

·论著·

低分子肝素对老年重症肺炎患者呼吸相关参数的影响

王平,张丽涓,陈燕春*,杨芳,王国祥

成都市第五人民医院重症医学科,四川成都 611130

摘要:目的 探讨低分子肝素对老年重症肺炎在常规治疗基础上加用低分子肝素对患者氧合指数(氧分压/吸入氧浓度)及机械通气时间的影响。方法 选择2009年10月~2013年11月住重症监护病房(ICU)的老年重症肺炎患者,采用随机数字表分为两组,对照组给予常规治疗,治疗组在常规治疗基础上加用低分子肝素4000 U皮下注射,每日1次,治疗7 d。分别于治疗后第1d、第3d、第7d时比较两组患者氧合指数,呼吸末正压(PEEP)及两组患者总的机械通气时间。结果 两组患者入组时基本资料及APACHE II评分无差异。对照组治疗后第1d、第3d、第7d分别有1、2、2例出血(累计),治疗组分别有0、2、3例(累计)。对照组和治疗组在治疗第1d和第3d的氧合指数之间比较差异无统计学意义(208.7 ± 86.82 与 228.05 ± 83.6 , 232.57 ± 114.39 与 245.8 ± 73.25 , $P_{\text{均}} > 0.05$)。第7d时,治疗组氧合指数明显高于对照组(289.43 ± 148.41 与 247.42 ± 86.55 , $P < 0.05$),呼吸末正压明显低于对照组(5.52 ± 0.26 与 6.21 ± 0.57 , $P < 0.05$)。治疗组患者机械通气时间(h)略短于对照组(152.45 ± 114.45 比 195.17 ± 118.57 , $P > 0.05$)。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,能改善患者氧合,降低呼吸末正压,缩短机械通气时间,出血副作用未增加,对改善患者预后有益。

关键词:重症肺炎;低分子肝素;氧合指数;呼吸末正压

中图分类号:R563.1 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2014)3-311-3

Effect of low molecular heparin on prognosis of severe pneumonia in senile patients

WANG Ping, ZHANG Li-juan, CHEN Yan-chun, et al.

ICU of Chengdu Municipal Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, Sichuan, P.R.China

Corresponding author: CHEN Yan-chun, E-mail: wp-710714@hotmail.com

Abstract: Objective To investigate the effect of low molecular heparin on oxygenation index and the duration of mechanical ventilation in senile patients with severe pneumonia. Method The 81 senile patients with severe pneumonia aged above 65 from October 2009 to November 2013 were randomly divide into treatment group and control group. Based on the normal treatment, low molecular heparin (4 000U) once a day was subcutaneously injected for 7days in treatment group, meanwhile normal treatment in the control group. Oxygenation index, positive end-expiratory pressure(PEEP) and duration time of mechanical ventilation were compared on the 1st day, 3rd day and 7th day after treatment. Results There was no difference in the basic data and APACHE II score between two groups before treatment. After treatment, accumulative total 1, 2 and 2 hemorrhage cases were found on 1st, 3rd and 7th day in the control group, however, there were accumulative total 0, 2 and 3 cases in the treatment group on 1st and 3rd day. There was no difference in oxygenation index (208.7 ± 86.82 VS 228.05 ± 83.6 , 232.57 ± 114.39 VS 245.8 ± 73.25 , $P > 0.05$) between two groups. But oxygenation index of the treatment group on 7th day was significantly higher than the control group (289.43 ± 148.41 VS 247.42 ± 86.55 , $P < 0.05$). The positive end-expiratory pressure (PEEP) was lower than the control group (5.52 ± 0.26 VS 6.21 ± 0.57 , $P < 0.05$). There was no statistic difference in the duration of mechanical ventilation between two groups (152.45 ± 114.45 VS 195.17 ± 118.57 $P > 0.05$). Conclusion In senile patients with severe pneumonia, low molecular heparin as auxiliary therapy may improve patient oxygenation, reduce the positive end-expiratory pressure, decrease the duration of mechanical ventilation and have less side effect of hemorrhage, and improve the prognosis.

Key words: Severe pneumonia; Low Molecular Heparin; Oxygenation index; Positive end-expiratory pressure

随着人口老龄化,病原体的变迁,病原体时间确定的相对滞后及抗生素耐药性的增加,肺炎的发病率及病死率在全球范围内呈上升趋势。有资料报道老年患者重症肺炎病死率达55%^[1]。其较高的死亡率与长时间的低氧血症和较长的呼吸机带机时间有非常

密切的关系。缩短低氧血症时间和带机时间尽早改善患者氧合对降低死亡率显得较为重要。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。凝血功能改变导致动脉及静脉系统血栓形成风险和肺内小血管栓塞的风险均增

基金项目:四川省成都市医药卫生青年基金科研课题(No.0908);四川省医药卫生科研项目(No.100043)

作者简介:王平(1971~),男,本科,副主任医师,研究方向:重症医学。

*通讯作者:陈燕春, E-mail: wp-710714@hotmail.com

加^[2-3]。而肺内小血管栓塞导致肺内通气血流比例失调,从而导致低氧血症延长机械通气时间。低分子肝素是最常用的抗凝药物之一,通过抑制凝血因子活性达到抑制血栓形成。本研究探讨老年重症肺炎患者在常规治疗的基础上加用低分子肝素是否能改善患者的氧合,缩短机械通气时间以达到降低死亡率。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究为前瞻对照研究,选择2009年10月至2013年11月入住本院ICU的81例老年重症肺炎并接受机械通气的患者,男性39例,女性42例;年龄65~87岁,平均(73.19±8.57)岁。

1.1.1 纳入标准 符合重症肺炎诊断标准并接受有创机械通气,年龄≥65岁,并且无肝功能不全,2周内未使用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: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》。

1.1.3 重症肺炎诊断标准 按文献^[4]执行。

1.2 分组及治疗 采用随机数字表将患者分为对照组41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40例,在常规治疗基础上加用低分子肝素,4 000 U皮下注射,1次/d,疗程7 d。

1.3 检测指标及方法 患者入组即行危重程度评分,在治疗后1d、3d、7d,取动脉血进行血气分析监测,计算两组中患者的氧合指数(氧分压/吸入氧浓度),并记录对应的呼吸末正压,每名患者总的机械通气时间。

1.4 统计学分析 用SPSS 13.0统计软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间数据比较使用非配对 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 两组一般资料比较 对照组有1例在入组后第2d放弃治疗,另1例患者在第3d死亡。治疗组1例患者在第2d放弃治疗。3例患者均未纳入比较。两组患者潮气量均给以6~8ml/Kg(标准体重)年龄、性别、APACHE II评分比较差异无统计学意义($P_{\text{均}} > 0.05$),见表1。

2.2 治疗过程中两组患者出血情况比较 对照组治疗后1、3、7d分别有1、2、2例出血(累计),均为上消化

道出血,治疗组分别有0、2、3例(累计),其中2例为上消化道出血,1例为深静脉置管处渗血,2例为鼻腔内出血。2组患者出血发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 两组老年重症肺炎患者临床资料比较

Table1 Comparison of clinical data between two groups of senile patients with severe pneumonia

组别 Groups	例数 No. case	性别(例)sex 男性 女性 Male Female		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) Age (year)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)
对照组 Control group	39	19	20	71.510±9.420	21.284±6.239
治疗组 Treatment group	39	21	18	73.520±10.178	21.117±5.028
Test value		$\chi^2=0.034$		$t=-1.162$	$t=0.443$
P值 P value		0.924		0.198	0.589

注:APACHE II为急性生理学及慢性健康状况评分系统II。

Note: APACHE II is acute physiology and chronic health evaluation II

2.3 两组患者氧合指数、机械通气时间比较 呼吸末正压比较,两组患者治疗后第1d、第3d的氧合指数比较差异均无统计学意义($P_{\text{均}} > 0.05$),所给予的呼吸末正压比较差异均无统计学意义($P_{\text{均}} > 0.05$)。但在治疗后第7d时,治疗组氧合指数明显高于对照组($P < 0.05$),呼吸末正压明显小于对照组($P < 0.05$)。治疗组患者机械通气时间虽短于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2-3)。

3 讨论

研究显示低分子肝素能提高脓毒症患者的生存率,是脓毒症治疗中具有潜力的药物^[5]。同时随着低分子肝素治疗时间的延长,患者APACHE II评分明显降低,脓毒症患者的预后改善^[6]。另有研究报道^[7],肝素能缩短重症肺炎患儿症状及体征消失时间,这可能是炎症、缺氧导致血管内皮损伤,血小板聚集,凝血因子激活,启动内源性的凝血系统,致使肺部炎症者局部呈高凝状态,降低肺部血流,降低患者氧合,使用肝素可以改善局部的高凝状态,从而改善患儿氧和的作用。也有研究^[8]提示肝素可以通过改善肺源性心脏病患者的微循环障碍,降低肺动脉高压,改善心肺功能。同时已有研究证实低分子肝素能改善AECOPD患者的动脉血气分析,改善氧合^[9-10]。该研究观察到第1d、第3d,两组患者氧合指数无明显差异($P > 0.05$),而随着治疗的进展,到第7d,两组氧合指数之间差异有统计学意义($P < 0.05$),低分子肝素组患者的氧合指数显著高于对照组,故我们认为低分子肝素可能具有改善重症肺炎患者氧合的作用。在治疗第

表2 两组老年重症肺炎患者氧合指数及机械通气时间比较

Table 2 Comparison of oxygenation index and duration of mechanical ventilation two groups senile patients with severe pneumonia

组别 groups	例数 No. case	氧合指数 Oxygenation index			机械通气时间(h) Duration of mechanical ventilation
		治疗后 1 d A day after treatment	治疗后 3 d Three days after treatment	治疗后 7 d Seven days after treatment	
对照组 Control group	39	208.70±86.82	232.57±114.39	247.42±86.55	195.17±118.57
治疗组 Treatment group	39	228.05±83.6	245.80±73.25	289.43±148.41	152.45±114.45
t值		-1.512	-0.644	-2.48	1.57
P值		0.321	0.522	0.016	0.172

表3 两组老年重症肺炎患者呼吸末正压比较

Table 3 Comparison of PEEP of two groups of senile patients with severe pneumonia

组别 Groups	例数 No. case	呼吸末正压(cmH ₂ O)		
		治疗后 1 d A day after treatment	治疗后 3 d Three days after treatment	治疗后 7 d Seven days after treatment
对照组 Control group	39	7.26±0.51	6.5±0.86	6.21±0.57
治疗组 Treatment group	39	7.06±0.84	6.21±0.55	5.52±0.26
t值 t value		1.462	1.021	2.352
P值 P value		0.151	0.311	0.022

1d和第3d时,两组患者氧合指数没有差别,可能是作用时间较短。分析原因,低分子肝素主要具有抑制炎症反应,减轻小血管渗透的作用,这可能使肺泡内渗出减少,同时使肺局部血液高凝状态改善,肺微循环改善,肺通气血流比例趋于正常,均起到改善氧合的作用。由于PEEP会明显影响氧合指数,两组患者在行比较时,均进行了PEEP统计学处理,发现在治疗第1d,第3d时,两组患者呼吸末正压比较无统计学差异,但在7d时,治疗组给予的呼吸末正压明显小于对照组,比较有统计学差异,呼吸末正压减少,给患者带来的好处是由呼吸机带来气压伤的可能会减少,从而改善患者预后。

低分子肝素治疗组机械通气时间略短于对照组,虽无差异,但也相差达43h。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,低分子肝素能降低脓毒症小鼠肺的重量^[11];在急性肺损伤大鼠模型中发现,低分子肝素能抑制核转录因子- κ B的活化,减少中性粒细胞及血小板黏附,减轻肺损伤^[12]。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,治疗组和对照组的机械通气时间有可能会显示出显著的差异。同时影响患者带机时间也是多因素的,患者营养状况,是否合并贫血,低蛋白,是否长时间使用激素

以及有无其他合并症等均可能成为带机时间的因素。

该研究提示,低分子肝素治疗老年重症肺炎,可以改善氧合指数,降低所给以的呼吸末正压,有缩短呼吸机带机时间的趋势,出血几率无明显增加。但由于样本量较少,影响呼吸机带机时间的因素多,对呼吸机带机时间的影响值得进一步探讨。同时低分子肝素治疗老年重症肺炎,是否对患者住院时间,费效比,死亡率等有无影响,均值得进一步研究。

参考文献

- [1] El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, et al. Etiology of Severe Pneumonia in the very elderly American[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, Mar.163(3 Pt 1):645-651.
- [2] Liam Smeeth, Claire Cook, Sara Thomas. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting [J]. Lancet, 2006, Apr 1,367(9516):1075-1079.
- [3] Smeeth L, Cook C, Thomas S, et al. risk of myocardial infarction and stroke after acute Infection or Vaccination[J]. N Engl J Med, 2004, 351: 2611-2618
- [4] 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[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006,(29):10.
- [5] Zhongguo Wei, Zhong Bing, Ji Jiu, et al. 从 KyberSept 和 OPTIMIST 研究失败看肝素治疗脓毒症的潜力[J].中国危重病急救医学, 2007, 19(3):134-137.
- [6] 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.
- [7] 林春旺,廖传胜,陈自棉,等.婴幼儿重症肺炎高凝状态及抗凝疗法研究[J].中华临床儿科杂志, 2004, 4(12):1012-1015.
- [8] 王辰,杜敏捷.慢性肺源性心脏病急性发作期肺细动脉血栓形成的病理观察[J]. 中华医学杂志, 1997,77(2):124-125.
- [9] 陈存国,周灵芳,陈燕,等. 低分子肝素钙治疗 AECOPD 合并肺心病的临床观察[J].海峡药学,2010,22(9):104-105.
- [10] Shi X, Li H. Anticoagulation therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the acute exacerbation stage[J]. Exp Ther Med,2013, May,5(5):1367-1370.
- [11] Bahloul M, Chaari A, Kallel H, et al. Pulmonary embolism in intensive care unit: Predictive factors, clinical manifestations and outcome [J]. Ann Thorac Med,2010, Apr,5(2):97-103
- [12] 梁正刚,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[J].中华危重病急救医学,2006,18(8):456-458.

收稿日期:2014-01-28 编辑:符式刚