论著

文章编号:1000-5404(2008)09-0858-03

儿童房间隔缺损封堵术后低分子肝素抗凝疗效分析

张志宏,覃 军,黄 岚,李隆贵,宋耀明,耿召华,高凌云,林春梅,陶春蓉 (第三军医大学新桥医院心血管内科,全军心血管病研究所,重庆 400037)

摘 要:目的 评价低分子肝素用于儿童房间隔缺损(atrial septal defects, ASD)封堵术后的抗凝疗效及安全性。**方法** 48例ASD患儿分为低分子肝素组(试验组)和普通肝素组(对照组),分别在术后24 h内给予皮下注射低分子肝素2次或持续静脉滴注普通肝素。检测术后24 h和48 h活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)和凝血酶原片段(prothrombin fragment 1+2, F1+2)水平,并于术后第1、3个月复查经胸超声(transthoracic echocardiograph, TTE)。**结果** 共有43例(试验组22例,对照组21例)完成3个月随访,均无封堵器血栓形成或严重出血并发症。术前两组APTT和F1+2水平无显著性差异($P>0.05$),与术前相比,术后试验组APTT无显著延长($P>0.05$),对照组术后24 h APTT显著延长($P<0.01$),术后48 h恢复术前水平($P>0.05$)。术后两组F1+2水平与术前比较均显著升高($P<0.01$),但两组间比较无显著性差异($P>0.05$)。**结论** 低分子肝素用于儿童ASD封堵术后安全、有效、简便,可以替代普通肝素。

关键词:儿童;房间隔缺损,封堵术;普通肝素,低分子肝素

中图法分类号:R619.1;R726.542;R973.2 **文献标识码:**A

Low molecular weight heparin for children after transcatheter closure of atrial septal defects: efficacy and safety

ZHANG Zhi-hong, QIN Jun, HUANG Lan, LI Long-gui, SONG Yao-ming, GENG Zhao-hua, GAO Lin-yun, LIN Chun-mei, TAO Chun-rong (Cardiovascular Disease Research Center, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To observe the efficacy and safety of low molecular weight heparin (LMWH) in treatment of children after transcatheter closure of atrial septal defects (ASD). **Methods** Totally 48 children at age of (8.4±2.1) years and weight of (22.4±7.8) kg were hospitalized in our department from July 2006 to August 2007 and diagnosed as ASD with defect of 6-24 mm by transthoracic echocardiography (TTE). They were randomized into 2 groups, LMWH group and common unfractionated heparin group (heparin group). LMWH was administered to LMWH group twice through subcutaneous injection in abdominal wall after occlusion, while unfractionated heparin was given by intervenous drop infusion for 24 h after occlusion. Activated partial thromboplastin time (APTT) and prothrombin fragment 1+2 (F1+2) levels were determined before occlusion of ASD, at 24 h and 48 h after device implantation. TTE were performed 1, 3 months after occlusion of ASD. **Results** TTE follow-up had been performed in 43 cases. Neither thrombus on ASD occluders nor severe hemorrhage complications was found during the follow-up period. There was no significant difference between the 2 groups in APTT and F1+2 levels before occlusion. APTT of the heparin group was significantly prolonged at 24 h after occlusion ($P<0.01$), but returned to normal range at 48 h ($P>0.05$), however, such significant changes were not found in the LMWH group ($P>0.05$). F1+2 levels of the 2 groups were significantly increased after occlusion ($P<0.01$), and no significant differences was seen between the 2 groups. **Conclusion** LMWH is a safe, effective and convenient anticoagulant in treatment of children after transcatheter closure of ASD.

Key words: low molecular weight heparin; children; atrial septal defect; occlusion

作者简介:张志宏,男,江苏省连云港市人,硕士研究生,医师,主要从事先天性心脏病介入治疗方面的研究。电话:(023)68774601

通信作者:覃 军,电话:(023)68774601

收稿日期:2007-11-14;修回日期:2008-01-30

近年来，随着房间隔缺损（atrial septal defects，ASD）封堵术的广泛开展，术后出、凝血异常并发症已屡见不鲜[1,2]。根据我国《先天性心脏病经导管介入治疗指南》[3]（以下简称《指南》）要求，ASD 封堵术后应用普通肝素抗凝 24 h。由于普通肝素皮下注射生物利用率低，半衰期短，个体敏感性差异大，临床上为维持其有效抗凝强度常需持续静脉滴注，并监测凝血指标。低分子肝素有效克服了上述不足，其抗凝疗效和安全性已在多个领域得到肯定[4-6]，并已用于成人 ASD 封堵术后[7]，但在儿童 ASD 封堵术后的应用仍然罕见。我们在儿童 ASD 封堵术后采用低分子肝素抗凝 24 h，观察其预防血栓形成的疗效和安全性。

1　对象与方法

1.1　研究对象

选取自 2006 年 7 月至 2007 年 8 月，本科收治的学龄期继发孔型 ASD 患儿 48 例，年龄 6～12（8.4±2.1）岁，体质量 14～38（22.4±7.8）kg，均经体格检查和经胸超声心动图（transthoracic echocardiograph，TTE）检查确诊并符合《指南》[1] 要求，TTE 测 ASD 直径 6～24 mm。患儿按性别、年龄分为 2 组，即低分子肝素组（试验组）和普通肝素组（对照组），各 24 例。所有患儿于封堵术前检查排除凝血机能异常、活动性溃疡、脏器活动性出血、感染性心内膜炎，以及不能控制的高血压（收缩压 > 200 mmHg，或舒张压 > 120 mmHg）、3 个月内新发脑卒中史。两组患儿在年龄、性别、体质量、房间隔缺损大小、情况方面无显著性差异（$P>0.05$）。

1.2　介入封堵方法

介入封堵过程参照《指南》[3] 方法。选取国产 ASD 封堵器系统（北京华医圣杰科技有限公司）。采用的鞘管为 8～12 F，根据缺损残缘情况，选取较 ASD 最大直径为 2～4 mm 的 ASD 封堵伞，腰径为 12～32 mm。

1.3　封堵术后用药

观察组于鞘管拔除后即腹壁皮下注射依诺肝素（克赛注射液，杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司）1 mg/kg，间隔 12 h 后重复 1 次，共 2 次。对照组于鞘管拔除后开始持续静脉滴注肝素钠注射液（常州千红生化制药有限公司），10 IU·kg^{-1}·h^{-1}，共 24 h。两组均常规静脉滴注抗菌素 3 d 预防感染，均于 ASD 封堵术当日起口服阿司匹林肠溶片（华北制药集团）3 mg·kg^{-1}·d^{-1}，共 3～6 个月。

1.4　观察项目

术后第 1、3 个月随访 TTE，观察封堵器形态、位置、活动度、对毗邻结构影响以及有无附壁血栓形成，并观察心脏各腔室内径变化。采用美国 GE 公司 Vivid 7 多功能超声诊断仪，固定专人操作，观察切面为：胸骨旁大动脉短轴切面、胸骨旁四腔心切面、胸骨旁双流入道切面、剑突下双心房切面、剑突下近似五腔心切面和剑突下上、下腔静脉长轴切面。封堵器血栓形成的定义为封堵器表面新出现的非平面性回声异常结构[2]。抗凝导致的出血严重程度的判定参考标准[8]：轻度出血为皮肤、黏膜淤斑（穿刺或注射部位少量淤斑不作为并发症），或肉眼及显微镜下血尿或小量咯血、呕血等；重度出血为大量咯血或消化道大出血，腹膜后出血等引起失血性低血压或休克，需要输血者。

术后 24、48 h 各抽取肘前静脉血 5.4 ml，弃去前 2 ml。检测活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT），采用美国 IL 公司 ACL-Advance 全自动血凝分析仪及配套试剂。酶联免疫吸附法检测凝血酶原片段（prothrombin fragment 1+2，F1+2）水平，试剂盒购自上海天呈生物科技有限公司，酶标仪为美国保特公司 EXL-800 型，严格按说明书操作。

1.5　统计学分析

数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用 SPSS 10.0 统计软件，封堵术前后的比较采用随机区组设计方差分析及双侧检验，两组间比较采用配对 t 检验。

2　结果

共有 43 例（观察组 22 例，对照组 21 例）完成 3 个月随访。2 组术后即刻 TTE 显示全部 ASD 封堵完全，封堵器形态位置良好，未对毗邻解剖结构产生影响。对照组 1 例患儿术中出现一过性二度Ⅰ型房室传导阻滞，经调整操作后房室传导阻滞消失。术后第 1、3 个月复查 TTE，封堵器形态、位置良好，封堵器表面及临近心房内均未探查到血栓样结构。右心房、右心室内径均有改善或缩小至正常。两组均未出现严重出血并发症。

术前两组 APTT 和 F1+2 水平无显著差异（$P>0.05$）。与术前相比，术后试验组 APTT 无显著延长（$P>0.05$）。对照组术后 24 h APTT 显著延长（$P<0.01$），但有 4 例未达到术前 1.5 倍以上，术后 48 h 恢复术前水平（$P>0.05$）；术后两组 F1+2 水平与术前比较均显著升高（$P<0.01$），但两组间比较无显著差异（$P>0.05$）。两组均未出现严重出血并发症。见表 1。

表 1　ASD 封堵术前、后 APTT、F1+2 的变化（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	APTT(s)			F1+2(nmol/L)		
		术前	术后 24 h	术后 48 h	术前	术后 24 h	术后 48 h
试验组	22	29.5±4.6	30.2±4.9	30.4±3.3	0.67±0.11	0.82±0.10[a]	0.80±0.09[a]
对照组	21	30.3±4.5	59.6±2.4[ab]	28.9±3.0	0.69±0.12	0.83±0.11[a]	0.81±0.09[a]

a：$P<0.01$，与术前比较；b：$P<0.01$，与试验组比较

3　讨论

普通肝素是 ASD 封堵术后预防封堵器血栓形成/血栓栓塞并发症的重要药物。临床上使用的普通肝素相对分子质量变异性大，仅有约 1/3 的分子含有与抗凝活性有关的戊糖成分，且机体清除率高[9]。因此，普通肝素抗凝有许多局限性，表现为皮下注射生物利用度差、个体反应差异性较大和血药浓度半衰期短。为维持普通肝素有效的抗凝强度，临床须持续静脉滴注给药，并要监测抗凝强度，如每 4～6 小时检测

APTT,使之延长至术前的1.5~2.5倍。持续静脉滴注普通肝素既不简便,又使患者卧床时间延长。另外,肝素还可引起血小板减少症,常发生在初次使用普通肝素后1~3 d[10]。

低分子肝素为普通肝素酶解后的片段,平均相对分子质量为4 000~6 500,其抗因子Ⅹa的作用是肝素的2~4倍,但抗凝血酶(因子Ⅱa)的作用弱于后者。由于1个分子的因子Ⅹa可以激活产生数十个分子的凝血酶,从理论上讲,低分子肝素预防血栓形成的总效应优于普通肝素。低分子肝素皮下注射吸收率高,半衰期长,1 d皮下注射2次即可长久维持稳定的抗凝强度,较持续静脉滴注普通肝素使用方便,对患者术后活动限制少,且通常无需监测抗凝强度。此外,低分子肝素的抗原性低,其诱发血小板减少症的风险也远低于普通肝素。目前皮下注射低分子肝素已有逐渐取代持续静脉滴注普通肝素,越来越广泛地应用于动、静脉血栓形成的预防和治疗的趋势。

低分子肝素用于预防及治疗儿童血栓相关性疾病的研究也已取得重要进展。研究表明,儿童给予皮下注射依诺肝素2次/d同样可以达到成人的抗Ⅹa目标值[11]。REVIVE试验[12]也探索了瑞肝素用于儿童深静脉血栓的可行性。

我们通过对儿童ASD封堵术后随访发现,皮下注射低分子肝素与静脉滴注普通肝素均未发生封堵器血栓形成或严重出血并发症。凝血机能检测显示静脉滴注普通肝素的患者有近1/5未达到目标APTT值,而皮下注射低分子肝素患者的APTT则不显著延长,但直接反映凝血酶生成的F1+2水平两组变化趋势和程度则均一致,这提示儿童ASD封堵术后皮下注射低分子肝素给药2次与持续静脉滴注普通肝素24 h同样安全、有效,且前者更具有应用简便、无需监测抗凝强度的优点。不过,需要指出的是低分子肝素在过分肥胖、极低体质量或合并严重肾功能不全等特殊人群中药物代谢动力学特点仍不十分清楚,对这类人群按体质量计算剂量可能并不可靠;其次,国内供应的依诺肝素仅有3种规格,即20、40 mg和60 mg,制剂规格的限制使得按体质量调整剂量不易准确定量;最后,低分子肝素由于制作工艺不同,其抗凝活性存在较大差异,尚不能肯定所有品种的低分子肝素都能替代普通肝素用于儿童ASD封堵术后。因此,低分子肝素应用于儿童ASD封堵术后的疗效仍需更大规模、设计良好的临床试验予以验证[13]。综上所述,我们的研究初步显示低分子肝素(依诺肝素)应用于儿童ASD封堵术后预防血栓形成安全、有效、简便,无需监测凝血机能,可以替代静脉滴注普通肝素。

参考文献:

[1] 李 寰,张玉顺,吴栋梁,等. Amplatzer房间隔封堵器治疗200例的并发症[J]. 心脏杂志,2003,15(6):549-551.

[2] Acar P, Aggoun Y, Abdel-Massih T. Images in cardiology: Thrombus after transcatheter closure of ASD with an Amplatzer septal occluder assessed by three dimensional echocardiographic reconstruction [J]. Heart, 2002, 88(1):52.

[3] 中华儿科杂志编辑委员会,中华医学杂志英文版编辑委员会. 先天性心脏病经导管介入治疗指南[J]. 中华儿科杂志,2004,42(3):234-239.

[4] Haas S, Breyer H G, Bacher H P, *et al*. Prevention of major venous thromboembolism following total hip or knee replacement: a randomized comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin (ECHOS Trial) [J]. Int Angiol, 2006, 25(4):335-342.

[5] Poyrazoglu O K, Dogukan A, Yalniz M, *et al*. Acute effect of standard heparin versus low molecular weight heparin on oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients[J]. Ren Fail, 2006, 28(8):723-727.

[6] Renda G, Di-Pillo R, D'Alleva A, *et al*. Surgical bleeding after preoperative unfractionated heparin and low molecular weight heparin for coronary bypass surgery[J]. Haematologica, 2007, 92(3):366-373.

[7] Rodes-Cabau J, Palacios A, Palacio C, *et al*. Assessment of the markers of platelet and coagulation activation following transcatheter closure of atrial septal defects[J]. Int J Cardiol, 2005, 98(1):107-112.

[8] 中华心血管病杂志编委会. 急性心肌梗塞溶栓疗法参考方案(1996年7月修订)[J]. 中华心血管病杂志,1996,24(5):328-329.

[9] Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [J]. Chest, 2004, 126(3 Suppl):188S-203S.

[10] Chong B H. Heparin-induced thrombocytopenia[J]. Br J Haematol, 1995, 89(3):431-439.

[11] Punzalen R C, Hillery C A, Montgomery R R, *et al*. Low-molecular-weight heparin in thrombotic disease in children and adolescents[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2000, 22(2):137-142.

[12] Massicotte P, Julian J A, Gent M, *et al*. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin compared to heparin and coumadin for the treatment of venous thromboembolic events in children: the REVIVE trial[J]. Thromb Res, 2003, 109(2-3):85-92.

[13] 潘征夏,杨杰先,吴 春,等. 5kg以下婴儿大型室间隔缺损合并肺动脉高压的外科治疗[J]. 重庆医科大学学报,2007,32(2):205-207

(编辑 龙 亮)