

• 临床研究 •

阿加曲班治疗下肢深静脉血栓及其并发症肺栓塞的临床疗效观察

陈 熙, 蔡 飞, 李 沁, 胡国富, 金 毕*

华中科技大学同济医学院附属协和医院, 湖北 武汉 430022

摘 要: **目的** 比较阿加曲班和普通肝素治疗下肢深静脉血栓及其并发症肺栓塞的临床疗效和不良反应。**方法** 将200例下肢深静脉血栓形成患者随机分成治疗组(100例)和对照组(100例), 对照组患者入院后绝对卧床休息, 患肢制动、抬高, 忌按压、热敷; 使用肝素钠抗凝, 肝素钠注射液2 mL+生理盐水10 mL, 用微量泵以2 mL/h持续静脉泵入, 治疗7 d后停用普通肝素, 改为口服华法令治疗; 使用注射用纤溶酶溶栓; 合并肺栓塞者给予3 L/min吸氧及前列地尔扩张支气管。治疗组患者给予阿加曲班注射液抗凝, 开始2 d, 60 mg/d, 持续静脉泵入; 后5 d, 20 mg/d, 3 h内泵入, 2次/d。治疗7 d后改为口服华法令, 其他治疗方案同对照组患者。治疗时间为2周, 比较两组患者治疗前后症状和体征的变化, 并在治疗过程中监测凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间及血小板。**结果** 治疗2周后, 两组患者患肢疼痛、肿胀, 肺栓塞患者咳嗽、咯血、呼吸困难等症状均有好转, 治疗组患者症状改善更明显, 且患肢周径较治疗前明显减小($P<0.05$), 治疗组和对照组总有效率分别为98%、90%, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组无血小板减少症(HIT)发生, 对照组发生1例; 对照组与治疗组相比, PT及APTT波动较大, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 阿加曲班治疗下肢深静脉血栓及其并发症的肺栓塞与常规普通肝素治疗相比临床疗效及安全性均有提高, 值得临床推广。

关键词: 阿加曲班; 普通肝素; 下肢深静脉血栓形成; 肺栓塞; 血小板减少症

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2013)05-0734-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2013.05.020

Clinical observation on argatroban in treatment of lower extremity deep venous thrombosis and its complication of pulmonary embolism

CHEN Xi, CAI Fei, LI Qin, HU Guo-fu, JIN Bi

Union Hospital Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Abstract: **Objective** To compare the curative effect and adverse reaction of argatroban and heparin in lower extremity deep venous thrombosis (DVT) and its complication of pulmonary embolism. **Methods** Patients (200 cases) with lower extremity DVT were randomly divided into the treatment (100 cases) and control (100 cases) groups. The patients in the control group were kept on absolute bed rest, at the same time, the affected limbs were avoided pressing and hot compress. The heparin sodium injection was used to anticoagulate, and the patients were administered with heparin sodium injection 2 mL in 10 mL normal saline, 2 mL/h, by iv continuous pumping, for 7 d. After 7 d, the heparin was instead by warfarin. Fibrinolytic enzyme injection was used for thrombolysis. The patients with pulmonary embolism were given 3 L/min oxygen and Alprostadil to dilate bronchus. Patients in the treatment group were administered with Argatroban Injection 60 mg/d by iv continuous pumping in first 2 d and 20 mg/d pumped in 3 h, twice daily in last 5 d. After 7 d, Argatroban Injection was instead by warfarin. Other approaches were the same as the control group. The period of the treatment was 2 weeks. Changes of symptoms and signs were compared between two groups, at the same time, PT, APTT, and platelet were also monitored. **Results** After the treatment, the limbs pain, swelling, symptoms of cough, hemoptysis, and breathing difficulties of all patients were improved. The symptoms in the treatment group were improved more obviously, and the perimeter of the suffered limb was significant decreased after the treatment ($P < 0.05$). The total efficacy rates in the treatment and control groups were 98% and 90%, respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no thrombocytopenia in the

收稿日期: 2013-05-07

作者简介: 陈 熙 (1987—), 男, 湖北武汉人, 硕士研究生。Tel: 13407190938 E-mail: chenxiempire@163.com.

*通信作者 金 毕 Tel: 18971260980 E-mail: jinbi52@163.com

treatment group, whereas one heparin induced thrombocytopenia was found in the control group. Changes of prothrombin time and activated partial prothrombin time in the control group were more obvious than those in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Argatroban has the better treatment efficacy and safety compared with traditional heparin in treatment of lower extremity DVT and its complication of pulmonary embolism, which is suitable for clinical usage.

Key words: argatroban; heparin; deep venous thrombosis; pulmonary embolism; thrombocytopenia

下肢深静脉血栓形成是外科较常见的疾病,其形成与患者血流缓慢、血液呈高凝状态、静脉管壁受损等有关^[1],多继发于外伤、手术后长期制动及妊娠等,也有部分不明原因的下肢深静脉血栓形成。若不及时治疗,可进展为深静脉血栓形成后综合征(postthrombotic syndrome, PTS),导致患肢重度肿胀、浅静脉曲张、皮肤色素沉着甚至溃疡^[2],严重影响其生活质量,也可能导致肺栓塞危及生命。目前抗凝药物的使用已被公认为是下肢深静脉血栓及肺栓塞的治疗标准,普通肝素已经被广泛的应用于这类疾病的治疗,而阿加曲班是一种新型抗凝药物,作为小分子直接凝血酶抑制剂,既可抑制全身血液高凝状态,又有抗凝、辅助溶栓的作用,也逐步用于静脉血栓栓塞症的治疗^[3-4]。华中科技大学同济医学院附属协和医院血管外科自2012年3月—2013年3月采用阿加曲班治疗下肢深静脉血栓形成及并发症肺栓塞取得了较好的疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2012年3月—2013年3月武汉协和医院血管外科收治的下肢深静脉血栓患者200例,选取标准:(1)急性起病,发病时间在2周以内;(2)B超确认一侧或双侧下肢深静脉血栓形成范围在腘静脉水平以上;(3)无明显抗凝禁忌,无近期出血性疾病病史;(4)无明显肝肾功能损害;(5)近1周来未服用抗血小板聚集类药物;(6)已确诊无肿瘤性疾病。其中男106例,女94例,年龄21~78岁,平均 (56 ± 3.15) 岁。其中1例累及至下腔静脉,76例为下肢髂静脉血栓,123例为下肢股-腘静脉血栓,双下肢均受累者13例。所有患者都有不同程度的患肢肿胀,疼痛,Homans征阳性,其中115例合并有肺栓塞。入组患者均已签署知情同意书。

1.2 药物

阿加曲班注射液由天津药物研究院药业有限责任公司生产,规格20 mL:10 mg,产品批号120307、120611、130211;注射用纤溶酶由四环药业股份有限公司生产,100 U/支,产品批号20120215、20120417、20120911、20130113;前列地尔由北京

泰德制药有限公司生产,规格2 mL:10 μ g,产品批号2034E、2053F;肝素钠注射液由常州千红生化制药有限公司生产,规格2 mL:1.25 $\times 10^4$ U,产品批号120220、120811、130115。

1.3 治疗方法

应用随机数字表将患者随机分为治疗组(100例)和观察组(100例),其中治疗组男55例,女45例,年龄25~77岁,平均 (55 ± 2.74) 岁,1例累及至下腔静脉,40例为下肢髂静脉血栓,59例为下肢股-腘静脉血栓,双下肢均受累者7例,合并肺栓塞者59例。对照组男51例,女49例,年龄21~78岁,平均 (52 ± 4.36) 岁,36例为下肢髂静脉血栓,64例为下肢股-腘静脉血栓,双下肢均受累者6例,合并肺栓塞者56例。两组患者的一般资料差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者入院后绝对卧床休息,患肢制动、抬高,忌按压、热敷患肢;使用肝素钠抗凝,肝素钠注射液2 mL+生理盐水10 mL,用微量泵以2 mL/h持续静脉泵入,治疗7 d后停用普通肝素,改为口服华法令治疗;使用注射用纤溶酶溶栓;合并肺栓塞者给予3 L/min吸氧及前列地尔扩张支气管。治疗组患者给予阿加曲班注射液抗凝,开始2 d,60 mg/d,持续静脉泵入;后5 d,20 mg/d,3 h内泵入,2次/d。治疗7 d后改为口服华法令,其他治疗方案同对照组患者。

1.4 检查内容及指标

询问患者主观感觉,治疗前、后患肢疼痛及肿胀有无好转,肺栓塞患者咳嗽、咯血、呼吸困难等症状有无好转;测量治疗前和治疗后第7天患侧与健侧周径差(以膝上20 cm,膝下15 cm两处为标准测定),对于双下肢深静脉血栓患者,记录治疗前与治疗后第7天双下肢周径差(以膝上20 cm,膝下15 cm两处为标准测定);于治疗第1、4、7天分别静脉采血检测凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和活化部分凝血活酶时间(activated partial prothrombin time, APTT)。

1.5 疗效评价标准

1.5.1 下肢深静脉血栓疗效评价^[5] 根据静脉功能

障碍评分 (venous disability score, VDS) 制定评价标准, 显效: 患肢肿胀、疼痛完全消失, 治疗后双侧肢体周径差 <1 cm; 有效: 仍有患肢肿胀、疼痛, 但较治疗前明显减轻, 治疗后双侧肢体周径差 $1\sim 2$ cm; 无效: 患肢肿胀、疼痛无明显变化, 治疗后双侧肢体周径差 >2 cm。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5.2 肺栓塞疗效评价^[6] 显效: 患者咯血, 咳嗽, 胸痛, 呼吸困难等症状基本消失, 肺动脉 CTA 提示治愈; 有效: 患者咯血, 咳嗽, 胸痛, 呼吸困难等症状明显减轻, 肺动脉 CTA 提示栓塞面积较治疗前减小; 无效: 患者咯血, 咳嗽, 胸痛, 呼吸困难等症状及肺动脉 CTA 无明显变化或加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.6 不良反应

严格密切观察患者有无皮肤黏膜、小便、口腔黏膜等出血状况, 有无肝素诱导性血小板减少症。

1.7 统计学方法

使用 SPSS 13.0 统计软件进行分析, 计量资料采用 t 检验及方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2 组患者肢体周径差变化的比较

治疗组和对照组患者治疗后双侧肢体膝上 20 cm 及膝下 15 cm 周径差均明显小于治疗前, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后双侧肢体膝上 20 cm 及膝下 15 cm 周径差两组比较没有差异, 见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后肢体周径差变化的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on perimeter of limbs before and after treatment of patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	膝上 20 cm 周径差/cm		膝下 15 cm 周径差/cm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗	100	6.64 $\pm$ 3.12	1.34 $\pm$ 0.67 [*]	4.76 $\pm$ 1.24	1.28 $\pm$ 0.64 [*]
对照	100	6.32 $\pm$ 3.06	1.47 $\pm$ 0.71 [*]	4.63 $\pm$ 1.05	1.34 $\pm$ 0.79 [*]

同组与治疗前比较: ^{*} $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment

2.2 2 组患者下肢深静脉血栓及肺栓塞疗效比较

治疗后, 治疗组患者下肢深静脉血栓显效 69 例, 有效 29 例, 无效 2 例, 总有效率为 98%, 对照组显效 58 例, 有效 32 例, 无效 10 例, 总有效率为 90%, 两组比较总有效率差异有统计学意义 ($P < 0.05$),

见表 2。

治疗组肺栓塞治疗后显效 9 例, 有效 47 例, 无效 3 例, 总有效率为 94.9%, 对照组显效 6 例, 有效 38 例, 无效 12 例, 总有效率为 78.6%, 两组比较总有效率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者下肢深静脉血栓疗效评价比较

Table 2 Comparison on curative effect of lower extremity DVT of patients between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	100	69	29	2	98 [*]
对照	100	58	32	10	90

与对照组比较: ^{*} $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs control group

表 3 2 组患者肺栓塞疗效评价比较

Table 3 Comparison on curative effect of pulmonary embolism of patients between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	59	9	47	3	94.9 [*]
对照	56	6	38	12	78.6

与对照组比较: ^{*} $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs control group

2.3 2 组患者凝血功能检测结果

治疗组患者第 1 天 PT 为 (14.66 $\pm$ 2.93) s, 对

照组患者为 (14.04 $\pm$ 2.46) s, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 第 4、7 天治疗组患者 PT 分别为

(16.80 ± 1.61) s、(16.13 ± 1.79) s, 均明显低于对照组, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组第 1、4、7 天 APPT 均低于对照组, 两组比较差异

有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组 PT、APTT 呈平稳上升变化趋势, 而对照组 PT、APTT 波动性较大。结果见表 4。

表 4 2 组患者 PT、APTT 检测结果

Table 4 Test results of PT and APTT in two groups

组别	n/例	PT/s			APTT/s		
		第 1 天	第 4 天	第 7 天	第 1 天	第 4 天	第 7 天
治疗	100	14.66 ± 2.93	$16.80 \pm 1.61^*$	$16.13 \pm 1.79^*$	$39.06 \pm 7.52^*$	$38.17 \pm 8.56^*$	$38.67 \pm 7.51^*$
对照	100	14.04 ± 2.46	19.18 ± 3.56	16.99 ± 4.23	47.77 ± 13.45	45.67 ± 13.66	51.25 ± 14.19

与对照组比较: $^*P < 0.05$

$^*P < 0.05$ vs control group

2.4 不良反应结果

对照组中 1 名女性患者在用药第 4 天时出现血小板减少, 结合国家药品不良反应监测中心的 ADR 因果关系判断标准进行评价分析, 认为该患者血小板减少应与肝素诱导性血小板减少症相关, 观察组无不良反应发生。

3 讨论

近年来, 下肢深静脉血栓的发病率逐年升高, 如不积极治疗, 其后的静脉血栓形成后综合征及肺栓塞等并发症可能严重影响患者的生活质量, 甚至危及患者生命。目前, 下肢深静脉血栓治疗有抗凝、溶栓、手术取栓、机械消融及血管腔内成形等方法。已有报道指出, 急性期手术取栓预后不佳, 因此非手术治疗方法是此病的首选^[7]。药物治疗中, 抗凝、溶栓、降纤、祛聚为主要治疗手段, 其中溶栓药物在血栓治疗中起主导作用, 抗凝疗法作为其治疗的基础, 已得到医学界广泛认可。抗凝药物主要包括肝素、低分子肝素、香豆素类药物及新型抗凝血酶药物。在急性期下肢深静脉血栓治疗中, 持续输注静脉抗凝药物, 能够迅速使全身达到低凝状态, 降低血栓再发风险, 防止血栓进一步扩大, 促进血栓的溶解及血管再通。

普通肝素作为传统静脉抗凝药物, 通过间接抑制抗凝血酶、抑制血小板的粘附聚集等相关作用达到抗凝作用, 其疗效已得到肯定。但近年来有报道指出, 肝素在血栓治疗过程中, 血栓再发机率高, 容易并发肝素诱导的血小板减少症及血栓症^[7], 给后期治疗带来风险, 也给广大医生提出难题。同时, 有学者提出“肝素抵抗”学说^[8], 这也使人们重新审视肝素的临床疗效。

近年来, 新型静脉抗凝药物的研发及临床应用,

获得了很大的成效。阿加曲班作为其中的代表, 避免了传统肝素治疗的相关风险, 为血栓治疗提供了新途径。阿加曲班是新型的直接凝血酶抑制剂, 通过抑制凝血酶催化或诱导的反应, 包括血纤维蛋白的形成, 凝血因子 V、VIII 和 XIII 的活化, 蛋白酶 C 的活化, 及血小板的聚集发挥抗凝血作用。其特点为可逆地与凝血酶活性位点结合并具有高度亲和性; 在治疗剂量下, 对血小板的功能影响小, 不发生血小板减少症; 具有良好的剂量效应关系, 临床运用安全性高; 与部分凝血酶活性的相关性好, 便于指导治疗; 无免疫原性, 与肝素抗体不产生交叉反应^[9-10]。

本次临床研究中, 2 组患者在治疗 3 d 后均感到下肢肿胀较先前明显好转; 伴发肺栓塞者, 呼吸症状得到改善。治疗组患者下肢深静脉血栓临床疗效优于对照组。不良反应发生情况, 对照组中出现 1 例血小板减少症。治疗期间, 两组均严格检测 PT 和 APTT, 对照组患者 PT 及 APTT 波动较大, 部分患者血小板较治疗前下降; 治疗组 PT 及 APTT 呈平稳上升趋势, 血小板治疗前后未发现明显异常。治疗前后两组大生化检查均无明显异常改变。

因此, 阿加曲班治疗下肢深静脉血栓与常规的普通肝素相比临床疗效及安全性均有提高。但目前仍有文献报道, 阿加曲班对高龄患者的下肢深静脉血栓有一定的局限性^[11], 因此对于新型抗凝药物的相关研究还有待进一步探讨。

参考文献

- [1] 蒋米尔, 张培华. 临床血管外科学 [M]. 第 3 版. 北京: 科学出版社, 2011: 629-649.
- [2] 黄新天. 深静脉血栓形成后综合征的研究现状 [J]. 上海医学, 2009, 32(8): 665-668.

- [3] Holbrook A, Schulman S, Witt D M, *et al.* Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 suppl): e152S-e184S.
- [4] Jack L, Cronenwett, M D. *Rutherford's Vascular Surgery* [M]. 7th ed. Philadelphia, PA, USA: Saunders Elsevier, 2010: 552.
- [5] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第2版) [J]. *中华外科杂志*, 2012, 50(7): 611-614.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会. 肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24(5): 259-264.
- [7] 陈以宽, 朱仕钦, 罗文军, 等. 手术与非手术治疗下肢深静脉血栓形成疗效对比分析 [J]. *中国实用外科杂志*, 2008, 28(2): 139-141.
- [8] Fries D. Thrombosis prophylaxis in critically ill patients [J]. *Wien Med Wochenschr*, 2011, 161(3/4): 68-72.
- [9] Fareed J, Jeske W P. Small-molecule direct antithrombins: argatroban [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2004, 17(1): 127-138.
- [10] 张子彦, 张宏卫. 阿加曲班研究进展 [J]. *国际内科学杂志*, 2007, 34(8): 483-485.
- [11] Kubiak D W, Szumita P M, Fanikos J R. Extensive prolongation of aPTT with argatroban in an elderly patient with improving renal function, normal hepatic enzymes, and metastatic lung cancer [J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(6): 1119-1123.