

· 论著 ·

低分子肝素钙在儿童肺炎支原体性肺炎中抗凝治疗效果评价*

张利果* 王应云 杨 林

河南科技大学第一附属医院儿科(河南 洛阳 471000)

【摘要】目的 探讨低分子肝素钙在儿童肺炎支原体性肺炎中的抗凝治疗效果。方法 以选取的108例肺炎支原体性肺炎患儿为本研究对象。根据入院时凝血功能检测情况分为对照组(40例,不使用低分子肝素钙治疗)和抗凝组(68例,需要使用低分子肝素钙治疗),根据低分子肝素钙使用剂量将抗凝组患儿分为低剂量组(40例)和高剂量组(28例)。比较各组患儿临床症状改善情况、高低剂量组治疗前后凝血功能指标水平变化并记录不良反应情况。结果 与对照组比较,抗凝组患儿退热时间、咳嗽好转时间、肺啰音消失时间及住院时间均延长,但高剂量组上述时间均早于低剂量组($P<0.05$)。治疗后,高、低剂量组患儿血浆D-D、FIB水平均下降,APTT均延长,且高剂量组上述指标变化更为明显,两组间比较有统计学差异($P<0.05$)。结论 低分子肝素钙的使用,在一定程度上可以提高肺炎支原体肺炎患儿治疗效果,且高剂量的低分子肝素钙更可以改善肺炎支原体肺炎患儿血液高凝状态,减少血栓形成风险,可用于伴有高凝状态的肺炎支原体肺炎患儿的辅助治疗。

【关键词】肺炎支原体性肺炎; 低分子肝素钙; 治疗效果; 凝血功能

【中图分类号】R375+.2

【文献标识码】A

【基金项目】河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20240420)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.12.016

Evaluation of Anticoagulant Therapy Effect of Low Molecular Weight Heparin Calcium in Children with Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia*

ZHANG Li-guo*, WANG Ying-yun, YANG Lin.

Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, Henan Province, China

Abstract: *Objective* To explore the anticoagulant treatment effect of low molecular weight heparin calcium in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Methods* 108 children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia were selected as the study subjects, they were divided into a control group (40 cases, not treated with low molecular weight heparin calcium) and an anticoagulation group (68 cases, requiring treatment with low molecular weight heparin calcium) according to the coagulation function test at admission, the children in the anticoagulation group were divided into a low-dose group (40 cases) and a high-dose group (28 cases) according to the dosage of low molecular weight heparin calcium used. The improvement of clinical symptoms among different groups, changes in coagulation function indicators before and after treatment in high and low dose groups were compare, and recorded the adverse reactions. *Results* Compared with the control group, the time for fever relief, cough improvement, disappearance of lung rales, and hospital stay in the anticoagulant group were prolonged, but the high-dose group had earlier times than the low-dose group ($P<0.05$). After treatment, the plasma D-D and FIB levels decreased in the high and low dose groups, and APTT was prolonged, the changes in the above indicators were more significant in the high-dose group, and there was a statistical difference between the two groups ($P<0.05$). *Conclusion* The use of low molecular weight heparin calcium can improve the treatment effect of children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia to a certain extent, high doses of low molecular weight heparin calcium can also improve the blood hypercoagulable state of children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia, reduce the risk of thrombosis, and can be used as an adjuvant treatment for children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia accompanied by hypercoagulable state.

Keywords: Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia; Low Molecular Weight Heparin Calcium; Therapeutic Effect; Coagulation Function

肺炎支原体是介于病毒和细菌之间的病原微生物,侵入机体后可诱发机体呼吸道感染,是目前发现的儿童社区获得性肺炎的主要病原体之一。肺炎支原体肺炎是临床最为常见的儿童社区获得性肺炎类型,在所有儿童社区获得性肺炎患儿中,肺炎支原体肺炎可占20%~40%^[1]。肺炎支原体肺炎是由肺炎支原体引起的急性肺部炎症反应性疾病,飞沫传播是其主要传播途径,该类患儿可表现为剧烈的干咳和反复性发热,多数患儿可呈现较好的预后,但仍有少部分患儿可发展为重症肺炎,出现胸腔积液、肺不张等肺部严重并发症,且还可累及血液造血系统、皮肤黏膜系统及神经系统等肺外多脏器损伤^[2-3]。以往的研究^[4-5]证实,血液高凝状态与肺炎支原体肺炎的发生、发展均有密切关系,多数肺炎支原体肺炎患儿伴有凝血功能障碍,血栓形成风险大大增加,且随着病情进展,深静脉血栓、脑梗塞、肺栓塞等并发症发生风险也大大增加。因此,对于肺炎支原体肺炎患儿尤其是凝血指标有异常的患儿的临床治疗,在进行抗炎治疗的同时,应注意抗凝药物的使用,避免或降低血栓形成风险,改善患儿预后。低分子肝素钙是一种新型的抗凝血酶川依赖性抗血栓形成药,也是临床常

用的抗凝药物。本研究旨在探讨低分子肝素钙在儿童肺炎支原体性肺炎中的抗凝治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以选取的108例肺炎支原体性肺炎患儿为本研究对象,入选的病例就诊时间:2021年1月至2023年12月。

纳入标准:依据《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版)》^[6]确诊为肺炎支原体肺炎者;经病原学检测及肺部影像学检查证实为肺炎支原体肺炎;患儿年龄3~14岁;患儿家属签署知情同意书者。排除标准:气道畸形患儿;呼吸衰竭患儿;一个月服用过糖皮质激素或其他可影响机体凝血功能的药物者;对本次研究药物过敏或以往有过敏史;有低分子肝素钙使用禁忌证者。该项研究经院内医学伦理委员会批准。

根据入院时凝血功能检测情况分为对照组(40例,不使用低分子肝素钙治疗)和抗凝组(68例,需要使用低分子肝素钙治疗)。根据低分子肝素钙使用剂量,将抗凝组患儿分为低剂量组(40例)和高剂量组(28例)。对照组和抗凝组及高、低剂量组患儿一般资料

【第一作者】张利果,女,主治医师,主要研究方向:儿科学。E-mail: 18637994811@163.com

【通讯作者】张利果

比较无明显差异($P>0.05$),见表1、2。

1.2 方法 入院后所有患儿均给予退热、止咳化痰及阿奇霉素静滴抗感染等基础治疗方案。抗凝组在此基础上增加低分子肝素钙治疗,低分子肝素钙注射液(天津红日药业股份有限公司,国药准字H20020469,规格:0.3 mL:3000 IU)皮下注射,50~100 IU/kg/次,1次/d。根据低分子肝素钙使用剂量,将抗凝组患儿分为低剂量组(40例)和高剂量组(28例)。低剂量组低分子肝素钙注射液给药剂量为50 IU/kg/次,1次/d,高剂量组低分子肝素钙注射液给药剂量为100 IU/kg/次,1次/d。通常儿童低分子肝素钙注射液用药不超过7 d。

1.3 观察指标 (1)记录各组患儿退热时间、咳嗽好转时间、肺啰音消失时间及住院时间。(2)常规采集治疗前后研究组患儿静脉血,离心处理后分离血浆,采用全自动凝血分析仪(日本sysmex公司,型号:CA-510)检测血浆D-二聚体(D-dimer, D-D)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平及活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)。(3)记录各组

不良反应情况。

1.4 统计学分析 采用SPSS 25.0做数据统计与分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对t检验,组间比较采用独立样本t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组治疗效果比较 与对照组比较,抗凝组患儿退热时间、咳嗽好转时间、肺啰音消失时间及住院时间均延长,但高剂量组上述时间均早于低剂量组($P<0.05$),见表3、4。

2.2 高、低剂量组治疗前后抗凝指标水平变化 治疗后,高、低剂量组患儿血浆D-D、FIB水平均下降,APTT均延长,且高剂量组上述指标变化更为明显,两组间比较有统计学差异($P<0.05$),见表5。

2.3 高、低剂量组抗凝相关不良反应比较 治疗期间,高、低剂量组患儿均未出现出血等抗凝相关不良反应。

表1 对照组和抗凝组患儿一般资料比较(n)

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	平均年龄(岁)	病程(d)	平均病程(d)
对照组(n=40)	22/18	3~11	7.37±2.39	2~9	5.59±1.94
抗凝组(n=68)	36/32	3~13	7.71±2.80	2~10	6.05±1.77
χ^2/t	0.043		0.670		1.228
P	0.836		0.505		0.222

表2 高、低剂量组患儿一般资料比较(n)

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	平均年龄(岁)	病程(d)	平均病程(d)
低剂量组(n=40)	22/18	3~13	7.60±2.67	2~10	5.98±1.90
高剂量组(n=28)	14/14	3~13	7.87±2.93	3~10	6.15±1.74
χ^2/t	0.165		0.388		0.382
P	0.684		0.700		0.704

表3 对照组和抗凝组治疗效果比较(d)

组别	退热时间	咳嗽好转时间	肺啰音消失时间	住院时间
对照组(n=40)	2.38±1.04	5.68±1.19	4.40±1.82	7.98±2.28
抗凝组(n=68)	3.77±1.15	7.07±1.24	6.20±1.71	9.11±2.70
t	6.448	5.772	3.665	2.321
P	<0.001	<0.001	<0.001	0.022

表4 高、低剂量组治疗效果比较(d)

组别	退热时间	咳嗽好转时间	肺啰音消失时间	住院时间
低剂量组(n=40)	4.00±1.24	7.36±1.40	6.46±1.07	9.76±1.74
高剂量组(n=28)	3.44±1.05	6.65±1.37	5.83±1.16	8.18±2.20
t	2.008	2.084	2.275	3.167
P	0.049	0.041	0.026	0.002

表5 高、低剂量组治疗前后抗凝指标水平变化

组别	D-D(mg/L)		FIB(g/L)		APTT(s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低剂量组(n=40)	0.33±0.10	0.19±0.09*	3.98±1.09	3.30±0.88*	32.10±3.85	34.68±4.75*
高剂量组(n=28)	0.30±0.12	0.14±0.08*	3.89±0.95	2.79±0.97*	32.97±4.29	37.59±4.03*
t	1.085	2.409	0.362	2.215	0.858	2.722
P	0.282	0.019	0.719	0.030	0.394	0.008

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

3 讨 论

肺炎支原体肺炎是儿童肺炎常见类型,尤其好发于学龄期儿童,该病虽不是急危重症,但部分患儿随着病情的进展可发展为难治性或重症肺炎支原体肺炎。肺炎支原体感染后除诱发呼吸系统病变外,还可累及血液系统、神经系统及心血管等多个系统,累及血液系统可诱发凝血功能障碍或血栓形成等,进一步危害机体健康^[7]。

血液高凝状态与肺炎支原体肺炎的发生和疾病进展有密切关系,且肺炎支原体肺炎又可加重凝血功能障碍,血栓形成风险大大增加,而血栓形成又是导致肺炎支原体肺炎患儿死亡的主要诱因之一^[8]。截止目前,肺炎支原体肺炎加重凝血功能障碍及血栓形成的具体机制尚未完成阐明,但有研究^[9-11]指出,肺炎支原体感染机体后,在趋化因子和细胞因子的作用下激活能与体内超氧阴离子反应的NO,生成具有较高活性的自由基损伤细胞,影响血管壁,引起血管炎症,促使血管内皮细胞脱落,致使血小板聚集,最终导致血栓形成;此外,肺炎支原体感染机体后,还可以通过纤维蛋白、D-D及补体等医学介质激活全身高

凝状态,进而诱发血栓性血管阻塞。如肺炎支原体感染机体后,其在体内可模拟宿主细胞产生 $\beta 2$ -糖蛋白抗体、狼疮抗凝血抗体(lupus anticoagulant, LAC)等破坏性自身抗体而增加血栓形成风险。朱敏等^[12]研究指出,在肺炎支原体肺炎病情进展过程中,部分患者会出现凝血系统功能紊乱,而这也是导致患儿不良预后的危险因素之一。故而,对于肺炎支原体肺炎的治疗,在对症抗炎的同时,也应关注机体凝血系统功能变化情况。

低分子肝素钙是一种新型的抗凝血酶III(ATIII)依赖性抗血栓形成药,具有较强的抗因子Xa活性,对体内、外血栓及动、静脉血栓的形成均有明显抑制作用,是临床常用的抗凝药,可以较好的预防血栓形成^[13]。本研究中,与未使用低分子肝素钙的对照组比较,使用了低分子肝素钙的抗凝组患儿退热时间、咳嗽好转时间、肺啰音消失时间及住院时间均延长,随后按照低分子肝素钙使用剂量将抗凝组患儿分为高、低剂量组,结果显示,高剂量组患儿退热时间、咳嗽好转时间、肺啰音消失时间及住院时间均早于低剂量组,该结果说明抗凝药物低分子肝素钙的使用,在一定程度上可以改善肺炎支原体肺炎患儿临床症状,缩短患儿病程,

这与相关研究^[14]结果一致。D-D是交联纤维蛋白的降解产物，其水平增加，提示机体处于高凝状态，血栓形成和继发性纤溶风险增加。FIB可促进血小板凝集，增加血液黏滞性和外周阻力，进而促进血栓及红细胞黏着形成。APTT是指内源性凝血途径中的凝血因子活性，其数值可以大致反映体内自体血液凝血功能是否正常，其值偏低，说明机体处于高凝状态^[15]。本研究结果显示，治疗后，高、低剂量组患儿血浆D-D、FIB水平均下降，APTT均延长，且高剂量组上述指标变化更为明显，说明不同剂量低分子肝素钙对肺炎支原体肺炎患儿机体凝血功能指标的影响不同，高剂量的低分子肝素钙更可以改善肺炎支原体肺炎患儿血液高凝状态，减少血栓形成风险。乔喜娟^[16]研究亦发现低分子肝素钙辅助治疗可改善支原体肺炎患儿预后，但其研究中高、低剂量的治疗效果并未显示出明显差异，这或许与研究所考察的凝血功能指标不同或样本量的选择有关。另外，在治疗期间，高、低剂量组患儿均未出现出血等抗凝相关不良反应，提示低分子肝素钙在改善肺炎支原体肺炎患儿高凝状态方面具有一定的安全性，但仍应警惕出血等不良反应的发生。

综上，抗凝药物低分子肝素钙的使用，在一定程度上可以改善肺炎支原体肺炎患儿临床症状，缩短患儿病程，安全有效，且高剂量的低分子肝素钙更可以改善肺炎支原体肺炎患儿血液高凝状态，减少血栓形成风险，可用于伴有高凝状态的肺炎支原体肺炎患儿的辅助治疗。

参考文献

- [1] Xu M, Li Y, Shi Y, et al. Molecular epidemiology of mycoplasma pneumoniae pneumonia in children, Wuhan, 2020–2022 [J]. BMC Microbiol, 2024, 24 (1): 23–27.
- [2] 涂志蓉, 刘焱钗, 林菁, 等. C反应蛋白, D-二聚体联合CT表现预测小儿重症支原体肺炎的价值 [J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2022, 45 (1): 71–74.
- [3] Li M, Wei X, Zhang SS, et al. Recognition of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia among Mycoplasma pneumoniae pneumonia in hospitalized children: development and validation of a predictive nomogram model [J]. BMC Pulm Med, 2023, 23 (1): 383–386.
- [4] 余刚, 崇蕾, 苏苗赏, 等. 儿童肺炎支原体肺炎50例临床特征与高凝状态研究 [J]. 医学研究杂志, 2019, 48 (2): 114–116.
- [5] 魏妮, 程莲花. 重症肺炎支原体肺炎患儿诱导痰中IL-6及SICAM-1水平及凝血指标的检测分析 [J]. 血栓与止血学, 2022, 28 (3): 784–785.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识 (2015年版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30 (17): 1304–1308.
- [7] 李华, 张晓莉. 难治性肺炎支原体肺炎患儿临床特点及疗效分析 [J]. 血栓与止血学, 2022, 28 (2): 235–236.

- [8] 谢欣薇, 姜之炎. 基于Ordinal Logistic回归探讨儿童肺炎支原体肺炎的预后影响因素 [J]. 上海中医药杂志, 2022, 17 (3): 17–21.
- [9] 官芳芳. 血清中D-dimer水平在重症肺炎支原体肺炎中的临床意义 [D]. 十堰: 湖北医药学院, 2022.
- [10] 徐露丹, 马莲美. 肺炎支原体肺炎导致机体高凝状态机制的研究进展 [J]. 当代医药论丛, 2023, 21 (4): 42–45.
- [11] 王颖, 刘煜, 王娅. 肺炎支原体感染儿童血清肺炎支原体IgG、IgM抗体、CRP及D-D水平及临床意义分析 [J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31 (3): 40–42.
- [12] 朱敏, 潘莉, 钱文秀, 等. 儿童重症肺炎支原体肺炎凝血功能与内皮细胞功能变化分析 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 24 (10): 1828–1833.
- [13] 杨振, 许文静, 方虹. 乙酰半胱氨酸结合低分子肝素对特发性间质性肺炎患者肺功能动脉血气水平及肺部纤维化的影响 [J]. 山西医药杂志, 2022, 51 (2): 200–203.
- [14] 谭珊珊, 曹玲. 低分子肝素辅助治疗D-二聚体升高的肺炎支原体肺炎患儿疗效 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33 (16): 1242–1245.
- [15] 李永涛, 张钜, 王孟珠, 等. 凝血功能在儿童肺炎支原体肺炎中的变化及临床价值 [J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34 (9): 57–61.
- [16] 乔喜娟. D-二聚体升高小儿支原体肺炎的临床特点及不同剂量低分子肝素钙辅助治疗的疗效研究 [J]. 黑龙江医学, 2022, 44 (9): 1184–1188.

(收稿日期: 2024-05-20)

(校对编辑: 韩敏求)