

· 论 著 ·

糖皮质激素联合低分子肝素钠对 COPD 急性加重期 D-D 水平升高者疗效及对血清 D-D、4-HNE 水平的影响

赵 静^{1,2}, 程 青¹, 钟 强²

(1. 泰康同济(武汉)医院急诊科, 湖北武汉 430000; 2. 武汉同济医院急诊科, 湖北武汉 430000)

摘要:目的 探究糖皮质激素联合低分子肝素钠对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)D-二聚体(D-D)水平升高者的疗效及对血清 D-D、4-羟基壬烯醛(4-HNE)水平的影响。方法 纳入 2018 年 6 月至 2019 年 6 月在武汉同济医院住院治疗的 AECOPD 患者 100 例作为研究对象。使用随机数字表法将患者分为对照组和观察组, 每组 50 例, 对照组在常规治疗基础上加用甲泼尼龙琥珀酸钠治疗, 观察组在对照组基础上加用低分子肝素钠。观察两组患者临床疗效、肺功能、血气分析、不良反应、D-D 和 4-HNE 水平。结果 观察组的总有效率为 90%, 明显高于对照组的 70%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后第 1 秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC 均较治疗前升高, 且观察组明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组 pH 值、动脉血氧分压明显高于对照组, 而动脉血二氧化碳分压明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者的 D-D 与 4-HNE 水平均较治疗前明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组 D-D 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。但治疗后观察组 4-HNE 水平与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组均未出现严重不良反应。结论 与单纯使用糖皮质激素相比, 联合低分子肝素钠治疗 D-D 水平升高的 AECOPD 患者可提高临床疗效, 进一步改善肺功能和动脉血气指标, 降低 D-D 水平, 且具有较高的安全性。

关键词:慢性阻塞性肺疾病急性加重; D-二聚体; 凝血功能; 低分子肝素钠; 4-羟基壬烯醛

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.24.023

中图法分类号: R563

文章编号: 1673-4130(2020)24-3037-04

文献标识码: A

The efficacy and influence of the combination of glucocorticoid and low molecular weight heparin sodium on the level of D-D and 4-HNE in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

ZHAO Jing^{1,2}, CHENG Qing¹, ZHONG Qiang²

(1. Department of Emergency, Taikang Tongji (Wuhan) Hospital, Wuhan, Hubei 430000, China;

2. Department of Emergency, Wuhan Tongji Hospital, Wuhan, Hubei 430000, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of the combination of glucocorticoid and low molecular weight heparin sodium in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) and the influence on the level of D-Dimer (D-D) and 4-hydroxynonenal (4-HNE). **Methods** A total of 100 patients with AECOPD who were hospitalized in Wuhan Tongji Hospital from June 2018 to June 2019 were included as the study subjects. The patients were randomly divided into control group and observation group, 50 cases in each group. The control group was treated with methylprednisolone on the basis of conventional treatment, and the observation group was treated with low molecular weight heparin sodium on the basis of the control group. The clinical effect, lung function, blood gas analysis, adverse reactions, blood D-D and blood 4HNE levels were observed. **Results** The total effective rate of the observation group was 90%, which was significantly higher than 70% of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After the treatment, FEV1, FVC and FEV1/FVC of the two groups were significantly higher than those before the treatment, and FEV1, FVC and FEV1/FVC of the observation group were significantly higher than those control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After the treatment, pH and PaO₂ in the observation group were significantly higher than those in the control group, and PaCO₂ was significantly lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P <$

作者简介:赵静,女,主治医师,主要从事心血管及呼吸系统常见病方面的研究。

本文引用格式:赵静,程青,钟强.糖皮质激素联合低分子肝素钠对 COPD 急性加重期 D-D 水平升高者疗效及对血清 D-D、4-HNE 水平的影响[J].国际检验医学杂志,2020,41(24):3037-3040.

0.05)。The levels of D-D and 4-HNE in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$)。After treatment, D-D in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$)。However, there was no significant difference in the level of 4-HNE between the observation group and the control group after treatment ($P > 0.05$)。No serious adverse reactions occurred in both groups. **Conclusion** Compared with glucocorticoid alone, the combination of low molecular weight heparin sodium can improve the curative effect of AECOPD patients with increased D-D level, and can further improve the pulmonary function and arterial blood gas index, reduce the level of blood D-D, and has high safety.

Key words: acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; D-dimer; coagulation function; low molecular weight heparin sodium; 4-hydroxynonenal

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是目前最为常见的呼吸系统疾病,主要是由于气道慢性炎症导致的气流不可逆的受限,从而引发咳嗽、咳痰、呼吸困难等一系列临床症状,严重者可并发肺心病、肺性脑病等^[1]。随着空气污染的加重及人口老龄化,COPD患病率及病死率均呈上升趋势,至2030年,COPD将成为第3大病死原因^[2]。COPD急性加重期(AECOPD)是COPD短期内的超日常恶化状况,有研究显示,重度和极重度AECOPD患者由于高碳酸血症、炎症等多种原因,可出现血管内皮细胞功能异常,凝血功能障碍,进而引起肺栓塞,其严重威胁患者生命,因此,对于AECOPD患者的抗凝治疗需要引起重视^[3]。D-二聚体(D-D)是一种交联纤维蛋白经纤溶酶降解后产生的特异性降解产物,其水平的升高可反映继发性纤溶活性增强,是反映凝血功能的一项重要指标。4-羟基壬烯醛(4-HNE)是一种肺内氧化应激脂质过氧化的终末产物,其水平的异常升高,反映了COPD患者氧化/抗氧化状态的失衡,同时可促进炎症细胞聚集,诱发炎性反应^[4]。本研究拟探究糖皮质激素联合低分子肝素钠对AECOPD D-D水平升高者的疗效及对血清D-D、4-HNE水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经伦理委员会批准,纳入2018年6月至2019年6月在武汉同济医院住院治疗的AECOPD患者100例作为研究对象。使用随机数字表法将患者分为对照组和观察组,每组50例。对照组中,男28例,女22例;年龄(65.24 ± 2.87)岁。观察组中,男27例,女23例;年龄(64.38 ± 2.69)岁。两组一般资料,如性别、年龄、吸烟史、体质量指数等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:(1)年龄在60岁以上,符合AECOPD诊断标准且存在D-D水平异常升高^[5];(2)患者及家属对本研究内容知情并签署知情同意书。排除标准:(1)存在有创通气指征;(2)近30d内出现过AECOPD;(3)合并有心、肝、脑、肾等器官功能严重不全;(4)意识精神障碍,无法配合研究;(5)既往有肺减容、肺切除及肺移植手术史;(6)对本研究相关药物过敏或不耐受。

1.3 治疗方法 所有患者入院后均予以鼻导管低流

量吸氧(1~2 L/min),保持血氧饱和度在90%以上,必要时使用面罩低流量吸氧或无创呼吸机辅助呼吸。经验性予以广谱抗菌药物抗感染治疗,完善痰培养和药敏试验后根据药敏结果适当调整抗菌药物。祛痰方面,使用氨溴索针(生产企业:云南龙海天然植物药业有限公司,批准文号:国药准字H20094223)30毫克/次,每天3次,平喘方面,使用雾化吸入复方异丙托溴铵(生产企业:勃林格殷格翰大药厂,批准文号:H20100608)10毫升/次,每天3次。糖皮质激素选用甲泼尼龙琥珀酸钠(生产企业:辉瑞制药有限公司,批准文号:H20080284)40毫克/次,每天1次。观察组在上述治疗的基础上加用低分子肝素钠(生产企业:意大利阿尔法韦士曼制药有限公司,批准文号:H20090246)4250 IU皮下注射,每隔12 h注射1次,共7 d。

1.4 观察指标

1.4.1 总体临床疗效 评估两组患者治疗前后的总体临床疗效,疗效判断标准^[6]如下。显效:患者呼吸困难、咳嗽等症状基本消失,肺部啰音明显减少,动脉血氧分压(PaO_2)升高10 mm Hg以上或动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)降低10 mm Hg以上;有效:患者呼吸困难、咳嗽等症状较前好转,肺部啰音减少, PaO_2 升高或 PaCO_2 降低幅度在10 mm Hg以下;无效:临床症状及 PaO_2 和 PaCO_2 无明显好转。有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 肺功能 分别在干预前和疗程结束第1天同一时间使用捷斯特HI-801多功能台式肺功能测试仪对患者的肺功能进行检测,主要观察指标包括第1秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC。

1.4.3 血气分析指标 分别在治疗前后抽取患者股动脉血,采用罗氏cobas-b-123全自动血气分析仪对本进行血气分析,观察并记录pH、 PaCO_2 及 PaO_2 值。

1.4.4 D-D与4-HNE水平 分别在治疗前后采集患者空腹静脉血,采用Sysmex cs5100全自动血凝分析仪测定D-D水平,采用酶联免疫吸附试验法测定血清4-HNE水平,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行,试剂盒购自上海卧宏生物科技有限公司。

1.4.5 不良反应 观察两组患者用药期间出现的皮

下出血、血小板减少、肝肾功能异常等不良反应。

1.5 统计学处理 使用 SPSS22.0 软件进行数据处理及统计分析,计数资料以频数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组的总有效率为 90%,明显高于对照组的 70%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组肺功能指标比较 两组患者治疗后 FEV1、FVC、FEV1/FVC 均较治疗前升高,且观察组较对照组升高更明显,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组血气指标比较 两组患者治疗前的 pH、PaCO₂ 及 PaO₂ 值比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后观察组 pH、PaO₂ 值明显高于对照组,PaCO₂ 值明显低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组临床疗效比较

组别	n	显效(n)	有效(n)	无效(n)	有效率(%)
对照组	50	11	24	15	70
观察组	50	17	28	5	90
χ^2					6.251
P					0.012

表 2 两组肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FEV1(L)		FVC(L)		FEV1/FVC(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	1.31±0.42	1.48±0.38 ^a	2.14±0.31	2.31±0.49 ^a	58.31±8.17	61.37±7.43 ^a
观察组	50	1.38±0.37	1.69±0.45 ^a	2.21±0.40	2.53±0.38 ^a	58.72±7.32	65.18±9.32 ^a
t		0.969	2.762	1.071	2.748	0.290	2.476
P		0.335	0.007	0.286	0.007	0.773	0.015

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组血气指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	pH		PaCO ₂ (mm Hg)		PaO ₂ (mm Hg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	7.27±0.14	7.32±0.08 ^a	78.46±8.07	60.58±5.37 ^a	59.71±13.24	74.08±12.94 ^a
观察组	50	7.28±0.11	7.42±0.11 ^a	79.12±9.14	52.76±3.94 ^a	60.31±14.52	79.87±11.36 ^a
t		0.435	5.695	0.419	8.362	0.237	2.378
P		0.664	<0.001	0.676	<0.001	0.813	0.019

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组 D-D 与 4-HNE 水平比较 两组患者的 D-D 与 4-HNE 水平均较治疗前明显降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后观察组 D-D 水平明显低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。但治疗后观察组 4-HNE 水平与对照组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组 D-D 与 4-HNE 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)

分组	n	D-D		4-HNE	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	5.58±2.37	2.07±0.57 ^a	19.35±3.64	17.66±6.58 ^a
观察组	50	5.83±2.69	1.38±0.73 ^a	19.48±3.32	17.19±4.22 ^a
t		0.493	5.268	0.187	0.234
P		0.623	<0.001	0.852	0.723

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.5 不良反应 观察组 1 例患者出现皮下瘀斑,于疗程结束后消失,两组患者均未发生严重不良反应。

3 讨论

COPD 是一种慢性疾病,其发病主要与吸烟、年龄、粉尘接触史相关,可因外界因素而反复出现病情加重的情况,病死率呈逐年升高的趋势^[7]。AECOPD 是 COPD 的急性加重期,常常因天气变化、感染等被诱发,AECOPD 具有反复发作、无法治愈的特点,病情可持续加重发展,进而导致肺心病和呼吸衰竭,严重时危及患者生命^[8]。目前,临床常用的治疗措施包括抗感染、化痰、止咳、平喘及吸氧等,但效果均不十分理想。研究显示,约 20% 的 AECOPD 患者合并有肺栓塞,且肺栓塞是 COPD 患者病死的主要原因^[9]。栓塞在 AECOPD 患者中比较多发,需要得到重视,因此,在 D-D 水平升高的 COPD 患者中应用低分子肝素钠具有重要的临床价值。

AECOPD 患者形成肺栓塞的主要机制较为复杂,一方面是由于感染、炎症及高碳酸血症,导致血管内皮细胞损伤,引起凝血功能障碍^[10]。另一方面,

AECOPD 患者的低氧血症会引起红细胞代偿性增多,使得血液呈现出黏滞状态,进而容易形成肺内微小血栓^[11]。此外,COPD 患者活动耐量下降导致长期卧床也是血压高凝的危险因素。而黄瑾等^[12]研究结果显示,COPD 患者凝血功能异常可能与氧化应激也存在一定的关系。

低分子肝素钠是一种抗凝物质,从肝素中分离而来,主要是通过抑制凝血酶和凝血因子 Xa 的作用来达到抗凝的效果。有研究发现,低分子肝素钠还具有溶解血栓的作用^[13],而通过皮下注射的低分子肝素钠代谢快,出血、血小板减少等不良反应少。本研究采用糖皮质激素联合低分子肝素钠治疗 D-D 水平升高的 AECOPD 患者,结果显示,观察组的临床总有效率为 90%,明显高于对照组的 70%,而且观察组动脉血气分析及肺功能的恢复情况明显优于对照组。且两组均未出现严重不良反应。说明在 D-D 水平升高的 AECOPD 患者中使用糖皮质激素联合低分子肝素钠能够进一步提高临床疗效,改善患者肺功能与内环境,同时具有较高的安全性。究其原因,低分子肝素钠抗凝作用可减少微血栓的形成,减轻肺动脉压力,改善循环灌注。张志萍^[14]研究结果显示,在 COPD 患者中使用华法林抗凝可取得较好的临床疗效,与本研究结果相符合,但华法林可能导致患者出血风险增加,安全性低于低分子肝素钠。

D-D 水平的升高提示体内存在继发性前溶亢进,AECOPD 患者由于凝血功能异常,微血栓形成,引起纤溶亢进,D-D 水平升高。本研究中,两组患者治疗前的 D-D 水平均较正常水平更高,而经治疗后均有所下降,且治疗后观察组的 D-D 水平明显低于对照组,说明使用低分子肝素钠能够改善 AECOPD 患者的纤溶亢进状态,减少微血栓。4-HNE 是一种炎症和氧化应激的血清标志物,有研究表明,稳定期的 COPD 患者中,4-HNE 水平与疾病严重程度呈负相关^[15]。本研究结果显示,经治疗后两组患者的 4-HNE 水平均较治疗前下降,但在治疗后两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。究其原因,4-HNE 与炎症和氧化应激具有密切关系,糖皮质激素是一种强力的抗炎药物,能够改善患者机体内的炎症应激状态,而低分子肝素钠不具有影响炎症或氧化应激的作用。

4 结 论

综上所述,与单纯使用糖皮质激素相比,联合低分子肝素钠治疗 D-D 水平升高的 AECOPD 患者可提高临床疗效,进一步改善肺功能和动脉血气指标,降低血清 D-D 水平,且具有较高的安全性。

参考文献

[1] DRUSS B G. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD-NEJM[J]. N Engl J Med, 2014, 370(23): 2201-2210.

- [2] CHUNG K S, JUNG J Y, PARK M S, et al. Cut-off value of FEV1/FEV6 as a surrogate for FEV1/FVC for detecting airway obstruction in a Korean population[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11(1): 1957-1963.
- [3] 王萌萌,王在义. 慢性阻塞性肺疾病对凝血功能影响的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(21): 1672-1675.
- [4] 王露,刘虎,许建英. COPD 急性加重期患者治疗前后血清 4-HNE 水平的变化[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(7): 494-498.
- [5] VOGELMEIER C F, CRINER G J, MARTINEZ F J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(5): 557-582.
- [6] 程妮. 小剂量低分子肝素钙在治疗慢性阻塞性肺病中的应用探究[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(3): 87-88.
- [7] HANG Q, TAN K, LONG F Y, et al. The burden of COPD morbidity attributable to the interaction between ambient air pollution and temperature in Chengdu, China [J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(3): 492-495.
- [8] MORETTI M, FAGNANI S. Erdosteine reduces inflammation and time to first exacerbation postdischarge in hospitalized patients with AECOPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 10(1): 2319-2325.
- [9] RIZKALLAH J, MAN S, SIN D D. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis [J]. Chest, 2009, 135(3): 786-793.
- [10] 谭江峡. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期凝血及纤溶系统功能的变化[J]. 血栓与止血学, 2015, 21(3): 182-183.
- [11] 朱晖,黄立强,秦玉玲,等. 离子导入清金逐瘀方对 COPD 的作用机制及临床疗效[J]. 热带医学杂志, 2016, 16(4): 480-482.
- [12] 黄瑾,刘晓菊,包海荣,等. 慢性阻塞性肺疾病患者凝血功能异常与氧化应激的关系[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(8): 664-667.
- [13] 陈宾,林凤飞,林朝晖,等. 低分子肝素钙治疗老年创伤后急性深静脉血栓的临床应用[J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2018, 4(2): 86-91.
- [14] 张志萍. 华法林治疗慢性阻塞性肺疾病疗效观察[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2016, 15(3): 289-291.
- [15] 刘虎,许建英. 4-羟基壬烯醛在慢性阻塞性肺疾病严重程度评估中的作用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(10): 758-761.

(收稿日期:2020-02-28 修回日期:2020-07-21)