

• 神经介入 Neurointervention •

颈动脉支架成形术后肝素与低分子肝素抗凝效果和安全性比较

牟 凌, 顾斌贤, 王 武, 李明华, 谭华侨, 李永东

【摘要】 目的 比较评价肝素与低分子肝素在颈动脉支架成形术(carotid artery stenting angioplasty, CASA)后的抗凝效果和安全性。方法 2012 年 1 月—2012 年 12 月对 30 例患者行 CASA 治疗,并将患者分为肝素组 15 例和低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)组 15 例。肝素组给予肝素生理盐水,持续静脉滴注,剂量 420 u/h,维持 72 h。LMWH 组术后给予 LMWH 0.4 ml(5 000 u),皮下注射,每 12 h 1 次,连续 6 次。抗凝期间,两组患者于 2、8、24、48、72 h 各监测 1 次凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血活酶时间(APTT),并观察患者是否出现血栓栓塞和出血性事件。结果 在颅内出血性事件和血栓栓塞事件发生率方面两组间差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 2、8、24、48、72 h 的 PT 和 APTT 值两组间差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。结论 肝素和 LMWH 在 CASA 术后抗凝效果和安全性类似,但鉴于肝素具有剂量可监测、半衰期短、抗凝作用可快速逆转的特性,仍应作为 CASA 术后的首选抗凝策略。

【关键词】 出血;血栓;抗凝;肝素;支架

中图分类号:R743.3 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2013)-12-0972-04

Comparison of the anticoagulant effect and safety between heparin and low molecular weight heparin used after carotid artery stenting angioplasty MOU Ling, GU Bin-xian, WANG Wu, LI Ming-hua, TAN Hua-qiao, LI Yong-dong. Department of Diagnostic and Interventional Radiology, the Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: GU Bin-xian

【Abstract】 Objective To compare the anticoagulant effect and safety between heparin and low molecular weight heparin (LMWH) which is used after carotid artery stenting angioplasty (CASA). Methods During the period from Jan. 2012 to Dec. 2012, CASA was carried out in 30 patients at the hospital. The patients were randomly divided into heparin group ($n = 15$) and LMWH group ($n = 15$). For patients of heparin group, continuous intravenous drip of heparin saline with the dose of 420 units per hour was given for 72 hours. For patients of LMWH group, subcutaneous injection of 0.4 ml low molecular weight heparin sodium gel was employed every 12 hours for 6 times. During anticoagulant period, PT and APTT levels were estimated in all patients of both groups each time at 2, 8, 24, 48 and 72 hours, and the patients were kept under observation for thromboembolism events as well as bleeding events. The results were analyzed and comparison was made between the two groups. Results No significant difference in the occurrence of intracranial hemorrhage and thromboembolism events existed between the two groups ($P > 0.05$), and also no significant difference in postoperative 2 h, 8 h, 24 h, 48 h and 72 h PT level and APTT level existed between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion Heparin has similar anticoagulant effect and safety as LMWH does when they are employed after CASA. As heparin can be easily monitored, and has short half-life time, and its anticoagulation can be quickly reversed, thus heparin should be recommended as the anticoagulant drug of first choice after CASA. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 972-975)

【Key words】 bleeding; thrombus; anticoagulation; heparin; stent

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2013.12.002

作者单位: 200233 上海交通大学附属第六人民医院介入影像科
通信作者: 顾斌贤

颈动脉支架成形术(carotid artery stenting angioplasty, CASA)后抗凝治疗是整个治疗过程中必

不可少的重要环节,但抗凝治疗并非没有风险,除抗凝治疗本身潜在的脑出血风险之外,还会加剧颅内高灌注损伤所导致的脑出血,往往是灾难性的。因此,究竟采取何种抗凝治疗策略成为 CASA 术后抗凝治疗的焦点。目前,CASA 术后抗凝治疗主要采用肝素和低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)^[1-4],前者持续静脉滴注,所用剂量不一,无统一标准或指南,每天 80 ~ 200 mg(10 000 ~ 25 000 u),共用 3 d;后者每 12 h 1 次皮下注射(4 100 ~ 5 000 u),持续 3 d;治疗期间每天凌晨监测凝血全套指标。这两种策略,究竟哪一种最为安全和有效,目前尚无循证医学证据,以致于不同的神经介入中心抗凝策略迥然不同。为此,我们通过比较在 CASA 术后肝素与 LMWH 抗凝的效果和安全性,探讨 CASA 术后安全和可靠的抗凝策略。

1 材料与方法

1.1 一般资料

将 2012 年 1 月—2012 年 12 月在我院行 CASA 术的 30 例患者分为肝素组 15 例和 LMWH 组 15 例。肝素组中男 8 例,女 7 例,年龄 39 ~ 70 岁,平均年龄(63.7 ± 7.4)岁;LMWH 组中男 7 例,女 8 例,年龄 44 ~ 73 岁,平均年龄(64.5 ± 8.1)岁。本研究经我院伦理道德委员会批准,研究方案遵循人体临床试验研究规范,所有患者均签署知情同意书。

两组入选病例临床特征见表 1。两组患者年龄、性别、高血压、糖尿病、病变狭窄程度、是否伴发溃疡差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 入选病例临床基本特征

临床特征	肝素组(15 例)	LMWH 组(15 例)	P 值
年龄/岁	63.7 ± 7.4	64.5 ± 8.1	0.797 9
性别/男:女	8:7	7:8	1.000
高血压/例	10	12	0.681 7
糖尿病/例	8	6	0.715 2
病变狭窄程度/例			
50% ~ 69%	6	4	0.699 9
70% ~ 99%	9	11	0.687 0
伴发溃疡/例	6	4	0.699 9

1.2 入选标准和排除标准

入选标准为:①患者年龄为 30 ~ 75 岁;②大于 50% 的症状性(短暂性脑缺血或脑卒中发作)狭窄,或有溃疡性斑块形成并药物治疗无效的狭窄;③大于 70% 的无症状狭窄;④肌纤维发育不良性狭窄,大动脉炎稳定期的局限性狭窄,放疗后狭窄,颈部肿瘤等压迫原因造成的狭窄;⑤内膜剥脱术后或支架置入术后的再狭窄;⑥急性动脉溶栓后残余

狭窄。其中的④、⑤、⑥必须符合①、②、③中的某一项。

排除标准:①3 个月内有颅内出血,2 周内有新发脑梗死者;②不能控制的高血压者;③对肝素、阿司匹林或其他抗血小板聚集类药物有禁忌者;④对比剂过敏者;⑤颈内动脉完全闭塞者;⑥合并颅内肿瘤,或伴有颅内动脉瘤或血管畸形,且不能提前或同时处理者;⑦在 30 d 以后预计有其他部位外科手术者;⑧2 周内曾发生心肌梗死者;⑨严重心、肝、肾疾病者;⑩无合适血管入路者,脑卒中或痴呆所致严重残疾者等。

1.3 围手术期抗凝治疗

入组患者在 CASA 术前 3 d 每天口服氯吡格雷 75 mg 和阿司匹林 100 mg,术中静脉推注肝素(70 u/kg)全身肝素化。术后患者均给予心电监护和脱水降颅压以及控制血压等治疗,维持血压在 90 ~ 120/60 ~ 80 mmHg,或低于基础血压 15 ~ 20 mmHg。肝素组在术后 2 h 开始给予肝素生理盐水,持续性静脉滴注,剂量 420 u/h,维持 72 h;LMWH 组在术后 2 h 开始给予 LMWH(齐征,齐鲁制药有限公司)0.4 ml(5 000 u),皮下注射,每 12 h 1 次,连续 6 次。两组患者 24 h 的肝素总量为 10 000 u,分别在术后 2、8、24、48、72 h 各监测 1 次凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血活酶时间(APTT)。术后 72 h,两组患者分别行头颅 CT 及 MRI 检查,CASA 术后继续口服氯吡格雷 75 mg/d 和阿司匹林 100 mg/d 抗血小板聚集治疗,观察患者是否出现新发血栓栓塞事件和并发颅内出血。

1.4 统计学分析

采用 SPSS16.0 软件进行统计学分析。两组入选病例临床基本特征和连续变量采用独立样本 *T* 检验,分类变量采用 Fisher 确切检验或卡方检验,两种不同抗凝方法新发血栓栓塞事件和并发颅内出血的发生率采用 Fisher 确切检验比较。各组不同时间点 PT、APTT 检查结果采用 One-way ANOVA 比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 比较不同时间点 PT、APTT

两组不同时间点 PT 结果见表 2。肝素组和 LMWH 组抗凝治疗在基线(术前)和支架植入术后 2 h 的 PT 值,组间差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 24、48、72 h 的 PT 值,组间差异仍无统计学意义($P > 0.05$)。肝素组和 LMWH 组支架植入术后 2 h,

PT 值均较术前略有延长,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。图 1 示两组不同时间点 PT 值变化趋势。

表 2 两组不同时间点 PT 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间点	肝素组(15 例)	LMWH 组(15 例)	P 值
基线(术前)	11.14 ± 0.98	10.45 ± 0.50	> 0.05
术后 2 h	11.95 ± 0.92	11.16 ± 0.79	> 0.05
术后 8 h	12.00 ± 0.88	11.18 ± 0.73	> 0.05
术后 24 h	11.79 ± 0.95	11.15 ± 0.63	> 0.05
术后 48 h	11.70 ± 0.90	11.17 ± 0.70	> 0.05
术后 72 h	11.63 ± 0.95	11.14 ± 0.70	> 0.05

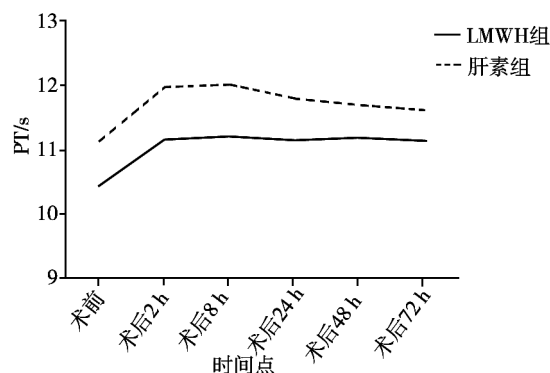


图 1 两组不同时间点 PT 值变化趋势

两组不同时间点 APTT 结果见表 3。肝素和 LMWH 组在基线(术前)和支架植入术后 2 h 的 APTT 值,组间差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 24、48、72 h 的 APTT 值,组间差异仍无统计学意义($P > 0.05$)。肝素组和 LMWH 组支架植入术后 2 h、及抗凝治疗后 8、24、48、72 h 的 APTT 值与基线(术前)APTT 值比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。图 2 示两组不同时间点 APTT 值变化趋势。

表 3 两组不同时间点 APTT 值 ($\bar{x} \pm s$)

时间点	肝素组(15 例)	LMWH 组(15 例)	P 值
基线(术前)	26.67 ± 4.28	27.17 ± 2.18	> 0.05
术后 2 h	38.57 ± 6.60	36.71 ± 2.69	> 0.05
术后 8 h	39.31 ± 6.81	36.98 ± 2.35	> 0.05
术后 24 h	37.93 ± 3.91	36.97 ± 2.19	> 0.05
术后 48 h	37.45 ± 4.32	36.77 ± 2.11	> 0.05
术后 72 h	37.37 ± 4.20	36.83 ± 2.24	> 0.05

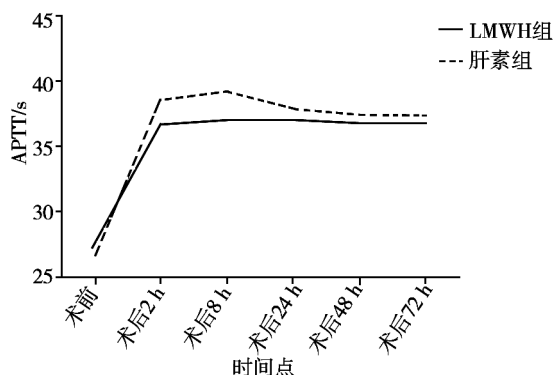


图 2 两组不同时间点 APTT 值变化趋势

2.2 两组发生血栓栓塞事件及颅内出血比较

肝素组抗凝期间无一例发生颅内新发血栓栓塞事件;LMWH 组有 1 例于术后第 2 天发生支架内急性血栓栓塞事件,术后 72 h 头颅 MRI 示多发急性新发梗死灶,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。肝素组抗凝期间 2 例发生高灌注所导致的颅内微出血灶,立即停止肝素并使用鱼精蛋白中和,经积极内科治疗后,患者无任何临床后遗症;LMWH 组术后抗凝期间无一例发生颅内出血事件,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

在 CASA 术后有效的抗凝治疗是防止支架内急性和亚急性血栓形成的重要措施。目前抗凝策略主要有两种,一是肝素持续静脉滴注,所用剂量不一,无统一标准或指南,每日 80 ~ 200 mg(10 000 u ~ 25 000 u),共用 3 d;二是 LMWH,每次 0.4 ml(4 100 ~ 5 000 u),每 12 h 1 次皮下注射,持续 3 d;每日凌晨监测凝血全套。尽管这两种方法已经在临床工作中广泛应用,但究竟哪一种方法最为安全、有效,目前尚缺乏系统的比较研究。在本研究中,我们发现支架成形术后肝素抗凝和 LMWH 在不同时间点 PT 和 APTT 值无明显差异,两种不同抗凝治疗方法血栓栓塞事件发生率无明显差异,证实 CASA 术后,肝素抗凝和 LMWH 抗凝治疗具有同样的抗凝效果,两者均能有效防止支架内急性和亚急性血栓形成以及支架相关的血栓栓塞事件。然而,这一结论并不意味着 CASA 术后可以随意选择肝素或者 LMWH 抗凝治疗。

众所周知,抗凝治疗本身具有潜在的出血风险,CASA 术后抗凝治疗同时面临的另一个问题是可能并发颅内高灌注损伤导致的脑出血风险,万一发生颅内高灌注所导致的脑出血,不能有效控制的抗凝有可能加剧脑出血导致灾难性后果。因此,CASA 术后抗凝治疗除了考虑抗凝治疗本身效果和出血风险外,必须权衡 CASA 术后发生高灌注损伤导致的脑出血风险。LMWH 是由普通肝素经蒸馏等技术分离得到的一些组分或裂解后产生的片段,其相对分子质量为 4 000 ~ 6 500 不等^[4]。与普通肝素一样,它同属于 AT-III 分子依赖性抗血栓药,但其选择性抗凝血因子 Xa 活性,对凝血酶及其他凝血因子影响很小,其抗血栓作用与出血作用分离,保持了抗血栓作用而降低了出血的危险^[3]。从表面看,介入术后使用 LMWH 抗凝治疗似乎更加安全,虽

然它广泛应用于脑动脉瘤的支架治疗术后^[5-6],但 LMWH 半衰期时间长,是肝素的 2~4 倍,无法监测其是否过量,一旦出现脑出血并发症没有相应的药物中和,其后果往往是灾难性的。因此,在 CASA 术后应用 LMWH 抗凝治疗,其安全性堪忧。而肝素虽然抗凝治疗本身出血风险较高,肝素通过干扰凝血过程的许多环节作用于凝血酶和 Xa 因子,但肝素预防剂量半衰期时间短(1 h),可以通过监测 ACT 或 APTT 观察药物是否过量,一旦过量或出现不可预知的出血并发症,可以立即使用鱼精蛋白进行中和,防止加剧出血的倾向^[7-10]。

在本研究中,我们使用预防剂量肝素,取得了类似 LMWH 同样的安全性和效果,而且对于所发生的高灌注损伤所导致的颅内微出血,立即停止肝素并中和,经积极内科治疗后,患者无任何临床后遗症。因此,在 CASA 术后相对于 LMWH 抗凝治疗,使用预防性剂量的肝素更加安全可控。但本研究仍然存在一定的局限性,如病例数少、观察和检测时间较短,仍然不能从循证医学角度得出肝素优于 LMWH 的疗效。总之,肝素和 LMWH 在 CASA 术后抗凝治疗效果和安全性类似,但鉴于肝素剂量可监测、半衰期短,一旦出现脑出血等严重并发症,肝素抗凝作用可被快速逆转,所以肝素在 CASA 术后仍然是首选的抗凝策略。

[参 考 文 献]

- [1] 李冬梅,倪宝英,何玉芳,等. 高危颈动脉狭窄患者血管内支架成形术的观察与护理 [J]. 介入放射学杂志, 2004, 12: 200 - 201.
- [2] 潘小平,邓伟华,周 进,等. 颈动脉支架成形术治疗症状性颈动脉狭窄[J]. 南方医科大学学报, 2007, 27: 1293 - 1294.
- [3] 喻 明,聂本刚,帅 杰,等. 血管内支架成形术治疗颈动脉狭窄 72 例[J]. 临床荟萃, 2008, 23: 1478 - 1479.
- [4] 何国厚,张晓东,罗国君,等. 颈动脉支架成形术治疗症状性颈动脉狭窄患者的疗效观察 [J]. 临床神经病学杂志, 2007, 20: 224 - 226.
- [5] 王 武,李明华,杜倬婴,等. Neuroform3 支架在急诊血管内栓塞破裂性脑宽颈动脉瘤中的应用 [J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 4 - 10.
- [6] 李 敏,王 武,李明华,等. Neuroform3 支架辅助弹簧圈栓塞脑宽颈动脉瘤的长期随访疗效[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 356 - 361.
- [7] 张万忠,王云山,马润宇,等. 肝素降解和低分子量肝素的制备[J]. 中国生化药物杂志, 2001, 22: 48 - 51.
- [8] Vila V, Martínez - Sales V, Réganon E, et al. Effects of unfractionated and low molecular weight heparins on plasma levels of hemostatic factors in patients with acute coronary syndromes[J]. Haematologica, 2001, 86: 729 - 734.
- [9] 史旭波,胡大一. 肝素的抗凝机制及临床相关问题[J]. 临床荟萃, 2007, 22: 1293 - 1295.
- [10] Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, et al. Anticoagulants: a review of the pharma - cology, dosing, and complications [J]. Curr Emerg Hosp Med Rep, 2013, 1: 83 - 97.

(收稿日期:2013-08-29)

(本文编辑:侯虹鲁)

[1] 李冬梅,倪宝英,何玉芳,等. 高危颈动脉狭窄患者血管内支