

【 临床评价 】

血浆 D-二聚体及纤维蛋白原在 AECOPD 患者中的变化及利伐沙班干预疗效评价

周芳^{1,2}, 赵杰^{2*}, 贾晓民²

1. 徐州医科大学 研究生院, 江苏 徐州 221000

2. 徐州医科大学第二附属医院 呼吸内科, 江苏 徐州 221006

摘要: **目的** 探索血浆 D-二聚体及纤维蛋白原在慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 患者中的变化以及利伐沙班对其干预的疗效评价。**方法** 选择 2016 年 1 月—2018 年 4 月在徐州医科大学第二附属医院呼吸内科就诊的确诊慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者 120 例, AECOPD 组与 COPD 稳定期对照组各 60 例, 选择同期在此院健康体检者 62 例作为对照, 均于早晨空腹静脉采血, 比较 3 组研究对象的 D-二聚体及纤维蛋白原水平; 将 AECOPD 患者随机分为两组, 即利伐沙班组和低分子肝素组, 每组 30 例, 分别在常规治疗的基础上口服利伐沙班药物及皮下注射低分子肝素, 比较两组的疗效。**结果** AECOPD 组患者的血浆 D-二聚体及纤维蛋白原水平高于稳定期对照组及健康体检组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。稳定期对照组患者 D-二聚体浓度及纤维蛋白原水平高于健康体检组, 但差异无统计学意义。患者经利伐沙班或低分子肝素治疗后血浆 D-二聚体、纤维蛋白原水平均较治疗前降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 利伐沙班组患者经治疗后 D-二聚体水平低于低分子肝素组 ($P < 0.05$), 纤维蛋白原水平组间差异无统计学意义; pO_2 均较治疗前有所上升, pCO_2 均治疗前有所降低, 血气分析指标明显改善 ($P < 0.05$), 但两组间差异均无统计学意义; 低分子肝素组治疗 AECOPD 患者总有效率 (73.33%) 略低于利伐沙班组 (80.00%), 但差异无统计学意义。**结论** AECOPD 患者的血浆 D-二聚体及纤维蛋白原水平高于稳定期患者及健康者, 血液处于高凝状态。利伐沙班与低分子肝素两种药物的疗效接近, 但利伐沙班克服了低分子肝素与传统口服抗凝药的局限, 在临床治疗 AECOPD 患者中具有更好的应用价值。

关键词: D-二聚体; 纤维蛋白原; AECOPD; 利伐沙班**中图分类号:** R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)08-1463-05**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.08.018

Changes of plasma D-dimer and fibrinogen in patients with AECOPD and efficacy evaluation of rivaroxaban intervention

ZHOU Fang^{1,2}, ZHAO Jie², JIA Xiaomin²

1. Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China

2. Department of Respiratory Medicine, Second Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, China

Abstract: Objective To explore the changes of plasma D-dimer and fibrinogen in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) and evaluate the efficacy of rivaroxaban for its intervention. **Methods** Selected 120 cases with COPD diagnosed in Department of Respiratory Medicine, Second Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2016 to April 2018, we divided the cases into two group: the group in AECOPD and the group in stable phase of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 60 cases in each group. At the same time, we select 62 adults with health examination as normal control group in the hospital physical examination center. The above three groups of subjects all collected blood in the morning with a fasting vein, comparison among the three groups of differences in the levels of plasma D-dimer and fibrinogen. We randomly divided AECOPD patients into two groups of 30 patients in each group. Patients in the two groups received oral rivaroxaban and

收稿日期: 2018-05-25

第一作者: 周芳 (1972—), 女, 本科学历, 老年呼吸科, 副主任医师, 研究方向慢性阻塞性肺病。E-mail: zhujf2@163.com

*通信作者: 赵杰, E-mail: 15005206612@163.com

subcutaneous injections of low molecular weight heparin on the basis of routine treatment respectively, compare the efficacy of the two groups. **Results** The plasma D-dimer and fibrinogen levels in the AECOPD group were higher than those in the stable control group and the healthy examination group ($P < 0.05$). The D-dimer and fibrinogen levels in the stable control group were higher than those in the healthy group, but the difference was not statistically significant. The plasma levels of D-dimer and fibrinogen in patients after treatment with rivaroxaban or low-molecular-weight heparin were lower than those before treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In the rivaroxaban group, D-dimer levels were lower than those in the low-molecular-weight heparin group ($P < 0.05$), and there was no significant difference in fibrinogen levels between the two groups. pO_2 increased compared with before treatment, pCO_2 decreased before treatment, blood gas analysis index improved significantly ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups. The total effective rate of patients with AECOPD in the low-molecular-weight heparin group (73.33%) was slightly lower than that in the rivaroxaban group (80.00%), but the difference was not statistically significant. **Conclusion** The plasma D-dimer and fibrinogen levels in patients with AECOPD were higher than those in stable patients and healthy individuals, and the blood was hypercoagulated. The efficacy of rivaroxaban and low molecular weight heparin is similar, but rivaroxaban overcomes the limitations of low molecular weight heparin and traditional oral anticoagulants, and has a better application value in clinical treatment of AECOPD patients.

Key words: D-dimer; Fibrinogen; AECOPD; Rivaroxaban

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种常见的危害人类健康的呼吸系统疾病, 其发病率高, 预防及治疗难度大, 典型表现是持续进展, 气流受限不完全可逆, 对患者的生命质量产生了严重影响。COPD 的发病率及死亡率逐年增高。目前其在全球死因中居第 4 位, 预计到 2020 年将成为第三大死因^[1]。2012 年, COPD 死亡人数超过 300 万, 占全球死亡总数的 6%。COPD 代表了可预防和可治疗的公共卫生挑战。在全球范围内, 由于持续暴露于 COPD 危险因素和人口老龄化, 预计未来几十年 COPD 负担将会增加^[2]。慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 患者由于感染和缺氧等原因, 凝血功能可出现异常, 当血液处于高凝时, AECOPD 患者发生血栓的概率将显著增加, 加速患者的病情恶化。所以早期检测凝血功能对 AECOPD 患者的治疗及预后具有重要的意义。血浆 D-二聚体是纤维蛋白原 (FIB) 的降解产物, 二者是血液纤溶及凝血功能的重要指标, 反映出了机体血液黏滞程度及凝血纤溶系统是否失衡。华法林是目前常用的口服抗凝药, 但其受多种因素的影响, 出血风险大, 需长期服药以维持疗效, 且需要密切监测凝血功能指标。所以利伐沙班作为抗凝新药在临床上的应用逐渐增多, 本研究旨在研究血浆 D-二聚体及纤维蛋白原在 AECOPD 患者中的变化及利伐沙班干预疗效评价, 为临床治疗提供一定的理论依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选择 2016 年 1 月—2018 年 4 月在徐州医科大学第二附属医院呼吸内科就诊的确诊 COPD 患者

120 例, AECOPD 组与 COPD 平稳期组各 60 例, 选择同期在此院健康体检者 62 例, 所有研究对象均被告之研究目的及签署知情同意, 此项研究通过了医院伦理委员会的批准。

纳入标准: 所有患者均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2013 年修订版) 的诊断标准^[3]。AECOPD 组: 慢阻肺患者呼吸道症状持续恶化, 短期内出现咳痰、气短和 (或) 喘息加重, 痰量增多, 脓性或黏脓性, 可伴发热等炎症明显加重的表现, 需改变用药方案。COPD 稳定期组: 患者经治疗后咳嗽、咳痰、气短等症状减轻或平稳, 病情基本恢复。健康体检组: 一个月以内未出现呼吸道感染者。

排除标准: 近期内服用过抗凝药物者, 患有严重心脑血管等严重原发性疾病者, 合并其他慢性呼吸道疾病者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 将 AECOPD 患者随机分为两组, 每组 30 例。所有患者均采用抗感染、化痰止咳、平喘、吸氧等常规治疗, 观察组在常规治疗基础上口服利伐沙班, 连续 7 d, 1 次/d; 对照组则在常规治疗的基础上, 给予患者皮下注射低分子肝素 5000 U, 连续 7 d, 2 次/d。比较两组的疗效。

1.2.2 样本采集及检测 COPD 稳定期及 AECOPD 患者于入院次日早晨空腹静脉采血, 健康体检组患者同样早晨空腹静脉采血。采取患者 6 mL 肘前静脉血置于内置枸橼酸钠抗凝剂的试管中, 使用 PUN-2048 系列半自动凝血分析仪检测 D-二聚体及纤维蛋白原水平; GEM Premier 4000 全自动血气分析仪[美国沃芬医疗设备国际贸易(上海)有限公司]

进行血气分析。

1.3 疗效评判^[4]

根据患者的治疗效果, 显效为体温正常, 咳嗽、咳痰、喘息等症状好转, 发绀明显减轻或消失, 浮肿消失, 肺部干湿罗音显著减少或消失; 有效为上述各种症状及体征有所减轻; 无效为治疗前后病情无明显变化或加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4 统计学分析

采用 SAS9.4 软件进行统计分析。定量资料若满足正态性, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 完全随机设计资料组间比较采用两独立样本 t 检验或单因素方差分析, 事后检验采用 SNK 法; 配对设计资料则采用配对 t 检验; 定性资料采用 n (%) 进行统计描述, 组间差异采用 χ^2 检验。以 $\alpha=0.05$ 作为检验水准。

2 结果

2.1 基线资料

所有研究对象年龄均在 60~85 岁, 平均 (70.15±10.73) 岁, 男性居多; AECOPD 组、COPD

稳定期对照组、健康体检组在年龄、性别、病程等基线情况无统计学差异 (表 1)。将 AECOPD 患者随机分为两组, 分别在常规治疗的基础上给予利伐沙班 (利伐沙班组) 及低分子肝素 (低分子肝素组) 治疗, 两组间基线资料无统计学差异 (表 1)。

2.2 治疗前血浆 D-二聚体及纤维蛋白原水平

在治疗前, AECOPD 组患者的血浆 D-二聚体及纤维蛋白原水平高于稳定期对照组及健康体检组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 稳定期对照组患者 D-二聚体浓度及纤维蛋白原水平高于健康体检组, 但差异无统计学意义。见表 2。

2.3 两组药物治疗前后血浆 D-二聚体、纤维蛋白原水平

两组患者给予治疗后, 血浆 D-二聚体、纤维蛋白原水平均较治疗前降低, 差别具有统计学意义 ($P<0.05$); 其中, 利伐沙班组患者经治疗后 D-二聚体水平低于低分子肝素组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 纤维蛋白原水平组间差异无统计学意义。见表 3。

表 1 研究对象基线资料比较

Table 1 Comparison on baseline data for research objects

组别	n/例	年龄/岁	男性/例	病程/d
健康体检	62	70.41±7.76	46	—
COPD 稳定期对照	60	69.70±8.65	49	16.57±7.36
AECOPD	60	71.08±9.32	47	17.80±5.22
利伐沙班	30	72.11±8.97	23	18.41±3.20
低分子肝素	30	70.05±9.03	24	17.19±5.78

表 2 治疗前 3 组血浆 D-二聚体及纤维蛋白原水平比较

Table 2 Comparison on plasma levels of D- dimer and fibrinogen in three groups before treatment

组别	n/例	D-二聚体/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	纤维蛋白原/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)
健康体检	62	240.02±42.12	3.10±0.56
COPD 稳定期对照	60	254.49±48.16	3.28±0.53
AECOPD	60	1023.58±76.50 ^{*#}	4.53±0.64 ^{*#}

与健康体检组比较: ^{*} $P<0.05$; 与 COPD 稳定期对照组比较: [#] $P<0.05$

^{*} $P<0.05$ vs physical examination; [#] $P<0.05$ vs stationary phase control group

表 3 两组治疗前后血浆 D-二聚体、纤维蛋白原水平比较

Table 3 Comparison on plasma levels of D- dimer and fibrinogen between two groups before and after treatment

组别	n/例	D-二聚体/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		纤维蛋白原/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低分子肝素	30	1 023.41±42.71	599.20±28.97 [*]	4.65±0.25	3.36±0.71 [*]
利伐沙班	30	1 032.64±46.10	516.57±24.96 ^{*#}	4.47±0.34	3.54±0.75 [*]

与同组治疗前比较: ^{*} $P<0.05$; 与低分子肝素组治疗后比较: ^{*} $P<0.05$

^{*} $P<0.05$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs low molecular heparin group after treatment

2.4 两组药物治疗前后血气分析

两组患者经治疗后 pO_2 均较治疗前有所上升, pCO_2 均较治疗前有所降低, 血气分析指标明显改善, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 但两药物组间差异均无统计学意义。

见表 4。

2.5 临床疗效

利伐沙班组治疗 AECOPD 患者总有效率为 80.00%, 低分子肝素组 (73.33%) 略低于前者, 但差异无统计学意义。见表 5。

表 4 利伐沙班组与低分子肝素组治疗前后血气分析结果比较

Table 4 Comparison on blood gas analysis between rivaroxaban group and low molecular heparin group before and after treatment

组别	n/例	PO ₂ /mmHg		PCO ₂ /mmHg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低分子肝素	30	64.82±8.57	80.40±8.46*	66.83±9.90	45.42±9.97*
利伐沙班	30	64.43±9.02	82.24±7.54*	67.13±8.36	45.73±10.07*

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 1 mmHg=0.133 kPa

$P<0.05$ vs same group before treatment; 1 mmHg=0.133 kPa

表 5 利伐沙班组与低分子肝素组治疗总有效率比较

Table 5 Comparison on total effective rates between rivaroxaban group and low molecular heparin group

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
低分子肝素	30	7	15	8	73.33
利伐沙班	30	6	18	6	80.00

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病是一种常见以气流受限持续进展和不完全可逆性为特征、危害人类健康的呼吸系统疾病, 发病率高, 预防及治疗难度大, 严重影响患者的生命质量, 增加患者家庭及社会的经济负担。目前认为 COPD 的发病机制为患者吸入香烟等有害气体或有害颗粒, 引起肺内产生氧化应激反应, 释放各种可损伤肺部结构并降低气道抗氧化能力的炎症因子, 同时气道抗氧化能力降低, 蛋白酶与抗蛋白酶失衡, 相应的出现黏液增加、气流受限等。AECOPD 患者在血液处于高凝时发生血栓的概率将显著增加, 加速患者的病情恶化, 所以早期检测凝血功能对 AECOPD 患者的治疗及预后具有重要的意义。纤维蛋白原是一种由肝脏合成并分泌于血液中的应激性反应蛋白, 其水平高低与气道炎症反应密切相关, 随着 COPD 的病情加重, 对凝血功能也会产生严重影响, 可作为判断凝血功能和血流动力学的重要指标。血浆 D-二聚体是由交联纤维蛋白水解形成的特异降解产物, 其水平的增高表明体内有血栓形成及继发性纤溶的发生。由于稳定性好, 灵敏度高, 在血浆中具有很强的特异性, D-二聚体被认为是一种血栓形成或血栓形成的标志。

本研究发现 AECOPD 组患者的血浆 D-二聚体

及纤维蛋白原水平高于稳定期对照组及健康体检组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 稳定期对照组患者 D-二聚体浓度及纤维蛋白原水平高于健康体检组, 但差异无统计学意义, 与胡玉雄^[5]研究结果一致, Liu 等^[6]研究亦得出 AECOPD 组患者血浆内纤维蛋白原和 D-二聚体含量明显高于健康对照组。提示 AECOPD 患者不仅出现严重的气道炎症异常, 而且在凝血功能方面发生改变, 使患者血液处于高凝状态。AECOPD 可能发生血栓前状态, 伴随着继发性纤维蛋白溶解, 随着病情恶化逐渐加重。说明纤维蛋白原与 D-二聚体可作为 AECOPD 的判断指标, 并作用于 COPD 患者的疾病诊断以及发展预测, 对 COPD 患者的病情严重程度及其预后提供有利的帮助。

本研究将 AECOPD 患者随机分为两组, 两组患者在常规治疗的基础分别使用利伐沙班及低分子肝素治疗, 结果发现两组患者给予治疗后, 血浆 D-二聚体、纤维蛋白原水平均较治疗前降低, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 其中, 利伐沙班组患者经治疗后 D-二聚体水平低于低分子肝素组 ($P<0.05$), 纤维蛋白原水平组间差异无统计学意义。张谨超等^[7]同样对利伐沙班抗凝治疗 AECOPD 患者的疗效给予肯定, 说明利伐沙班药物可明显降低患

者血液的高凝状态,降低炎症反应,延缓病情持续进展。血气分析研究发现,两组患者经治疗后 pO_2 均较治疗前有所上升, pCO_2 均较治疗前有所降低,血气分析指标明显改善 ($P < 0.05$),但两药物组间差异均无统计学意义,与李琦^[8]的研究结果一致。 pCO_2 是体现肺泡通气量变化的最佳指标,体内二氧化碳的增高往往是随着 COPD 病程的进展出现的,提示 COPD 患者通气功能障碍的加重。Shi 等^[9]研究显示 pO_2 与 D -二聚体和纤维蛋白原呈负相关,而 pCO_2 与 D -二聚体和纤维蛋白原呈正相关,提示低氧血症和高碳酸血症与 D -二聚体和纤维蛋白原水平的变化密切相关。本研究发现在两者药物对于 AECOPD 患者的临床疗效研究中,利伐沙班组治疗总有效率略高于低分子肝素组,但差异无统计学意义。提示利伐沙班与低分子肝素均可有效的治疗 AECOPD 患者。但是低分子肝素需与抗凝血酶 III (ATIII) 结合后才能产生抗 Xa 因子的活性,不能直接对 Xa 因子产生作用,长期使用可能具有导致骨质疏松及血小板减少的风险。利伐沙班作为新型口服抗凝药不仅可直接拮抗游离和结合的 Xa 因子,而且克服了传统口服抗凝药华法林是受多种因素的影响,出血风险大,需长期服药以维持疗效且需要密切监测凝血功能指标等的局限性。利伐沙班具有口服吸收快,受性别、体重、进食和药物的影响小,生物利用度高等优势。

综上所述, AECOPD 患者血浆 D -二聚体及纤维蛋白原水平高于稳定期及健康者,血液处于高凝状态。利伐沙班与低分子肝素两种药物疗效接近,但利伐沙班克服了低分子肝素与传统口服抗凝药的局限,在临床治疗 AECOPD 患者中具有更好的应

用价值。

参考文献

- [1] The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD)2017 [EB/OL]. (2017-11-16)[2018-05-23]. <http://www.goldcopd.org>.
- [2] Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study [J]. Eur Respir J, 2011, 37(2): 264-272.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.
- [4] 王昕华. 低分子肝素在慢性阻塞性肺病治疗中的疗效观察 [J]. 健康必读: 下旬刊, 2012, 25(11): 53-53.
- [5] 胡玉雄. 慢性阻塞性肺病急性加重期患者纤维蛋白原、血浆 D -二聚体检测的临床意义 [D]. 福州: 福建医科大学, 2014.
- [6] Liu B H, Sun M X, Zhou N, et al. Detection and study of plasma D-dimer change in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Biol Regul Homeost Ag, 2016, 30(3): 839-845.
- [7] 张谨超, 王金荣, 刘淑红, 等. 利伐沙班治疗慢性阻塞性肺病急性加重期的效果观察 [J]. 中国医药, 2013, 8(12): 1703-1704.
- [8] 李琦. 低分子肝素对慢性阻塞性肺病急性加重期患者的临床疗效观察 [J]. 上海预防医学, 2014, 26(6): 342-344.
- [9] Shi X, Li H. Anticoagulation therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the acute exacerbation stage [J]. Exp Therap Med, 2013, 5(5): 1367-1370.