

· 论 著 ·

# 低分子肝素预防脑出血后静脉血栓的安全性研究

潘 涛, 张 均, 范国峰, 张 龙, 顾双双

**[摘要]** **目的** 探讨脑出血患者抗凝预防静脉血栓栓塞时颅内血肿体积变化及相关安全性。**方法** 回顾性分析脑出血或脑出血合并脑室出血的患者,均在入院 7 d 内予以注射低分子肝素,并在用药 7 d 后复查头颅 CT。计算患者低分子肝素治疗前后 CT 上的颅内血肿体积的变化,血肿体积的计算使用 ABC/2 法,脑室出血量的计算使用手绘出血区域方法。**结果** 共入选 64 例,平均年龄 65 岁,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分中位值为 10.6,基线时血肿体积平均为  $(24.3 \pm 22.3)$  ml,低分子肝素治疗前后 CT 检查上的颅内血肿体积变化为  $(-4.35 \pm 10.5)$  ml,仅有 1 例的血肿体积增大。经分析,自发性脑出血患者发病 7 d 内给予低分子肝素预防深静脉血栓并不导致颅内血肿的增大。**结论** 在脑出血伴/不伴脑室出血的急性期,给予皮下注射低分子肝素预防静脉血栓栓塞不导致颅内血肿的增大。

**[关键词]** 低分子肝素;静脉血栓栓塞;脑出血

**[中图分类号]** R743.32 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2012)06-0517-03

## Safety of low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after primary intracerebral haemorrhage

PAN Tao, ZHANG Jun, FAN Guo-feng, ZHANG Long, GU Shuang-shuang. Department of Emergency, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu 210008, China

**[Abstract]** **Objective** To observe the hematoma volume in patients with ICH before and after pharmacological deep venous thrombosis prophylaxis. **Methods** We identified patients from our hospital who presented with ICH only or ICH with intraventricular hemorrhage and received low molecular weight heparin subcutaneously within 7 days of admission and had a repeat CT scan performed after 7 days of starting venous thromboembolism prophylaxis. We calculated the change in hematoma volume from the admission and post-treatment CTs. Hematoma volume was calculated using the ABC/2 method and intraventricular hemorrhage volumes were calculated using the hand drawn regions of interest. **Results** We identified 64 patients with a mean age of 65 years and median National Institutes of Health Stroke Scale score 10.6. The mean baseline total hematoma volume was  $(24.3 \pm 22.3)$  ml. There was an change in hematoma volume from pre- and post-treatment CT of  $(-4.35 \pm 10.5)$  ml. One patients developed hematoma growth. Repeat analysis of patients given pharmacological deep venous thrombosis prophylaxis within 7days after ICH found no increase in hematoma size. **Conclusion** Pharmacological deep venous thrombosis prophylaxis given subcutaneously in patients with ICH and/or intraventricular hemorrhage in the acute period is generally not associated with hematoma growth.

**[Key words]** low molecular weight heparin; venous thromboembolism; intracerebral hemorrhage

脑卒中患者由于下肢瘫痪、卧床不动,极易发生静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE),包括深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE),并且脑出血患者的危险高于缺血性卒中者<sup>[1]</sup>。早期研究表明,如果临床没有应用预防性措施,53%和 16%的患者早晚将

分别发生 DVT 或 PE<sup>[2]</sup>。国内对住院脑卒中患者下肢深静脉血栓形成发病情况进行调查分析表明<sup>[3]</sup>, DVT 总检出率为 21.7%,合并严重瘫痪者为 25.9%,并且 74.5%的 DVT 患者无明显临床症状,如果使用低分子肝素可使缺血性卒中患者的 DVT 发生率减低 40.0%。2007 美国心脏病学会/美国卒中学会自发性脑出血指南,建议脑出血偏瘫患者可行气压治疗预防 VTE(Ⅱb),但并未明确指出,发病 3~4 d,脑出血停止后,能否皮下注射低分子肝素或普通肝素预防 VTE(Ⅱb)<sup>[4]</sup>。2006 年欧洲卒中委员会提出, VTE 高危的脑出血患者可在发病后 24 h

**作者简介:** 潘 涛(1969-),男,江苏大丰人,本科,副主任医师,从事急诊内科临床工作

**作者单位:** 210008 江苏南京,南京大学医学院附属鼓楼医院急诊中心

**通讯作者:** 范国峰, E-mail: fanguofeng98@163.com

开始皮下注射低分子肝素或普通肝素<sup>[5]</sup>。但哪些脑出血患者需预防 VTE, 如何预防及何时开始预防, 目前尚无一致意见。最主要的担心是抗凝剂的使用是否使血肿进一步扩大, 导致神经功能恶化<sup>[6]</sup>。本回顾性研究通过分析我院脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 患者皮下注射低分子肝素与血肿扩大的关系, 评估其预防 VTE 的安全性。

1 对象与方法

1.1 对象 搜集我院 2007 年 6 月至 2011 年 12 月诊断为 ICH 的患者。排除标准: 脑出血原因为动静脉畸形、动脉瘤、脑肿瘤、恶性血液病、凝血障碍以及颅脑外伤。入选标准: 入院后确诊为 ICH 并伴有偏瘫, 内科保守治疗, 发病后 2~7 d 内予以皮下注射低分子肝素, 并且在预防 VTE 治疗后 7 d 内有复查头部 CT 的患者。对入选的患者进行病例回顾, 统计基线时人口学、入院 NIHSS 评分等临床资料。

1.2 方法

1.2.1 治疗 ICH 患者按照美国心脏病学会/美国卒中协会的指南<sup>[4]</sup>进行常规治疗, 如脱水、控制血压、营养支持等。DVT 预防治疗: 低分子肝素钙 (速碧林, 葛兰素史克) 0.4 ml, 皮下注射, 1 次/d; 同时所有入选患者均行双下肢间歇性气压治疗。

1.2.2 出血量评估 入院时头部 CT 检查明确诊断 ICH 和 (或) 脑室内出血 (intraventricular haemorrhage, IVH)。脑实质血肿体积的计算使用 ABC/2 法<sup>[7]</sup>, 脑室出血量的计算使用手绘出血区域法, 即把每个出血层面的出血面积乘以层厚, 再把每个层面相加得到脑室全部出血量<sup>[8]</sup>。脑实质出血量与脑室出血量之和是总出血量。总出血量的改变为治疗前第一次 CT 与入院后复查 CT 的总出血量的改差。血肿的位置分为深部 (丘脑、壳核、尾状核)、脑叶、其他 (主要包括脑室、小脑、脑干)。血肿扩大定义为出血总体积变化大于 33% 或大于 5 ml。

1.2.3 出血情况及血液学监测 入院时常规检查血常规和凝血功能, 观察腹部注射部位有无皮下血肿及其他消化道出血症状及体征。低分子肝素治疗第 3、7 天复查血常规及凝血功能。

1.3 统计学处理 统计分析工具为 SPSS 20 软件。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 连续性变量取中位数, 组间比较采用 *t* 检验, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 入选患者的临床特征 符合入选标准的患者

共有 64 例, 平均年龄 65 岁 (40~85 岁), 男 38 例, 女 26 例。入院时 NIHSS 评分中位数为 10.6 (0~38), 血肿位于深部的占 62.5%, 脑叶占 25.0%, 其他部位占 12.5%。下肢 DVT 发生 2 例, 其中 1 例合并 PE 引起猝死。

2.2 低分子肝素治疗对颅内血肿的影响 入选患者低分子肝素皮下注射治疗前后血肿体积变化见表 1, 所有患者总出血量体积变小, 有统计学意义 (*P* < 0.05), 而仅 ICH 者变化无统计学意义 (*P* > 0.05)。其中仅有 1 例患者血肿有增大, 既往无高血压病史, 根据出血部位、年龄等, 临床考虑为血管淀粉样变性引起的。

表 1 低分子肝素预防治疗前后颅内血肿变化 (*n* = 64, ml,  $\bar{x} \pm s$ )

出血体积变化	总出血体积	仅 ICH 出血体积
入院总出血体积	24.3 ± 22.3	16.5 ± 18.2
治疗后出血体积	19.8 ± 20.1	16.0 ± 19.1
出血体积变化值	-4.5 ± 10.5	-0.5 ± 7.3

2.3 低分子肝素皮下注射治疗的起始时间 所有患者预防 VTE 用低分子肝素均在发病后第 2~6 天使用, 持续时间 7~10 d。

2.4 低分子肝素皮下注射副作用 治疗前后血小板计数和凝血功能差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。

3 讨 论

脑出血合并 VTE, 增加患者病死率, 延长住院时间、延缓康复实施、增加发生 PE 的风险。一项国内研究表明, 皮下注射低分子肝素可使缺血性卒中患者 DVT 发生率减低 40.0%, 但脑出血患者使用低分子肝素预防 VTE 的临床研究较少, 主要担心抗凝治疗可能使颅内血肿扩大, 加重病情。但早期两项小规模前瞻性随机研究提示, 脑出血患者使用普通肝素预防静脉血栓形成, 并不增加出血风险<sup>[9-10]</sup>。Orken 等<sup>[11]</sup>研究发现, 低分子肝素和弹力袜预防 DVT/PE 与脑血肿扩大无关, 但并没有说明研究中 IVH 患者所占的比例。本研究中, 脑出血量从 5 ml 至 50 ml 不等, 大部分患者是在出血第 2~5 天开始使用抗凝药, 并且大约一半左右 (53.13%) 的患者, 是在脑出血 72 h 内开始。本研究发现脑出血后第 2~7 天使用低分子肝素皮下注射预防 DVT 不引起血肿扩大, 单纯 ICH 和 ICH + IVH 均未见血肿增大。目前脑出血治疗指南推荐间歇气压治疗预防 VTE, 并且它的使用已被证实有效<sup>[12]</sup>。目前尚没有

大样本的随机对照研究,证实高危 ICH/IVH 患者用普通肝素或低分子肝素预防 VTE 的有效性和安全性。本研究补充了目前有限的资料,支持了脑出血急性期使用低分子肝素抗栓的安全性。

然而,由于研究的回顾性、样本小以及 CT 上计算脑出血量的不精确性,本研究还是具有一定的局限性。小样本使得我们无法评估皮下注射低分子肝素预防 DVT 或 PE 的有效性。观察到的血肿的缩小有可能很大部分归因于脑室外引流和(或)血肿自然的消退。另外一个可能的混杂因素就是血压的控制,有研究提示,脑出血患者血肿的扩大与血压控制的程度相关<sup>[13]</sup>。

综上所述,本研究表明,对 ICH 和(或)IVH 患者在急性期皮下注射低分子肝素预防 DVT 不增加颅内血肿体积,该治疗方法是安全的。但由于本研究为回顾性小样本分析,脑出血患者皮下注射低分子肝素的安全性及有效性还需要前瞻性大规模随机对照试验来进一步证实。

## 【参考文献】

- [1] Skaf E, Stein PD, Beemath A, et al. Venous thromboembolism in patients with ischemic and hemorrhagic stroke[J]. Am J Cardiol, 2005, 96(12):1731-1733.
- [2] Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Deep venous thrombosis of legs after strokes; Part I-incidence and predisposing factors. Part II-natural history[J]. BMJ, 1976, 6019:1178-1183.
- [3] 孙葵葵,王辰,庞宝森,等.住院脑卒中患者下肢深静脉血栓形成发病情况分析[J].中华医学杂志,2004,84(8):637-641.
- [4] Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research

Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group[J]. Stroke, 2007, 38(5):2001-2023.

- [5] The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage-Part I: Spontaneous intracerebral haemorrhage[J]. Cerebrovasc Dis, 2006, 22(5):294-316.
- [6] Kipthuth IC, Staykov D, Kohrmann M, et al. Early administration of low molecular weight heparin after spontaneous intracerebral hemorrhage: a safety analysis[J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 27(2):146-150.
- [7] Huttner HB, Steiner T, Hartmann M, et al. Comparison of ABC/2 estimation technique to computer-assisted planimetric analysis in warfarin-related intracerebral parenchymal hemorrhage[J]. Stroke, 2006, 37(2):404-408.
- [8] Zimmerman RD, Maldjian JA, Brun NC, et al. Radiologic estimation of hematoma volume in intracerebral hemorrhage trial by CT scan[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, 27(3):666-670.
- [9] Boer A, Voth E, Henze TH, et al. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991, 54(5):466-467.
- [10] Dickman U, Voth E, Schicha H, et al. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage[J]. Wien Klin Wochenschr, 1988, 66(23):1182-1183.
- [11] Orken DN, Gulay Kenangil G, Ozkurt H, et al. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. Neurologist, 2009, 15(6):329-331.
- [12] Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 2005, 65(6):865-869.
- [13] Kazui SMK, Sawada T, Yamaguchi T. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma[J]. Stroke, 1997, 28(12):2370-2375.

(收稿日期:2012-06-06;修回日期 2012-08-09)

(本文编辑:徐建新; 英文编辑:王建东)

(上接第 506 页)

## 2 讨论

清开灵疗效确切,使用方便,在临床应用较广泛。特别适合咳嗽多痰,温邪入里所致的高热症候者。该药不良反应少见,偶见出现注射部位皮疹及疼痛等,多数反应较轻,无需处理。本例患者用药 10 min 后出现过敏性休克较为少见,可能与速发型过敏反应有关<sup>[1]</sup>。通过本病例,笔者体会到临床医师特别是基层的医务人员应注意:一是使用该药前要详细询问过敏史;二是清开灵静脉输液时,滴速宜慢不宜快,建议滴速 <40 滴/min,药物浓度不能太高,清开灵注射液的最佳稀释浓度应在 1~10 倍上,且应现配现用,切忌大剂量给

药;三是皮试为阴性时也不可大意,用药期间应加强巡视及密切观察;四是做好抢救准备,一旦发生严重不良反应,立即停药,并采取救治措施<sup>[2]</sup>。

## 【参考文献】

- [1] 李宗高.环丙沙星注射液致过敏性休克 1 例[J].人民军医,2011,54(9):783.
- [2] 陆亚彬,任延豆,方军.头孢曲松钠致变态反应 1 例[J].人民军医,2012,55(3):231.

(收稿日期:2012-06-09;修回日期:2012-09-24)

(本文编辑:黄攸生)