

肝硬化腹水患者抗凝治疗的临床疗效及安全性分析

徐鹏, 王一飞, 张丽航, 王善娟*

(上海市健康医学院附属嘉定中心医院 消化内科, 上海 201800)

【摘要】目的:探讨抗凝治疗对肝硬化腹水患者的临床疗效及安全性。**方法:**选取2015年12月至2017年12月在上海市健康医学院附属嘉定中心医院住院治疗的160例肝硬化腹水患者,按随机数字表法分为抗凝治疗组(90例)、规范治疗组(60例)和空白组(10例)。规范治疗组入院后即给予利尿、限盐、纠正低蛋白血症等规范化治疗,抗凝治疗组在规范化治疗基础上每日皮下注射低分子肝素,空白组在规范化治疗基础上每日皮下注射同等剂量的0.9%氯化钠溶液。观察对比3组患者的临床疗效、出血风险以及不良反应发生情况。**结果:**治疗后,抗凝治疗组腹水消退时间、D-二聚体水平少于规范治疗组和空白组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);3组患者的门静脉主干内径比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前后行组内比较,3组患者治疗后腹水量均少于各组治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);抗凝治疗组治疗后D-二聚体低于治疗前,差异具有统计学意义($P < 0.05$);3组患者治疗前后的门静脉主干内径比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。抗凝治疗组不良反应包括13例局部出血(14.4%)、1例局部过敏(1.1%),经多因素Logistic回归分析,高龄、男性、糖尿病、高血清腹水白蛋白梯度、吸烟史、血凝常规异常是出血的危险因素。规范治疗组以及空白组未有出血及其他不良反应发生。**结论:**肝硬化腹水患者规范化治疗基础上加用低分子肝素,可使腹水消退时间明显缩短,凝血状态明显改善,安全性较好,但对门静脉主干内径无显著影响。

【关键词】肝硬化;腹水;低分子肝素;D-二聚体

【中图分类号】 R575.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)09-0046-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.09.011

The clinical efficacy and safety of anticoagulation in patients with ascites due to cirrhosis

XU Peng, WANG Yi-fei, ZHANG Li-hang, WANG Shan-juan*

(Department of Gastroenterology, The Central Hospital of Jiading Affiliated to Shanghai Health Medical College, Shanghai 201800, China)

【Abstract】 Objective: To explore the clinical efficacy and safety of anticoagulation in patients with ascites due to cirrhosis. **Methods:** A totally 160 patients with ascites due to cirrhosis in The Central Hospital of Jiading Affiliated to Shanghai Health Medical College from December 2015 to December 2017 were randomly divided into anticoagulation treatment group (90 cases), standardized treatment group (60 cases), and blank group (10 cases). After admission, the patients in standardized treatment group were treated by standardized treatment, which included diuresis, salt restriction, and hypoproteinemia correction. The patients in anticoagulation treatment group were subcutaneously injected with low molecular weight heparin daily on the basis of standardized treatment, while the blank group was subcutaneously injected with the same dose of 0.9% sodium chloride solution daily on the basis of standardized treatment. The clinical efficacy, bleeding risk and adverse reactions of the 3 groups were observed and compared. **Results:** After treatment, the ascites fading time and D-dimer level in the anticoagulation treatment group were less than those in the standardized group and the blank group ($P < 0.05$), and there was no significant difference of portal vein trunk diameter among the three groups ($P > 0.05$). After treatment, the amount of ascites in the 3 groups was less than before, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); D-dimer in the anticoagulation treatment group was lower than that before treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); there was no statistically significant difference of the portal vein trunk diameter in the 3 groups before and after treatment ($P > 0.05$). The adverse reactions in the anticoagulation treatment group included 13 cases local hemorrhage (14.4%) and 1 case local allergy (1.1%). Multivariate logistic regression analysis showed that elderly, male, diabetes mellitus, high serum-ascites albumin gradient (SAAG), smoking history and abnormal blood coagulation routine were the

【收稿日期】 2018-09-28

【基金项目】 上海市嘉定区科学技术发展基金(2017ZD01)

【作者简介】 徐鹏,男,主治医师;研究方向:消化肝病;Tel: 18930866093; E-mail: 1azza1@163.com

【通信作者】 *王善娟,女,主任医师;研究方向:消化系统肿瘤;Tel: 18930862558; E-mail: 18930862558@163.com

risk factors for hemorrhage. Hemorrhage and adverse reactions occurred. No bleeding and adverse reactions occurred in the standardized treatment group and the blank group. **Conclusion:** On the basis of standardized treatment for cirrhotic ascites patients, low molecular weight heparin can shorten the time of ascites fading, improve the coagulation state and patients' safety. However, it has no significant effect on the portal vein trunk diameter.

【Key words】 cirrhosis; ascites; low molecular weight heparin; D-dimer

随着医疗科学技术的不断发展和人民生活水平的显著提高,许多疾病可通过有效治疗使患者寿命延长。但随之而来的是慢性病患者逐年增多,肝硬化便是其中之一^[1]。腹水是肝硬化门静脉高压的最突出和最常见的表现^[2],在肝硬化后10年内约60%的患者可出现腹水,引起患者腹胀、呼吸困难、心悸等症状,并且增加低钠血症、肝肾综合征、自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)等严重并发症的可能性,对患者的治疗及预后均产生不利影响,1年病死率约为15%,5年病死率约为44%^[3]。低分子肝素是由普通肝素解聚而成的相对分子质量较低的肝素的总称,其可改善血流动力学,具有生物利用度高、半衰期长、出血风险低等优势^[4]。抗凝治疗策略一直是该领域的热点,但至今并无统一的指南规范可循,本研究选取无食管胃底静脉曲张患者(如有食管胃底静脉曲张则需行内镜下套扎治疗根除)行小剂量依诺肝素钠抗凝,以降低治疗过程中的出血风险^[5-6],探讨依诺肝素钠对于肝硬化腹水的治疗意义。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2015年12月至2017年12月在上海市健康医学院附属嘉定中心医院(以下简称我院)住院治疗的肝硬化患者共160例。纳入标准:①腹水同时伴有D-二聚体升高,符合2018年《肝硬化腹水及相关并发症诊疗指南》中的诊断标准^[1];②无上消化道出血史。排除标准:①胃镜检查确诊的食管胃底静脉曲张患者;②结合病史,并通过血常规、血生化、肿瘤指标、结核T-spot以及穿刺抽腹水等检查确诊的腹部肿瘤、肾病综合征、腹膜炎以及肠道结核患者。本研究经我院医学伦理委员会批准并备案,并与患者或家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 所有纳入患者按随机数字表法分为抗凝治疗组(90例)、规范治疗组(60例)和空白组(10例)。

1.2.2 治疗方法 规范治疗组参照2018年中华医学会肝病学会制订的《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》^[1]给予规范化治疗。治疗组患者在规范化治疗基础上,皮下注射依诺肝素钠(厂家:Aventis Intercontinental;批准文号:H20090249253;规格:0.2 mL) 0.2 mL,每12小时1次;空白组在规范化治疗基础上,皮下注射0.9%氯化钠溶液0.2 mL,每12小时1次。所有患者连续治疗7 d。

1.2.3 观察指标 本研究疗效判定标准参照文献拟定^[5]。腹水量使用Siemens S2000彩超机(德国)检查,入院开始治疗前即行腹水量检查并记录时间,以后每日固定时间段B超复查腹水,观察剩余腹水量,腹水量 ≤ 2.0 cm视为腹水消退^[1]。腹水消退时间为腹水消退当天日期减去治疗前腹水检查日期。D-二聚体使用雅培C8000全自动生化分析仪(美国)检查,门静脉血管内径使用3~10 MHz GE-VE8型超声检测仪(美国)检查。

1.3 统计分析

使用Excel 2013收集患者临床资料,以SPSS 18.0软件进行数据分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

本研究共纳入患者160例,其中男72例,女88例,平均年龄(61.7 ± 5.6)岁,有吸烟史者27例,有糖尿病病史者21例。3组患者在年龄、性别构成、腹水量、腹水消退时间、D-二聚体水平、门静脉主干内径等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 3组患者治疗前后各项检测指标比较

治疗后,抗凝治疗组腹水消退时间、D-二聚体水平少于规范治疗组和空白组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);3组患者的门静脉主干内径比较,

差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前后行组内比较, 3组患者治疗后腹水量均少于各组治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 抗凝治疗组治疗后D-二聚体低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 3组患者治疗前后的门静脉主干内径比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表1。

2.3 3组患者的不良反应发生情况

治疗期间, 抗凝治疗组共发生局部出血13例; 注射部位皮肤淤斑9例, 其中5例更换注射部位后未再发生, 另外4例注射后增加按压力度和时间后好转; 少量鼻腔出血3例; 牙龈出血1例, 未予处理自行停止; 腹部局部注射部位皮疹1例, 7d后停用低分子肝素皮下注射后消失。规范治疗组以及空白组未有出血以及不良反应发生。

2.4 治疗组局部出血影响因素的多因素 Logistic 回归分析

以年龄 (0 = 50 ~ 65 岁, 1 = > 65 岁), 性别 (0 = 女, 1 = 男), 糖尿病 (0 = 无, 1 = 有), 血清腹水白蛋白梯度 (serum ascites albumin gradient, SAAG) 水平 (0 = < 11 g · L⁻¹, 1 = ≥ 11 g · L⁻¹), 收缩压水平 (0 = 80 ~ 100 mmHg, 1 = 100 ~ 120 mmHg) (1 mmHg = 0.133 kPa), 吸烟史 (0 = 无, 1 = 有), 血凝常规 (0 = 无异常, 1 = 有异常), 血小板计数 [0 = (10 ~ 40) × 10⁹ · L⁻¹, 1 = > 40 × 10⁹ · L⁻¹], 血清白蛋白水平 (0 = < 25 g · L⁻¹, 1 = ≥ 25 g · L⁻¹), 舒张压水平 (0 = < 40 mmHg, 1 = 40 ~ 55 mmHg) (1 mmHg = 0.133 kPa) 作为自变量, 以局部出血 (0 = 否, 1 = 是) 作为因变量。经多因素 Logistic 回归分析, 校正自变量后, 结果显示高龄、男性、糖尿病、高 SAAG 水平、吸烟史、血凝常规异常是局部出血的危险因素 ($OR > 1$), 而血清白

蛋白水平、舒张压水平、血小板计数是局部出血的保护因素 ($OR < 1$)。见表2。

3 讨论

D-二聚体是纤维蛋白原在凝血酶、因子Ⅻ与纤溶酶共同作用下的产物, 是反映血栓形成与继发性纤溶亢进最重要的实验室指标^[7]。肝硬化患者的D-二聚体水平较健康人群明显升高, 提示肝硬化患者纤溶活性处于高水平^[8], 若不考虑肝功能分级, 患者D-二聚体 > 1.40 mg · L⁻¹ 则诊断门静脉血栓形成的特异度和阳性预测值均能达到100%^[9]。

低分子肝素与普通肝素比较, 其生物利用度较高, 皮下注射后吸收较好且半衰期较长, 不良反应少, 用药较安全, 在抗凝方面, 主要通过抑制凝血活性因子X和凝血酶发挥抗凝作用^[10], 与普通肝素作用基本一致。本研究中采用低分子肝素抗凝后, 治疗组D-二聚体水平明显减低, 提示抗凝治疗可能改善了肝硬化患者门静脉的高凝状态和血流状态, 减少了血栓形成, 继而减轻了腹水。

各组患者腹水量在治疗后均减少, 治疗组腹水消退时间短于其余两组, 除利尿限盐^[11]、输注白蛋白等常规治疗外, 可能机制为: ①肝硬化时由于门静脉以及肠壁静脉回流受阻, 血液淤滞, 抗凝因子蛋白C/S合成减少^[12], 微小血栓形成, 导致血管压力增大, 形成漏出液, 使用低分子肝素治疗可使微小血栓溶解, 减轻回流障碍, 降低血管压力, 减少漏出液形成。②静脉回流增加后, 有效循环血量相应增加, 肾脏肾素-血管紧张素系统激活程度减弱, 肾小球滤过率升高, 排钠排尿增多。③低分子肝素通过抗炎以及抗自由基作用减轻肝脏以及肠道的炎症反应^[13], 对于腹水的消退也起到一定的促进

表1 3组患者治疗前后各项检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 腹水量 (cm) | 腹水消退时间 (d) | D-二聚体 (mg · L ⁻¹) | 门静脉主干内径 (cm) |
|-------|----|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------|
| 空白组 | 10 | | | | |
| 治疗前 | | 9.551 ± 1.096 | — | 5.931 ± 3.222 | 1.693 ± 0.210 |
| 治疗后 | | 1.473 ± 0.558 ^a | 8.904 ± 0.877 | 5.712 ± 0.420 | 1.764 ± 0.153 |
| 规范治疗组 | 60 | | | | |
| 治疗前 | | 9.542 ± 1.239 | — | 5.963 ± 3.108 | 1.612 ± 0.244 |
| 治疗后 | | 1.450 ± 0.495 ^a | 8.550 ± 0.801 | 5.549 ± 0.901 | 1.700 ± 0.214 |
| 抗凝治疗组 | 90 | | | | |
| 治疗前 | | 9.703 ± 1.462 | — | 6.024 ± 3.700 | 1.673 ± 0.252 |
| 治疗后 | | 1.323 ± 0.461 ^a | 7.821 ± 1.073 ^{bc} | 2.421 ± 0.504 ^{abc} | 1.693 ± 0.221 |

注: ^a 与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ^b 与空白组治疗后比较, $P < 0.05$; ^c 与规范治疗组治疗后比较, $P < 0.05$

表2 治疗组局部出血影响因素的多因素 Logistic 回归分析

| 自变量 | 回归系数 | Wald(χ^2) | OR 值 | P 值 |
|-------|--------|------------------|--------|-------|
| 年龄 | 2.464 | 1.934 | 11.753 | 0.038 |
| 性别 | 4.519 | 3.340 | 91.761 | 0.016 |
| 吸烟 | 3.501 | 4.071 | 33.148 | 0.044 |
| 糖尿病 | 3.176 | 3.377 | 23.947 | 0.006 |
| 收缩压 | 4.128 | 4.799 | 62.072 | 0.028 |
| 舒张压 | -2.770 | 1.866 | 0.063 | 0.017 |
| 血小板 | -4.537 | 4.172 | 0.011 | 0.041 |
| 血凝常规 | 1.164 | 0.650 | 3.204 | 0.042 |
| 血清白蛋白 | -9.425 | 5.058 | 0.000 | 0.025 |
| SAAG | 4.322 | 2.605 | 75.354 | 0.010 |

注:SAAG 为血清腹水白蛋白梯度

作用^[14]。本研究中各组间门静脉主干内径比较差异不大,提示仅通过抗凝治疗减少门静脉血栓,改善血流动力学不足以使门静脉主干内径缩小。

抗凝治疗带来的最主要风险是出血,本研究中空白组在常规组基础上注射 0.9% 氯化钠溶液,可用来评估抗凝治疗的风险程度。本研究抗凝中治疗组共有出血 13 例,均为可以控制的局部出血,安全性较高。通过对出血影响因素的 Logistic 回归分析,显示高龄、男性、糖尿病、收缩压 >100 mmHg ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$)、 $\text{SAAG} \geq 11.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、有吸烟史、血凝常规异常是出血的危险因素。男性是出血的高危因素,可能与女性存在相对高凝趋势有关^[15]。 $\text{SAAG} \geq 11.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 提示门脉高压性腹水^[16],此值越高,提示门静脉压力越高,侧支循环曲张静脉越粗,可能会导致曲张静脉破裂出血^[17]。此外,较高的收缩压增加了不同部位曲张静脉出血的风险。血清白蛋白、舒张压水平、血小板计数是出血的保护因素。白蛋白具有十分重要的生理功能,与抗凝药物的转运蛋白结合时,抗凝药物不表现其活性,但这种结合是可逆且处于动态平衡的,从而对抗凝药物活性起到调节作用,降低出血风险;另外,白蛋白还有直接调节凝血功能的作用^[18]。舒张压的是心脏舒张期动脉血管弹性回缩时产生的压力,适宜的舒张压可使动脉血缓慢的向全身扩布,可能因此减低出血风险。

综上所述,对于存在出血风险的患者,抗凝治疗并不是完全禁忌的,关键是要综合评估可能导致患者出血的各种危险因素。对出血风险小的患者行抗凝治疗可以从小剂量、短疗程起始,严密监测出血情况。期望今后通过多中心前瞻性的临床研究,

得到更为全面的临床数据,进而制订规范的出血危险因素分层与评分系统,确定针对不同患者的最佳抗凝治疗剂量与疗程。此外,在规范化治疗基础上加用低分子肝素治疗,在改善凝血功能以及血流动力学方面,也有广阔的临床应用前景。

【参考文献】

- [1] 中华医学会肝病学分会.肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J].实用肝脏病杂志,2018,21(1):21-31.
- [2] 金银鹏,傅青春.肝硬化腹水诊治进展[J].中国肝脏病学,2013,18(9):638-640.
- [3] Planas R, Montoliu S, Ballesté B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4 (11):1385-1394.
- [4] 黄强,李宓,杨薇薇,等.低分子肝素治疗重症胰腺炎的疗效分析[J].临床和实验医学杂志,2013,12(18):1459-1461.
- [5] 胡清甫,张尤帅,高青豹.抗凝在重症急性胰腺炎并发脓毒症患者中的应用[J].临床药物治疗杂志,2018,16(7):54-57.
- [6] 杨智炜,吴斌.肝硬化合并门静脉血栓的抗凝治疗进展[J].新医学,2018,49(1):6-10.
- [7] 王兆钺.D-二聚体临床应用的进展[J].中华血栓与止血杂志,2014,20(1):46-48.
- [8] 杨波.凝血四项及 AT-Ⅲ、D-二聚体在肝硬化患者中的变化及临床意义[J].河南医学研究,2017,26(1):79-80.
- [9] 孙隆慈,罗蒙.门静脉高压症中门静脉血栓的发生机制及诊治进展[J].肝胆胰外科杂志,2011,23(1):84-86.
- [10] 兰志新,林秀山.低分子肝素的药理分析及临床应用研究[J].数理医药学杂志,2016,29(2):223-224.
- [11] BIECKERE. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(10):1237-1248.
- [12] Valla D C, Rautou P E. The coagulation system in patients with end-stage liver disease[J]. Liver Int, 2015, 35(Suppl 1):139-144.
- [13] 赵丹,王晓红.低分子肝素的药理与临床应用[J].中国药师,2007,10(4):378-379.
- [14] 王春平,韩军.门静脉高压症形成的细胞分子机制[J].传染病信息,2005,18(3):117-119.
- [15] Gorton H J, Warren E R, Simpson N A, et al. Thromboelastography identifies sex-related differences in coagulation. [J]. Anesthesia & Analgesia, 2000, 91(5):1279-1281.
- [16] 施健,谢渭芬.肝硬化腹水的处理[J].胃肠病学,2018,23(4):197-202.
- [17] 曾国安,刘济仁,杨洁薇,等.限制输血量联合血压控制治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的临床研究[J].临床研究,2012,50(22):46-50.
- [18] 李慧博,翟所迪.白蛋白在肝硬化及其并发症中的临床应用[J].临床药物治疗杂志[J].2018,16(1):32-37.

(本文编辑:许媛媛)