

利伐沙班联合尿激酶治疗急性肺动脉栓塞的临床研究

杨 佳, 武建英, 朱吉海, 马 伟

青海大学附属医院 心胸血管外科, 青海 西宁 810001

摘 要: **目的** 探讨利伐沙班联合注射用尿激酶治疗急性肺动脉栓塞的临床疗效。**方法** 选取2015年12月—2018年12月青海大学附属医院收治的100例急性肺动脉栓塞患者为研究对象, 将所有患者采用随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各50例。对照组患者静脉滴注注射用尿激酶, 第1天, 10万单位溶于100 mL生理盐水中, 在30 min内静滴完成, 第2天剂量改为50万单位, 1次/d; 治疗组患者在对照组基础上口服利伐沙班片, 1片/次, 1次/d。两组患者连续治疗10 d。观察两组的临床疗效, 比较两组的临床症状缓解时间、血气指标、血液流变学指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为78.00%、94.00%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者呼吸困难、胸痛、紫绀和单侧肢体肿胀缓解时间均显著短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血氧分压(pO_2)、血氧饱和度(SaO_2)水平显著升高, 二氧化碳分压(pCO_2)水平显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 并且治疗组患者血气指标水平明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者纤维蛋白原(FIB)含量、血浆黏度(SV)、和红细胞压积(HCT)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 并且治疗组患者FIB、SV和HCT水平均明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 利伐沙班联合注射用尿激酶治疗急性肺动脉栓塞具有较好的临床疗效, 能缓解临床症状, 调节血气指标和血液流变学指标, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 利伐沙班片; 注射用尿激酶; 急性肺动脉栓塞; 临床症状缓解时间; 血气指标; 血液流变学

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)10-2999-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.10.024

Clinical study on rivaroxaban combined urokinase in treatment of acute pulmonary embolism

YANG Jia, WU Jian-ying, ZHU Ji-hai, MA Wei

Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810001, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of Rivaroxaban Tablets combined Urokinase for injection in treatment of acute pulmonary embolism. **Methods** Patients (100 cases) with acute pulmonary embolism in Qinghai University Affiliated Hospital from December 2015 to December 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. Patients in the control group were iv administered with Urokinase for injection, at the first day, 100 000 U added into normal saline 100 mL, and completion of intravenous drip within 30 min, since the next day, the dose was changed to 500 000 U, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Rivaroxaban Tablets on the basis of the control group, 1 tablets/time, once daily. Patients in two groups were treated for 10 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and clinical symptom remission time, blood gas indexes, and hemorheological indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 78.00% and 94.00%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the remission time of dyspnea, chest pain, cyanosis and unilateral limb swelling in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of pO_2 and SaO_2 in two groups were significantly increased, but the levels of pCO_2 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the blood gas indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the

收稿日期: 2019-05-12

作者简介: 杨 佳 (1982—), 男, 安徽人, 本科, 研究方向为急性肺动脉栓塞。E-mail: yangjia65245472@163.com

levels of FIB, SV, and HCT in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the hemorheological indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Rivaroxaban Tablets combined Urokinase for injection has clinical curative effect in treatment of acute pulmonary embolism, can alleviate clinical symptoms, regulate blood gas indexes and hemorheological indexes, which has a certain clinical application value.

Key words: Rivaroxaban Tablets; Urokinase for injection; acute pulmonary embolism; clinical symptom remission time; blood gas index; hemorheological index

急性肺栓塞是临床一种常见的肺循环疾病,主要是由于外源性或内源性栓子将肺动脉堵塞所引起的一系列临床症状,具有病死率高、病情进展快和发病急等特点,严重威胁患者的生命健康^[1]。目前临床上主要通过抗凝、溶栓等治疗急性肺栓塞^[2]。尿激酶能够通过作用于内源性纤维蛋白溶解系统将纤溶酶原催化裂解成纤溶酶,起到溶栓作用^[3-4]。利伐沙班是一种口服 Xa 因子抑制剂,能够通过外源性、内源性途径将 X 因子活化为 Xa 因子,能够在凝血级联反应中起着重要作用^[5]。本研究选取青海大学附属医院收治的 100 例急性肺动脉栓塞患者为研究对象,探讨利伐沙班片联合注射用尿激酶的临床疗效。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 12 月—2018 年 12 月青海大学附属医院收治的 100 例急性肺动脉栓塞患者为研究对象,其中男 55 例,女 45 例,年龄 31~72 岁,平均年龄 (47.58 ± 7.63) 岁,病程发病到就诊时间为 1~3 h,平均时间 (1.01 ± 0.49) h。

纳入标准:患者符合急性肺动脉栓塞相关诊断标准^[6];患者病程 ≤ 7 d,年龄 ≥ 18 岁;入院前 1 个月内没有使用低分子量肝素、血管扩张剂、尿激酶和华法林等治疗;没有溶栓和抗凝治疗禁忌证;患者签订知情同意书。

排除标准:伴有肺部严重感染、肺结核、肺部肿瘤等肺部疾者;合并出血性疾病、血小板减少、动脉瘤、凝血功能障碍、胃肠道出血、感染性心内膜炎和左房血栓等疾病者;患有缺血性心肌病、慢性肝肾疾病、肺心病和心脏病等疾病者;患者治疗依从性较差,不能配合治疗者;患者处于哺乳期或妊娠期;对本研究所用药物过敏者。

1.2 分组和治疗方法

将所有患者采用随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 50 例。其中对照组男 27 例,女 23 例,年龄 31~71 岁,平均年龄为 (47.65 ± 7.68) 岁,

病程发病到就诊时间为 1~3 h,平均时间 (1.05 ± 0.52) h。治疗组男 28 例,女 22 例,年龄 31~72 岁,平均年龄为 (47.51 ± 7.58) 岁,病程发病到就诊时间为 1~3 h,平均时间 (0.98 ± 0.46) h。两组患者年龄和病程等一般资料无显著差异,具有临床可比性。

两组患者入院后给予升压、吸氧、利尿、强心和扩容等常规治疗。对照组患者静脉滴注注射用尿激酶(丽珠集团丽珠制药厂生产,规格 10 万单位,产品批号 151123、170215),第 1 天,10 万单位溶于 100 mL 生理盐水中,在 30 min 内静滴完成,第 2 天剂量改为 50 万单位,1 次/d;治疗组患者在对照组基础上口服利伐沙班片(拜耳医药保健有限公司分包装,规格 10 mg/片,产品批号 150124、170519),1 片/次,1 次/d。两组患者连续治疗 10 d。

1.3 临床疗效判定标准^[7]

治愈:症状、异常体征、胸部 X 线改变消失,心力衰竭纠正;好转:症状减轻,胸部 X 线改变部分消失,心功能好转;无效:未达到以上标准者。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 临床症状缓解时间比较 对比两组患者呼吸困难、胸痛、紫绀和单侧肢体肿胀等临床症状缓解时间。

1.4.2 血气指标水平 两组患者在治疗前后使用血气生化分析仪测定血氧分压 (pO_2)、血氧饱和度 (SaO_2) 和二氧化碳分压 (pCO_2) 水平。

1.4.3 血液流变学指标 在治疗前后收集 5 mL 空腹肘静脉血,取血清,使用血液流变仪测定纤维蛋白原 (FIB) 含量、血浆黏度 (SV)、和红细胞压积 (HCT) 水平。

1.5 不良反应观察

观察两组患者牙龈出血、镜下血尿、皮肤黏膜出血和穿刺点皮肤紫癜等不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。计量数据

采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者治愈 19 例, 好转 20 例, 无效 11 例, 总有效率为 78.00%; 治疗组患者治愈 21 例, 好转 26 例, 无效 3 例, 总有效率为 94.00%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状缓解时间比较

治疗后, 治疗组患者呼吸困难、胸痛、紫绀和单侧肢体肿胀缓解时间均显著短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血气指标比较

治疗后, 两组患者 pO_2 、 SaO_2 水平均显著升高, pCO_2 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 并且治疗组患者血气指标水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血液流变学指标比较

治疗后, 两组 FIB、SV 和 HCT 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 并且治疗组患者 FIB、SV 和 HCT 水平均明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 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	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	19	20	11	78.00
治疗	50	21	26	3	94.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 2 Comparison on clinical symptom remission time between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	呼吸困难缓解时间/d	胸痛缓解时间/d	紫绀缓解时间/d	单侧肢体肿胀缓解时间/d
对照	10.46 $\pm$ 1.72	11.53 $\pm$ 1.79	8.61 $\pm$ 1.56	10.84 $\pm$ 1.69
治疗	8.52 $\pm$ 1.87*	9.65 $\pm$ 1.42*	6.27 $\pm$ 1.14*	8.57 $\pm$ 1.36*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血气指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 3 Comparison on blood gas indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	pO_2 /mmHg		pCO_2 /mmHg		SaO_2 /%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	55.84 $\pm$ 9.85	68.35 $\pm$ 11.42	59.92 $\pm$ 8.89	52.63 $\pm$ 7.48*	0.51 $\pm$ 0.10	0.68 $\pm$ 0.14*
治疗	55.91 $\pm$ 9.91	74.48 $\pm$ 13.75* [▲]	59.87 $\pm$ 8.91	47.45 $\pm$ 6.85* [▲]	0.52 $\pm$ 0.09	0.79 $\pm$ 0.18* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ (1mmHg=133 Pa)

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment (1mmHg=133 Pa)

表 4 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 4 Comparison on hemorheological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	FIB/(g L ⁻¹)		SV/(mPa s)		HCT/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	4.46 $\pm$ 0.91	3.45 $\pm$ 0.67	2.49 $\pm$ 0.36	2.04 $\pm$ 0.29*	0.59 $\pm$ 0.08	0.42 $\pm$ 0.07*
治疗	4.52 $\pm$ 0.88	2.75 $\pm$ 0.58* [▲]	2.55 $\pm$ 0.37	1.42 $\pm$ 0.17* [▲]	0.58 $\pm$ 0.09	0.35 $\pm$ 0.05* [▲]

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 两组不良反应比较

治疗后,对照组发生牙龈出血2例,皮肤黏膜出血1例,镜下血尿1例,不良反应发生率为8.00%;治疗组发生牙龈出血1例,皮肤黏膜出血2例,镜下血尿1例,穿刺点皮肤紫癜1例,不良反应发生率为10.00%。两组不良反应发生率无明显差异。

3 讨论

急性肺栓塞能够使肺动脉管腔发生梗阻,使血流减少或中断从而使肺循环阻力增加,肺动脉压不断升高,使心输出量减少,导致右心室容量、充盈压上升,心室发生扩张,右心房压力也随着升高,心房会发生扩大,从而出现体循环瘀血、血压下降等症状。目前在临床主要通过抗凝、溶栓、降低肺动脉压力等手段治疗肺栓塞^[8-9]。

尿激酶能通过作用于内源性纤维蛋白溶解系统将纤溶酶原催化裂解成纤溶酶,并且能使血循环中的凝血因子V和纤维蛋白原等降解,使堵塞的血管快速恢复血液循环,缓解临床症状^[10-11]。利伐沙班是一种新型Xa因子抑制剂,Xa在因子凝血级联反应起到重要作用。利伐沙班能够与其结合发挥抑制作用,从而阻断外源性或内源性凝血途径,使凝血时间延长,起到防止血栓的形成^[12-13]。本研究采用利伐沙班联合尿激酶治疗急性肺动脉栓塞,治疗后,治疗组临床疗效显著高于对照组($P<0.05$);治疗组患者胸痛、呼吸困难、单侧肢体肿胀和紫绀等症状缓解时间均显著短于对照组($P<0.05$)。两组 pO_2 、 SpO_2 水平显著升高, pCO_2 水平均显著降低($P<0.05$),并且治疗组改善程度较大($P<0.05$)。

红细胞压积和血浆黏度都是决定全血黏度大小的关键,红细胞压积、血浆黏度越大,全血黏度越高,血液的凝结趋势越大,容易在静脉系统或右心形成血栓,并随血流动至肺动脉或其分支,导致肺动脉或其分支阻塞^[14]。血浆纤维蛋白原(FIB)在肺栓塞患者中浓度明显高于正常人,可用于肺栓塞的风险预测^[15]。本研究结果表明两组患者血浆FIB、SV和HCT水平均显著降低($P<0.05$),并且治疗组相关指标降低程度较大($P<0.05$)。

综上所述,利伐沙班片联合注射用尿激酶治疗急性肺动脉栓塞具有较好的临床疗效,能缓解临床

症状,调节血气指标和血液流变学指标,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 许俊旭,王振贤,王 聪,等.海口市两家医院 2010-2017 年肺血栓栓塞症流行病学及危险因素分析 [J]. 中国热带医学,2018,18(2): 166-169.
- [2] 杜 斌. 急性肺动脉血栓栓塞的诊断和治疗 [J]. 中华医学杂志,2004,84(5): 423-424.
- [3] 于淼,张金山,肖越勇,等. 肺动脉栓塞不同时相的尿激酶溶栓疗效观察的实验研究 [J]. 中国医学影像技术,2007,23(4): 620-622.
- [4] 王新卫,林 力. 尿激酶与低分子肝素治疗急性肺动脉栓塞 34 例 [J]. 医药导报,2009,28(6): 753-754.
- [5] 党永康,姜学超,杨 柳,等. 利伐沙班在急性肺动脉栓塞介入治疗中的应用 [J]. 中华普通外科杂志,2018,33(10): 853-856.
- [6] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识 [J]. 中华内科杂志,2010,49(1): 74-81.
- [7] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M] 第2版. 北京: 人民军医出版社出版,2002: 55.
- [8] 向光明,张凌云,高宝安,等. 中危急性血栓性肺动脉栓塞治疗的研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志,2016,18(3): 321-323.
- [9] 徐亚妹,王齐兵,葛均波. 急性肺动脉栓塞的临床诊断研究进展 [J]. 心血管病学进展,2005,26(5): 511-515.
- [10] 朱寅南,王文红. 大剂量尿激酶溶栓治疗急性大面积肺栓塞 15 例分析 [J]. 心脑血管病防治,2008,8(5): 322-324.
- [11] 蔡丽霞. 20 例急性肺动脉栓塞尿激酶溶栓治疗的临床观察 [J]. 实用心脑血管病杂志,2004,12(3): 189.
- [12] 吴 霞,崔文宁,王淑梅. 利伐沙班对急性肺栓塞患者D-二聚体水平及生存质量的影响 [J]. 中国实验诊断学,2018,22(2): 230-233.
- [13] 江 刚,张卫东,彭敏恋. 利伐沙班在急性中危肺血栓栓塞合并下肢深静脉血栓患者治疗中的临床意义 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2018,17(2): 172-177.
- [14] 黄旭成,曾莎莎. 老年肺栓塞患者全血黏度、血浆黏度及红细胞压积的检测意义 [J]. 皖南医学院学报,2016,35(1): 57-59.
- [15] 陈晓娟,梅晓冬. 联合检测 D-D 和 FIB 对慢阻肺患者肺栓塞风险的预测作用 [J]. 临床肺科杂志,2016,21(4): 646-648.