

静脉血栓栓塞症在烧伤患者中的预防

毛宇¹, 熊梓汀², 张振宇³, 王茹^{3*}

(1. 四川省医学科学院·四川省人民医院, 四川 成都, 610000; 2. 成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都, 610000; 3. 四川大学华西医院美容整形烧伤科, 四川 成都, 610000)

摘要: 静脉血栓发生的三大因素有血液的高凝状态、血管内皮的损伤和静脉血流的瘀滞。严重烧伤患者可能同时具备这三大因素, 是发生静脉血栓的高危人群。静脉血栓栓塞症是住院患者可预防的、常见的致死性并发症。对于烧伤患者, 及时有效的评估和监测, 尽量避免长时间深静脉置管, 鼓励卧床患者早期肢体活动和锻炼, 并且预防性用药, 是预防 VTE 的有效手段。

关键词: 静脉血栓栓塞症(VTE); 下肢深静脉血栓(DVT); 烧伤

中图分类号: R644; R654.3

文献标志码: A

文章编号: 2096-1413(2018)31-0192-03

Prevention of venous thrombus embolism in burn patients

MAO Yu¹, XIONG Zi-ting², ZHANG Zhen-yu³, WANG Ru^{3*}

(1. Sichuan Academy of Medical Science·Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610000; 2. School of Medicine and Life Science, Chengdu University of TCM, Chengdu 610000; 3. Cosmetic Surgery Burn Department, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, China)

ABSTRACT: The three major causes of venous thrombosis are hypercoagulability of the blood, damage to the vascular endothelium and stasis of venous blood flow. Severe burn patients may have these three factors at the same time, which are the high-risk to get venous thrombosis. Venous thrombus embolism is a preventable and fatal complication in hospitalized patients. For burn patients, the effective managements of preventing VTE include effective evaluating and monitoring timely, trying to avoid long-term deep venous catheterization, encouraging early limb exercise in bedridden patients and preventive medication.

KEYWORDS: venous thrombus embolism (VTE); deep vein thrombosis (DVT); burn

静脉血栓是住院患者可预防的、常见的致死性并发症。影响其发生的主要因素包括血液的高凝状态、血管内皮的损伤和静脉血流的瘀滞。对于严重的烧伤患者, 这三大因素可能同时具备, 因此是发生静脉血栓的高危人群。目前, 针对骨科、内科等科室的静脉血栓的防治研究较多, 但针对烧伤患者却缺乏足够的重视。本文将对静脉血栓在烧伤患者中的发生机制、诊断、监测指标和预防进行探讨, 旨在提高对严重烧伤后静脉血栓预防的认识, 从而减少严重不良事件发生, 提高治愈率。

1 发生机制

大面积烧伤后创面渗出多, 致血液浓缩, 粘滞度增加; 创伤后的应激反应对血管内皮细胞的影响, 释放出各类细胞因子等; 由于组织损伤和应激反应, 组织凝血活酶释放入血, 激活凝血因子, 使血液呈高凝状态, 由于凝血因子的大量消耗, 在创伤数小时后血液转为低凝, 且由于血管内皮细胞释放纤维蛋白溶解酶原激活物, 激活纤维蛋白溶解系统, 因此严重烧伤患者均有凝血、纤溶功能紊乱^[1-2], 导致微血栓的形成^[3-4]; 另外, 严重烧伤患者常需使用翻身床、长期卧床、包扎等致血流缓慢, 深静脉置管、静脉输液输血、手术等创伤性操作, 使得血管内皮损伤加剧, 导致静脉血栓栓塞症(venous thrombus embolism, VTE)的风险逐层增加^[5]。

2 诊断与监测指标

2.1 诊断

患者有局部疼痛、肿胀的表现, 下肢直腿伸踝试验(Homan征)和压迫腓肠试验(Neuhof征)为阳性, 在病情允许的情况下下行彩色多普勒超声等影像学检查, 则可诊断为VTE。对于下肢烧伤患者来说, 需注意观察双下肢的变化, 若发现下肢肿胀异常、双侧周径不对称、渗出增多、新移植的皮片苍白、肉芽组织色白等, 需警惕下肢深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)的发生^[6]。

2.2 监测指标

烧伤患者发生静脉血栓的可能危险因素有年龄、烧伤深度和面积、致伤部位、输血、静脉置管、植皮手术、创面感染、卧床时间等^[5-6]。除了使用常规的VTE评估、下肢静脉彩超外, 还可以监测凝血功能的变化, 如血小板、纤维蛋白原、D-二聚体等。

2.2.1 D-二聚体。现有的众多研究中均使用了D-二聚体作为监测静脉血栓形成的一个重要指标。在有血栓形成的疾病时, D-二聚体水平常升高, 其对静脉血栓形成有高度敏感性。有研究显示, D-二聚体对DVT的预测敏感度达92%以上^[7-8]。高凤英等^[9]的研究也显示, D-二聚体检测敏感度达到96.2%(25/26), 采用Logistic逐步回归分析也提示D-二聚体检测值

DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201831086

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(No.81501673)。

作者简介: 毛宇(1984-), 男, 汉族, 四川广安人, 主治医师, 硕士。

* 通讯作者: 王茹, E-mail:417202176@qq.com.

超标者发生 DVT 的风险是未超标者的 3.142 倍 (95%置信区间为 1.922~8.062, $P=0.019$), 表明 D-二聚体检测值超标与 DVT 关联紧密。

但是, 也有学者持反对意见。在一项纳入 100 名烧伤患者的随机对照研究中, 作者认为 D-二聚体不是一种有效的筛选指标^[9]。此研究结果显示, 大多数下肢烧伤患者会出现类似 DVT 的症状和体征 (疼痛、肿胀、发红、皮温升高、Homans 和 Moses 的阳性标志)。但只有 4/100 名患者在多普勒超声筛查时发现 DVT, 且其 D-二聚体呈阳性。因此, D-二聚体测定的特异性仅为 20%, 阳性预测值为 5%。故而其结论为, 绝对 D-二聚体值与烧伤程度无关, 它不是一种有用的烧伤 DVT 筛查工具, 与普通创伤和医疗患者接受的价值相反。故而 D-二聚体能否作为监测静脉血栓形成的一个有效筛选指标, 仍待商榷。

2.2.2 其他。除了 D-二聚体以外, 还可以考虑使用其它监测指标。常见的有血小板含量、纤维蛋白原等。叶春江等^[10]回顾了 86 例特重烧伤患者伤后血小板计数 (platelet count, PLT) 的变化, 以探讨深静脉血栓的预防办法。结果发现, 特重烧伤后患者 PLT 经短暂时间下降 (伤后 4 d) 后增高 [伤后 7 d 正常, 伤后 14 d 达到高峰, 伤后 14、21 d 均明显大于对照组 ($P<0.01$)], 持续时间较长, 血液粘滞度增加, 增加了深静脉血栓形成的风险。邓建文^[11]以性别、年龄、烧伤程度、红细胞比容、血小板含量、纤维蛋白原、D-二聚体水平为自变量, 以深静脉血栓为终点事件, 通过基线年龄调整后, Logistic 分析结果显示, 血小板含量、纤维蛋白原、D-二聚体水平为烧伤患者深静脉血栓形成的独立危险因素。单一的监测指标可能会受到其他干扰因素的影响, 因此, 在进行 VTE 的风险评估的基础上, 通过共同监测几种指标, 然后综合分析, 则能更好的评估发生 VTE 的风险。

3 预防

预防措施包括药物预防和机械性预防。前者常用的药物有低分子肝素、普通肝素和 Xa 因子抑制剂等。后者则包括足底静脉泵、分级加压弹力袜和间歇充气压缩泵等, 但因创面的存在, 其使用常受到限制。

3.1 低分子肝素和普通肝素

烧伤 VTE 预防是一个有争议的问题, 因为烧伤科医生对 VTE 的患病率、肺栓塞发生率、预防 VTE 的适应证、低分子肝素的剂量和持续时间以及与 DVT 和低分子肝素有关的并发症都缺乏足够的认识。目前也缺少相关的多中心研究来提供足够的证据。一项在参加 2012 年印度国家烧伤研究会议的医师中关于对深静脉血栓形成预防的调查显示, 68.2% 的受访医师会实施某种形式的 DVT 预防^[12]。根据烧伤面积是否超过 50%, 将受访者分为两组。烧伤面积大于 50% 的组别中, 因出现使用低分子肝素的相关并发症的概率更高 ($P=0.003$)。但两组之间 DVT 相关的发生率或其并发症或推荐 DVT 预防方面没有显著差异。绝大多数医生会常规在成人中实施 DVT 预防, 并考虑多种标准, 如烧伤百分比、年龄、下肢受累程度、烧伤程度以及低分子肝素相关并发症。然而, 关于低分子肝素的剂量和持续时间没有共识。

目前常用的 VTE 预防药物为低分子肝素。有研究表明, 皮下注射低分子肝素钙, 可以很好地改善烧伤后的高凝状态, 有效预防烧伤植皮患者^[13-14]和烧伤后 VTE 高危人群^[15]深静脉血栓形成。在电烧伤的 Wistar 大鼠模型中, 低分子肝素的干预可以改善创面的血管损伤和炎症反应, 降低损伤肢体血管的血栓形成率^[16]。在前述提及的那项纳入 100 名烧伤患者的随机对照研究中, 作者使用了低分子肝素 (0.5 mg/kg, 2 次/d, 最多 60 mg/d) 来预防 VTE 的形成^[17]。结果显示, 多普勒超声检查发现对照组 50 例患者中有 4 例 (8%) 发生 DVT, 而预防组中没有任何患者检测到 DVT (0%) ($P=0.021$)。只有 1 名低分子肝素预防患者出现轻度鼻出血, 自行缓解。由于发生 DVT 的风险中等 (8%), 并发症发生率仅为 2%, 所以作者推荐常规使用低分子肝素来预防 VTE。另外, BUSCHE 等^[18]在涵盖了德国、澳大利亚、瑞士的 21 个烧伤治疗中心、1 611 例患者的研究中发现, 使用低分子肝素预防性抗凝的烧伤中心, DVT (0.9%) 和肝素诱导的血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) (0.2%) 的发生率相较未使用预防性抗凝的中心更低 ($P<0.05$)。

除了低分子肝素, 也有使用普通肝素来预防烧伤患者 VTE 的。大部分研究皆显示, 低分子肝素预防烧伤患者 VTE 作用优于普通肝素。在一项纳入 1 111 例患者的回顾性队列研究^[19]中, 其中 600 例接受肝素治疗, 511 例接受依诺肝素治疗; 5 例患者 (0.45%) 出现症状性静脉血栓栓塞事件, 且都发生在肝素组 ($P=0.07$)。可能因为肝素组的患者年龄较大, TBSA 烧伤较大, 住院时间较长, 静脉血栓栓塞的危险因素数量也较多。此研究未发现肝素诱导的血小板减少症的发生率。上述 BUSCHE 等^[18]多中心研究也发现, 使用普通肝素抗凝的烧伤中心 HIT (2.7%) 和 DVT (3.8%) 的发生率较高, 而使用低分子肝素预防性抗凝的烧伤中心 DVT 和 HIT 的发生率 0.9% 和 0.2%。

3.2 中药制剂

使用中药制剂预防 VTE 的研究也比较多, 多为和低分子肝素联用的, 也有一定的预防作用。低分子肝素钙联合丹参注射液治疗烧伤 SIRS 后血液高凝状态 (纤维蛋白原、血 D-二聚体) 及预防深静脉血栓形成具有一定的效果^[20]。疏血通联合低分子肝素钙抗凝在特重度烧伤救治中可显著改善患者的凝血异常, 有效预防静脉血栓栓塞的发生^[21]。

烧伤患者, 特别是严重烧伤的患者, 是发生 VTE 的高危人群。VTE 是可预防的, 这就要求医生重视 VTE 的预防。对于烧伤患者, 及时有效的评估和监测, 尽量避免长时间深静脉置管, 鼓励卧床患者早期肢体活动和锻炼, 预防性用药, 是预防 VTE 的有效手段。

参考文献:

- [1] 王爽, 刘光晶, 李小兵. 烧伤后机体血液高凝状态的监测及其临床意义[J]. 医学综述, 2015, 21(2): 284-285.
- [2] PARK MS, OWEN BA, BALLINGER BA, et al. Quantification of hypercoagulable state after blunt trauma: microparticle and thrombin generation are increased relative to injury severity, while standard markers are not[J]. Surgery, 2012, 151(6): 831-836.

(下转第 196 页)

普遍应用的铋剂,减少铋剂的毒副作用,对铋剂在以后的临床应用中产生重要的意义^[9]。

康复新液具有促进炎症局部的血液循环、促进血管新生、促进肉芽组织生长、加速坏死组织脱落、迅速修复溃疡创面、增加细胞保护因子的水平等作用,能够有效抑制胃酸分泌,增加胃黏膜黏液分泌和血流量,促进损伤胃黏膜的修复,康复新液联合铋盐类药物治疗胃肠疾病在临床上取得良好的效果,且其药物成分安全,值得临床推广应用^[20-22]。

目前,根据临床上的大量研究表明,胶体酒石酸铋在治疗慢性胃炎、溃疡性结肠炎、肠易激综合征、消化性溃疡、慢性胃炎等疾病及抗Hp感染等方面均具有较好的疗效,其物理性质稳定,且用药安全,不良反应发生率低,值得在临床上推广使用。

参考文献:

- [1] 于学敏,冯辉,杨慧荣,等.铋盐类药物的研发及在Hp根除治疗中的应用[J].中国药事,2012,26(4):394-403.
- [2] 房殿春.专家述评:消化系统疾病研究进展[J].第三军医大学学报,2009,31(1):6-9.
- [3] 李维华,刘晓林,田雅玲.奥美拉唑和枸橼酸铋钾治疗消化性溃疡患者的临床疗效观察[J].检验医学与临床,2012,9(17):2162-2163.
- [4] 范静.胶体果胶铋不同剂型用于Hp阳性消化性溃疡中的比较[J].药物与临床,2015,15(82):88-89.
- [5] 陈寿坡.胶体铋剂对胃黏膜的保护作用[C]//中国中西医结合学会第十二次全国消化系统疾病学术研讨会论文汇编,2000.
- [6] 刘芳勋,张晶,张华,等.铋剂在幽门螺杆菌根除中的不良反应及预防[J].临床药物治疗杂志,2014,12(5):59-62.
- [7] 王玉磊,刘星宇,聂燕,等.对铋剂在临床应用利弊的思考[J].中华内科杂志,2012,51(12):932-934.
- [8] 李蔚,马嘉,张妍,等.复方枸橼酸铋钾片药效学实验研究[J].第二军医大学学报,2011,32(8):893-897.
- [9] 杨秀疆,陈士葆.胶态次枸橼酸铋的不良反应[J].新药与临床,1992,11(3):178-180.
- [10] 于学敏,王振南,李鸿茂,等.治疗胃肠疾病新药比特诺尔[J].中国新药杂志,1996,5(1):42-45.
- [11] 秦海春,龙毓灵,范红,等.胶体酒石酸铋剂治疗肠易激综合征62例体会[J].云南医药,1998,19(4):265-266.
- [12] 汪启斌,向玲,梨朝良,等.胶体酒石酸铋联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎疗效评价[J].山西医药杂志,2016,45(19):2286-2287.
- [13] 秦海春,范红,陈艳敏,等.胶体酒石酸铋与双歧杆菌、西沙比利治疗功能性结肠疾病的比较[J].中国新药与临床杂志,2000,19(2):119-121.
- [14] 郭学民,周志坚.比特诺尔与多虑平治疗肠易激综合征(腹泻型)临床观察[J].中国医师杂志,2003,5(9):1277.
- [15] 李学林,夏夕霞.比特诺尔治疗溃疡性结肠炎22例疗效观察[J].包头医学,2000,24(2):14-15.
- [16] 金贞玉.铋剂在幽门螺杆菌治疗中的合理应用[J].中国实用医药,2011,6(25):63-64.
- [17] 曾艳,梁浩.铋剂毒性的动物实验研究[D].北京:中国人民解放军医学院,2015.
- [18] 何小建,王雯,张志坚,等.混合疗法与含铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌感染的疗效观察[J].胃肠病学,2017,22(3):168-171.
- [19] 朱洋,仰榴青.猴头菇多糖及其新型铋剂的制备、表征及生物活性研究[D].镇江:江苏大学,2014.
- [20] 王林萍.康复新液联合抗Hp药物治疗胃溃疡的疗效评价[J].中国现代医生,2015,53(24):99-104.
- [21] 王彬彬.康复新液联合抗HP药物治疗胃溃疡的疗效评价[J].中国医药指南,2015,53(7):212.
- [22] 梁丽娟,聂爱英,雷超,等.盐酸小檗碱、阿莫西林、兰索拉唑、铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌283例的临床研究[J].中华消化杂志,2017,37(3):167-171.

(上接第193页)

- [3] 张庆富.烧伤后微血管功能变化及其体液调节[J].中华损伤与修复杂志:电子版,2011,6(2):174-182.
- [4] 张红兵.严重烧伤防治深静脉血栓的研究进展(综述)[J].中国城乡企业卫生,2014,29(1):14-16.
- [5] 高凤英,习耀锋,郑明霞,等.烧伤患者深静脉血栓发生情况及其影响因素[J].中华烧伤杂志,2016,32(3):176-180.
- [6] 雷雨,刘宁,彭静.烧伤患者血栓易发因素的研究[J].中国现代医学杂志,2018,28(7):84-87.
- [7] 周奕,杨京华,刘双.622例急性肺栓塞患者的临床特点分析[J].心肺血管病杂志,2014,33(6):820-824.
- [8] 彭丁,习昕,刘双.D-二聚体检测在静脉血栓栓塞症诊断中的应用的新进展[J].心肺血管病杂志,2015,34(5):422-424.
- [9] AHUJA RB,BANSAL P,PRADHAN GS,et al.An analysis of deep vein thrombosis in burn patients (Part 1): comparison of D-dimer and Doppler ultrasound as screening tools[J].Burns,2016,42(8):1686-1692.
- [10] 叶春江,张元海,刘利平,等.86例特重烧伤患者血小板计数变化和深静脉血栓的预防[J].中国现代医生,2012,50(23):20-22.
- [11] 邓建文.凝血功能检测对烧伤患者下肢静脉血栓的预测价值[J].中国烧伤创疡杂志,2017,29(2):92-95.
- [12] SHIROL SS,KODAGANUR S,RAO M,et al.The conundrum of deep vein thrombosis prophylaxis in burns in India and review of literature[J].Indian J Plast Surg,2017,50(3):288-294.
- [13] 范宝玉,王娟,赵海磊.皮下注射低分子肝素钙对烧伤植皮后深静脉血栓形成、创面愈合及感染率的影响[J].感染、炎症、修复,2017,18(3):141-144.
- [14] 黄晓东,许特.皮下注射低分子肝素钙预防烧伤植皮后深静脉血栓形成的效果评价[J].中国当代医药,2015,22(18):88-90.
- [15] 李彩虹,刘红娟.低分子肝素钙在预防烧伤患者静脉血栓栓塞症高危人群中的临床应用[J].中国实用医药,2017,12(15):108-110.
- [16] 蒋南红,谢卫国,王晖,等.低分子量肝素对电烧伤大鼠血管损伤与炎症反应的影响[J].中华烧伤杂志,2014,30(2):128-133.
- [17] AHUJA RB,BANSAL P,PRADHAN GS,et al.An analysis of deep vein thrombosis in burn patients (part II): a randomized and controlled study of thrombo-prophylaxis with low molecular weight heparin[J].Burns,2016,42(8):1693-1698.
- [18] BUSCHE MN,HEROLD C,KRAMER R,et al.Evaluation of prophylactic anticoagulation, deep venous thrombosis, and heparin-induced thrombocytopenia in 21 burn centers in Germany, Austria, and Switzerland[J].Ann Plast Surg,2011,67(1):17-24.
- [19] BUSHWITZ J,LECLAIRE A,HE J,et al.Clinically significant venous thromboembolic complications in burn patients receiving unfractionated heparin or enoxaparin as prophylaxis[J].Burn Care Res,2011,32(6):578-582.
- [20] 唐虹,施耘,阮建春.低分子肝素钙联合丹参注射液治疗对烧伤感染后深静脉血栓形成的预防作用研究[J].重庆医学,2016,45(29):4134-4136.
- [21] 傅勇,王宁宁,李家光,等.疏通血联合低分子肝素钙抗凝在特重度烧伤救治中的疗效观察[J].滨州医学院学报,2017,40(3):189-191.