例。预防组年龄45~72岁, 平均(57.5±2.7)岁, 体质量52~81 kg, 平均(68.3±1.9) kg; 对照组年龄46~70岁, 平均(59.5±3.1)岁, 体质量51~79 kg, 平均(64.4±2.3) kg; 两组研究对象的年龄、体质量比较差异均无统计学意义。最终完成病例数262例(预防组128, 对照组134例), 脱落病例3例, 脱落率为1.1%。剔除病例8例, 剔除率为3.0%, 剔除原因为手术本身出血多, 术中或术后给予输血治疗。退出病例3例, 均因出现过敏反应而退出。

1.2 用药方法 预防组: 于盆腔根治术后当日开始使用低分子右旋糖酐氨基酸(低分子右旋糖酐氨基酸平均相对分子质量约40 000, 含低分子右旋糖酐6%、总氨基酸2.72%; 丽珠集团利民制药厂生产, 产品批号: 1012155, 批准文号: 国药准字h44025313)250 ml, 2次/d, 静滴, 连续使用3 d。对照组: 于术后当日使用生理盐水, 250 ml, 2次/d, 静滴, 连续使用3 d。两组术前、术后余用药相同, 均不使用止血剂。

1.3 血常规和凝血功能指标 于入院第2天清晨空腹及术后第4天清晨空腹分别抽取静脉血测定血常规和凝血功能, 凝血功能包括凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化的部分凝血酶时间(APTT)、D-二聚体、凝血因子Ⅱ促凝活性、全血黏度。

1.4 统计学处理 应用SPSS 13.0软件进行统计分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用两样本均数的 t 检验进行比较。检验水平(α)为0.05。

2 结果

2.1 静脉血栓病发生率 术后随访3个月, 对照组静脉血栓发生率为4.47%(6/134), 低分子右旋糖酐氨基酸预防组仅为0.8%(1/128), 预防组与对照组比较差异有统计学意义

[收稿日期] 2011-03-06

[接受日期] 2011-04-15

[作者简介] 吴蕾, 硕士, 主治医师. E-mail: leleidocor@gmail.com

($P < 0.05$)。所有发生静脉血栓者均为下肢静脉血栓,患者均表现为不同程度的下肢疼痛、肿胀,站立和行走时疼痛加剧,皮肤湿冷,部分患者足背动脉触不清,腓肠肌握痛试验阳性。其中对照组发生部位在左下肢4例、右下肢1例、双下肢1例,预防组1例发生部位在左下肢。

2.2 血常规检测 术前未采取预防措施时,两组间血红蛋白、红细胞压积及血小板平均值水平差异无统计学意义;与术前相比,手术后两组血红蛋白较术前均明显下降($P < 0.05$),而红细胞压积术后上升($P < 0.05$);血小板术后有所

下降,但差异无统计学意义。(数据略)

2.3 凝血功能及血栓相关指标对比 由表1可见,术前预防组 and 对照组之间PT、TT、APTT、D-二聚体、凝血因子II促凝活性、全血黏度差异无统计学意义。两组手术前后对比的PT、TT、APTT水平差异无统计学意义。对照组术后D-二聚体、凝血因子II促凝活性、全血黏度较术前明显升高($P < 0.05$),而预防组D-二聚体、凝血因子II促凝活性、全血黏度手术前后无明显差异。手术后,与对照组相比,预防组D-二聚体、凝血因子II促凝活性、全血黏度明显下降($P < 0.05$)。

表1 两组术前、术后凝血功能的比较

($\bar{x} \pm s$)								
组别	n	时间	PT t/s	TT t/s	APTT t/s	D-二聚体 $\rho_B/(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	凝血因子II 促凝活性(%)	全血黏度 $\eta/(\text{mPa} \cdot \text{s})$
对照组	134	术前	11.3±0.5	15.8±0.7	27.8±2.7	205.6±26.4	97.7±16.7	3.69±0.6
		术后	13.4±1.9	18.1±2.3	30.3±3.7	350.5±33.8*	139.1±18.5*	6.78±0.8*
预防组	128	术前	11.8±1.3	16.6±1.2	28.9±3.4	213.9±27.2	96.6±15.9	3.57±0.2
		术后	12.3±1.2	17.2±2.1	29.6±2.8	243.8±24.3 Δ	100.9±14.0 Δ	4.01±0.3 Δ

PT: 凝血酶原时间; TT: 凝血酶时间; APTT: 活化的部分凝血酶时间。* $P < 0.05$ 与术前比较; $\Delta P < 0.05$ 与对照组比较

2.4 不良反应 预防组有3例出现过敏反应,其中2例于低分子右旋糖酐氨基酸静滴后半小时出现寒战、恶心,停药同时给予吸氧,约1h反应消失;1例于静滴2d后出现皮肤瘙痒、皮疹,停用低分子右旋糖酐氨基酸同时给予局部用药后症状缓解。均未发现阴道残端出血、手术切口出血及其他出血倾向。

3 讨论

盆腔根治术采取全身麻醉,手术时间长、失血多,术后开始活动时间晚,易导致静脉血栓的形成^[3]。本研究发现,与术前相比,预防组和对照组术后血红蛋白均明显下降($P < 0.05$);由于失血而使血液浓缩,两组术后红细胞压积较术前均上升($P < 0.05$);两组血小板术后稍下降,但差异无统计学意义。对照组术后D-二聚体、凝血因子II促凝活性、全血黏度明显上升($P < 0.05$),再加上患者术后往往静卧,血液流动缓慢,在血管内形成高凝环境。

低分子右旋糖酐氨基酸为低分子右旋糖酐和11种氨基酸组成的灭菌水溶液,其平均相对分子质量为40000。低分子右旋糖酐氨基酸能提高血浆胶体渗透压,吸收血管外水分而补充血容量,扩张毛细血管;因其覆盖于红细胞表面和血管内壁,增加了红细胞与血管内皮细胞膜外的负电荷使红细胞之间及红细胞与血管之间相互排斥而不凝集,降低血液黏滞度,利于血液流通,从而改善微循环;其还可通过阻止血小板集聚、使已经聚集血小板解聚和释放凝血因子,有轻度抗凝作用,防止血管内微小血栓形成而凝血^[4-6]。

本研究显示,针对妇科恶性肿瘤患者术后使用低分子右旋糖酐氨基酸,D-二聚体、凝血因子II促凝活性以及全血黏度较术前均未明显升高;与对照组相比,D-二聚体、凝血因子II促凝活性以及全血黏度均明显下降($P < 0.05$)。D-二聚体是交联蛋白的特异性降解产物,其增高反映了凝血和纤溶系统激活,对诊断静脉血栓病高度敏感,但无特异性^[7]。凝血

因子II促凝活性增高见于血栓前状态和血栓性疾病,尤其见于静脉系统血栓^[8]。本研究结果说明预防组应用低分子右旋糖酐氨基酸后凝血功能得到改善,形成了不利于血栓形成的血液系统环境。近年来国际上对于低分子右旋糖酐氨基酸改变血液流变学的研究也证实了此观点^[9]。本研究通过随访发现,低分子右旋糖酐氨基酸预防组静脉血栓的发生率明显低于对照组($P < 0.05$),说明低分子右旋糖酐氨基酸可能通过改善患者的凝血功能降低了静脉血栓病的发生。

预防组术后PT、TT、APTT水平无明显延长,提示应用低分子右旋糖酐氨基酸并不引起凝血时间延长。本研究未发现手术切口及阴道出血不止和其他出血倾向,说明出血风险小,应用较安全可靠。在137例应用低分子右旋糖酐氨基酸预防患者中,有3例出现寒战、恶心、皮肤瘙痒、皮疹等轻微过敏反应。国内有静滴低分子右旋糖酐氨基酸发生过敏性休克的报道^[10],因此建议静滴低分子右旋糖酐氨基酸时,应密切观察5~10min,静滴速度要慢,同时避免添加其他药物、避免联用复方丹参等中药注射剂,以免产生严重过敏反应及超敏反应,一旦发生不良反应应立即停用并采取对症治疗措施^[11]。

总之,妇科恶性肿瘤行盆腔根治术后应用低分子右旋糖酐氨基酸,可以改善凝血功能,降低静脉血栓病的发生率,安全可行,可以在临床上推广应用。

【参考文献】

[1] Santoso J T, Evans L, Lambrecht L, Wan J. Deep venous thrombosis in gynecological oncology: incidence and clinical symptoms study[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009, 144: 173-176.
 [2] 杨柏柳, 张震宇, 郭淑丽. 妇科手术后预防下肢深静脉血栓形成对患者凝血功能的影响[J]. 现代妇产科进展, 2007, 16: 278-280.
 [3] Gadducci A, Cosio S, Spirito N, Genazzani A R. The periopera-

- tive management of patients with gynaecological cancer undergoing major surgery: a debated clinical challenge[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2010, 73:126-140.
- [4] Farina J A Jr, Piccinato C E, Campos A D, Rossi M A. Comparative study of isovolemic hemodilution with 3% albumin, dextran-40, and prophylactic enoxaparin (LMWH) on thrombus formation at venous microanastomosis in rats[J]. *Microsurgery*, 2006, 26:456-464.
- [5] Roderick P, Ferris G, Wilson K, Halls H, Jackson D, Collins R, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis[J]. *Health Technol Assess*, 2005, 9:iii-iv, ix-x, 1-78.
- [6] Chen L, Revel S, Morris K, Spiller D G, Serpell L C, Adams D J. Low molecular weight gelator-dextran composites[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2010, 46:6738-6740.
- [7] Jones C I, Payne D A, Hayes P D, Naylor A R, Bell P R, Thompson M M, et al. The antithrombotic effect of dextran-40 in man is due to enhanced fibrinolysis *in vivo*[J]. *J Vasc Surg*, 2008, 48:715-722.
- [8] Turpie A G, Esmon C. Venous and arterial thrombosis-pathogenesis and the rationale for anticoagulation[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 105:586-596.
- [9] Abir F, Barkhordarian S, Sumpio B E. Efficacy of dextran solutions in vascular surgery[J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2004, 38:483-491.
- [10] 陈建红. 低分子右旋糖酐氨基酸致过敏性休克一例[J]. *华北国防医药*, 2008, 20:46.
- [11] 王丽华, 孙 艳, 王羽凝. 817例低分子右旋糖酐的不良反应[J]. *中国药物应用与监测*, 2007, 4:42-44.

[本文编辑] 孙 岩