

- [19] 文杰. 不同特征孕妇孕期保健、产前检查和妊娠结局之间的相关性探讨 [J]. 中国保健营养, 2017, 27 (30): 235-236.
- [20] Elhayany A, Lustman A, Abel R, et al. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study [J]. Diabetes Obes Metab, 2014, 12 (3): 204.
- [21] 唐惠艳, 邱忠君, 王成刚. 孕期保健操及系统健康教育对分娩过程及产后抑郁的影响 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2014, 17 (10): 1708-1711.
- [22] 黄淑美. 对孕产妇进行孕期综合保健指导对其妊娠结局的影响 [J]. 当代医药论丛, 2017, 15 (3): 76-77.
- [23] 郭超, 王澜晨, 郑晓瑛. 从人口出生健康的角度看婚前检查对青年人口的重要性 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29 (9): 1313-1315.
- [24] 万翠英. 高龄孕产妇风险评估及妊娠期保健的临床价值研究 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32 (9): 1863-1865.
- [25] 杨凡. 自我效能干预对高龄产妇产后结局及心理状况的影响 [J]. 中华现代护理杂志, 2017, 23 (31): 4024-4027.

收稿日期: 2017-10-23 责任编辑: 徐强

## 低分子肝素治疗弥散性血管内凝血产妇的效果及安全性

郑佳能 杭州市余杭区第二人民医院, 浙江 杭州 311121

**摘要:** 目的 探讨不同肝素治疗弥散性血管内凝血 (DIC) 产妇的应用效果及安全性。方法 选取 2016 年 1-12 月在该院进行治疗的 90 例 DIC 产妇为研究对象, 随机分为观察组和对照组, 各 45 例。观察组给予低分子肝素治疗, 对照组给予普通肝素治疗。观察两组患者的临床效果、DIC 评分、各项指标、平均出血量、ICU 入住时间及不良反应发生情况。结果 观察组产妇治疗总有效率 (93.33%) 较对照组产妇 (77.78%) 高 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 两组产妇 DIC 评分均有降低, 观察组产妇 DIC 评分 (4.17±0.22 分) 明显低于对照组产妇 (5.03±0.29 分) ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 两组产妇治疗前血浆凝血酶原时间 (PT)、凝血酶原时间 (APTT)、D-二聚体 (D-D) 有所下降, 纤维蛋白原 (FIB)、血小板 (PLT) 有上升, 其中观察组产妇 PT、APTT、D-D (16.86±2.54 s、48.54±7.85 s、0.56±0.20 mg/L) 低于对照组产妇 (28.15±3.17 s、54.72±9.46 s、2.01±0.19 mg/L), FIB、PLT (3.21±0.69 g/L、107.85±29.04 g/L) 高于对照组产妇 (1.39±0.25 g/L、87.43±40.52 g/L) ( $P < 0.05$ ); 观察组产妇的平均出血量、ICU 入住时间及不良反应发生率 (2 877.64±897.46 ml、18.01±5.34 d、2.22%) 均少于对照组产妇 (6 115.27±1 632.51、25.73±7.42 d、13.33%) ( $P < 0.05$ )。结论 应用小剂量肝素治疗 DIC 产妇的临床效果显著, 安全性高, 优于应用常规剂量肝素治疗。

**关键词:** 肝素; 弥散性血管内凝血; 应用效果; 安全性

中国图书分类号: R554.8 文献标识码: A 文章编号: 1001-4411(2018)03-0542-03; doi: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2018.03.21

弥散性血管内凝血 (DIC) 为产科危重症之一, 其是由多种致病因素 (包括羊水栓塞、产后出血、感染性流产、胎盘早剥等) 导致的<sup>[1]</sup>。产妇发生 DIC 后, 会导致人体脏器受损、组织细胞缺血坏死以及功能障碍等, 对产妇的生命安全造成极大威胁。DIC 发病急骤、病情凶险, 致死率极高, 居于母婴死亡致病因素的首位<sup>[2]</sup>。相关统计<sup>[3]</sup>结果显示, DIC 发病率也呈逐年上升趋势。目前, 肝素在终止 DIC 的病理过程和恢复凝血功能方面有较好的效果, 较多的应用于产科 DIC 治疗中<sup>[4-5]</sup>, 但在应用何种肝素进行治疗存有争议。本研究选取 90 例 DIC 产妇分别给予低分子肝素治疗和普通肝素治疗, 报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 资料来源** 选取 2016 年 1-12 月在本院接受治疗的 DIC 产妇 90 例为研究对象, 随机分为观察组和对照组, 各 45 例。观察组年龄 22~36 岁, 平均 (29.03±4.25) 岁; 孕周 29~41 周, 平均 (37.46±1.25) 周; 阴道分娩 20 例, 剖宫产 25 例; 初产妇 28 例, 经产妇 17 例; 产前发病产妇 9 例; 产后大出血产妇 15 例, 羊水栓塞产妇 10 例, 胎盘早剥产妇

14 例, 妊娠期高血压产妇 6 例。对照组年龄 23~35 岁, 平均 (28.17±4.38) 岁; 孕周 30~41 周, 平均 (38.11±1.18) 周; 阴道分娩 23 例, 剖宫产 22 例; 初产妇 26 例, 经产妇 19 例; 产前发病产妇 11 例; 产后大出血产妇 16 例, 羊水栓塞产妇 11 例, 胎盘早剥产妇 10 例, 妊娠期高血压产妇 8 例。两组患者的年龄、孕周、孕产次、病因等基本资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。纳入标准<sup>[6]</sup>: ①入选产妇均符合 DIC 诊断标准, 确诊为 DIC; ②阴道大出血, 出血量 1 500~5 000 ml, 且血液不凝; ③入选产妇伴有重度贫血、休克等症状; ④所有产妇均伴有心肝肾等功能障碍。本研究经医院伦理委员会批准, 并征得患者本人或家属的同意。

**1.2 方法** 两组产妇均给予补充凝血因子、血小板等基础治疗。观察组产妇在此基础上给予低分子肝素治疗, 给药方式为静脉滴注。首次给药剂量为 25~50 mg, 之后将 50 mg 低分子肝素溶于 5% 葡萄糖溶液 500 ml 中进行静滴。根据患者情况调节肝素滴注速度和给药剂量, 保持凝血时间在 15~30 min, 若凝血时间低于 12 min 则需调快滴注速度, 若凝血时间高于 30 min, 则需停止使用肝素。对照组应用普通肝素治

疗, 给药方法和给药剂量同观察组。

1.3 观察指标 观察两组患者的临床效果、DIC 评分、血浆凝血酶原时间 (PT)、凝血酶原时间 (APTT)、纤维蛋白原 (FIB)、血小板 (PLT)、D-二聚体 (D-D)、平均出血量、ICU 入住时间及不良反应发生情况。

1.4 评价标准 疗效评价标准<sup>[7]</sup>: ①治愈: 产妇各项生命体征稳定, PT、APTT、FIB、PLT、D-D 检测的结果恢复正常; ②有效: 产妇各项生命体征稳定, PT、APTT、FIB、PLT、D-D 检测的结果中有 3 项以上 (包括 3 项) 恢复正常; ③无效: 产妇病情及各项检测指标无明显变化, 甚至病情加重, 抢救无效死亡的情况。总有效 = 治愈 + 有效。DIC 评分标准如下<sup>[8]</sup>: PLT < 50 × 10<sup>9</sup> /L 为 2 分, (50 ~ 100) × 10<sup>9</sup> /L 为 1 分, ≥ 100 × 10<sup>9</sup> /L 为 0 分; FIB ≤ 1 g/L 为 1 分, > 1 g/L 为 0 分; PT 延长 > 6 s 为 2 分, 3 ~ 6 s 为 1 分, < 3 s 为 0 分; D-D 为增加为 0 分, 轻度增加为 2 分, 高度增加为 3 分。评分不低于 5 分则为显性 DIC。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计学分析, 计量资料用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 使用 *t* 检验, 计数资料用 (%) 表示, 使用  $\chi^2$  检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组产妇临床疗效比较 观察组产妇治疗总有效率高于对照组产妇 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 两组产妇临床疗效比较 [例 (%) ]

组别	例数	治愈	有效	无效	总有效率
观察组	45	28 (62.22)	14 (31.11)	3 (6.67)	42 (93.33)
对照组	45	21 (46.67)	14 (31.11)	10 (22.22)	35 (77.78)
$\chi^2$ 值		2.195 1	0.000	4.405 6	4.405 6
<i>P</i> 值		0.138 4	1.000	0.035 8	0.035 8

2.2 两组产妇治疗前后 DIC 评分比较 两组产妇治疗前 DIC 评分比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗后, 两组产妇 DIC 评分均有降低, 观察组产妇 DIC 评分明显低于对照组产妇 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组产妇治疗前后 DIC 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	45	5.61 ± 0.27	4.17 ± 0.22	27.735 7	0.000 0
对照组	45	5.70 ± 0.28	5.03 ± 0.29	11.149 5	0.000 0
<i>t</i> 值		1.552 1	15.848 8		
<i>P</i> 值		0.124 2	0.000 0		

2.3 两组产妇治疗前后各项指标比较 两组产妇治疗前 PT、APTT、FIB、PLT、D-D 比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗后, 两组产妇治疗前 PT、APTT、D-D 有所下降, FIB、PLT 有上升, 其中观察组产妇 PT、APTT、D-D 低于对照组产妇, FIB、PLT 高于对照组产妇 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 两组产妇治疗前后各项指标比较 (例数 = 45,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	PT (s)	APTT (s)	FIB (g/L)	PLT (10 <sup>9</sup> /L)	D-D (mg/L)
观察组	45	治疗前	34.61 ± 3.37	58.93 ± 10.52	1.13 ± 0.40	67.06 ± 32.08	2.08 ± 0.51
		治疗后	16.86 ± 2.54	48.54 ± 7.85	3.21 ± 0.69	107.85 ± 29.04	0.56 ± 0.20
对照组	45	治疗前	33.82 ± 2.96	57.16 ± 10.38	1.11 ± 0.42	69.27 ± 30.38	2.10 ± 0.54
		治疗后	28.15 ± 3.17	54.72 ± 9.46	1.39 ± 0.25	87.43 ± 40.52	2.01 ± 0.19

注: 两组治疗后比较, PT: *t* = 18.645, *P* = 0.000; APTT: *t* = 3.372, *P* = 0.001; FIB: *t* = 16.636, *P* = 0.000; PLT: *t* = 2.748, *P* = 0.007; D-D: *t* = 35.260, *P* = 0.000。观察组治疗前后比较, PT: *t* = 28.216, *P* = 0.000; APTT: *t* = 5.310, *P* = 0.000; FIB: *t* = 17.495, *P* = 0.000; PLT: *t* = 6.323, *P* = 0.000; D-D: *t* = 18.613, *P* = 0.000。

2.4 两组产妇平均出血量、ICU 入住时间及不良反应比较 见表 4。

表 4 两组产妇平均出血量、ICU 入住时间及不良反应情况比较 [ $\bar{x} \pm s$ , 例 (%) ]

组别	例数	平均出血量 (ml)	ICU 入住时间 (d)	不良反应
观察组	45	2 877.64 ± 897.46	18.01 ± 5.34	1 (2.22)
对照组	45	6 115.27 ± 1 632.51	25.73 ± 7.42	6 (13.33)
$t/\chi^2$ 值		11.658 3	5.664 9	3.872 6
<i>P</i> 值		0.000 0	0.000 0	0.049 1

观察组产妇的平均出血量、ICU 入住时间及不良反应发生率均少于对照组产妇 (*P* < 0.05)。

## 3 讨论

产妇一旦发生 DIC 应尽快结束分娩, 取出子宫内容物, 这一段外源性凝血物质必要时采用抗凝剂进行抗凝治疗<sup>[9]</sup>。抗凝治疗的目的在于抑制广泛性微血栓的形成, 防止血小板和凝血因子的进一步消耗, 以使凝血-抗凝血恢复平衡。目前, 临床上主要使用肝素进行产科 DIC 治疗<sup>[10]</sup>。肝素是一种结构不均一、高度分散的硫酸多糖, 相对分子质量为 3 000 ~

57 000, 其作用机制为: 肝素可通过抑制患者体内凝血因子的活性来降低凝血因子激活凝血酶原的能力; 肝素能够在肝素辅因子的作用下形成复合物, 从而降低凝血酶活性; 肝素能够与血管内膜结合, 促使内皮细胞释放 t-PA, 增强纤溶活性; 肝素能够通过抗血小板凝聚作用来抑制凝血因子活性。相关研究证实, 肝素在治疗产科 DIC 中的效果明显, 已在临床中被广泛使用<sup>[11-14]</sup>。

肝素包括有普通肝素、低分子肝素两种类型<sup>[15]</sup>。普通肝素在 DIC 的高凝期效果较佳。在应用普通肝素进行产科 DIC 治疗时若剂量使用不当会导致患者血小板含量下降, 增加出血风险<sup>[16-17]</sup>。近年, 小剂量或超小剂量肝素治疗产科 DIC 被广泛应用于临床<sup>[18]</sup>。在使用过程中, 应对凝血时间进行严格监测, 避免肝素剂量过大而加重患者的出血症状。低分子肝素从普通肝素中提取, 其分子量约为 4 000 ~ 5 000, 仅为普通肝素的 30%, 可通过抑制患者的凝血因子 X II a 和 Xa 来发挥抗凝作用, 抗血栓活性和抗血栓作用均较强, 而对抗凝血酶的作用则较弱。另外, 低分子肝素能够直接作用于患者的血管内皮中的葡萄糖聚合酶, 释放出膜结合物, 进而改善患者的血栓状态。低分子肝素在就诊 DIC 的发生发展过程中发挥着重要作用。相较于普通肝素而言, 低分子肝素的半衰期更长, 对生物体的利用度更高, 且对血小板的作用更小, 发生出血等并发症情况更少<sup>[19]</sup>。

本次研究显示: 采用低分子肝素治疗 DIC 产妇的治疗有效率高, 高于应用常规肝素治疗的产妇, 采用低分子肝素治疗的 DIC 产妇治疗后, DIC 评分显著低于应用常规肝素治疗的产妇, 采用低分子肝素治疗的 DIC 产妇治疗后 PT、APTT、D-D 低于应用常规肝素治疗的产妇, FIB、PLT 高于应用常规肝素治疗的产妇。由此可见, 低分子肝素治疗效果优于普通肝素, 能够有效降低患者 DIC 评分, 改善 PT、APTT、D-D、FIB、PLT 各项指标。低分子肝素近年来逐步代替普通肝素应用于临床中。低分子肝素通过增强抗凝血酶的抗凝活性, 发挥强大的抗血栓作用, 抑制凝血过程, 防止血小板和凝血因子的消耗, 进而控制产科 DIC 的发展, 提高救治成功率。本次研究中, 采用低分子肝素治疗的 DIC 产妇的平均出血量、ICU 入住时间及不良反应发生率均少于应用普通肝素治疗的患者, 说明低分子肝素的安全性高于普通肝素, 可有效减少出血等不良反应。低分子肝素一般很少会引起患者血小板减少以及其他功能性障碍, 可作为对抗产科 DIC 的基础抗凝剂使用<sup>[20]</sup>。

综上所述, 应用小剂量肝素治疗 DIC 产妇的临床效果显著, 安全性高, 优于应用常规剂量肝素治疗。

## 参考文献

- [1] 来庆香, 陈维维. 肝素在产科 DIC 中的应用 [J]. 中国实用医药, 2015, 10 (30): 184-185.
- [2] Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients [J]. Semin Thromb Hemost, 2015, 41 (1): 49-60.
- [3] 徐征. 小剂量肝素治疗白血病并发弥散性血管内凝血的临床效果及安全性观察 [J]. 中国实用医刊, 2015, 42(18): 48-49.
- [4] 方定安. 血液成分在弥漫性血管内凝血患者的应用 [J]. 河北医学, 2014, 20 (2): 270-273.
- [5] Yamakawa K, Umemura Y, Hayakawa M. Benefit profile of anticoagulant therapy in sepsis: a nationwide multicentre registry in Japan [J]. Crit Care, 2016, 20 (1): 229.
- [6] 韩成须, 邢利娟. 产科 DIC 产妇凝血检验在临床上的应用效果观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3 (32): 6367, 6370.
- [7] 李宁. 外科手术术后弥散性血管内凝血 25 例临床分析 [J]. 实用临床医学, 2014, 15 (8): 15-16.
- [8] 高启云. 低分子肝素治疗产科弥漫性血管内凝血的临床疗效分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26 (15): 3415-3416.
- [9] 邓秋明, 陈爱和, 尚东, 等. 肝素影响脓毒性休克血管内皮细胞功能及预后 [J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(4): 377-380.
- [10] Warkentin TE. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia [J]. Thromb Haemost, 2016, 116 (5): 813-822.
- [11] 赵丽霞, 李长春. 探讨低分子肝素治疗新生儿脓毒症并 DIC 的疗效 [J]. 中外医疗, 2014, 33 (5): 26-27.
- [12] 万维维, 周赞峰. 低分子与小剂量肝素治疗创伤性弥散性血管内凝血的比较 [J]. 中国医学创新, 2014, 11(33): 53-55.
- [13] 刘永生. 肝素联合成分输血对产科急性弥散性血管内凝血患者凝血功能障碍的治疗效果分析 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30 (34): 5985-5987.
- [14] Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines [J]. J Intensive Care, 2014, 2 (1): 15.
- [15] 张文喜, 段达荣, 张震宇, 等. 参附注射液联合低分子肝素对小儿脓毒症血症浆 NT-ProBNP、Cys、凝血功能和预后的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27 (2): 61-65.
- [16] 林春繁. 低分子肝素治疗新生儿脓毒症并弥散性血管内凝血的临床研究 [J]. 国际医药卫生导报, 2014, 20 (1): 55-57.
- [17] Ikezoe T. Diagnosis and management of DIC complicated by hematological malignancies [J]. Rinsho Ketsueki, 2016, 57 (10): 2136-2144.
- [18] 张宗绵, 叶文华, 罗健成, 等. 血栓弹力图指导弥散性血管内凝血患者治疗的作用分析 [J]. 四川医学, 2016, 37 (4): 393-396.
- [19] 何汝岩. 低分子肝素辅助治疗急性早幼粒细胞白血病伴弥散性血管内凝血的临床疗效研究 [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9 (24): 70-71.
- [20] 张升荣, 李晓东, 田青, 等. 低分子肝素治疗新生儿脓毒症并 DIC 的临床研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16 (9): 14-16.

修回日期: 2017-12-20 责任编辑: 邹庆红/柳明秀