

两种肝素类药物辅助应用对老年重症社区获得性肺炎病人疗效及安全性的影响

袁灵 邓小利 王利洪 罗佳 吴文友

【摘要】 目的 探讨普通肝素和低分子肝素辅助应用对老年重症社区获得性肺炎(CAP)病人血气分析指标、急性生理与慢性健康评分(APACHE-II)及凝血功能的影响。**方法** 选取我院2015年1月至2017年10月收治的老年重症CAP病人140例,按随机数字表法分为A组(70例)和B组(70例)。在常规对症干预基础上,A组给予普通肝素,B组给予低分子肝素。比较2组病人的临床疗效、有创通气率、死亡率、治疗前后血气分析指标、APACHE-II评分、凝血功能水平及出血事件发生率。**结果** 2组病人临床疗效和死亡率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,B组有创通气率显著低于A组($P<0.05$);动脉血氧分压(PaO_2)、动脉二氧化碳分压(PaCO_2)及血氧饱和度(SpO_2)水平均优于A组及治疗前($P<0.05$);APACHE-II评分显著低于A组及治疗前($P<0.05$)。治疗后,B组活化部分凝血活酶时间(APTT)和凝血酶原时间(PT)水平显著低于A组($P<0.05$),但与治疗前相比差异无统计学意义($P>0.05$)。2组治疗前后血小板水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组血栓素B2(TXB2)和6-酮前列腺素F1 α (6-keto-PGF1 α)水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),但与治疗前相比差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,B组P选择素(CD62p)水平显著低于A组及治疗前($P<0.05$)。2组病人出血事件发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 低分子肝素辅助治疗老年重症CAP病人可显著降低有创通气率,改善血气分析指标,控制病情进展,调节凝血功能,且未发生严重出血不良事件,价值优于普通肝素。

【关键词】 普通肝素;低分子肝素;重症社区获得性肺炎;血气分析;急性生理与慢性健康评分;凝血功能
[中图分类号] R 563.1 [文献标识码] A doi:10.3969/j.issn.1003-9198.2019.07.012

Influence of two kinds of heparin on clinical effects and safety of elderly patients with severe community acquired pneumonia YUAN Ling, DENG Xiao-li, WANG Li-hong, LUO Jia, WU Wen-you.

Department of Critical Care Medicine, Luzhou People's Hospital, Luzhou 646000, China

【Abstract】 Objective To investigate the influence of unfractionated heparin and low molecular weight heparin on blood gas analysis index, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation(APACHE-II) score and blood coagulation function in the elderly patients with severe community acquired pneumonia (CAP). **Methods** A total of 140 elderly patients with severe CAP were selected from January 2015 to January 2016 in our hospital, and they were divided into group A ($n=70$) and group B ($n=70$) randomly. On the basis of systematic intervention, group A was given unfractionated heparin, and group B was given low molecular weight heparin. Clinical effect, invasive ventilation rate, mortality, the levels of blood gas analysis indexes, APACHE-II score, coagulation function before and after

基金项目:四川省医学会科研课题[2016zz006(YCRF)]

作者单位:646000 四川省泸州市,泸州市人民医院重症医学科

通讯作者:邓小利,Email:824519299@qq.com

treatment and the incidence rate of bleeding events were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences in the clinical effect and mortality between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the invasive ventilation rate in group B was significantly lower than that in group A ($P < 0.05$), and the levels of PaO₂, PaCO₂ and SpO₂ in group B were significantly better than those in group A and before treatment ($P < 0.05$), and the APACHE-II score in group B was significantly lower than that in group A and before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of activated partial thromboplastin time (APTT) and prothrombin time (PT) in group B were significantly lower than those in group A ($P < 0.05$), but there was no significant difference compared with those before treatment ($P > 0.05$). There was no significant difference in platelet level between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$). There were no significant differences in the levels of TXB2 and 6-keto-PGF1 α between the two groups after treatment ($P > 0.05$), but the differences were significant compared with those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the level of P-selectin (CD62p) in group B was significantly lower than that in group A and before treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of bleeding events between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Low molecular weight heparin can efficiently reduce invasive ventilation rate, improve blood gas analysis index, control disease progress, regulate blood coagulation function in the elderly patients with severe CAP, and no serious bleeding adverse events occur. Its value is superior to that of unfractionated heparin.

【Key words】 unfractionated heparin; low molecular weight heparin; severe community acquired pneumonia; blood gas analysis; Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; coagulation function

重症社区获得性肺炎 (CAP) 是内科常见急重症之一, 多因病原微生物侵袭肺组织后诱发急性肺实质炎症及继发全身炎症反应; 流行病学报道显示, 该病总体死亡率约为 5%~20%, 老年人群更可达 33%, 严重威胁病人生命安全^[1]。已有研究显示, 老年重症 CAP 病人病情严重程度与凝血功能异常关系密切, 积极有效抗凝干预对改善病人临床预后和降低死亡率具有重要意义^[2]。普通肝素和低分子肝素均是目前临床较为常用的抗凝药物, 两者用于重症 CAP 治疗均可有效缩短呼吸支持时间, 避免多器官功能障碍综合征 (MODS) 和死亡的发生^[3]; 但选择何者可更显著增加病人的临床受益尚缺乏相关随机对照研究证实。本文旨在探讨普通肝素和低分子肝素辅助应用对老年重症 CAP 病人血气分析指标、急性生理与慢性健康评分 (APACHE-II) 及凝血功能的影响, 为临床治疗方案选择提供依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取我院 2015 年 1 月至 2017 年 10 月收治的老年重症 CAP 病人共 140 例, 以随机数字表法分为 A 组和 B 组, 每组各 70 例。A 组中男 37 例, 女 33 例, 年龄 67~85 岁, 平均 (72.05 \pm 5.62) 岁; 呼吸衰

竭 I 型 31 例, II 型 39 例; 合并 2 型糖尿病 29 例, 原发性高血压 45 例, 冠心病 23 例。B 组中男 39 例, 女 31 例, 年龄 65~84 岁, 平均 (72.48 \pm 5.70) 岁; 呼吸衰竭 I 型 33 例, II 型 37 例; 合并 2 型糖尿病 33 例, 原发性高血压 46 例, 冠心病 21 例。2 组病人一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准。

1.1.1 纳入标准: (1) 符合《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》诊断标准^[4]; (2) 年龄 ≥ 65 岁; (3) 首次发病; (4) 病人家属知情同意。

1.1.2 排除标准: (1) 近 4 周应用研究相关药物; (2) 急性肺栓塞; (3) 肺结核; (4) 恶性肿瘤; (5) 甲状腺功能亢进; (6) 丙氨酸氨基转移酶或天门冬氨酸氨基转移酶 > 60 U/L; (7) 肌酐 $> 120 \mu\text{mol/L}$; (8) 血液系统疾病; (9) 临床资料不全。

1.2 治疗方法 2 组病人均给予无创正压通气、敏感抗生素、解除气道痉挛、纠正水电解质酸碱平衡紊乱及营养支持等对症干预。其中 A 组病人采用普通肝素 (康普药业股份有限公司生产, 国药准字 H43020295, 规格 2 mL:12500 IU) 辅助治疗, 每次 6250 IU 腹部皮下注射, 2 次/d; B 组病人采用低分子肝素钙 (法国 Laboratoire GlaxoSmithKline 生产, 注册证号 H20080480, 规格 0.4 mL:4100 IU) 辅助治疗, 每次

4100 IU 腹部皮下注射, 2 次/d。2 组病人治疗时间均为 7 d。

1.3 观察指标 (1) 治疗 7 d 内有创通气率和死亡率; (2) 血气分析指标: 动脉血氧分压 (PaO_2)、动脉二氧化碳分压 (PaCO_2) 及血氧饱和度 (SpO_2), 检测仪器采用德国西门子公司生产 RAPIDLab® 348 全自动血气分析仪; (3) 采用 APACHE- II 评分评价病情严重程度; (4) 凝血功能指标: 活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、血小板 (PLT)、血栓素 B2 (TXB2)、6-酮前列腺素 $\text{F1}\alpha$ (6-keto-PGF1 α) 及 P 选择素 (CD62p), 其中 APTT、PT 及 PLT 采用山东海力孚公司生产 HF6000-4 全自动血凝分析仪检测, TXB2、6-keto-PGF1 α 及 CD62p 采用瑞士罗氏诊断公司生产 Cobas C312 型全自动生化分析仪检测; (5) 不良反应: 记录病人治疗期间皮肤瘀斑、牙龈出血、鼻腔出血、消化道出血及肉眼血尿发生率。

1.4 疗效判定标准^[4] 显效: 症状体征基本消失, 动脉血气指标明显改善, 体温和胸部 X 线影像学表现恢复正常; 有效: 症状体征有所缓解, 动脉血气指标有所改善, 且体温下降; 无效: 未达上述标准。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以

$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 2 组临床疗效比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较 ($n, n = 70$)

组别	显效	有效	无效	总有效率 (%)
A 组	33	27	10	85.71
B 组	42	23	5	92.86

2.2 2 组有创通气率和死亡率比较 B 组有创通气率显著低于 A 组 ($\chi^2 = 4.46, P < 0.05$); 2 组死亡率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.89, P > 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组有创通气率和死亡率比较 ($n, \%, n = 70$)

组别	有创通气率	死亡率
A 组	24 (34.29)	7 (10.00)
B 组	13 (18.57)*	4 (5.71)

注: 与 A 组比较, * $P < 0.05$

2.3 2 组治疗前后血气分析指标水平比较 治疗后, 2 组 PaO_2 、 PaCO_2 及 SpO_2 水平均优于治疗前 ($P < 0.05$), 且 B 组 PaO_2 、 PaCO_2 及 SpO_2 水平均显著优于 A 组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后血气分析指标水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

组别	PaO_2 (mmHg)		PaCO_2 (mmHg)		SpO_2 (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	56.59 \pm 7.37	76.01 \pm 8.72	55.44 \pm 6.81	47.12 \pm 5.75 Δ	72.86 \pm 3.52	85.54 \pm 4.87 Δ
B 组	56.64 \pm 7.40	81.43 \pm 10.20*	55.19 \pm 6.77	42.05 \pm 4.22* Δ	73.11 \pm 3.60	92.72 \pm 6.09* Δ

注: 与 A 组比较, * $P < 0.05$; 与治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

2.4 2 组治疗前后 APACHE- II 评分比较 治疗后, 2 组 APACHE- II 评分均显著降低 ($P < 0.05$), 且 B 组 APACHE- II 评分显著低于 A 组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组治疗前后 APACHE- II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分, $n = 70$)

组别	治疗前	治疗后
A 组	22.75 \pm 5.12	15.77 \pm 4.25 Δ
B 组	22.58 \pm 5.07	12.26 \pm 3.03* Δ

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

2.5 2 组治疗前后凝血功能指标水平比较 治疗后,

A 组 APTT、PT 水平升高 ($P < 0.05$), B 组治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$); B 组 APTT 和 PT 水平显著低于 A 组 ($P < 0.05$)。2 组病人治疗前后 PLT 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 TXB2 和 6-keto-PGF1 α 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但与治疗前相比差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, B 组 CD62p 水平显著低于 A 组及治疗前 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 2 组出血事件发生率比较 2 组出血事件发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 6。

表 5 2 组治疗前后凝血功能指标水平比较($\bar{x}\pm s, n=70$)

项目	A 组		B 组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
APTT(s)	37.54±6.18	41.21±7.95 [△]	38.07±6.10	38.52±6.26 [*]
PT(s)	15.08±2.87	16.56±3.40 [△]	15.37±2.91	15.50±2.97 [*]
PLT($\times 10^9/L$)	139.66±48.66	143.45±51.31	140.91±48.91	145.75±52.78
TXB ₂ (pg/mL)	190.90±48.71	166.38±42.34 [△]	189.35±48.35	164.70±41.15 [△]
6-keto-PGF1 α (pg/mL)	42.75±6.72	50.58±8.36 [△]	42.93±6.80	52.95±9.18 [△]
CD62p(mg/mL)	28.34±5.89	27.90±5.42	28.61±5.83	25.61±4.01 ^{*△}

注:与 A 组比较, * $P < 0.05$; 与治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

表 6 2 组出血事件发生率比较($n, \%, n=70$)

组别	皮肤瘀斑	牙龈出血	鼻腔出血	消化道出血	肉眼血尿
A 组	7(10.00)	5(7.14)	2(2.86)	1(1.43)	1(1.43)
B 组	4(5.71)	3(4.29)	1(1.43)	0	0

3 讨论

重症 CAP 具有进展迅速、病情复杂及死亡率高等特点,而年龄是公认的临床预后的独立危险因素之一^[5]。老年重症 CAP 病人早期表现多不明显,往往在病情加重后方接受治疗,延误最佳救治时机;同时年龄增加导致器官功能减退使得无法应用部分急救药物,这亦是导致死亡率增加的重要原因^[6]。已有基础及临床研究证实^[7-8],重症 CAP 病人病情进展过程中多种炎性细胞因子、内皮素及组胺释放,广泛参与到机体免疫炎症防御反应,并激活补体诱发凝血反应;而同时发生的免疫活性细胞瀑布级联反应还可加重机体纤溶紊乱现象,造成隐性弥散性血管内凝血(DIC)和肺血管微血栓形成,最终累及心脏、肾脏,导致 MODS 发生。故近年来国内外诊疗指南推荐在常规对症干预基础上进行积极有效抗凝,通过纠正凝血功能紊乱现象以避免全身炎症反应发生或加重^[9]。

普通肝素是一类相对分子量为 5000~30000 的高度硫酸化直链氨基葡聚糖,其进入人体后可与抗凝血酶(AT)-III 结合,高效抑制凝血因子 VIIa、IXa 及 XIa 活性,并有助于灭活靶因子 Xa,提高纤溶活性和抗血小板聚集效果^[10-11]。相关实验研究证实,普通肝素能够有效抑制模型动物内皮素-1 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 表达,降低机体炎症反应水平,改善重要组织器官功能^[12]。低分子肝素是由普通肝素解聚纯化而形成的一类抗凝药物,相对分子量仅为 4000~5000,生物利用度显著提高,且血浆半衰期明显延长;同时其分子链较短,无法同时结合 AT-III 和凝血酶,与普通肝素相比具

有更佳抗 Xa 活性,而对于 II a 拮抗活性则显著下降,故有助于降低出血并发症发生风险和保证血小板水平^[13];此外低分子肝素还能够降低炎症级联反应中补体激活水平,抑制粒细胞分泌过敏毒素,阻断氧自由基形成速率,增加心肌供血量,在控制肺部感染进展和避免肺水肿发生方面效果确切^[14-15]。

本研究结果显示,2 组病人临床疗效和死亡率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);B 组病人有创通气率显著低于 A 组($P < 0.05$),提示低分子肝素应用有助于降低老年重症 CAP 病人有创通气率,但在总体病情控制和死亡风险方面较普通肝素并未见明显优势。笔者认为与纳入样本量少、个体差异较大有关,有待进一步更大规模随机对照研究证实。同时 B 组病人治疗后 PaO₂、PaCO₂ 及 SpO₂ 水平均显著优于 A 组及治疗前($P < 0.05$);B 组病人治疗后 APACHE-II 评分显著低于 A 组及治疗前($P < 0.05$),表明低分子肝素辅助治疗老年重症 CAP 病人在提高肺部通气功能和控制病情进展方面具有优势,这一优势可能与低分子肝素半衰期延长、生物利用度提高,故抗凝和抗炎作用更加持久密切相关^[16]。

本研究结果显示,治疗后,B 组 APTT 和 PT 水平显著低于 A 组($P < 0.05$);但与治疗前相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。提示低分子肝素应用并未显著延长 APTT 和 PT。已有研究显示,TXB₂ 和 6-keto-PGF1 α 比值上升是导致血管痉挛和血小板聚集的关键原因;而 CD62p 则属于高度糖基化跨膜蛋白,主要由血小板与内皮细胞合成,能够特异性反映血小板活化状态,且表达水平与 APACHE-II 评分呈明显正相

关^[17-18]。本研究中 2 组病人治疗后 TXB2 和 6-keto-PGF1 α 水平差异并无统计学意义;但 B 组病人治疗后 CD62p 水平显著低于 A 组及治疗前($P < 0.05$),证实低分子肝素在抗血小板活化方面起效更为迅速,有助于降低血小板凝集程度,具有更佳抗凝效果。

以往研究显示,普通肝素与低分子肝素用于急性肺栓塞抗凝治疗在严重出血发生率方面比较无明显差异^[19-20]。本次研究结果中,2 组病人出血事件发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),进一步证实以上观点。

综上所述,低分子肝素辅助治疗老年重症 CAP 病人可显著降低有创通气率,改善血气分析指标,控制病情进展,调节凝血功能指标,且未发生严重出血不良事件,价值优于普通肝素。

[参考文献]

- [1] Sun T, Sun L, Wang R, et al. Clinical efficacy and safety of moxifloxacin versus levofloxacin plus metronidazole for community-acquired pneumonia with aspiration factors[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(7):1201-1205.
- [2] Scholte JB, Van Dessel HA, Linssen CF, et al. Endotracheal aspirate and bronchoalveolar lavage analysis: interchangeable diagnostic modalities in suspected ventilator-associated pneumonia[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(10):3597-3604.
- [3] Marti C, Garin N, Grosgrain O, et al. Prediction of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2012, 16(4):R141.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(10):651-655.
- [5] Bahali K, Gedik AH, Bilgic A, et al. The relationship between psychological symptoms, lung function and quality of life in children and adolescents with non-cystic fibrosis bronchiectasis [J]. Gen Hosp Psychiatry, 2014, 36(5):528-532.
- [6] Prebil SE, Aandrews J, Cribbs SK, et al. Safety of research bronchoscopy in critically ill patients [J]. J Crit Care, 2014, 29(6):961-964.
- [7] Kuzman I, Bezlepko A, Kondova Topuzovska I, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin in community acquired pneumonia: a prospective, multicenter, observational study (CA-PRIVI) [J]. BMC Pulm Med, 2014, 14(3):105.
- [8] Fujita J, Niki Y, Kadota J, et al. Clinical and bacteriological efficacies of sitafloxacin against community-acquired pneumonia caused by streptococcus pneumoniae: nested cohort within a multicenter clinical trial[J]. J Infect Chemother, 2013, 19(3):472-479.
- [9] Shangguan Z, Sun Q, Zhang M, et al. Mycoplasma pneumoniae infection in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia in China[J]. J Infect Dev Ctries, 2014, 8(10):1259-1266.
- [10] Tu GW, Song JQ, Ting SK, et al. Acute quadriplegia caused by necrotizing myopathy in a renal transplant recipient with severe pneumonia: acute onset and complete recovery[J]. Eur J Med Res, 2015, 20(1):1-4.
- [11] Wan QJ, Hu HF, He YC, et al. Severe pneumonia in mycophenolate mofetil combined with low-dose corticosteroids-treated patients with immunoglobulin A nephropathy [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2015, 31(1):42-46.
- [12] Morton B, Pennington SH, Gordon SB. Immunomodulatory adjuvant therapy in severe community-acquired pneumonia [J]. Expert Rev Respir Med, 2014, 8(5):587-596.
- [13] Tagami T, Matsui H, Yasunaga H. Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study reply[J]. J Thromb Haemost, 2014, 12(9):1470-1479.
- [14] El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, et al. Etiology of severe pneumonia in the very elderly American [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(3Pt1):645-651.
- [15] Shi X, Li H. Anticoagulation therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the acute exacerbation stage [J]. Exp Ther Med, 2013, 5(5):1367-1370.
- [16] Lu XS, Qiu F, Li JQ. Low molecular weight heparin in the treatment of severe acute pancreatitis: a multiple centre prospective clinical study [J]. Asian J Surg, 2009, 32(2):89-94.
- [17] Moore EC, Pilcher DV, Bailey MJ, et al. A simple tool for mortality prediction in burns patients: APACHE III score and FTSA [J]. Burns, 2010, 36(7):1086-1091.
- [18] Baranyai R, Nonell A, Deuschle M, et al. How depression may increase cardiac risk: Effect of hypercortisolism on platelet activation markers [J]. Neuropsychobiology, 2008, 57(3):146-150.
- [19] Jaimes F, De La Rosa G, Morales C, et al. Unfractionated heparin for treatment of sepsis: A randomized clinical trial (The HETRASE Study) [J]. Crit Care Med, 2009, 37(4):1185-8896.
- [20] 王平, 王玺, 张丽涓, 等. 低分子肝素对老年重症肺炎患者预后的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(12):734-737.

(收稿日期:2018-08-30)