

# 慢性高血压并发子痫前期术后早期应用那屈肝素钙对血栓形成的影响研究

郑秀芬 钟少平 沈华祥 刘霞 朱小玉

嘉兴学院附属妇幼保健院妇产科,浙江嘉兴 314015

**[摘要]** 目的 评价术后不同时机那屈肝素钙皮下注射对慢性高血压并发子痫前期血栓形成的影响。方法 选取因慢性高血压并发子痫前期行剖宫产术患者36例,将其随机分为观察组与对照组两组,各18例。观察组的患者术后6 h即行那屈肝素钙抗凝治疗,对照组的患者术后第2天行抗凝治疗。抽取两组患者肘静脉血样,分别选取于入室开放静脉后( $T_0$ )、术毕( $T_1$ )、术后的6 h( $T_2$ )及术后的24 h( $T_3$ ),检测血红蛋白(Hb)、血细胞比容(HCT)、凝血功能指标及血液流变学变化指标。用彩色多普勒超声于术前1d及术后7 d检测两组患者双下肢深静脉通畅情况。结果 较 $T_0$ 、 $T_2$ 时两组患者Hb和HCT均明显降低( $P<0.05$ )。较 $T_0$ 、 $T_2$ 及 $T_3$ 时的两组全血黏度的高切变率、全血黏度低切变率和血浆黏度均降低; $T_3$ 时观察组D-二聚体降低( $P<0.05$ )。两组患者术后均无皮下瘀斑等出血征象,两组患者术后药物不良反应发生率无明显差异( $P>0.05$ )。术后5 d时,对照组出现一例下肢深静脉血栓形成(DVT),DVT发生率5.56%,观察组无DVT发生。观察组DVT发生率低于对照组( $P<0.05$ )。结论 术后早期应用那屈肝素钙能改善患者术后血液流变学状态,降低发生深静脉血栓形成的危险。

**[关键词]** 慢性高血压并发子痫前期;手术治疗;静脉血栓形成;那屈肝素钙

**[中图分类号]** R714.2      **[文献标识码]** B      **[文章编号]** 1673-9701(2017)31-0049-04

## Study on the effect of early application of Nadroparin Calcium on thrombus formation in cesarean section of preeclampsia superimposed upon chronic hypertension

ZHENG Xiufen ZHONG Shaoping SHEN Huaxiang LIU Xia ZHU Xiaoyu

Department of Obstetrics and Gynecology, Jiaxing College Affiliated Maternity and Child Care Hospital, Jiaxing 314015, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of early application of Nadroparin Calcium on thrombus formation in preeclampsia superimposed upon chronic hypertension after cesarean section. **Methods** Thirty-six patients with preeclampsia superimposed upon chronic hypertension undergoing cesarean section were randomly divided into 2 groups( $n=18$  each group):observation group and control group. Patients in observation group obtained Nadroparin Calcium at six hours after the operation, and the other patients received anticoagulation therapy at the second day of post-operation. Venous blood samples were collected After entering the operating room, open the venous before operation ( $T_0$ ),the end of the operation( $T_1$ ),at six hours after the operation( $T_2$ ) and the first day of post-operation( $T_3$ )for measurement of hemoglobin (Hb), hematocrit (HCT),coagulation function and hemorheology.The deep veins of lower limb were tested by color Doppler ultrasound at the day preoperative and the seventh day post-operation. **Results** The Hb and HCT significantly decreased in two groups at  $T_2$  than at  $T_0$  ( $P<0.05$ ). Low or high shear rates and plasma viscosity were significantly decreased at  $T_2$  and  $T_3$  than  $T_0$  in observation group, D-dimer was decreased at  $T_3$  than that in control group( $P<0.05$ ).There were no subcutaneous ecchymosis and other signs of bleeding in two groups, and there were no significant difference between the two groups( $P>0.05$ ).On the 5 day after surgery, a case of deep vein thrombosis (DVT) occurred in the control group, the incidence of DVT was 5.56%, and no DVT was observed in the observation group. The incidence of DVT in the observation group was lower than that in control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Early application of Nadroparin Calcium post operative can improve postoperative hemorrhological situation and decrease the rate of the deep vein thrombosis.

**[Key words]** Preeclampsia superimposed upon chronic hypertension;Surgical treatment; Venous thrombosis; Nadroparin

**[基金项目]** 浙江省医药卫生科技计划项目(2017KY655)

妊娠期高血压疾病是严重影响母婴健康的一种疾病,该组疾病是孕产妇和围产儿病死率升高的主要原因。其中慢性高血压并发子痫前期由于具备前期慢性高血压基础疾病,妊娠时期血液成分、血液流变学及血液粘滞度改变,同时受到此类患者剖宫产后为防止术后子痫发作,常要求保持卧床休息体位,从而增加患者手术并发症发生的可能性<sup>[1-3]</sup>。下肢深静脉血栓形成(deep venous thrombosis,DVT)临床表现为患肢肿胀、疼痛,在慢性高血压并发子痫前期患者术后可能发生。如没有有效预防和及时发现,当血栓脱落时可随血液游走,可能引起肺栓塞,甚至危及生命<sup>[4-8]</sup>。针对慢性高血压并发子痫前期术后下肢深静脉血栓形成,临幊上报道较少,且由于妊娠期孕妇高凝及产后高凝状态的改变,使得临幊上使用那屈肝素预防血栓形成极为慎重。据此,我们对肥胖、慢性高血压病史2年以上的患者,获得孕妇知情同意基础上,进行慢性高血压并发子痫前期术后24 h即应用那屈肝素,与术后不应用那屈肝素患者比较,能有效减少DVT,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2012年1月~2015年12月因慢性高血压并发子痫前期入住嘉兴市妇幼保健院并行剖宫产手术分娩患者36例,年龄29~33岁,体重53~68 kg,手术持续时间45~50 min,手术前常规术前风险评估示ASA分级I级或II级,纳入研究对象术前无贫血、无血小板减少,术前凝血功能正常,术前白蛋白浓度正常,且术前2周末接受抗凝治疗。依据两组应用那屈肝素钙[葛兰素史克(天津)有限公司,国药准字J20130168,4100 U/支]抗凝治疗时间,随机分成观察组( $n=18$ )及对照组( $n=18$ )。观察组患者年龄、孕周、BMI及术前收缩压、舒张压及手术时间依次为(28.82±4.26)岁、(37.14±2.07)周、(23.14±0.71)kg/m<sup>2</sup>、(148.12±12.74)mmHg、(85.25±3.44)mmHg、(44.94±3.93)min,对照组患者年龄、孕周、BMI及术前收缩压、舒张压及手术时间依次为(29.41±2.98)岁、(37.36±2.15)周、(23.42±0.64)kg/m<sup>2</sup>、(149.08±10.16)mmHg、(84.38±3.59)mmHg、(45.59±4.98)min,两组上述指标相比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

对患者施术者均为我院评估后具有相同手术权限的同年级副主任医师,所有手术均于1 h内完成。所有患者术中出血量均少于400 mL,所有患者术后

安返病房6 h即开始被动肢体运动,观察组术后6 h即开始应用那屈肝素钙4100 U[葛兰素史克(天津)有限公司,国药准字J20130168,4100 U/支]皮下注射、一次/d,对照组则改为术后24 h应用进行抗凝治疗。

### 1.3 观察指标

观察两组患者不同时间点凝血功能、血液粘滞度改变情况、以及术前1 d和术后7 d常规检测两组患者的双下肢深静脉术前术后通畅状态。尤其就于术后出现患肢肿胀、疼痛DVT症状、体征的患者加强检测双下肢深静脉通畅状态。

### 1.4 测定方法

于T<sub>0</sub>、T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>及T<sub>3</sub>时间点抽取两组肘静脉血样,检测患者血常规凝血功能全套评估凝血功能,同时检测两组患者全血黏度高切变率、全血黏度低切变率及血浆黏度评估血液黏滞度改变;采取双下肢深静脉彩超检查评估双下肢深静脉通畅状态。

### 1.5 统计学方法

采用统计学软件SPSS15.0,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。计数资料采用构成比或率来表示。组内的手术前后比较选择配对t检验,不同时间点计量资料比较进行方差分析,DVT发生率的组间比较则选择χ<sup>2</sup>检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的Hb与HCT指标的变化

观察组及对照组Hb与HCT不同时间点均有显著变化,而在T<sub>0</sub>及T<sub>1</sub>两检测点患者Hb、HCT无明显差异( $P>0.05$ );与T<sub>0</sub>检测点两组患者Hb、HCT检测值相比,T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>检测点两组检测值明显降低( $P<0.05$ );此外,T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>两检测点两组患者Hb、HCT无明显差异( $P>0.05$ )。见表1。

表1 两组血红蛋白及血细胞比容比较( $\bar{x}\pm s$ )

项目	组别	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
Hb(g/L)	观察组	127.88±17.99	126.29±8.72	116.71±4.97 <sup>*</sup>	121.24±8.82 <sup>#</sup>
	对照组	126.29±2.93	127.88±4.23	115.22±5.27 <sup>*</sup>	120.27±6.78 <sup>#</sup>
HCT	观察组	0.38±0.02	0.38±0.02	0.28±0.02 <sup>*</sup>	0.31±0.03 <sup>#</sup>
	对照组	0.37±0.01	0.37±0.01	0.28±0.00 <sup>*</sup>	0.30±0.00 <sup>#</sup>

注:观察组Hb与HCT不同时间点均有显著变化( $F=6.39,P=0.02$ ; $F=6.16,P=0.02$ );对照组Hb与HCT不同时间点均有显著变化( $F=6.26,P=0.01$ ; $F=6.09,P=0.00$ )。<sup>\*</sup>与T<sub>0</sub>检测点比较,T<sub>2</sub>检测点两组患者Hb、HCT明显降低( $t=3.17,P=0.02$ ; $t=6.98,P=0.00$ ; $t=8.13,P=0.00$ ; $t=7.79,P=0.00$ );<sup>#</sup>与T<sub>0</sub>检测点比较,T<sub>3</sub>检测点两组患者Hb、HCT明显降低( $t=3.36,P=0.03$ ; $t=4.21,P=0.01$ ; $t=4.98,P=0.00$ ; $t=5.13,P=0.00$ )

### 2.2 两组患者血液流变学变化及凝血功能指标比较

观察组及对照组血液流变学变化及凝血功能指

标不同时间点均有显著变化,但两组患者全血黏度高切变率、全血黏度低切变率、血浆黏度指标在T<sub>0</sub>及T<sub>1</sub>检测点无明显差异( $P>0.05$ );两组患者于T<sub>2</sub>及T<sub>3</sub>检测点较T<sub>0</sub>检测点全血黏度高切变率、全血黏度低切变率、血浆黏度明显降低( $P<0.05$ );同时,两组患者同一时间点全血黏度高切变率、全血黏度低切变率、血浆黏度无明显差异,见表2。

D-二聚体水平于对照组T<sub>3</sub>检测点上升明显;且在同一T<sub>3</sub>检测点内对照组较观察组上升明显(均 $P<0.05$ )。T<sub>3</sub>检测点两组患者其他凝血功能监测指标(PT、APPT、FIB)无明显差异( $P>0.05$ ),且PT、APPT、FIB在T<sub>0</sub>、T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>及T<sub>3</sub>检测点组间及组内比较亦均无明显差异( $P>0.05$ )。见表3。

表2 两组全血黏度高切变率、全血黏度低切变率及血浆黏度比较( $\bar{x}\pm s$ ,mPa·s)

项目	组别	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
全血黏度的高切变率	观察组	3.81±0.02	3.81±0.02	3.77±0.01*	3.73±0.01*
全血黏度的低切变率	对照组	3.80±0.02	3.80±0.02	3.77±0.02*	3.72±0.01*
血浆黏度	观察组	7.31±0.03	7.31±0.01	4.57±0.04*	4.53±0.01*
	对照组	7.31±0.02	7.31±0.01	7.02±0.03*	7.20±0.03*
	观察组	1.41±0.01	1.41±0.01	1.38±0.03*	1.39±0.01*
	对照组	1.41±0.01	1.41±0.01	1.38±0.03*	1.38±0.02*

注:观察组全血黏度高切变率、全血黏度低切变率及血浆黏度不同时间点均有显著变化( $F=7.16, P=0.00; F=28.84, P=0.00; F=6.65, P=0.01$ );对照组全血黏度高切变率、全血黏度低切变率及血浆黏度不同时间点均有显著变化( $F=7.28, P=0.00; F=6.86, P=0.01; F=2.35, P=0.03$ )。\*与T<sub>0</sub>检测点比较,T<sub>2</sub>检测点两组患者全血黏度高切变率、全血黏度低切变率及血浆黏度明显降低( $t=2.58, P=0.04; t=2.64, P=0.03; t=10.12, P=0.00; t=3.57, P=0.01; t=2.59, P=0.04; t=2.71, P=0.03$ );#与T<sub>0</sub>检测点比较,T<sub>3</sub>检测点两组患者全血黏度高切变率、全血黏度低切变率及血浆黏度亦明显降低( $t=2.60, P=0.04; t=2.60, P=0.04; t=11.79, P=0.00; t=3.87, P=0.01; t=2.59, P=0.04; t=2.84, P=0.03$ )

表3 两组患者凝血功能指标变化( $\bar{x}\pm s$ )

项目	组别	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
PT(s)	观察组	12.56±0.14	12.50±0.20	12.41±0.17	12.35±0.11
	对照组	12.59±0.12	12.58±0.19	12.42±0.21	12.32±0.27
APPT(s)	观察组	35.60±5.09	35.51±5.91	35.35±4.07	35.40±4.87
	对照组	35.58±5.10	35.50±5.89	35.35±4.98	35.41±4.90
FIB(g/L)	观察组	3.25±0.01	3.26±0.02	3.36±0.02	3.34±0.01
	对照组	3.25±0.01	3.25±0.01	3.38±0.03	3.38±0.02
D-dimer(μg/L)	观察组	2.78±0.67	2.27±0.47	2.15±0.54	2.22±0.17*
	对照组	2.95±0.95	2.11±0.98	2.66±0.93	8.56±1.35*

注:观察组PT、APPT及FIB不同时间点无明显差异( $F=0.77, P=0.62; F=0.87, P=0.67; F=0.78, P=0.70$ );对照组PT、APPT及FIB不同时间点无明显差异( $F=0.78, P=0.62; F=0.87, P=0.67; F=0.80, P=0.68$ );观察组、对照组不同时间点D-dimer差异明显( $F=2.38, P=0.03; F=3.29, P=0.01$ );\*与对照组相比,观察组D-二聚体(D-dimer)水平明显降低, $t=8.17, P=0.01$ 。#与T<sub>0</sub>检测点比较,T<sub>3</sub>检测点两组患者D-二聚体水平明显升高, $t=2.36, P=0.01$

### 2.3 入选患者双下肢深静脉彩超检查结果

入选患者术前1d常规行双下肢深静脉彩超检查均提示静脉通畅;对照组术后5d出现一例下肢深静脉血栓形成(DVT),DVT发生率5.56%;观察组无DVT发生。观察组DVT发生率低于对照组( $P<0.05$ )。

### 3 讨论

慢性高血压并发子痫前期进行剖宫产术,患者受到手术的刺激,使血液处于高凝状态;术中、术后止血药物的应用,使血液的粘滞度改变,亦导致血液凝固性增高。部分患者存在肥胖、高血压、糖尿病基础生理状态改变,此外部分患者发病前即已存在凝血功能及血流动力学改变,而这些因素都可能成为慢性高血压并发子痫前期患者术前及术后血栓前状态,也可诱发血栓形成<sup>[9-11]</sup>。女性盆腔静脉系统较为独特:右髂总动脉走行于左髂静脉前,对它有压迫作用,影响左髂静脉血液回流;此外,部分患者左髂静脉与股静脉交界处,有先天性狭窄和膜状结构,妊娠时期,由于扩大子宫、增加的血容量及相应带来的血液流变学改变。因此,慢性高血压并发子痫前期静脉血栓易形成,尤其是DVT发生。DVT患者术后亦发生血栓脱落,脱落栓子堵塞肺血管可致肺栓塞,严重者可猝死<sup>[12-14]</sup>。

那屈肝素钙作为一种传统抗凝药物的改良制剂,其作用是多向性的。它能特异地与血浆中的抗凝血酶结合并使之激活而发挥抗凝作用;相应被广泛地用于预防和治疗静脉血栓,前期临床资料亦证实那屈肝素钙能显著降低了肺栓塞死亡率和深部静脉血栓的发病率<sup>[15]</sup>。但肝素由于具有抑制血小板的聚集作用,血小板聚集在止血过程中发挥关键性作用<sup>[15,16]</sup>。因此临幊上部分“激进”产科医师常考虑术后第2天行抗凝治疗。但这样会错失抗凝最佳时期,导致术后DVT形成,并在我们研究中亦得到证实。

目前临幊上血液流变学各参数常作为反应微循环功能的重要标志。其中全血黏度高切变率则主要反应红细胞变形能力,而低切变率则反应流动红细胞中发生的聚集现象。当红细胞变形能力变差,聚集性增高,血栓容易形成。红细胞聚集程度与红细胞膜的理性质相关,并受到红细胞压积的影响。在本研究中,术后我们常规补液,患者术中失血,导致血液受到稀释,在相应T<sub>2</sub>检测点两组患者Hb、HCT均较T<sub>0</sub>及T<sub>1</sub>检测点明显降低,血液被稀释后,红细胞聚集性降低;此外,随着血液稀释可导致血液黏度降低,从而血流阻力相应减少,导致血液流速加快。随着血管内血液流动速度加快,同样时间内单位血管内灌流量增加,相应血液高凝状态得到改善,从而术后静脉血栓发生风险得到降低,但最终患者血栓形成与否,仍受到手术创伤、凝血系统激活及纤溶系统激活等多方面的综合作用。

D-二聚体是在凝血酶及因子 XII 及纤溶酶共同作用下,交联纤维蛋白产生的终末产物,D-二聚体是纤溶活性的敏感指标之一。D-二聚体含量可随机体继发性纤溶活性增高而增高,并可作为下肢深静脉血栓形成的排除指标<sup>[17-20]</sup>。我们研究亦证实术后6 h 未应用那屈肝素患者,剖宫产术后24 h 时间点D-二聚体较术后6 h 开始应用那屈肝素显著升高。虽术后第2天亦常规行那屈肝素钙常规皮下应用,预防血栓形成,但术后5 d 时,对照组仍出现1例下肢深静脉血栓形成,这进一步阐明D-二聚体的水平测定可预测DVT发生的可能,但因抗凝治疗时间较晚,仍不能有效杜绝DVT发生。而在观察组中通过术后6 h 即行那屈肝素钙抗凝治疗,能够有效改善患者血液黏滞度,杜绝了慢性高血压并发子痫前期剖宫产术后DVT发生的风险。

综上所述,干预慢性高血压并发子痫前期围手术期深静脉血栓形成的发生重在预防。术后6 h 即行那屈肝素钙抗凝治疗,能有效减少血栓形成,降低DVT发生率,效果确切、方法简单、操作方便,值得临床推广应用。

### [参考文献]

- [1] Wabnitz A, Bushnell C. Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: Systematic review of the literature[J]. *Cephalgia*, 2015, 35(2): 132-139.
- [2] Motta-Mejia C, Kandzija N, Zhang W, et al. Placental vesicles carry active endothelial nitric oxide synthase and their activity is reduced in preeclampsia [J]. *Hypertension*, 2017, 70(2): 372-381.
- [3] Ford JB, Schemann K, Patterson JA, et al. Triggers for preeclampsia onset: A case-crossover study[J]. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2016, 30(6): 555-562.
- [4] Lee SE, Jeon YW, Yoon JH, et al. Clinical outcomes of venous thromboembolism with dalteparin therapy in multiple myeloma patients[J]. *Thrombosis Research*, 2015, 136(5): 974-979.
- [5] Wei MY, Ward SM. The anti-factor xa range for low molecular weight heparin thromboprophylaxis[J]. *Hematology Reports*, 2015, 7(4): 5844-5846.
- [6] Siddiqui NA, Sophie Z, Zafar F, et al. Predictors for the development of post-thrombotic syndrome in patients with primary lower limb deep venous thrombosis: A case-control study[J]. *Vascular*, 2017, 25(1): 10-18.
- [7] Stein PD, Matta F, Hughes MJ. In-hospital mortality with deep venous thrombosis[J]. *Am J Med*, 2017, 130(5): 596-600.
- [8] Jiang K, Li XQ, Sang HF, et al. Mid-term outcome of endovascular treatment for acute lower extremity deep venous thrombosis[J]. *Phlebology*, 2017, 32(3): 200-206.
- [9] Adrados C, Trastour C, Havet J, et al. Diagnosis of postpartum abdominal pain: About a rare case of portal vein thrombosis[J]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2015, 43(1): 68-70.
- [10] Zacharia BE, Kahn S, Bander ED, et al. Incidence and risk factors for preoperative?deep venous thrombosis?in 314 consecutive patients undergoing surgery for spinal metastasis[J]. *J Neurosurg Spine*, 2017, 27(2): 189-197.
- [11] Karahan O, Kutas HB, Gurbuz O, et al. Pharmacomechanical thrombolysis with a rotator thrombolysis device in iliofemoral deep venous thrombosis[J]. *Vascular*, 2016, 24(5): 481-486.
- [12] Song JQ, Xuan LZ, Wu W, et al. Low molecular weight heparin once versus twice for thromboprophylaxis following esophagectomy: A randomised, double-blind and placebo-controlled trial[J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2015, 7(7): 1158-1164.
- [13] Fawi HMT, Saba K, Cunningham A, et al. Venous thromboembolism in adult elective spinal surgery: A tertiary centre review of 2181 patients[J]. *Bone Joint J*, 2017, 99-B(9): 1204-1209.
- [14] Palacka P, Hirmerová J. Two perspectives on venous thromboembolism in oncology[J]. *Vnitr Lek*, 2017, 63(6): 431-440.
- [15] Li BQ, Wang K, Zhao X, et al. Comparison of fondaparinux sodium and low molecular weight heparin in the treatment of hypercoagulability secondary to traumatic infection[J]. *Chinese Journal of Traumatology*, 2015, 18(3): 147-149.
- [16] Wang QS, Chen C, Chen XY, et al. Low-molecular-weight heparin versus aspirin for acute ischemic stroke with large artery occlusive disease: Subgroup analyses from the fraxiparin in stroke study for the treatment of ischemic stroke(FISSL-tris) study[J]. *Stroke*, 2012, 43(2): 346-349.
- [17] Ohmori H, Kanaoka Y, Murata Y, et al. Deep vein thrombosis in patients with severe motor and intellectual disabilities, especially diagnosis and prevention of recurrence for chronic thrombosis -serial changes of sonography and D-Dimer[J]. *Ann Vasc Dis*, 2015, 8(4): 290-296.
- [18] Gunes V, Onmaz AC, Keles I, et al. The diagnostic importance of coagulation parameters in cattle having natural theileriosis[J]. *Pol J Vet Sci*, 2017, 20(2): 369-376.
- [19] Yang X, Zhang H, Kong F, et al. Effect of Huisheng oral solution on coagulation function in perioperative period in patients with primary lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(7): 1891-1902.
- [20] Calıskan S, Sungur M. Fibrinogen and D-dimer levels in prostate cancer: Preliminary results[J]. *Prostate Int*, 2017, 5(3): 110-112.

(收稿日期:2017-07-25)