

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.22.022

低分子肝素对老年重症肺炎患者预后的影响

蔡丽婷, 田家伟, 刘澄英[△]

(东南大学医学院附属江阴医院呼吸内科, 江苏江阴 214400)

摘要:目的 探讨低分子肝素(LMWH)辅助治疗老年重症肺炎的疗效情况。方法 选取 2010 年 1 月至 2017 年 1 月入住该院呼吸重症监护病房(RICU)的老年重症肺炎患者 59 例(重症肺炎组),分为 LMWH 组 20 例、普通肝素(UFH)组 20 例、对照组 19 例,并选择同期入住呼吸科的老年非重症肺炎患者 60 例作为非重症肺炎组,分别在治疗前及治疗 3、7、14 d 进行急性生理和慢性健康评分(APACHE II 评分)、血气分析、凝血功能检查,比较各两组之间差异。结果 重症肺炎组患者凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、血小板计数(PLT)水平明显高于非重症肺炎组患者,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗前、治疗后 3 d,重症肺炎 3 组患者 APACHE II 评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 7、14 d,LMWH 组 APACHE II 评分明显低于对照组($t = 2.599, 8.595, P < 0.05$)和 UFH 组($t = 3.04, -4.40, P < 0.05$)。治疗前及治疗后 3、7 d,重症肺炎 3 组患者 PT、APTT、TT、FIB 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前、治疗后 3 d 重症肺炎 3 组患者 D-D 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 7、14 d,LMWH 组 D-D 水平明显低于对照组($t = 2.981, 6.344, P < 0.05$)、UFH 组($t = -2.272, -6.003, P < 0.05$)。治疗前及治疗后 3、7 d 时重症肺炎 3 组患者动脉血 pH 值、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)均无明显差异。治疗前及治疗后 3 d 重症肺炎 3 组患者动脉血氧分压(PaO_2)差异无统计学意义($P > 0.05$),LMWH 组 PaO_2 明显高于对照组($t = -6.135, -5.816, P < 0.05$)、UFH 组($t = 4.686, 6.399, P < 0.05$);治疗 3、7 d,血乳酸(Lac)均无明显差异,治疗 14 d 后,LMWH 组 Lac 明显低于对照组($t = 5.675, P < 0.05$)、UFH 组($t = -6.007, P < 0.05$)。结论 老年重症肺炎患者存在凝血功能异常,使用 LMWH 能降低老年重症肺炎患者的 APACHE II 评分,提高患者的氧合,进而改善预后,且效果优于 UFH。

关键词:低分子肝素; 重症肺炎; 急性生理和慢性健康评分

中图分类号:R563.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)22-3401-04

The effect of low molecular heparin on the severe pneumonia in elderly patients

CAI Liting, TIAN Jiawei, LIU Chengying[△]

(Department of Respiratory, the Jiangyin Hospital Affiliated to Medical College of Southeast University, Jiangyin, Jiangsu 214400, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of low molecular heparin on severe pneumonia in elderly patients. **Methods** A total of 59 cases of elderly patients with severe pneumonia in Jiangyin people's hospital from January 2010 to January 2017 were selected, who divided into three groups randomly. The control group (19 cases) was given conventional treatment, the LMWH group (20 cases) was treated with low molecular heparin 4 250 U subcutaneous injection, the UFH group (20 cases) was treated with un-fractionated heparin 6 250 U subcutaneous injection. After treatment 3 d, 7 d, 14 d, the bleeding rate, blood coagulation indexes and APACHE II score were compared. **Results** Compared with the pneumonia in elderly patients, the severe pneumonia in elderly patients' level of PT, APTT, TT, FIB, D-dimer and PLT significantly higher. The APACHE II score on day 7 and day 14 of LMWH group was significantly lower than control group and UFH group, but, the score on day 0 and 3 had no significant difference. The lever of PT, APTT, TT, FIB after treatment 0 d, 3 d, 7 d, 14 d had no significant difference ($P > 0.05$); the lever of D-dimer after treatment 0 d, 3 d had no significant difference ($P > 0.05$), but after treatment 7 d, 14 d, the lever significantly lower than control group and UFH group. There there was no significant difference in PaCO_2 , pH, after treatment 0 d, 3 d, 7 d. the PaO_2 of LMWH group was significantly higher than control group and UFH group. the lever of lactic acid on LMWH group was significantly higher than control group and UFH group after treatment 14 d. **Conclusion** Compared with UFH, LMWH has significant advantages in reducing the APACHE II score in elderly patients with severe pneumonia, improving the oxygenation and prognosis.

Key words: low molecular heparin; severe pneumonia; APACHE II

重症肺炎是较为常见的危重感染性疾病,易发生全身炎症反应综合征,甚至发生多器官障碍综合征,从而刺激单核巨噬细胞释放大量的肿瘤坏死因子、白细胞介素等炎症因子,引起机体凝血功能紊乱,形成微循环血栓,甚至可引发弥散性血管内凝血,而凝血功能的紊乱又会进一步加重肺、心、肾等器官病变,推进多器官功能障碍综合征的发展,引发恶性循环^[1]。有资料显示,低分子肝素(LMWH)可显著改善婴幼儿重症肺炎的预后,显著提高抢救成功率^[2]。本研究探讨 LMWH 对老年重症肺炎患者的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2017 年 1 月入住本院呼吸重症监护病房(RICU)的 59 例老年重症肺炎患者(重症肺炎组),其中男 30 例,女 28 例,平均年龄(72.5±7.4)岁。纳入标准:年龄≥65 岁,无肝功能不全,并且 2 周内未使用过抗血小板(PLT)或抗凝药物的患者。排除标准:有使用 LMWH 禁忌的患者(如对肝素及 LMWH 过敏),严重凝血障碍,活动性消化道溃疡或有出血倾向的器官损伤,脑血管出血或意外,急性细菌性心内膜炎。选取同时期入住本院呼吸科的老年非重症肺炎患者 60 例(非重症肺炎组),其中男 31 例,女 29 例,平均年龄(73.2±8.6)岁。

1.2 方法

1.2.1 分组及治疗 将重症肺炎组患者又分为 3 组:对照组 19 例,给予改善通气、抗感染、祛痰、平喘、

纠正水和电解质紊乱等常规治疗;LMWH 组 20 例,在常规治疗基础上加用 LMWH 4 250 U 皮下注射,每日 1 次,疗程 7 d 后停用,继续常规治疗;普通肝素(UFH)组 20 例,在常规治疗基础上加 UFH 6 250 U 皮下注射,每日 1 次,疗程 7 d 后停用,继续常规治疗。治疗中定期监测凝血、PLT 等指标,出现出血倾向者,予小剂量鱼精蛋白中和抗凝作用。

1.2.2 研究方法 非重症肺炎组患者取动脉血行凝血功能、血常规检测;重症肺炎组患者分别在治疗前及治疗后 3、7、14 d 进行急性生理和慢性健康评分(APACHE II 评分),取动脉血进行凝血功能、血气分析测定,比较重症肺炎组与非重症肺炎组患者凝血功能的差异,比较重症肺炎患者 3 组 APACHE II 评分、凝血指标、血气分析指标差异。APACHE II 评分^[3]:该指标是评估病情严重程度及预后的指标,总分 71 分,分值越高表明器官功能障碍越严重。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用 *t* 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 重症肺炎组与非重症肺炎组患者凝血功能 重症肺炎组患者凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、PLT 水平明显高于非重症肺炎组患者,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 重症肺炎与非重症肺炎患者凝血功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	D-D(mg/L)	PLT($\times 10^9/L$)
非重症肺炎组	60	12.6±1.01	28.8±6.70	17.1±3.35	4.3±1.53	1.0±0.76	196.2±63.16
重症肺炎组	59	17.3±4.21	47.5±13.40	27.0±7.57	7.4±2.64	4.8±4.06	103.7±61.34
<i>t</i>		-2.647	-3.072	-2.914	-2.439	-2.248	2.573
<i>P</i>		0.024	0.012	0.015	0.035	0.048	0.028

2.2 重症肺炎患者治疗前后 APACHE II 评分 入院时重症肺炎 3 组患者的性别、年龄、APACHE II 评分比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05),具有可比性。治疗后 3 d,重症肺炎 3 组患者 APACHE II 评分差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗后 7、14 d, LMWH 组 APACHE II 评分明显低于对照组(*t* = 2.599、8.595, *P* < 0.05)和 UFH 组(*t* = 3.04、-4.40, *P* < 0.05),见表 2。

2.3 重症肺炎患者治疗前后凝血功能 重症肺炎 3 组患者治疗前、治疗后 3、7、14 d,PT、APTT、TT、FIB 水平比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。重症肺炎 3 组患者治疗前、治疗后 3 d D-D 水平比较,差异无

统计学意义(*P* > 0.05),治疗后 7、14 d, LMWH 组 D-D 水平明显低于对照组(*t* = 2.981、6.344, *P* < 0.05)、UFH 组(*t* = -2.272、-6.003, *P* < 0.05),见表 3。

2.4 重症肺炎患者治疗前后血气分析 重症肺炎 3 组患者治疗前、治疗后 3、7、14 d 时动脉血 pH 值、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)均无明显差异。重症肺炎 3 组患者治疗前、治疗后 3 d 动脉血氧分压(PaO₂)差异无统计学意义(*P* > 0.05),治疗后 7、14 d 时, LMWH 组 PaO₂ 明显高于对照组(*t* = -6.135、-5.816, *P* < 0.05)、UFH 组(*t* = 4.686、6.399, *P* < 0.05);治疗 3、7 d,血乳酸(Lac)均无明显差异,治疗后 14 d, LMWH 组 Lac 明显低于对照组(*t* = 5.675, *P* < 0.05)、

UFH 组 ($t = -6.007, P < 0.05$)。

表 2 重症肺炎 3 组患者治疗前后 APACHE II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗后 14 d
对照组	19	25.5 ± 5.24	22.5 ± 4.59	19.5 ± 3.02	18.7 ± 4.21
LMWH 组	20	24.0 ± 5.33	20.2 ± 2.14	14.5 ± 3.62*	13.6 ± 4.47*
UFH 组	20	24.5 ± 5.01	21.2 ± 3.19	19.8 ± 3.62	18.0 ± 3.03

注:与对照组、UFH 组比较,* $P < 0.05$

表 3 重症肺炎 3 组患者治疗前后凝血功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	D-D(mg/L)
治疗前						
对照组	19	16.97 ± 3.49	45.20 ± 17.47	26.47 ± 10.49	6.71 ± 1.86	5.27 ± 3.50
LMWH 组	20	16.80 ± 4.12	49.03 ± 12.74	26.13 ± 7.21	6.50 ± 2.45	5.43 ± 3.31
UFH 组	20	16.85 ± 4.97	48.98 ± 15.71	25.80 ± 9.54	6.37 ± 2.35	4.37 ± 2.90
治疗后 3 d						
对照组	19	15.32 ± 4.03	41.87 ± 15.70	23.33 ± 7.14	5.54 ± 1.81	4.60 ± 3.36
LMWH 组	20	15.32 ± 3.11	46.20 ± 13.98	24.08 ± 5.82	5.74 ± 2.43	4.60 ± 2.55
UFH 组	20	15.68 ± 3.06	43.98 ± 13.63	23.13 ± 6.83	5.54 ± 2.08	4.03 ± 1.82
治疗后 7 d						
对照组	19	14.23 ± 2.52	39.60 ± 10.70	21.17 ± 4.79	4.54 ± 1.38	3.10 ± 1.69
LMWH 组	20	13.55 ± 3.06	43.98 ± 13.63	19.63 ± 5.05	4.29 ± 1.17	0.93 ± 0.56*
UFH 组	20	13.72 ± 2.20	42.30 ± 9.90	19.48 ± 2.69	4.54 ± 1.51	2.53 ± 1.63
治疗后 14 d						
对照组	19	14.45 ± 3.13	40.12 ± 13.33	20.23 ± 5.78	4.98 ± 2.12	1.58 ± 0.65
LMWH 组	20	13.78 ± 4.48	39.25 ± 10.56	18.13 ± 6.37	3.45 ± 1.04	0.55 ± 0.17*
UFH 组	20	13.63 ± 3.22	38.42 ± 11.98	19.33 ± 7.77	4.31 ± 2.01	1.98 ± 1.14

注:与对照组、UFH 组比较,* $P < 0.05$

表 4 重症肺炎 3 组患者治疗前后血气分析情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	pH	PCO ₂ (mm Hg)	PaO ₂ (mm Hg)	Lac(mmol/L)
治疗前					
对照组	19	7.39 ± 0.06	51.00 ± 8.07	64.50 ± 10.21	2.38 ± 0.86
LMWH 组	20	7.38 ± 0.08	51.33 ± 8.36	62.50 ± 10.48	2.28 ± 1.01
UFH 组	20	7.38 ± 0.05	49.50 ± 7.90	64.67 ± 10.88	2.50 ± 0.61
治疗后 3 d					
对照组	19	7.40 ± 0.06	48.00 ± 7.80	67.83 ± 11.87	2.27 ± 0.72
LMWH 组	20	7.40 ± 0.07	46.33 ± 7.53	66.17 ± 11.41	2.20 ± 0.87
UFH 组	20	7.40 ± 0.06	51.00 ± 7.01	68.33 ± 11.98	1.88 ± 0.76
治疗后 7 d					
对照组	19	7.39 ± 0.06	45.50 ± 7.74	68.50 ± 10.52	2.05 ± 0.95
LMWH 组	20	7.37 ± 0.05	42.67 ± 7.34	87.33 ± 11.30*	1.67 ± 0.45
UFH 组	20	7.38 ± 0.07	44.50 ± 5.17	72.67 ± 10.95	2.03 ± 0.56
治疗后 14 d					
对照组	19	7.40 ± 0.04	43.44 ± 6.12	73.21 ± 12.22	2.12 ± 0.87
LMWH 组	20	7.39 ± 0.05	44.44 ± 5.56	90.76 ± 9.78*	0.99 ± 0.15*
UFH 组	20	7.41 ± 0.06	45.13 ± 6.78	72.14 ± 10.12	1.98 ± 0.62

注:与对照组、UFH 组比较,* $P < 0.05$

3 讨 论

气道净化和防御功能下降、机体免疫力降低、并发症多而复杂、反复下呼吸道感染、长期使用抗生素、真菌和混合菌的感染发生率高，都是治疗老年重症肺炎的难点，而凝血机制异常是加重病情的重要原因^[4]。本研究显示，重症肺炎组患者 PT、APTT、TT、FIB、D-D、PLT 水平明显高于非重症肺炎组患者，且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，考虑重症肺炎可以导致凝血功能障碍，这与既往研究类似^[5-6]。

APACHE II 评分^[7]是一种评价危重病的系统，有研究发现，APACHE II 评分与重症肺炎患者病情的严重程度呈显著正相关，评分越高，病情越重。UFH 是一种高度硫酸化的直链氨基葡聚糖，LMWH 是由 UFH 通过亚硝酸解聚纯化而成的 LMWH 钠盐或钙盐，但 LMWH 半衰期长，其抗凝、抗炎治疗的生物利用度较 UFH 明显提高^[8]。既往有研究显示，LMWH、UFH 均可以使脓毒症患者 APACHE II 评分明显降低，同时改善预后^[9-10]。本研究中，当使用 LMWH、UFH 第 7 天，老年重症肺炎患者 APACHE II 评分均会降低，这与既往研究相同，同时与 UFH 相比，LMWH 效果更佳 ($P < 0.05$)^[11]。

凝血功能的改变会增加肺内小血管栓塞及静脉与动脉系统发生血栓的风险^[12]。老年患者更是血栓形成的高危人群，加之严重的感染和长期卧床，血栓形成风险增高。本研究中，重症肺炎 3 组患者 PT、APTT、TT、FIB 水平比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，但治疗后 7 d 时，LMWH 组患者 D-D 水平明显低于对照组和 UFH 组，因此可以认为 LMWH 可以减少老年重症肺炎患者血栓形成风险，进一步影响其预后。

重症肺炎时会出现血流-通气比例失衡，弥散功能异常，肺内分流增加等现象，引发严重的低氧血症^[13]。有研究证实，LMWH 能改善慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 患者的动脉血气、氧合及肺功能水平^[14]。本研究发现，在治疗后 7 d 时，LMWH 组患者 PaO₂ 显著高于对照组和 UFH 组，治疗 14 d 后，血液中乳酸水平明显下降，故笔者认为，LMWH 可以改善老年重症肺炎患者的氧合。治疗后 3 d 时 PaO₂ 各组比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，可能是因为作用时间较短，作用不显著。其机制可能是 LMWH 能抑制炎症反应，改善肺微循环，进而使肺血流-通气比例恢复平衡，最终达到改善机体氧合的作用，但该作用需要一定时间。

综上所述，老年重症肺炎患者存在凝血功能异常时，使用 LMWH 能降低老年重症肺炎患者的 APACHE II 评分，提高患者的氧合，进而改善预后，并

且效果优于 UFH。

参考文献

- [1] 白璐, 赵昆. 低分子肝素对老年重症肺炎患者的临床疗效研究[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(20): 1539-1542.
- [2] 曾志华, 林渭珍. 低分子肝素治疗婴幼儿重症肺炎疗效观察[J]. 国际医药卫生导报, 2008, 14(7): 61-62.
- [3] 方卫刚. APACHE II 评分变化率与 ICU 危重病患者预后相关性研究[J]. 中国急救医学, 2013, 33(10): 919-921.
- [4] 冯娜, 朱晓丹, 李静, 等. 重症肺炎和脓毒症抗凝治疗的时机和策略[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 63(3): 211-214.
- [5] 林化, 马春林, 倪琦. 老年重症肺炎患者凝血功能的变化及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(17): 4918-4920.
- [6] VAN DEN BOOGAARD F E, BRANDS X, SCHULTZ M J, et al. Recombinant human tissue factor pathway inhibitor exerts anticoagulant, anti-inflammatory and antimicrobial effects in murine pneumococcal pneumonia [J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(1): 122-132.
- [7] 李晓如, 李志军, 王东强, 等. APACHE II APACHE III 评分及 PSI 评分评估老年重症肺炎预后的对比研究[J]. 中国急救医学, 2015, 35(11): 1013-1016.
- [8] 梁玉荣. 低分子肝素与普通肝素佐治老年重症肺炎中疗效及对凝血功能的研究[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(9): 1715-1719.
- [9] 艾宇航, 张丽娜, 龚华, 等. 低分子肝素治疗脓毒症的前瞻性临床研究[J]. 中华危重病急救医学, 2005, 17(12): 736-739.
- [10] 逯峰, 马德晶, 高原, 等. 脓毒症大鼠血清巨噬细胞移动抑制因子和肿瘤坏死因子- α 表达的相关性及肝素对其水平的影响[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(13): 2169-2171.
- [11] 王平, 王玺, 张丽涓, 等. 低分子肝素对老年重症肺炎患者预后的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(12): 734-737.
- [12] WUNDERINK R G, LATERRER P F, FRANCOIS B, et al. Recombinant tissue factor pathway inhibitor in severe community-acquired pneumonia: a randomized trial [J]. Am J Res Crit Care Med, 2011, 183(11): 1561-1568.
- [13] AGWEYU A, GATHARA D, OLIWA J, et al. Oral amoxicillin versus benzyl penicillin for severe pneumonia among kenyan children: a pragmatic randomized controlled noninferiority trial [J]. Clin Infect Dis, 2015, 60(8): 1216-1224.
- [14] 沈威, 翁婷, 高蔚. 早期应用低分子肝素对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的影响[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(12): 2274-2276.

(收稿日期: 2018-02-24 修回日期: 2018-05-27)