

· 临床研究 ·

低分子肝素治疗高原老年急性冠状动脉综合征患者的临床研究

陈丽娴, 姜大春*, 尹 刚, 虞慎也, 吴 鹏, 李德生, 甘 俊

(解放军第37医院心内科, 雅安 625000)

【摘要】目的 观察低分子肝素治疗高原老年急性冠脉综合征(ACS)患者的疗效及安全性。**方法** 将90例老年ACS患者随机分为常规治疗组($n=42$)和延长低分子肝素治疗组($n=48$), 常规治疗组采用低分子肝素(依诺肝素)皮下注射治疗5~7d, 延长低分子肝素治疗组治疗10~14d, 其余基础治疗相同。观察30d内心血管事件、出血事件和血小板减少的发生率。**结果** 常规治疗组30d内心血管事件的发生率为19.0%, 延长治疗组为4.2%, 两组间差异有统计学意义($P<0.05$); 常规治疗组30d内出血事件的发生率为4.8%, 延长治疗组为6.3%, 两组间差异无统计学意义($P>0.05$); 两组患者中均未观察到血小板减少的发生。**结论** 延长使用(10~14d)低分子肝素治疗高原老年ACS可显著降低30d内心血管事件的发生率, 且不增加出血风险和血小板减少事件的发生率。

【关键词】 高原; 老年人; 低分子肝素; 急性冠脉综合征

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00050

Therapeutic effect of low-molecular-weight heparin in elderly patients at high altitude with acute coronary syndrome

CHEN Lixian, JIANG Dachun*, YIN Gang, YU Shenyue, WU Peng, LI Desheng, GAN Jun

(Department of Cardiology, Chinese PLA 37th Hospital, Ya'an 625000, China)

【Abstract】 Objective To observe the effectiveness and safety of low-molecular-weight heparin in treatment of elderly patients with acute coronary syndrome (ACS) at high altitude. **Methods** Ninety elderly patients with ACS who were hospitalized in our department from April 2008 to October 2012 were randomly divided into conventional therapy group ($n=42$) and delayed therapy group ($n=48$). Patients in conventional group received subcutaneous injection of low-molecular-weight heparin for 5 to 7d, while those in delayed group received same treatment but with duration lasting for 10 to 14d. The basic therapy was similar between the two groups. The incidence of cardiovascular events, hemorrhage and platelet reduction within 30d were recorded. **Results** The incidence of cardiovascular events within 30d was significantly higher in conventional group than in delayed group (19.0% vs 4.2%, $P<0.05$). The incidence of hemorrhage was similar between the two groups (4.8% vs 6.3%, $P>0.05$). No reduction in platelet count was observed. **Conclusion** The strategy of delayed therapy with low-molecular-weight heparin in elderly patients at high altitude with ACS significantly decreases the incidence of cardiovascular events within 30d, but has no effect on hemorrhage risk.

【Key words】 high altitude; elderly; low molecular weight heparin; acute coronary syndrome

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)有3种不同的表现形式: 不稳定型心绞痛(unstable angina, UA), 急性非ST段抬高性心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)及急性ST段抬高性心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)。ACS为冠心病的严重类型, 特别是在老年人当中有较高的发病率和死亡率。低分子肝素在ACS治疗中的有效性和安全性均已得到证实, 但其疗程时间却长期存在

争议^[1]。对于普通患者, 绝大部分研究认为5~7d的疗程能够达到较为满意的效果^[2]。高原人群存在红细胞增多、血液粘稠度高、凝血功能激活和纤溶系统受抑制等特点^[3]。因此, 高原人群发生血栓栓塞的风险较平原人群大为增加。在高原老年ACS患者的治疗中是否需要延长抗凝疗程尚不明确, 国内外亦未见研究报道。本研究拟观察低分子肝素的疗程延长至10~14d在高原老年ACS患者治疗中的疗效和安全性, 以期对低分子肝素在高原老年ACS患者

中的应用提供循证医学证据。

1 对象与方法

1.1 对象

2008年4月至2012年10月在解放军第37医院心内科住院治疗的高原(指长期生活在海拔3000米以上的地区)老年ACS患者90例,其中男58例,女32例,平均年龄(72.0 ± 4.8)岁。入选患者均符合2007年中华医学会心血管病学分会制定的《不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》的诊断标准^[4],其中UA 52例,NSTEMI 23例,STEMI 15例,合并高血压病的有56例,合并2型糖尿病的有49例,合并血脂紊乱的有58例。严格排除以下病例:血小板减少或血小板减少症病史,出血倾向及近期有活动性溃疡病史,严重肝肾功能损害,血压过高(收缩压 ≥ 180 mmHg或舒张压 ≥ 110 mmHg;1mmHg = 0.133kPa),新近创伤后未愈合,对低分子肝素过敏者。

1.2 方法

将入选的患者随机分为常规治疗组($n = 42$)和延长治疗组($n = 48$),两组患者年龄、性别、合并疾病情况均具有可比性($P > 0.05$;表1)。常规治疗组采用低分子肝素(依诺肝素)0.4ml,2次/d,腹壁皮下注射治疗5~7d,延长治疗组治疗10~14d,其余基础治疗相似。

表1 两组患者的临床特征
Table 1 Clinical characteristics in two groups of patients

项 目	常规治疗组($n = 42$)	延长治疗组($n = 48$)
年龄(岁)	71.4 ± 5.2	72.6 ± 4.4
男/女(n/n)	28/14	30/18
当前吸烟(n)	15	17
超重(BMI > 24) (n)	18	23
UA(n)	25	27
NSTEMI(n)	11	12
STEMI(n)	7	8
高血压病(n)	27	29
2型糖尿病(n)	24	25
血脂紊乱(n)	28	30

注: BMI: 体质量指数; UA: 不稳定型心绞痛; NSTEMI: 非ST段抬高性心肌梗死; STEMI: ST段抬高性心肌梗死。两组间比较所有 $P > 0.05$

1.3 观察指标

(1) 观察并记录30d内发生的主要心血管事件(包括复发性心绞痛、非致死性心肌梗死、心血管死亡);(2) 血小板及凝血功能检测:入院4h内和低分子肝素疗程结束后采血检测血小板

(platelet, PLT)计数和活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT);(3) 出血事件:观察并记录皮肤出血、粘膜出血和内脏出血。

1.4 统计学处理

采用SPSS 13.0软件对数据进行统计和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料的两组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者30d内心血管事件发生率

常规治疗组30d内心血管事件的发生率为19.0%,延长治疗组为4.2%,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$;表2)。

表2 两组患者30d内心血管事件发生率
Table 2 Cardiovascular events in two groups within 30d [n(%)]

项 目	常规治疗组($n = 42$)	延长治疗组($n = 48$)
复发性心绞痛	7(16.7)	2(4.2)*
非致死性心肌梗死	1(2.4)	0(0.0)
心血管死亡	0(0.0)	0(0.0)
心血管事件合计	8(19.0)	2(4.2)*

注:与常规治疗组比较,* $P < 0.05$

2.2 两组患者30d内出血事件发生率

常规治疗组30d内出血事件的发生率为4.8%,延长治疗组为6.3%,两组间差异无统计学意义($P > 0.05$;表3)。

表3 两组患者30d内出血事件发生率
Table 3 Bleeding events in two groups within 30d [n(%)]

项 目	常规治疗组($n = 42$)	延长治疗组($n = 48$)
皮肤出血	2(4.8)	0(0.0)
粘膜出血	0(0.0)	3(6.3)
内脏出血	0(0.0)	0(0.0)
出血事件合计	2(4.8)	3(6.3)

2.3 两组患者治疗前后血小板计数及凝血功能

治疗后两组患者均未出现血小板显著减少($< 50 \times 10^9/L$)和APTT延长($> 80s$;表4)。

3 讨 论

ACS是一种较为复杂的急性心肌缺血综合征,它包括包括UA、NSTEMI和STEMI^[5],以冠状动脉斑块裂隙、糜烂和(或)破裂为基础的病理生理学变化,继而使斑块内高度致血栓形成物质暴露于血流中,引起血小板在受损斑块表面粘附、活化和聚

表4 两组患者治疗前后血小板计数及凝血功能
Table 4 Platelet count and coagulation function in two groups of patients before and after treatment

项目	常规治疗组(n = 42)		延长治疗组(n = 48)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PLT($\times 10^9/L$)	147.35 $\pm$ 32.64	139.28 $\pm$ 36.23	145.76 $\pm$ 31.04	141.12 $\pm$ 31.05
APTT(s)	29.32 $\pm$ 9.42	33.06 $\pm$ 7.89	28.39 $\pm$ 12.31	35.18 $\pm$ 8.88

注: PLT: 血小板; APTT: 活化部分凝血活酶时间

集,形成了不同类型的血栓而产生的一系列临床症状。凝血酶和血小板参与ACS的血栓形成,是临床上应用抗血小板药物及抗凝药物的重要理论依据。所以在临床治疗上抗凝和抗血小板治疗则成为ACS治疗中最重要措施之一。此外内皮功能受损,使前列环素及内皮舒张因子释放减少,血管紧张素Ⅱ生成增多,引起血管收缩,血小板聚集,加速血栓形成^[6]。

已有大规模临床试验证实溶栓对ACS患者不仅无效,反而可能有害。但抗凝治疗对于这类患者尤其重要^[7]。早期使用肝素可以显著降低ACS患者急性心肌梗死和心肌缺血的发生率。低分子肝素与普通肝素疗效相似,依诺肝素疗效还优于普通肝素。低分子肝素可以皮下注射,无需监测APTT,较少发生肝素诱导的血小板减少,因此在某些情况下可以替代普通肝素^[8]。普通肝素和低分子肝素在ACS治疗中都是作为Ⅰ类建议被推荐^[9]。

老年ACS患者常伴有如下特点:(1)发病率高,病情较严重;(2)症状多不典型;(3)合并心脏或心外的其他疾病多见;(4)既往未得到诊断的心肌梗死较常见;(5)对药物治疗的反应不同。故拟诊为ACS的患者,应进行严密观察,并尽快做出保守治疗、冠状动脉造影和血运重建的决策^[10]。

我国幅员辽阔,地形地貌和气候状况复杂多变,许多驻军官兵和人民群众生活在高原缺氧地区。这些地区由于长期慢性缺氧,容易发生红细胞增多症,且血液粘稠度升高,凝血功能亢进,纤溶系统被抑制。因此,在高原冠心病人群中,血栓事件的风险较平原患者更高。基于这样的情况,我们推测在高原ACS患者中延长使用低分子肝素的疗程可能会降低心血管事件的发生率。过去对于高原ACS患者的抗凝治疗仅凭经验用药,相关研究较少,国内外均未检索到针对高原ACS患者采用低分子肝素治疗疗程长短的比较研究。而目前指南也没有明确的推荐意见。本研究在高原ACS患者中,证实了延长使用低分子肝素的疗程可显著降低心血管事件的发生率,且不增加出血风险。这为高原ACS患者低分子肝素的临床使用提供了依据。

高原人群中少数民族患者居多,缺氧和寒冷的气候环境,以及特殊的饮食习惯,如酥油茶等可增加心血管风险,且比平原冠心病人群冠状动脉的病变更加严重^[11]。探索其临床和生化特点,及其特殊致病机制是制定有效治疗策略的前提。本研究仅观察了30d内心血管事件和出血事件的发生率,远期疗效和不良反应尚待进一步评估。

【参考文献】

[1] Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, et al. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein II b/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events[J]. Eur Heart J, 2005, 26(21): 2285-2293.

[2] Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2008, 133(6 suppl): 670S-707S.

[3] Alexander JK. Coronary heart disease at altitude [J]. Tex Heart Inst J, 1994, 21(4): 261-266.

[4] 中华医学会心血管病学分会. 不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.

[5] Nikus K, Pahlm O, Wagner G, et al. Electrocardiographic classification of acute coronary syndromes: a review by a committee of the International Society for Holter and Non-Invasive Electrocardiology[J]. J Electrocardiol, 2010, 43(2): 91-103.

[6] Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2001, 104(3): 365-372.

[7] Lepor NE. Anticoagulation for acute coronary syndromes: from heparin to direct thrombin inhibitors[J]. Rev Cardiovasc Med, 2007, 8(Suppl 3): S9-S17.

[8] Le Nguyen MT, Spencer FA. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in the early pharmacologic management of acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. J Thromb Thrombolysis, 2001, 12(3): 289-295.

[9] Rapezzi C, Biagini E, Branzi A. Guidelines for the

diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2008, 29(2): 277-278.

床分析[J]. 第四军医大学学报, 2006, 26(7): 22.

[11] 马梅艳. 高原冠心病的相关因素分析[J]. 医学信息, 2010, 23(3): 253.

[10] 陈云莉, 樊有忠, 张录兴, 等. 老年急性冠脉综合征临

(编辑: 周宇红)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》诚征广告

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、中国人民解放军总医院老年心血管病研究所和中国科技出版传媒股份有限公司主办、国内外公开发行的医学学术期刊, 主要交流老年心血管疾病, 尤其是老年心血管疾病合并其他疾病、老年两个以上器官疾病以及其他老年多发疾病的诊治经验与教训。刊登内容包括心血管系统、呼吸系统、神经系统、内分泌系统、肾脏系统、消化系统、骨骼系统等各个方面疾病, 涉及临床和基础研究等诸多领域, 为从事老年医学及其相关疾病专业的医疗、科研及教学人员必读的刊物。

过去的几年, 本刊以严谨的态度、诚实的信誉赢得了厂商和读者的信赖, 与许多公司建立了良好的长期合作关系。

《中华老年多器官疾病杂志》真诚欢迎国内外厂商来此发布药物、产品、技术和服务信息。我刊除彩色四封外, 还有精美彩色、黑白插页供选择。

需要刊登广告的客户, 可电话告知您的传真, 我们会立即将报价单传真给您, 洽商确定版位后, 将与您签订正式的刊登合同。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号, 解放军总医院老年心血管病研究所

电话: 010-66936756

E-mail: zhldnqg@mode301.cn