

普通肝素与低分子肝素在老年重症肺炎治疗中的应用价值

李程锦 陈湘平 黄 浩 林立伟

【摘要】 目的 对比普通肝素、低分子肝素在老年重症肺炎治疗中的应用价值。方法 选择重症肺炎 105 例,随机分为对照组、普通肝素组和低分子肝素组,各 35 例。均给予常规抗感染、化痰、吸痰、呼吸支持、治疗基础病、免疫调节等基础治疗;在比重基础上普通肝素组联合普通肝素,低分子肝素组联合低分子肝素。比较治疗前后相关指标、并发症与不良事件发生情况。结果 治疗 72 h 后,三组患者 D-二聚体、CRP 低于治疗前($P < 0.01$),三组纤维蛋白 TBL(FIB)高于治疗前($P < 0.01$),对照组 PLT 低于治疗前($P < 0.01$);72 h 后组间对比,对照组 D-二聚体高于普通肝素组与低分子肝素组($P < 0.05$),对照组 CRP 高于低分子肝素组($P < 0.05$),对照组 FIB、PLT 低于普通肝素组与低分子肝素组($P < 0.05$),低分子肝素组 APTT 低于对照组、对照组低于普通肝素组($P < 0.05$)。对照组患者难治性肺炎和心血管事件发生率高于低分子肝素组和普通肝素组($P < 0.05$)。结论 老年人重症肺炎联合抗凝治疗有助于抑制炎症,减少心血管事件的发生,低分子肝素与普通肝素效果无显著差异。

【关键词】 重症肺炎;老年;普通肝素;低分子肝素;抗凝

【中国图书资料分类号】 R 563.1 **【文献标志码】** B **【DOI】** 10.16485/j.issn.2095-7858.2017.04.015

重症肺炎是一种起源于肺部但不局限于肺部的重度感染性疾病,是住院患者死亡的主要病因之一,也是最常见的住院感染死亡病因^[1]。肺炎重症化机制较复杂,多发器官衰竭是患者死亡的主要原因之一,在疾病发生发展过程中,炎症作用、免疫失衡、血管微循环障碍、凝血机制紊乱、弥漫性血管内凝血发挥重要作用^[2]。肝素是一种抗凝药物,其抗凝效果与分子质量有关,临床上低分子肝素在重症患者中应用更加普遍。本次研究对比低分子肝素、普通肝素在老年重症肺炎治疗中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2014 年 1 月~2016 年 8 月我院收治的重症肺炎患者作为研究对象。纳入标准:①诊断为重症肺炎,可为医源性获得性也可为社区获得性。②以重症肺炎为主症,尚未并发其他器官严重的功能障碍。③年龄 > 60 岁。排除标准:①存在出血倾向,存在抗凝禁忌症。②近 6 个月有大手术史。③合并急性、亚急性细菌学心内膜炎等药物禁忌症。④合并原发性血栓性疾病,影响研究;既往长期服用抗凝药物。⑤合并多器官功能障碍综合征。⑥采用透析等特殊方法治疗。退出标准:并发出血或其他医师要求终止的情况。共入选本组 105 例患者,其中男 57 例,女 48 例;年龄 66~92(77.5 ± 5.0)岁。肺炎发生部位:左侧 20 例、右侧 26 例、双侧 59 例。合并高血压 91 例,糖尿病 76 例,冠心病

56 例,陈旧心肌梗死病史 6 例,慢性心功能不全 65 例,慢性肾功能不全 42 例,慢性阻塞性肺疾病 11 例,急性轻症胰腺炎 3 例,脑卒中病史 4 例。入院时肺炎严重程度 SOFA 评分(5.3 ± 1.8)分。采用随机数字表达法分组,对照组、普通肝素组、低分子肝素组各入选 35 例,三组对象年龄、性别等临床资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究方案上报医院伦理委员会批准,并与患者签署知情同意书。

1.2 方法 所有患者均采用基础治疗,包括抗感染、化痰、吸氧、体位引流、吸痰、治疗基础病等治疗。抗感染治疗,首先经验性应用广谱抗生素,获得细菌学结果后,根据药敏采用抗生素治疗,对于耐药菌感染、二重感染,联合用药,好转后降阶梯治疗。常规氧疗,有必要时无创呼吸机支持或有创机械通气。痰多粘稠难吸出者,予纤支镜治疗。脓毒症明显或 ARDS 者予临时应用少量糖皮质激素。针对基础病治疗,用药治疗原发慢性呼吸系统疾病如慢性阻塞性肺疾病,胰岛素控制血糖治疗糖尿病,控制诱因。重视改善营养状态,给予静脉、肠内联合营养支持。根据家属意愿,免疫功能严重低下者,联合胸腺肽 $\alpha 1$ 或丙种球蛋白制剂治疗。

对照组:不给予抗凝治疗。普通肝素组:给予普通肝素,50~200 IU/($\text{kg} \cdot \text{d}$),持续静脉泵入,期间监测 APTT,通过调整普通肝素用量使 APTT 达 1.5~2.0 倍正常高限以达抗凝目标,当有出血并发症时停用。低分子肝素组:给予低分子肝素,30~100 AXaIU/($\text{kg} \cdot \text{d}$),皮下注射,有出血并发症时停用。

作者单位: 350003 福州,福建省老年医院重症医学科

1.3 观察指标 三组患者治疗前、72 h 后 D-二聚体、纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血酶原因时间(APTT)、C 反应蛋白(CRP)、血小板计数(PLT)。不良事件发生情况,包括急性器官衰竭、难治性肺炎、心血管事件、出血事件、休克、病死率等。

1.4 统计学方法 数据采用 SPSS 20.0 软件进行统计学处理,采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示定量数据,采用 *t* 检验进行组间比较;定性数据采用 χ^2 检验进行组间比较,以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者治疗前和治疗 72 h 后相关检测指标比较 见表 1。治疗前三组患者 D-二聚体、FIB、APTT、CRP、PLT 等指标比较,差异无统计学意义;治疗 72 h 后,三组患者 D-二聚体、CRP 低于治疗前,三组 FIB 高于治疗前,普通肝素组和对照组 APTT 高于治疗前,对照组 PLT 低于治疗前。72 h 后低分子肝素组与普通肝素组组间对比,D-二聚体、FIB、CRP、PLT 差异无统计学意义($P > 0.05$)。72 h 后组间对比,对照组 D-二聚体高于普通肝素组与低分子肝素组($P < 0.05$),对照组 CRP 高于低分子肝素组($P < 0.05$),对照组 FIB、PLT 低于普通肝素组与低分子肝素组($P < 0.05$),低分子肝素组 APTT 低于对照组($P < 0.05$),对照组 APTT 低于普通肝素组($P < 0.05$)。

2.2 三组患者 72 h 内不良事件发生情况比较 见表 2。72 h 内,三组患者急性器官衰竭、出血事件、休克和病死率比较,差异无统计学意义;而三组患者难治性肺炎和心血管事件发生率比较,差异有统计

学意义;其中,低分子肝素组和普通肝素组患者难治性肺炎、心血管事件发生率比较,差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.00, P > 0.05$);而对照组患者难治性肺炎发生率高于低分子肝素组($\chi^2 = 6.29, P < 0.05$)和普通肝素组($\chi^2 = 4.79, P < 0.05$),心血管事件发生率亦高于低分子肝素组($\chi^2 = 4.16, P < 0.05$)和普通肝素组($\chi^2 = 5.71, P < 0.05$)。

3 讨论

老年重症肺炎死亡风险较高,预后影响因素较多,器官功能衰竭是最常见的死亡原因。老年重症肺炎患者从疾病发生、进展到转归,微循环障碍、血栓形成发挥重要作用。老年重症肺炎患者,呼吸功能减退,容易并发低氧血症、高碳酸血症,肺小动脉受损,导致心脏负荷增加、心肺功能减退,引起外周循环阻力增加、周围循环灌注不足、微血管栓塞等一系列病理改变,凝血功能紊乱,感染诱发凝血功能失调,凝血功能亢进,纤溶抑制,促进炎症进展,引起瀑布效应,导致器官灌注不足,最终引起器官功能衰竭,导致患者死亡^[3]。

肝素具有抗血栓形成、抗凝作用,可抑制血小板聚集,降低血液粘度,改善微循环,增加组织灌注,从而改善灌注,抑制器官衰竭,利于临床症状的改善,同时还可调节免疫,抑制炎症瀑布效应^[4]。本研究结果显示,相较于未抗凝治疗,普通肝素、低分子肝素治疗之观察组 72 h 后 D-二聚体、CRP、FIB、PLT 优于对照组。D-二聚体、APTT、FIB 与纤溶与凝血功能有关,CRP 是重要的炎症反应标志物,大量研究显示重症肺炎的发生、进展、转归与这些指标关系

表 1 三组患者治疗前和治疗 72 h 后相关检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	D-二聚体(mg/L)	FIB(g/L)	APTT(s)	CRP(mg/L)	PLT($\times 10^9/L$)
低分子肝素组 (n=35)	治疗前	0.54 ± 0.11	2.53 ± 0.41	34.94 ± 8.65	37.1 ± 10.3	171.45 ± 40.43
	72 h 后	0.34 ± 0.20*	4.03 ± 0.26*	36.63 ± 5.35*	26.3 ± 10.4*	163.00 ± 38.36*
	<i>t</i>	5.18	18.28	0.98	4.37	0.90
	<i>P</i>	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05
普通肝素组 (n=35)	治疗前	0.55 ± 0.14	2.54 ± 0.27	34.56 ± 6.46	35.9 ± 10.4	171.45 ± 40.43
	72 h 后	0.32 ± 0.25*	4.10 ± 0.26*	46.65 ± 7.43*	30.4 ± 10.6	163.08 ± 38.36*
	<i>t</i>	4.75	24.62	7.26	2.19	0.89
	<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	>0.05
对照组 (n=35)	治疗前	0.55 ± 0.11	2.56 ± 0.23	34.12 ± 8.01	35.9 ± 10.4	171.45 ± 40.43
	72 h 后	0.40 ± 0.23	3.10 ± 0.25	40.65 ± 7.40	30.4 ± 9.6	143.41 ± 40.77
	<i>t</i>	3.48	9.40	3.54	2.30	2.89
	<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01

注:与对照组 72 h 后比较,* $P < 0.05$

表 2 三组患者 72 h 内不良事件发生情况对比 [例(%)]

组别	例数	急性器官衰竭	难治性肺炎	心血管事件	出血事件	休克	死亡
低分子肝素组	35	10(28.57)	4(11.43)	4(11.43)	4(11.43)	6(17.14)	1(2.86)
普通肝素组	35	8(22.86)	5(14.29)	3(8.57)	4(11.43)	5(14.29)	2(5.71)
对照组	35	15(42.86)	13(34.29)	11(31.43)	5(14.29)	8(22.86)	2(5.71)
χ^2	-	3.45	8.40	7.64	0.18	0.90	0.42
<i>P</i>	-	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

密切^[5]。提示,普通肝素、低分子肝素确实有助于稳定重症肺炎的病情,遏制不良的病理改变。一项荟萃分析显示,低分子肝素辅助治疗重症社区获得性肺炎,疗效肯定,7 日后 PaCO₂ 无显著变化,但 PaO₂ 显著上升,APACHE II 评分显著下降,提示低分子肝素可帮助重症肺炎患者稳定病情,降低死亡风险^[6-8]。本次研究中,低分子肝素与普通肝素对抑制肺部炎症、减少心血管事件都有明显效果。而二者对于急性器官衰竭、休克、死亡的影响相对于对照组无明显差异,可能与本研究观察时间较短,还有老年人本身就潜在一个或多个器官功能减退,重症肺炎打击后器官功能迅速衰竭,较难预防。

尽管本次研究未得出使用肝素特别是普通肝素出血风险更高的结论。但使用普通肝素时出血的风险较大,需频繁监测 APTT 以调整用量。而低分子肝素出血风险小,同时血浆半衰期长,生物利用度高,对于重症患者而言,低分子肝素更加安全可靠,该药物皮下吸收较好,给药也更加方便^[9]。有报道显示肾衰竭患者使用低分子肝素易导致蓄积出血,需给予足够的重视^[10]。老年人肌酐清除率均有不同程度下降,特别是重症肺炎时易并发急性肾功能障碍,需根据肌酐清除率减少用量。

综上所述,老年人重症肺炎联合低分子肝素或普通肝素治疗有助于抑制炎症,减少心血管事件的发生,但需避免过量导致出血,普通肝素出血风险可

能稍高于低分子肝素,有待进一步研究。

【参考文献】

[1] 官旭华, Benjamin J Silk, Wenkai Lj 等. 中国大陆肺炎发病率与死亡: 1985-2008 年中英文文献的系统分析[J]. 公共卫生与预防医学 2011, 22(1): 14-19.

[2] 解郑良, 郭璐, 刘跃进. 重症社区获得性肺炎死亡患者的临床特征及死亡预测因素分析[J]. 华西医学, 2015, 30(9): 1618-1621.

[3] 曾明旋, 张灵娟, 石喆. 降钙素原在重症肺炎并发弥散性血管内凝血诊断中的作用[J]. 热带医学杂志, 2016, 16(6): 779.

[4] Schilder L, Nurmohamed SA, Bosch FH *et al.* Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial[J]. Crit Care 2014, 18(18): 472.

[5] 邵锋, 李良海. 低分子肝素辅助治疗重症社区获得性肺炎患者的荟萃分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(3): 247-250.

[6] 陈朴, 瞿纪静. 低分子肝素治疗脓毒症疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2012, 22(5): 336-339.

[7] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Kidney Int 2012, 120(4): 179-184.

[8] Xiao Z, Tappen BR, Ly M *et al.* Heparin mapping using heparin lyases and the generation of a novel low molecular weight heparin[J]. J Med Chem 2011, 54(2): 603-610.

[9] 邢峻豪, 杨凌云, 李清 等. 抗血栓药物的研究进展[J]. 药物进展, 2014, 38(3): 174-184.

[10] 张益民, 李幼姬. 低分子肝素与严重肾衰竭患者的大出血[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(8): 405.

(2017-05-18 收稿 2017-07-19 修回)

(本文编辑 刘喜元)

锁定接骨板内固定治疗锁骨骨折临床效果评价

朱 刚 徐明杰 张立贵

【摘要】 目的 对锁定接骨板治疗锁骨骨折临床效果进行分析。方法 选择锁骨骨折患者 60 例为研究对象并随机分两组,各 30 例。对照组给予重建接骨板内固定治疗;过程中采用锁定接骨板治疗。比较两组患者骨折恢复情况、愈合时间、患者感染、畸形愈合等发生率差异。结果 锁定接骨板组患者骨折恢复情况高于传统组($P < 0.05$);锁定接骨板组愈合时间短于传统组($P < 0.05$);两组锁定接骨板组感染、畸形愈合等发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 锁定接骨板治疗锁骨骨折临床疗效确切,可有效减少并发症,加速骨折愈合,提高治疗效果,值得推广。

【关键词】 锁定接骨板; 锁骨骨折; 畸形愈合

【中国图书资料分类号】 R 687 【文献标志码】 B

【DOI】 10.16485/j.issn.2095-7858.2017.04.016

锁骨骨折在全身骨折患者中占较大的比例,有研究显示,锁骨骨折可达到全身骨折发病数的 5%~10%^[1],是比较常见骨科创伤疾病。锁骨骨折在小儿以及青壮年等人群中较高的发生率,因锁骨是躯干连接上肢重要结构,比较细小,且位置比较

浅,在受到外力作用的情况下容易出现骨折。尽管目前临床对手术治疗锁骨骨折有争议^[2],但对于骨折错位严重或粉碎性骨折的治疗多采用手术方法,传统多采用重建接骨板内固定治疗,但内固定治疗创伤大,可破坏血运,且术后无法早期下床活动,不利于骨折愈合,影响肩部功能。锁骨骨折发生后治疗需遵循尽早复位和固定,以促进骨折愈合和功能

作者单位: 450052 郑州, 郑州大学第五附属医院骨科