

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 10. 020

低分子肝素联合华法林治疗急性次大面积肺栓塞疗效分析

张艳霞

(荆州市胸科医院呼吸内科,湖北荆州 434000)

摘要:**目的** 探究低分子肝素联合华法林治疗急性次大面积肺栓塞(ASPE)的临床疗效及其对患者动脉血气指标、血清肌钙蛋白 I(cTnI)水平的影响。**方法** 将该院 78 例 ASPE 患者采用随机数字表法分为对照组和研究组,每组各 39 例,对照组采用低分子肝素治疗,研究组采用低分子肝素联合华法林治疗。比较两组患者治疗 2 周后的临床疗效,治疗前及治疗 2 周后的肺功能相关指标[第一秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量占预用值的百分比(FVC%pred)、第一秒用力呼气占预用值的百分比(FEV1%pred)]、动脉血气指标[二氧化碳分压(PaCO₂)、血氧张力(PaO₂)、氧饱和度(SaO₂)、pH 值],以及血清实验室指标[cTnI、B 型利钠肽(BNP)]。**结果** 治疗 2 周后,研究组患者治疗总有效率明显高于对照组,两组患者 FEV1、FVC%pred、FEV1%pred 均较治疗前明显改善,研究组变化幅度更大,治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者 PaCO₂ 均明显低于治疗前,PaO₂、SaO₂、pH 值均明显高于治疗前,两组患者血清 cTnI、BNP 水平均较治疗前有明显降低,且研究组以上指标变化幅度均大于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 低分子肝素联合华法林治疗 ASPE 可提高疗效,改善患者心肺功能。

关键词:低分子肝素; 华法林; 急性次大面积肺栓塞; 动脉血气指标; 肌钙蛋白 I

中图分类号:R563.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)10-1386-04

Efficacy of low molecular weight heparin combined with warfarin on ASPE and its effects on levels of arterial blood gas indexes and serum cTnI

ZHANG Yanxia

(Department of Respiratory Medicine, Chest Hospital of Jingzhou City, Jingzhou, Hubei 434000, China)

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of low molecular weight heparin combined with warfarin in the treatment of acute submassive pulmonary embolism (ASPE) and its effects on levels of arterial blood gas indexes and serum troponin I (cTnI). **Methods** A total of 78 cases of patients with ASPE were enrolled in this study and were divided into control group (low molecular weight heparin treatment) and experimental group (low molecular weight heparin combined with warfarin treatment) according to the random number table method, 39 cases in each group. The clinical efficacy after 2 week of treatment, the lung function related indicators [forced expiratory volume in 1 second (FEV1), percentage of forced vital capacity in predicted value (FVC% pred), percentage of forced expiratory volume in 1 second in predicted value (FEV1% pred)], arterial blood gas indexes [partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂), partial pressure of blood oxygen (PaO₂), oxygen saturation (SaO₂), pH] and serum laboratory indicators [cTnI, brain natriuretic peptide (BNP)] before treatment and after 2 week of treatment were compared between the two groups. **Results** After 2 week of treatment, the total effective rate of treatment in experimental group was significantly higher than that in control group, the FEV1, FVC%pred, FEV1%pred in the two groups improved significantly compared with those before treatment, and the changes were greater in experimental group (all $P<0.05$). The PaCO₂ in the two groups was significantly lower than that before treatment, while the PaO₂, SaO₂ and pH were significantly higher than those before treatment, and the changes of the above indicators in experimental group were greater than those in control group (all $P<0.05$). The levels of serum cTnI and BNP in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the changes in experimental group were significantly greater than those in control group (all $P<0.05$). **Conclusion** Low molecular weight heparin combined with warfarin in the treatment of ASPE can improve the efficacy and promote the cardiopulmonary function of patients.

Key words: low molecular weight heparin; Warfarin; acute submassive pulmonary embolism; arterial

blood gas indexes; serum troponin I

急性肺栓塞是血栓等物质阻塞肺动脉及其分支而导致的以急性非循环障碍为主的综合征,其中急性次大面积肺栓塞(ASPE)是指超声心电图可见心功能不全,但血流动力学稳定的非大面积肺栓塞^[1]。ASPE 具有一定的心功能衰竭、休克甚至猝死风险,严重危害患者生命健康。抗凝治疗是临床中治疗急性栓塞最基本的方法,一方面可抑制血栓的进一步扩大,另一方面可促进机体纤维蛋白酶溶解系统溶解已有血栓^[2]。且已有充分的临床研究证据表明,充分、有效的抗凝治疗可在一定程度上降低肺栓塞复发及病死率^[3]。低分子肝素、华法林均为临床常用的抗凝药物,本研究将两种药物联合应用于 ASPE 患者的治疗,观察其临床疗效,以及对肺功能及血清实验室指标的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2018 年 8 月于本院接受治疗的 78 例 ASPE 患者为研究对象。纳入标准:(1)经影像学、实验室指标等检查符合肺动脉栓塞诊断标准^[4],且栓塞面积不大于 40%者;(2)预计生存期 1 个月以上者;(3)对本研究知情同意者。排除标准:(1)有重大脑血管意外、外科手术史者;(2)入组前 4 周内接受过抗凝、溶栓治疗者;(3)合并严重的凝血功能异常者;(4)对本研究所使用药物禁忌、不耐受者;(5)退出治疗、依从性差、中途死亡者。

采用随机数字表法将 78 例患者分为对照组和研究组,每组各 39 例,对照组采用低分子肝素治疗,研究组采用低分子肝素联合华法林治疗。两组患者一般临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经过本院伦理委员会通过后进行。

表 1 两组患者临床资料比较					
组别	<i>n</i>	男 [<i>n</i> (%)]	女 [<i>n</i> (%)]	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	病程 ($\bar{x}\pm s$,年)
研究组	39	20(51.28)	19(48.72)	64.21±8.73	2.68±0.74
对照组	39	22(56.41)	17(43.59)	65.40±8.42	2.56±0.58
χ^2 或 <i>t</i>		0.206		0.613	0.797
<i>P</i>		0.650		0.542	0.428

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者实施纠正缺氧、维持电解质平衡与酸碱平衡、预防性实用抗菌药物等常规治疗,并予以依诺肝素钠注射液(生产企业:北京赛诺菲制药有限公司;规格:0.4 mL;国药准字:J20150059)治疗,每次 0.4 mL 皮下注射,1 次/12 h。研究组在以上常规治疗基础上,次日予以华法林钠片(生产企业:

上海信谊药厂有限公司;规格:2.5 mg;国药准字:H31022123)治疗,每次 2.5 mg,每日 1 次。两组患者上述用药疗程均持续 2 周。

1.2.2 检测方法 分别于治疗前及治疗 2 周后,采用肺功能仪测量两组患者第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量占预用值的百分比(FVC%pred)、第 1 秒用力呼气占预用值的百分比(FEV1%pred);采用丹麦雷度 ABL80 血气分析仪检测两组患者二氧化碳分压(PaCO₂)、血氧张力(PaO₂)、氧饱和度(SaO₂)、pH 值;分别采用乳胶增强免疫比浊法、化学免疫荧光法检测血清肌钙蛋白 I(cTnI)、B 型利钠肽(BNP)水平。

1.2.3 疗效评估^[5] 治愈:胸痛、呼吸困难等临床症状消失,多层螺旋 CT 肺动脉造影(CTPA)显示血栓消失,肺动脉血管畅通;显效:胸痛、呼吸困难等临床症状明显改善,CTPA 显示血栓消失,肺动脉血管大部分畅通;改善:胸痛、呼吸困难等临床症状有所好转,CTPA 显示血栓大部分消失;无效:未达到以上标准。总有效率=(治愈例数+显效例数+改善例数)/总例数×100%。

1.3 观察指标 比较两组患者治疗 2 周后的临床疗效,治疗前及治疗 2 周后的肺功能相关指标(FEV1、FVC%pred、FEV1%pred、FEV1/FVC)、动脉血气指标(PaCO₂、PaO₂、SaO₂、pH)及血清实验室指标(cTnI、BNP)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;组内比较采用配对 *t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗 2 周后,研究组患者治疗总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者患者临床疗效比较[n(%)]						
组别	<i>n</i>	治愈	显效	改善	无效	总有效率
研究组	39	13(33.33)	11(28.21)	13(33.33)	2(5.13)	37(94.87)
对照组	39	8(20.51)	9(20.08)	12(30.77)	10(25.64)	29(74.36)
<i>Z/χ²</i>			2.112			6.303
<i>P</i>			0.035			0.012

2.2 两组患者肺功能指标比较 治疗 2 周后,两组患者各肺功能相关指标均较治疗前明显改善,且研究组变化幅度更大,治疗前后组内比较,以及治疗 2 周

后组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者动脉血气指标比较 治疗 2 周后,两组患者 PaCO₂ 均明显低于治疗前,PaO₂、SaO₂、pH 均

明显高于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗 2 周后,研究组各项指标变化幅度均大于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 3 两组患者治疗前后肺功能相关指标变化比较($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	时间	FVC%pred	FEV1/FVC	FEV1%pred
研究组	39	治疗前	72.81±7.57	46.78±2.96	42.89±6.74
		治疗 2 周后	85.54±11.23	69.12±3.86	56.18±7.23
		<i>t</i>	8.457	40.913	11.882
		<i>P</i>	0.000	0.000	0.000
对照组	39	治疗前	73.04±7.38	46.87±2.76	43.27±6.68
		治疗 2 周后	78.42±9.15	58.33±2.55	48.35±7.17
		<i>t</i>	4.065	26.956	4.581
		<i>P</i>	0.000	0.000	0.000
		<i>t</i> _{组间} *	3.070	14.566	4.802
		<i>P</i> _{组间} *	0.000	0.000	0.000

注: * 为治疗 2 周后组间比较

表 4 两组患者治疗前后动脉血气指标变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	PaCO ₂ (mm Hg)	PaO ₂ (mm Hg)	SaO ₂ (%)	pH
研究组	39	治疗前	68.63±8.21	31.79±4.03	52.43±10.27	7.19±0.09
		治疗 2 周后	38.32±5.18	85.46±10.74	97.74±8.11	7.45±0.07
		<i>t</i>	28.273	45.385	30.790	20.196
		<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组	39	治疗前	68.78±8.37	32.07±4.15	53.28±8.72	7.20±0.08
		治疗 2 周后	51.79±6.31	63.53±9.92	72.23±6.01	7.29±0.10
		<i>t</i>	14.455	27.927	16.575	6.245
		<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000
		<i>t</i> _{组间} *	10.304	9.367	18.588	8.186
		<i>P</i> _{组间} *	0.000	0.000	0.000	0.000

注: * 为治疗 2 周后组间比较

2.4 两组患者 cTnI、BNP 水平比较 治疗 2 周后,两组患者血清 cTnI、BNP 水平均较治疗前明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。且研究组变化幅度明显大于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 cTnI、BNP 水平比较($\bar{x}\pm s, \text{ng/mL}$)

组别	<i>n</i>	时间	cTnI	BNP
研究组	39	治疗前	1.84±0.17	1.91±0.23
		治疗 2 周后	1.06±0.08	0.58±0.27
		<i>t</i>	38.969	33.223
		<i>P</i>	0.000	0.000
对照组	39	治疗前	1.78±0.09	1.88±0.31
		治疗 2 周后	1.41±0.13	0.84±0.28
		<i>t</i>		

续表 5 两组患者治疗前后 cTnI、BNP 水平比较($\bar{x}\pm s, \text{ng/mL}$)

组别	<i>n</i>	时间	cTnI	BNP
<i>t</i>			21.006	22.016
<i>P</i>			0.000	0.000
<i>t</i> _{组间} *			14.319	4.174
<i>P</i> _{组间} *			0.000	0.000

注: * 为治疗 2 周后组间比较

3 讨 论

临床针对 ASPE 患者的治疗策略主要有溶栓与抗凝治疗,但目前学者们关于是否应对 ASPE 患者实施溶栓治疗存在较大争议。多数观点认为,联合使用溶栓治疗较单纯抗凝治疗溶解血栓更为迅速,但其对于高龄患者不适用,可能在一定程度上增加出血风

险^[6],且暂无明确证据表明溶栓治疗对于降低 ASPE 的病死率有效。而抗凝治疗是治疗急性肺栓塞最基本的措施,一般认为,在患者无禁忌证的情况下,均应以抗凝治疗^[7]。因此,本研究对 ASPE 患者采取单纯抗凝治疗,并观察低分子肝素联合华法林治疗 ASPE 的临床疗效,以及对患者肺功能相关指标、动脉血气指标等的影响。

低分子肝素是通过普通肝素解聚而制成的一类小分子肝素的总称,其戊糖结构可和抗凝血酶Ⅲ形成复合物,由于抗凝血酶Ⅲ与肝素结合后,与凝血酶及凝血相关活性因子选择性结合的能力有所增强,因而可抑制凝血酶及凝血相关因子的活性^[8]。低分子肝素与普通肝素相比,具有相对分子质量较小、组分较单一、半衰期更长的优势,因而通过皮下注射后,比普通肝素吸收更快,生物利用度更高,且不良反应更少^[9],因此在临床中被广泛应用。华法林是一种香豆素类抗凝药物,可通过抑制羟基化酶,进而抑制在肝脏合成凝血因子过程中发挥重要作用的维生素 K,因此该药物可防止新的血栓形成,以此起到抗凝效果,而急性肺栓塞是其主要适应证^[10]。本研究结果显示,采用低分子肝素联合华法林治疗的研究组患者治疗总有效率高于单用低分子肝素治疗的对照组,两组患者肺功能、动脉血气指标均较治疗前改善,且研究组改善更明显。分析其可能机制如下:低分子肝素具有较好的抗栓效果,但抗凝作用不佳,而华法林作为一种有效的抗凝药物,可与之发挥协同作用,以发挥更好的溶栓、抗凝效果,进而使单纯凝血治疗的有效性得到保证。二十届国际血栓与止血大会也曾建议,将华法林与低分子肝素同时用于急性肺栓塞的治疗,以防止药物更换而导致机体出现高凝状态^[11]。

另外,相关研究表明血清 cTnI、BNP 指标水平与急性肺栓塞的治疗、预后密切相关^[12],其中 cTnI 水平与心功能有关,而 ASPE 患者右心功能不全是影响其预后的重要因素;BNP 在正常情况下机体含量很少,而心室负荷过大时,可增加 BNP 的合成并释放至血液,因此,可在 ASPE 患者血清中检测到 BNP 水平增加。所以,本研究通过检测血清中上述两种指标水平以评估 ASPE 预后效果,研究结果显示两组患者血清 cTnI、BNP 水平低于治疗前,且研究组变化幅度更大,进一步表明低分子肝素与华法林联合用药可提高

疗效。

综上所述,低分子肝素联合华法林治疗 ASPE 可提高疗效,改善患者肺功能及血气指标,对心功能恢复更有利。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 王莉莉,欧宗兴. 溶栓抗凝治疗急性肺栓塞 24 例临床护理[J]. 昆明医科大学学报,2016,37(2):147-150.
- [3] 王兵,邝土光,龚娟妮,等. 老年急性肺栓塞患者华法林抗凝治疗最佳起始剂量探究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2016,18(12):1235-1238.
- [4] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)[J]. 中华心血管病杂志,2016,44(3):197-211.
- [5] 白黎峰. 溶栓结合抗凝治疗次大面积肺栓塞的疗效及对血液及纤溶系统的影响[J]. 血栓与止血学,2015,21(3):150-152.
- [6] 罗细红,吴尚洁. 次大面积肺栓塞患者应用溶栓联合抗凝治疗及单纯抗凝治疗的疗效对比分析[J]. 河北医学,2017,23(8):1348-1351.
- [7] 刘丽华,陆思静,刘忠. 溶栓与抗凝疗法对次大面积肺栓塞患者的疗效观察[J]. 重庆医学,2013,2(11):1288-1290.
- [8] 许坤,赵弘卿,冯金萍,等. 低分子肝素钙和利伐沙班联合阿托伐他汀对急性肺栓塞患者相关指标的影响[J]. 中国药房,2017,28(21):2940-2943.
- [9] 陶俊,刘澄英. 低分子肝素钙联合阿替普酶对老年次大面积急性肺栓塞的疗效及安全性研究[J]. 宁夏医科大学学报,2017,39(8):967-970.
- [10] 吴轶雄,林国盛,陈国欢,等. 溶栓加序贯抗凝治疗次大面积肺栓塞疗效观察[J]. 临床内科杂志,2011,28(12):835-836.
- [11] 陈丽秀. 低分子肝素联合华法林单纯抗凝治疗急性次大面积肺栓塞的临床效果和安全性观察[J]. 中国药物警戒,2016,13(11):651-654.
- [12] 姜树旺. BNP 和 cTnI 联合检测在急性肺栓塞致右心功能不全评估中的临床应用[J]. 职业与健康,2013,29(12):1535-1536.

(收稿日期:2018-10-22 修回日期:2019-01-14)

(上接第 1385 页)

- 核分枝杆菌二线抗结核药物敏感性分析[J]. 中国防痨杂志,2013,35(10):831-834.
- [19] LOGAN L K. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: an emerging problem in children [J]. Clin Infect Dis, 2012,55(6):852-859.

- [20] Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities[J]. Morb Mortal Wkly Rep,2009,58(10):256-260.

(收稿日期:2018-11-12 修回日期:2019-02-04)