

中图分类号: R969.4; R973+2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)21-0116-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.21.026



# 低分子肝素钙序贯利伐沙班治疗急性肺栓塞临床研究\*

刘秋红<sup>1</sup>, 苏抗<sup>1</sup>, 高海燕<sup>1</sup>, 柳锋岩<sup>2</sup>

(1. 北京市顺义区医院, 北京 101300; 2. 首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015)

**摘要:**目的 探讨低分子肝素钙序贯利伐沙班治疗急性肺栓塞的临床疗效, 以及其对患者凝血功能、血细胞指标的影响。方法 选取北京市顺义区医院2020年4月至2021年6月收治的急性肺栓塞患者100例, 按随机数字表法分为观察组和对照组, 各50例。对照组患者予低分子肝素序贯华法林治疗, 观察组患者予低分子肝素钙序贯利伐沙班治疗。两组患者均连续治疗3个月。结果 观察组总有效率为96.00%, 显著高于对照组的82.00% ( $P < 0.05$ )。治疗后, 观察组患者的活化部分凝血活酶时间(APTT)和凝血酶原时间(PT)均显著长于对照组,  $D$ -二聚体( $D-D$ )和纤维蛋白原(Fib)水平均显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 观察组患者的红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)和血小板计数(PLT)水平均显著高于对照组,  $C$ 反应蛋白(CRP)水平显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 观察组患者的心率、呼吸频率均显著低于对照组, 血氧分压水平显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。观察组和对照组患者治疗期间不良反应发生率相当(10.00%比16.00%,  $P > 0.05$ )。结论 低分子肝素钙序贯利伐沙班治疗急性肺栓塞临床疗效较好, 可有效改善患者的凝血功能, 减轻炎症反应, 促进生命体征恢复平稳, 且安全性良好。

**关键词:** 低分子肝素钙; 利伐沙班; 序贯治疗; 急性肺栓塞; 凝血功能; 血细胞; 临床疗效

## Clinical Study of Low - Molecular - Weight Heparin Calcium Sequential Rivaroxaban in the Treatment of Acute Pulmonary Embolism

LIU Qiuqiang<sup>1</sup>, SU Kang<sup>1</sup>, GAO Haiyan<sup>1</sup>, LIU Fengyan<sup>2</sup>

(1. Beijing Shunyi District Hospital, Beijing, China 101300; 2. Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, China 100015)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of low - molecular - weight heparin calcium sequential rivaroxaban in the treatment of acute pulmonary embolism, and its effect on coagulation function and blood cell indexes in patients. **Methods** A total of 100 patients with acute pulmonary embolism admitted to the Beijing Shunyi District Hospital from April 2020 to June 2021 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 50 cases in each group. The patients in the control group were treated with low - molecular - weight heparin calcium sequential warfarin, while the patients in the observation group were treated with low - molecular - weight heparin calcium sequential rivaroxaban. Both groups were treated continuously for three months. **Results** The total effective rate in the observation group was 96.00%, which was significantly higher than 82.00% in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the activated partial thromboplastin time (APTT) and prothrombin time (PT) in the observation group were significantly longer than those in the control group, while the levels of  $D$ -dimer ( $D-D$ ) and fibrinogen (Fib) in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ); the levels of red blood cell (RBC), hemoglobin (Hb), and platelet count (PLT) in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the level of  $C$ -reactive protein (CRP) in the observation group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ); the heart rate and respiratory rate in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the blood oxygen partial pressure level in the observation group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was comparable to that in the control group (10.00% vs. 16.00%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Low - molecular - weight heparin calcium sequential rivaroxaban is effective and safe in the treatment of patients with acute pulmonary embolism, which can effectively improve coagulation function, reduce inflammatory reactions, and promote stable recovery of vital signs.

**Key words:** low - molecular - weight heparin; rivaroxaban; sequential treatment; acute pulmonary embolism; coagulation function; blood cells; clinical efficacy

急性肺栓塞是内源性或外源性栓子堵塞肺动脉致肺循环障碍的一种临床综合征<sup>[1]</sup>, 临床典型症状为呼吸困难、胸痛、晕厥、烦躁不安、咯血等<sup>[2]</sup>, 发病率和死亡率

均较高, 存在肺栓塞、深静脉血栓或近1个月内有手术史或制动史患者的发病率更高<sup>[3]</sup>。肺栓塞栓子主要为空气、脂肪、羊水、异物、血栓等物质经由静脉途径至右心

\* 基金项目: 北京市自然科学基金[7163142]。

第一作者: 刘秋红, 女, 大学本科, 主治医师, 主要从事呼吸科疾病诊治工作, (电子信箱)lqh222333666@163.com。

再进入肺动脉,并使其部分或完全阻塞,常引起急性呼吸和循环障碍,且血栓主要来源为下肢静脉。急性肺栓塞治疗常选择溶栓和抗凝治疗,以纠正右心功能、低氧血症不全和低血压症状,治疗无效时选择介入治疗或外科手术治疗<sup>[4]</sup>。利伐沙班为新型口服抗凝剂,低分子肝素为临床常用抗凝药物,均有抗凝作用<sup>[5]</sup>,治疗急性肺栓塞疗效均较好<sup>[6]</sup>,但这2种药物对患者凝血功能的影响争议较大,且对患者治疗后血细胞变化的相关研究较少,而血细胞指标对于肺栓塞患者预后评估有一定价值<sup>[7]</sup>。故本研究中探讨了低分子肝素钙序贯利伐沙班治疗急性肺栓塞的临床疗效,以及对患者凝血功能、血细胞指标的影响。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合急性肺栓塞临床诊断标准<sup>[8]</sup>及肺栓塞严重程度分级<sup>[9]</sup>,经肺血管CT造影确诊;近2周末接受抗凝治疗;下肢深静脉血栓。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:严重肝、肾功能异常;伴肺源性心脏病、心脏病;妊娠期;对本研究中所用药物过敏。

病例选择与分组:选取北京市顺义区医院2020年4月至2021年6月收治的急性肺栓塞患者100例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各50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( $n = 50$ )

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ( $n = 50$ )

组别	性别	年龄	发病时间	肺栓塞严重程度(例)		
	(男/女,例)	( $\bar{X} \pm s$ ,岁)	( $\bar{X} \pm s$ ,h)	轻度	中度	重度
观察组	32/18	53.48 ± 5.71	26.54 ± 7.25	8	34	8
对照组	30/20	54.05 ± 5.26	27.13 ± 7.32	6	35	9
$\chi^2/t$ 值	0.17	0.52	0.40	0.359		
$P$ 值	0.68	0.60	0.69	0.836		

### 1.2 方法

两组患者均予低盐饮食,普及肺栓塞相关知识,入院后均皮下注射低分子肝素钙注射液(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字H20060190,规格为每支1.0 mL:5 000 A XaU)86 U/kg,每12 h给药1次。在此基础上,对照组患者同时口服华法林钠片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字H31022123,规格为每片2.5 mg),每天1次,每次3.0 mg;观察组患者同时口服利伐沙班片(杭州朱养心药业有限公司,国药准字H20213384,规格为每片10 mg),每天1次,每次20 mg。治疗5 d后,监测国际标准比值(INR),INR大于2后

持续治疗2 d,然后停用低分子肝素钙,对照组仅用华法林钠片治疗,观察组患者仅用利伐沙班片治疗。两组患者均连续治疗3个月。

### 1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)抽取患者治疗前后清晨空腹静脉血各5 mL,3 mL使用L-500型医用离心机(上海利鑫离心机有限公司)离心10 min(转速为3 000 r/min)后分离血清,2 mL加入乙二胺四乙酸二钾(EDTA-2K)抗凝,采用HF-6000型全自动凝血分析仪(湖南沪康离心机有限公司)检测血清凝血功能指标,包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(Fib),试剂盒均由上海鑫乐生物科技有限公司提供。2)采用MEK-6400C型全自动血细胞分析仪(上海光电医用电子仪器有限公司)检测红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT);采用酶联免疫吸附试验测定试剂盒(上海鑫乐生物科技有限公司)检测血清C反应蛋白(CRP)水平。3)采用STAR8000E型心电图监护仪(深圳市科曼医疗设备有限公司)监测患者治疗前后的心率和呼吸频率,采用GEM4000型动脉血气分析仪(上海聚慕医疗器械有限公司)监测血氧分压。4)记录患者治疗期间不良反应发生情况,包括牙龈出血、恶心呕吐、消化道出血、皮肤黏膜出血等。

疗效判定<sup>[10]</sup>:显效,临床症状基本消失,肺动脉收缩压下降超过30 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa);有效,临床症状明显缓解,肺动脉收缩压下降10~30 mmHg;无效,临床症状与肺动脉收缩压均无明显变化。总有效 = 显效 + 有效。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0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 $\chi^2$ 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(%), $n = 50$ ]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%),  $n = 50$ ]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	34(68.00)	14(28.00)	2(4.00)	48(96.00)
对照组	24(48.00)	17(34.00)	9(18.00)	41(82.00)
$\chi^2$ 值				5.01
$P$ 值				0.03

## 3 讨论

急性肺栓塞是脱落血栓或其他物质堵塞肺动脉引起肺组织坏死而导致的相应临床症状<sup>[11]</sup>。栓子常见于

表3 两组患者凝血功能指标比较( $\bar{X} \pm s, n = 50$ )

Tab. 3 Comparison of coagulation function indexes between the two groups ( $\bar{X} \pm s, n = 50$ )

组别	APTT(s)		PT(s)		D - D(mg / L)		Fib(g / L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	18.83 ± 2.48	27.79 ± 3.23*	9.58 ± 2.53	14.17 ± 3.68*	2.62 ± 1.13	1.16 ± 0.75*	5.81 ± 1.46	3.17 ± 1.03*
对照组	19.15 ± 2.51	23.26 ± 3.15*	9.46 ± 2.62	11.79 ± 3.35*	2.56 ± 1.15	1.89 ± 0.84*	5.74 ± 1.53	4.48 ± 1.12*
t值	0.64	7.10	0.23	3.47	0.26	4.58	0.23	6.09
P值	0.52	0.00	0.82	0.00	0.79	0.00	0.82	0.00

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。表4和表5同。

Note:Compared with those before treatment,\* $P < 0.05$  (for Tab. 3 - 5).

表4 两组患者血细胞和炎症因子水平比较( $\bar{X} \pm s, n = 50$ )

Tab. 4 Comparison of blood cell and inflammatory factor levels between the two groups ( $\bar{X} \pm s, n = 50$ )

组别	RBC( $\times 10^{12}$ / L)		Hb(g / L)		PLT( $\times 10^9$ / L)		CRP(g / L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	3.37 ± 0.31	4.46 ± 0.38*	87.48 ± 9.16	122.68 ± 13.43*	90.46 ± 20.39	308.62 ± 44.54*	5.89 ± 1.53	3.37 ± 1.04*
对照组	3.43 ± 0.33	4.08 ± 0.35	88.65 ± 9.34	114.29 ± 12.84*	91.87 ± 21.68	249.75 ± 42.76*	6.13 ± 1.58	4.52 ± 1.12*
t值	0.94	5.20	0.63	3.19	0.33	6.74	0.77	5.32
P值	0.35	0.00	0.53	0.00	0.74	0.00	0.44	0.00

表5 两组患者生命体征相关指标比较( $\bar{X} \pm s, n = 50$ )

Tab. 5 Comparison of vital signs - related indexes between the two groups ( $\bar{X} \pm s, n = 50$ )

组别	心率(次 / 分)		呼吸频率(次 / 分)		血氧分压(mmHg)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	90.83 ± 6.29	73.76 ± 4.58*	28.36 ± 1.65	17.68 ± 1.26*	65.59 ± 4.25	76.71 ± 5.18*
对照组	91.57 ± 6.62	82.53 ± 4.74*	27.75 ± 1.83	20.13 ± 1.55*	64.68 ± 3.91	70.35 ± 5.73*
t值	0.57	9.41	1.75	8.67	1.11	5.82
P值	0.57	0.00	0.08	0.00	0.27	0.00

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),  $n = 50$ ]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case(%),  $n = 50$ ]

组别	牙龈出血	恶心呕吐	消化道出血	皮肤黏膜出血	合计
观察组	1(2.00)	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	5(10.00)
对照组	2(4.00)	3(6.00)	1(2.00)	2(4.00)	8(16.00)
$\chi^2$ 值	0.80				
P值	0.37				

下肢静脉曲张、盆腔静脉炎症和长期卧床不活动者,伴有恶性肿瘤或妊娠口服避孕药者也易发生肺栓塞,其中下肢深静脉血栓脱落是引起急性肺栓塞的常见原因。急性肺栓塞常表现为呼吸困难、剧烈胸痛、咳嗽咳血,听诊肺部有干湿罗音和胸膜摩擦音,部分患者可出现胸腔积液、休克等症状,故及时治疗十分重要<sup>[12]</sup>。目前,临床治疗急性肺栓塞的方式有药物保守治疗、外科手术和介入等,其中药物保守治疗中溶栓和抗凝是主要治疗方法<sup>[13]</sup>。

利伐沙班是一种剂量依赖性新型抗凝药,对凝血因子Xa具有高选择性,可直接抑制凝血因子Xa,通过

结合游离Xa因子而抑制血栓形成,主要通过抑制内源性和外源性凝血途径来抑制凝血酶生成,从而达到抗凝目的<sup>[14]</sup>;低分子肝素是临床最常用的抗凝药物,其通过抗凝血酶Ⅲ结合而抑制凝血因子Xa活性,主要对内源性凝血途径产生抑制,且对凝血因子和凝血酶活性影响均较小<sup>[15]</sup>;华法林对凝血因子合成具有抑制作用<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组( $P < 0.05$ ),表明两药联用临床疗效良好。

PT为反应机体外源性凝血功能指标,APTT对内源性凝血途径有较高敏感性;D - D为反映机体内凝血酶活性标志物,Fib为反映机体内血液黏滞性标志物<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,观察组患者治疗后,的APTT和PT水平的显著高于对照组,但D - D和Fib水平均显著低于对照组,与刘会金等<sup>[18]</sup>的研究结果一致,表明低分子肝素钙序贯利伐沙班在改善急性肺栓塞患者凝血功能方面效果更好。RBC, Hb, PLT均为血细胞指标,可反映机体内血液基本情况,判断机体出血情况及血栓性疾病;CRP是一种由肝细胞合成和分泌的急性时相蛋白,在机体内组织损伤或炎症介质刺激时其含量会快速升

高<sup>[19-20]</sup>。本研究结果显示,观察组患者治疗后的RBC, Hb, PLT水平均显著高于对照组, CRP水平显著低于对照组,表明低分子肝素钙序贯利伐沙班治疗急性肺栓塞患者的抗凝和抗炎效果更好。分析原因,利伐沙班可高度选择性抑制凝血因子Xa以抑制血栓形成,且内源性和外源性凝血途径交汇点凝血因子Xa是炎性因子激活与释放的通道,且利伐沙班无需依赖抗凝血酶抑制内源性和外源性凝血途径,故具有良好的抗凝和抗炎效果。

心率、呼吸频率、血氧分压均为反映生命体征的指标<sup>[21]</sup>。本研究结果显示,观察组患者治疗后的的心率、呼吸频率均显著低于对照组,血氧分压显著高于对照组,与胡浩原等<sup>[22]</sup>的研究结果一致,表明低分子肝素钙序贯利伐沙班治疗可促进急性肺栓塞患者生命体征恢复平稳。急性肺栓塞患者治疗期间可出现牙龈出血、恶心呕吐、消化道出血、皮肤黏膜出血等不良反应<sup>[23]</sup>。本研究中,两组患者治疗期间不良反应发生率相当,表明低分子肝素钙序贯利伐沙班治疗急性肺栓塞的安全性良好。

综上所述,低分子肝素钙序贯利伐沙班治疗急性肺栓塞临床疗效较好,可有效改善患者的凝血功能,减轻炎性反应,促进生命体征恢复平稳,且安全性良好。

#### 参考文献

- [1] ZHANG M, WANG N, ZHAI Z, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(8):4751-4763.
- [2] ZHENG B, BIAN F, LI J, et al. A potential diagnostic pitfall in ST elevation: Acute pulmonary embolism or ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2022, 27(3):e12928.
- [3] ABDELLATIF W, ESSLINGER E, KOBES K, et al. Acquisition time, radiation dose, subjective and objective image quality of dual-source CT scanners in acute pulmonary embolism: a comparative study[J]. Eur Radiol, 2020, 30(5):2712-2721.
- [4] STEWART LK, BEAM DM, CASCIANI T, et al. Effect of metabolic syndrome on mean pulmonary arterial pressures in patients with acute pulmonary embolism treated with catheter-directed thrombolysis[J]. Int J Cardiol, 2020, 302(21):138-142.
- [5] 张谨超, 崔月娥, 刘娜, 等. 利伐沙班和低分子肝素治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期的效果观察[J]. 中国医药, 2019, 14(4):62-65.
- [6] 张敏霞. 低分子肝素钙联合利伐沙班治疗老年急性肺栓塞的临床疗效[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(2):114-118.
- [7] 马亚青, 张咏梅, 毛毅敏. 全血细胞计数预测急性肺栓塞院内死亡的多因素分析[J]. 心脑血管病杂志, 2020, 39(1):23-27.
- [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] 朱王维, 朱佩云, 李旭, 等. 肺灌注缺损指数和栓塞指数及右心功能参数对肺栓塞严重程度评价的研究[J]. 中国基层医药, 2022, 29(10):1501-1505.
- [10] 彭奇彪. 低分子肝素钠序贯利伐沙班与华法林对急性肺栓塞的治疗效果及炎性因子、凝血功能指标分析[J]. 按摩与康复医学, 2022, 13(8):19-21.
- [11] DELLAS C, LOBO JL, RIVAS A, et al. Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT[J]. Int J Cardiol, 2018, 265:223-228.
- [12] JIMENEZ D, MARTIN-SABORIDO C, MURIEL A, et al. Efficacy and safety outcomes of recanalisation procedures in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and network meta-analysis[J]. Thorax, 2018, 73(5):464-471.
- [13] IACCARINO A, FRATI G, SCHIRONE L, et al. Surgical embolectomy for acute massive pulmonary embolism: state of the art[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(8):5154-5161.
- [14] 钟燕, 李小丝, 蒋娅莉, 等. 利伐沙班与其他抗栓药用于髌膝关节置换术后有效性与安全性比较系统评价[J]. 中国药业, 2021, 30(9):81-88.
- [15] 李振果. 低分子肝素在预防大隐静脉曲张术后患肢深静脉血栓形成中的作用[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(2):107-107.
- [16] 肖幸, 周仓, 高翔, 等. 41例服用华法林老年患者国际标准化比值异常变化的药物因素[J]. 医药导报, 2018, 37(1):107-109.
- [17] 梁骑, 邓健康, 郭晓兰, 等. 妊娠不同时期孕妇血浆凝血四项、FDP、D-二聚体和AT-III的变化及临床意义[J]. 中国临床研究, 2019, 32(1):75-77.
- [18] 刘会金, 时会敏. 低分子肝素钙与利伐沙班治疗急性肺栓塞的临床效果及对D-二聚体水平的影响[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2021, 42(11):833-836.
- [19] 张琳琳, 曹宇峰, 吕丽丽, 等. 健脾补肾方对再生障碍性贫血患者免疫功能、骨髓造血功能的影响[J]. 河北医药, 2020, 42(6):841-844.
- [20] 朱军. 伴发焦虑/抑郁的偏头痛患者血清C-反应蛋白的水平[J]. 中国健康心理学杂志, 2013, 21(9):1309-1310.
- [21] 孙学会. 综合护理干预在BiPAP联合NIV辅助治疗COPD合并呼吸衰竭患者中的应用[J]. 齐鲁护理杂志, 2018, 24(11):88-90.
- [22] 胡浩原, 韩飞. 利伐沙班联合低分子肝素治疗急性肺栓塞的效果及对凝血功能的影响[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2020, 6(4):335-339.
- [23] 焦建华, 李霞. 低分子肝素钙联合利伐沙班治疗急性肺栓塞的效果及对凝血功能、血管内皮功能的影响[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(6):49-54.

(收稿日期:2022-08-05;修回日期:2023-05-09)