

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.16.016

阿替普酶联合利伐沙班治疗急性肺栓塞临床研究*

姬峰¹, 金华^{2△}, 傅金凤¹, 孔兵¹, 吴志燕³

(1. 山东省妇幼保健院, 山东 济南 250014; 2. 山东省济南市妇幼保健院, 山东 济南 250001;
3. 山东省青州市人民医院, 山东 潍坊 262500)

摘要:目的 探讨阿替普酶联合利伐沙班治疗急性肺栓塞的临床疗效及对患者肺通气功能、凝血功能的影响。方法 选取山东省妇幼保健院2015年1月至2017年12月收治的急性肺栓塞患者98例,按随机数字表法分为对照组(口服利伐沙班片治疗)和观察组(口服利伐沙班片联合注射用阿替普酶微量泵入治疗),各49例,均持续治疗4个月。结果 观察组总有效率为93.88%,显著高于对照组的75.51% ($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后的血氧饱和度(SpO_2)、静息每分钟通气量(VE)、潮气量(VT)、纤维蛋白原(FIB)水平均显著升高,凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)均显著延长,呼气末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)及D-二聚体(D-D)水平均显著降低 ($P < 0.05$),且观察组上述指标改善程度均显著优于对照组 ($P < 0.05$);观察组与对照组的不良反应发生率相当(6.12% vs 8.16%, $P > 0.05$)。结论 注射用阿替普酶联合利伐沙班治疗急性肺栓塞,有利于改善肺通气功能及凝血功能,且不增加不良反应。

关键词:急性肺栓塞;利伐沙班;阿替普酶;重组组织型纤溶酶原激活剂;肺通气功能;凝血功能;临床疗效

中图分类号:R969.4;R974

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)16-0051-03

Clinical Study on Alteplase Combined with Rivaroxaban in the Treatment of Acute Pulmonary Embolism

Ji Feng¹, Jin Hua², Fu Jinfeng¹, Kong Bing¹, Wu Zhiyan³

(1. Shandong Maternal and Child Health Hospital, Jinan, Shandong, China 250014; 2. Jinan Maternal and Child Health Hospital, Jinan, Shandong, China 250001; 3. Qingzhou People's Hospital, Weifang, Shandong, China 262500)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of alteplase combined with rivaroxaban in the treatment of acute pulmonary embolism and its effect on pulmonary ventilation function and coagulation function. **Methods** Totally 98 patients with acute pulmonary embolism admitted to Shandong Maternal and Child Health Hospital from January 2015 to December 2017 were selected and divided into the control group (the patients took Rivaroxaban Tablets orally) and the observation group (the patients took Rivaroxaban Tablets orally and received Alteplase for Injection by micro-pump) according to the random number table method, 49 cases in each group. All patients were treated for 4 months. **Results** The total effective rate of the observation group was 93.88%, which was significantly higher than 75.51% of the control group ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the levels of pulse oxygen saturation (SpO_2), minute ventilation at rest (VE), tidal volume (VT) and fibrinogen (FIB) were significantly increased, the prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) were significantly prolonged, the levels of end-tidal carbon dioxide partial pressure ($P_{ET}CO_2$) and D-D were significantly decreased in the two groups after treatment ($P < 0.05$), and the improvement of above indexes in the observation group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (6.12% vs. 8.16%, $P > 0.05$). **Conclusion** Alteplase for Injection combined with rivaroxaban in the treatment of acute pulmonary embolism can improve the pulmonary ventilation function and coagulation function without increasing adverse reactions.

Key words: acute pulmonary embolism; rivaroxaban; alteplase; recombinant tissue plasminogen activator; pulmonary ventilation function; coagulation function; clinical efficacy

急性肺栓塞是长期卧床不动、下肢静脉血栓形成或手术创伤等造成静脉或右心血栓栓子脱落,堵塞肺动脉主干及其分支血管而引发的临床综合征,主要症状为咳嗽、剧烈胸痛、呼吸困难等^[1]。该病发病率、病死率均较高,早期诊断与治疗对改善其预后有重要作用。急性肺栓塞的发病机制与血管内皮功能受损及血液高凝状态有关^[2]。目前,临床主张其治疗以抗凝及溶栓为主。利伐

沙班可抑制血栓形成,目前已广泛用于急性冠脉综合征的二级预防、髋关节或膝关节术后静脉血栓预防、心房纤颤患者脑卒中的预防等,但单用疗效欠佳。重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)为糖蛋白,可促进血栓溶解,多用于急性心肌梗死、急性缺血性脑卒中、急性大面积肺栓塞的治疗^[3]。本研究中观察了阿替普酶联合利伐沙班治疗急性肺栓塞的临床疗效,现报道如下。

*基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目[2014WS0501]。

第一作者:姬峰,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为重症医学,(电子信箱)jj965384@126.com。

△通信作者:金华,女,博士研究生,副主任医师,研究方向为胎儿医学与基因检测,(电子信箱)tonyshirly@163.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:符合《急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)》^[4]中相关标准,胸部X线摄片显示肺血管纹理区域性变细,有尖端指向肺门的楔形阴影;心电图显示ST段异常;动脉血气分析结果显示肺泡-动脉血压分压差增大;出现胸痛、心悸、气促、咳血、呼吸困难等症状,且伴有发热、心动过速、血压下降、呼吸急促等表现。

纳入标准:经肺动脉CT血管造影检查确诊;符合抗凝、溶栓治疗适应证;入选前均未接受过抗凝、抗血小板治疗。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:伴有其他肺部疾病及血液系统异常;严重肝、肾功能不全;较难控制的高血压;精神疾病;妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组:选取山东省妇幼保健院2015年1月至2017年12月收治的急性肺栓塞患者98例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各49例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 49$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	发病至入院时 间($\bar{X} \pm s$,h)	合并的基础疾病(例)			
				高血压	高脂血症	糖尿病	其他
对照组	28/21	56.28 ± 3.31	6.54 ± 0.38	21	18	5	5
观察组	29/20	56.24 ± 3.29	6.58 ± 0.41	19	20	7	3
χ^2/t 值	0.085	0.050	0.417		0.462		
P 值	0.769	0.960	0.677		0.573		

1.2 方法

两组患者均给予止痛、吸氧、抗感染、卧床休息等常规对症支持治疗,并口服利伐沙班片(德国Bayer AG公司,进口药品注册证号H20140132,规格为每片10 mg),每次10 mg,每天1次,持续4个月;观察组患者加用注射用阿替普酶(德国Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG公司,进口药品注册证号S20110051,规格为每支20 mg)溶栓治疗,单独开辟静脉通路后,微量泵以

18 mg/h的速率泵入1 h,观察无明显不良反应后,再以相同剂量微量泵入1 h。

1.3 观察指标与疗效判定标准

肺通气功能:采用德国耶格Master Screen Pneumo肺功能检测仪检测患者血氧饱和度(SpO_2)、呼气末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)、静息每分钟通气量(VE)及潮气量(VT)的变化。

凝血功能:抽取患者空腹静脉血各2~3 mL,采用CA-7000型自动凝血分析仪(日本Sysmex公司),以酶联免疫吸附法检测血清D-二聚体(D-D)含量,以凝固法检测纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)及活化部分凝血活酶时间(APTT),试剂盒均由北京奥维亚生物技术有限公司提供,严格按说明书操作。

疗效判定^[4]:显效,胸痛、咳血、呼吸困难等症状消失,影像学检查栓塞征象消失;有效,上述症状有所缓解,栓塞征象有所改善;无效,症状及影像学检查结果无明显改变。总有效 = 显效 + 有效。

不良反应:观察患者皮下出血、牙龈出血、消化道出血、血尿等不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。观察组出现皮下出血1例,牙龈出血2例,不良反应发生率为6.12%;对照组出现皮下出血2例,牙龈出血、消化道出血各1例,不良反应发生率为8.16%;两组不良反应发生率相当($\chi^2 = 0.154$, $P = 0.695 > 0.05$)。

3 讨论

急性肺栓塞发生的诱因较多,如长期卧床不动、血栓性静脉炎、手术、心脏病等,抗凝、溶栓是临床常用治疗方法。

利伐沙班可通过内源性和外源性途径选择性抑制Xa因子活性,减少凝血酶生成,从而发挥抗凝作用^[5]。汤丽萍等^[6]的研究显示,对于急性非大面积栓塞且循环

表2 两组患者 SpO_2 、 $P_{ET}CO_2$ 、VE及VT水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 49$)

组别	SpO_2 (%)		$P_{ET}CO_2$ (kPa)		VE(L/min)		VT(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	81.28 ± 9.76	90.32 ± 12.46*	6.84 ± 1.02	5.76 ± 0.75*	5.12 ± 0.32	6.22 ± 0.48*	342.18 ± 56.17	405.26 ± 72.19*
观察组	81.31 ± 9.79	97.51 ± 14.92*	6.81 ± 0.98	4.39 ± 0.42*	5.15 ± 0.36	7.39 ± 0.69*	343.22 ± 56.25	496.52 ± 92.81*
t 值	0.015	2.589	0.148	11.156	0.436	9.744	0.092	5.433
P 值	0.988	0.011	0.883	0.000	0.664	0.000	0.927	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表3同。

表3 两组患者D-D、FIB、PT、APTT水平比较($\bar{X} \pm s, n=49$)

组别	D-D(mg/L)		FIB(g/L)		PT(s)		APTT(s)	
	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	2.78 ± 0.93	2.11 ± 0.68*	5.29 ± 1.42	7.02 ± 1.64*	9.12 ± 1.24	12.82 ± 1.74*	31.05 ± 3.23	38.69 ± 3.72*
观察组	2.72 ± 0.88	1.53 ± 0.39*	5.23 ± 1.37	9.15 ± 2.06*	9.15 ± 1.26	16.83 ± 2.29*	31.12 ± 3.27	48.32 ± 4.39*
t值	0.328	5.179	0.213	5.663	0.119	9.760	0.107	11.715
P值	0.744	0.000	0.832	0.000	0.906	0.000	0.915	0.000

表4 两组患者临床疗效比较[例(%), n=49]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	16(32.65)	21(42.86)	12(24.49)	37(75.51)
观察组	32(65.31)	14(28.57)	3(6.12)	46(93.88)*

注:与对照组比较, $\chi^2=6.376, *P=0.012 < 0.05$ 。

较稳定的急性肺栓塞,给予利伐沙班抗凝的疗效较好(总有效率达80%)。该药起效快、生物利用度高、半衰期短,且不需要根据患者年龄、性别、体质量及肾功能状态调整剂量,出血风险较低。但该药对病情加重者疗效欠佳,应用较局限。

rt-PA是近年临床使用的新型溶栓药物,其选择性地与血栓表面纤维蛋白结合,激活纤溶酶原,促使其转化为纤溶酶,从而促进血栓溶解。与其他溶栓药相比,rt-PA对整个凝血系统成分的系统性作用轻微,安全性较好^[7]。有研究表明,血流淤滞、血液高凝及静脉内皮损伤等综合因素作用可导致血栓形成,血栓脱落后堵塞肺动脉可引起急性肺栓塞^[8-9]。在血液高凝状态下,D-D作为交联纤维蛋白的降解产物,能增强纤维蛋白原溶解,降低FIB水平,同时大量血小板聚集,使外源性凝血因子的APTT及内源性凝血因子的PT明显缩短^[10-11]。本研究结果显示,两组治疗后D-D水平均明显降低,FIB水平均明显升高,PT及APTT均明显延长,且观察组均优于对照组,观察组总有效率也明显高于对照组,这与王光权等^[5]报道的结果相似。可见,rt-PA联合利伐沙班疗效良好,有利于改善凝血功能。

急性肺栓塞患者肺动脉循环改变,导致机体动脉血气指标出现异常改变,进而影响肺通气功能^[12]。本研究结果也显示,两组治疗后SpO₂、VE、VT水平均较治疗前明显升高,且观察组高于对照组;P_{ET}CO₂水平明显降低,且观察组低于对照组。可见,rt-PA联合利伐沙班可改善肺通气功能,原因在于两药联用能加快血栓溶解,改善凝血功能及促进肺动脉循环,使机体动脉血各指标恢复正常。两组不良反应发生率相当,且均较低,与卢蓉等^[13]报道结果相似,说明联合用药案较安全,但需注意,溶栓治疗过程中应严格控制“时间窗”,其适用于发病2周内的急性肺栓塞,且需排除溶栓禁忌证。

综上所述,阿替普酶联合利伐沙班治疗急性肺栓塞,有利于改善肺通气及凝血功能,且不增加不良反应。

参考文献:

- [1] REIS SP, ZHAO K, AHMAD N, et al. Acute pulmonary embolism: endovascular therapy[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2018, 8(3): 244-252.
- [2] 杜敬晓, 张温温, 李军民, 等. 急性肺栓塞患者远期预后随访调查及危险因素分析[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(8): 77-78.
- [3] 张仲道. 尿激酶与重组组织型纤溶酶原激活剂用于急性肺栓塞溶栓的价值比较[J]. 中国药业, 2015, 24(4): 37-39.
- [4] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(3): 197-211.
- [5] 王光权, 李翠. 利伐沙班用于肺栓塞抗凝治疗的临床疗效及其对血管内皮功能的影响[J]. 安徽医药, 2017, 21(2): 349-352.
- [6] 汤丽萍, 赵卫国. 利伐沙班治疗急性肺栓塞疗效分析[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(10): 1780-1782.
- [7] 徐昆, 丁宇, 司全金. 利伐沙班对高龄老年急性静脉血栓治疗的有效性和安全性研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(10): 729-733.
- [8] 傅懋林, 肖雪玲, 戴为正, 等. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗心源性脑栓塞疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(7): 772-774.
- [9] 许坤, 赵弘卿, 冯金萍, 等. 低分子肝素钙和利伐沙班联合阿托伐他汀对急性肺栓塞患者相关指标的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(21): 2940-2943.
- [10] 王开蓉, 向蓉. 血浆纤维蛋白原及D-二聚体监测在依达拉奉治疗进展性脑卒中的应用价值[J]. 中国药业, 2017, 26(15): 46-48.
- [11] 张莹, 冯伟, 燕存子, 等. 肺栓塞大鼠血管活性物质改变及抗凝药物对其影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2015, 31(2): 178-181.
- [12] 周沁, 吴艳, 蒋鑫, 等. 利伐沙班治疗静脉血栓栓塞症的初步临床观察[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(9): 782-784.
- [13] 卢蓉, 刘娟, 席聪. 利伐沙班在脑栓塞患者抗凝治疗中的有效性及安全性分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(9): 101-104.

(收稿日期: 2018-11-05)