

· 论著 ·

低分子肝素对老年重症肺炎患者预后的影响

王平 王玺 张丽娟 杨芳 王国祥 李雪莲 黄鲜

【摘要】 目的 探讨低分子肝素对老年重症肺炎患者病情严重程度及预后的影响。**方法** 采用前瞻性随机对照研究方法,选择 2009 年 10 月至 2013 年 7 月住重症监护病房(ICU)63 例年龄 ≥ 65 岁的重症肺炎患者,按随机数字表法分为两组。对照组 36 例给予常规治疗;治疗组 39 例在常规治疗基础上加用低分子肝素 4 kU 皮下注射,每日 1 次,治疗 7 d。分别于治疗后 1、3、7 d 时比较两组患者急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、凝血指标、动脉血气分析指标、动脉血乳酸(Lac),以及机械通气时间、住 ICU 时间和 7 d 病死率。**结果** 两组患者入组时基本资料及 APACHE II 评分差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。对照组治疗后 1、3、7 d 分别有 1、1、2 例出血;治疗组分别有 0、1、3 例出血。对照组和治疗组治疗后 1 d、3 d 的 APACHE II 评分比较差异均无统计学意义(1 d(分): 19.33 ± 5.90 比 20.31 ± 4.97 , $t=0.775$, $P=0.441$; 3 d(分): 18.69 ± 4.88 比 17.41 ± 3.83 , $t=1.272$, $P=0.207$), 7 d 时治疗组 APACHE II 评分明显低于对照组(分): 13.92 ± 3.61 比 16.20 ± 4.23 , $t=2.480$, $P=0.016$)。两组患者在观察期间各凝血指标均无差异(均 $P>0.05$)。动脉血气分析结果显示,治疗组仅治疗后 7 d 动脉血氧分压(PaO_2)明显高于对照组[mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa): 110.52 ± 28.57 比 95.47 ± 24.17 , $t=-2.354$, $P=0.022$]。两组患者治疗后 7 d 病死率差异无统计学意义。治疗组患者机械通气时间略短于对照组(h: 147.45 ± 111.45 比 192.20 ± 115.57 , $t=1.704$, $P=0.093$),住 ICU 时间显著短于对照组(d: 13.77 ± 5.77 比 17.22 ± 6.21 , $t=2.497$, $P=0.015$)。**结论** 老年重症肺炎患者在接受常规治疗基础上加用低分子肝素,能降低 APACHE II 评分,缩短机械通气时间及住 ICU 时间,改善患者预后。

【关键词】 重症肺炎; 低分子肝素; 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II 评分; 机械通气时间

The effect of low molecular heparin on the prognosis of severe pneumonia in elderly patients WANG Ping, WANG Xi, ZHANG Li-juan, YANG Fang, WANG Guo-xiang, LI Xue-lian, HUANG Xian, Department of Critical Care Medicine, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, Sichuan, China
Corresponding author: WANG Ping, Email: wp_710714@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of low molecular heparin on degree of severity and prognosis of severe pneumonia in elderly patients. **Methods** A prospective randomized control study was conducted. During October 2009 to July 2013, 63 patients over 65 years old and suffering from severe pneumonia were enrolled. Patients were grouped into control or treatment group randomly. The control group ($n=36$) received routine treatment, while low molecular heparin 4 kU once a day was added in treatment group ($n=39$) for 7 days. Acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, coagulation function indexes, blood gas analysis, arterial lactic acid at 1, 3, 7 days after treatment, and length of mechanical ventilation, days of stay in ICU, and 7-day mortality were compared between both groups. **Results** The basic data and APACHE II score had no difference between two groups (all $P>0.05$). Bleeding events occurred on day 1, 3, 7 in 1, 1, 2 patients in control group, respectively, and 0, 1, 3 cases in treatment group. There was no difference in APACHE II score on day 1 and day 3 between control group and treatment group (1 day: 19.33 ± 5.90 vs. 20.31 ± 4.97 , $t=0.775$, $P=0.441$; 3 days: 18.69 ± 4.88 vs. 17.41 ± 3.83 , $t=1.272$, $P=0.207$). APACHE II score on day 7 in treatment group was significantly lower than that in control group (13.92 ± 3.61 vs. 16.20 ± 4.23 , $t=2.480$, $P=0.016$). There was no significant difference in coagulation function indexes during observation period between two groups (all $P>0.05$). The blood gas analysis showed that only arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) 7 days after treatment in treatment group was significantly higher than that in control group [mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa): 110.52 ± 28.57 vs. 95.47 ± 24.17 , $t=-2.354$, $P=0.022$]. There was no significant difference in 7-day mortality between two groups. The mechanical ventilation time in treatment group was slightly shorter than that in control group (hours: 147.45 ± 111.45 vs. 192.20 ± 115.57 , $t=1.704$, $P=0.093$). The length of stay in ICU in treatment group was significantly shorter than that in control group (days: 13.77 ± 5.77 vs. 17.22 ± 6.21 , $t=2.497$, $P=0.015$). **Conclusion** In elderly patients suffering from severe pneumonia, low molecular heparin may reduce APACHE II score, shorten mechanical ventilation time and length of ICU stay, and the prognosis may be improved.

【Key words】 Severe pneumonia; Low molecular heparin; Acute physiology and chronic health evaluation II score; Mechanical ventilation time

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.12.009

基金项目:四川省医药卫生科研课题(100043);四川省成都市医药卫生青年基金科研课题(0908)

作者单位:611130 四川,成都市第五人民医院重症医学科

通信作者:王平,Email:wp_710714@hotmail.com

老年人是发生肺炎的高危人群,老年重症肺炎的发病率更是显著高于其他年龄组。老年重症肺炎患者免疫功能低下,合并症多,易发展为脓毒症及多器官功能不全,这使得其治疗难度增加,病死率高达 55%^[1]。重症感染打击患者的作用机制除了微生物直接的毒性作用外,机体的炎症反应也参与其中,全身炎症反应是导致循环衰竭、多器官功能不全的重要原因^[2]。因此,在重症感染患者的治疗上,除了使用抗菌药物外,针对炎症反应的治疗日益受到关注。

越来越多的证据显示,严重感染诱发的炎症反应与凝血功能改变之间有着紧密联系。而炎症反应和凝血功能改变与脓毒症的严重程度、病死率密切相关^[3]。急性感染导致动脉及静脉系统血栓形成风险增加,心血管并发症、深静脉血栓、肺栓塞发生率均增加^[4-5]。因而,抗凝治疗用于严重感染患者也许能改善其预后的想法被提出^[6]。肝素及低分子肝素是最常用的抗凝药物,目前,关于这两种药物对严重感染患者预后影响的对照研究尚少,已有资料显示,低分子肝素可显著改善婴幼儿重症肺炎的预后,显著提高抢救成功率^[7],但尚无资料证实低分子肝素治疗是否能改善老年重症肺炎的预后。故本研究探讨对老年重症肺炎患者在常规治疗基础上加用低分子肝素是否能改善病情严重程度,缩短机械通气及住重症监护病房(ICU)时间。

1 资料与方法

1.1 研究对象的选择:本研究为前瞻性随机对照研究,选择 2009 年 10 月至 2013 年 7 月入住本院 ICU 的 75 例老年重症肺炎患者,男性 39 例,女性 36 例;年龄 65~86 岁,平均(73.20±8.53)岁。

1.1.1 纳入标准:符合重症肺炎诊断标准^[8],年龄≥65 岁,无肝功能不全,并且 2 周内未使用过抗血小板或抗凝药物的患者。

1.1.2 排除标准:有使用低分子肝素禁忌的患者,如对低分子肝素过敏,与凝血障碍有关的出血征象或出血危险,容易出血的器质性病变,脑血管出血性意外,急性细菌性心内膜炎。

本研究符合伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,患者或家属同意并签署《低分子肝素对老年重症肺炎疗效及安全性的随机对照研究知情同意书》。

1.2 分组及治疗:按随机数字表法将患者分为两组。对照组 36 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。治疗组 39 例,在常规治疗基础上加用低分子肝素 4 kU 皮下注射,每日 1 次,疗程 7 d。

1.3 检测指标及方法:分别在治疗后 1、3、7 d 进行 APACHE II 评分,取动脉血进行凝血功能、血气分析和动脉血乳酸(Lac)测定,比较两组患者 APACHE II 评分、凝血指标、血气分析指标、Lac、机械通气时间和住 ICU 时间及 7 d 病死率的差异。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 13.0 统计软件处理数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用非配对 *t* 检验;计数资料比较采用 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 两组患者一般资料比较(表 1):入院时两组患者性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分比较差异均无统计学意义(均 *P*>0.05),具有可比性。

表 1 两组老年重症肺炎患者临床资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	入院时 APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
对照组	36	19	17	71.72±8.72	22.19±5.53
治疗组	39	20	19	74.15±7.98	21.59±4.90
检验值		$\chi^2=0.032$		$t=-1.261$	$t=0.502$
<i>P</i> 值		0.878		0.211	0.617

注:APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II

2.2 治疗过程中两组患者出血情况比较(表 2):对照组治疗后 1、3、7 d 出血例数分别为 1、1、2 例,均为上消化道出血;治疗组 1、3、7 d 出血例数分别为 0、1、3 例,其中 1 例为上消化道出血,1 例为股静脉鞘管渗血,1 例为口腔内出血。两组患者出血发生率无明显差异(均 *P*>0.05)。

表 2 两组老年重症肺炎患者出血情况比较

组别	例数	出血发生率[% (例)]		
		治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d
对照组	36	2.78(1)	2.78(1)	5.56(2)
治疗组	39	0 (0)	2.56(1)	7.69(3)
χ^2 值		0.936	0.003	0.137
<i>P</i> 值		1.000	1.000	1.000

2.3 两组患者 APACHE II 评分比较(表 3):两组患者治疗后 1 d、3 d APACHE II 评分比较差异无统计学意义(均 *P*>0.05);治疗组治疗后 7 d APACHE II 评分明显低于对照组($t=2.480$, *P*=0.016)。

2.4 两组患者凝血功能指标变化比较(表 3):观察期内,两组患者凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血酶酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)比较差异均无统计学意义(均 *P*>0.05)。

表 3 两组老年重症肺炎患者治疗后不同时间点 APACHE II 评分和凝血功能变比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	APACHE II 评分(分)			PT(s)			INR		
		治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d
对照组	36	19.33 ± 5.90	18.69 ± 4.88	16.20 ± 4.23	17.77 ± 12.06	14.06 ± 2.80	13.82 ± 2.15	1.12 ± 0.33	1.32 ± 1.07	1.03 ± 0.34
治疗组	39	20.31 ± 4.97	17.41 ± 3.83	13.92 ± 3.61	17.84 ± 4.42	15.99 ± 7.26	13.14 ± 7.49	1.38 ± 0.32	1.40 ± 0.88	1.05 ± 0.11
t 值		0.775	1.272	2.480	-0.020	-1.151	-0.635	-1.480	-0.257	-0.139
P 值		0.441	0.207	0.016	0.984	0.257	0.530	0.148	0.799	0.891

组别	例数	TT(s)			APTT(s)			FIB(g/L)		
		治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d
对照组	36	18.15 ± 1.67	24.80 ± 2.38	18.07 ± 2.17	34.12 ± 6.42	32.99 ± 5.11	33.63 ± 5.63	5.00 ± 1.76	4.61 ± 1.63	3.96 ± 1.61
治疗组	39	18.45 ± 2.32	18.41 ± 2.37	18.90 ± 2.01	36.24 ± 8.88	35.13 ± 5.23	32.06 ± 6.60	5.04 ± 2.08	4.42 ± 1.53	3.88 ± 1.23
t 值		-0.447	0.782	-0.736	-0.828	-1.237	0.507	-0.062	-0.366	-0.098
P 值		0.658	0.439	0.473	0.413	0.224	0.619	0.951	0.717	0.714

注:APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II,PT 为凝血酶原时间,INR 为国际标准化比值,TT 为凝血酶时间,APTT 为活化部分凝血活酶时间,FIB 为纤维蛋白原

表 4 两组老年重症肺炎患者治疗后不同时间点动脉血气及 Lac 的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	pH 值			PaO ₂ (mm Hg)		
		治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d
对照组	36	7.39 ± 0.07	7.40 ± 0.07	7.39 ± 0.05	104.41 ± 54.24	99.93 ± 36.47	95.47 ± 24.17
治疗组	39	7.36 ± 0.06	7.37 ± 0.07	7.39 ± 0.06	101.13 ± 45.29	100.97 ± 36.61	110.52 ± 28.57
t 值		1.529	1.460	-0.635	0.272	-0.116	-2.354
P 值		0.132	0.151	0.530	0.787	0.908	0.022

组别	例数	PaCO ₂ (mm Hg)			Lac(mmol/L)		
		治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d
对照组	36	50.21 ± 27.46	41.47 ± 11.37	38.77 ± 9.38	2.53 ± 1.36	2.11 ± 0.98	1.84 ± 0.68
治疗组	39	44.66 ± 17.18	43.48 ± 13.48	43.05 ± 10.95	2.97 ± 1.40	2.23 ± 0.85	2.31 ± 1.34
t 值		1.021	-0.644	-1.379	-1.271	-0.513	-1.547
P 值		0.311	0.522	0.175	0.208	0.610	0.131

注:PaO₂ 为动脉血氧分压,PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压,Lac 为血乳酸;1 mm Hg=0.133 kPa

2.5 两组患者动脉血气及 Lac 变化比较(表 4):两组患者治疗后 1、3、7 d 时动脉血 pH 值、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、Lac 均无明显差异。两组患者治疗后 1 d、3 d 时动脉血氧分压(PaO₂)差异无统计学意义,但在治疗后 7 d 时,治疗组 PaO₂ 明显高于对照组($t=-2.354, P=0.022$)。

2.6 两组患者机械通气时间、住 ICU 时间及 7 d 病死率比较(表 5):治疗组患者机械通气时间略短于对照组($t=1.704, P=0.093$),而住 ICU 时间明显短于对照组($t=2.497, P=0.015$)。两组治疗后 7 d 病死率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.093, P=1.000$)。

表 5 两组老年重症肺炎患者机械通气时间、住 ICU 时间及 7 d 病死率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	机械通气时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	住 ICU 时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	7 d 病死率 [% (例)]
对照组	36	192.20 ± 115.57	17.22 ± 6.21	5.56(2)
治疗组	39	147.45 ± 111.45	13.77 ± 5.77	7.69(3)
检验值		$t=1.704$	$t=2.497$	$\chi^2=0.093$
P 值		0.093	0.015	1.000

注:ICU 为重症监护病房

3 讨论

在本研究中,低分子肝素治疗组患者病死率及出血发生率与对照组比较差异无统计学意义,这与 Song 等^[9]的研究结果类似。这些结果都为低分子肝素在老年患者中的安全使用提供了可靠依据。既往有研究显示低分子肝素能提高脓毒症患者的生存率,可能是在脓毒症治疗中具有潜力的药物^[10]。在脓毒症患者中,随着低分子肝素治疗时间的延长,患者 APACHE II 评分明显降低,可改善患者的预后^[11]。在对重症急性胰腺炎患者的治疗中也发现,低分子肝素能明显降低患者的 APACHE II 评分,缩短住 ICU 时间,改善患者的预后^[12]。本研究也得到类似结果,在老年重症肺炎患者中,低分子肝素治疗组治疗后 7 d APACHE II 评分显著低于对照组,住 ICU 时间也显著短于对照组,而两组出血发生率无差异,提示低分子肝素可能对老年重症肺炎患者的治疗有益。

越来越多的研究证实了感染所致的炎症反应与凝血功能紊乱之间的相互关系,低分子肝素被证实可能通过减少多种炎症介质的释放,抑制氧化反应,

从而起到减轻炎症反应的作用^[13],这可能是低分子肝素改善重症患者预后的机制之一。肺部及深静脉血栓形成是导致重症患者预后恶化的另一个原因,并可明显延长患者住 ICU 时间及住院时间^[14],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。低分子肝素能对抗血栓形成,抑制肺部及深静脉血栓形成,这可能也是其缩短老年重症肺炎患者住 ICU 时间的另一个原因。需要提出的是,本研究的两组患者在治疗后 1 d 和 3 d 时 APACHE II 评分并无差异,分析原因可能是因为炎症反应是一个恶性循环的过程,低分子肝素阻断这一恶性循环的效果被表现出来需要时间。

本研究发现,低分子肝素治疗组机械通气时间略短于对照组,虽然无统计学差异,但也相差达约 41 h。低分子肝素抑制炎症反应的作用可能使肺部毛细血管通透性降低,减轻肺水肿。基础研究已显示,低分子肝素能减少脓毒症小鼠的肺质量^[14];在急性肺损伤(ALI)大鼠模型中发现,低分子肝素能抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)活化,减少中性粒细胞及血小板黏附,减轻肺损伤^[15]。在《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》中也明确提出了使用低分子肝素能改善慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者的动脉血气及氧合^[16]。可见低分子肝素具有改善呼吸功能的理论基础,如继续扩大样本量,两组之间的机械通气时间有可能会显示出统计学差异。

已有研究证实低分子肝素能改善 AECOPD 患者的动脉血气、氧合^[8]及肺功能^[17-19]。本研究发现,在治疗后 7 d 时,低分子肝素治疗组患者 PaO₂ 显著高于对照组,故我们认为低分子肝素可能具有改善老年重症肺炎患者氧合的作用;1 d、3 d 时 PaO₂ 差异无统计学意义,可能是因为作用时间较短,所以差异不显著。两组患者 pH 值、PaCO₂ 均无明显差异,分析原因为,低分子肝素主要具有抑制炎症反应、减少小血管渗透的作用,这可能使肺泡内渗出减少,起到改善氧合的作用,CO₂ 具有水溶性,它的水平主要与小气道是否开放及肺容积有关,这可能是低分子肝素对 PaCO₂ 影响没有统计学意义的原因;而影响 pH 值的因素除了呼吸之外,还与肝肾功能、血压、微循环灌注等众多因素有关。

综上所述,本研究结果提示,在老年重症肺炎的治疗中,低分子肝素能降低患者的 APACHE II 评分,缩短住 ICU 时间,可能对改善这类患者的预后有益。但本研究未进一步对低分子肝素改善患者预

后的机制进行分析,例如比较两组患者的肾功能、白细胞、格拉斯哥评分等以进一步了解低分子肝素是通过哪些途径降低 APACHE II 评分的。另外,如前所述,机械通气时间差异无统计学意义,这不能排除样本量较小的原因。在今后的研究中,我们会继续扩大样本量,更深入地分析低分子肝素改善重症肺炎患者预后的机制。

参考文献

- [1] El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, et al. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163:645-651.
- [2] 郭爱华, 姜勇. 从全身炎症反应综合征到脓毒性休克. *中国危重病急救医学*, 2002, 14:500-503.
- [3] Levi M, van der Poll T, Schultz M. New insights into pathways that determine the link between infection and thrombosis. *Neth J Med*, 2012, 70:114-120.
- [4] Smeeth L, Cook C, Thomas S, et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*, 2006, 367:1075-1079.
- [5] Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*, 2004, 351:2611-2618.
- [6] 马晓春. 应重视脓毒症的抗凝治疗. *中国危重病急救医学*, 2010, 22:516-517.
- [7] 曾志华, 林渭珍. 低分子肝素治疗婴幼儿重症肺炎疗效观察. *国际医药卫生导报*, 2008, 14:61-62.
- [8] 陈存国, 周灵芳, 陈燕, 等. 低分子肝素钙治疗 AECOPD 合并心脏病的临床观察. *海峡药学*, 2010, 22:104-105.
- [9] Song YJ, Zhou ZH, Liu YK, et al. Prothrombotic state in senile patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease combined with respiratory failure. *Exp Ther Med*, 2013, 5:1184-1188.
- [10] 林洪远. 从 KyberSept 和 OPTIMIST 研究失败看肝素治疗脓毒症的潜力. *中国危重病急救医学*, 2007, 19:134-137.
- [11] 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. *中国危重病急救医学*, 2005, 17:736-739.
- [12] Lu XS, Qiu F, Li JQ, et al. Low molecular weight heparin in the treatment of severe acute pancreatitis: a multiple centre prospective clinical study. *Asian J Surg*, 2009, 32:89-94.
- [13] Zhao D, Ding R, Mao Y, et al. Heparin rescues sepsis-associated acute lung injury and lethality through the suppression of inflammatory responses. *Inflammation*, 2012, 35:1825-1832.
- [14] Bahloul M, Chaari A, Kallel H, et al. Pulmonary embolism in intensive care unit: Predictive factors, clinical manifestations and outcome. *Ann Thorac Med*, 2010, 5:97-103.
- [15] 栾正刚, 娜拉·普鲁, 章志丹, 等. 低分子肝素和阿司匹林对急性肺损伤的治疗作用. *中国危重病急救医学*, 2006, 18:456-458.
- [16] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29:651-655.
- [17] 陈卫民, 戚应静, 李宇峰, 等. 低分子肝素治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床观察. *临床合理用药杂志*, 2010, 3:4-5.
- [18] 赵洪达. 低分子肝素治疗 COPD 急性加重期合并呼吸衰竭的疗效观察. *临床肺科杂志*, 2009, 14:809-810.
- [19] Shi X, Li H. Anticoagulation therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the acute exacerbation stage. *Exp Ther Med*, 2013, 5:1367-1370.

(收稿日期:2013-10-23)

(本文编辑:李银平)