

## · 临床研究 ·

## 华法林联合低分子肝素治疗晚期肺癌急性非大面积肺栓塞的疗效观察

沈 鹏<sup>1,2</sup>

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津市第一中心医院 急诊科, 天津 300192

**摘要:** **目的** 探讨华法林联合低分子肝素治疗晚期肺癌急性非大面积肺栓塞的疗效观察。**方法** 选择2010年1月—2014年9月天津市第一中心医院急诊科收治的晚期肺癌急性非大面积肺栓塞患者380例, 随机分为治疗组和对照组, 每组各190例。对照组皮下注射低分子量肝素钠注射液, 5 000 U/次, 2次/d, 连续2 d测定国际标准化比率(INR)或凝血酶原时间(PT)延长至正常值的1.5~2.5倍时停用。治疗组在对照组治疗基础上口服华法林钠片, 5 mg/d, 1次/d。两组均连续治疗2周。观察两组临床疗效, 同时比较治疗前后两组血氧分压( $pO_2$ )、二氧化碳分压( $pCO_2$ )、血氧饱和度( $SaO_2$ )、肺动脉压力、呼吸症状评分、卡氏(KPS)评分的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为68.95%、78.42%, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 $pO_2$ 、 $SaO_2$ 、KPS评分均显著升高,  $pCO_2$ 、肺动脉压力、呼吸症状评分均显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 华法林联合低分子肝素治疗晚期肺癌合并急性非大面积肺栓塞具有较好的临床疗效, 能够显著改善患者的呼吸症状, 缓解患者呼吸困难, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 华法林钠片; 低分子量肝素钠注射液; 晚期肺癌; 急性非大面积肺栓塞

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)04-0431-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.04.006

## Clinical observation of warfarin combined with low-molecular-weight heparin in treatment of advanced lung cancer with acute massive pulmonary embolism

SHEN Peng<sup>1,2</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Department of Emergency, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical effect of warfarin combined with low-molecular-weight heparin in treatment of advanced lung cancer with acute massive pulmonary embolism. **Methods** Patients (380 cases) with advanced lung cancer with acute massive pulmonary embolism in Department of Emergency in Tianjin First Center Hospital from January 2010 to September 2014 were randomly divided into control and treatment groups. Each group had 190 cases. The patients in the control group were administered with Low-Molecular-Weight Heparin Sodium Injection, 5 000 U/time, twice daily. International standardization ratio (INR) or PT were measured for 2 d. Low-Molecular-Weight Heparin Sodium Injection was stopped until INR and PT extended to 1.5—2.5 times the normal levels. The patients in the treatment group were administered with Warfarin Sodium Tablets, 5 mg/d, once daily. The patients in two groups were treated for two weeks. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of  $pO_2$ ,  $pCO_2$ ,  $SaO_2$ , pulmonary artery pressure, and respiratory symptom scores in two groups were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 68.95% and 78.42%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment,  $pO_2$ ,  $SaO_2$ , and KPS scores in two groups were significantly increased, and  $pCO_2$ , pulmonary artery pressure, and respiratory symptom scores was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group

收稿日期: 2015-10-26

基金项目: 天津市卫生局科技基金资助项目(2013KY06)

作者简介: 沈 鹏(1981—), 主治医师, 研究方向是危重症的诊疗。Tel: 13820789789 E-mail: shenpeng008@126.com

( $P < 0.05$ )。After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Warfarin combined with low-molecular-weight heparin has clinical curative effect in treatment of advanced lung cancer with acute massive pulmonary embolism, and can significantly improve the respiratory symptoms, also can alleviate breathing difficulties, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Warfarin Sodium Tablets; Low-Molecular-Weight Heparin Sodium Injection; advanced lung cancer; acute massive pulmonary embolism

肺癌是威胁老年患者的常见临床恶性肿瘤,患者需接受化疗或手术治疗。因长期卧床等因素使患者机体血液流速减慢,血液处于高凝状态,可能引发急性非大面积肺栓塞<sup>[1]</sup>,一旦确诊,需立即应用抗凝、溶栓等治疗。普通肝素、低分子肝素是抗凝治疗的常用药物,通过抗凝治疗有助于改善患者的症状<sup>[2]</sup>。本研究采用华法林联合低分子肝素治疗晚期肺癌合并急性非大面积肺栓塞,观察对患者的临床疗效和呼吸症状的改善作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2010 年 1 月—2014 年 9 月天津市第一中心医院急诊科收治的晚期肺癌患者 380 例,均合并急性非大面积肺栓塞<sup>[3]</sup>,所有患者均经病理和影像学检查确诊。其中,男性 195 例,女性 185 例;年龄 39~78 岁,平均年龄(68.73±8.57)岁。小细胞癌 193 例,大细胞癌 107 例,其他 80 例;腺癌 186 例,鳞癌 113 例,腺鳞癌 81 例,III 期 206 例,IV 期 174 例。排除严重肝功能异常、严重出血倾向患者、凝血机制障碍的患者。所有患者均签署知情同意书。

### 1.2 药物

华法林钠片由上海信谊药厂有限公司生产,规格 2.5 mg/片,产品批号 20091018;低分子量肝素钠注射液由昆明积大制药股份有限公司生产,规格 0.4 mL:4 250 U,产品批号 20090623。

### 1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 190 例。对照组男 97 例,女 93 例;年龄 39~77 岁,平均年龄(67.23±7.95)岁。治疗组男 98 例,女 92 例;年龄 39~78 岁,平均年龄(69.98±9.05)岁。两组患者性别组成、年龄、病情等比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组皮下注射低分子量肝素钠注射液,5 000 U/次,2 次/d,连续 2 d 测定国际标准化比率(INR)或凝血酶原时间(PT)延长至正常值的 1.5~2.5 倍时停用。治疗组在对照组治疗基础上口服华法林钠

片,5 mg/d,1 次/d。两组均连续治疗 2 周。

### 1.4 临床疗效判定标准<sup>[4-5]</sup>

治愈:患者呼吸困难、胸闷、心悸等症状或体征消失、缓解,影像学结果显示治愈;有效:患者呼吸困难、胸闷、心悸等症状或体征显著好转、缓解,影像学结果显示得到显著改善;无效:患者呼吸困难、胸闷、心悸等症状或体征无变化甚至加重,影像学结果显示无显著改善。

总有效率=(治愈+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

观察患者临床治疗效果、治疗前后肺动脉压力及呼吸困难评分,并评估患者不良反应。

呼吸困难评分采用美国胸科协会有关呼吸困难 5 级分级法进行评估,0~4 分;应用卡氏(KPS)评分评估患者的功能状态<sup>[6]</sup>。应用 PL2000PLUS 血气生化分析仪进行动脉血气分析,包括血氧分压( $pO_2$ )、二氧化碳分压( $pCO_2$ )、血氧饱和度( $SaO_2$ );应用频谱多普勒超声技术检测并评估肺动脉压力。

### 1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无瘀斑、紫癜、出血等不良反应发生。

### 1.7 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件对研究所得数据进行统计学分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验,计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组治愈 23 例,有效 108 例,总有效率为 68.95%;治疗组治愈 36 例,有效 113 例,总有效率为 78.42%,两组总有效率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组观察指标比较

治疗后,两组  $pO_2$ 、 $SaO_2$ 、KPS 评分均显著升高, $pCO_2$ 、肺动脉压力、呼吸症状评分均显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	190	23	108	59	68.95
治疗	190	36	113	41	78.42*

与对照组比较: \* $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs control group

表2 两组观察指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 190$ )

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 190$ )

组别	观察时间	$pO_2$ /mmHg	$pCO_2$ /mmHg	SaO <sub>2</sub> %	肺动脉压力/mmHg	呼吸症状评分/分	KPS/分
对照	治疗前	55.67 ± 6.14	59.84 ± 5.23	0.54 ± 0.13	56.08 ± 7.16	3.74 ± 0.26	57.92 ± 8.33
	治疗后	72.64 ± 6.20*	53.19 ± 4.85*	0.72 ± 0.11*	22.95 ± 6.33*	1.12 ± 0.19*	76.43 ± 8.74*
治疗	治疗前	55.71 ± 6.18	60.01 ± 5.62	0.53 ± 0.20	55.93 ± 6.24	3.72 ± 0.31	57.80 ± 8.41
	治疗后	74.93 ± 5.98*▲	48.72 ± 5.16*▲	0.77 ± 0.16*▲	18.47 ± 5.97*▲	0.80 ± 0.27*▲	80.39 ± 9.16*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$  (1 mmHg = 133 Pa)  
\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment (1 mmHg = 133 Pa)

### 2.3 两组不良反应比较

治疗组患者4例、对照组1例患者出现皮下点状出血表现,调整剂量后症状均得以缓解。两组患者均未出现内脏、颅内出血等严重不良反应,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

### 3 讨论

肺栓塞是呼吸系统的常见疾病,是一类特殊的静脉血栓栓塞。肺癌、化疗及手术均是肺栓塞的危险因素。肺癌确诊时患者常已处于晚期,治疗过程易出现急性非大面积肺栓塞,患者起病急骤,主要以肺循环和呼吸功能障碍为主<sup>[7]</sup>。

低分子量肝素是抗凝治疗的常用药物,可抑制体内凝血系统中某些环节,缓解血栓形成和蔓延。华法林是一种香豆素类抗凝剂,在体内有对抗维生素K的作用,其临床疗效越来越被临床医生所认识和接受<sup>[8-9]</sup>。本次研究结果显示,治疗组总有效率显著高于对照组,治疗组治疗后 $pO_2$ 和SaO<sub>2</sub>均高于对照组, $pCO_2$ 和肺动脉压力低于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示华法林联合低分子量肝素治疗晚期肺癌合并急性非大面积肺栓塞具有较好的临床疗效,患者血气分析指标明显好转。低分子量肝素对抗凝血因子具有选择性,并具有良好的量效关系,可改善血液黏度,促进血液流动,血浆半衰期较长,具有持久的抗凝作用。华法林能够抑制维生素K环氧化物还原酶,抑制维生素在肝内由环氧化物向氢醒型的转化,干扰维生素K还原形式KH<sub>2</sub>的形成,阻碍维生素K依赖性凝血因子II、

VII等因子氨基末端谷氨酸残基的 $\gamma$ -羧化,使其生物活性降低,从而阻止维生素K的反复利用,延长凝血过程<sup>[10-11]</sup>。

本次研究结果显示,治疗组治疗后呼吸症状评分低于对照组,KPS评分高于对照组,说明华法林联合低分子量肝素治疗晚期肺癌合并急性非大面积肺栓塞能够显著改善患者的症状和体征,促进患者尽早恢复。两者联合应用,可延长凝血时间,共同发挥抗栓作用,通过不同抗凝机制提高治疗效果,改善患者的临床症状。有研究证实,华法林溶栓治疗窗很窄,小剂量反应变化也可能导致出血,正确使用华法林早已引起临床关注<sup>[12]</sup>。本次研究结果显示,两组均未发生严重不良反应,提示两者联合应用具有一定的安全性。但在临床中应正确使用华法林,合理监测并及时调整剂量,以提高患者的临床耐受性。

综上所述,华法林联合低分子量肝素治疗晚期肺癌合并急性非大面积肺栓塞具有较好的临床疗效,能够显著改善患者的呼吸症状,缓解患者呼吸困难,具有一定的临床推广应用价值。

### 参考文献

[1] 杨玲,王颖,王赫,等.肺癌与血栓栓塞性疾病[J].中华临床医师杂志:电子版,2013,7(10):4419-4422.  
[2] 董军,李青,王宏志.肿瘤患者术后严重肺栓塞(附14例分析)[J].中国现代医学杂志,2013,23(7):79-83.

- [3] 王 洋, 杨媛华, 王 辰. 大面积与次大面积肺栓塞诊断与溶栓延迟时间的研究 [J]. 中华肺部疾病杂志:电子版, 2014, 7(2): 21-24.
- [4] 熊长明, 郑亚国, 何建国, 等. 2014 版欧洲心脏病学会急性肺血栓栓塞症诊断治疗指南解读 [J]. 中国循环杂志, 2014, 29(11): 864-866.
- [5] 王 斌, 郭 志. 参麦注射液治疗中晚期肺癌化疗患者生活质量的评价研究 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(4): 577-580.
- [6] 程玉莹. 肺癌患者呼吸困难评估量表选择与生活质量影响的研究 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(21): 609-610.
- [7] 王 红, 黄 媛, 王 淼, 等. 肿瘤和非肿瘤患者合并肺栓塞的临床分析 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(33): 6527-6531.
- [8] 曹鉴平, 胡志洁. 低分子量肝素的研究进展 [J]. 华西药理学杂志, 2003, 18(1): 35-38.
- [9] 高志益. 低分子量肝素联合华法林治疗下肢静脉血栓的疗效观察 [J]. 河北医药, 2013, 35(22): 3385-3397.
- [10] Qahtani S A, Kandeel A Y, Breault S, *et al.* Prevalence of acute coronary syndrome in patients suspected for pulmonary embolism or acute aortic syndrome: rationale for the triple rule-out concept [J]. *J Clinic Med Res*, 2015, 7(8): 627-631.
- [11] 邓 怡, 陈晓品. 恶性肿瘤相关静脉血栓栓塞症的研究进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(8): 760-765.
- [12] 尹笃钦, 王艳丽. 丹莪片联合低分子量肝素和华法林治疗老年卧床患者急性期下肢深静脉血栓形成的疗效观察 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(15): 1746-1747.