

低分子肝素钙联合利伐沙班 治疗老年晚期肺癌合并肺栓塞的效果研究

谢函君¹, 邵克武²

(湖北省仙桃市中医医院, 1. 内科; 2. 肿瘤科, 湖北 仙桃, 433000)

摘要: **目的** 探讨低分子肝素钙联合利伐沙班治疗老年晚期肺癌合并肺栓塞的临床效果。**方法** 选取老年晚期肺癌合并肺栓塞患者84例,采用随机数字表法分为观察组与对照组各42例,对照组采用低分子肝素钙联合华法林治疗,观察组采用低分子肝素钙联合利伐沙班治疗,2组均连续治疗3个月。比较2组临床疗效、治疗前后血气分析及凝血功能指标、不良反应发生情况。**结果** 观察组疾病控制率(DCR)为85.71%,高于对照组71.43%,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组患者动脉血氧分压[$p(O_2)$]、血氧饱和度(SpO_2)水平显著升高($P < 0.05$),动脉血二氧化碳分压[$p(CO_2)$]水平显著下降($P < 0.05$);观察组治疗后 $p(O_2)$ 、 SpO_2 水平显著高于对照组($P < 0.05$), $p(CO_2)$ 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,2组患者纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)水平显著下降($P < 0.05$),凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)值显著升高($P < 0.05$);观察组治疗后FIB、D-D水平显著低于对照组($P < 0.05$),PT、APTT值显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗期间,观察组患者不良反应发生率为9.52%,低于对照组的19.04%,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 低分子肝素钙联合利伐沙班治疗老年晚期肺癌合并肺栓塞疗效显著,能改善患者呼吸功能及凝血功能。

关键词: 晚期肺癌; 肺栓塞; 低分子肝素钙; 利伐沙班; 纤维蛋白原; D-二聚体; 凝血酶原时间; 活化部分凝血活酶时间
中图分类号: R 734.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2020)07-027-04 DOI: 10.7619/jcmp.202007008

Efficiency of low molecular heparin calcium combined with rivaroxaban in the treatment of elderly patients with advanced lung cancer complicated with pulmonary embolism

XIE Hanjun¹, SHAO Kewu²(1. Department of Internal Medicine; 2. Department of Oncology, Xiantao Hospital
of Traditional Chinese Medicine, Xiantao, Hubei, 433000)

ABSTRACT: Objective To investigate the clinical efficacy of low molecular heparin calcium combined with rivaroxaban in the treatment of elderly patients with advanced lung cancer complicated with pulmonary embolism. **Methods** Totally 84 elderly patients with advanced lung cancer complicated with pulmonary embolism were selected and randomly divided into observation group and control group, with 42 cases in each group. The control group was treated with low molecular heparin calcium combined with warfarin, while the observation group was treated with low molecular heparin calcium combined with rivaroxaban. Clinical efficacy, indexes of blood gas analysis and coagulation function before and after treatment, and incidence of adverse reactions were compared between two groups. **Results** The disease control rate (DCR) of the observation group was 85.71%, which was higher than 71.43% of the control group ($P > 0.05$). After treatment, the arterial oxygen partial pressure [$p(O_2)$] and blood oxygen saturation (SpO_2) levels significantly increased in both groups ($P < 0.05$), the arterial carbon dioxide partial pressure [$p(CO_2)$] level significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), and the $p(O_2)$ and SpO_2 levels in the observation group were significantly higher than the control group ($P < 0.05$), while the $p(CO_2)$ level was significantly lower than the control

group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of fibrinogen (FIB) and D-dimer (D-D) significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), the values of thrombinogen time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) significantly increased in both groups ($P < 0.05$), and the levels of FIB and D-D in the observation group were significantly lower than the control group ($P < 0.05$), while the values of PT and APTT were significantly higher than the control group ($P < 0.05$). During treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was 9.52%, which was lower than 19.04% in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** The efficacy of low-molecular heparin calcium combined with rivaroxaban is effective in the treatment of elderly patients with advanced lung cancer complicated with pulmonary embolism, which can improve the respiratory and coagulation functions of patients.

KEY WORDS: advanced lung cancer; pulmonary embolism; low molecular heparin calcium; rivaroxaban; fibrinogen; D-dimer; thrombinogen time; activated partial thromboplastin time

肺栓塞是因各种栓子脱落阻塞肺动脉系统而引起的肺循环障碍疾病,其临床症状与肺癌相似,故容易出现误诊、漏诊^[1]。而肺栓塞是老年晚期肺癌患者的常见并发症,会加重肺癌患者病情^[2]。低分子肝素钙是一种临床常用的抗血栓药物,但其起效相对缓慢,故单独使用效果一般。利伐沙班是一种高选择性的口服抗凝剂,在凝血级联反应中发挥重要作用^[3]。本研究回顾性分析 84 例老年晚期肺癌合并肺栓塞患者的临床资料,探讨低分子肝素钙联合利伐沙班的治疗效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2016 年 1 月—2019 年 1 月在本院治疗的老年晚期肺癌合并肺栓塞患者 84 例,采用随机数字表法分为观察组与对照组各 42 例。观察组男 28 例,女 14 例,年龄 65 ~ 83 岁,平均(73.16 ± 3.49)岁;病理类型包括腺癌 21 例,鳞状细胞癌 11 例,小细胞肺癌 6 例,肺泡癌 4 例。对照组男 27 例,女 15 例,年龄 65 ~ 84 岁,平均(73.48 ± 3.41)岁;病理类型包括腺癌 22 例,鳞状细胞癌 9 例,小细胞肺癌 8 例,肺泡癌 3 例。2 组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

纳入标准:① 所有患者经纤维支气管镜活检及肺穿刺活检诊断为晚期肺癌,且符合《肺血栓栓塞症诊治与预防指南(2018 版)》^[4]中肺栓塞的诊断标准;② 存在肺栓塞的危险因素,并伴有不明原因的呼吸困难、胸痛、晕厥及休克症状;③ 经肺动脉造影、核素肺通气与血流灌注(V/Q)显像、磁共振肺动脉造影等明确诊断;④ 患者及

家属知情,并签署知情同意书。排除标准:① 食管癌、乳腺癌等其他胸部恶性肿瘤者;② 近期有活动性出血及外科手术史者;③ 合并严重的心、肝、肾等重要脏器损伤者;④ 对本研究所用药物低分子肝素钙、利伐沙班过敏者。

1.2 治疗方法

2 组患者住院后均给予镇痛、吸氧、扩张肺血管等对症治疗。在此基础上,对照组给予低分子肝素钙(海南通用同盟药业有限公司,国药准字 H20010300)肌肉注射,5 000 U/次,1 次/d;2 d 后加用华法林钠片(河南中杰药业有限公司,国药准字 H19993692)3 mg/次,1 次/d;低分子肝素钙和华法林至少重叠使用 4 ~ 5 d,7 d 后停用低分子肝素钙,继续口服华法林 3 个月。观察组给予低分子肝素钙(海南通用同盟药业有限公司,国药准字 H20010300)肌肉注射 5 000 U/次,1 次/d;2 d 后加用利伐沙班(Bayer Pharma AG 公司,国药准字 H20140132)口服,10 mg/次,1 次/d;7 d 后停用低分子肝素钙,继续口服利伐沙班 3 个月。

1.3 疗效判定

疗效判定标准^[5]:完全缓解(CR),胸痛、呼吸困难等症状完全缓解,CT 肺动脉造影提示缺损肺段数消失;部分缓解(PR),胸痛、呼吸困难等症状明显改善,CT 肺动脉造影提示缺损肺面积缩小 $\geq 75\%$;疾病稳定(SD),胸痛、呼吸困难等症状较治疗前改善,CT 肺动脉造影提示缺损肺面积缩小 $\geq 50\%$;疾病进展(PD),患者症状体征无明显改善。疾病控制率(DCR) = (CR + PR + SD)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 观察指标

① 比较 2 组患者治疗前后血气分析指标的

变化情况,包括动脉血氧分压[$p(O_2)$]、二氧化碳分压[$p(CO_2)$]和血氧饱和度(SpO_2),采用血气分析仪(Radiometer Medical ApS,丹麦)对 $p(O_2)$ 、 $p(CO_2)$ 、 SpO_2 进行测定。②比较2组患者治疗前后凝血功能指标的变化情况,包括纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和D-二聚体(D-D)水平。治疗前后采集患者静脉血5 mL,采用离心过滤机(上海乐枫生物科技有限公司)以3 000转/min离心10 min,分离血清,放置于-20℃冰箱内保存待测。采用全自动血凝分析仪(法国Stago公司,STA-R型)对FIB、TT、APTT进行检测。③记录2组患者治疗期间不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件进行分析,计量资料采用均数±标准差表示,组间计量资料比较采用独立样本 t 检验,组内计量资料比较采用配对 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$

表2 2组患者血气分析指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时点	$p(O_2)$ /kPa	$p(CO_2)$ /kPa	SpO_2 /%
观察组($n=42$)	治疗前	7.28 ± 0.24	8.36 ± 0.41	85.32 ± 3.73
	治疗后	9.36 ± 0.31*#	6.13 ± 0.47*#	96.45 ± 3.03*#
对照组($n=42$)	治疗前	7.32 ± 0.25	8.42 ± 0.38	85.74 ± 3.62
	治疗后	8.56 ± 0.33*	6.94 ± 0.36*	94.09 ± 3.12*

$p(O_2)$:动脉血氧分压; $p(CO_2)$:动脉血二氧化碳分压; SpO_2 :血氧饱和度。

与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

2.3 2组患者治疗前后凝血功能的变化情况

治疗后,2组患者FIB、D-D水平显著下降($P < 0.05$),PT、APTT值显著升高($P < 0.05$);

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较

观察组DCR为85.71%,高于对照组71.43%,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 2组患者临床疗效比较

组别	n	CR	PR	SD	PD	DCR/%
观察组	42	9	17	10	6	85.71
对照组	42	6	15	9	12	71.43

CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:疾病稳定;

PD:疾病进展;DCR:疾病控制率

2.2 2组患者血气分析指标比较

治疗后,2组患者 $p(O_2)$ 、 SpO_2 水平显著升高($P < 0.05$), $p(CO_2)$ 水平显著下降($P < 0.05$);观察组治疗后 $p(O_2)$ 、 SpO_2 水平显著高于对照组($P < 0.05$), $p(CO_2)$ 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

观察组治疗后FIB、D-D水平显著低于对照组($P < 0.05$),PT、APTT值显著高于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表3 2组患者治疗前后凝血功能变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时点	FIB/(g/L)	PT/s	APTT/s	D-D/(mg/L)
观察组($n=42$)	治疗前	5.41 ± 0.63	9.33 ± 2.42	31.20 ± 9.13	2.32 ± 0.73
	治疗后	3.26 ± 0.55*#	16.27 ± 3.46*#	39.38 ± 9.06*#	1.65 ± 0.57*#
对照组($n=42$)	治疗前	5.39 ± 0.68	9.25 ± 2.51	31.21 ± 9.08	2.34 ± 0.69
	治疗后	4.08 ± 0.71*	13.73 ± 3.44*	35.41 ± 9.03*	2.01 ± 0.52*

FIB:纤维蛋白原;PT:凝血酶原时间;APTT:活化部分凝血活酶时间;D-D:D-二聚体。

与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

2.4 2组患者治疗期间不良反应发生情况

治疗期间,观察组患者不良反应发生率为9.52%,低于对照组的19.04%,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

表4 2组患者治疗期间不良反应发生情况[$n(\%)$]

组别	n	恶心呕吐	腹痛	皮肤过敏	大出血	合计
观察组	42	2(4.76)	1(2.38)	1(2.38)	0	4(9.52)
对照组	42	3(7.14)	2(4.76)	2(4.76)	1(2.38)	8(19.04)

3 讨论

肺栓塞是由于体循环各种栓子脱落而阻塞肺动脉及其分支引起的肺循环障碍的临床病理综合征。肺栓塞危险因素较多,特别是晚期肺癌患者,其身体机能快速减退,免疫耐受性差,导致血液长期处于高凝状态,从而引发肺栓塞^[6]。肺栓塞是晚期肺癌患者较为严重的并发症,也是导致患者

住院期间死亡的重要原因^[7]。目前,临床上针对晚期肺癌合并肺栓塞患者,多采用抗凝联合溶栓的治疗方案,其中早期溶栓可促使已经形成的血栓溶解,而早期抗凝能避免血栓形成^[8]。

低分子肝素钙是一种由普通肝素经酶解聚而成的片段,具有较高的抗凝血因子 Xa 活性,同时能促进纤维蛋白原溶解,对活化凝血因子有较强的抑制作用。研究^[9-10]发现,肌注低分子肝素钙能抑制血栓的形成和蔓延,具有较强的抗血栓作用,但是低分子肝素钙抗凝作用较弱且起效缓慢,故单纯采用低分子肝素钙治疗晚期肺癌合并肺栓塞的效果并不十分理想。利伐沙班是一种高选择性的口服抗凝剂,能通过阻断因子 Xa 的活性位点及凝血酶原的产生,抑制血小板聚集及血栓形成,在凝血级联反应中发挥重要作用。此外,与传统抗凝口服剂华法林钠相比,利伐沙班还具有以下优点:①半衰期短,生物利用度高;②口服迅速吸收,以原形经肾脏、粪便排出,不在体内淤积;③不与解热镇痛药、抗生素、镇静剂、肾上腺皮质激素等药物产生相互作用,应用广泛^[11-12]。本研究结果显示,观察组治疗有效率高于对照组,说明低分子肝素钙联合利伐沙班治疗晚期肺癌合并肺栓塞效果良好。安全性评价结果显示,观察组不良反应发生率低于对照组,说明低分子肝素钙联合利伐沙班在预防大出血事件中具有优势。

肺栓塞发生后,肺动脉管腔阻塞,血流阻力增加,导致血流减少或中断,从而使血流动力学及呼吸功能发生不同程度改变。此外,肺动脉血管阻力增加,导致肺动脉压升高,心输出量降低,严重者可诱发或加重动脉粥样硬化,冠状动脉及脑动脉供血不足,导致晕厥甚至死亡^[13]。本研究结果显示,观察组治疗后 $p(\text{O}_2)$ 、 SpO_2 水平显著高于对照组, $p(\text{CO}_2)$ 水平显著低于对照组,说明低分子肝素钙联合利伐沙班改善患者呼吸功能更为明显。张敏霞^[14]对肺栓塞患者采取利伐沙班联合溶栓治疗,经利伐沙班抗凝治疗后,血流动力学明显改善,肺动脉压及血液循环阻力降低,阻塞面积缩小,肺部通气状况明显改善。

机体血液出现高凝状态是肺癌合并肺栓塞的主要病理因素,其中 FIB 是一种由肝脏合成的血浆糖蛋白,可参与血栓的形成和发展。PT 是指血浆凝固所需时间,是检测机体外源性凝血系统功能有无障碍的重要监测指标。APTT 是临床上反映内源性凝血活性的敏感筛查指标,能促使凝血

酶原转化为凝血酶。D-D 是由纤溶酶作用于交联纤维蛋白产生的特异性产物,其水平升高能够反映机体的纤溶系统的亢进和高凝状态^[15]。本研究结果显示,治疗后观察组 FIB、D-D 水平显著低于对照组,PT、APTT 值显著高于对照组,说明低分子肝素钙联合利伐沙班能降低血浆 FIB、D-D 水平,改善凝血功能。

参考文献

- [1] Attarian S, Rahman N, Halmos B. Emerging uses of biomarkers in lung cancer management; molecular mechanisms of resistance[J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(18): 377-383.
- [2] Socinski M A, Villaruz L C, Ross J. Understanding mechanisms of resistance in the epithelial growth factor receptor in non-small cell lung cancer and the role of biopsy at progression[J]. *Oncologist*, 2017, 22(1): 3-11.
- [3] 徐昆, 丁宇, 司全金. 利伐沙班对高龄老年急性静脉血栓治疗的有效性和安全性研究[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2016, 15(10): 729-733.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(14): 1060-1087.
- [5] 梁柳丹, 林明宽, 周韶璋, 等. 利伐沙班联合低分子肝素钙治疗晚期肺癌合并肺栓塞效果[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(18): 4385-4387.
- [6] 唐开华. 肺癌合并肺栓塞危险因素及预后的临床分析[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(8): 1477-1480.
- [7] Mantha S, Laube E, Miao Y M, et al. Safe and effective use of rivaroxaban for treatment of cancer-associated venous thromboembolic disease; a prospective cohort study[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 43(2): 166-171.
- [8] 张春来, 黄炎明, 梁丽萍. 利伐沙班治疗肺栓塞 20 例临床疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(29): 22-24.
- [9] Lazo-Langner A, Fleet J L, McArthur E, et al. Rivaroxaban vs. low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a cohort study[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(10): 1626-1635.
- [10] 柴海强. 利伐沙班联合低分子肝素治疗急性肺栓塞的临床疗效及其对肺通气功能和血清 Xa 因子水平的影响[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(3): 129-131.
- [11] 洪城, 高艺洋, 张萌, 等. 肺腺癌合并肺栓塞患者临床特征分析[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(18): 1379-1383.
- [12] Choe H K, De Sancho M T, Kim S S, et al. Low molecular weight heparin versus rivaroxaban in the treatment of venous thromboembolism in gastrointestinal malignancies[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2018, 29(2): 227-230.
- [13] 徐执政, 徐静, 郭军, 等. 低分子量肝素联合华法林治疗晚期肺癌合并急性非大面积肺栓塞的临床研究[J]. *健康研究*, 2017, 37(1): 38-40.
- [14] 张敏霞. 低分子肝素钙联合利伐沙班治疗老年急性肺栓塞的临床疗效[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(2): 114-118.
- [15] 唐开维, 莫桂清, 潘禹辰. 低分子肝素联合利伐沙班治疗急性肺栓塞的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(15): 55-56.