

磺达肝癸钠对COPD、肺癌、ILD、老年肺炎患者VTE干预作用：多中心、随机、对照研究

高靖¹, 李运成², 耿立梅³, 刘宝良⁴, 段炜⁵, 许建英⁵, 董丽霞⁶, 曹洁⁶, 陈佑生⁷,
张伟⁸, 程兆忠^{1*}, 袁雅冬^{9*}

¹青岛大学附属医院, 山东 青岛

²曹县人民医院, 山东 菏泽

³河北省中医院, 河北 石家庄

⁴淄博市第一医院, 山东 淄博

⁵山西白求恩医院, 山西 太原

⁶天津医科大学总医院, 天津

⁷淄博市中心医院, 山东 淄博

⁸泰安市中心医院, 山东 泰安

⁹河北医科大学第二医院, 河北 石家庄

收稿日期: 2022年7月11日; 录用日期: 2022年8月8日; 发布日期: 2022年8月15日

摘要

目的: 观察磺达肝癸钠对于4种易合并静脉血栓栓塞症(Venous Thromboembolism, VTE)高风险的呼吸系统疾病(肺癌、慢性阻塞性肺疾病、间质性肺疾病、老年肺炎)患者预防其静脉血栓栓塞(VTE)事件的安全性和有效性。方法: 选取2020年11月至2021年10月于多家中心入院的VTE高风险呼吸系统疾病患者217例, 随机将其分配至磺达肝癸钠组(105例)和低分子肝素组(112例)。磺达肝癸钠组应用国产磺达肝癸钠治疗(2.5 mg/天, 用药7天), 低分子肝素组应用依诺肝素治疗(4000 AxaIU/天, 用药7天)。观察两组患者用药后7天内及1月内出血事件与血栓事件发生率。结果: 磺达肝癸钠组7天血栓事件发生率低于低分子肝素组(0比5.4%, $p < 0.05$), 磺达肝癸钠组7天出血事件发生率与低分子肝素组无统计学差异(0比4.5%, $p > 0.05$), 磺达肝癸钠组30天血栓事件发生率(0比8.9%, $p < 0.05$)及出血事件发生率(0比5.4%, $p < 0.05$)均低于低分子肝素组。结论: 应用磺达肝癸钠预防呼吸系统疾病患者静脉血栓栓塞事件具有较好的有效性和安全性, 可推广应用。

关键词

磺达肝癸钠, 静脉血栓栓塞症, 呼吸系统疾病, 有效性, 安全性

*通讯作者 E-mail: 13791928866@163.com; hebeiyuanyandong@163.com

Effect of Fondaparinux Sodium on VTE in COPD, Lung Cancer, ILD and Elderly Patients with Pneumonia: A Multicenter, Randomized, Controlled Study

Jing Gao¹, Yuncheng Li², Limei Geng³, Baoliang Liu⁴, Wei Duan⁵, Jianying Xu⁵, Lixia Dong⁶, Jie Cao⁶, Yousheng Chen⁷, Wei Zhang⁸, Zhaozhong Cheng^{1*}, Yadong Yuan^{9*}

¹Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Caoxian People's Hospital, Heze Shandong

³Hebei Provincial Hospital of traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang Hebei

⁴Zibo First Hospital, Zibo Shandong

⁵Shanxi Bethune Hospital, Taiyuan Shanxi

⁶Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin

⁷Zibo Central Hospital, Zibo Shandong

⁸Tai'an Central Hospital, Tai'an Shandong

⁹The second hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei

Received: Jul. 11th, 2022; accepted: Aug. 8th, 2022; published: Aug. 15th, 2022

Abstract

Objective: To observe the safety and efficacy of fondaparinux sodium in preventing venous thromboembolism (VTE) in patients with four respiratory diseases (lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease, interstitial lung disease and senile pneumonia) prone to high risk of VTE. **Methods:** 217 patients with VTE high-risk respiratory diseases admitted to several medical centers from November 2020 to October 2021 were randomly assigned to fondaparinux sodium group (105 cases) and low molecular weight heparin group (112 cases). The fondaparinux group was treated with fondaparinux sodium (2.5 mg/day, 7 days), and the low molecular weight heparin group was treated with enoxaparin sodium (4000 AxaIU/day, 7 days). The incidence of bleeding events and thromboembolic events within 7 days and 1 month was observed. **Results:** The incidence of 7-day thrombotic events in fondaparinux group was lower than that in LMWH group (0 vs 5.4%, $p < 0.05$), the incidence of 7-day bleeding events in fondaparinux group was not significantly different from that in LMWH group (0 vs 4.5%, $p > 0.05$), and the incidence of 30 day thrombotic events (0 vs 8.9%, $p < 0.05$) and bleeding events (0 vs 5.4%, $p < 0.05$) in fondaparinux group was lower than those in LMWH group. **Conclusion:** Using fondaparinux sodium to prevent venous thromboembolism in patients with respiratory diseases has obvious effectiveness and higher safety, which can be recommended.

Keywords

Fondaparinux, Venous Thromboembolism, Respiratory Diseases, Effectiveness, Safety

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

静脉血栓栓塞症(Venous Thromboembolism, VTE)包括肺血栓栓塞症(Pulmonary Embolism, PE)和深静脉血栓形成(Deep Venous Thrombosis, DVT),是呼吸系统疾病常见的并发症,同时也是造成住院病患非预期死亡的主要疾病[1]。合并 VTE 高风险因素的患者在血栓形成之前,血液就会处于高凝状态,这一阶段也称为血栓前状态(Prethrombotic state, PTS)。患有肺癌、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、间质性肺疾病(Interstitial lung disease, ILD)或老年肺炎等呼吸系统疾病的住院患者,由于免疫力下降、活动量及耐力下降、营养不良、长期卧床、治疗药物的副作用等原因, VTE 发生风险较高,容易处于 PTS,较易发生 VTE [2]。静脉血栓栓塞症往往发病较隐秘,具有着高发病率、高病死率和高漏诊率的特征。在欧美等发达国家最常见的心血管死亡原因中, VTE 仅次于中风及心肌梗死位列第三[3],其每年发病率估计为 1/1000 [4]。中国人群在近些年肺栓塞与深静脉血栓形成的发病率也呈现逐渐增加态势,研究表明,从 2000 年到 2012 年, PE 与 DVT 的发病率分别从每 10 万人 3.9 和 17.1 增长到每 10 万人 8.7 和 30.0 [5]。住院患者 VTE 发病率的升高,一方面是因为临床上对于住院患者 VTE 的预防意识不够充分且风险评估得不够准确及时,另一方面则表明临床上对于 VTE 高风险或处于 PTS 的病人预防措施不够及时和规范。我国住院患者 VTE 的评估与预防意识逐年增加,但能够实现规范化的临床预防的比率仍较低[5] [6]。对存在 VTE 高风险或 PTS 患者进行及时有效的预防干预措施可有效地降低临床住院病人 VTE 的发生,包括药物或(和)机械预防措施,推荐预防干预 7~14 天或直至患者出院[7],干预过程中还应随时针对患者的血栓风险和出血风险进行动态的评估与监测,对于没有明显出血危险因素、肝肾功能不全等抗凝禁忌的 VTE 高危住院病患,一般首先考虑使用药物干预措施作为临床 VTE 的预防措施。低分子量肝素(Low molecular weight heparin, LMWH)、磺达肝癸钠由于给药方式便捷,安全性及有效性均较高,通常用于患者住院期间的临床 VTE 预防干预。磺达肝癸钠是人工合成戊糖,经由结合抗凝血酶的方式抑制因子 Xa,其在人体内半衰期高于低分子肝素[8]。以往临床研究表明磺达肝癸钠与 LMWH 相比,在骨科等外科手术术后的 VTE 预防[9]及临床 VTE 的治疗中具有相似的有效性,同时抗凝治疗过程中的出血风险相对较低。对内科住院病人,有研究证实磺达肝癸钠用于预防心肌梗死病人的 VTE 发生方面有着较好的有效性和更高的安全性[10];然而亦有对新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)的非重症病例的临床 VTE 预防中,磺达肝癸钠虽然与低分子肝素有着相似的 VTE 预防有效性,但出血并发症的发生率明显高于低分子肝素组[11]。呼吸系统疾病的住院病人也是 VTE 高发群体,但其发病机制及治疗药物与外科手术患者存在差异[12] [13] [14],抗凝药物与其基础疾病用药的相互作用对 VTE 干预效果有影响。同时,目前临床上呼吸系统疾病住院患者应用磺达肝癸钠预防 VTE 抗凝干预的相关研究极少。本文通过随机对照研究,选择易合并 VTE 高风险状态的呼吸系统疾病(包括肺癌、COPD、间质性肺疾病、老年肺炎)作为代表疾病,以多家中心的患有这些呼吸系统疾病且合并 VTE 高风险的住院患者为研究对象,主要目的在于比较两种抗凝药物——磺达肝癸钠和低分子肝素在预防呼吸系统疾病 VTE 高风险患者(PTS 状态)中的作用,即药物有效性和安全性方面的研究,为呼吸系统疾病患者 VTE 预防工作提供更多的循证医学证据。

2. 方法

2.1. 资料来源与病例筛选

从 2020 年 11 月~2021 年 10 月多家中心医院呼吸内科住院 COPD、肺癌、ILD、老年肺炎患者中根据 padua 评分标准选择 VTE 高危风险患者 303 例,随机将其分成磺达肝癸钠组与低分子肝素组,经过数据质控及清理,可用于分析的数据 217 例,其中磺达肝癸钠组 105 例,低分子肝素组 112 例。磺达肝癸

钠组中男 78 例, 女 27 例; 年龄 38~95 岁, 平均年龄(72.24 ± 9.72)岁。低分子肝素组中男 87 例, 女 25 例; 年龄 52~91 岁, 平均年龄(73.46 ± 8.40)岁。

2.2. 纳入标准

① 患有肺恶性肿瘤、间质性肺疾病、COPD 或老年肺炎(年龄 ≥ 65 岁的肺部感染患者)在内的呼吸系统疾病住院患者。② 根据 Padua 评分 ≥ 4 分或临床医师判断属于 VTE 高风险患者, 需要使用抗凝药物进行 VTE 预防的患者。③ 患者或法定代理人被告知研究的内容, 理解方案中的规定, 能够保证依从性。

2.3. 排除标准

① 对磺达肝癸钠和低分子肝素产生过敏或存在用药禁忌。② 明显存在出血高风险: 同时存在出血性疾病、出血倾向、出血体质、凝血功能障碍的患者或病史。③ 存在甲状腺功能亢进、严重肝肾功能不全等抗凝药物使用禁忌的患者。④ 已存在的深静脉血栓形成及肺栓塞病人, 或患有其他血栓性疾病。⑤ 入组前已经给予正规抗凝药物治疗的患者。⑥ 患者可能有不依从方案的倾向, 如酗酒、存在精神问题或吸食毒品等。⑦ 患者自愿退出本研究。⑧ 失访。

2.4. 治疗方法

两组患者在治疗前均进行常规检查检验, 磺达肝癸钠组给予磺达肝癸钠(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20183122)干预, 每日 1 次皮下注射 2.5 mg 磺达肝癸钠, 共给药 7 天。低分子肝素组给予依诺肝素钠(赛诺菲(北京)制药有限公司, 国药准字 J20180036)干预, 每日 1 次皮下注射 4000 AxaIU 低分子肝素, 共给药 7 天。

2.5. 观察指标

随访记录两组患者用药后 7 天、30 天凝血功能指标、血栓事件(包括下肢深静脉血栓形成、肺栓塞、导管内血栓形成)以及出血事件(任何出血事件、血小板减少), 并对两组血栓事件与出血事件发生率进行比较。

2.6. 统计学分析

使用 SPSS25.0 统计分析应用软件对资料进行统计分析。计量资料给予正态性检验, 如计量资料服从正态分布, 使用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)来表示, 并应用独立样本 t 检验行组间对比; 若计量资料不符合正态分布则表示为中位数 ± 四分位数间距($M \pm QR$), 并通过秩和检验以实行组间比较。计数资料用率表示, 应用卡方检验以实现组间比较。P 值 < 0.05 时, 认为差异有统计学意义。

3. 结果

不要使用空格、制表符设置段落缩进, 不要通过连续的回车符(换行符)调整段间距。

3.1. 两组患者一般资料与基线实验室检查结果比较

磺达肝癸钠组与低分子肝素组患者人口统计学和临床特征上的基线数据, 两组间差异无统计学意义($p > 0.05$); 两组患者用药前的主要实验室检查结果, 其中磺达肝癸钠组血清总胆固醇高于低分子肝素组, 差异存在统计学意义($p < 0.05$), 其他实验室检查结果两组间差异无统计学意义($p > 0.05$)。虽然有多个研究曾阐述了血清总胆固醇的高水平人群患 VTE 的风险会增高[15], 但也有随机对照研究的结果与之相反[16] [17] [18], 另外一些研究则没有发现高水平的总胆固醇和 VTE 之间的关联[19] [20] [21] [22]。因此仍

缺乏认为血清总胆固醇升高是 VTE 的危险因素的一致证据。临床研究表明,肥胖是 VTE 的危险因素[23],常用 BMI 评估患者的肥胖情况,两组在 BMI 无统计学差异($p > 0.05$)。综合考虑两组用药前血清总胆固醇的差异对研究结果影响可忽略不计,两组在一般资料与实验室检查结果方面具有可比性。详见表 1。

3.2. 药物干预后实验室检查结果

两组患者用药 1 周后实验室检查结果进行统计分析。磺达肝癸钠组患者在白细胞计数、血小板计数、转氨酶、血肌酐、凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)用药前后差异无统计学意义;红细胞计数、血红蛋白较用药前降低($p < 0.05$), D-二聚体较用药前降低($p < 0.05$),活化部分凝血活酶时间(Activated Partial Thromboplastin Time, APTT)较用药前延长($p < 0.05$)。低分子肝素组患者在血常规、转氨酶、血肌酐、D-二聚体、APTT、PT 用药前后差异无统计学意义。用药后两组间实验室检查结果相比较,磺达肝癸钠组用药后 APTT 较低分子肝素组延长($p < 0.05$),余血常规、转氨酶、血肌酐、D-二聚体、PT 两组间差异无统计学意义。详见表 2。

3.3. 血栓事件与出血事件发生率比较

1) 磺达肝癸钠组药物干预后 7 天内出现血栓事件患者 0 例,发生率 0%;低分子肝素组药物干预后 7 天内出现的血栓事件中,发生肌间静脉血栓的患者 4 例(3.6%),下肢深静脉血栓形成的患者 2 例(1.8%),共 6 例,发生率 5.4%。磺达肝癸钠组用药 7 天内血栓事件发生率低于低分子肝素组,差异有统计学意义, $p = 0.046$ 。2) 磺达肝癸钠组药物干预后 7 天内发生出血事件病例 0 例,发生率 0%;低分子肝素组药物干预后 7 天内发生的出血事件中,合并了呼吸道出血的患者 3 例(2.7%),出现鼻衄患者 1 例(0.9%),出现皮肤黏膜出血的患者 1 例(0.9%),共 5 例,发生率 4.5%。两组之间药物干预后 7 天内出血事件发生率差异无统计学意义, $p = 0.082$ 。3) 磺达肝癸钠组药物干预后 30 天内发生血栓事件患者 0 例,发生率 0%;低分子肝素组药物干预后 30 天内发生的血栓事件中,出现肌间静脉血栓的患者 6 例(5.4%),合并下肢深静脉血栓形成的患者 4 例(3.6%),共 10 例,发生率 8.9%。磺达肝癸钠组用药 30 天内血栓事件发生率低于低分子肝素组,差异有统计学意义, $p = 0.005$ 。4) 磺达肝癸钠组药物干预后 30 天内发生出血事件患者 0 例,发生率 0%;低分子肝素组药物干预后 30 天内发生的出血事件中,合并呼吸道出血的患者 3 例(2.7%),出现鼻衄的患者 1 例(0.9%),表现为明显皮肤黏膜出血的患者 1 例(0.9%),发生消化道出血的患者 1 例(0.9%),共 6 例,发生率 5.4%。磺达肝癸钠组药物干预后 30 天内出血事件发生率相较低分子肝素组更低,差异有统计学意义, $p = 0.046$ 。详见表 3。

Table 1. Comparison of general data and baseline laboratory examination results between the two groups

表 1. 两组患者一般资料与基线实验室检查结果比较

		磺达肝癸钠组	低分子肝素组	P 值
性别	男	78 (74.3%)	87 (77.7%)	0.558*
	女	27 (25.7%)	25 (22.3%)	
	年龄(岁)	72.24 ± 9.72	73.46 ± 8.40	0.326
	BMI (kg/m ²)	23.08 ± 4.00	23.56 ± 4.75	0.440
	呼吸(次/分)	21.40 ± 4.41	21.63 ± 6.27	0.776
	心率(次/分)	88.77 ± 19.15	91.32 ± 17.76	0.331
	收缩压(mmHg)	133.93 ± 24.62	132.97 ± 23.65	0.771

Continued

	舒张压(mmHg)	84.98 ± 20.44	79.50 ± 21.35	0.056	
	Padua 分值	5.53 ± 1.46	5.63 ± 1.40	0.651	
病种构成	肺恶性肿瘤	31 (29.5%)	28 (25%)	0.882*	
	间质性肺病	10 (9.5%)	12 (10.7%)		
	老年肺炎	26 (24.8%)	31 (27.7%)		
	COPD	38 (36.2%)	41 (36.6%)		
	红细胞计数($\times 10^{12}/L$)	4.23 (3.68, 4.60)	4.20 (3.61, 4.57)		0.826 Δ
血常规	白细胞计数($\times 10^9/L$)	7.60 (5.54, 10.90)	7.5 (5.7, 11.1)	0.354 Δ	
	血红蛋白(g/L)	126 (109, 141)	123 (108, 140)	0.595 Δ	
	血小板计数($\times 10^9/L$)	215.0 (170.5, 275.5)	235.0 (170.0, 309.0)	0.325 Δ	
血生化	谷丙转氨酶(U/L)	19.5 (12.9, 28.3)	16.0 (15.9, 26.25)	0.209 Δ	
	谷草转氨酶(U/L)	21.0 (16.0, 28.0)	19.0 (15.9, 27.0)	0.369 Δ	
	血肌酐($\mu\text{mol}/L$)	66.5 (52.25, 77.0)	62.75 (51.68, 81.48)	0.718 Δ	
	尿素(mmol/L)	5.30 (4.40, 7.48)	5.64 (4.50, 7.78)	0.583 Δ	
	血糖(mmol/L)	6.05 (5.03, 7.89)	5.48 (4.84, 6.78)	0.122 Δ	
	甘油三酯(mmol/L)	1.08 (0.76, 1.43)	0.90 (0.77, 1.70)	0.703 Δ	
	总胆固醇(mmol/L)	4.51 (3.74, 5.42)	4.07 (3.46, 5.03)	0.046 Δ	
	D-二聚体(mg/L)	1.09 (0.44, 2.52)	1.45 (0.67, 2.85)	0.116 Δ	
	凝血功能	活化部分凝血活酶时间(s)	29.55 (26.40, 32.33)	29.00 (26.80, 33.05)	0.672 Δ
		凝血酶原时间(s)	11.60 (11.20, 13.15)	12.10 (11.40, 13.40)	0.188 Δ

注: *采用卡方检验统计方法所得 P 值, Δ 采用曼-惠特尼 U 检验所得 P 值, 其余 P 值默认使用 t 检验所得。

Table 2. Comparison of laboratory examination results between the two groups after medication

表 2. 两组患者用药后实验室检查结果比较

		磺达肝癸钠组	低分子肝素组	P 值
血常规	红细胞计数($\times 10^{12}/L$)	3.82 (3.30, 4.35) [#]	3.94 (3.45, 4.44)	0.312
	白细胞计数($\times 10^9/L$)	7.22 (5.02, 9.94)	8.26 (6.44, 11.48)	0.071
血常规	血红蛋白(g/L)	116 (97.5, 131.5) [#]	120 (102, 134)	0.366
	血小板计数($\times 10^9/L$)	239.5 (183.25, 297.25)	217.0 (171.5, 283.0)	0.330
部分肝肾 功能	谷丙转氨酶(U/L)	25.0 (11.15, 38.50)	19.0 (10.7, 32.0)	0.416
	谷草转氨酶(U/L)	23.80 (13.85, 33.10)	23.0 (16.3, 30.7)	0.867
	血肌酐($\mu\text{mol}/L$)	58.15 (42.60, 78.23)	64.0 (48.0, 80.0)	0.133
	D-二聚体(mg/L)	0.523 (0.227, 1.48) [#]	1.31 (0.59, 2.21)	0.004
凝血功能	活化部分凝血活酶时间(s)	35.2 (30.0, 40.0) [#]	28.5 (25.1, 34.45)	0.045
	凝血酶原时间(s)	12.00 (11.20, 12.75)	12.10 (11.35, 13.10)	0.706

注: 与磺达肝癸钠组用药前实验室检查结果比较, [#] $p < 0.05$ 。

Table 3. Comparison of the incidence of bleeding events and thrombosis events between the two groups
表 3. 两组间出血事件与血栓事件发生率比较

组别	7 天血栓事件	7 天出血事件	30 天血栓事件	30 天出血事件
磺达肝癸钠组(n = 105)	0/105 (0%)**	0/105 (0%)	0/105 (0%)**	0/105 (0%)**
低分子肝素组(n = 112)	6/106 (5.4%)	5/107 (4.5%)	10/112 (8.9%)	6/106 (5.4%)

注：与低分子肝素组相比，** $p < 0.05$ 。

4. 讨论与展望

VTE 是呼吸系统疾病常见的并发症，拥有高发病率、高死亡率、高漏诊率的特点。对于呼吸系统疾病患者而言，其合并 VTE 的危险因素和外科手术科室之间存在不同，由于患者往往平均年龄较大，多为中老年人，同时由于原发病的影响使得心肺功能显著下降，甚至合并呼吸衰竭及心力衰竭，同时其活动量下降，相对而言长期卧床的情况更加多见；老年肺炎患者由于合并感染，感染与炎症导致的血流动力学改变以及血管内皮损伤，同时由于卧床导致下肢静脉血流瘀滞，合并 VTE 的风险极高，同时较为隐匿，误诊率高。脓毒血症的病人发病早期阶段(即 1 周内)为 DVT 的高发期[24]，其病死率为 55%，易并发 VTE 是其高病死率的重要原因之一。同时呼吸系统疾病的部分治疗用药与抗凝药物的相互影响尚不明确。同时呼吸系统疾病病人通常病情复杂，起病原因多种多样，较常伴发其他脏器系统的疾病，包括心力衰竭、自身免疫性疾病等，疾病本身与抗凝治疗的相互影响也需要进一步研究证实。

临床上对住院病人给予 VTE 风险评估和采取及时有效的预防措施至关重要，及时有效的机械预防或药物预防能够有效降低 VTE 发生风险。磺达肝癸钠是人工合成的 Xa 因子抑制剂，是临床上常用的抗凝药物，具有生物利用度较高、起效迅速、使用过程中无需监测凝血功能指标等特点，可以在保证治疗效果的同时固定剂量给药，与临床常用的传统抗凝药物相比存在很多优势，经常应用在骨科等外科术后的 VTE 预防中，其有效性及安全性较高[25]。同时，磺达肝癸钠也广泛应用于急性冠脉综合征患者支架或搭桥术后的 VTE 预防[26]。但其在亚洲人群呼吸系统疾病患者 VTE 预防上的相关研究仍较少。据一项国外 meta 分析所述，磺达肝癸钠与低分子肝素在癌症患者 VTE 预防中安全性与有效性无统计学差异($RR = 0.93, 95\% CI = [0.56, 1.54], p = 0.79$) [27]，但仍缺乏针对亚洲肺癌患者的相关研究。国外 COVID-19 患者 VTE 预防的相关研究中，有研究表明磺达肝癸钠与低分子肝素间有效性与安全性无统计学差异[28]，但也有研究显示在非危重型患者中磺达肝癸钠出血风险较分子肝素更高[11]，这可能与 COVID-19 对肾脏的侵袭有关，而亚洲人群中 COVID-19 患者的 VTE 预防相关研究较少，同时其他类型肺部感染尤其是同样存在肾脏损害风险的老年肺炎患者是否适用于此结论需要进一步的临床证实。目前临床上关于磺达肝癸钠用于 ILD、COPD 患者的 VTE 预防相关研究极少。本研究对国内多中心就诊的合并 VTE 高风险肺癌、老年肺炎、ILD、COPD 患者给予磺达肝癸钠预防干预，并与低分子肝素相比较，观察其有效性和安全性。

通过本研究结果可以看出，在 VTE 高风险的呼吸系统疾病患者的预防干预中，磺达肝癸钠组用药干预后 7 天内的血栓事件发生率相对较低分子肝素组更低($p < 0.05$)；药物干预 7 天内的出血事件发生率磺达肝癸钠组和低分子肝素组之间差异没有统计学意义($p > 0.05$)；药物干预 30 天内血栓事件和出血事件的发生率磺达肝癸钠组均低于低分子肝素($p < 0.05$)。说明磺达肝癸钠在用于呼吸系统 VTE 高风险患者的临床干预中具有较好的有效性和安全性。研究结果中，磺达肝癸钠组患者药物干预后红细胞数目、血红蛋白、D-二聚体较干预前下降($p < 0.05$)，而 APTT 也较干预前延长($p < 0.05$)。目前尚无磺达肝癸钠导致患者红细胞与血红蛋白下降的相关研究报道，且本研究中呼吸系统疾病患者由于其疾病本身发展及治疗用药的作用存在导致贫血发生的影响因素，因此本研究中磺达肝癸钠组用药后红细胞与血红蛋白的下降，不排

除样本量相对偏少导致的抽样误差,进一步扩大样本量此差异显著性可能会下降。D-二聚体水平的下降往往预示着血栓形成风险的下降,本研究中磺达肝癸钠干预的病人用药后D-二聚体水平的下降可能提示其干预血栓形成的效果更好。APTT反映内源性凝血系统凝血活性,是临床常用的评估患者出血与血栓风险的实验室指标,有研究证明[29],FXII和APTT之间存在显著的负相关,APTT的缩短能够有效的识别有血栓风险的患者。磺达肝癸钠组用药后APTT延长表明其在降低VTE发生风险的有效性,磺达肝癸钠组用药后APTT较低分子肝素组延长,提示磺达肝癸钠较低分子肝素降低血栓性疾病发生的可能更高。

本研究也存在着一些局限性,入组病例总数偏少,各病种亚组(肺癌、老年肺炎、肺间质性疾病、COPD)的病例数较少,尤其是肺间质性等疾病等发病率相对较低的病种,实际收集入组的病例数量不足导致亚组的分析较难进行,同时针对不同疾病的不同治疗方案对VTE预防效果是否存在影响的相关分析也较难进行,需要增大样本数量进一步研究磺达肝癸钠与低分子肝素在不同病种亚组的预防性抗凝治疗中的干预作用的比较。

5. 结论

综上所述,磺达肝癸钠用于肺癌、老年肺炎、ILD、COPD等呼吸系统疾病患者VTE的临床预防干预中具有较好的有效性和安全性,可推广应用。

基金项目

VTE防治专项科研基金。

参考文献

- [1] 内科住院患者静脉血栓栓塞症预防中国专家建议(2015)[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(4): 345-352.
- [2] Keramidis, G., Gourgoulialis, K.I. and Kotsiou, O.S. (2021) Venous Thromboembolic Disease in Chronic Inflammatory Lung Diseases: Knowns and Unknowns. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 2061. <https://doi.org/10.3390/jcm10102061>
- [3] Albertsen, I.E., Goldhaber, S.Z., Piazza, G., Overvad, T.F., Nielsen, P.B., Larsen, T.B., et al. (2020) Predictors of Not Initiating Anticoagulation After Incident Venous Thromboembolism: A Danish Nationwide Cohort Study. *The American Journal of Medicine*, **133**, 463-472. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.08.051>
- [4] Lee, L.H., Gallus, A., Jindal, R., Wang, C. and Wu, C.C. (2017) Incidence of Venous Thromboembolism in Asian Populations: A Systematic Review. *Thrombosis and Haemostasis*, **117**, 2243-2260. <https://doi.org/10.1160/TH17-02-0134>
- [5] Zhai, Z., Kan, Q., Li, W., Qin, X., Qu, J., Shi, Y., et al. (2019) VTE Risk Profiles and Prophylaxis in Medical and Surgical Inpatients: The Identification of Chinese Hospitalized Patients' Risk Profile for Venous Thromboembolism (Disolve-2)—A Cross-sectional Study. *Chest*, **155**, 114-122. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.020>
- [6] 马萍. 内科住院病人VTE风险评估及预防研究进展[J]. 全科护理, 2021, 19(32): 4496-4499.
- [7] 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(36): 2861-2888.
- [8] Flevas, D.A., Megaloikonomos, P.D., Dimopoulos, L., Mitsiokapa, E., Koulouvaris, P. and Mavrogenis, A.F. (2018) Thromboembolism Prophylaxis in Orthopaedics: An Update. *EFORT Open Reviews*, **3**, 136-148. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.3.170018>
- [9] Alsheikh, K., Hilabi, A., Aleid, A., Alharbi, K.G., Alangari, H.S., Alkhamis, M., et al. (2021) Efficacy and Safety of Thromboprophylaxis Post-Orthopedic Surgery. *Cureus*, **13**, Article ID: e19691. <https://doi.org/10.7759/cureus.19691>
- [10] Bundhun, P.K., Shaik, M. and Yuan, J. (2017) Choosing between Enoxaparin and Fondaparinux for the Management of Patients with Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, **17**, Article No. 116. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0552-z>
- [11] Prandoni, P., Cattelan, A.M., Carrozzi, L., Leone, L., Filippi, L., De Gaudenzi, E., et al. (2020) The Hazard of Fondaparinux in Non-Critically Ill Patients with COVID-19: Retrospective Controlled Study versus Enoxaparin. *Thrombosis Research*, **196**, 395-397. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.024>
- [12] 李天华, 李春柳, 耿倩, 丁俊琴. 静脉血栓栓塞症风险评估工具的研究进展[J]. 中华现代护理杂志, 2019, 25(35):

- 4657-4661.
- [13] Golemi, I., Salazar Adum, J.P., Tafur, A. and Caprini, J. (2019) Venous Thromboembolism Prophylaxis Using the Caprini Score. *Disease-a-Month*, **65**, 249-298. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2018.12.005>
- [14] 王辰, 刘常清, 安晶晶, 谭永琼, 廖安鹤, 罗艳丽. 静脉血栓栓塞症风险评估工具研究进展[J]. 护理研究, 2020, 34(23): 4211-4217.
- [15] Frederiksen, J., Juul, K., Grande, P., Jensen, G.B., Jensen, G.B., Schroeder, T.V., Tybjaerg-Hansen, A., *et al.* (2004) *Methylenetetrahyd rofolate* Reductase Polymorphism (C677T), Hyperhomocysteinemia, and Risk of Ischemic Cardiovascular Disease and Venous Thromboembolism: Prospective and Case-Control Studies from the Copenhagen City Heart Study. *Blood*, **104**, 3046-3051. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-0897>
- [16] McColl, M.D., Sattar, N., Ellison, J., Tait, R.C., Walker, I.D., Packard, C.J., *et al.* (2000) Lipoprotein (a), Cholesterol and Triglycerides in Women with Venous Thromboembolism. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, **11**, 225-229.
- [17] Seguí, R., Estellés, A., Mira, Y., España, F., Villa, P., Falcó, C., *et al.* (2000) PAI-1 Promoter 4G/5G Genotype as an Additional Risk Actor or Venous Thrombosis in Subjects with Genetic Thrombophilic Defects. *British Journal of Haematology*, **111**, 122-128. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2000.02321.x>
- [18] Zamani, A., Omrani, G.R. and Lankarani, K.B. (2003) Hyperhomocysteinaemia, Hyperlipidaemia and Risk of Venous Thromboembolism in Shiraz. *Eastern Mediterranean Health Journal*, **9**, 935-943. <https://doi.org/10.26719/2003.9.5-6.935>
- [19] Ageno, W., Becattini, C., Brighton, T., Selby, R. and Kamphuisen, P.W. (2008) Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism: A Meta-Analysis. *Circulation*, **117**, 93-102. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204>
- [20] Everett, B.M., Glynn, R.J., Buring, J.E. and Ridker, P.M. (2009) Lipid Biomarkers, Hormone Therapy and the Risk of Venous Thromboembolism in Women. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **7**, 588-596. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03302.x>
- [21] Delluc, A., Malécot, J.M., Kerspern, H., Nowak, E., Carre, J.L., Mottier, D., *et al.* (2012) Lipid Parameters, Lipid Lowering Drugs and the Risk of Venous Thromboembolism. *Atherosclerosis*, **220**, 184-188. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.007>
- [22] Gregson, J., Kaptoge, S., Bolton, T., Pennells, L., Willeit, P., Burgess, S., *et al.* (2019) Cardiovascular Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *JAMA Cardiology*, **4**, 163-173. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.4537>
- [23] 刘祝. 深静脉血栓形成合并肺栓塞患者危险因素分析[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- [24] 李婉影, 刘会, 高清平. 出凝血分子标志物对脓毒血症合并弥散性血管内凝血的早期诊断和预后评估的价值[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(1): 31-34.
- [25] Falck-Ytter, Y., Francis, C.W., Johanson, N.A., Curley, C., Dahl, O.E., Schulman, S., *et al.* (2012) Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, **14**, e278S-e325S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2404>
- [26] Kolluri, R., Plessa, A.L., Sanders, M.C., Singh, N.K. and Lucore, C. (2016) A Randomized Study of the Safety and Efficacy of Fondaparinux versus Placebo in the Prevention of Venous Thromboembolism after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *American Heart Journal*, **171**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.10.013>
- [27] Kahale, L.A., Matar, C.F., Hakoum, M.B., Tsolokian, I.G., Yosucio, V.E., Terrenato, I., *et al.* (2021) Anticoagulation for the Initial Treatment of Venous Thromboembolism in People with Cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 12, Article No. 12, CD006649. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006649.pub8>
- [28] Russo, V., Cardillo, G., Viggiano, G.V., Mangiacapra, S., Cavalli, A., Fontanella, A., *et al.* (2020) Fondaparinux Use in Patients with COVID-19: A Preliminary Multicenter Real-World Experience. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **76**, 369-371. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000893>
- [29] Bachler, M., Niederwanger, C., Hell, T., Höfer, J., Gerstmeier, D., Schenk, B., *et al.* (2019) Influence of Factor XII Deficiency on Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) in Critically ill Patients. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **48**, 466-474. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01879-w>