

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.20.026

达比加群酯联合替格瑞洛治疗急性脑梗死并深静脉血栓临床观察*

丁庆刚, 周铁仁, 王维佳, 李建军

(河北省霸州市第二医院, 河北 廊坊 065701)

摘要:目的 探讨达比加群酯联合替格瑞洛治疗急性脑梗死并深静脉血栓(DVT)的临床疗效。方法 选取医院2017年4月至2019年4月收治的急性脑梗死并DVT患者86例,随机分为观察组和对照组,各43例。两组患者均予急性脑梗死基础治疗及物理疗法,并予替格瑞洛片口服,观察组患者加服达比加群酯胶囊,均持续治疗1周。结果 观察组总有效率为90.70%,显著高于对照组的74.42% ($P < 0.05$);治疗后,观察组患者的D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(Fib)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素6(IL-6)及高切全血黏度(HBV)、中切全血黏度(MBV)、低切全血黏度(LBV)水平均显著低于对照组,活化部分凝血活酶时间(APTT)显著长于对照组 ($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(13.95%比9.30%, $\chi^2 = 0.453$, $P = 0.510 > 0.05$)。结论 达比加群酯联合替格瑞洛治疗急性脑梗死并DVT,能改善凝血功能、血液流变学及炎症因子水平。

关键词:急性脑梗死;深静脉血栓;达比加群酯;替格瑞洛;凝血功能;血液流变学;血清炎症因子;临床疗效

中图分类号:R969.4;R973+.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)20-0081-03

Dabigatran Ester Combined with Tigililo for Patients with Deep Vein Thrombosis of Acute Cerebral Infarction

DING Qinggang, ZHOU Tieren, WANG Weijia, LI Jianjun

(Bazhou Second Hospital, Langfang, Hebei, China 065701)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of dabigatran ester combined with tigililo on serum factor levels in patients with acute cerebral infarction and deep vein thrombosis(DVT). **Methods** A total of 86 patients with acute cerebral infarction and DVT of lower extremities admitted to the hospital from April 2017 to April 2019 were divided into the observation group and control group, 43 cases in each group. Both groups were treated with basic treatment and physical therapy for acute cerebral infarction, and tigililo tablets were taken orally. The observation group was treated with dabigatran etexilate capsules. The treatment was continued for 1 week in both groups. **Results** The total effective rate of the observation group was 90.70%, which was significantly higher than 74.42% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the D-dimer(D-D), fibrinogen(Fib), tumor necrosis factor- α (TNF- α), hypersensitivity C reaction Protein(hs-CRP), interleukin-6(IL-6), high-cut whole blood viscosity(HBV), mid-cut whole blood viscosity(MBV), and low-cut whole blood viscosity(LBV) levels in the observation group were significantly lower than those of the control group, and the activated partial thromboplastin time(APTT) was significantly longer than that of the control group ($P < 0.05$); the incidence of adverse reactions in the observation group and the control group was equivalent (13.95% vs. 9.30%, $\chi^2 = 0.453$, $P = 0.510 > 0.05$). **Conclusion** Dabigatran etexilate combined with tigililo in the treatment of acute cerebral infarction with DVT can improve blood coagulation function, blood rheology and inflammatory factor levels.

Key words: acute cerebral infarction; deep venous thrombosis of lower extremities; dabigatran ester; tigililo; coagulation function; hemorheology; serum inflammatory factor; clinical efficacy

急性脑梗死是现代社会中致死和致残的常见中枢神经系统血管事件^[1]。患者由于长时间卧床,活动减少导致机体血流不畅,并形成血凝块,同时伴下肢肿胀、疼痛等症状。血栓形成后会导致静脉内血液回流障碍,血栓长时间存在会导致下肢缺血坏死,严重影响患者的生命健康^[2]。目前,深静脉血栓(DVT)的治疗有药物干预、物理疗法、护理干预等手段。常规的物理按摩疗法为通过对患者肢体的按摩促进血液循环,但单纯的按摩理疗、主被动锻炼等手段对静脉血栓缓解能力不足,未能改善患者血液的高凝状态^[3]。替格瑞洛可减少血小板聚集,缓解急性脑梗死症状,但单用抗血栓效果不明显。达

比加群酯有较强的溶栓作用,可有效溶解栓塞性物质。本研究中观察了两药联用治疗急性脑梗死并DVT的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中中西医结合诊治专家共识》中相关诊断标准^[4],经头颅CT、血管造影检查确诊为急性脑梗死^[5]。经彩色多普勒超声检查确诊并伴DVT;对本研究拟用药物无过敏反应;精神状态、认知功能正常。本研究方案符合《赫尔辛基宣言》中的伦理学要求,患者或其家属签署知情同意书。

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20181469]。

第一作者:丁庆刚,男,大学本科,主治医师,研究方向为外科学,(电子信箱)x6ktfk6a@163.com。

排除标准:严重心、肝、肾功能不全;活动性出血、凝血功能障碍;长期服用抗凝药物;精神状态异常;妊娠期或哺乳期;自身免疫性疾病;恶性肿瘤。

脱落/剔除标准:中途自愿退出本研究;临床资料不全或缺失;未严格按本研究治疗方案服药。

病例选择与分组:选取医院 2017 年 4 月至 2019 年 4 月收治的急性脑梗死并 DVT 患者 86 例,随机分为观察组和对照组,各 43 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($n = 43$)

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)	发病至入院时间 ($\bar{X} \pm s$,d)	合并症(例)		
					高血压	高脂血症	高血糖
观察组	24/19	56.28±9.93	23.67±1.79	21.27±6.82	8	7	9
对照组	21/22	57.51±9.98	23.98±1.86	21.84±6.95	6	8	5
χ^2/t 值	0.419	0.573	0.787	0.384	0.926		
P 值	0.517	0.568	0.433	0.702	0.629		

1.2 方法

两组患者均予抗血小板、改善微循环、控制血压、补液及维持电解质平衡等基础治疗,定期翻身、按摩、被动或主动活动双下肢,并予替格瑞洛片(阿斯利康制药有限公司,国药准字 J20130020,规格为每片 90 mg)口服,每次 1 片,每日 2 次;观察组患者加服达比加群酯胶囊(Boehringer Ingelheim International GmbH,进口药品注册证号 J20171035,规格为每粒 110 mg)每次 1 粒,每日 2 次。两组均连续治疗 1 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采集患者治疗前后肘静脉血约 5 mL,分为 2 份,1 份加入含有肝素的抗凝管中,离心,分离得血浆;采用 PUN-2048A 型全自动血凝分析仪(北京普朗新技术有限公司)检测凝血功能指标水平,包括 D -二聚体($D-D$)、纤维蛋白原(Fib)、活化部分凝血活酶时间(APTT);采用 LBY-N6COMPACT 型全自动血液流变仪(北京普利生仪器有限公司)检测血液流变学指标水平,包括高切全血黏度(HBV)、中切全血黏度(MBV)、低切全血黏度(LBV)水平。取另一份肘静脉血,离心、分离得血清;采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清炎症因子水平,包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素 6(IL-6)。试剂盒均购于上海罗氏诊断公司,操作步骤按仪器操作规程和试剂盒说明书进行。

疗效判定^[6]:显效,下肢疼痛感、肿胀症状完全消失,血栓面积缩小不低于 80%;有效,下肢疼痛感、肿胀症状显著减轻,血栓面积缩小 30%~80%;无效,肿胀、疼痛无明显减轻,血栓面积缩小低于 30%。总有效=显效+有效。

安全性:观察治疗期间患者恶心、呕吐、腹泻、皮疹、消化道出血等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 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 6。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 43$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	22(51.16)	17(39.53)	4(9.30)	39(90.70)*
对照组	18(41.86)	14(32.56)	11(25.58)	32(74.42)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 3.957$, $*P = 0.047 < 0.05$ 。

表 3 两组患者凝血功能指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 43$)

组别	$D-D(\mu\text{g/L})$		Fib(g/L)		APTT(s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	287.13±28.92	149.14±17.83*	4.98±1.25	3.17±0.89*	24.87±2.85	30.93±1.97*
对照组	283.91±29.13	186.50±20.71*	4.81±1.31	3.84±0.95*	25.48±2.84	28.57±1.85*
t 值	0.514	8.965	0.616	3.375	0.994	5.726
P 值	0.608	0.000	0.540	0.001	0.323	0.000

注:与本组治疗前比较, $*P < 0.05$ 。表 4、表 5 同。

表 4 两组患者血液流变学指标比较($\bar{X} \pm s$,mPa·s, $n = 43$)

组别	HBV		MBV		LBV	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	4.43±1.12	2.98±0.73*	5.13±1.45	3.14±0.84*	13.09±3.03	6.15±1.42*
观察组	4.59±1.20	3.49±0.79*	5.40±1.29	4.05±1.01*	14.09±2.94	7.44±1.53*
t 值	0.639	3.109	0.912	4.542	1.553	4.052
P 值	0.524	0.003	0.364	0.000	0.124	0.000

表 5 两组患者血清炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 43$)

组别	TNF- α (ng/L)		hs-CRP(mg/L)		IL-6(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	71.52±7.03	38.62±5.83*	39.12±4.85	23.76±3.91*	65.36±6.01	48.14±4.76*
观察组	69.93±7.47	43.09±5.96*	38.34±4.91	26.91±4.05*	64.69±6.13	52.01±4.93*
t 值	1.016	3.516	0.741	3.669	0.512	3.703
P 值	0.312	0.001	0.461	0.000	0.610	0.000

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 43$]

组别	恶心呕吐	腹泻	皮疹	消化道出血	合计
观察组	2(4.65)	2(4.65)	1(2.33)	1(2.33)	6(13.95)*
对照组	1(2.33)	1(2.33)	1(2.33)	1(2.33)	4(9.30)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.453$, $*P = 0.510 > 0.05$ 。

3 讨论

急性脑梗死患者下肢活动减少后血液循环不畅,持续的血流淤滞、高凝状态诱发血栓栓塞性物质形成。下肢静脉血栓形成后,临床表现为下肢肿胀、疼痛、静脉炎等,严重时可引起下肢缺血坏死。目前,临床常用的预防