

低分子肝素抗凝治疗 在 COPD 急性加重并发呼吸衰竭疑诊急性肺栓塞中的应用价值

罗振军, 罗胜, 何小宇

广州市番禺区中医院呼吸内科, 广东 广州 511400

【摘要】 目的 探讨低分子肝素抗凝治疗在慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)并发呼吸衰竭疑诊急性肺栓塞中的应用价值。方法 选择广州市番禺区中医院呼吸内科 2016 年 1 月至 2018 年 9 月期间收治的 80 例 AECOPD 合并呼吸衰竭并疑诊为急性肺栓塞的患者为研究对象, 根据随机数表法将患者分为观察组与对照组, 每组 40 例。对照组患者常规给予抗感染及机械通气治疗, 观察组在此基础上联合应用低分子肝素抗凝治疗, 疗程均为 10 d。比较两组患者治疗 72 h 后的动脉血氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)、氢离子浓度指数(PH)以及心率(HR)、呼吸频率(RR); 同时记录两组患者氧合指数(PaO₂/FiO₂)恢复正常时间、撤机成功率、呼吸机相关性肺炎(VAP)发生率、病死率以及住 ICU 时间和并发症发生情况。结果 治疗后 72 h, 观察组患者的 HR、RR、PaCO₂ 分别为(80.9±10.4)次/min、(21.2±2.6)次/min、(46.2±7.5) mmHg, 明显低于对照组的(112.3±11.3)次/min、(25.2±3.2)次/min、(51.3±9.2) mmHg, PH、PaO₂ 分别为 7.32±0.10、(95.1±7.9) mmHg, 明显高于对照组的 7.24±0.12、(88.6±8.2) mmHg, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 观察组患者的 PaO₂/FiO₂ 恢复正常时间、住 ICU 时间分别为(2.3±0.5) d、(14.1±3.5) d, 均明显短于对照组的(4.2±1.2) d、(17.5±4.1) d, 撤机成功率为 77.50%, 明显高于对照组的 52.50%, 且 VAP 发生率为 7.50%, 明显低于对照组的 22.50%, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 两组患者病死率比较差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组患者的不良反应发生率为 12.50%, 与对照组的 7.50% 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 低分子肝素抗凝治疗 COPD 急性加重并发呼吸衰竭疑诊急性肺栓塞的患者具有确切的临床疗效, 并且具有较好的用药安全性。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 呼吸衰竭; 低分子肝素; 急性肺栓塞; 疗效

【中图分类号】 R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)02-0153-04

Application value of low molecular weight heparin anticoagulation therapy in patients with acute exacerbation of COPD complicated with respiratory failure and suspected acute pulmonary embolism. LUO Zhen-jun, LUO Sheng, HE Xiao-yu. Department of Respiratory Medicine, Guangzhou Panyu District Hospital, Guangzhou 511400, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the application value of anticoagulant therapy with low molecular weight heparin in patients with acute exacerbation of COPD complicated with respiratory failure and suspected acute pulmonary embolism. **Methods** Eighty patients with AECOPD complicated with respiratory failure and suspected pulmonary embolism who were treated in Guangzhou Panyu District Hospital from January 2016 to September 2018 were selected as the study subjects. They were divided into two groups according to the random number table, with 40 patients in each group. The control group was routinely treated with anti-infection and mechanical ventilation. On this basis, the observation group was treated with low molecular weight heparin anticoagulation for 10 days. 72 hours after treatment, the arterial partial pressure of oxygen (PaO₂), partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂), hydrogen ion concentration index (PH), heart rate (HR), respiratory rate (RR) were compared between the two groups; at the same time, the recovery time of PaO₂/FiO₂, the success rate of weaning, and the incidence of ventilator-associated pneumonia (VAP), the mortality rate, the time of ICU stay, and complications were recorded. **Results** 72 hours after treatment, HR, RR, and PaCO₂ in the observation group were (80.9±10.4) times/min, (21.2±2.6) times/min, (46.2±7.5) mmHg, significantly lower than (112.3±11.3) times/min, (25.2±3.2) times/min, (51.3±9.2) mmHg in the control group, while PH and PaO₂ in the observation group were 7.32±0.10, (95.1±7.9) mmHg, significantly higher than 7.24±0.12, (88.6±8.2) mmHg in the control group ($P<0.05$). The recovery time of PaO₂/FiO₂ and ICU time of the observation group was (2.3±0.5) d, (14.1±3.5) d, significantly shorter than (4.2±1.2) d, (17.5±4.1) d of the control group; the successful rate of weaning was higher in the observation group (77.50% vs 52.50%), and the VAP was lower (7.50% vs 22.50%), with statistically significant difference ($P<0.05$). There was no significant difference in mortality rate between the two groups ($P>0.05$). The adverse reactions rate in the observation group was 12.50%, which was not different from 7.50% in control group ($P>0.05$). **Conclusion** Low molecular weight heparin anticoagulation therapy is effective and safe for patients with AECOPD complicated with respiratory failure and suspected acute pulmonary embolism.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Respiratory failure; Low molecular weight heparin; Acute pulmonary embolism; Clinical efficacy

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种最常见的严重威胁人类健康的呼吸系统慢性疾病,以持续存在的气流受限和呼吸道症状为特征,被认为是一种慢性气道炎症性疾病^[1]。急性肺栓塞(acute exacerbation, PE)是COPD急性加重期(AECOPD)合并呼吸衰竭者的严重并发症之一,其一旦发生可以引起患者出现血流动力学及呼吸系统一系列的病理生理改变,造成心肺功能进一步恶化,危及患者的生命安全^[2]。但是由于AECOPD患者与PE在发热、呼吸困难、咳嗽、胸痛、心悸、气促等症状方面存在重叠,故AECOPD并发呼吸衰竭的患者合并PE的诊断较为困难,常常误诊、漏诊^[3]。国外认为对于这类患者疑诊PE应该给予抗凝治疗,以改善患者的预后^[4],但目前国内尚缺乏相关的研究报道。因而,本研究探讨了低分子肝素抗凝治疗在COPD急性加重并发呼吸衰竭疑诊急性肺栓塞中的应用价值,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择广州市番禺区中医院呼吸内科2016年1月至2018年9月期间收治的80例AECOPD合并呼吸衰竭并疑诊为急性肺栓塞的患者为研究对象。纳入标准:①均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》制定的AECOPD诊断标准^[5];②动脉血气分析提示重度呼吸性酸中毒(pH值<7.25)及PaCO₂>50 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);③患者均气管插管、机械通气治疗;④血浆D-二聚体浓度>0.5 μg/mL;⑤疑诊合并PE,即根据2015年《急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识》推荐修正的Geneva评分标准^[6],得分在4~10分(中度可能)、≥11分(高度可能)者。排除标准:①明确诊断为大面积及次大面积肺栓塞者;②患者存在感染性休克及其他血流动力学不稳定情况;③合并颅内出血、消化道出血、咯血及气胸、肺大泡者。根据随机数表法将患者分为观察组和对照组各40例。两组患者的基线资料比较差异均无统计学意义(P>0.05),具有可比性,见表1。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者或患者家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 患者入院后均给予心电监护监测生命体征,根据患者病情进行吸氧、使用敏感抗生素抗

表1 两组患者的基线资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	Geneva评分
观察组	40	28/12	75.6±4.8	20.4±1.7	8.9±2.5
对照组	40	26/14	73.9±5.6	21.4±2.2	8.7±2.7
t/χ ² 值		0.228	1.247	0.481	0.344
P值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

炎、解痉、平喘、止咳、祛痰、维持水和电解质平衡等治疗,同时气管插管呼吸机辅助通气,参数设置:同步间歇指令通气模式,潮气量(VT)设置为8~10 mL/kg,呼吸频率为12~20次/min,吸/呼比为1:1.0~3.0,呼吸末正压:初始为3~5 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa),氧气浓度(FiO₂)初始为40%~100%。观察组患者在常规治疗的基础上加用低分子肝素钙注射液(速碧林,葛兰素史克生产)治疗,用法:4 100 U,腹部皮下注射,每12 h注射一次,两组患者的总疗程均为10 d。

1.3 观察指标 治疗72 h后,记录血气分析等指标包括动脉血氧分压(PaO₂)、氢离子浓度指数(PH)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)以及心率(HR)、呼吸频率(RR);记录并比较两组患者氧合指数(PaO₂/FiO₂)恢复正常时间、撤机成功率、呼吸机相关性肺炎(VAP)发生率、病死率以及住ICU时间,观察患者并发症发生情况如活动性出血(颅内、消化道、泌尿道等)、皮肤黏膜瘀斑、血小板减少等。

1.4 统计学方法 应用SPSS19.0统计学软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两样本均数比较采用t检验,计数资料比较采用χ²检验,均以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的血气分析及RR、HR指标比较 治疗前,两组患者的PH、PaO₂、PaCO₂、HR、RR比较差异均无统计学意义(P>0.05);治疗后72 h,两组患者的PH、PaO₂、PaCO₂、HR、RR与治疗前比较均有明显改善,差异均有统计学意义(P<0.05);其中,观察组患者的HR、RR、PaCO₂明显低于对照组,PH、PaO₂明显高于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),见表2。

2.2 两组患者的临床治疗效果比较 观察组患者的PaO₂/FiO₂恢复正常时间、住ICU均明显短于对照组,撤机成功率明显高于对照组,且VAP明显低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05);两组患者的病死率比较差异无统计学意义(P>0.05),见表3。

表2 两组患者治疗前后的血气分析及RR、HR指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PH		PaO ₂ (mmHg)		PaCO ₂ (mmHg)		HR(次/min)		RR(次/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	7.16±0.12	7.32±0.10 ^a	54.8±12.9	95.1±7.9 ^a	57.9±17.2	46.2±7.5 ^a	122.4±14.7	80.9±10.4 ^a	30.2±4.3	21.2±2.6 ^a
对照组	40	7.13±0.17	7.24±0.12 ^a	54.3±19.8	88.6±8.2 ^a	56.2±11.8	51.3±9.2 ^a	120.7±15.2	112.3±11.3 ^a	29.8±5.1	25.2±3.2 ^a
t值		0.281	3.239	0.117	3.610	0.725	2.717	0.345	4.277	0.826	6.136
P值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与本组治疗前比较,^aP<0.05。

表 3 两组患者的临床治疗效果比较

组别	例数	PaO ₂ /FiO ₂ 恢复正常时间($\bar{x}\pm s, d$)	住 ICU 时间($\bar{x}\pm s, d$)	撤机成功率[例(%)]	VAP [例(%)]	病死率[例(%)]
观察组	40	2.3±0.5	14.1±3.5	31 (77.50)	3 (7.50)	3 (7.50)
对照组	40	4.2±1.2	17.5±4.1	21 (52.50)	9 (22.50)	7 (17.50)
t/χ^2 值		9.244	3.989	5.495	3.975	2.404
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

2.3 两组不良反应比较 观察组患者发生消化道出血 2 例,皮肤瘀斑 2 例,血小板减少 1 例,不良反应发生率为 12.50%,对照组发生消化道出血 1 例,皮肤瘀斑 2 例,不良反应发生率为 7.50%,两组比较差异无统计学意义($\chi^2=1.409, P>0.05$)。

3 讨论

近年来, COPD 的发病率和病死率在全球范围内均有上升的趋势,尤其是在发展中国家这一趋势更加明显,我国也不例外, COPD 在我国年龄 ≥ 40 岁的人群中的患病率高达 8.2%^[7]。COPD 患者一旦合并感染则容易引起急性加重发作,引起呼吸肌疲劳、通气功能障碍及机体缺氧、CO₂潴留,严重时发展为 II 型呼吸衰竭、肺性脑病甚至死亡。另一方面, AECOPD 由于炎症反应、缺氧、静脉瘀血等状态加重,容易使凝血功能亢进而导致肺内微小血栓的形成,大大增加了 PE 发生风险^[8-9]。RIZKALLAH 等^[10]进行的一项荟萃分析表明, PE 在住院治疗的 AECOPD 患者中的发生率达 19.9%。另有研究表明, COPD 与非 COPD 患者比较,前者发生 PE 或其他静脉血栓栓塞事件约为后者的两倍^[11]。呼吸困难、胸痛及咯血“三联征”是 PE 的典型临床表现,但是三种典型症状同时出现的概率不高,加之 AECOPD 本身容易出现呼吸困难、胸闷、咳嗽、心悸等症状,所以对于 AECOPD 呼吸衰竭合并 PE 的情况,临床上早期诊断极为困难,常容易导致 PE 的漏诊、误诊。

PE 本身是病死率较高的疾病,未经治疗的患者其病死率高达 20%~30%。溶栓和抗凝治疗是临床上治疗 PE 的两种基本方法,可以有效减少致死性和非致死性 PE 的发生率、改善患者的预后^[12]。溶栓主要应用于大面积 PE 伴血流动力学改变的患者^[13],而对于非大面积 PE 患者则主张采取肝素或者低分子肝素、华法林等抗凝治疗。但疑诊 PE 的患者尚未明确诊断,在药物的选择上应该兼顾安全性、疗效及起效速度等多个方面。溶栓药物虽然可以迅速溶解血栓、缓解症状,但是也具有出血等并发症发生率高的不足。低分子肝素是由普通肝素经过化学降解或酶解而得,保留了普通肝素的抗凝功能核心和部分糖链,其在药效学、药代动力学方面均明显优于普通肝素,且血小板减少症的发生风险也大大较低^[14-15]。因而,低分子肝素抗凝也成为疑诊 PE 治疗的最佳选择之一。本研究发现,观察组抗凝治疗 72 h 后,患者的 HR、RR、PaCO₂ 明显低

于对照组, PH、PaO₂ 明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组 PaO₂/FiO₂ 恢复正常时间、住 ICU 时间均明显短于对照组,撤机成功率高于对照组,且 VAP 低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这一结果表明对于 AECOPD 呼吸衰竭且合并中高危可疑 PE 患者,在常规抗感染治疗及机械通气治疗的基础上,应用低分子肝素抗凝可以纠正失调的通气/血流比例失调,改善患者的氧合,缓解患者因过低的 PaO₂/FiO₂ 而引起的过快的心率和呼吸频率;有效的抑制全身炎症反应综合征,提高撤机成功率并减少 VAP 发生,有利于减少住 ICU 的时间。此外,观察组抗凝治疗的相关并发症与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。说明低分子肝素抗凝在本病的治疗中具有较好的用药安全性。本研究未发现两组患者病死率存在差异,其一可能与本研究纳入病例为疑诊肺栓塞,部分患者为中危,预后好于明确的大面积梗死的 PE 有关;其二,本研究样本量尚不够大,尚需扩大样本量进行深入的研究。

综上所述,对于 COPD 急性加重并发呼吸衰竭疑诊急性肺栓塞的患者,低分子肝素抗凝具有确切的临床疗效,并且具有较好的用药安全性,值得临床应用。

参考文献

- [1] 孙沛, 丁毅鹏. 慢性阻塞性肺疾病危险因素及发病机理研究进展[J]. 海南医学, 2015, 26(9): 1324-1327.
- [2] 刘慧招. 急性肺栓塞患者血浆 B 型钠尿肽与近期预后的相关性分析[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(1): 89-92.
- [3] 张荣丽. 凝血功能和动脉血气分析指标在诊断慢性阻塞性肺疾病合肺栓塞中的价值[J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(12): 936-937.
- [4] ERELEL M, CUHADAROGLU C, ECE T, et al. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respir Med, 2002, 96(7): 515-518.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.
- [6] 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.
- [7] 周林, 刘月玲, 张军, 等. 2011—2014 年济南市慢性阻塞性肺疾病死亡特征和疾病负担分析[J]. 中国卫生统计, 2016, 33(2): 280-281, 284.
- [8] 杨锦旺. 慢性阻塞性肺疾病-急性加重期合并肺栓塞 36 例临床分析[J]. 南通大学学报(医学版), 2015, 35(4): 334-335.

术前区域动脉化疗联合全身化疗在局部进展期直肠癌中的应用

黄文鹏, 巫佳明, 刘桂, 黄金球, 李万浪

广西科技大学第二附属医院普通外科, 广西 柳州 545006

【摘要】 目的 评价局部进展期直肠癌患者术前应用区域动脉化疗联合全身化疗(PRAC/SC)的安全性及有效性。方法 对2017年2月至2019年6月广西科技大学第二附属医院就诊的54例局部进展期直肠癌患者,应用随机排列表进行随机分组,分别施行术前区域动脉化疗联合全身化疗(A组,28例)和直接手术(B组,26例)。比较两组患者R0切除率(无肿瘤细胞残存),术后并发症,应用Kaplan-Meier曲线评价患者的3年复发率及生存率。结果 A组患者的R0切除率为96.4%,明显高于B组的76.9%,差异有统计学意义($P<0.05$);A组与B组患者术后并发症发生率分别为32.1%和30.8%,术后3年的生存率分别为78.0%和63.2%,术后3年远处转移率分别为17.9%和23.1%,差异均无统计学意义($P>0.05$);A组患者术后3年的局部复发率为7.1%,明显低于B组的26.9%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 PRAC/SC可以提高局部进展期直肠癌患者R0切除率,减少局部复发率。

【关键词】 术前区域动脉化疗联合全身化疗;局部进展期直肠癌;生存率;复发率

【中图分类号】 R735.3⁷ **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)02-0156-04

Efficacy of preoperative regional arterial chemotherapy combined with systemic chemotherapy for locally advanced rectal cancer. HUANG Wen-peng, WU Jia-ming, LIU Gui, HUANG Jin-qiu, LI Wan-lang. Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou 545006, Guangxi, CHINA

【Abstract】 Objective To evaluate the feasibility and safety of preoperative regional arterial chemotherapy combined with systemic chemotherapy (PRAC/SC) regimen for patients with locally advanced rectal cancer. **Methods** Fifty-four patients with locally advanced rectal cancer who were treated in the Second Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology from February 2017 to June 2019 were randomly divided into two groups: 28 cases underwent preoperative regional arterial chemotherapy combined with systemic chemotherapy (group A) and 26 cases underwent surgery immediately (group B). The R0 resection (without residual tumor cells) rate, postoperative complications were compared prospectively. Kaplan-Meier method was used to evaluate the 3-year recurrence rate and survival rate of the two groups. **Results** The R0 resection rate of group A was 96.4%, which was significantly higher than 76.9% of group B ($P<0.05$). The surgical complications rate of group A and group B was 32.1% and 30.8%, respectively; the 3-year survival rate was 78.0% and 63.2%, respectively; the 3-year distant metastasis rate of group A and group B was 17.9% and 23.1%, respectively; there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). The 3-year local recurrence rate of group A was 7.1%, which was significantly lower than 26.9% of group B ($P<0.05$). **Conclusion** PRAC/SC regimen might improve R0 resection rate and reduce local recurrence rate in patients with locally advanced rectal cancer.

【Key words】 Preoperative regional arterial chemotherapy combined with systemic chemotherapy; Locally advanced rectal cancer; Survival rate; Recurrence rate

基金项目:广西卫生厅自筹经费科研课题(编号:Z20180135)

通讯作者:黄文鹏,E-mail:gxnhwp@126.com

[9] 杨琼芳,方双燕,季巧英,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重合并肺栓塞患者的临床表现和辅助检查特征分析[J].浙江医学,2016,38(22):1831-1833.

[10] RIZKALLAH J, MAN SFP, SIN DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis [J]. Chest, 2009, 135(3): 786-793.

[11] 李有霞,王红嫚,杨茂祥,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重合并肺栓塞血液相关风险因素分析[J].国际检验医学杂志,2017,38(20):2829-2831.

[12] 刘丽平,李建宏,许庆.基层医院急性次大面积肺栓塞溶栓及抗凝治疗的临床分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(7):953-954.

[13] 王丹凤,江莲,唐良法.阿替普酶与尿激酶治疗急性肺栓塞溶栓的有效性及其安全性研究[J].临床肺科杂志,2015,20(8):1465-1468.

[14] 高慧,张毅,钟诚.低分子肝素在急性心肌梗死患者溶栓治疗中的早期应用价值[J].海南医学,2018,29(17):2397-2399.

[15] 刘春英,周建华,陈锋,等.普通肝素与低分子肝素治疗急性肺栓塞临床效果及血浆肌钙蛋白对预后的评估价值探讨[J].基层医学论坛,2017,21(13):1589-1590.

(收稿日期:2019-01-24)