

· 临床研究 ·

不同抗凝方案对老年肺栓塞患者的疗效分析

刘莺¹, 王飞^{2*}, 屠春林¹, 付玉华¹

(上海市嘉定区中心医院:¹ 呼吸内科,² 急诊科, 上海 201800)

【摘要】目的 探讨不同抗凝方案对老年肺栓塞患者的疗效及影响。**方法** 回顾性连续纳入 2010 年 1 月至 2015 年 7 月上海市嘉定区中心医院收治的老年肺栓塞患者 70 例。所有患者均给予低分子肝素及华法林维持抗凝治疗。根据抗凝目标国际标准化比值 (INR) 是否达到 2.5, 将患者分为高抗凝组 ($n = 23$, $INR \geq 2.5$) 和低抗凝组 ($n = 47$, $INR < 2.5$), 比较 2 组患者的华法林用量调整情况、抗凝疗效及影响。应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。根据数据类型采用 t 检验、非参数检验 (Mann-Whitney U 检验)、卡方检验或 Fisher 确切检验进行比较。**结果** 所有老年肺栓塞患者的临床表现以呼吸困难 (68.6%) 和肺动脉压增高 (60.0%) 为主; 相对于低抗凝组, 高抗凝组的目标 INR 水平显著增高 [(2.94 ± 0.33) vs (1.95 ± 0.33) , $P < 0.001$], 同时, 调整后的华法林用量 [(1.61 ± 0.51) vs (2.33 ± 0.54) mg, $P < 0.001$] 显著降低, 且中途停药调整率显著增加 (52.2% vs 12.8%, $P < 0.001$), 而临床疗效、出血事件及消化道症状等方面均无显著差异 ($P > 0.05$)。**结论** 对于老年肺栓塞患者的维持治疗, 相对于高抗凝治疗方案, 低抗凝治疗能达到同样有效的疗效, 且能显著降低维持治疗过程中需中途调整华法林剂量的比率。

【关键词】 肺栓塞; 华法林; 抗凝治疗; 老年人; 维持治疗

【中图分类号】 R543.2; R592 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.03.040

Efficacy of different anticoagulant regimens in the elderly with pulmonary embolism

LIU Ying¹, WANG Fei^{2*}, TU Chun-Lin¹, FU Yu-Hua¹

(¹Department of Respiratory Diseases, ²Emergency Department, Central Hospital of Jiading District, Shanghai 201800, China)

【Abstract】Objective To explore efficacy and therapeutic effect of different anticoagulant regimens in the elderly patients with pulmonary embolism. **Methods** A total of 70 consecutive elderly patients with pulmonary embolism admitted in our hospital from January 2010 to July 2015 were enrolled in the study. All of them received anticoagulation therapy with warfarin and low molecular weight heparin. According to whether obtaining the target value of international normalized ratio (INR), they were divided into high-anticoagulation group ($n = 23$, $INR > 2.5$) and low-anticoagulation group ($n = 47$, $INR \leq 2.5$). The warfarin dose adjustment, anticoagulation efficacy and therapeutic effects were compared between the 2 groups. The data were analyzed with SPSS statistics 19.0. Continuous data were expressed as mean $\pm$ standard deviation after checking for normality of distribution, and Student's t test was used for group comparison. The data not normally distributed were expressed with median and interquartile range, and intergroup comparison was conducted by Mann-Whitney U test. Enumeration data were expressed as percentage, and intergroup comparison was carried out with Chi-square test or Fisher exact test. **Results** Dyspnea (68.6%) and pulmonary hypertension (60.0%) were the main manifestations in the 70 patients. Compared with the low-anticoagulation group, the high-anticoagulation group had significantly increased target value of INR level [(2.94 ± 0.33) vs (1.95 ± 0.33) , $P < 0.001$], obviously decreased dosage of warfarin after adjustment [(1.61 ± 0.51) vs (2.33 ± 0.54) mg, $P < 0.001$], and more common discontinuation and dose adjustment of warfarin (52.2% vs 12.8%, $P < 0.001$). Meanwhile, there was no significant difference in clinical efficacy and incidences of bleeding events and gastrointestinal symptoms between the 2 groups ($P > 0.05$). **Conclusion** For maintenance of anticoagulation therapy in the elderly with pulmonary embolism, low-anticoagulation regimen shows similar clinical efficacy as high dose, and it also can significantly decrease the incidence of discontinuation and dose adjustment of warfarin during the process.

收稿日期: 2017-09-27; 修回日期: 2017-11-08
基金项目: 上海市嘉定区卫计委科研项目 (KYXM 2015-KY-01)
通信作者: 王飞, E-mail: chazwf@163.com

【Key words】 pulmonary embolism; warfarin; anticoagulation therapy; aged; maintenance therapy

This work was supported by the Scientific Research Foundation of Health and Family Planning Committee of Jiading District, Shanghai (KYXM 2015-KY-01).

Corresponding author: WANG Fei, E-mail: chazwf@163.com

肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是由于各种栓子阻塞肺动脉系统,进而引起肺循环和呼吸功能障碍为主要临床特征的急危重症之一^[1]。老年人群是肺栓塞的高危人群。有研究显示,随着年龄增长,肺栓塞的发病率呈升高趋势^[2]。低分子肝素序贯华法林治疗非大面积肺栓塞是临床指南推荐的标准治疗方案^[3],对于栓子来源不明的首发病例,需给予华法林抗凝维持治疗 ≥ 6 个月^[4],但老年患者对华法林的作用比较敏感,且常合并可能影响凝血功能的慢性疾病,故老年患者因华法林治疗相关出血的比例高于年轻患者^[5]。对于该类患者,采用何种维持剂量仍需进一步研究。本研究旨在探讨老年肺栓塞患者抗凝维持治疗中不同抗凝治疗方法与其抗凝效果的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

对 2010 年 1 月至 2015 年 7 月间上海市嘉定区中心医院呼吸内科收治的老年肺栓塞患者 70 例进行回顾性分析。所有患者的诊断均符合《急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识》^[4]的诊断标准。其中,男性 46 例,女性 24 例,年龄 65 ~ 81 (72.0 $\pm$ 5.1) 岁。患者的症状主要包括单纯呼吸困难 16 例、呼吸困难合并咳嗽 16 例、呼吸困难合并胸痛 6 例、咳嗽合并胸痛 11 例、呼吸困难合并咯血 10 例、晕厥 6 例、眩晕 4 例及腰痛 1 例。其中外科住院患者 20 例,包括髌骨骨折术后 4 例、股骨头下骨折术后 2 例、股骨粗隆骨折术后 8 例、股骨颈骨折术后 4 例、大隐静脉激光闭合及高位结扎术后 2 例。所有患者生命体征均正常,血流动力学稳定(收缩压 ≥ 90 mmHg,无血压下降超过 40 mmHg 持续 15 min 的情况;1 mmHg = 0.133 kPa),无心功能不全及心肌损伤证据,无严重肝肾功能减退及血液系统疾病。

1.2 方法

记录所有患者的人口学资料(包括性别、年龄等)、既往病史(高血压病、糖尿病等)及辅助检查(包括 D-二聚体、CT 肺动脉造影、心脏彩色超声、下肢深静脉超声等)。根据目标国际标准化比值(international normalized ratio, INR)将患者分为高抗凝组($n = 23$, INR ≥ 2.5)和低抗凝组($n = 47$,

INR < 2.5),比较 2 组患者的基线资料、华法林的用量调整情况以及维持治疗 6 个月后的临床症状、影像学资料及副反应(包括出血事件、中途停药调整及消化道症状)等。观察皮肤黏膜、泌尿道及消化道出血事件情况。中途停药调整定义为维持治疗期间定期监测 INR 情况,若 INR > 3.0 则及时调整华法林的维持剂量;消化道症状包括恶心、呕吐及腹泻。临床症状好转定义为呼吸困难、咳嗽、胸痛等症状基本消失或减轻,复查肺动脉造影显示原栓塞肺动脉的充盈缺损完全消失或部分消失。

1.3 治疗方案

所有患者在明确诊断后均给予抗凝治疗:先给予低分子肝素钠每次 100 IU/kg,皮下注射,1 次/12 h,在应用低分子肝素钠 48 h 后加口服华法林,起始剂量 2.5 mg/d(每片 2.5 mg),两药重叠时间 ≥ 5 d。连续 2 d 动态监测凝血指标,INR 达 2.0 ~ 3.0 时,停用低分子肝素钠,单独口服华法林,根据 INR 指标调整华法林剂量^[6]。在达到治疗水平后每 3 d 监测 1 次,维持 2 周,之后根据 INR 的稳定情况每周监测 1 次或频率更低。所有患者疗程均为 6 个月。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。计量资料符合正态分布的以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验进行组间比较;不符合正态分布的用中位数(四分位数间距)表示,采用非参数检验(Mann-Whitney U 检验)进行比较;计数资料以百分率表示,采用卡方检验进行组间比较(当理论频数 < 5 时,采用 Fisher 确切检验进行比较)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般临床资料比较

所有患者临床表现以呼吸困难(68.6%)和肺动脉压增高(60.0%)为主,高抗凝组患者的一般临床资料与低抗凝组差异无统计学意义($P > 0.05$; 表 1)。

2.2 2 组患者实验室检查指标及华法林用量比较

入院时,2 组患者的 D-二聚体、INR 及血小板(platelet, PLT)差异均无统计学意义($P > 0.05$)。经过急性期治疗后开始维持治疗时,2 组华法林用量

差异无统计学意义($P>0.05$);但在维持治疗后,高抗凝组 INR 水平显著高于低抗凝组,而高抗凝组调整后的华法林用量显著低于低抗凝组(均 $P<0.05$,表 2)。同时,高抗凝组调整后的华法林用量显著低于开始维持治疗时的用量 [(1.61 ± 0.51) vs (2.14 ± 0.38) mg, $t=-3.997$, $P<0.001$],而低抗凝组未发现该差异。

2.3 不同华法林维持剂量治疗6个月的临床疗效比较

相对于低抗凝组,高抗凝组的中途停药调整率显著增加($P<0.05$),而临床疗效、出血事件及消化

道症状等方面差异无统计学意义($P>0.05$;表 3)。

3 讨论

本研究发现,对于老年肺栓塞患者的维持治疗,低抗凝治疗与高抗凝治疗同样能达到有效的治疗效果,且能显著降低治疗过程中需中途停药调整剂量的比率;低抗凝维持治疗方案可能更适用于该类人群。

华法林是预防及治疗静脉血栓最为常用的抗凝药物,但其治疗窗较窄,用药剂量不足易发生血栓栓塞,使抗凝治疗失败;用药过度则导致出血,严重时

表 1 2 组患者的一般临床资料比较
Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Total (<i>n</i> = 70)	INR≥2.5 group (<i>n</i> = 23)	INR < 2.5 group (<i>n</i> = 47)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i> value
Gender(male/female, <i>n</i>)	46/24	16/7	30/17	0.225	0.635
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	68.6±8.9	69.5±8.4	67.9±9.5	0.659	0.512
History and complications[<i>n</i> (%)]					
Hypertension	18(25.7)	8(34.8)	10(21.3)	1.475	0.225
Diabetes mellitus	10(14.3)	3(13.0)	7(14.9)	–	1.000
Smoking history	36(51.4)	13(56.5)	23(48.9)	0.356	0.551
Chronic heart failure	8(11.4)	3(13.0)	5(10.6)	–	1.000
Malignant tumors	4(5.7)	2(8.7)	2(4.3)	–	0.593
Cerebral infarction	9(12.9)	3(13.0)	6(12.8)	–	1.000
Splenic infarction	1(1.4)	1(4.3)	0(0.0)	–	0.320
Ultrasonic examination[<i>n</i> (%)]					
Increased pulmonary arterial pressure	42(60.0)	18(78.3)	24(63.8)	1.492	0.222
Enlarged right ventricle	26(37.1)	11(47.8)	15(31.9)	1.675	0.196
Deep vein thrombosis	30(42.9)	9(39.1)	21(44.7)	0.194	0.659
Clinical manifestations[<i>n</i> (%)]					
Syncope	6(8.6)	2(8.7)	4(8.5)	–	1.000
Dyspnea	48(68.6)	18(78.3)	30(63.8)	1.492	0.222
Hemoptysis	10(14.3)	4(17.4)	6(12.8)	–	0.719
Breast pain	16(22.9)	3(13.0)	13(27.7)	1.871	0.171
Cough	26(37.1)	9(39.1)	17(36.2)	0.058	0.810

INR: international normalized ratio

表 2 2 组患者的实验室检查及华法林用量的比较
Table 2 Comparison of laboratory test results and dosage of warfarin between two groups

Item	Total (<i>n</i> = 70)	INR≥2.5 group (<i>n</i> = 23)	INR < 2.5 group (<i>n</i> = 47)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i> value
Baseline data					
D-dimer[μ g/L, <i>M</i> (<i>Q</i>)]	1807.2(2413.0)	2202.3(2074.3)	1662.5(2633.9)	1.002	0.316
INR($\bar{x}\pm s$)	1.15±0.26	1.12±0.27	1.20±0.24	–1.207	0.232
PLT($\times 10^9$ /L, $\bar{x}\pm s$)	241.8±79.8	231.8±76.9	252.9±80.6	–1.044	0.300
Warfarin dosage when starting maintenance medication(mg, $\bar{x}\pm s$)	2.11±0.49	2.14±0.38	2.10±0.54	0.290	0.773
Post maintenance medication					
PLT($\times 10^9$ /L, $\bar{x}\pm s$)	202.8±53.1	201.2±55.4	204.7±50.9	–0.262	0.794
INR($\bar{x}\pm s$)	2.28±0.57	2.94±0.33	1.95±0.33	11.787	<0.001
Warfarin dosage after adjustment(mg, $\bar{x}\pm s$)	2.10±0.63	1.61±0.51	2.33±0.54	–5.212	<0.001

INR: international normalized ratio; PLT: platelet

表 3 不同抗凝治疗的临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical therapeutic effects between two groups [n(%)]

Item	INR ≥ 2.5 group (n = 23)	INR < 2.5 group (n = 47)	χ ²	P value
Clinical improvement	23 (100.0)	47 (100.0)	—	1.000
Disappearance of disease sites by imaging	23 (100.0)	47 (100.0)	—	1.000
Bleeding	1 (4.3)	0 (0.0)	—	1.000
Dosage adjustment by discontinuing medication	12 (52.2)	6 (12.8)	12.555	<0.001
Gastrointestinal symptoms	3 (13.0)	2 (4.0)	—	0.322

INR: international normalized ratio

将危及生命^[7]。老年人对华法林的作用比较敏感,且常合并多种慢性疾病,需多种药物联用,而华法林的代谢容易受到食物和多种药物的影响,这些均可能影响华法林的疗效^[8]。研究发现,亚洲人在华法林肝脏的代谢酶上有较大差异,因此安全剂量应低于西方人^[9],中国患者 INR 安全值可能低于西方人 2.0~3.0^[10]。关于抗凝治疗中华法林的维持剂量,研究发现,对于年轻房颤患者,华法林的维持剂量建议在 2.50~3.75 mg^[11],但对于高龄患者(>80 岁)仍应非常慎重^[12]。老年肺栓塞患者的维持治疗方案仍值得进一步探索,故本研究旨在探讨老年肺栓塞患者抗凝维持治疗中不同抗凝治疗方法对其抗凝效果的影响。

本研究发现,老年肺栓塞患者临床症状以合并呼吸困难为主,辅助检查以 D-二聚体水平增高及肺动脉压增高为主,提示在临床工作中老年人出现不明原因的呼吸困难症状并同时出现上述 2 项异常时,应引起高度重视,需及时排除肺栓塞并给予早期干预。进一步分析发现,在进行常规抗凝治疗后,相对于高抗凝治疗方案,给予低抗凝治疗方案亦能有效改善该类患者症状,且影像学证实病灶消失,说明低抗凝治疗方案对于老年肺栓塞患者有较好的疗效,进一步证实了 Siguret 等^[13]的结论。同时,我们还发现,在高抗凝方案中,患者的目标 INR 值显著增高,这显著增加了患者出血事件发生的风险,同时,在治疗过程中,因患者目标 INR 值异常增高,需要紧急停药华法林或者进行减量调整;进一步分析发现,低抗凝维持治疗方案能降低中途停药调整剂量的概率,说明该方案可能有更好的安全性。同时还发现,高抗凝治疗患者的调整后华法林用量显著低于开始维持抗凝治疗时的剂量,这也从侧面说明低抗凝方案可能安全性更好。

然而,本研究存在一定的局限性。首先,本院是一所上海近郊的二级甲等医院,肺栓塞的患者来源相对局限,故样本量相对较小;其次,本院收治的肺栓塞患者中生命体征不稳定的重症患者均转诊至上

级医院,所以对于这部分患者,华法林的维持剂量是否有效值得进一步探讨;最后,新型口服抗凝药已应用临床,不仅在抗凝有效性方面不劣于华法林,而且在大出血等安全性终点事件方面还优于华法林^[14],故对于老年肺栓塞患者,口服新型抗凝药可能更值得推广。

综上所述,对于老年肺栓塞患者,在常规抗凝后,低抗凝维持治疗的方案可能具备更好的安全性及有效性。虽然本研究已有阳性结果,但仍需前瞻性、大样本的研究来进一步证实。

【参考文献】

[1] Kline JA, Hernandez J, Garrett JS. Pilot study of a protocol to administer inhaled nitric oxide to treat severe acute submassive pulmonary embolism[J]. Emerg Med J, 2014, 31(6): 459-462.

[2] Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study[J]. Arch Intern Med, 1998, 158(6): 585-593.

[3] 魏莉,孙凤春. 溶栓及抗凝治疗次大面积肺栓塞的疗效观察[J]. 国际呼吸杂志, 2012, 32(19): 1471-1473.

Wei L, Sun FC. Curative effect of thrombolysis and anticoagulant therapy on submassive pulmonary embolism patients[J]. Intern J Respir, 2012, 32(19): 1471-1473.

[4] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(1): 74-81. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2010.01.026.

Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function Assembly of Chinese Society of Cardiology. Chinese expert consensus on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. Chin J Intern Med, 2010, 49(1): 74-81. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2010.01.026.

[5] 龚娟妮,翟振国,杨媛华. 老年肺血栓栓塞症的特点和临床诊治思路[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2015, 14(12): 931-935. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.12.214.

Gong JN, Zhai ZG, Yang YH. Characteristics of pulmonary thromboembolism in the elderly and thought of its diagnosis and treatment[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2015, 14(12): 931-935. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.12.214.

[6] 内科住院患者静脉血栓栓塞症预防中国专家建议写作组,中华医学会呼吸病学分会,中华医学会老年医学分会,等. 内科住院患者静脉血栓栓塞症预防中国专家建议[J]. 中华结

核和呼吸杂志, 2015, 38(7): 484-491. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.07.002.

Chinese Expert Guideline Development Panel on Prevention of Venous Thromboembolism for Inpatients in Inpatients Department of Internal Medicine, Chinese Thoracic Society, Chinese Society of Geriatrics, *et al.* Chinese expert guideline on prevention of venous thromboembolism for inpatients in Inpatients Department of Internal Medicine [J]. Chin J Tubercu Respir Dis, 2015, 38(7): 484-491. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.07.002.

[7] 邬超, 王玉超, 杨晓虹. 肺栓塞栓塞症患者抗凝治疗华法林用量与疗效个体差异的探讨[J]. 中国实用医药, 2012, 7(12): 170-171.

Wu C, Wang YC, Yang XH. Dosage of warfarin in anticoagulative therapy of pulmonary thromboembolism and therapeutic difference between individuals [J]. Chin Pract Med, 2012, 7(12): 170-171.

[8] 刘晓鹏, 王在义. 抗凝药物在肺栓塞治疗中的应用进展[J]. 心血管病学进展, 2014, 35(6): 703-706.

Liu XP, Wang ZY. Advances of anticoagulants in treatment of pulmonary embolism [J]. Adv Cardiovasc Dis, 2014, 35(6): 703-706.

[9] Tham LS, Goh BC, Nafziger A, *et al.* A warfarin-dosing model in Asians that uses single-nucleotide polymorphisms in vitamin K epoxide reductase complex and cytochrome P450 2C9 [J]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 80(4): 346-355.

[10] 杨培, 吴庆华. 华法令预防静脉血栓栓塞性疾病复发的国际标准化比值区间选择[J]. 心肺血管病杂志, 2009, 28(3): 215-216.

Yang P, Wu QH. Optimal range of international normalized ratio for warfarin in prevention of recurrent venous thromboembolism [J]. J Cardiovasc Pulmon Dis, 2009, 28(3): 215-216.

[11] 王晓俏, 陈详新. 华法令抗凝治疗监测的相关问题探讨[J]. 临床内科杂志, 2008, 25(1): 50-51.

Wang XQ, Chen XX. Related problems in monitoring of anticoagulation therapy with warfarin [J]. J Clin Int Med, 2008, 25(1): 50-51.

[12] American Geriatrics Society Clinical Practice Committee. The use of oral anticoagulants (warfarin) in older people. American Geriatrics Society Guideline [J]. J Am Geriatr Soc, 2002, 50(8): 1439-1447.

[13] Siguret V, Gouin I, Debray M, *et al.* Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: a safe and accurate regimen [J]. Am J Med, 2005, 118(2): 137-142.

[14] Saar JA, Maack C, European Society of Cardiology. Diagnosis and management of acute pulmonary embolism. ESC guidelines 2014 [J]. Herz, 2015, 40(8): 1048-1054.

(编辑: 兆瑞臻)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《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、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊, 为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 创办于 2002 年, 月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊, 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 2 个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究、临床病理讨论等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志, 我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号, 《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhldnqg@mode301.cn