

低分子肝素对慢阻肺急性加重期炎症因子及血管内皮功能的影响

陈实

滨海县第二人民医院, 江苏 盐城 224541

摘要 : 目的 探讨低分子肝素 (LMWH) 对慢阻肺急性加重期 (AECOPD) 患者炎症因子和血管内皮功能的影响。方法 从 80 例 AECOPD 患者中随机分为对照组 (n=40) 和观察组 (n=40), 时间范围为 2022 年 1 月至 2023 年 8 月。对照组予以常规治疗 (抗感染、平喘、祛痰等), 观察组在常规治疗的基础上加用 LMWH, 疗程 10 d。比较两组治疗前后 mMRC、NLR、PLR、IL-6、TNF- α 、ET-1 及 NO 的评分变化。结果 治疗后, 观察组 mMRC 评分低于对照组, 差异极显著 ($P < 0.001$)。与对照组相比, 观察组 NLR、PLR、TNF- α 和 IL-6 水平治疗后均显著降低 ($P < 0.001$)。治疗后, 观察组的 ET-1 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$), NO 水平显著高于对照组 ($P < 0.001$)。结论 低分子肝素对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者作用显著。它能有效改善临床症状, 抑制机体炎症反应, 调节炎症因子, 减轻不良影响。还可改善血管内皮功能, 维持血管正常生理状态。鉴于这些优势, 低分子肝素值得临床推广应用。

关键词 : 低分子肝素; 慢阻肺急性加重期; 炎症因子; 血管内皮功能

The Influence of Low Molecular Weight Heparin on Inflammatory Factors and Vascular Endothelial Function in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Chen Shi

The Second People's Hospital of Binhai County, Yancheng, Jiangsu 224541

Abstract : Objective To investigate the effects of low molecular weight heparin (LMWH) on inflammatory factors and vascular endothelial function in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). Methods 80 AECOPD patients were randomly divided into a control group (n=40) and an observation group (n=40) from January 2022 to August 2023. The control group received conventional treatment (anti-infection, anti-asthmatic, expectorant, etc.), while the observation group was additionally treated with LMWH for 10 days on the basis of conventional treatment. Changes in mMRC, NLR, PLR, IL-6, TNF- α , ET-1, and NO scores were compared between the two groups before and after treatment. Results After treatment, the mMRC score in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.001$). Compared with the control group, the levels of NLR, PLR, TNF- α , and IL-6 in the observation group were significantly reduced after treatment ($P < 0.001$). After treatment, the ET-1 level in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), while the NO level was significantly higher than that in the control group ($P < 0.001$). Conclusion Low molecular weight heparin has a significant effect on patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. It can effectively improve clinical symptoms, inhibit inflammatory responses in the body, regulate inflammatory factors, and reduce adverse effects. It can also improve vascular endothelial function and maintain normal physiological blood vessel status. Given these advantages, low molecular weight heparin is worthy of clinical promotion and application.

Keywords : low molecular weight heparin; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; inflammatory factors; vascular endothelial function

慢性阻塞性肺疾病的患病率与死亡率皆处于较高水平, 对患者的生活质量造成了严重影响。而慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (LMWH) 是慢性阻塞性肺疾病患者常见的临床事件, 常常会导致患者的病情急剧恶化, 情况严重时甚至会危及患者的生命。在慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 的发病进程中, 常常伴随因炎症反应以及内皮功能障碍所引发的血液高凝状态。这种高凝状态不仅

会引发栓塞事件，还会加重体内炎症反应，形成恶性循环，使患者病情恶化^[1-3]。有研究表明，AECOPD的高凝状态严重程度与疾病的严重性呈正相关^[4]，且炎症反应以及血管内皮功能障碍在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的发生与发展过程中起着至关重要的作用。低分子肝素（LMWH）作为一种被广泛应用的常用抗凝药物，近年来的研究发现，其具有抗炎作用、抑制中性粒细胞活化和保护血管内皮功能等重要效果^[5-6]。本研究的主要目的在于深入探讨低分子肝素对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症因子和血管内皮功能的影响，从而为慢性阻塞性肺疾病急性加重期的治疗提供全新的思路。

一、资料与方法

（一）一般资料

选取我院收治的慢性阻塞性肺疾病急性加重期（AECOPD）患者80例。纳入标准如下：①符合全球慢性阻塞性肺疾病倡议（GOLD）2023年指南的诊断标准；②急性加重情况符合GOLD指南的诊断标准；③年龄处于40岁至80岁之间；④患者知情同意并签署知情同意书。排除标准如下：①存在严重肝肾功能不全者；②患有活动性消化性溃疡或出血性疾病者；③妊娠或哺乳期妇女；④对肝素类药物过敏者；⑤近期（3个月内）使用过激素或免疫抑制剂者；⑥合并其他严重疾病，如恶性肿瘤、心力衰竭等者。

（二）方法

1. 对照组治疗方案

对照组患者给予常规治疗手段。在抗感染方面，选用头孢菌素类抗生素等药物，以有效应对可能出现的感染状况，确保机体免受病原体的进一步侵害。在平喘治疗中，应用支气管扩张剂等，通过舒张支气管平滑肌，缓解患者的喘息症状，改善呼吸功能。而在祛痰环节，采用N-乙酰半胱氨酸等药物，促进痰液的稀释与排出，保持呼吸道的通畅，为患者的呼吸提供良好的通道条件。

2. 观察组治疗方案

观察组患者在常规治疗的基础上，加用低分子肝素（如依诺肝素钠）进行治疗。具体而言，低分子肝素的剂量根据患者的体重进行精确计算，以确保用药的安全性和有效性。每日进行一次皮下注射，持续治疗疗程为6-7天。

（三）观察指标

1. mMRC评分：改良版英国医学研究委员会呼吸困难量表（mMRC）在临床中发挥着重要的评估作用。该量表主要用于评估患者的呼吸困难程度。具体而言，通过对患者进行详细的询问和观察，依据特定的标准进行评分。评分结果越高，意味着患者所面临的呼吸困难状况越发严重。这一指标能够为医生准确判断患者的病情严重程度提供关键依据，从而有助于制定更加精准的治疗方案。

2. 炎症指标：研究人员对患者治疗前后的外周静脉血进行了全面收集。采用具有高准确性和可靠性的酶联免疫吸附试验（ELISA）方法，对血清中性粒细胞/淋巴细胞比值（NLR）、血小板/淋巴细胞比值（PLR）、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）以及白细胞介素-6（IL-6）的水平进行检测。这些指标在反映患者

体内炎症状态方面具有重要意义。

3. 血管内皮功能指标：对患者治疗前后的外周静脉血进行收集。采用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测血清中的内皮素-1（ET-1）和一氧化氮（NO）水平。这些指标能够较为准确地反映患者血管内皮的功能状态。

（四）统计学方法

使用SPSS 26.0数据分析，计量资料以均数 \pm 标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，行t或 χ^2 检验。P<0.05时，认定差异具有统计学意义。

二、结果

（一）基线资料对比

两组患者在基线资料方面无差异性（P>0.05），具可比性（见表1）。

表1 基线资料对比（ $\bar{x}\pm s$ ）

组别	例数 (n)	性别(n)		年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	平均病程 ($\bar{x}\pm s$, 年)
		男	女		
对照组	40	22	18	65.25 \pm 8.50	8.25 \pm 4.61
实验组	40	20	20	64.85 \pm 9.78	7.81 \pm 4.27
χ^2/t 值		0.201		0.195	0.443
p值		0.654		0.846	0.659

（二）治疗前后 mMRC 评分比较

治疗后，观察组 mMRC 评分显著低于对照组（P<0.001）。见表2。

表2 治疗前后 mMRC 评分比较（ $\bar{x}\pm s$ ）

组别	例数	mMRC	
		治疗前	治疗后
对照组	40	2.83 \pm 0.24	1.93 \pm 0.21
实验组	40	2.85 \pm 0.21	1.32 \pm 0.15
t值		0.397	14.949
p值		0.693	<0.001

（三）两组患者治疗前后炎症指标比较

治疗后，两组患者 NLR、PLR、TNF- α 和 IL-6 水平均较治疗前降低，且观察组炎症水平显著低于对照组（P<0.001）。见表3。

表3 两组患者治疗前后炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	NLR		PLR		TNF- α (pg/mL)		IL-6 (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	6.51 \pm 2.48	4.62 \pm 1.51	184.25 \pm 20.93	179.04 \pm 16.19	24.38 \pm 3.59	17.17 \pm 1.42	41.17 \pm 6.47	33.28 \pm 5.18
观察组	40	6.29 \pm 2.31	2.81 \pm 1.82	188.24 \pm 21.86	143.84 \pm 12.76	23.31 \pm 3.83	13.43 \pm 2.20	41.67 \pm 6.34	21.38 \pm 2.32
t值		0.411	4.841	0.834	10.800	1.289	9.033	0.349	13.260
p值		0.683	<0.001	0.407	<0.001	0.201	<0.001	0.728	<0.001

(四) 两组患者治疗前后血管内皮功能指标比较

治疗后, 观察组 ET-1 水平低于对照组 ($P < 0.05$), NO 水平显著高于对照组 ($P < 0.001$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后血管内皮功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	ET-1 (ng/L)		NO (μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	26.83 \pm 10.04	21.93 \pm 7.51	30.21 \pm 5.01	49.13 \pm 6.74
实验组	40	25.95 \pm 10.21	17.12 \pm 8.35	29.14 \pm 4.76	58.06 \pm 5.68
t值		0.389	2.709	0.979	6.408
p值		0.699	0.008	0.331	<0.001

三、结论

低分子肝素 (LMWH) 是一种常用的抗凝药物, 其抗凝和抗血栓效果已被广泛证实^[7-8]。低分子肝素显著降低了急性肺损伤大鼠血清中的白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平^[9]。中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) 和血小板/淋巴细胞比值 (PLR) 可反映全身炎症。NLR 水平与慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的严重程度存在正相关关系, 这意味着当 NLR 水平升高时, 患者的病情可能会更加严重, 因此, NLR 被认为是预测急性加重型慢性阻塞性肺疾病 (AECOPD) 患者死亡风险的有效指标; 此外, PLR 也在临床中发挥着重要作用, 它能够较为准确地反映患者的凝血功能和炎症状态^[10]。TNF- α 和 IL-6 是急性加重型慢性阻塞性肺疾病 (AECOPD) 中重要的炎症介

质, 它们的异常激活不仅会加重内皮损伤, 还与疾病的严重程度和预后密切相关^[11]。慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 是慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者常见的临床事件, 其发病机制极为复杂, 与气道炎症、氧化应激、免疫失衡以及血管内皮功能障碍等诸多因素紧密相关。

本研究的结果表明, 低分子肝素与常规治疗的联合使用相比于仅依赖常规治疗, 对于改善慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床症状具有更显著的效果。此外, 这种联合治疗还能够有效降低患者外周血中的炎症因子水平, 并且有助于改善血管内皮的功能。这或许与低分子肝素的以下作用机制有关: (1) 抗炎作用。低分子肝素通过抑制核因子 κ B (NF- κ B) 等关键炎症信号通路, 能够有效减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 等多种炎症细胞因子的释放。这一机制使得低分子肝素在体内展现出显著的抗炎作用, 从而有助于缓解与慢性阻塞性肺疾病等炎症相关疾病相关的症状。(2) 抗凝作用。低分子肝素可以通过抑制凝血因子 Xa 和凝血酶的活性, 发挥抗凝作用, 改善慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的肺循环, 减轻肺组织损伤。(3) 保护血管内皮功能。低分子肝素能够促进血管内皮细胞分泌一氧化氮 (NO), 抑制内皮素-1 (ET-1) 的合成和释放, 从而改善血管内皮功能, 抑制血管炎症反应和血栓形成。

低分子肝素 (LMWH) 与常规治疗相结合, 针对慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 患者的疗效表现得尤为突出。它能有效改善临床症状, 抑制机体炎症反应, 调节炎症因子, 同时改善血管内皮功能。鉴于其突出优势, 值得在临床上广泛应用。

参考文献

[1] 龙升华, 张菁, 柯正华, 等. 乌司他丁联合异丙托溴铵治疗 AECOPD 的疗效及对血清炎症因子血管内皮功能肺功能的影响 [J]. 河北医学, 2018, 24(4): 556-560.
 [2] 赵亮, 王志剑, 夏虎. 丹红注射液对 AECOPD 患者内皮功能和凝血纤溶系统的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(2): 274-276.
 [3] 张永华, 姜浩, 刘芳. 低分子肝素治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的效果观察 [J]. 宁夏医科大学学报, 2019, 41(3): 293-296.
 [4] 李艳. 慢性阻塞性肺病急性加重与凝血功能异常的相关性研究 [J]. 四川医学, 2013, 34(9): 1428-1430.
 [5] 江庆, 周瑞清, 郑法德, 等. 低分子肝素治疗 AECOPD 患者对内皮舒张因子的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(11): 2057-2059.
 [6] 季伟, 鲍磊, 肖峰, 等. 低分子肝素对重症慢性阻塞性肺疾病急性加重伴呼吸衰竭病人血栓弹力图的影响 [J]. 实用老年医学, 2018, 32(8): 770-772, 776.
 [7] 曹向一, 于月新. 低分子肝素在生殖领域的临床应用 [J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(8): 584-587.
 [8] 沈威, 翁婷, 高蔚. 早期应用低分子肝素对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(12): 2274-2276.
 [9] 刘玉, 刘绍正, 王先锋, 等. 低分子肝素减轻脂多糖诱发的大鼠急性肺损伤 [J]. 江苏大学学报 (医学版), 2016, 26(6): 484-487, 498.
 [10] 葛学茹, 陆友金. NLR、PLR、APACHE II 评分对 AECOPD 患者预后的评估价值 [J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(4): 541-545.
 [11] 李力. 慢性阻塞性肺病患者血清 PCT、CRP、IL-6、TNF- α 的表达水平及临床意义 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(3): 40-42.