

## 胰腺癌合并门静脉血栓及上消化道出血的抗凝治疗一例

张韶辉, 叶小春, 江书正, 胡松\*

武汉市第一医院 药学部, 武汉 430022

**【摘要】** 报道1例胰腺癌合并门静脉血栓及上消化道出血患者的抗凝治疗方案, 临床药师查阅文献及指南, 分析肿瘤患者治疗不同阶段的抗凝处理方案, 并充分评估患者的血栓风险及出血风险, 个体化制定抗凝治疗策略。

**【关键词】** 胰腺癌; 血栓; 上消化道出血; 抗凝

**【中图分类号】** R973.2

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2022)10-0090-03

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.10.017

### Analysis of anticoagulation therapy in a case of pancreatic cancer with portal vein thrombosis and upper gastrointestinal bleeding

ZHANG Shao-hui, YE Xiao-chun, JIANG Shu-zheng, HU Song\*

Department of Pharmacy, Wuhan NO. 1 Hospital, Wuhan 430022, China

**【Abstract】** The management of anticoagulation therapy in a case of pancreatic cancer with portal vein thrombosis and upper gastrointestinal bleeding was reported. The clinical pharmacist consulted the literature and guidelines, analyzed the anticoagulant treatment plans of cancer patients at different stages of treatment, fully assessed the risk of thrombosis and bleeding, and formulated the anticoagulant treatment strategy individually.

**【Key words】** pancreatic cancer; thrombosis; upper gastrointestinal bleeding; anticoagulation

恶性肿瘤患者发生静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的风险较高, 癌症患者的首要死因是癌症本身, 而血栓事件是紧随其后的第二大死因<sup>[1]</sup>。癌症患者的出血事件发生率及抗凝治疗后的VTE复发率均高于通常水平<sup>[2-3]</sup>。本文针对胰腺癌合并门静脉血栓及上消化道出血的案例探讨患者在不同疾病进展阶段的抗凝治疗策略, 为临床医师及药师处理该类病例提供参考。

### 1 病例介绍

患者, 女, 45岁, 体质量44 kg, 因“间断上腹部胀痛半月余”入院。患者于半月前无明显诱因出现上腹部胀痛, 平卧时加重, 食欲明显减退, 进食后腹胀。

查体: 腹肌稍紧张, 剑突下压痛(+)。实验室检查: 胰淀粉酶1042 U/L, 胰脂肪酶3329 U/L, 天冬氨

酸氨基转移酶352 U/L, 丙氨酸氨基转移酶247 U/L,  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶186 U/L; D-二聚体1.04 mg/L。

### 2 治疗经过

入院后增强CT提示胰头肿瘤性病变, 伴肝内外胆管及胰管扩张, 胆囊增大, 邻近部分肠系膜上动脉分支受累, 局部肠系膜上静脉闭塞。经外院专家会诊及疑难病例讨论后考虑临界可切除, 于入院第6天给予“根治性胰头十二指肠切除术+肠系膜上静脉切除术+肠系膜上静脉门静脉吻合术+空肠造口术”。术后第2天起予以低分子肝素钙注射液4100单位, 皮下注射, 每日1次预防VTE。术后第3天, D-二聚体2.18 mg/L, 复查CT提示门静脉及脾静脉根部栓塞, 肠系膜上动脉重度狭窄, 行床旁超声亦可见门静脉狭窄, 血流信号弱, 结合手术史考虑门静脉重建后局部

\*通信作者: 胡松, 硕士, 主任药师, 研究方向: 药事管理。E-mail: huyaoshi@163.com

血栓形成,增加低分子肝素钙剂量为4100单位,皮下注射,每12 h一次抗凝治疗。考虑血栓后期可能出现肠道淤血坏死、感染、肝功能衰竭等严重并发症,于入院第10天再次开腹行“门静脉、脾静脉、肠系膜静脉取栓术及脾静脉-门静脉吻合术”。术后复查D-二聚体9.25 mg/L,持续给予低分子肝素抗凝。3周后更换为利伐沙班15 mg,口服,每日2次,当日患者便黑色稀便3次,每次约200 mL,合并呕血,量约500 mL。停抗凝治疗,行胃镜检查可见胃空肠腔内多发溃疡,直径约0.5~2.5 cm不等,其中胃肠吻合口一处溃疡可见血管断端搏动,予以止血夹夹闭。48 h后出血好转,抗凝药师参与制定下一步抗凝治疗方案,药师综合其血栓及出血风险,建议仍然予以低分子肝素抗凝治疗,同时加强抑酸护胃治疗及出血事件监测,医师采纳。后患者血常规未见进行性下降,黑便次数逐渐减少,逐步恢复为黄褐色。继续予以抗感染、抑酸护胃、护肝、营养支持等治疗后,患者病情好转。药师建议患者出院后用阿哌沙班5 mg,口服,每日2次抗凝治疗,医师采纳,患者带药出院。

### 3 讨论

#### 3.1 胰腺癌根治术后静脉血栓栓塞症预防抗凝治疗

肿瘤合并血栓会导致患者死亡率大幅度提升,指南推荐对肿瘤住院患者进行血栓风险评估及预防性抗凝治疗<sup>[4]</sup>。胰腺癌是VTE发生风险最高的恶性肿瘤之一,其发生率是其他常见腺癌的4~7倍<sup>[5]</sup>。该患者Caprini评分<sup>[4]</sup>为7分,即血栓高危患者,且术前无活动性出血、凝血功能障碍、恶性高血压等抗凝禁忌证,应启动低分子肝素行VTE预防抗凝治疗。肿瘤患者启动药物预防血栓的最佳时机不详,应根据手术类型和时长、估计出血风险及基线VTE风险决定。考虑患者手术创面较大、出血风险较高,在术后第2天出血稳定后予以低分子肝素钙4100单位,皮下注射,每日1次预防性抗凝治疗。

#### 3.2 合并门静脉血栓的抗凝治疗

患者胰腺癌根治术后因出现门静脉、脾静脉、肠系膜静脉血栓再次行取栓术及血管吻合术,术后12 h伤口无红肿渗液,引流管引流淡红色液体,考虑无活动性出血即予以低分子肝素钙4100单位,皮下注射,

每12 h一次抗凝治疗。根据《肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防及治疗指南(2019版)》<sup>[4]</sup>推荐,肿瘤患者在诊断为静脉血栓后,无抗凝禁忌证的情况下应立即进行抗凝治疗。可用药物包括普通肝素、低分子肝素、华法林及口服Xa因子抑制剂。患者此时血栓诊断明确,取栓手术顺利,无出血等抗凝禁忌,术后早期予以治疗剂量低分子肝素防止血栓复发合理。

患者肠外抗凝3周后更换为利伐沙班15 mg,口服,每日2次抗凝治疗,当日出现上消化道大出血,抗凝药师参与会诊并与医师共同制定下一步治疗方案。详细询问病史得知患者在服用利伐沙班之前已出现消化道出血表现,考虑出血原因与更换药物无关。利伐沙班治疗VTE初始剂量需给予15 mg,每日2次负荷剂量治疗21 d,对于已使用低分子肝素抗凝并已足量抗凝治疗满21 d的患者不必予以负荷剂量给药,可直接给予利伐沙班维持剂量20 mg,每日1次抗凝治疗。

#### 3.3 合并上消化道出血的抗凝治疗

吻合口溃疡是胃肠重建术后的常见并发症,上消化道出血发生率高达50%~90%<sup>[6]</sup>。患者上消化道出血后,胃镜下可见胃空肠腔内多发溃疡及血管断端搏动。患者内镜下表现为Forrest II a级,考虑再出血风险较高<sup>[7]</sup>,药师建议暂停抗凝治疗,行胃镜下止血处理,同时经胃管滴注去甲肾上腺素冰盐水辅助治疗,并予以奥美拉唑、奥曲肽等抑酸护胃治疗。患者第2天呕吐咖啡渣样物2次,约50 mL,黑便2次,约20 mL,此时生命体征平稳,血红蛋白及红细胞较前未下降,考虑来源为陈旧性出血。第3天未便黑便,呕吐清水样物2次。目前尚无明确数据及指南明确内镜止血后应何时恢复抗凝,恢复时机取决于患者停药期间发生血栓栓塞事件的风险。临床药师再次回顾病史后发现患者血栓清除及血管重建术后脾静脉开通但肠系膜上静脉再次血栓形成,D-二聚体波动性升高,提示仍有血栓进展风险。若患者肠系膜上静脉血栓继续进展可能导致肠淤血、坏死,严重腹腔感染,预后极差。一项针对全身性抗凝治疗的消化道出血患者的前瞻性队列研究发现<sup>[8]</sup>,消化道出血后重新开始抗凝与较少的血栓栓塞事件相关,且在90 d时出血复发风险无显著增加。另一项荟萃分析表明<sup>[9]</sup>,胃肠道出血中断后抗凝治疗的恢复与血栓栓塞事件和死亡率的

降低相关,而复发性胃肠道出血在统计学上无显著增加。以上研究表明,消化道出血后恢复抗凝患者的结局优于长期停止抗凝的患者。基于以上研究证据,且考虑患者目前无再出血现象,溃疡处血管断端已处理,建议皮下注射低分子肝素100单位/kg,每日2次重启抗凝。若出血复发,可用鱼精蛋白部分中和其抗凝作用控制出血。新型口服抗凝药拮抗剂可及性较差,华法林抗凝作用虽可被维生素K拮抗,但起效失慢,和患者共用药物间存在诸多药物相互作用,均暂不予以考虑,医师接受药师建议。

### 3.4 出血稳定后的长期抗凝治疗

低分子肝素抗凝治疗2周后,患者病情平稳,无出血及血栓进展表现。关于新型口服抗凝剂胃肠道大出血风险的荟萃分析显示<sup>[10]</sup>,与常规抗凝治疗相比,利伐沙班增加39%的主要胃肠道出血事件风险,而阿哌沙班可以降低35%的消化道出血事件。另一项纳入5868例使用新型口服抗凝药患者的观察性队列研究也显示<sup>[11]</sup>,与阿哌沙班相比,利伐沙班发生消化道出血的总体风险高40%~42%,主要消化道出血的风险高49%~50%。基于以上证据,考虑患者上消化道出血高危,药师建议选择消化道出血风险更低的阿哌沙班长期抗凝治疗。患者术后进行性消瘦,体质量<50 kg,但肾功能正常,根据2021年欧洲心脏病学会《急性深静脉血栓的诊断和管理》指南推荐<sup>[12]</sup>,建议予以阿哌沙班5 mg,口服,每日2次,同时继续服用质子泵抑制剂类药物护胃,门诊随访粪便隐血情况。出院2月后药师随访患者,患者无明显出血及血栓进展表现,诉月经期经血过多同时合并中度贫血,嘱患者月经期阿哌沙班减量至2.5 mg,口服,每日2次,并加强膳食营养支持治疗。

综上,常见的多种因素会影响对恶性肿瘤患者开始、继续或停止抗凝的决策,需重点关注血栓预防、合并血栓时的治疗、合并出血时的方案调整等重要抗凝治疗策略。在制定抗凝治疗策略时需结合指南及循证医学证据,评估患者的血栓及出血风险,个体化制定抗凝治疗方案。同时需关注不同抗凝药物的药理学特性、药物代谢动力学及药效学特点、出血风险的差异等为患者选择最适宜的抗凝治疗方案,使患者获益最大化。所有接受抗凝治疗的肿瘤患者都应接受

密切临床监测,包括VTE复发、出血、手术、血小板减少、合并用药影响、局部及转移性癌症进展等情况,临床应做出抗凝治疗方案的相应调整。

### 【参考文献】

- [1] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(3): 632-634.
- [2] Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis[J]. *Blood*, 2002, 100(10):3484-3488.
- [3] Monreal M, Falgú C, Valdés M, et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(9):1950-1956.
- [4] 中国临床肿瘤学会肿瘤与血栓专家共识委员会. 中国肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗专家指南(2019版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(13):653-660.
- [5] Larsen AC, Dabrowski T, Frøkjær JB, et al. Prevalence of venous thromboembolism at diagnosis of upper gastrointestinal cancer[J]. *Br J Surg*, 2014, 101(3):246-253.
- [6] 秦新裕, 刘凤林. 胃大部切除术术后吻合口溃疡的预防[J]. *中国实用外科杂志*, 2004, 24(9):532-534.
- [7] 《中华消化外科杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会. 急性非静脉曲张性上消化道出血多学科防治专家共识(2019版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(12):1094-1100.
- [8] Sengupta N, Feuerstein JD, Patwardhan VR, et al. The risks of thromboembolism vs. recurrent gastrointestinal bleeding after interruption of systemic anticoagulation in hospitalized inpatients with gastrointestinal bleeding: a prospective study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(2):328-335.
- [9] Chai-Adisaksotha C, Hillis C, Monreal M, et al. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding. A meta-analysis[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(4):819-825.
- [10] Gu ZC, Wei AH, Zhang C, et al. Risk of major gastrointestinal bleeding with new vs conventional oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(4):792-799.
- [11] Ingason AB, Hreinsson JP, Ágústsson AS, et al. Rivaroxaban is associated with higher rates of gastrointestinal bleeding than other direct oral anticoagulants: a nationwide propensity score-weighted study [J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(11): 1493-1502.
- [12] Lucia M, Walter A, Adriano A, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 7(13):zwab088.

收稿日期:2022-03-02

本文编辑:李君肇