

抗凝治疗在危重型新型冠状病毒肺炎合并静脉血栓栓塞症中的应用

张冬¹ 余艳琴² 刘静怡¹ 何慧洁¹ 王慧敏¹ 孙建芳¹
马耀¹ 赵子龙¹ 逯学梅¹ 石继海¹

¹ 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院, 内蒙古自治区包头 014010;

² 包头医学院临床流行病学研究中心, 内蒙古自治区包头 014010

通信作者: 石继海, Email: yfysjh@163.com

【摘要】 目的 探讨抗凝治疗在危重型新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)合并静脉血栓栓塞症(VTE)患者中的应用效果。**方法** 收集 2020 年 1 月 30 日至 3 月 7 日内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院收治的 3 例危重型新冠肺炎患者的临床资料,记录患者的症状及辅助检查情况、治疗方法及预后,分析抗凝治疗对患者 VTE 的影响。**结果** 3 例患者中,2 例行无创机械通气治疗,1 例行有创-无创序贯通气治疗。3 例患者中有 1 例合并双下肢深静脉血栓形成(DVT),1 例合并颈内静脉和无名静脉血栓形成及肺血栓栓塞。所有患者 D-二聚体和纤维蛋白原降解产物(FDP)水平均明显升高,D-二聚体水平分别为 3.34 mg/L、2.46 mg/L、3.12 mg/L, FDP 水平分别为 27.95 mg/L、23.46 mg/L、26.53 mg/L。在严密观察出血情况下,给予患者低分子肝素、磺达肝癸钠或利伐沙班治疗,最终患者均治愈出院。**结论** 在严密监测患者出血的情况下,对新冠肺炎合并 VTE 患者给予抗凝治疗为有效手段。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 抗凝治疗; 静脉血栓栓塞症

基金项目: 内蒙古自治区包头市科技计划项目(2020Z1001); 包头医学院科研基金(BYJJ-XG [ZC] 202025, BYJJ-XG [ZC] 202022, BYJJ-XG [ZC] 202010)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.03.003

Application of anticoagulation therapy in critically ill patients with coronavirus disease 2019 complicated with venous thromboembolism Zhang Dong¹, Yu Yanqin², Liu Jingyi¹, He Huijie¹, Wang Huimin¹, Sun Jianfang¹, Ma Yao¹, Zhao Zilong¹, Lu Xuemei¹, Shi Jihai¹

¹The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²Clinical Epidemiology Research Center of Baotou Medical College, Baotou 014010, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Corresponding author: Shi Jihai, Email: yfysjh@163.com

【Abstract】 Objective To explore the application effect of anticoagulation therapy on critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) complicated with venous thromboembolism (VTE). **Methods** The clinical data of 3 critically ill patients with COVID-19 admitted in the department of respiratory medicine of the First Hospital of Baotou Medical College Affiliated to the Inner Mongolia University of Science and Technology from January 30 to March 7, 2020 were collected. The patients' symptoms and auxiliary examination situations, therapeutic methods and prognosis were recorded, and the effect of anti-coagulation treatment on patients' VTE was analyzed. **Results** Among the 3 patients, 2 cases were treated with noninvasive mechanical ventilation and 1 case was treated by invasive-noninvasive continuous ventilation. Among the 3 patients, 1 patient was complicated by deep vein thrombosis (DVT) of both lower extremities, and 1 patient had internal jugular vein and brachiocephalic vein thrombosis and pulmonary thromboembolism. The patients all showed marked increase in the levels of D-dimer and fibrinogen degradation products (FDP). The D-dimer values of 3 patients were 3.34 mg/L, 2.46 mg/L, 3.12 mg/L, and their fibrin degradation products levels were 27.95 mg/L, 23.46 mg/L, 26.53 mg/L respectively. Under strict observation of bleeding situation, all the patients received treatment of low-molecular-weight heparin or fondaparinux or rivaroxaban, and finally all the patients were cured and discharged. **Conclusion** Under the situation of strictly monitoring the bleeding, the anticoagulation treatment is an effective therapy for patients with COVID-19 complicated by venous thromboembolism.

【Key words】 Coronavirus disease 2019; Anticoagulation therapy; Venous thromboembolism

Fund program: Baotou City Science and Technology Planning Project of Inner Mongolia Autonomous Region (2020Z1001); Research Fund Project of Baotou Medical College (BYJJ-XG[ZC]202025, BYJJ-XG[ZC]202022, BYJJ-XG[ZC]202010)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.03.003

新型冠状病毒(2019-nCoV)被确定是新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)的病因^[1],发热是新冠肺炎患者的常见症状,其次是咳嗽^[2-3]。老年人和有基础疾病的人群容易感染并出现并发症,这可能与急性呼

吸窘迫综合征(ARDS)和“细胞因子风暴”有关^[4-5]。由于过度炎症刺激、血小板活化和内皮损伤,患者在静脉和动脉循环中易形成血栓性疾病^[6-7],其中静脉血栓栓塞症(VTE)则更为常见,包括肺血栓栓

塞症(PTE)和下肢深静脉血栓形成(DVT)^[8],都是新冠肺炎严重的并发症,因此 VTE 的风险评估、凝血功能检测以及酌情合理的抗凝治疗都极为重要。在 VTE 的治疗中,最关键的是在患者急性期使用快速起效的肠外抗凝剂,如普通肝素(UFH)、低分子肝素(LMWH)及新型口服抗凝药(NOACs);而在患者长期和延长期的抗凝治疗中通常使用口服抗凝剂,如利伐沙班、华法林等^[9]。有文献指出,对危重型新冠肺炎患者早期皮下注射 LMWH 抗凝非常重要^[10]。本研究共纳入 3 例危重型新冠肺炎患者,经积极系统治疗均已好转出院,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料:收集 2020 年 1 月 30 日至 3 月 7 日就诊于内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院呼吸科的 3 例危重型新冠肺炎患者的临床资料,其中男性 2 例,年龄分别为 61 岁和 65 岁;女性 1 例,年龄 68 岁。所有患者均由外院确诊,符合新冠肺炎诊疗方案危重型诊断标准^[11]。本研究符合医学伦理学标准,并通过本院伦理审批(审批号:2020-09-10)。

1.2 症状及辅助检查:所有患者均有发热、咳嗽、咳痰、气短及乏力症状,其中咽喉肿痛 2 例、腹痛腹泻 1 例、呕吐 1 例、肌肉酸痛 1 例。3 例患者均出现白细胞计数、淋巴细胞计数、白蛋白及血钠水平降低,C-反应蛋白、血乳酸、乳酸脱氢酶、D-二聚体及纤维蛋白原降解产物(FDP)水平升高,氧合指数 <150 mmHg(1 mmHg ≈ 0.133 kPa)2 例,降钙素原(PCT)升高 2 例,血清淀粉样蛋白 A(SAA)升高 1 例,肌红蛋白升高 1 例。1 例双下肢深静脉彩超结果显示,右侧肌间静脉局限性扩张伴血栓形成(图 1A),心脏彩超肺动脉压 30 mmHg, D-二聚体 1.12 mg/L, FDP 5.1 mg/L,肌钙蛋白 0.01 μ g/L, N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)97 ng/L;1 例行深静脉置管以及有创-无创序贯机械通气治疗,双下肢深静脉彩超未见明显异常,右侧颈静脉中下段及无名静脉血栓形成(图 1B),螺旋 CT 肺动脉造影(CTPA)显示右肺下叶外侧基底段肺动脉栓塞(图 1C),心脏彩

超肺动脉压 45 mmHg,三尖瓣轻度反流, D-二聚体 3.34 mg/L, FDP 27.95 mg/L,肌钙蛋白 0.94 μ g/L, NT-proBNP 890.1 ng/L。

1.3 治疗方法:常规监测呼吸、脉搏、血压、动脉血气分析、氧合指数等。2 例患者行无创机械通气联合经鼻高流量湿化氧疗;1 例患者行无创机械通气治疗效果差,后行有创机械通气治疗,顺利拔管撤机,给予经鼻高流量湿化氧疗。

1.3.1 预防及治疗 VTE:以 Padua 评分为依据对未发现 DVT 的 1 例患者进行 VTE 风险评估^[12],评分 5 分,给予低分子肝素钠 4 000 U 每日 1 次,同时配合间歇充气加压泵(IPC)治疗;1 例右侧肌间静脉局限性扩张伴血栓形成,给予低分子肝素钠治疗量 100 U/kg,后序贯利伐沙班口服;1 例行有创机械通气,右侧颈静脉中下段及无名静脉血栓形成,行 CTPA,起始给予低分子肝素钠治疗量 100 U/kg,后出现血小板减少,改为磺达肝癸钠治疗,同时配合 IPC 治疗,出院后予序贯利伐沙班口服。

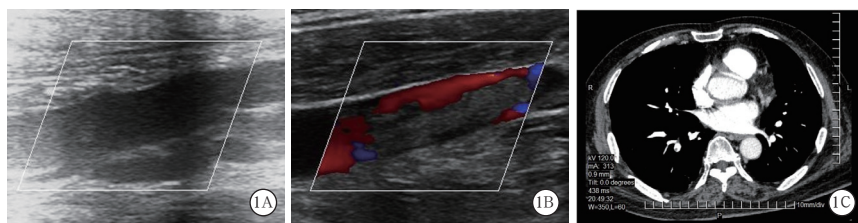
1.3.2 其他治疗:同时给予干扰素抗病毒治疗以及糖皮质激素静脉滴注(静滴)、注射人免疫球蛋白、输注血必净注射液等,2 例使用抗菌药物治疗。

1.4 预后:3 例患者鼻咽拭子、痰及大便核酸检测 2 次阴性,肺部炎症明显吸收后出院,出院后继续口服利伐沙班,观察出血等不良反应,监测相应指标。

2 讨论

新冠肺炎是一种新型呼吸道传染性疾病,其传播速度快、发病急,肺部为 2019-nCoV 的主要靶器官^[13]。研究表明,近 20% 新冠肺炎患者会出现严重凝血异常,几乎所有重型和危重型患者都可能出现凝血异常^[14]。由于患者食欲不振、腹泻、物理降温或药物等因素,导致机体失水,出现低血容量、血液浓缩,血液黏滞度增高,进而增加 VTE 的发生风险。高龄、长期卧床、肥胖、伴随其他感染(如细菌、真菌感染)及合并基础疾病的患者发生 VTE 的可能性更高;对入住重症监护病房(ICU)的危重型患者,由于低血压及镇静药的应用,会使四肢静脉血流减慢;

大量炎性介质的释放以及激素和免疫球蛋白的使用也将促进血液高凝;一些治疗性措施(如中心静脉置管、机械通气、手术等)可导致血管内皮损伤^[15]。上述因素的共同作用也许会导致 DVT 发生,甚至有可能引起血栓脱落导致 PTE,严重威胁患者生命,而



注:1A 为右侧肌间静脉局限性扩张伴血栓形成;1B 为右侧颈静脉中下段及无名静脉血栓形成;1C 为右肺下叶外侧基底段肺动脉栓塞;VTE 为静脉血栓栓塞症

图 1 新型冠状病毒肺炎合并 VTE 患者双下肢深静脉彩超检查

合适的抗凝治疗可大大降低患者病死率^[16]。

本院 3 例患者年龄均 >60 岁,以发热、咳嗽为主要症状,在 7~10 d 内病情加重,呼吸困难,双肺感染加重。3 例均使用糖皮质激素及人免疫球蛋白,其中 2 例使用抗菌药物;3 例均符合危重型新冠肺炎诊断,给予机械通气,其中 1 例行有创机械通气治疗同时留置深静脉导管,同时给予镇痛镇静治疗;2 例并发 DVT,1 例并发 PTE。采用 Padua 评分进行 VTE 风险评估^[16],总分 ≥4 分为 VTE 高危,<4 分为 VTE 低危,其中 1 例 Padua 评分 5 分。3 例患者均采用规范抗凝治疗及预防方案,无下肢深静脉血栓者配合 IPC 治疗,患者均好转出院,在抗凝过程中应动态评估出血风险,密切观察出血情况、监测肝肾功能,贯穿危重症患者整个治疗期间。

多数新冠肺炎患者预后良好,极少数会进展为 ARDS、难以纠正的酸碱失调和凝血功能障碍^[17]。绝大部分 ICU 患者都有呼吸衰竭等症状,由于患者存在长期卧床、缺氧等情况,血液黏滞度增加刺激血栓形成,也可经缺氧诱导的转录因子依赖性信号途径刺激血栓形成^[18]。此时不仅要注意观察患者呼吸情况,同时也要注意由缺氧引起的一系列血栓问题,采取相应抗凝预防措施。另外,大部分新冠肺炎患者由于凝血和纤溶系统失调,D-二聚体和纤维蛋白原升高^[19]。纤维蛋白沉积在开始时是引起纤维蛋白原增加的一种代偿机制,但随着疾病进展,纤维蛋白沉积不能被分解,故反映为 D-二聚体水平的升高^[20]。D-二聚体升高可能与早期新冠肺炎患者体内的炎症刺激有关,D-二聚体急剧升高且合并呼吸衰竭常提示急性炎症反应风暴及病情恶化,随着对感染的控制,D-二聚体将逐渐下降并恢复正常。本院 3 例患者均伴 D-二聚体及 FDP 水平明显升高。

危重型新冠肺炎患者极易并发 VTE,预后差,病死率较高。对危重型新冠肺炎患者进行 VTE 风险评估和预防治疗至关重要,VTE 风险和出血风险与患者病情变化密切相关,故应动态评估,适时调整预防策略,降低 VTE 发生率,避免致死性 PTE 事件的出现,确保患者安全。根据患者病情、使用药物种类、肝肾功能、凝血功能及血小板等情况适时调整策略,给予个体化治疗方案。无 DVT 患者使用 IPC 进行预防;合并血小板减少或出现 HIT 患者则应采用非肝素类抗凝药,如磺达肝癸钠、阿加曲班等^[16]。

综上所述,在新冠肺炎合并 VTE 患者治疗过程中,为达到抗凝药物的良好疗效,需采取个体化治疗方案,抗凝药物可改善患者预后,使患者更多受益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, et al. A comprehensive review of COVID-19 characteristics [J]. Biol Proced Online, 2020, 22: 19. DOI: 10.1186/s12575-020-00128-2.
- [2] Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, et al. COVID-19, a worldwide public health emergency [J]. Rev Clin Esp (Barc), 2021, 221 (1): 55-61. DOI: 10.1016/j.rce.2020.03.001.
- [3] Lai CC, Shih TP, Ko WC, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges [J]. Int J Antimicrob Agents, 2020, 55 (3): 105924. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
- [4] Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status [J]. Mil Med Res, 2020, 7 (1): 11. DOI: 10.1186/s40779-020-00240-0.
- [5] 毛恩强. 浅谈新型冠状病毒肺炎“细胞因子风暴”的防治 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (2): 134-136. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.002.
- [6] Koczy-Baron E, Kasperska-Zajac A. The role of vascular endothelial growth factor in inflammatory processes [J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2014, 68: 57-65. DOI: 10.5604/17322693.1086360.
- [7] 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学工作委员会, 中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组, 中华医学会呼吸病学分会呼吸治疗学学组. 严重急性呼吸道感染常规呼吸支持治疗的临床指征与院感防控 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43 (3): 189-194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.010.
- [8] Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism [J]. Blood Adv, 2018, 2 (22): 3226-3256. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024828.
- [9] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2012, 141 (2 Suppl): e419S-e496S. DOI: 10.1378/chest.11-2301.
- [10] 中国研究型医院学会危重症医学专业委员会, 中国研究型医院学会危重症医学专委会青年委员会. 重型和危重型新型冠状病毒肺炎诊断和治疗专家共识(修订版)[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (3): 269-274. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200218-00188.
- [11] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-04) [2020-03-06]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [12] Patel H, Sun H, Hussain AN, et al. Advances in the diagnosis of venous thromboembolism: a literature review [J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10 (6): 365. DOI: 10.3390/diagnostics10060365.
- [13] Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation [J]. Blood, 2020, 135 (23): 2033-2040. DOI: 10.1182/blood.2020006000.
- [14] Zhai ZG, Li CH, Chen YL, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: a consensus statement before guidelines [J]. Thromb Haemost, 2020, 120 (6): 937-948. DOI: 10.1055/s-0040-1710019.
- [15] 张加乐, 江婷, 马迎春, 等. 选择适宜导管/静脉比对预防 ICU 患者经外周置入中心静脉导管并发上肢深静脉血栓的价值 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (4): 369-373. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.04.009.
- [16] 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, 等. 新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓栓塞症防治建议(试行)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100 (11): 808-813. DOI: 10.3760/cma.j.cn121337-20200209-00227.
- [17] Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology [J]. Crit Care, 2019, 23 (1): 258. DOI: 10.1186/s13054-019-2539-x.
- [18] Hellfritzsch M, Kümler T, Hansen AT, et al. Venous thromboembolism in patients with COVID-19 [J]. Ugeskr Laeger, 2020, 182 (23): V05200309.
- [19] 张琪, 樊凌华. D-二聚体与临床疾病相关性的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (6): 666-668. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.06.026.
- [20] Whyte CS, Morrow GB, Mitchell JL, et al. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19 [J]. J Thromb Haemost, 2020, 18 (7): 1548-1555. DOI: 10.1111/jth.14872.

(收稿日期: 2020-09-10)