

心、血压降低,但发生率较低,通过控制输液速度可以缓解。面色潮红、头痛、头晕等脑血管扩张表现是使用此种药物最常见的不良反应^[9]。这些症状会加重患者的焦虑和紧张情绪,如不及时解决,会导致进一步不良反应。因此,用药过程中的护理尤为重要,主要护理措施:在用药的前 15 min 内应控制输液速度,并仔细观察患者状态,尤其血压变化。必要时,可以给予心电监测 0.5 h。在确认患者未出现输液反应及不良反应后继续滴注,保证该药物在 90 min 内滴注完毕。另外,胸闷气短也常在药物输注的前 15 min 出现,与患者局部血管扩张、初次使用该种药物情绪紧张有关,通过减慢输注速度及适当的心理安慰后,症状可以缓解。

综上所述,尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床效果好,安全性高,是治疗急性脑梗死比较有效的方法,值得临床推广应用。

参考文献:

[1] 王新,王默力,杨盛,等. 丁苯酞软胶囊联合尤瑞克林注射液

治疗大面积脑梗死的临床疗效研究[J]. 中国医科大学学报 2014, 43(12):1136-1138.

[2] 丁丽君,邱学荣,强家奇,等. 阿替普酶静脉溶栓联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的疗效及安全性评价[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(4):346-348, 352.

[3] 崔元孝. 脑血管分类与诊断标准[J]. 山东医药, 2004, 44(30):62-63.

[4] 中国脑卒中医疗质量评估(QUEST)协作组. 中国急性缺血性脑卒中治疗现状[J]. 中华神经科杂志, 2009, 42(4):223-228.

[5] 拱忠影,臧大维,等. 凯力康治疗急性的有效性及安全性研究[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(14):2637-2638.

[6] 张玮,李斌,钱传云. 尤瑞克林对家兔脑出血半暗带脑能量代谢的影响[J]. 山东医药, 2009, 49(29):29.

[7] 孟云,朱言亮. 尤瑞克林对老年大面积脑梗死患者脑血流动力学和金属基质蛋白酶的影响及近远期疗效分析[J]. 中国医药, 2015, 10(9):1300-1305.

[8] 刘伟,喻莉. 尤瑞克林联合鼠神经生长因子治疗急性缺血性脑卒中[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(21):3599-3602.

[9] 李蕴博. 尤瑞克林治疗急性的不良反应防治护理体会 [J]. 黑龙江医药科学, 2012, 35(2):81-82.

磺达肝素钠与华法林治疗癌症患者意外检出肺栓塞的临床比较

张惠民,李建英

[摘要] 目的 比较磺达肝素钠与华法林治疗癌症患者意外检出肺栓塞的临床疗效。方法 收集 2010 年 1 月至 2014 年 12 月我院 72 例意外检出肺栓塞的恶性肿瘤患者,随机分为华法林组(36 例,给予口服华法林,5 mg/d,1 次/d,维持国际标准化比率在正常值 2.0~3.0 倍之间)和磺达肝素钠组(36 例,给予皮下注射磺达肝素钠,2.5 mg/d,1 次/d),观察两组患者连续治疗 90 d 后临床疗效、治疗结束 1 年内肺栓塞复发率及药物不良反应。结果 两组患者连续治疗 90 d 后,磺达肝素钠组疗效显著好于华法林组($P < 0.05$);磺达肝素钠组出血患者例数显著低于华法林组($P < 0.05$);两组患者治疗结束 1 年内肺栓塞复发率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 磺达肝素钠治疗癌症患者意外检出肺栓塞的疗效优于华法林,不良反应少,具有临床应用价值。

[关键词] 癌症;意外检出肺栓塞;磺达肝素钠;华法林

Clinical efficacy of fondaparinux and warfarin in the treatment of unsuspected pulmonary embolism in patients with cancer

ZHANG Hui-min, LI Jian-ying (Department of Respiratory Medicine, Central Hospital of Xi'an, Xi'an 710003, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical efficacy of fondaparinux and warfarin in the treatment of unsuspected pulmonary embolism in patients with cancer. **Methods** Totally 72 cancer patients with unsuspected pulmonary embolism from January 2010 to December 2014 were enrolled, and were randomly divided into warfarin group and fondaparinux group. Warfarin group (n = 36) received warfarin 5 mg orally, once daily, which was maintained at international normalized ratio of 2.0~3.0 during treatment. Fondaparinux group (n = 36) received fondaparinux 2.5 mg subcutaneously, once daily. The clinical efficacy of the two groups were observed for 90 d and followed up for 1 year, and adverse drug reactions were also evaluated. **Results** The clinical efficacy of fondaparinux group was significantly

收稿日期:2016-10-10

作者单位:西安市中心医院呼吸内科,西安 710003

DOI:10.14053/j.cnki.ppcr.201705010

better than that of warfarin group ($P < 0.05$) during 90 d of treatment. The bleeding rate of fondaparinux group was significantly lower than that of warfarin group ($P < 0.05$). There was no significant difference in disease recurrence during 1 year follow-up between the two groups. **Conclusion** Fondaparinux has better curative effect in the treatment of unsuspected pulmonary embolism in patients with cancer than warfarin with few adverse reactions and it has clinical application value.

Key words: Cancer; Unsuspected pulmonary embolism; Fondaparinux; Warfarin

0 引言

肺栓塞 (Pulmonary embolism, PE) 是由体循环的各种栓子阻塞肺动脉及其分支引起肺循环和呼吸功能障碍的一种病死率很高的严重疾病^[1]。由于多数肺栓塞患者的临床表现缺乏特异性,甚至没有明确的症状或体征,所以很容易被误诊和漏诊,因此,肺栓塞实际发生率往往被低估^[2]。近年来将临床上非疑诊肺栓塞的患者进行胸部 CT 检查时意外检出的肺栓塞称为意外检出肺动脉栓塞 (Unsuspected pulmonary embolism, UPE)^[3]。恶性肿瘤患者易发肺栓塞导致死亡。随着近年来越来越多的恶性肿瘤患者常规行胸部 CT 扫描进行肿瘤分期和疗效评估,恶性肿瘤患者意外检出肺栓塞的几率越来越高^[4],早期治疗意外检出肺动脉栓塞有助于改善恶性肿瘤患者的预后和生存率。本研究旨在比较两种临床上常用肺栓塞治疗药物磺达肝素钠与华法林对恶性肿瘤患者意外检出肺栓塞的疗效,具有一定的临床指导意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2014 年 12 月我院收治的原发恶性肿瘤意外检出肺栓塞患者 72 例。所有患者经病理和影像学检查确诊为恶性肿瘤,其中男 32 例,女 40 例;年龄 47 ~ 78 岁,平均年龄 (61.62 ± 21.31) 岁。纳入标准:所有患者均符合中华医学会呼吸病学分会 2001 年制定的《肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南》(草案)的诊断标准^[5]。由增强 CT 扫描检出恶性肿瘤患者意外检出肺栓塞。排除标准:有心脏衰竭和脑卒中病史、药物过敏史、精神疾病、肌酐清除率 $< 30 \text{ mL/min}$, 或血小板计数 $< 100\ 000/\text{mm}^3$,服用过溶血栓药物、抗凝剂、肝素或肝素类似物药物者。本研究经我院伦理委员会审核批准,并在研究前为所有患者及家属详细讲解治疗原理和治疗方法,获得其同意并签署知情同意书。

1.2 方法 将所有患者随机分为华法林组和磺达肝素钠组,每组 36 例。华法林组男 17 例,女 19

例;年龄 48 ~ 77 岁,平均年龄 (60.58 ± 20.95) 岁。磺达肝素钠组男 15 例,女 21 例;年龄 49 ~ 78 岁,平均年龄 (62.98 ± 19.05) 岁。两组患者性别组成、年龄比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。华法林组口服华法林钠片 (上海信谊药厂有限公司, 20100623) 5 mg/d , 1 次/d, 监测国际标准化比率 (INR), 调整华法林钠片剂量, 维持 INR 在正常值 2.0 ~ 3.0 倍之间, 连续治疗 90 d。磺达肝素钠组皮下注射磺达肝素钠 [葛兰素史克 (中国) 投资有限公司, H20080111] 2.5 mg/d , 1 次/d, 连续治疗 90 d。两组药物治疗结束 1 年内随访, 采用增强 CT 扫描检查患者肺栓塞情况; 收集患者全血检测血生化反应、血细胞计数、血小板计数、活化部分凝血活酶时间、红细胞沉降率等指标; 分析患者尿液等。

1.3 临床疗效判定标准 治愈:患者影像学结果显示肺动脉栓塞完全消失;有效:患者影像学结果显示肺动脉栓塞改善;无效:患者影像学结果显示肺动脉栓塞无任何改善。总有效率 = 治愈率 + 有效率。

1.4 不良反应 观察并记录两组患者治疗过程中是否出现不同程度的出血。重度出血:治疗过程中出现重要部位出血 (如:颅内出血), 并且经历其他治疗手段干预 (如:手术), 或出血导致死亡。轻度出血:治疗过程中出现瘀斑、瘀点等轻微出血。未出血:治疗过程中未出现任何出血现象。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学分析。计数资料的比较采用 Pearson χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料 72 例入选意外检出恶性肿瘤肺栓塞患者的肿瘤原发部位, 见表 1。MDCT 检测恶性肿瘤患者肺动脉血栓部位, 见表 2。其中, 中晚期 42 例, 早期 30 例。

2.2 两组临床疗效比较 治疗后, 华法林组治愈 11 例, 有效 9 例, 总有效率为 55.6%; 磺达肝素钠组治愈 16 例, 有效 14 例, 总有效率为 83.3%。两

组总有效率比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.545$, $P = 0.011$), 见表 3。

表 1 研究对象原发癌部位 (n = 72)

部位	例数	百分比 (%)
胃肠道	26	36
肺	21	29
泌尿生殖道	8	11
胰腺	8	11
肾脏	3	2
血液	2	3
前列腺	2	3
其他部位	2	3

表 2 MDCT 检测恶性肿瘤患者肺动脉血栓部位

部位	例数	百分比 (%)
中央非闭塞部位	6	8
大叶性动脉主干 (4 例右侧 5 例左侧)	9	13
大叶性动脉分支 (9 例右侧 6 例左侧)	15	21
大叶性肺动脉分支节段 (18 例右侧 14 例左侧)	32	44
大叶性肺动脉分支亚节段 (6 例右侧 4 例左侧)	10	14

表 3 两组患者治疗 90 d 后临床疗效比较 (例, %)

组别	例数	治愈	有效	无效	总有效数
华法林组	36	11 (30.6)	9 (25.0)	16 (44.4)	20 (55.6)
磺达肝素钠组	36	16 (44.4)	14 (38.9)	6 (16.7)	30 (83.3)

2.3 两组治疗后 1 年内肺栓塞复发率比较 治疗 1 年内, 华法林组无症状肺栓塞检出 9 例, 肺栓塞发生 11 例, 肺栓塞复发率为 55.6%; 磺达肝素钠组无症状肺栓塞检出 8 例, 肺栓塞发生 10 例, 肺栓塞复发率为 50.0%。两组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.223$, $P = 0.637$), 见表 4。

2.4 两组不良反应比较 治疗期间, 华法林组出血 11 例, 发生率为 30.6%, 磺达肝素钠组出血 4 例, 发生率为 11.1%, 两组出血患者数比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.126$, $P = 0.042$)。见表 5。

表 4 两组患者治疗后 1 年内肺栓塞复发率比较 (例, %)

组别	例数	无症状肺栓塞	肺栓塞	复发总数
华法林组	36	9 (25.0)	11 (30.6)	20 (55.6)
磺达肝素钠组	36	8 (22.2)	10 (27.8)	18 (50.0)

表 5 两组不良反应评价 (例, %)

组别	例数	轻度出血	重度出血	出血总数
华法林组	36	5 (13.9)	6 (16.7)	11 (30.6)
磺达肝素钠组	36	2 (5.6)	2 (8.3)	4 (11.1)

3 讨论

有报道, 肺栓塞是引起恶性肿瘤患者死亡的第 2 大原因, 仅次于恶性肿瘤疾病本身^[6]。肿瘤相关血栓形成的发病机制与以下因素有关: ①肿瘤及单核-巨噬细胞释放促凝血因子、细胞因子等因素促进血液形成高凝状态; ②肿瘤侵袭、肿瘤治疗如中心静脉置管、手术、放疗、化疗等因素所致的血管内皮细胞损伤; ③肿瘤压迫、癌栓堵塞血管腔, 或恶性肿瘤晚期患者恶病质长期卧床, 因癌性疼痛、肿瘤术后伤口疼痛而不活动等, 导致的血流淤滞等^[7-10]。因此, 临床肿瘤肺栓塞的防治在于改善血栓症状、降低复发风险、防止肺栓塞的发生和减少栓塞后综合征的发生。

临床上常用抗凝药物治疗肺栓塞, 抗凝药物治疗可制止血栓的蔓延, 但对已形成的血栓作用甚微^[11], 因此, 早期使用抗凝药物可提高肺栓塞的治疗效果。本研究比较两种抗凝药物对癌症患者意外检出肺栓塞的临床疗效。近年恶性肿瘤患者在常规行胸部 CT 扫描进行肿瘤诊断、分期和疗效评估时常常意外检出肺栓塞^[12]。意外检出肺栓塞患者往往无呼吸困难、胸痛和右心功能不全等肺栓塞特异性临床症状和体征, 因此一般很难发现, 一旦发现, 早期抗凝治疗将有助于防治肺栓塞, 改善恶性肿瘤患者的预后和生存率。

目前临床上常用普通肝素、低分子肝素 (如磺达肝素钠、低分子肝素钙等)、维生素 K 拮抗剂 (如华法林) 等抗凝药物治疗肺栓塞^[13]。由于低分子肝素无论在药效学还是药代动力学上的疗效均优于普通肝素, 且应用低分子肝素较肝素而言很少引起血小板减少、血栓和骨质疏松等临床体征^[14], 此外, 在治疗过程中, 普通肝素临床监测繁琐^[15], 因此, 低分子肝素较普通肝素治疗肿瘤患者肺栓塞更具优势。磺达肝素钠是新一代的抗凝药物, 是一种 Xa 因子间接抑制剂^[16]。它能高度选择性地与抗凝血酶 III (AT) 结合, 增强 AT 对 Xa 因子的中和活性, 通过中和 Xa 因子抑制凝血酶的形成和血栓的增大^[17]。磺达肝素钠皮下给药后可被迅速吸收, 生物利用度达 100%, 具有剂量依赖性特征, 抗凝效果可预测, 用药过程无需血液学监测, 可固定剂量给药^[18]。华法林与维生素 K 竞争羧化酶, 能抑制依赖维生素 K 的凝血因子合成过程中的谷氨酸羟基化, 使这些凝血因子无法活化, 从而实现

抗凝作用^[19]。华法林主要用于预防和治疗肺栓塞、深静脉血栓症、冠心病急性心肌梗死、心房颤动所致的血栓症。但华法林治疗窗窄,剂量微调整容易导致血栓或出血,且使用华法林时,需要监测 INR 或凝血酶原时间 (PT),限制了其临床应用^[20-21]。本研究比较磺达肝素钠与华法林对癌症患者意外检出肺栓塞的临床疗效,结果发现,磺达肝素钠比华法林对癌症患者意外检出肺栓塞的临床疗效更佳,不良反应少,说明用磺达肝素钠治疗癌症患者意外检出肺栓塞比华法林临床疗效好,具有临床应用价值。本研究表明,治疗 1 年内两组恶性肿瘤患者肺栓塞复发率差异无统计学意义,说明恶性肿瘤意外检出肺栓塞患者即使经抗凝治疗,仍需要随时监测肺栓塞以便及时治疗。

综上所述,磺达肝素钠治疗癌症患者意外检出肺栓塞比华法林临床疗效好,且磺达肝素钠的出血不良反应发生率低,具有良好的疗效和安全性。但本研究具有一定的局限性,如:研究样本较小,需进一步扩大样本明确磺达肝素钠对癌症患者意外检出肺栓塞的疗效,此外,进一步探讨磺达肝素钠与其他抗凝剂联合使用对癌症患者意外检出肺栓塞的疗效及安全性。

参考文献:

- [1] Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer [J]. *J Thromb Haemost* 2013, 11(1):56-70.
- [2] Bleker SM, Beenen LF, Di NM, et al. Incidental pulmonary embolism in cancer patients: interobserver agreement on the diagnosis and extent with a focus on distal clots [J]. *Thromb Res* 2016, 147:46-51.
- [3] Donadini MP, Dentali F, Squizzato A, et al. Unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a narrative review with pooled data [J]. *Intern Emerg Med* 2014, 9(4):375-384.
- [4] Storto ML, Di CA, Guido F, et al. Incidental detection of pulmonary embolism on routine MDCT of the chest [J]. *AJR Am J Roentgenol* 2005, 184(1):264-267.
- [5] 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):5-10.
- [6] 罗小云, 张福先, 张昌明, 等. 以下肢深静脉血栓形成作为最初临床表现的恶性肿瘤病例分析 [J]. *中华普通外科杂志*, 2013, 28(12):935-937.
- [7] Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2009, 22(1):49-60.
- [8] Heyes GJ, Tucker A, Michael AL, et al. Erratum to: the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism following cast immobilisation and early functional bracing of Tendo Achilles rupture without thromboprophylaxis [J]. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2015, 41(3):277.
- [9] Corrigan D, Prucnal C, Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients [J]. *Clin Exp Emerg Med* 2016, 3(3):117-125.
- [10] Wang H, Huang Y, Xu CW, et al. Clinical analysis of tumor and non-tumor patients complicated with pulmonary embolism [J]. *Int J Clin Exp Med* 2015, 8(10):18729-18736.
- [11] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. *Chest* 2008, 133(6 Suppl):381S-453S.
- [12] Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism [J]. *J Thromb Thrombolysis* 2016, 41(1):32-67.
- [13] 王晓波, 喻昌利, 赵金良. 低分子肝素预防下肢骨折患者肺栓塞发生的临床研究 [J]. *实用药物与临床*, 2015, 18(7):872-874.
- [14] Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, et al. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism [J]. *J Thromb Thrombolysis* 2016, 41(1):165-186.
- [15] 雷雯, 张涛, 董昭兴, 等. 低分子肝素治疗肺栓塞 60 例临床分析 [J]. *中国医药科学* 2015, 5(19):94-96.
- [16] Alban S. From heparins to factor Xa inhibitors and beyond [J]. *Eur J Clin Invest* 2005, 35(Suppl1):12-20.
- [17] Walenga JM, Jeske WP, Samama MM, et al. Fondaparinux: a synthetic heparin pentasaccharide as a new antithrombotic agent [J]. *Expert Opin Investig Drugs* 2002, 11(3):397-407.
- [18] 李虎, 王健, 肖军, 等. 比较磺达肝素钠与依诺肝素预防骨科大手术后静脉血栓栓塞症疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. *南方医科大学学报* 2013, 33(3):370-375.
- [19] Voukalis C, Lip GY, Shantsila E. Non-vitamin K oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in the treatment of venous thromboembolic disease [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(15):2033-2047.
- [20] 项海燕. 华法林抗凝治疗的临床应用概述 [J]. *重庆医学*, 2012, 41(16):1652-1654.
- [21] Rikala M, Kastarinen H, Tiitonen P, et al. Natural history of bleeding and characteristics of early bleeders among warfarin initiators—a cohort study in Finland [J]. *Clin Epidemiol* 2016, 8:23-35.