

达肝素钠联合阿替普酶治疗产后下肢深静脉血栓形成的临床研究

周 腊, 梁 琴*

渭南市妇幼保健院 产科, 陕西 渭南 714000

摘要: **目的** 探讨达肝素钠联合阿替普酶治疗产后下肢深静脉血栓形成的临床疗效。**方法** 选取2014年9月—2017年9月在渭南市妇幼保健院治疗的下肢深静脉血栓形成患者94例, 随机分为对照组(47例)和治疗组(47例)。对照组静脉泵入注射用阿替普酶, 20 mg加入生理盐水500 mL, 14~20 mL/h。治疗组在对照组基础上皮下注射达肝素钠注射液, 每次200 U/kg, 1次/d。两组均治疗6 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者血液流变学指标、临床症状、炎症因子和细胞黏附因子变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为80.85%和97.87%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、血浆黏度(CP)、红细胞聚集指数(RCAI)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血小板内皮细胞黏附分子-1(PECAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)水平均显著降低($P < 0.05$), 且治疗组上述细胞因子水平明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组肢体周径和色素沉着评分及溃疡面积均显著减少($P < 0.05$), 且治疗后治疗组上述指标明显优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 达肝素钠联合阿替普酶治疗下肢深静脉血栓形成可显著改善患者临床症状, 降低机体血液粘稠度, 下调机体炎症反应和血管细胞黏附分子水平。

关键词: 达肝素钠注射液; 注射用阿替普酶; 下肢深静脉血栓; 红细胞聚集指数; 超敏C反应蛋白; 血管细胞黏附分子-1

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)07-1798-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.054

Clinical study on dalteparin sodium combined with alteplase in treatment of deep venous thrombosis of lower limb

ZHOU La, LIANG Qin

Department of Obstetrics, Weinan Maternal and Child Health Hospital, Weinan 714000, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of dalteparin sodium combined with alteplase in treatment of deep venous thrombosis of lower limb. **Methods** Patients (94 cases) with deep venous thrombosis of lower limb in Weinan Maternal and Child Health Hospital from September 2014 to September 2017 were randomly divided into control (47 cases) and treatment (47 cases) groups. Patients in the control group were intravenous pumping administered with Alteplase for injection, 20 mg added into normal saline 500 mL, 14—20 mL/h. Patients in the treatment group were sc injection administered with Dalteparin Sodium Injection on the basis of the control group, once 200 U/kg, once daily. Patients in two groups were treated for 6 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the hemorheological indexes, the clinical symptoms, the inflammatory factors and the cell adhesion factors in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 80.85% and 97.87%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the D-D, FIB, CP, RCAI, hs-CRP, IL-6, TNF- α , MMP-9, PECAM-1, and VCAM-1 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these cytokine levels in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the limb circumference scores, chromatosis scores and ulcer area in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these clinical symptoms in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Dalteparin sodium combined with alteplase has efficacy in treatment of deep venous thrombosis of lower limb can significantly improve the clinical symptoms, reduce blood viscosity, downregulate inflammatory and vascular cell adhesion molecule levels.

Key words: Dalteparin Sodium Injection; Alteplase for injection; deep venous thrombosis of lower limb; RCAI; hs-CRP; VCAM-1

收稿日期: 2018-01-29

作者简介: 周 腊 (1985—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为妊娠合并症。E-mail: 2601473900@qq.com

*通信作者 梁 琴 (1981—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为妊娠合并症。E-mail: 1249160923@qq.com

由妊娠和产褥期生理、血流动力学等改变引起的产后下肢深静脉血栓形成几率较高,研究发现剖宫产术后下肢深静脉血栓形成发生率可提高2~4倍^[1],若得不到及时治疗可导致患肢皮肤色素沉着、溃疡、肢体肿胀,严重者可引起肺栓塞,危及患者生命。临床治疗下肢深静脉血栓的主要目的在于预防血栓蔓延、防止血栓复发、预防肺栓塞及降低血栓后综合征发生率^[2]。阿替普酶进入机体被激活后直接诱导纤溶酶原转化为纤溶酶,促使纤维蛋白降解,血块溶解^[3]。达肝素钠注射液通过血管或纤维蛋白溶解系统发挥作用^[4]。因此,本研究采用达肝素钠联合阿替普酶治疗下肢深静脉血栓形成。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

纳入对象为2015年9月—2017年9月在渭南市妇幼保健院产科进行治疗的94例下肢深静脉血栓形成患者,年龄23~42岁,平均年龄(27.49±1.38)岁;病程1~7d,平均病程(4.14±0.32)d。

纳入标准:均经B超或血管造影明确为下肢深静脉血栓者;发病时间在14d以内者;无出血性疾病者;治疗前未应用过抗凝药物治疗者;肝肾功能无显著异常者。

排除标准:伴有血液系统疾病者;伴有动脉闭塞者;伴有全身严重感染及恶性肿瘤者;血管损伤者;伴精神障碍者;未取得知情同意者。

1.2 药物

注射用阿替普酶由Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG生产,规格20 mg/支,产品批号150812、161007;达肝素钠注射液由Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG生产,规格0.2 mL:2 500 U,产品批号150703、160807、170213。

1.3 分组及治疗方法

随机将所有患者分为对照组(47例)和治疗组(47例),其中对照组年龄24~42岁,平均年龄(27.42±1.35)岁;病程1~6d,平均病程(4.06±0.25)d。治疗组年龄23~30岁,平均年龄(27.53±1.41)岁;病程1~7d,平均(4.19±0.37)d。两组患者的年龄、病程等一般资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组静脉泵入注射用阿替普酶,20 mg加入生理盐水500 mL,14~20 mL/h。治疗组在对照组基础上皮下注射达肝素钠注射液,每次200 U/kg,1次/d。两组均治疗6d。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效:经治疗患肢症状及体征均消失,B超检测血栓溶解率≥95%,患肢与健肢周径差<1 cm;有效:经治疗患肢症状及体征较前明显改善,B超检测血栓溶解率≥50%,患肢与健肢周径差相差1~2 cm;无效:经治疗患肢症状及体征较前没有明显改善,B超检测血栓溶解率<50%,患肢与健肢周径差相差在2 cm以上。

有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血液流变学指标 采用全自动血流变仪检测两组治疗前后D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、血浆黏度(CP)、红细胞聚集指数(RCAI)水平。

1.5.2 临床症状 比较肢体周径、色素沉着评分、溃疡面积 肢体周径应用软皮尺从髌骨下缘开始测量;色素沉着评分采用彩色印刷色系CMYK模式进行评价^[6];黑色为0,黄色50打底,纵坐标为绿色,横坐标为洋红色,共20分,得分越高色素沉着越明显;溃疡面积应用软皮尺测量溃疡的直径、横径及斜径中的最大径。

1.5.3 炎症因子 采用ELISA法检测超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

1.5.4 细胞黏附因子 采用双抗体夹心ELISA法检测血小板内皮细胞黏附分子-1(PECAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)水平。

1.6 不良反应

对两组治疗期间可能发生的过敏、出血、皮肤坏死等药物相关不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

数据处理软件为SPSS 19.0,两组血液流变学指标、肢体周径、色素沉着评分、溃疡面积、炎症因子水平及细胞黏附因子水平的比较采用 t 检验,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,有效率的对比行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者显效26例,有效12例,无效9例,有效率为80.85%;治疗组患者显效42例,有效4例,无效1例,有效率为97.87%,两组临床疗效比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组血液流变学指标比较

治疗后,两组D-D、FIB、CP、RCAI水平平均

显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组 D-D、FIB、CP、RCAI 水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组临床症状比较

治疗后,两组肢体周径和色素沉着评分及溃疡面积均显著减少,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组临床症状明显

优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组炎症因子比较

治疗后,两组患者血清 hs-CRP、IL-6、TNF- α 、MMP-9 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组上述炎症因子水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	47	26	12	9	80.85
治疗	47	42	4	1	97.87*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on hemorheological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	D-D/(ng·mL ⁻¹)	FIB/(g·L ⁻¹)	CP/(mPa·s ⁻¹)	RCAI/%
对照	47	治疗前	325.68 ± 37.49	396.53 ± 47.87	1.98 ± 0.36	1.45 ± 0.53
		治疗后	224.65 ± 26.68*	223.74 ± 23.72*	1.57 ± 0.26*	1.02 ± 0.08*
治疗	47	治疗前	325.62 ± 37.45	396.35 ± 47.82	1.95 ± 0.34	1.42 ± 0.57
		治疗后	114.37 ± 26.52* [▲]	132.42 ± 23.65* [▲]	1.22 ± 0.21* [▲]	0.76 ± 0.03* [▲]

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

表 3 两组临床症状比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	肢体周径/mm		色素沉着评分		溃疡面积/mm ²	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	47	36.47 ± 2.48	34.15 ± 1.76*	14.75 ± 1.46	9.47 ± 1.28*	5.94 ± 0.65	3.27 ± 0.39*
		36.43 ± 2.45	31.24 ± 1.72* [▲]	14.78 ± 1.43	6.36 ± 1.24* [▲]	5.96 ± 0.68	1.72 ± 0.34* [▲]

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

表 4 两组炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)	MMP-9/(ng·mL ⁻¹)
对照	47	治疗前	25.67 ± 3.41	26.54 ± 3.38	2.79 ± 0.49	53.41 ± 9.48
		治疗后	18.65 ± 2.58*	14.39 ± 1.35*	1.65 ± 0.23*	27.53 ± 6.42*
治疗	47	治疗前	25.63 ± 3.37	26.57 ± 3.32	2.76 ± 0.47	53.37 ± 9.45
		治疗后	14.37 ± 2.52* [▲]	9.41 ± 1.27* [▲]	1.16 ± 0.21* [▲]	16.74 ± 6.38* [▲]

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

2.5 两组细胞黏附因子比较

治疗后, 两组血清 PECAM-1、VCAM-1 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 PECAM-1 和 VCAM-1 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 PECAM-1 和 VCAM-1 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组细胞黏附因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on cell adhesion factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PECAM-1/(ng·L ⁻¹)		VCAM-1/(μg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	47	453.74 ± 56.47	318.62 ± 42.51*	297.97 ± 23.48	187.54 ± 15.32*
治疗	47	453.76 ± 56.43	275.53 ± 42.47* [▲]	297.93 ± 23.45	119.25 ± 15.27* [▲]

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

2.6 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

下肢深静脉血栓是指深静脉中的血液发生凝固或者血液中的某些成分凝集呈团块的过程, 其常继发于手术。当前我国较高的剖宫产率增加了下肢深静脉血栓发生风险, 若得不到有效治疗, 轻者留有血栓后遗症, 对患者日常生活产生影响, 重者因血栓脱落引起肺动脉栓塞而致死^[7]。

阿替普酶是一种糖蛋白, 其进入机体后同纤维蛋白结合, 其被激活直接诱导纤溶酶原转化为纤溶酶, 促使纤维蛋白降解, 血块溶解^[3]。与普通肝素相比, 达肝素钠注射液对凝血因子 Xa 的抑制作用更强, 抗血栓作用更强, 其抗血栓形成的特点是通过血管壁或纤维蛋白溶解系统起作用^[4]。因此, 本研究采用上述药物联合治疗下肢深静脉血栓, 来探讨其临床疗效。

hs-CRP 为急性时向反应蛋白, 能够诱导单核细胞分泌组织因子, 促进机体凝血瀑布级联反应发生, 形式血栓^[8]。IL-6 作为一种炎症因子, 其可导致血管发生炎性损害, 并可介导 PLT 聚集, 引发血栓^[9]。TNF- α 作为炎症介质, 其可促进白细胞在血管壁上黏附和迁移, 降低其表达水平减轻血栓炎症程度^[10]。MMP-9 具有降解细胞外基质的作用, 促进血管受损部位释放炎症因子, 进而加重局部炎症反应^[11]。本研究中, 治疗后两组血清 hs-CRP、IL-6、TNF- α 、MMP-9 水平均显著降低, 且治疗组患者改善更显著 ($P < 0.05$)。说明达肝素钠联合阿替普酶可降低 LDVT 机体炎症反应。PECAM-1、VCAM-1 是反映细胞黏附情况的常用指标, 其水平升高可促进血小板的黏附^[12]。本研究中, 治疗后两组血清 PECAM-1、

VCAM-1 水平均显著降低, 且治疗组降低程度更明显 ($P < 0.05$)。说明达肝素钠联合阿替普酶可降低下肢深静脉血栓机体细胞黏附性。此外, 经过治疗, 对照组有效率为 80.85%, 显著低于治疗组的 97.87% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 D-D、FIB、CP、RCAI 水平均显著降低, 且治疗组降低程度更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组肢体周径、色素沉着评分、溃疡面积均显著改善, 且治疗组改善程度更明显 ($P < 0.05$)。说明达肝素钠联合阿替普酶治疗产后下肢深静脉血栓效果明确。

综上所述, 达肝素钠联合阿替普酶治疗下肢深静脉血栓可显著改善患者临床症状, 降低机体血液粘稠度, 下调机体炎症反应和血管细胞黏附分子水平, 有着良好应用价值。

参考文献

- [1] Jacobsen A F, Skjeldestad F E, Sandset P M. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 198(2): 233.
- [2] 俞斌, 季英, 禹宝庆. 下肢深静脉血栓的诊断及治疗进展 [J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2017, 32(1): 109-111.
- [3] 严冬华, 顾建平, 苏浩波, 等. 阿替普酶与尿激酶置管溶栓治疗急性髂股静脉血栓的比较 [J]. *中国临床研究*, 2017, 30(11): 1468-1472.
- [4] 郭楠, 崔炜, 鲁静朝, 等. 静脉注射肝素钠和达肝素钠对血小板激活影响的对比研究 [J]. *中国心血管杂志*, 2008, 13(5): 325-327.
- [5] 孙明, 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 325-326.
- [6] 余立. CMYK 与 RGB 色彩模式的数字化差别 [J]. *电脑知识与技术*, 2013, 9(11): 2704-2705.

- [7] 景 阳, 丁 萌, 付久园, 等. 介入置管溶栓联合抗凝治疗产后合并下肢深静脉血栓的疗效分析 [J]. 河北医学, 2017, 23(8): 1316-1319.
- [8] 欧永强. D-二聚体、同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白对深静脉血栓性疾病早期诊断及预后的价值 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(11): 2290-2291.
- [9] 文建峰, 张 阁, 康 昭, 等. 白介素-6 及纤维蛋白原在下肢深静脉血栓中的表现及意义 [J]. 陕西医学杂志, 2011, 40(9): 1181-1183.
- [10] 周翔宇, 何延政, 何春水, 等. 急性下肢深静脉血栓形成患者 IL-6、IL-8、IL-10 及 TNF- α 的水平及意义探讨 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2006, 13(6): 653-655.
- [11] 闫爱斌, 杨国进, 刘玉林, 等. 老年下肢骨折患者手术前后白介素-6、缺血修饰蛋白、基质金属蛋白-9 的变化及意义 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(17): 161, 166.
- [12] 张泽渊, 张自琴. 活血化瘀类中药对深静脉血栓形成后综合征相关指标影响的动态观察 [J]. 安徽医药, 2017, 21(1): 119-122.