

# 高龄肺癌患者颅脑创伤后脑出血合并下肢深静脉血栓抗凝药物治疗一例

陈玥 邹明明 戴书玥 刘磊

【关键词】 脑损伤, 创伤性; 脑出血; 静脉血栓形成; 肺肿瘤; 病例报告

【Key words】 Brain injuries, traumatic; Cerebral hemorrhage; Venous thrombosis; Lung neoplasms; Case reports

## Anticoagulant drug therapy in an elderly lung cancer patient with cerebral hemorrhage and deep vein thrombosis after traumatic brain injury: one case report

CHEN Yue<sup>1</sup>, ZOU Ming-ming<sup>2</sup>, DAI Shu-yue<sup>3</sup>, LIU Lei<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, The First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

<sup>3</sup>School of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

<sup>4</sup>Department of Neurosurgery, Aviation General Hospital, Beijing 100012, China

CHEN Yue and ZOU Ming-ming contributed equally to the article

Corresponding author: LIU Lei (Email: liulei301@126.com)

This study was supported by Clinical Pharmacy Research Project of Beijing Pharmaceutical Society (No. LCYX-2022-07).

Conflicts of interest: none declared

患者 男性, 92 岁, 主因颅脑创伤 8 小时, 于 2021 年 1 月 11 日收入解放军总医院第一医学中心。患者入院当日约 10:00 在家中摔倒, 伤及头部, 摔倒前无头晕、头痛、胸闷、憋气, 摔倒后出现右侧肢体无力、头晕、头痛, 无意识障碍, 急诊至解放军总医院第一医学中心, 头部 CT 显示左侧额叶出血(图 1), 以“颅脑创伤; 脑出血”收入院。既往有高血压病史 10 年余, 长期规律服用硝苯地平 20 mg/d 和缬沙坦 80 mg/d, 血压控制在 140/70 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa); 房颤病史 10 年余, 规律服用盐酸胺碘酮 200 mg/d, 目前平稳; 肺癌伴全身多发转移病史 1 年余, 规律服用盐酸埃克替尼 125 mg/次(3 次/d), 1 年后改为甲磺酸奥希替尼 80 mg/d; 67 年前曾患肺结

核, 自述治疗后好转。

诊断与治疗过程 体格检查: 体温 37.1 °C, 心率 106 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 140/75 mm Hg, 心律齐, 双肺呼吸音粗, 腹部柔软, 肠鸣音弱, 全身皮下出血性紫癜。神经系统查体: 神志清楚, 语言欠流利, 定向力、理解力、判断力、计算力、记忆力减退; 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 2.50 mm, 对光反射灵敏, 各向眼动充分, 双侧鼻唇沟对称; 四肢肌容积均正常, 左侧肢体肌力 5 级、右侧为 1 级, 四肢肌张力 1 级; 右侧肢体痛温触觉和深感觉减退、左侧感觉系统正常, 共济运动检查不配合; 四肢腱反射正常, 右侧 Babinski 征阳性, 脑膜刺激征阴性。实验室检查: 血小板计数  $55 \times 10^9/L$  [(100 ~ 300)  $\times 10^9/L$ ], 血浆 D-二聚体 8.33  $\mu g/ml$  (0 ~ 0.50  $\mu g/ml$ ), 其余指标均于正常值范围。入院当日患者精神状态较差, 病情较重, 因高龄致脑萎缩使颅内存在代偿空间, 加之头部 CT 显示血肿量较小, 颅内压尚可, 未行手术治疗, 转入神经外科重症监护病房(NICU), 静脉滴注甘油果糖氯化钠注射液 250 ml 脱水降低颅内压、尖吻蝮蛇血凝酶 2 U 止血、兰索拉唑 40 mg 抑制胃酸, 全身皮下出血性紫癜考虑为甲磺酸奥希替尼药物反应, 予以停药。入院第 2 天(1 月 12 日)患者出现

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2023.10.007

基金项目: 北京药学会临床药学研究项目(项目编号: LCYX-2022-07)

作者单位: 100029 北京, 中日友好医院药学部(陈玥); 100853 北京, 解放军总医院第一医学中心神经外科医学部(邹明明); 300070 天津医科大学药学院(戴书玥); 100012 北京, 航空总医院神经外科(刘磊)

陈玥与邹明明对本文有同等贡献

通讯作者: 刘磊, Email: liulei301@126.com



图1 入院时头部横断面CT显示左侧额叶近中线处不规则高密度影(箭头所示),周围可见水肿 图2 入院第10天头部横断面CT显示左侧额叶血肿吸收、密度降低、边缘模糊(箭头所示),周围水肿减轻

**Figure 1** Head axial CT at admission showed irregular hyperdensity in the mesial line of left frontal lobe (arrow indicates) with peripheral edema. **Figure 2** Head axial CT at 10th day of admission showed left frontal hematoma absorption, reduced density, blurred edges (arrow indicates) with peripheral edema reduced.

右下肢肿胀,血栓弹力图(TEG)显示凝血反应时间R值为7.10 min(5~10 min)、血液凝固时间K值为4.10 min(1~3 min),凝固角Angle角46.30°(53°~72°)、最大振幅Ma值40.60 mm(50~70 mm),提示凝血因子功能尚可,纤维蛋白原、血小板功能低下,机体呈低凝状态,出血风险增加;下肢血管超声显示右侧腓静脉血栓形成,予以右下肢抬高、制动处理。患者既往长期服用利伐沙班(5 mg/d)预防肿瘤相关静脉血栓栓塞(VTE),此次创伤性脑出血合并右下肢深静脉血栓(DVT),继续予利伐沙班5 mg/d(1月12~18日)。入院第4天(1月14日)白细胞计数、红细胞计数和血小板计数减少,考虑抗肿瘤治疗致凝血功能异常,静脉注射重组人粒细胞刺激因子150 μg/d(1月14~16日和19日)和重组人血小板生成素15 000 U/d(1月14~20日),每日监测血常规,治疗6天白细胞计数、红细胞计数和血小板计数升高后停药。入院第9天(1月19日)床旁超声显示右股总静脉中下段、股浅静脉、腓静脉、胫前静脉、胫后静脉及肌间静脉血栓形成,右下肢皮下水肿,遂加强抗凝治疗,利伐沙班剂量增至10 mg/d(1月19~21日)。入院第10天(1月20日)复查头部CT显示血肿密度降低、范围缩小,周围水肿减退(图2);床旁超声显示右下肢深静脉血栓形成,需警惕肺栓塞,遂停用利伐沙班,皮下注射达肝素钠2500 U/次、2次/d(1月21~30日)加强抗凝治疗。入院第16天(1月26日)血栓弹力图显示R值为7 min、K值为0.90 min、Angle角76.60°、Ma值76.60 mm,提示凝血

因子功能尚可,纤维蛋白原、血小板功能亢进,机体呈高凝状态,凝血风险增加;床旁超声显示右腓静脉、胫前静脉血栓形成,较前明显好转,提示抗凝治疗有效,继续皮下注射达肝素钠2500 U/次(2次/d)。入院第19天(1月29日)患者双下肢干燥无水肿,床旁超声显示双下肢静脉血流通畅,次日停用达肝素钠。入院第23天(2月2日)复查凝血功能和血栓弹力图,提示凝血因子、纤维蛋白原、血小板功能均正常,低分子量肝素无残留。最终明确诊断为颅脑创伤;脑出血;肺恶性肿瘤伴多发转移;高血压;陈旧性肺结核。患者共住院29天,出院时神志清楚,精神尚可,生命体征平稳。遵医嘱服用盐酸坦索罗辛0.20 mg/d,迈之灵150 mg/次(2次/d),盐酸西替利嗪10 mg/d,硝苯地平30 mg/d,伊巴斯汀20 mg/d,单硝酸异山梨酯40 mg/d,利伐沙班10 mg/d,康莱特软胶囊6粒/d,百令胶囊1 g/次(3次/d)。

## 讨 论

静脉血栓栓塞是恶性肿瘤及脑出血的常见并发症,分为深静脉血栓和肺栓塞两种,已成为仅次于原发肿瘤进展的第二位死因<sup>[1]</sup>。恶性肿瘤患者静脉血栓栓塞风险是良性肿瘤患者的2~20倍,且抗凝治疗后出血风险增加,临床治疗复杂。部分脑出血患者可因颅内压急剧升高甚至脑疝形成而行血肿清除术,且术后通常转入神经外科重症监护病房,加之机械通气、镇痛镇静、约束行为以及应用脱水药等,使脑出血术后深静脉血栓风险显著增加。脑出血后静脉血栓栓塞的抗凝治疗一直处于两难境地,若不采取抗凝治疗则可能导致致死性肺栓塞;若预防性应用抗凝药则增加出血相关不良事件及其他并发症风险,具体治疗措施尚无一致性指导方案。

本文患者为肺癌伴全身多发转移,因肿瘤细胞释放的组织因子、癌性促凝物、细胞因子可直接激活凝血因子,使机体长期处于高凝状态。外科手术、药物化疗、中心静脉置管等抗肿瘤治疗可造成血管内皮损伤,导致血栓形成,增加静脉血栓栓塞风险<sup>[2]</sup>。此外,本文患者此次因脑出血入院,采取卧床治疗且右侧肢体肌力下降,导致血流减慢、血液瘀滞;应用止血药后血容量减少,血液黏稠度增加,静脉血栓栓塞风险进一步增加;入院第4~10天应用重组人血小板生成素纠正血小板计数,增加静脉血栓形成风险,上述因素共同作用导致下肢深静

脉血栓范围扩大。本文患者入院第 2 天即明确诊断为右腓静脉血栓形成,《肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019 版)》<sup>[3]</sup>指出,伴深静脉血栓的肿瘤患者若无抗凝药物禁忌证,应在明确诊断深静脉血栓后立即行抗凝治疗;对于有抗凝药物治疗禁忌证的急性近端下肢深静脉血栓或肺栓塞患者,应考虑植入下腔静脉滤器。《中国脑出血诊治指南(2019)》<sup>[4]</sup>及 2015 年《美国心脏协会(AHA)/美国卒中协会(ASA)自发性脑出血治疗指南》<sup>[5]</sup>均推荐,脑出血患者出现深静脉血栓和肺栓塞时,可采用系统性抗凝治疗或植入下腔静脉滤器,治疗方案的选择取决于出血时间、血肿稳定性、出血原因及全身情况等多重因素。下腔静脉滤器植入后,如果出血风险降低,建议常规行抗凝治疗。理论上,脑出血后 24~48 小时为抗凝治疗禁忌证,应考虑植入下腔静脉滤器,但本文患者 92 岁,全身基础情况较差,预期生存期较短,且患者家属不愿接受有创性操作,因此未植入下腔静脉滤器。此外,下腔静脉滤器无法降低肺栓塞病死率<sup>[6]</sup>。综合考虑上述因素,最终选择在谨慎评估临床获益-风险的基础上个体化予以抗凝药物,患者发生下肢深静脉血栓后考虑出血风险较高,初始治疗继续应用利伐沙班 5 mg/d,但剂量远低于推荐的 15 mg/d<sup>[7]</sup>,抗凝效果欠佳。

《静脉血栓栓塞抗栓治疗指南(第 10 版)》<sup>[8]</sup>推荐 Padua 血栓风险评估模型对脑出血患者进行静脉血栓栓塞风险评估,评分 $\geq 4$ 分为高危患者。本文患者的 Padua 评分为 9 分(活动性癌症 3 分、活动减少 3 分、近期创伤或手术 2 分、年龄 $\geq 70$ 岁 1 分),属于静脉血栓栓塞高危患者。同时,通过内科患者出血危险因素评估抗凝治疗出血风险为高风险,存在 5 项出血的高危因素,即入院前 3 个月存在出血事件、年龄 $\geq 85$ 岁、入住重症监护病房、男性、恶性肿瘤<sup>[9]</sup>。既往研究表明,脑出血早期出血范围扩大和复发风险最高,而血栓栓塞风险随病程进展不断增加<sup>[10]</sup>,约 70% 的颅内血肿扩大发生于脑出血 24 小时内,而极少发生于 24 小时后<sup>[11]</sup>。2021 年,《美国创伤外科协会(AAST)重症监护委员会专家共识》推荐<sup>[12]</sup>,除非颅内出血尚未稳定或有开颅手术指征,颅脑创伤后预防静脉血栓栓塞的抗凝治疗“时间窗”为入院后 24~72 小时。本文患者于创伤性脑出血后 24 小时内入院,综合血肿大小、部位及病因等因素认为,放弃抗凝治疗后血栓栓塞风险高于抗凝治疗后血肿扩大风险,故先予抗凝药物治疗,继续

沿用入院前抗凝治疗方案,后期因血栓进展、颅内情况稳定,增加抗凝药物剂量。SELECT-D(the Anticoagulation Therapy in Selected Cancer Patients at Risk of Recurrence of Venous Thromboembolism) 研究显示,利伐沙班相关出血事件发生率较高<sup>[13]</sup>。由于利伐沙班在 $\geq 65$ 岁老年患者中半衰期为 11~13 小时,且其拮抗剂尚未在国内上市,考虑到本文患者创伤性脑出血后最初数天出血风险较高,可能需逆转抗凝作用,故初始应用利伐沙班并非最优选择。研究显示,脑出血后 24~48 小时应用低分子量肝素或普通肝素预防下肢深静脉血栓安全、有效,且不增加出血风险<sup>[14]</sup>。本文患者初始肾功能正常,予以低分子量肝素,即便应用过量仍可予硫酸鱼精蛋白中和,可以应对潜在的出血风险。最终临床医师根据临床药师建议,将抗凝治疗方案调整为达肝素钠,由于患者高龄,选择相对低剂量给药,并通过血栓弹力图监测治疗全过程<sup>[15]</sup>。

综上所述,脑出血合并下肢深静脉血栓的治疗仍是棘手的临床问题,二者均可危及患者生命,且治疗原则存在一定的矛盾。临床对于脑出血合并下肢深静脉血栓的治疗尚未达成共识,临床治疗应遵循个体化获益-风险评估。为达到最佳治疗效果,确保药物安全性,需临床药师与临床医师密切协作,共同寻找启动抗凝治疗的最佳时机,选择出血风险相对较小的药物,在抗凝治疗全过程中动态评估出血风险。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Canonico ME, Santoro C, Avvedimento M, Giugliano G, Mandoli GE, Prastaro M, Franzone A, Piccolo R, Iardi F, Cameli M, Esposito G. Venous thromboembolism and cancer: a comprehensive review from pathophysiology to novel treatment [J]. *Biomolecules*, 2022, 12:259.
- [2] Khorana AA, Mackman N, Falanga A, Pabinger I, Noble S, Ageno W, Moik F, Lee AYY. Cancer - associated venous thromboembolism [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8:11.
- [3] Ma J, Qin SK, Wu YL, Li J, Zhu J, Ji JF, Shi YK. Guidelines for prevention and treatment of tumor - associated venous thromboembolism (2019 edition) [J]. *Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang*, 2019, 46:653-660. [马军, 秦叔逵, 吴一龙, 李进, 朱军, 季加孚, 石远凯. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019 版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46:653-660.]
- [4] Neurology Branch, Chinese Medical Association; Cerebrovascular Disease Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute intracerebral hemorrhage (2019) [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2019, 52:994-1005. [中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2019) [J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52:



- 994-1005.]
- [5] Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association, American Stroke Association[J]. Stroke, 2015, 46: 2032-2060.
- [6] Liu Y, Lu H, Bai H, Liu Q, Chen R. Effect of inferior vena cava filters on pulmonary embolism-related mortality and major complications: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2021, 9:792-800.e2.
- [7] Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, Muñoz A, Brenner B, Prata PH, Brillhante D, Antic D, Casais P, Guillermo Esposito MC, Ikezoe T, Abutalib SA, Meillon-García LA, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) Advisory Panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19[J]. Lancet Oncol, 2022, 23:e334-e347.
- [8] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report[J]. Chest, 2016, 149:315-352.
- [9] Lin XJ, Zhang JH. Research progress on bleeding risk assessment models related to prevention and treatment of venous thrombosis[J]. Zhongguo Shi Yong Wai Ke Za Zhi, 2019, 39:1111-1113.[林小娟, 张进华. 静脉血栓防治相关出血风险评估模型研究进展[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39: 1111-1113.]
- [10] Palazzini M, Dardi F, Magnani I, Guarino D, Galie' N, Manes A. Progress in the treatment of acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension/disease[J]. Eur Heart J Suppl, 2023, 25(Suppl B):B90-B94.
- [11] Demchuk AM, Dowlatshahi D, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Blas YS, Dzialowski I, Kobayashi A, Boulanger JM, Lum C, Gubitza G, Padma V, Roy J, Kase CS, Kosior J, Bhatia R, Tymchuk S, Subramaniam S, Gladstone DJ, Hill MD, Aviv RI; PREDICT/Sunnybrook ICH CTA Study Group. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study[J]. Lancet Neurol, 2012, 11:307-314.
- [12] Rappold JF, Sheppard FR, Carmichael Li SP, Cuschieri J, Ley E, Rangel E, Seshadri AJ, Michetti CP. Venous thromboembolism prophylaxis in the trauma intensive care unit: an American Association for the Surgery of Trauma Critical Care Committee Clinical Consensus Document[J]. Trauma Surg Acute Care Open, 2021, 6:e000643.
- [13] Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, Hale D, Dunn JA, Lyman GH, Hutchinson C, MacCallum P, Kakkar A, Hobbs FDR, Petrou S, Dale J, Poole CJ, Maraveyas A, Levine M. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D)[J]. J Clin Oncol, 2018, 36:2017-2023.
- [14] Reed-Guy L, Desai AS, Phillips RE, Croteau D, Albright K, O'Neill M, Brem S, O'Rourke DM, Amankulor NM, Bagley SJ. Risk of intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants vs low molecular weight heparin in glioblastoma: a retrospective cohort study[J]. Neuro Oncol, 2022, 24:2172-2179.
- [15] Breeding E, Trainor M, Kabir I, Martyak M. Utility of thromboelastography in detecting NOAC-related coagulopathy in traumatic brain injury[J]. J Surg Res, 2023, 283:423-427.  
(收稿日期:2023-06-25)  
(本文编辑:柏钰)

## 《中国现代神经疾病杂志》2023 年广告征订启事

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R)是国家卫生健康委员会主管,中国医师协会、天津市科学技术协会、天津市神经科学学会、天津市环湖医院主办的神经病学专业学术期刊。月刊,国内外公开发行。目前本刊已入编北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017年版(即第8版)和2020年版(即第9版)的核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和RCCSE中国核心学术期刊,并已被WJCI(2020、2021和2022科技版)、EMBASE/SCOPUS、DOAJ、EBSCOhost、JSTChina等国际知名检索机构收录。

本刊订阅用户遍及全国各级医疗单位、高等医学院校、各级医学院校图书馆、科研单位和个人。为加强本刊与神经内外科医学科研、医药、医疗器械行业的合作,共同宣传推广新药、新器械和新技术,促进互惠双赢,现诚邀广告合作方。现将刊登广告注意事项告知:

1. 严格遵守《中华人民共和国广告法》,刊登广告单位必须经国家级或所在省级食品药品监督管理局审核批准,并在广告发布地的省级药品监督管理局和医疗器械行政监督管理部门备案。

2. 刊登广告单位必须附有国家食品药品监督管理局核发的《药品广告审查表》和《医疗器械广告审查表》。广告内容应与药品和医疗器械广告批准文号同时发布。广告审查批准文号有效期1年。

3. 广告文字简练,图片清晰、规范、必须以大16开本为基准进行设计,广告图稿原图或资料请于广告发布前1个月发送至编辑部邮箱(xdsjbbzz@263.net.cn)。

4. 凡刊登广告者,须与编辑部提前签订广告发布合同,根据合同具体内容执行。

联系地址:天津市津南区吉兆路6号天津市环湖医院C座二楼。邮政编码:300350。联系人:陈雪。联系电话:(022) 59065612。Email: xdsjbbzz@263.net.cn。