

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.04.023

银杏达莫联合阿替普酶治疗急性高危肺栓塞临床评价*

刘 晓, 白 亮, 陈 莹

(辽宁省铁岭市中心医院, 辽宁 铁岭 112000)

摘要:目的 探讨银杏达莫联合阿替普酶治疗急性高危肺栓塞的疗效及对患者纤溶功能和血小板功能的影响。方法 选取医院2016年4月至2018年11月收治的急性高危肺栓塞患者103例,按随机数字表法分为对照组(51例)和研究组(52例)。两组患者入院后均予低分子肝素抗凝、呼吸支持、直接再灌注等常规治疗,并予注射用阿替普酶,研究组患者加用银杏达莫注射液。两组疗程均为14 d。结果 研究组总有效率为78.85%,明显高于对照组的60.78% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原降解产物(FDP)、平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)均较治疗前明显降低,且研究组明显低于对照组 ($P < 0.05$);对照组与研究组不良反应发生率相当(13.73%比19.23%, $P > 0.05$)。结论 银杏达莫联合阿替普酶治疗急性高危肺栓塞疗效确切,可有效改善患者的纤溶功能及血小板功能。

关键词:银杏达莫;阿替普酶;急性高危肺栓塞;疗效;纤溶功能;血小板功能

中图分类号:R969.4;R974

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)04-0069-71

Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection Combined with Alteplase for Acute High-Risk Pulmonary Embolism

LIU Xiao, BAI Liang, CHEN Ying

(Tieling Central Hospital, Tieling, Liaoning, China 112000)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of ginkgo leaf extract and dipyridamole injection combined with alteplase in the treatment of acute high-risk pulmonary embolism and its effect on fibrinolysis and platelet function. **Methods** A total of 103 patients with acute high-risk pulmonary embolism in the hospital from April 2016 to November 2018 were selected and divided into the control group ($n=51$) and the study group ($n=52$) according to the random number table method. After admission, patients in both groups were treated with low molecular weight heparin, anticoagulation, respiratory support, and direct reperfusion. The control group was given alteplase, and the study group was treated with ginkgo leaf extract and dipyridamole injection on the basis of the control group. Both groups were treated for 14 d. **Results** The total effective rate of the study group was 78.85%, which was significantly higher than 60.78% of the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the D-dimer (D-D), fibrinogen degradation product (FDP), mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) in both groups significantly decreased, and the levels in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (13.73% vs. 19.23%, $P > 0.05$). **Conclusion** Ginkgo leaf extract and dipyridamole injection combined with alteplase is effective in the treatment of acute high-risk pulmonary embolism. It can effectively improve the fibrinolytic function and platelet function of the patients.

Key words: ginkgo leaf extract and dipyridamole injection; alteplase; acute high-risk pulmonary embolism; efficacy; fibrinolytic function; platelet function

急性肺栓塞是指由于外源性或内源性的栓子堵塞肺动脉主干或分支,从而引起肺循环障碍的一类综合征^[1-3]。该病发病急骤,病情进展迅速,病死率极高,33%的患者在发病1 h后死亡,预后极差^[4]。目前临床主要根据病情危险程度进行治疗,而急性高危肺栓塞应及时进行溶栓治疗。阿替普酶是临床常用溶栓药物^[5],单纯溶栓治疗效果欠佳^[5-7]。抗凝辅助治疗是有效治疗急性肺栓塞的基本措施,抗凝药物银杏达莫具有扩张血管、抑制血小板聚集、抗血栓形成等功效。本研究探讨了银杏达莫联合阿替普酶治疗急性高危肺栓塞的疗效及对患者纤溶功能和血小板功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)》^[8]中急性高危肺栓塞诊断标准,临床表现为呼吸困难、胸痛、咳血等,经CT等影像学检查确诊;无抗凝、溶栓治疗禁忌证;入组前未接受过相关治疗;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者家属签署知情同意书。

排除标准:未能完成本次治疗;妊娠期或哺乳期;对本研究拟用药物存在禁忌证;新发脓毒血症、血容量下降或心律失常;恶性肿瘤、急慢性疾病;近期手术、外伤及活动性溃疡。

*基金项目:辽宁省科学技术计划项目[2016020231]。

第一作者:刘晓,男,大学本科,主治医师,研究方向为急危重症学,(电子信箱)cckv78889@126.com。

病例选择与分组:选取医院2016年4月至2018年11月收治的急性高危肺栓塞患者103例,按随机数字表法分为对照组(51例)和研究组(52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

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	发病至就诊时间 ($\bar{X} \pm s$,d)
对照组($n=51$)	27/24	42.48 $\pm$ 2.89	23.27 $\pm$ 1.30	4.29 $\pm$ 0.61
研究组($n=52$)	29/23	41.92 $\pm$ 3.38	23.34 $\pm$ 1.95	4.37 $\pm$ 0.74
χ^2/t 值	0.083	0.903	0.214	0.598
P 值	0.773	0.369	0.831	0.551

1.2 方法

两组患者入院后持续给予低分子肝素抗凝、呼吸支持、直接再灌注等常规治疗,并将注射用阿替普酶(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,进口药品注册证号S20160055,规格为每支50 mg)50 mg溶于50 mL 0.9%氯化钠注射液中泵注(25 mL/h),2 h内完成。研究组患者加用银杏达莫注射液(通化谷红制药有限公司,国药准字H22026140,规格为每支5 mL)20 mL溶于500 mL 0.9%氯化钠注射液,静脉滴注,每日2次。两组均连续治疗14 d。

1.3 观察指标及疗效判定标准

分别于治疗前后清晨抽取患者空腹静脉血各6 mL,均分为A管和B管。A管3 200 r/min离心12 min,分离血清,存于-40℃低温冰箱;采用酶联免疫吸附试验法检测D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原降解产物(FDP)水平,试剂盒均购自南京金益柏生物科技有限公司,严格按试剂盒说明书操作。B管采用Beckman Coulter LH750型全自动血细胞分析仪检测血小板参数,包括平均血小板体积(MPV)和血小板分布宽度(PDW)。

疗效判定^[9]:治愈,临床症状(如胸痛、咯血、呼吸困难)、胸部X线摄片异常改变、异常体征(如肺部栓塞区胸腔积液、干湿罗音)等消失,急性右心衰竭纠正;好转,临床症状、胸部X线摄片异常改变、异常体征等有所缓解,心功能有所改善;无效,未达以上标准。总有效=治愈+好转。

安全性:观察患者不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料 $\bar{X} \pm s$ 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5。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	治愈	好转	无效	总有效
对照组($n=51$)	10(19.61)	21(41.18)	20(39.22)	31(60.78)
研究组($n=52$)	15(28.85)	26(50.00)	11(21.15)	41(78.85)*

注:与对照组比较, $\chi^2=3.992$,* $P=0.046 < 0.05$ 。

表3 两组患者纤溶功能比较($\bar{X} \pm s$)

组别	D-D(mg/L)		FDP(μ g/mL)	
	治疗前	治疗14 d后	治疗前	治疗14 d后
对照组($n=51$)	9.29 $\pm$ 2.61	3.68 $\pm$ 0.32*	24.29 $\pm$ 4.61	12.68 $\pm$ 1.32*
研究组($n=52$)	9.34 $\pm$ 2.75	1.19 $\pm$ 0.23*	23.84 $\pm$ 5.75	7.10 $\pm$ 1.93*
t 值	0.095	45.413	0.438	17.094
P 值	0.925	0.000	0.663	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4同。

表4 两组患者血小板功能比较($\bar{X} \pm s$)

组别	MPV(fL)		PDW(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=51$)	14.76 $\pm$ 1.93	11.85 $\pm$ 1.54*	18.26 $\pm$ 2.15	15.85 $\pm$ 2.21*
研究组($n=52$)	14.69 $\pm$ 1.63	8.96 $\pm$ 0.98*	18.23 $\pm$ 2.36	12.59 $\pm$ 2.68*
t 值	0.199	11.385	0.067	6.728
P 值	0.843	0.000	0.946	0.000

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	牙龈出血	恶心	穿刺点出血	头晕	合计
对照组($n=51$)	1(1.96)	2(3.92)	3(5.88)	1(1.96)	7(13.73)
研究组($n=52$)	2(3.85)	3(5.77)	4(7.69)	1(1.92)	10(19.23)*

注:与对照组比较, $\chi^2=0.566$,* $P=0.452 > 0.05$ 。

3 讨论

急性高危肺栓塞在临床常误诊、漏诊,故传统看法认为该病在我国并不常见,这一观点在不同程度上影响了对该病的防治^[10]。研究显示,肺栓塞的发病率不低且呈逐年递增趋势,急性高危肺栓塞可引起肺动脉管腔堵塞,引起肺循环压力升高,每搏心输出量逐渐减少,继而出现急性右心衰竭综合征,最终导致死亡^[11-12]。现临床治疗仍以药物为主,阿替普酶属第2代溶栓药物,具有高度的血栓蛋白亲和力及溶解效果,无抗原性,可重复使用,目前已被广泛应用于肺栓塞、急性脑梗死等疾病的治疗^[13]。贾世杰等^[14]的研究显示,急性脑梗死患者经阿替普酶治疗后,虽可加快血流速率,但不可避免地会对机体造成缺血再灌注损伤。银杏达莫注射液的主要成分为银杏黄酮苷、白果内酯、银杏苦内酯、双噻达莫等,现代药理研究证实,其具有改善机体缺血再灌注损伤、改善血液流变学、抑制血小板聚集的作用,具有较强的抗氧化、清除自由基功能^[15]。

本研究结果显示,研究组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$),可见银杏达莫联合阿替普酶治疗急性高危肺栓塞疗效确切。阿替普酶是由糖蛋白组成的溶栓药

物,其优点在于只结合血栓中的纤维蛋白,较少激活血液循环中其他系统纤溶酶原,作用机制为结合纤维蛋白将酶原转变为酶,并加强酶在整个血管中的作用,疏通血管^[16]。银杏达莫注射液成分中的银杏黄酮苷与银杏苦内酯联合作用,可有效清除体内氧自由基;同时,白果内酯、银杏苦内酯联用可有效改善血液流变学,降低血液黏度;银杏苦内酯还可特异性结合血小板活化因子,双嘧达莫则可抑制二磷酸腺苷、胶原和血栓素 A₂ 等激活,双重阻断血小板聚集^[17-18]。上述 2 种药物从不同作用机制发挥抑制血小板聚集、抗血栓形成的作用,从而提高治疗效果。

D-D 水平升高表明机体纤溶系统功能亢进,更易形成血栓。FDP 是纤溶系统作用产生的结果,可反映原发性和继发性纤溶,其水平提高可提示机体微血栓形成。MPV 是临床用于反映血小板功能、大小及活力的指标,参与多种炎症疾病及促血栓事件。PDW 水平升高可表明机体血小板体积大小不均,常见于血栓类疾病。本研究结果显示,加用银杏达莫治疗可更好地改善机体纤溶功能及血小板功能,血小板聚集是机体缺血再灌注损伤的表现,而机体缺血再灌注损伤可进一步加重急性高危肺栓塞病情,银杏达莫注射液的有效成分白果内酯可发挥对机体缺血再灌注损伤的保护作用,实现微循环再灌注^[19-20]。王静等^[21]的动物试验亦证实,银杏达莫注射液可抑制静脉血栓的形成,可能与其成分银杏苦内酯能增强纤溶作用有关。此外,两组治疗期间的不良反应发生率相当。

综上所述,银杏达莫联合阿替普酶治疗急性高危肺栓塞疗效显著,可有效改善患者纤溶功能及血小板功能。

参考文献:

- [1] CHANNICK CL, CHANNICK RN. Use of Endobronchial Ultrasound for Bedside Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism in a Critically Ill Patient[J]. Chest, 2019, 155(3): 651-652.
- [2] 吴霞, 崔文宁, 王淑梅, 等. 利伐沙班对急性肺栓塞患者 D-二聚体水平及生存质量的影响[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(2): 230-233.
- [3] PANJWANI A, ZAID T, ALAWI S, et al. Pleural effusion in acute pulmonary embolism in Bahrain: Radiological and pleural fluid characteristics[J]. Lung India, 2019, 36(2): 112-117.
- [4] 张娟娟, 李钰, 王翠红, 等. 阿替普酶注射剂治疗老年急性肺栓塞溶栓的安全性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(24): 2225-2227.
- [5] 王蕾, 姜帅, 何柳, 等. 急性缺血性脑卒中超早期阿替普酶静脉溶栓 155 例临床研究[J]. 中国药业, 2017, 26(21): 35-38.
- [6] 陶俊, 刘澄英. 低分子肝素钙联合阿替普酶对老年次大面积急性肺栓塞的疗效及安全性研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(8): 967-970.
- [7] 陈振华, 丘新才, 林淑芳, 等. 阿替普酶联合华法林治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺栓塞的效果观察[J]. 山东医药, 2016, 56(28): 93-95.
- [8] 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.
- [9] 杨志燕, 黄天宝. 急性肺栓塞急诊及时诊断和治疗对患者疗效及预后的影响[J]. 中国急救医学, 2015, 35(z2): 124-125.
- [10] 徐慧, 李媛媛, 毛毅敏, 等. N-末端脑钠肽前体联合超声心动图对急性肺栓塞患者预后的评估[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(25): 115-118.
- [11] ALDURAIBI A, FATHALA A. Normal ventilation/perfusion lung scan in patients with extensive chronic thromboembolism/pulmonary hypertension: A case report[J]. Radiol Case Rep, 2019, 14(4): 510-513.
- [12] 何斌, 邵斌霞, 陈旭峰, 等. 尿激酶溶栓治疗对急性肺栓塞患者呼吸功能的影响[J]. 中国急救医学, 2017, 37(3): 216-220.
- [13] MANÇANO AD, RODRIGUES RS, BARRETO MM, et al. Incidence and morphological characteristics of the reversed halo sign in patients with acute pulmonary embolism and pulmonary infarction undergoing computed tomography angiography of the pulmonary arteries[J]. J Bras Pneumol, 2019, 45(1): e20170438.
- [14] 贾世杰, 王辉, 张新广, 等. 血府逐瘀汤联合阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者神经功能及血清炎症因子水平的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 7(30): 52-53.
- [15] 宾驰. 银杏达莫注射液的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国药业, 2010, 19(14): 88-90.
- [16] HART JA, BADIEI A, LEE YCG. Successful management of pleural infection with very low dose intrapleural tissue plasminogen activator/deoxyribonuclease regime[J]. Respirol Case Rep, 2019, 7(3): e00408.
- [17] 李淦峰, 李志海. 巴曲酶联合银杏达莫注射液治疗突发性耳聋的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(8): 675-677.
- [18] 曹发文. 银杏达莫注射液联合依达拉奉治疗急性脑出血的临床效果分析[J]. 中国急救医学, 2017, 37(z1): 13.
- [19] 王静, 姜玉新, 崔凤娟, 等. 银杏达莫注射液抑制大鼠离体心脏缺血/再灌注损伤的机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(9): 1573-1578.
- [20] 魏国政. 银杏达莫注射液治疗急性冠脉综合征合并高脂血症的临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(4): 386-389.
- [21] 王静, 姜玉新, 崔凤娟, 等. 银杏达莫注射液抑制大鼠离体心脏缺血/再灌注损伤的机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(9): 1573-1578.

(收稿日期: 2019-06-25)