

阿加曲班和低分子肝素治疗下肢动脉硬化闭塞症合并血栓的疗效比较

王 鹏, 罗 婷, 杨晓东, 牛 猛*, 徐 克*

中国医科大学附属第一医院, 辽宁 沈阳 110000

摘 要: **目的** 比较阿加曲班和低分子肝素治疗下肢动脉硬化闭塞症合并血栓的临床疗效。**方法** 选取2017年1月—2017年9月在中国医科大学附属第一医院治疗的下肢动脉硬化闭塞症合并血栓患者60例,随机分为对照组(30例)和治疗组(30例)。两组患者给予基础溶栓治疗,经溶栓导管泵入注射用尿激酶,20~40万U加入到生理盐水中配成100 mL溶液,50 mL/h,2次/d。对照组患者在基础溶栓的基础上皮下注射低分子肝素钙4 100 AXaIU,2次/d;治疗组患者在基础溶栓的基础上经溶栓导管泵入阿加曲班注射液,40 mg加入到生理盐水320 mL中,20 mL/h,1次/d。两组患者均连续治疗7 d。评价两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者踝肱指数(ABI)、跛行距离和D-二聚体水平以及并发症和不良反应。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为73.33%、93.33%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者的ABI和跛行距离均显著升高,同组治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组的跛行距离显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗第7天,两组患者的D-二聚体水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗第3天,治疗组的D-二聚体水平较治疗前显著降低,且显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。对照组和治疗组的并发症发生率分别为6.67%、3.33%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组和治疗组的不良反应发生率分别为13.33%、0,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 阿加曲班联合尿激酶经导管溶栓治疗下肢动脉粥样硬化闭塞症合并血栓疗效显著,能明显改善相应症状,同时具有更好的安全性。

关键词: 阿加曲班注射液;低分子肝素钙;下肢动脉硬化闭塞症;血栓

中图分类号: R973

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)12-2489-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.12.045

Comparison on clinical efficacy between argatroban and low molecular weight heparin in treatment of lower extremity atherosclerotic occlusive disease with thrombus

WANG Peng, LUO Ting, YANG Xiao-dong, NIU Meng, XU Ke

The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China

Abstract: **Objective** To compare the clinical effect between argatroban and low molecular weight heparin in treatment of lower extremity atherosclerotic occlusive disease with thrombus. **Methods** Patients (60 cases) with lower extremity atherosclerotic occlusive disease with thrombus in The First Affiliated Hospital of China Medical University from January 2017 to September 2017 were randomly divided into control (30 cases) and treatment (30 cases) groups. Patients in two groups were pumped with Urokinase for injection by infusion catheter as basic thrombolysis, 2.0×10^4 — 4.0×10^4 units added into normal saline 100 mL, 50 mL/h, twice daily. Patients in the control group were subcutaneous injection administered with Low-molecular-weight Heparin Calcium Injection on the basis of basic thrombolysis, 4 100 AXaIU/time, twice daily. Patients in the treatment group were pumped with Argatroban Injection on the basis of basic thrombolysis, 40 mg added into normal saline 320 mL, 20 mL/h, once daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the ABI, limping distance, D-dimer level, complication, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 73.33% and 93.33%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). ABI and limping distance in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And limping distance in the treatment group was higher than that in the control group, with significant difference between two

收稿日期: 2017-10-14

作者简介: 王 鹏(1994—),男,硕士,介入放射学专业。Tel: 13342459498 E-mail: 18865383352@163.com

*通信作者 牛 猛(1986—),主治医师。Tel: 13998217255 E-mail: 13998217255@163.com

徐 克,主任医师,博士生导师。Tel: (024)83282730 E-mail: kexu@vip.sina.com

groups ($P < 0.05$). On the treatment for 7 d, D-dimer level in two groups was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). On the treatment for 3 d, D-dimer level in the treatment group was significantly decreased, and was lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The rate of adverse reactions in the control and treatment groups were 13.33% and 0, respectively, and there was significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Argatroban combined with urokinase by infusion catheter thrombolysis has good effect in treatment of lower extremity atherosclerotic occlusive disease with thrombus, and can improve corresponding symptoms with good safety.

Key words: Argatroban Injection; Low-molecular-weight Heparin Calcium Injection; lower extremity atherosclerotic occlusive disease; thrombus

下肢动脉粥样硬化闭塞症 (ASO) 常伴发下肢动脉急性血栓形成, 下肢动脉粥样硬化闭塞症多见于高龄患者, 是一种慢性病, 且多伴有高血压、糖尿病及高脂血症等代谢性疾病, 动脉斑块粥样硬化坏死, 内膜欠光滑, 血小板易于狭窄闭塞段聚集形成血栓^[1-2]。下肢动脉血栓的治疗有传统的内、外科疗法和介入治疗, 传统的内科治疗用药量大, 副作用多且疗效较差; 而外科治疗创伤大, 范围不明确, 再次形成血栓几率大等缺点也多不被采用^[3], 而导管动脉内介入溶栓已成为临床治疗动脉血栓的主要方法^[4]。介入治疗主要指导管溶栓, 采用介入手术方式将药物通过溶栓导管直接灌注到下肢动脉血栓中, 使血栓部位药物浓度增大, 具有一定的靶向性, 能够提高疗效且减少不良反应。低分子肝素作为常用的抗凝药物已应用于下肢动、静脉急性血栓形成的导管溶栓治疗中, 其疗效和并发症也有报道^[5-6]。阿加曲班作为一种新型的抗凝药物联合导管溶栓多用于静脉急性血栓形成^[7-8]。李成伟等^[9]同时使用低分子肝素和阿加曲班两种抗凝药物配合导管溶栓治疗 ASO 合并急性血栓形成, 其治疗效果安全有效。本研究比较在导管溶栓基本治疗方式下分别使用阿加曲班和低分子肝素治疗下肢动脉血栓的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性研究方法分析中国医科大学附属第一医院 2017 年 1 月—2017 年 9 月收治的股浅动脉血栓 (伴有 ASO) 患者 60 例。男 44 例, 女 16 例, 年龄 44~87 岁, 平均年龄 65 岁。其中合并糖尿病患者 25 例, 高血压病患者 17 例。病变部位: 双下肢病变 16 例, 左下肢病变 18 例, 右下肢病变 16 例。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准: (1) 慢性间歇性跛行病史的基础上伴有近期肢体缺血症状明显加重; (2) 既往行 ASO 支架植入术治疗或腔内成形术治疗, 术后下肢再次出现缺血症状并伴有急性加重过程; (3) 有长期下

肢缺血的症状: 趾甲增厚畸形、脱毛、皮肤干燥、趾甲增厚畸形、静脉充盈时间延长、肌肉萎缩、足趾坏疽形成; (4) 血管造影或超声提示下肢动脉闭塞端周围可见侧支血管形成, 股浅动脉近端起始处管腔存在, 远端流出道通畅; (5) 近期无脑出血病史、心脏病急性发作史、无胃肠道出血史、无外科手术病史; (6) 手术过程中未感觉到明显阻力, 泥塑导丝能顺利通过下肢动脉闭塞段; (7) 无麻醉剂、造影剂过敏、无肝肾功能不全及无凝血功能异常; (8) 所有患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准: (1) 不满足纳入标准 (1)、(4)、(8) 中的任意一条; (2) 仅出现纳入标准 (5)~(7) 中的任意一条。

1.3 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 1609021、1706026; 低分子肝素钙注射液由河北常山生化药业股份有限公司生产, 规格 0.4 mL: 4 100 AXaIU, 产品批号 1611023、1706034。注射用尿激酶由丽珠集团丽珠制药厂生产, 规格 10 万 U/瓶, 产品批号 170507。

1.4 分组及治疗方法

所有患者根据治疗方式的不同分为对照组和治疗组, 每组各 30 例, 其中对照组患者男 19 例, 女 11 例, 年龄 46~84 岁, 平均年龄 (60.8±11.4) 岁; 治疗组患者男 18 例, 女 12 例, 年龄 44~87 岁, 平均年龄 (62.4±8.6) 岁; 两组患者的性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

两组患者给予常规治疗缓解症状并行下肢动脉置管溶栓术, 经溶栓导管泵入注射用尿激酶, 20~40 万 U 加入到生理盐水中配成 100 mL 溶液, 50 mL/h, 2 次/d。对照组患者在基础溶栓的基础上皮下注射低分子肝素钙 4 100 AXaIU, 2 次/d; 治疗组患者在基础溶栓的基础上经溶栓导管泵入阿加曲班注射液, 40 mg 加入到生理盐水 320 mL 中, 20 mL/h, 1 次/d。两组患者均连续治疗 7 d。

1.5 疗效评价标准^[10]

显著有效:复查造影示原血栓梗阻段血管完全通畅,未见残留充盈缺损,患者患肢股动脉、腘动脉、胫后动脉或足背动脉搏动正常,皮温、皮色恢复,疼痛、间歇性跛行症状消失;有效:复查造影示原血栓梗阻段血管较治疗前通畅,充盈缺损减少,患者患肢股动脉、腘动脉、胫后动脉或足背动脉搏动可触及,皮色、皮温改善,疼痛减轻,间歇性跛行距离延长;无效:所有观察指标较治疗前无变化。

总有效率=(显著有效+有效)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 症状缓解情况 使用北京众利和康科技发展有限公司的 Vicorder 多普勒外周血管测试仪监测踝肱指数(ABI);利用固定距离,记录患者来回行走次数,检测患者的跛行距离。

1.6.2 凝血功能 分别于用药前、用药第3、7天抽取患者静脉血,使用全自动血凝仪及配套试剂检测D-二聚体水平。

1.7 并发症和不良反应

观察患者有无头痛、心率加快、口腔黏膜出血、呕血、黑便、血尿皮下瘀点、瘀斑等情况。

1.8 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 17.0 进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

对照组患者显著有效12例,有效10例,无效8例,总有效率为73.33%;治疗组患者显著有效16例,有效12例,无效2例,总有效率为93.33%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组 ABI 和跛行距离比较

治疗后,两组患者的 ABI 和跛行距离均显著升高,同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组的跛行距离显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	<i>n</i>	显著有效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	12	10	8	73.33
治疗	30	16	12	2	93.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组 ABI 和跛行距离比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on ABI and limping distance between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ABI		跛行距离/m	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	0.41 ± 0.10	0.71 ± 0.09*	47.15 ± 14.11	189.26 ± 47.31*
治疗	30	0.39 ± 0.11	0.79 ± 0.19*	43.21 ± 13.33	224.65 ± 65.21*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组血浆 D-二聚体水平比较

治疗第7天,两组患者的D-二聚体水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗第3天,治疗组的D-二聚体水平较治疗前显著降低,且显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组并发症和不良反应比较

在治疗过程中,对照组患者出现穿刺点出血1例,血尿1例,并发症发生率为6.67%;治疗组患

表3 两组 D-二聚体水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

Table 3 Comparison on D-dimer levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

组别	D-二聚体/(g·L ⁻¹)		
	治疗前	治疗第3天	治疗第7天
对照	1 433 ± 316	1 271 ± 256	355 ± 69*
治疗	1 457 ± 341	342 ± 62*▲	307 ± 53*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same period

者出现血尿 1 例, 并发症发生率为 3.33%, 两组比较差异无统计学意义。

在治疗过程中, 对照组出现 4 例血小板减少, 其中 1 例血小板持续减少, 需更换抗凝药, 不良反应率为 13.33%; 治疗组没有出现不良反应, 不良反应发生率为 0, 两组不良反应发生率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

ASO 是老年人常见的外周血管疾病, 患者多伴有糖尿病、高血压及脂质代谢异常等疾病, 治疗 ASO 伴有动脉内血栓形成, 不能单纯的采取血管内取栓术, 因为 ASO 患者血管弹性差, 内膜下常有损伤, 取栓术易加剧血管损伤, 血栓复发率高^[11-12]; 同时也不能盲目的采取支架植入术来治疗, 如果单纯地植入支架而不考虑先清除血栓, 在植入支架(尤其是裸支架)时会切割附壁血栓, 导致血栓脱落堵塞远端流出道^[13-14]。当治疗并发有下肢动脉血栓形成的 ASO 患者, 可以考虑先行置管溶栓, 然后行球囊扩张或支架植入治疗^[15]。

尿激酶是置管溶栓治疗的常规溶栓药物, 在溶栓过程中, 抗凝治疗也是十分关键的, 选择合适的抗凝药物既可以降低溶栓药物剂量过大而导致内脏出血的风险, 也可以避免因溶栓药剂量不足而造成的溶栓效果不佳^[16]。低分子肝素是置管溶栓治疗的常规抗凝药物, 具有选择性抗凝血因子 Xa 活性的作用, 对凝血酶及其他凝血因子无明显影响, 同时具有生物利用度高和半衰期长的特点。然而低分子肝素较长的半衰期, 能够增加抗凝治疗后出血的风险, 尤其是对血小板减少且需要抗凝治疗的患者, 出血概率大大增加^[17], 并且有研究表明肝素和血小板第 4 因子的复合物能够刺激机体免疫反应, 使血小板过度激活, 从而诱发血小板减少症^[18-19]。在本研究中, 也有患者出现血小板减少, 甚至出现血小板减少症。阿加曲班是一种精氨酸衍生物, 由日本学者率先合成, 属于一种直接凝血酶抑制剂, 可直接与凝血酶催化活性位点(包括丝氨酸-组氨酸-精氨酸结构)可逆性结合, 灭活凝血酶, 有效抑制血小板聚集、纤维蛋白的合成、蛋白 C 和凝血因子 V、VIII 的活性, 从而达到抗凝的效果^[20]。肝脏是阿加曲班的主要代谢器官, 肾功能不全的患者同样可以使用, 无需特别调整药量^[21], 因此对于患有糖尿病的 ASO 患者, 肾功能可以得到一定的保护。并且阿加曲班无免疫原性, 不会与肝素抗体产生交叉

免疫反应, 相比于其他直接凝血酶抑制剂, 阿加曲班目前尚无无严重过敏反应的报道^[22]。也有研究表明阿加曲班在发挥抗凝作用的同时, 也有助于患者体内毒性物质的进一步清除^[23]。

目前国内外常用的 ASO 临床分期方法有两种, 分别是 Fontaine 法和 Rutherford 法, 根据这两种分期方法可以通过评价下肢缺血患者治疗后跛行距离的改善程度来判断治疗方法的疗效。此外, 相关指南表明 ABI 同样可以提示下肢血供的状态^[24]。对于溶栓效果的监测, D-二聚体具有较高的灵敏度, 机体自身血栓形成时, 存在纤溶亢进的现象, D-二聚体在血栓形成的急性期升高, 在度过急性期后且没有新血栓形成时, D-二聚体水平则会逐渐降至正常。因此观察 D-二聚体水平在治疗前后的变化, 可判断血栓有无进展^[25]。

阿加曲班置管溶栓方法在溶栓治疗中优势已有显现, 如有多组研究报道应用阿加曲班抗凝来治疗深静脉血栓, 不仅比低分子肝素疗效好, 而且不影响血小板的功能, 更为安全^[7-8, 26]。本研究中, 对照组和治疗组的总有效率分别为 73.33%、93.33%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。应用阿加曲班治疗能够在短时间内使 D-二聚体下降, 治疗第 3 天, 治疗组的 D-二聚体水平较治疗前显著降低, 且显著低于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者的 ABI 和跛行距离均显著升高 ($P < 0.05$); 且治疗组的跛行距离显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的不良反应发生率显著低于对照组 ($P < 0.05$)。

综上所述, 阿加曲班联合尿激酶经导管溶栓治疗下肢动脉粥样硬化闭塞症合并血栓疗效显著, 能明显改善相应症状, 同时具有更好的安全性。

参考文献

- [1] 何培源, 杨跃进. 外周动脉疾病的风险因素控制及其研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2013, 34(4): 470-473.
- [2] Muller M D, Reed A B, Leuenberger U A, et al. Physiology in medicine: peripheral arterial disease [J]. *J Appl Physiol*, 2013, 115(9): 1219-1226.
- [3] 孔伟东, 李彦豪. 经皮腔内动脉血栓清除术治疗急性下肢缺血的报告标准—心血管介入放射学会(SC2 VIR, 2001) [J]. 放射学实践, 2003, 18(10): 744-746.
- [4] 独建库, 李冠海, 刘献茹. 下肢动脉血栓介入溶栓的疗效观察 [J]. 中外医疗, 2010, 29(8): 103-104.
- [5] 李 伟, 戚文涛, 杨志强, 等. 溶栓联合抗凝治疗下肢深静脉血栓疗效评价 [J]. 中外医疗, 2015, 34(12):

- 119-120.
- [6] 陈波, 马军, 王海涛, 等. 介入技术在下肢动脉硬化闭塞症合并血栓形成中的应用 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(2): 275-277.
- [7] 甘艳, 郑春晓. 阿加曲班治疗下肢深静脉血栓的临床观察 [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(11): 880-891.
- [8] 陈熙, 蔡飞, 李沁, 等. 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 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(5): 734-738.
- [9] 李成伟, 邵国女. 患肢动脉导管溶栓治疗急性下肢动脉闭塞的临床观察 [J]. 全科医学临床与教育, 2011, 9(5): 511-512, 516.
- [10] Cronenwett J L, Johnston K W. *Rutherford's Vascular Surgery* [M]. 7th. London: Saunders Elsevier, 2010: 44-45.
- [11] 马震寰, 杨镛, 杨国凯, 等. 下肢动脉硬化闭塞症继发血栓形成治疗分析 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2010, 17(3): 275-277.
- [12] 李杰, 常光其, 李松奇, 等. 下肢慢性缺血合并急性血栓形成的外科治疗 [J]. 中国血管外科杂志: 电子版, 2011, 3(4): 226-228.
- [13] 包俊敏. 下肢动脉闭塞性疾病腔内治疗进展 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2010, 17(7): 645-648.
- [14] 赵松峰, 李文明, 李彦州. 杂交手术治疗下肢动脉硬化闭塞症并血栓形成 26 例体会 [J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(23): 51-52.
- [15] Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e669S-e690S.
- [16] 刘辉, 卢辉俊. 尿激酶分别联合阿加曲班和低分子肝素治疗下肢深静脉血栓疗效的对比研究 [J]. 贵州医药, 2016, 40(11): 1167-1169.
- [17] 韦杏, 姚明超, 张黎美, 等. 阿加曲班与肝素在血液透析抗凝治疗中作用的比较分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(2): 138-140.
- [18] 于森. 低分子肝素诱导的血小板减少症发病率及相关因素分析 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2010.
- [19] 黄震华. 肝素诱发的血小板减少症的诊断和治疗进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(1): 11-15.
- [20] Swan S K, Hursting M J. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction [J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20(3): 318-329.
- [21] 盛晓华, 李军辉, 范瑛, 等. 阿加曲班抗凝法在伴有血小板减少的脓毒血症患者行连续性肾脏替代治疗中的应用 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2015, 9(23): 9-13.
- [22] Di N M, Middeldorp S, Buller H R. Direct thrombin inhibitors [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(10): 1028-1040.
- [23] 黄汉红. 阿加曲班在高危出血血液透析患者治疗中的疗效分析 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(9): 1037-1040.
- [24] 刘昌伟. 下肢动脉硬化性闭塞症治疗指南 [J]. 中国实用外科杂志, 2008, 28(11): 923-924.
- [25] Coleman D M, Wakefield T W. Biomarkers for the diagnosis of deep vein thrombosis [J]. *Expert Opin Med Diagn*, 2012, 6(4): 253-257.
- [26] 郭丰勇. 阿加曲班治疗下肢深静脉血栓形成的临床研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2014.