

普通肝素和低分子肝素在 AECOPD 合并肺栓塞中的临床观察

张颖, 李永霞, 曹宇, 柴燕玲, 牛小群
(昆明医科大学第二附属医院呼吸内科, 云南昆明 650101)

[摘要] **目的** 比较普通肝素和低分子肝素对 AECOPD 合并肺动脉血栓栓塞抗凝治疗的安全性和有效性。 **方法** 选择 26 例 AECOPD 合并非大面积肺栓塞患者, 根据抗凝治疗的不同, 将其分为普通肝素组 and 低分子肝素组。比较 2 组患者治疗前后症状缓解情况、D-二聚体、血气分析、螺旋 CT 肺动脉造影的变化及不良反应。 **结果** 治疗后 2 组患者症状、血气分析均明显改善, 缺损肺动脉支数明显减少。普通肝素组的有效率、病死率分别为 77%, 7%, 低分子肝素组分别为 85%, 7%, 2 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。不良反应发生率普通肝素组高于低分子肝素组。 **结论** 普通肝素和低分子肝素均为治疗 AECOPD 合并肺动脉血栓栓塞的有效抗凝药物, 但低分子肝素较普通肝素更安全。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 肺栓塞; 普通肝素; 低分子肝素; 不良反应

[中图分类号] R563.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2012) 06 - 0082 - 03

The Clinical Observation of Common Heparin and Low-molecular-weight Heparin in the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Obstruction Pulmonary Disease Complicated with Pulmonary Embolism

ZHANG Ying, LI Yong-xia, CAO Yu, CHAI Yan-ling, NIU Xiao-qun
(Dept. of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University,
Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To compare the efficacy and security of common heparin and Low-molecular-weight heparin in the treatment of acute exacerbations of chronic obstruction pulmonary disease complicated with pulmonary embolism. **Methods** The 26 patients with acute exacerbations of chronic obstruction pulmonary disease complicated with non-massive pulmonary embolism were divided into two groups based the different anticoagulated treatment: the group of common heparin and the group of Low-molecular-weight heparin. The symptoms, the results of blood gas analysis, the spiral computed tomography pulmonary angiography and the adverse reactions were compared between the two groups. **Results** There were great improvements of the symptoms, the results of blood gas analysis in the two groups after treatment. The branches of embolized pulmonary arteries were reduced greatly. The effective rate and mortality were respectively 77% and 7% in the group of unfractionated heparin. Those of the group of Low-molecular-weight heparin were 85% and 7% respectively. There were no statistically significant difference between the two groups. The adverse reactions were higher in the group of unfractionated heparin than those of the Low-molecular-weight heparin group. **Conclusion** The common heparin and the Low-molecular-weight heparin are also effective in the treatment of acute exacerbations of chronic obstruction pulmonary disease complicated with pulmonary embolism, but the Low-molecular-weight heparin is much safer than the common

[基金项目] 云南省科技厅 - 昆明医科大学联合专项基金资助项目 (2009CD170)

[作者简介] 张颖 (1981~), 女, 湖北荆门市人, 医学学士, 住院医师, 主要从事慢性阻塞性肺疾病的基础和临床研究工作。

[通讯作者] 牛小群. E-mail:13888143191@139.com

heparin.

[Key words] Acute exacerbations of chronic obstruction pulmonary disease; Pulmonary embolism; Common heparin; Low-molecular-weight heparin; Adverse reaction

慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是临床常见病、多发病, 常合并肺血栓栓塞症 (pulmonary embolism, PE), 且 PE 一旦发生, 将出现血流动力学及呼吸系统病理生理方面的改变, 心肺功能进一步恶化, 危及生命, 病死率显著增加, 故对于 AECOPD 合并 PE 的患者应积极予以抗凝治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为 2011 年 1 月至 2011 年 12 月昆明医科大学第二附属医院住院的 AECOPD 合并肺动脉血栓栓塞病例 26 例, 其中男 18 例, 女 8 例, 年龄 53~84 岁, 有慢性咳嗽、咳痰病史 8~30 a, 均符合中华医学会呼吸分会制定的《慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 诊治规范》^[1], 且全部病例均通过螺旋 CT 肺动脉造影 (spiral computed tomography pulmonary angiography, SCTPA) 确诊为非大面积肺栓塞, 同时排除凝血功能障碍、严重高血压、脑出血等疾患。根据急性期抗凝治疗的不同, 将患者分为普通肝素组 (13 例) 和低分子肝素组 (13 例)。普通肝素组平均年龄 (62±9) 岁, 其中男 8 例, 女 5 例; 低分子肝素组平均年龄 (64±11) 岁, 其中男 10 例, 女 3 例。2 组间年龄和性别构成无统计学差异。

1.2 治疗方法

普通肝素组: 肝素首剂负荷量 3 000~5 000 IU 静脉注射, 然后按 250 IU/kg 剂量每 12 h 皮下注射 1 次, 疗程为 7~10 d。用药期间监测活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT), 使注射后 6~8 h 的 APTT 达到治疗水平, 即 APTT 稳定于正常值的 1.5~2.5 倍。具体方法参照中华医学会呼吸病学分会制定的《肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南 (草案)》^[2]。低分子肝素组: 低分子肝素钙 4 100 IU 皮下注射, 每 12 h 皮下注射 1 次, 疗程亦为 7~10 d。两药应用 1~3 d 后加用口服抗凝药华法令, 联合应用 4~5 d。华法令首次剂量 2.5 mg, 以后根据凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 调节剂量, 使 PT 延长到正常的 1.5~

2.5 倍或国际标准化比值 (INR) 至 2.0~3.0 时停用普通肝素或低分子肝素。

1.3 观察指标

内容包括: (1) 治疗前和治疗后第 10 天患者症状、体征变化; (2) 治疗前、治疗后第 10 天 D-二聚体、血气分析、SCTPA 变化; (3) 观察并记录不良反应。

1.4 疗效判断标准

(1) 有效: 呼吸困难等症状较前减轻, SCTPA 显示缺损肺动脉数减少; (2) 无效: 呼吸困难等症状无明显变化, SCTPA 显示缺损肺动脉数无明显减少; (3) 死亡。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 软件包进行分析。计量资料用均数±标准差表示, 2 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

普通肝素组治疗后有效为 10 例, 无效 2 例, 死亡 1 例, 有效率、病死率分别为 77%, 7%; 低分子肝素组治疗后有效为 11 例, 无效 1 例, 死亡 1 例, 有效率、病死率分别为 85%, 7%。2 组间比较差异无统计学意义 (P>0.05), 见表 1。

表 1 2 组患者治疗效果比较 (n)

Tab. 1 Comparison of therapeutic effect between two groups (n)

组别	n	有效	无效	死亡
普通肝素组	13	10	2	1
低分子肝素组	13	11	1	1

2.2 血气分析

治疗后 2 组患者动脉血氧分压、动脉血二氧化碳分压均较治疗前改善, D-二聚体定量不同程度降低, 2 组间差异无统计学意义 (P>0.05), 见表 2。

2.3 螺旋 CT 肺动脉造影 (SCTPA)

普通肝素组缺损肺动脉支数治疗前为 36 支, 治疗后为 10 支, 减少率 72%。低分子肝素组治疗前为 42 支, 治疗后为 9 支, 减少率 79%。2 组的

减少率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 不良反应

普通肝素组不良反应发生率为 23%，均表现

为出血反应，其中皮下淤血 1 例，咯血 1 例，血尿 1 例；低分子肝素组未出现不良反应。2 组不良反应发生率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 2 组患者抗凝治疗前后血气分析及 D-二聚体变化 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of blood gas and D-dimers of patients in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

指 标	普通肝素组		低分子肝素组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
pH	7.45 ± 0.05	7.35 ± 0.02	7.4 ± 0.04	7.42 ± 0.03
PO ₂ (mmHg)	68.1 ± 4.6	92.1 ± 4.1	70.1 ± 3.2	93.3 ± 2.7
PCO ₂ (mmHg)	63.1 ± 4.2	56.6 ± 4.7	61.7 ± 3.1	57.2 ± 3.8
D 二聚体 (μg/dL)	2 300 ± 45	891 ± 32	2 585 ± 32	1 200 ± 41

注: 1 mmHg = 0.133 kp.

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病是一种比较常见的慢性肺部疾病，表现为气流受限，且呈不完全可逆性。此类患者的肺功能表现为持续下降，慢性咳嗽、咳痰，气短或者呼吸困难，出现喘息以及胸闷。患病人数多，死亡率较高，严重影响患者生活质量。AECOPD 多由感染引发，导致严重低氧血症和二氧化碳潴留，血液呈高凝状态，常并发肺血栓栓塞症。研究发现 PE 占住院 AECOPD 患者的 24.7%，由此导致的致残率还会大幅增加^[3,4]，国外报道 COPD 发生肺栓塞和其他静脉血栓形成的概率是非 COPD 患者的 2 倍，COPD 是发生肺栓塞的主要危险因素^[5,6]。AECOPD 患者同时发生 PE 的机制可能为：COPD 合并肺心病时常伴有右室壁栓子形成，血小板功能异常，低氧血症导致继发性红细胞增多，使血液黏稠度增加^[7,8]。COPD 患者心肺功能差，体力活动受限，深静脉血栓发生率增加，若同时又合并其他易栓因素，很容易发生 PE。PE 一旦发生可导致右心负荷增加，呼吸功能衰竭，因此应及早预防并积极治疗 PE^[9]。

近几年来，在国内外的研究中，重度慢性阻塞性肺疾病血液存在高粘滞、高凝固状态，尤其在重症肺心病患者存在血栓前状态或肺微血栓情况已得到广泛的证实，这为临床诊治提供了新的概念和依据^[10,11]，提示抗凝治疗在 COPD 治疗中的作用。同时抗凝治疗是急性肺动脉栓塞最基本的治疗手段。故本研究选取 26 例 COPD 合并 PT 患者对其使用抗凝治疗进行研究。常用的抗凝药物有普通肝素和低分子肝素，普通肝素主要通过增强抗凝血酶Ⅲ的活性而起抗凝作用，其疗效与剂量呈正相关。低分子肝素是肝素的片断，相对于肝素而言分子质量较

小，其与血浆蛋白的结合率低，可以避免由于肝素与血浆蛋白结合增加所致的肝素抵抗。低分子肝素主要表现为抗凝血因子 X_a 的作用，对抗凝血酶的作用较小，故在达到有效的抗凝作用的同时可以减少普通肝素所致的出血等不良反应。本研究资料显示普通肝素和低分子肝素治疗 COPD 合并肺动脉栓塞的有效率均较高，表明两药均为 COPD 合并肺动脉栓塞抗凝治疗的有效药物。同时本研究结果显示 2 组间疗效、D-二聚体、血气分析、SCTPA 单项指标比较差异均无统计学意义，表明普通肝素与低分子肝素抗凝治疗 COPD 合并肺动脉栓塞疗效相当。本研究资料还显示普通肝素组出血的不良发生率为 23%，而低分子肝素组无不良反应发生，表明低分子肝素可能更安全有效，这和国外的研究一致^[12,13]。

综上所述，在 COPD 合并 PE 时应积极进行抗凝治疗，在 COPD 尚未证实合并 PE 时也应尽早干预，综合患者情况，尽早考虑使用抗凝治疗。普通肝素与低分子肝素均有较好的疗效，但低分子肝素相对普通肝素更安全。

[参考文献]

- [1] 中华医学会呼吸病分会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30 (1): 8 - 17.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会. 肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南 (草案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24 (5): 259 - 264.
- [3] SIDNEY S, SOREL M, QUESENBERRY C P J R, et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: kaiser permanente medical care program [J]. Chest, 2005, 128: 2 068 - 2 075.

(下转第 102 页)

本研究显示, 80 例胎盘部分性粘连及植入患者采用米非司酮保守治疗, 治疗成功率达 100%, 疗效确切, 口服用药方便, 副作用小, 安全性高, 所有患者均能耐受不良反应, 治疗中未出现子宫复旧不良及大出血, 产后清宫率为 0, 效果优于对照组, 适合临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社, 2008:205-206.
- [2] 杨延冬, 杨慧霞. 胎盘植入保守资料2例及文献复习[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 27(6):479-480.
- [3] 张运平. 产后出血——产后出血的评估、治疗和外科手术综合指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:178.
- [4] 丁依玲, 彭梅. 3种方法保守治疗胎盘植入19例的比较[J]. 中国妇幼保健, 2005, 20(19):2 501-2 502.
- [5] 朱关珍. 植入性胎盘的保守治疗[J]. 中国实用妇产科杂志, 1996, 12(5):265-266.
- [6] 马奔, 陈春林, 刘萍, 等. 难治性胎盘植入的介入治疗[J]. 中国现代妇产科杂志, 2005, 2(2):55-57.
- [7] 王晨虹. 米非司酮在引产中的应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2002, 18(5):267-268.
- [8] 罗晓青. 米非司酮对胎盘激素影响[J]. 实用妇产科杂志, 2000, 16:255-256.
- [9] 高英. 米非司酮治疗胎盘植入40例临床分析[J]. 中国中医药咨讯, 2010, 16(2):115.
- [10] 李淑芝, 潘光友. 米非司酮治疗部分性胎盘植入50例临床分析[J]. 当代医学, 2011, 2(17):133.
- [11] 王秀丽, 栾强. 米非司酮对女性生殖内分泌系统的影响[J]. 青岛医药卫生, 2010, 42(1):55-57.
- [12] 唐雪梅. 米非司酮配伍米索前列醇用于中孕引产[J]. 中国民族民间医药, 2010, 6:101.
- [13] 陈冬梅. 米非司酮配伍米索前列醇在中期引产应用的临床效果[J]. 海南医学院学报, 2010, 16(3):344-345.

(2012-02-23 收稿)

(上接第 84 页)

- [4] GURGUN A, GURGUN C. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular system [J]. Tuberk Toraks, 2008, 56(4):464-471.
- [5] 王辰. 肺栓塞[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:418-424.
- [6] PASSOWICZ-MUSZYNSKA E, GOSTKOWSKA-MALECA, JANKOWSKA R. Pulmonary hypertension and pulmonary embolism in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Pol Merkur Lekarski, 2009, 27(158):136-139.
- [7] RUTSCHMANN O T, CORNUZ J, POLETI P A, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Thorax, 2007, 62(2):121-125.
- [8] TILLIE-LEBLOND I, MARGUETLE C H, PEREZ T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors [J]. Ann Intern med, 2006, 144(6):390-396.
- [9] RIZKALLAH J, MAN S F, SIN D D. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis [J]. Chest, 2009, Mar, 135(3):786-793.
- [10] DE MIGUEL DEZ J, GARCA T G, MAESTU L P. Comorbidities in COPD[J]. Arch Bronconeumol, 2010, 46(11):20-25.
- [11] COUILLARD A, VEALE D, MUIR J F. Comorbidities in COPD: a new challenge in clinical practice [J]. Rev Pneumol Clin, 2011, 67(3):143-153.
- [12] SEGAL J B, STREIFF M B, HOFMANN LV, et al. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline [J]. Ann Intern Med, 2007, 146(3):211-222.
- [13] CHEN L Y, YING K J, HONG W J, et al. Comparison of low-molecular-weight-heparin and unfractionated heparin for acute PTE [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2005, 6(12):1195-1199.

(2012-02-03 收稿)