

老年不稳定心绞痛及伴有衰弱患者皮下注射低分子 肝素后出血的危险因素分析*

吴琪 季梅丽** 张蓉 王丹蕾 夏佩佩

南京医科大学附属南京医院（南京市第一医院）老年医学科，南京 210000

[摘要] **目的** 分析老年不稳定心绞痛伴有衰弱患者皮下注射低分子肝素后出血的危险因素。**方法** 选取 2020 年 6 月—2023 年 6 月在南京医科大学附属南京医院（南京市第一医院）老年医学科与心内科住院治疗的老年不稳定心绞痛伴衰弱患者，按照是否发生皮下出血将其分为皮下出血组（90 例）和对照组（90 例），对比两组年龄、性别、体质指数（BMI）等一般资料，以及合并疾病及注射方法等变量。多因素 logistic 回归分析皮下注射低分子肝素后发生皮下出血的危险因素。**结果** 皮下出血组患者 BMI、注射低分子肝素后进行注射点按压的患者比例及皮下脂肪厚度均显著低于对照组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；多因素 logistic 回归分析显示，皮下脂肪厚度低、BMI 较低及拔针后未进行注射点按压均是患者使用低分子肝素皮下注射后发生皮下出血风险的独立危险因素（ $P < 0.05$ ）。**结论** 皮下脂肪厚度低、BMI 较低及拔针后未进行注射点按压是老年不稳定心绞痛及伴有衰弱患者使用低分子肝素皮下注射后发生皮下出血风险的独立危险因素，在临床应用低分子肝素时应注意控制血压或增加按压时间，进而降低患者皮下出血的发生风险。

[关键词] 不稳定心绞痛；衰弱；低分子肝素；皮下出血；危险因素

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.02.004

Risk Factors of Bleeding after Subcutaneous Injection of Low-molecular-weight Heparin in Elderly Patients with Unstable Angina Pectoris and Asthenia

Wu Qi, Ji Meili**, Zhang Rong, Wang Danlei, Xia Peipei

Department of Geriatrics, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), Nanjing 210000

** Corresponding author; Ji Meili, email: echogy@163.com

[Abstract] **Objective** To analyze the risk factors of bleeding after subcutaneous injection of low-molecular-weight heparin in elderly patients with unstable angina pectoris and weakness. **Methods** Elderly patients with unstable angina pectoris and weakness who were hospitalized in the Department of Geriatrics and the Department of Cardiology of Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital) from June 2020 to June 2023, they were randomly divided into subcutaneous hemorrhage group ($n=90$) and control group ($n=90$) according to whether subcutaneous hemorrhage occurred. General data such as age, gender, body mass index (BMI), as well as combined diseases and injection methods were compared between the two groups. Multivariate logistic regression was performed to analyze the risk factors for subcutaneous hemorrhage after subcutaneous injection of low-molecular-weight heparin. **Results** The BMI, proportion of patients who underwent compression after injection of low-molecular-weight heparin, and subcutaneous fat thickness of patients in the subcutaneous hemorrhage group were significantly lower than those in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression results showed that low subcutaneous fat thickness, low BMI and no pressing after needle withdrawal were independent risk factors of subcutaneous hemorrhage after subcutaneous injection of low-molecular-weight heparin in patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Low subcutaneous fat thickness, low BMI and no injection point compression after needle withdrawal are independent risk factors for the risk of subcutaneous hemorrhage in elderly patients with unstable angina pectoris and associated weakness after subcutaneous injection of low-molecular-weight heparin. In the clinical application of low-molecular-weight heparin, attention should be paid to control blood pressure or increase compression time, thereby reducing the risk of subcutaneous hemorrhage in patients.

* 江苏省卫生健康委科研课题（BJ19006）

** 通讯作者：季梅丽，电子邮箱 echogy@163.com

[Key words] Unstable angina pectoris; Weakness; Low-molecular-weight heparin; Subcutaneous hemorrhage; Risk factors

低分子肝素是临床上常用的抗凝药物之一,其作用机制为低分子肝素通过与抗凝血酶Ⅲ结合,进而抑制活化因子Xa,由此起到抗血栓形成的作用。长期以来低分子肝素在急性冠脉综合征、脑卒中或各部位静脉血栓的治疗中扮演着关键角色^[1]。尽管临床上有华法林、利伐沙班等口服抗凝药物,但因其经济原因、起效时间、干扰因素或剂量等难以掌握,目前皮下注射低分子肝素仍然是临床上最常用的治疗不稳定心绞痛的药物之一,对凝血酶及凝血活性因子Xa的强烈抑制作用,可显著降低不稳定心绞痛患者的病死率^[2]。然而临床上使用低分子肝素皮下注射后常会带来一系列不良反应,如皮下出血、疼痛、皮下硬结等,其中出血是其最常见的不良事件^[3]。此外,尽管国内关于皮下注射低分子肝素的研究较多,但在围绕注射方式等方面的具体细节问题上尚未形成统一标准。老年患者体质较为虚弱,常合并基础疾病,在使用低分子肝素时更容易出现出血等不良事件,因此本研究针对老年不稳定心绞痛(伴或不伴有心肌梗死)及伴有衰弱患者这一特殊人群,对皮下注射低分子肝素后出血的危险因素进行分析,旨在减少皮下出血的发生率,进而提高药物治疗的安全性,为临床上低分子肝素的安全应用进一步提供证据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2020年6月—2023年6月在南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)老年医学科与心内科住院治疗的老年不稳定心绞痛(伴或不伴有心肌梗死)及伴有衰弱的患者,根据患者有无发生皮下出血分为皮下出血组和对照组,各90例。其中皮下出血组男48例,女42例,年龄60~83岁,平均(75.12±9.03)岁;对照组男46例,女44例,年龄60~87岁,平均(76.19±10.77)岁。纳入标准:①年龄>60岁;②符合不稳定心绞痛诊断标准^[4];③符合衰弱诊断标准^[5];④有抗凝治疗临床指征,且使用低分子肝素时间>2d^[6];⑤依从性好,能配合完成本研究。排除标准:①同时合并使用华法林、利伐沙班等抗凝药物及抗血小板药物;②使用低分子肝素治疗前患者血小板或凝血功能存在障碍;③合并血液系统疾病、自身免疫性疾病或肝肾功能衰竭等。本研究获得本院伦理委员会批准,所有患者对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 干预方法

所有患者使用低分子肝素100 U/kg皮下注射

(依诺肝素钠注射液,国药准字H20194081,规格0.4 mL:4 000 AX aIU,常州千红生化制药股份有限公司)。皮下注射方法分为以下两种:①规范皮下注射10 s后,再停留10 s后拔针;②规范皮下注射10 s后,再停留10 s后拔针,并在拔针后使用无菌棉球继续按压注射点5 min,按压力度为皮肤向下凹陷1 cm。

所有患者在腹壁处皮下注射,使用以脐为中心的皮下注射腹部定位卡,按照定位卡上的数字从小到大进行排列,并在每次注射时有规律地轮换注射部位,每进行一次注射即去掉一个数字,患者均使用依诺肝素钠注射液,按照统一的操作规范进行注射,具体流程为:患者取屈膝仰卧位,充分暴露腹部,检查注射部位皮肤无瘀血,按压皮下脂肪无萎缩等异常情况。注射部位避开脐周5 cm,用碘伏棉签对拟注射部位的皮肤进行消毒后,使用左手的拇指及食指,在相距5~6 cm的间隔内,适度捏起局部的皮肤并向上提起,使之形成一个皱褶,然后右手持已准备好的低分子肝素注射器,以执笔姿势在皮肤褶皱的最高点进行垂直穿刺进针,进针角度为90°,进针深度为全部针头,不回抽血,匀速注射10 s,并停留10 s后垂直拔针,放松皮肤皱褶。皮下注射由培训合格且有专科3年工作经验的同一名护士完成。此外应在进行皮下注射时单独选择其余护士进行计时,要求从注射器针头刺入皮肤之时起开始计时,注射器针头拔出后计时结束,应在注射结束后在注射部位画一个直径约为1 cm的圆圈,并对注射方法、注射部位、注射时间及按压时间等操作进行详细记录。

1.3 数据收集

收集患者住院时的一般资料及临床资料,包括年龄、性别、吸烟史、体质量指数(Body mass index, BMI)、收缩压、舒张压、合并糖尿病、注射胰岛素、皮下脂肪厚度以及衰弱评分等指标。根据Fried衰弱量表进行衰弱指数的计算,衰弱指数=健康缺陷项目分值/总分,衰弱指数<0.08为无衰弱,0.08~0.25为衰弱前期,>0.25提示衰弱^[7]。皮下出血定义为低分子肝素注射后48 h内皮肤色泽加深,直径大于2 mm。

1.4 统计学方法

采用SPSS24.0统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验。计数资料之间的比较使用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。皮下注射低分子肝素后发生皮下出血的影响因素采用多因素logistic回归分析,以 $P <$

0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及临床资料比较

皮下出血组患者BMI、注射低分子肝素后进

行注射点按压的患者比例及皮下脂肪厚度均显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组一般资料及临床资料比较

Tab. 1 Comparison of general and clinical data between two groups

变量	皮下出血组(90例)	对照组(90例)	t/χ^2 值	P值
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	75.12 ± 9.03	76.19 ± 10.77	0.722	0.471
男性[例(%)]	48(53.33)	46(51.11)	0.089	0.765
吸烟史[例(%)]	31(34.44)	27(30.00)	0.407	0.523
收缩压($x \pm s$,mmHg)	141.36 ± 19.86	148.21 ± 27.22	1.929	0.055
舒张压($x \pm s$,mmHg)	86.30 ± 13.16	84.42 ± 12.77	0.973	0.332
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	23.56 ± 3.58	25.18 ± 3.33	3.143	0.002
糖尿病[例(%)]	22(24.44)	20(22.22)	0.124	0.724
胰岛素[例(%)]	12(13.33)	8(8.89)	0.901	0.343
注射点按压[例(%)]	23(25.56)	40(44.44)	7.057	0.008
皮下脂肪厚度($x \pm s$,mm)	28.33 ± 2.58	30.16 ± 5.53	2.845	0.005
衰弱评分($\bar{x} \pm s$,分)	8.58 ± 1.03	8.33 ± 1.12	1.559	0.121

2.2 皮下出血发生的危险因素分析

将单因素分析后差异有统计学意义的因素作为自变量,赋值见表2。以皮下注射低分子肝素后是否发生注射部位皮下出血作为因变量,使用多因素logistic回归模型分析。结果显示,皮下脂肪厚度 < 28 mm、BMI < 24 kg/m²及拔针后不按注射点均是患者使用低分子肝素皮下注射后发生皮下出血的独立危险因素($P < 0.05$),见表3。

表2 自变量赋值表

Tab. 2 Independent variable assignment table

因素	指标
皮下出血	否=0,是=1
皮下脂肪厚度	≥ 28 mm = 0, < 28 mm = 1
BMI	≥ 24 kg/m ² = 0, < 24 kg/m ² = 1
按压注射点	按压=0,不按=1

表3 发生皮下出血的危险因素分析

Tab. 3 Risk factors for subcutaneous bleeding

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	95% CI	P值
皮下脂肪厚度 < 28 mm	0.958	0.325	8.675	2.606	1.378 ~ 4.928	0.003
BMI < 24 kg/m ²	0.957	0.333	8.652	2.604	1.355 ~ 5.004	0.004
按压注射点	0.806	0.368	4.794	2.239	1.088 ~ 4.606	0.009

3 讨论

在老年心血管内科中,因不稳定心绞痛患者常易发生急性冠脉综合征等心血管不良事件,因此皮下注射低分子肝素常作为急性心血管事件治疗中的关键治疗方案^[8-10]。然而尽管低分子肝素具有强大的抗凝血酶作用,但其同样易引起出血等不良反应^[11]。既往有研究显示,使用低分子肝素后发生出血的风险与注射时间、性别、年龄、肾功能、合并疾病、合并使用其他抗凝药物或抗血小板药物等显著相关^[12-13]。然而,目前国内大多数研究均聚焦在改进低分子肝素注射流程及注射方法上,存在对皮下出血定义不统一,对特殊人群的药物应用风

险关注度低等问题,此外,目前关于皮下注射低分子肝素的研究多聚焦于注射时间的控制,而对于其他方面如注射后按压时间等研究较少,对于衰弱患者等特殊人群的研究也仍存在不足^[14]。

在本次研究中,首先对患者的一般资料及临床资料进行对比,发现皮下出血组患者皮下脂肪厚度、BMI及注射低分子肝素后注射点按压的患者比例均低于对照组。在之前的研究中,李燕等^[15]发现选择皮下脂肪平均厚度偏高的部位进行低分子肝素皮下注射,可显著降低皮下出血的发生率。于云等^[16]则发现BMI较低的急性冠状动脉综合征患者在临床应用低分子肝素更易出现皮下出血,均与本

次研究结果一致。提示对于体型偏瘦弱的老年不稳定心绞痛患者, 在皮下注射低分子肝素时应注意采用及时按压等方法以减少皮下出血等不良事件发生的风险。

此外, 通过多因素 logistic 回归分析结果显示, 皮下脂肪厚度低、BMI 较低及注射后不按压注射点是不稳定心绞痛患者皮下注射低分子肝素后发生皮下出血风险的独立危险因素。对于 BMI 较低的患者, 其皮下脂肪含量较少, 相对毛细血管网距离皮肤较浅, 因此易引起皮下出血, 这也与既往研究结果相一致^[17]。值得注意的是, 既往有研究表明注射后按压可能会增加皮下出血的发生率, 其原因可能是按压力度不均或按压不当, 可能会使毛细血管受到不同程度的损伤, 加之拔针后用棉签按压和用力较大可能会损伤到毛细血管, 引起毛细血管破裂进而形成皮下出血^[18]。孙幼梦等^[19]通过荟萃分析发现, 皮下注射低分子肝素的患者不按压效果要优于按压 3 min, 但不按压与按压超过 5 min 相比并不会增加皮下出血的发生率, 提示与长时间按压相比, 皮下注射低分子肝素的患者不予按压并不会增加皮下出血的发生风险。然而本研究发现注射后再按压 5 min, 可以显著降低皮下出血的发生率, 且在皮下注射后是否进行注射点按压与注射后皮下出血显著相关, 可能是因为本研究中采用无菌棉球进行按压, 可保持按压力度的相对稳定, 因此皮下出血的发生率较低。

综上所述, 皮下脂肪厚度低、BMI 较低及拔针后未进行注射点按压是老年不稳定心绞痛伴衰弱患者使用低分子肝素皮下注射后发生皮下出血风险的独立危险因素, 在临床应用低分子肝素后应注意及时按压, 进而降低患者皮下出血发生的风险。

参考文献

- [1] 缪雄, 吉鹏, 钱品, 等. 低分子肝素联合卡维地尔对 COPD 合并心力衰竭患者心肺功能和相关指标的影响 [J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50 (5): 732-735.
Miao X, Ji P, Qian J, et al. Effects of low molecular weight heparin combined with carvedilol on cardiopulmonary function and related indexes in patients with COPD complicated with heart failure [J]. *Med Sci J Cent South China*, 2022, 50 (5): 732-735.
- [2] 耿海林. 低分子量肝素与普通肝素救治心内科急诊患者的效果比较 [J]. 医药前沿, 2022, 12 (7): 13-15.
Geng HL. Comparison of effect of low molecular weight heparin and unfractionated heparin in the treatment of emergency patients in cardiology department [J]. *J Front Med*, 2022, 12 (7): 13-15.
- [3] 李笠, 李轶凡, 王丽萍. 基于 FAERS 数据库的低分子肝素类药物不良事件信号挖掘 [J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20 (5): 43-49.
Li L, Li YF, Wang LP. Adverse event signal mining of low molecular weight heparin based on FAERS database [J]. *Clin Med J*, 2022, 20 (5): 43-49.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019) [J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47 (10): 766-783.
Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. 2019 Chinese Society of Cardiology (CSC) guidelines for the diagnosis and management of patients with ST segment elevation myocardial infarction [J]. *Chin J Cardiol*, 2019, 47 (10): 766-783.
- [5] 中华医学会老年医学分会. 老年患者衰弱评估与干预中国专家共识 [J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36 (3): 251-256.
Assoc GMBocM. Chinese experts consensus on assessment and intervention for elderly patients with frailty [J]. *Chin J Geriatr*, 2017, 36 (3): 251-256.
- [6] Juhani K, William W, Antti S, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (3): 407-477.
- [7] 徐婷, 季明辉, 陈一萌, 等. 基于多组学的老年衰弱人群生物标志物研究 [J]. 中国全科医学, 2023, 26 (23): 2871-2876.
Xu T, Ji MH, Chen YM, et al. Advances in multiomic analyses of frailty biomarkers in the elderly [J]. *Chin Gen Pract*, 2023, 26 (23): 2871-2876.
- [8] 赵秀阳, 曾敏. 基于共病的冠心病死亡预测模型研究现状 [J]. 国际老年医学杂志, 2023, 44 (3): 366-369.
Zhao XY, Zeng M. Comorbidity-based mortality prediction models for coronary heart disease [J]. *Int J Geriatr*, 2023, 44 (3): 366-369.
- [9] 侯光强, 柏勇, 周玉龙. 冠心病伴 H 型高血压患者血清不对称二甲基精氨酸、 β_2 微球蛋白、抵抗素与冠脉病变程度的关系 [J]. 国际老年医学杂志, 2021, 42 (1): 24-27.
Hou GQ, Bo Y, Zhou YL. Relationship between serum asymmetric dimethylarginine, β_2 microglobulin, resistin and degree of coronary lesion in patients with coronary heart disease complicated with H-type hypertension [J]. *Int J Geriatr*, 2021, 42 (1): 24-27.
- [10] 谢星星, 张杰, 范小冬, 等. 磺达肝癸钠治疗中国非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征疗效与安全性的系统评价 [J]. 中国药房, 2022, 33 (7): 879-884.
Xie XX, Zhang J, Fan XD, et al. Systematic re-

- view of efficacy and safety of fondaparinux in the treatment of non-ST-elevation acute coronary syndrome in China [J]. *China Pharm*, 2022, 33 (7): 879 - 884.
- [11] 王振兴, 徐冷楠, 付沛颀, 等. 抗 Xa 因子活性检测在血液透析患者低分子肝素抗凝中的应用进展 [J]. *中国血液净化*, 2022, 21 (5): 365 - 368.
Wang ZX, Xu LN, Fu PJ, et al. Application of anti-Xa factor activity assay in low molecular weight heparin anticoagulation in hemodialysis patients [J]. *Chin J Blood Purif*, 2022, 21 (5): 365 - 368.
- [12] 王丽娟. 定位标尺应用于腹部皮下注射低分子肝素对降低皮下出血及并发症的应用分析 [J]. *吉林医学*, 2022, 43 (8): 2205 - 2208.
Wang LJ. Application analysis of positioning ruler applied in abdominal subcutaneous injection of low-molecular-weight heparin to reduce subcutaneous hemorrhage and complications [J]. *Jilin Med J*, 2022, 43 (8): 2205 - 2208.
- [13] 徐雪蕾, 刘雅菲, 郭明华, 等. 低分子肝素皮下注射致皮下瘀斑的预防研究进展 [J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2022, 008 (11): 1348 - 1365.
Xu XL, Liu YF, Guo MH, et al. Research progress on prevention of subcutaneous ecchymosis caused by subcutaneous injection of low molecular weight heparin [J]. *J Vascular En*, 2022, 008 (11): 1348 - 1365.
- [14] 陈芳, 张胜高, 周瑞红, 等. 不同剂量替格瑞洛联合低分子肝素钠对 ≥ 80 岁不稳定型心绞痛病人的疗效及血管内皮功能的影响 [J]. *实用老年医学*, 2022, 36 (11): 1129 - 1132.
Chen F, Zhang SG, Zhou RH, et al. Effects of different doses of ticagrelor combined with low molecular weight heparin sodium on vascular endothelial function in patients aged ≥ 80 years with unstable angina pectoris [J]. *Pract Geriatr*, 2022, 36 (11): 1129 - 1132.
- [15] 李燕, 葛静萍, 尹媛媛, 等. 基于皮下组织厚度选择低分子肝素注射部位 [J]. *介入放射学杂志*, 2023, 32 (1): 81 - 85.
Li Y, Ge JP, Yin YY, et al. Selection of injection site of low molecular weight heparin based on the subcutaneous tissue thickness [J]. *J Interventional Radiol*, 2023, 32 (1): 81 - 85.
- [16] 于云, 沈志奇, 孙滕伟, 等. 急性冠状动脉综合征患者低分子肝素致皮下出血的危险因素 [J]. *解放军医学院学报*, 2016, 37 (2): 143 - 146.
Yu Y, Shen ZQ, Sun TW, et al. Risk factors of subcutaneous hemorrhage caused by low molecular weight heparin in patients with acute coronary syndrome [J]. *Acad J Chin PLA Med Sch*, 2016, 37 (2): 143 - 146.
- [17] 袁娟. 低分子肝素钠与枸橼酸钠对血液透析在高危出血风险患者中的临床对比观察 [J]. *中国输血杂志*, 2022, 35 (1): 39 - 42.
Yuan J. Effects of low molecular weight heparin sodium and sodium citrate on hemodialysis patients at high risk of bleeding: a comparative study [J]. *Chin J Blood Transfus*, 2022, 35 (1): 39 - 42.
- [18] 李蕊, 解莉莉, 王丹丹. 品管圈活动在预防心血管疾病患者皮下注射用药不良反应中的应用 [J]. *中华现代护理杂志*, 2018, 24 (24): 2903 - 2906.
Li R, Xie LL, Wang DD. Application of quality control circle activities in preventing adverse effects of subcutaneous injection in patients with cardiovascular disease [J]. *Chin J Mod Nurs*, 2018, 24 (24): 2903 - 2906.
- [19] 孙幼梦, 罗欢, 潘瑜, 等. 皮下注射低分子肝素患者不同按压时间出血情况的 Meta 分析 [J]. *中华现代护理杂志*, 2020, 26 (28): 3933 - 3939.
Sun YM, Luo H, Pan Y, et al. Bleeding in patients with subcutaneous injection of low molecular weight heparin at different pressing time: a meta-analysis [J]. *Chin J Mod Nurs*, 2020, 26 (28): 3933 - 3939.

(2023-09-15 收稿)