

磺达肝癸钠预防老年慢性阻塞性肺疾病急性加重患者院内血栓形成的疗效分析

郑丹^{1,2}, 罗麟洁¹, 何星³, 罗泽利¹, 唐家龙⁴, 周婷², 方慧², 张椿², 郭璐²

1. 成都市温江区人民医院, 四川 成都 611130; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学医学院), 四川 成都 610072;
3. 四川大学华西医院, 四川 成都 610041; 4. 四川省剑阁县人民医院, 四川 广元 628300

【摘要】目的 探讨磺达肝癸钠与依诺肝素钠预防老年慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)住院患者静脉血栓栓塞症的临床疗效及安全性。**方法** 收集2023年3月1日至2024年7月1日四川省人民医院呼吸与危重症医学科收治的73例老年AECOPD患者,按照随机数字表法分为磺达肝癸钠组(磺达组)35例和依诺肝素钠组(肝素组)38例。分别给予磺达肝癸钠注射液或依诺肝素钠注射液治疗。观察并随访患者静脉血栓栓塞、出血、血小板减少事件以及出院后30天死亡事件的发生率。**结果** 磺达组治疗后的活化部分凝血活酶时间显著高于肝素组,天门冬氨酸氨基转移酶水平低于肝素组($P<0.05$)。观察期间,两组静脉血栓发生率差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者住院期间均未发生大出血及肺栓塞事件,均无出院后30天内死亡病例。**结论** 在老年AECOPD住院患者中,磺达肝癸钠预防深静脉血栓栓塞症的临床疗效不劣于依诺肝素钠,且两者安全性相当。

【关键词】 磺达肝癸钠;依诺肝素钠;慢性阻塞性肺疾病急性加重;血栓;疗效

【中图分类号】 R563

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2026)02-0087-04

Efficacy analysis of fondaparinux in preventing hospital-acquired thrombosis in elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease ZHENG Dan^{1,2}, LUO Lin-jie¹, HE Xing³, LUO Ze-li¹, TANG Jia-long⁴, ZHOU Ting², FANG Hui², ZHANG Chun², GUO Lu² (1. Wenjiang District People's Hospital of Chengdu, Chengdu 611130, China; 2. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China; 3. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Jiange County People's Hospital, Guangyuan 628300, China)

【Corresponding author】 GUO Lu

【Abstract】Objective To compare the clinical efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin sodium in preventing venous thromboembolism in elderly hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** Seventy-three elderly AECOPD patients admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of Sichuan Provincial People's Hospital from March 1, 2023 to July 1, 2024 were selected. The patients were divided into a fondaparinux group ($n=35$) and an enoxaparin sodium group ($n=38$) according to random number table method. The two groups were treated with either fondaparinux injection or enoxaparin sodium injection. The incidence of venous thromboembolism and thrombocytopenia were observed. The 30 day mortality events in patients after discharge were followed up. **Results** After treatment, the activated partial thromboplastin time (APTT) of patients in the fondaparinux group was significantly higher than that in the enoxaparin sodium group while the aspartate aminotransferase (AST) was lower than that in the enoxaparin sodium group ($P<0.05$). During the observation period, there was no statistically significant difference in the incidence of venous thrombosis between the two groups ($P>0.05$). Both groups of patients did not experience major bleeding or pulmonary embolism events during hospitalization. There were no deaths within 30 days after discharge. **Conclusions** In elderly hospitalized AECOPD patients, the clinical efficacy of fondaparinux sodium in preventing deep vein thromboembolism is similar to enoxaparin sodium. The safety of both drugs is comparable.

【Key words】 Fondaparinux; Enoxaparin sodium; Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Thrombosis; Therapeutic effect

慢性阻塞性肺疾病(COPD),简称慢阻肺,是一种异质性肺部疾病,其常见的症状为咳嗽、咳痰及呼吸困难^[1,2],其急性加重(AECOPD)常导致患者住院。老年AECOPD患者由于长期缺氧和炎症刺

激,易形成血栓^[1,3,4],而且随着病情进展,血栓风险升高^[5],因此需要预防性抗凝治疗。研究表明,选择性Xa因子抑制剂磺达肝癸钠在预防骨科大手术后血栓形成及呼吸系统疾病患者临床静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)方面,具有与低分子肝素相同的疗效,且不增加大出血风险,尤其适合老年AECOPD患者^[6-8]。因此,本研究旨在探讨磺达肝癸钠与依诺肝素钠在预防老年AE-

【基金项目】 国家科技重大专项-四大慢病重大专项(编号:2023ZD0506101/2023ZD0506100);四川省医学会静脉血栓栓塞症防治(恒瑞)专项科研基金资助项目(编号:2019HR09)

【通讯作者】 郭璐

COPD 住院患者 VTE 中的疗效和安全性, 以期为临床提供新的治疗依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2023 年 3 月 1 日至 2024 年 7 月 1 日四川省人民医院呼吸与危重症医学科收治的 73 例老年 AECOPD 住院患者, 均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》^[9] 中诊断标准且入院 VTE 评估 Padua 评分 ≥ 4 分的 VTE 高风险患者。纳入标准: ①年龄 ≥ 60 岁; ②符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南诊断标准》^[9], 且入院 VTE 评估 Padua 评分 ≥ 4 分的 VTE 高风险患者。③凝血功能、血小板计数无明显异常; ④无活动性出血, 如未控制的消化性溃疡、出血性疾病或出血等; 既往颅内出血史或其他大出血史; ⑤对磺达肝癸钠和低分子肝素均无过敏、禁忌和严重不良反应。排除标准: ①不愿意参加本研究的患者; ②可能导致严重

出血的颅内疾病如急性脑卒中(3 个月内), 严重颅脑或急性脊髓损伤; ③肝肾功能异常者; ④因病情需要长期使用抗凝及抗血小板药物者; ⑤合并恶性疾病者; ⑥急性细菌性心内膜炎; ⑦患有精神疾病者及依从性差者; ⑧未控制的高血压, 收缩压 >180 mmHg 或舒张压 >110 mmHg; ⑨侵入性操作: 接受手术、胸穿、腰穿硬膜外麻醉之前 4 h 和之后 12 h; ⑩已经发生 VTE 事件; ⑪有其他 VTE 预防措施。按照随机数字表法分为磺达肝癸钠组(磺达组)35 例和依诺肝素组(肝素组)38 例, 两组治疗前吸烟情况比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余基线资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。本研究通过四川省医学科学院·四川省人民医院伦理委员会的审查[编号: 伦审(研)2021 年第 45-1 号], 所有纳入患者均签署书面知情同意书。

表 1 两组基线资料比较

项目	总人群(n=73)	磺达组(n=35)	肝素组(n=38)	统计量	P
年龄(岁)	71.64±8.46	71.34±8.63	71.92±8.36	$t = -0.291$	0.772
性别 [n(%)]				$\chi^2 = 2.757$	0.097
	男	54(73.97)	29(82.86)		
	女	19(26.03)	6(17.14)		
体重指数(kg/m ²)	22.06±3.82	21.86±4.16	22.30±3.46	$Z = -0.464$	0.644
吸烟 [n(%)]	43(58.90)	26(74.29)	17(44.74)	$\chi^2 = 6.57$	0.010
住 ICU [n(%)]	7(9.59)	2(5.71)	5(13.16)	$\chi^2 = 0.464$	0.496
呼吸衰竭 [n(%)]	42(57.53)	18(51.43)	24(63.16)	$\chi^2 = 1.026$	0.311
治疗时间(天)	5(4,5)	5(4,5)	5(4,6)	$\chi^2 = -0.403$	0.687
住院时间(天)	9(7,13)	9(7,11)	10(7,13.5)	$\chi^2 = -0.722$	0.470
血栓病史	0	0	0	-	-
合并症 [n(%)]					
	高血压	27(36.99)	14(40)	$\chi^2 = 0.262$	0.609
	糖尿病	12(16.44)	5(14.29)	$\chi^2 = 0.227$	0.634
	冠心病	6(8.22)	3(8.57)	$\chi^2 = 0$	1
	脑梗塞	2(2.74)	1(2.86)	$\chi^2 = 0$	1

1.2 治疗方法 两组患者根据病情均给予常规氧疗、改善通气、抗感染、解痉平喘、止咳化痰、改善心功能、加强营养等常规治疗, 分别给予磺达肝癸钠注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20183122), 2.5 mg 皮下注射, 1 次/天, 或依诺肝素钠注射液(深圳市天道医药有限公司, 国药准字 H20056847), 6000 IU 皮下注射, 1 次/天。疗程共 5 天, 并且根据体重确定剂量。

1.3 观察指标 ①临床疗效: 以彩色多普勒超声检查治疗后第 5 天是否出现 VTE, 包含深静脉血栓(DVT)、浅静脉血栓(SVT)、肺栓塞(PE)和症状性静脉血栓栓塞。②安全性指标: 观察患者全身有无出血表现(包括血红蛋白下降大于 20 g/L、血小板减少、出院后 30 天死亡事件或任何其他不良事件发生)。③治疗后患者的白细胞计数(WBC)、血红蛋白

测定(HGB)、血小板计数(PLT)、肌酐(Creat)、肾小球滤过率(eGFR)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、D 二聚体(D-Dimer)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、抗凝血酶 III 活性(AT-III)、血栓弹力图(Thromboela-stogram, TEG)指标、血小板聚集功能指标。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件处理数据。计量资料以均数 \pm 标准差或中位数(Q1, Q3)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验或秩和检验。计数资料以例数(%)表示, 组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后实验室指标比较 磺达组治疗前 FIB 水平、3 μ M 二磷酸腺苷诱导血小板最大聚集率、血小板功能及综合凝血指数均显著高于治疗后

($P < 0.05$)。肝素组治疗前 FIB 水平、 $3 \mu\text{M}$ 二磷酸腺苷诱导血小板最大聚集率显著高于治疗后 ($P < 0.05$)。磺达组治疗后 APTT 显著高于肝素组, AST 水平显著低于肝素组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后实验室指标比较

指标	磺达组 ($n=35$)		肝素组 ($n=38$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	7.54 \pm 2.65	7.82 \pm 3.24	7.17(5.83,9.30)	7.15(5.54,10.53)
HGB (g/L)	134.17 \pm 21.10	127.07 \pm 18.92	133.68 \pm 19.91	130.81 \pm 22.23
PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	193.5(161.75,225)	184(145.75,243.75)	200.37 \pm 76.30	215.16 \pm 69.98
Creat (ummol/L)	71.08 \pm 21.43	66.84 \pm 17.89	63.15(56.58,83.13)	63.3(54.3,86.2)
eGFR (ml/min)	91.19(74.55,100.47)	95.1(85.16,106.09)	87.15 \pm 17.69	88.78 \pm 18.56
ALT (U/L)	19(13,36)	22.5(14,35)	22(14,31)	28(21.5,48)
AST (U/L)	24(18.75,31.75)	21.5(17.29,5)	25(19.5,32)	28(22.5,40.5)*
D2 (mg/L FEU)	0.67(0.34,1.23)	0.45(0.22,0.84)	0.77(0.31,1.86)	0.8(0.52,1.07)
APTT (s)	27.3(26.1,28.7)	28.6(24.9,30.55)	27.1(25.25,29.45)	24.55(22.53,28.48)*
FIB (g/L)	4.01(3.06,4.95)	2.74(2.26,4.70)#	3.80 \pm 1.39	3.17 \pm 1.15#
AT-III (%)	83(72.3,96.65)	84.25(75.38,95.2)	88.71 \pm 16.45	74.87 \pm 17.73
ADP max (%)	69.5(61.83,90.65)	33.7(27.9,78.4)#	63.31 \pm 25.49	45.1 \pm 25.53#
COL max (%)	55.5(16.7,84.9)	70.9(28.83,78.8)	84.55(63.45,90.15)	64.7(43.63,81.5)
MA (mm)	68.26 \pm 8.28	63.38 \pm 7.24#	68.1(59.15,71.8)	66.3(61,70.8)
CI	2.3(0.4,3.4)	1(-0.88,2.6)#	2.15(0.5,3.35)	2.6(-0.5,3.7)

#与治疗前比较, $P < 0.05$; *与磺达组比较, $P < 0.05$ 。ADP max: $3 \mu\text{M}$ 二磷酸腺苷诱导血小板最大聚集率;COL max: $2 \mu\text{g/ml}$ 胶原诱导血小板最大聚集率;MA:血小板功能;CI:综合凝血指数

2.2 两组临床疗效比较 磺达组 3 例 (8.57%) 出现 DVT, 肝素组 2 例 (5.26%) 出现 DVT, 两组 VTE、DVT、SVT 发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组住院期间均未发生肺栓塞事件。见表 3。

表 3 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

项目	磺达组 ($n=35$)	肝素组 ($n=38$)	χ^2	P
VTE	5(14.29)	2(5.26)	0.990	0.163
DVT	3(8.57)	2(5.26)	0.027	0.870
PE	0	0	-	-
SVT	2(5.71)	0	0.673	0.412

2.3 两组药物治疗的安全性比较 磺达组报告出血 2 例, 死亡 1 例; 肝素组报告出血 3 例, 血小板减少和血色素下降各 1 例。两组在住院期间均未发生大出血事件, 均无出院 30 天内死亡发生。见表 4。

表 4 两组药物的安全性比较 [$n(\%)$]

项目	磺达组 ($n=35$)	肝素组 ($n=38$)
出血	2(5.71)	3(7.89)
血小板减少	0	1(2.63)
血色素下降 $>2\text{g}$	0	1(2.63)
死亡	1(2.86)	0

2.4 有呼吸衰竭和无呼吸衰竭患者发生不良事件比较 有呼吸衰竭与无呼吸衰竭患者的不良事件发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明呼吸衰竭并未明显增加患者发生血栓或出血事件的风险。见表 5。

表 5 有呼吸衰竭和无呼吸衰竭患者发生不良事件比较 [$n(\%)$]

事件	有呼吸衰竭 ($n=42$)	无呼吸衰竭 ($n=33$)
血栓	4(9.5)	3(9.1)
出血	3(7.1)	2(6.1)
总数	7(16.7)	5(15.2)

3 讨论

AECOPD 作为 COPD 的激发状态, 往往合并更多的 VTE 的危险因素^[10], 一旦发生肺栓塞, 其致死率、病死率高, 严重影响患者生活质量, 加重社会的经济负担。因此对于有血栓风险, 特别是 Padua 评分 ≥ 4 分的 AECOPD 患者需要做血栓的预防^[11, 12]。Xa 因子抑制剂磺达肝癸钠作为新型的抗凝药物代表之一, 因其安全、对血小板影响小、皮下给药后可被迅速吸收等优势, 被推荐用于多种疾病血栓预防用药^[13]。目前在老年 AECOPD 住院患者中, 依诺肝素钠与磺达肝癸钠在有效性及安全性方面的对比研究较少。因此, 本研究重点对比磺达肝癸钠与依诺肝素钠在预防老年 AECOPD 住院患者静脉血栓栓塞症的疗效及安全性。且在治疗过程中, 综合考虑了患者的体重、病情严重程度、出血风险等因素后对依诺肝素剂量进行了个体化决策。

本研究结果显示, 在预防老年 AECOPD 住院患者 VTE 方面, 磺达肝癸钠的疗效不劣于依诺肝素钠。数据分析显示, 两种方案相比, 治疗后磺达组的 APTT 明显延长, FIB 水平、D 二聚体值水平、MA 及 CI 低于肝素组, 而 AT-III 高于肝素组, 推测磺达

肝癸钠组患者发生静脉血栓栓塞的风险更低。在 2023 年一项磺达肝癸钠与依诺肝素在治疗不稳定型心绞痛并糖尿病患者中的疗效的研究中,研究人员也观察到了相似的结果^[14]。

在本研究中磺达肝癸钠并未增加出血风险,表明磺达肝癸钠在老年患者中具有较好的安全性。这与磺达肝癸钠在其他疾病人群中的研究结果相似,例如在呼吸系统疾病住院患者及复发性流产患者妊娠期预防性抗凝治疗出血风险方面,均表现出良好的安全性^[15, 16]。磺达肝癸钠作为一种选择性凝血因子 Xa 抑制剂,不抑制凝血酶,对血小板影响小,且抗凝作用更为稳定,出血风险较低。因此对于出血风险较高的患者,磺达肝癸钠可能是一种更优的选择。

本研究还发现无呼吸衰竭的老年 AECOPD 患者比有呼吸衰竭的患者表现出更高凝状态,考虑可能是因为 AECOPD 合并呼吸衰竭患者存在纤维蛋白聚合功能受损和血小板活性降低,这与近年研究一致^[17]。其机制可能涉及炎症介导的 FIB 氧化修饰^[18]及缺氧相关的血小板线粒体功能障碍^[19]。尽管 COPD 患者通常被认为处于高凝状态,但严重呼吸衰竭可能通过上述途径触发代偿性低凝反应^[20]。

综上所述,在老年 AECOPD 住院患者中,磺达肝癸钠的抗凝疗效不劣于依诺肝素,不良反应在两组治疗间无统计学差异,具有较好的疗效及安全性。但临床仍需动态评估凝血功能,根据患者病情制定个体化抗凝治疗策略,以平衡血栓与出血风险。

【参考文献】

[1] Agustí A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary[J]. *Eur Respir J*, 2023,61(4):2300239.

[2] 王浩,文富强. 2023 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)更新解读[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2023,46(5):543-546.

[3] 魏琼,周君纯,林海山,等. 慢性阻塞性肺疾病急性期凝血纤溶功能异常的机制探析[J]. *辽宁医学杂志*, 2019,33(4):40-43.

[4] 徐国建,徐淑慧,李春雅,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重伴慢性呼吸衰竭凝血纤溶与炎症因子及肺功能的相关性分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2019,29(3):324-326.

[5] Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, et al. A comprehensive review of risk factors for venous thromboembolism: from epidemiology to pathophysiology[J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(4):3169.

[6] 童剑萍. 那屈肝素钙与磺达肝癸钠在预防脊柱骨折患者术后深静脉血栓形成中的应用[J]. *中国当代医药*, 2020,27(5):

88-91.

[7] Russo V, Cardillo G, Viggiano GV, et al. Thromboprophylaxis with fondaparinux vs. enoxaparin in hospitalized covid-19 patients: a multicenter italian observational study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020,7:569567.

[8] 高靖. 磺达肝癸钠对 COPD、肺癌、ILD、老年肺炎患者 VTE 干预作用的随机对照研究[D]. 青岛:青岛大学, 2022.

[9] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021,44(3):170-205.

[10] Liu X, Jiao X, Gong X, et al. Prevalence, risk factor and clinical characteristics of venous thrombus embolism in patients with acute exacerbation of COPD: a prospective multicenter study[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2023,18:907-917.

[11] 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识(2023 年修订版)[J]. *国际呼吸杂志*, 2023,43(2):132-149.

[12] 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. 中国肺血栓栓塞症诊治、预防和管理指南(2025 版)[J]. *中华医学杂志*, 2025,105(26):2162-2194.

[13] 谢星星,刘学,雷丹丹,等. 选择性凝血因子 Xa 抑制剂:磺达肝癸钠的临床应用研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2022,43(7):652-656.

[14] 孙洪伟. 磺达肝癸钠与依诺肝素治疗不稳定型心绞痛并糖尿病患者疗效及对凝血功能指标的影响[J]. *中国实用医药*, 2023,18(8):108-111.

[15] 李雪梅,聂晓红,向莉莉,等. 磺达肝癸钠与依诺肝素钠预防肺血栓栓塞症对比研究[J]. *实用医学杂志*, 2022,38(17):2216-2220.

[16] 李璐,谭焯. 对比依诺肝素与磺达肝癸钠用于复发性流产患者妊娠期抗凝治疗的妊娠结局和不良事件的发生率[J]. *智慧健康*, 2022,8(23):139-142.

[17] Sun W, Cao Z, Ma Y, et al. Fibrinogen, a promising marker to evaluate severity and prognosis of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective observational study[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022,17:1299-1310.

[18] Claesen K, Sim Y, Basir S, et al. Atorvastatin downregulates plasma procarboxypeptidase U concentrations and improves fibrinolytic potential dose-dependently in hyperlipidemic individuals[J]. *J Thromb Haemost*, 2023,21(5):1266-1273.

[19] Han CY, Pichon TJ, Wang X, et al. Leukocyte activation primes fibrinogen for proteolysis by mitochondrial oxidative stress[J]. *Redox Biol*, 2022,51:102263.

[20] Xue M, Liao F, Xu F, et al. A retrospective study to predict failure of high-flow oxygen therapy for acute hypoxic respiratory failure[J]. *Int J Emerg Med*, 2025,18(1):98.

(收稿日期:2024-11-13;修回日期:2025-07-28)

(本文编辑:林 赞)