

脉血康胶囊联合尿激酶治疗下肢深静脉血栓的临床研究

代朋许¹, 张克林², 石琳³, 白建民⁴, 苏冉⁵

1. 平顶山市第二人民医院 急诊科, 河南 平顶山 467000

2. 平顶山市第二人民医院 介入科, 河南 平顶山 467000

3. 平顶山市第二人民医院 肾病科, 河南 平顶山 467000

4. 南阳医学高等专科学校 临床医学系, 河南 南阳 473000

5. 郑州大学第一附属医院 西药房, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨脉血康胶囊联合注射用尿激酶治疗下肢深静脉血栓的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 9 月—2021 年 7 月在平顶山市第二人民医院就诊的 91 例下肢深静脉血栓患者, 根据随机数字表法将所有患者分为对照组 (45 例) 和治疗组 (46 例)。对照组患者于患肢足背静脉微量泵入注射用尿激酶, 30 万单位加入生理盐水 500 mL 中充分稀释, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服脉血康胶囊, 1.0 g/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 2 周。观察两组临床疗效, 比较两组患者治疗前后周径差、疼痛程度、血流参数、血清炎症因子水平。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率 (89.13%) 明显高于对照组的总有效率 (71.11%) ($P < 0.05$)。治疗后, 两组周径差、视觉模拟评分法 (VAS) 显著降低 ($P < 0.05$), 治疗组周径差、VAS 评分较对照组降低更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的凝血时间 (K 值)、反应时间 (R 值) 明显升高, 最大振幅 (MA) 显著降低 ($P < 0.05$); 治疗组的 K 值、R 值高于对照组, MA 低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8 (IL-8) 水平显著降低 ($P < 0.05$); 治疗组的 IL-6、TNF- α 、IL-8 水平比对照组低 ($P < 0.05$)。**结论** 脉血康胶囊联合注射用尿激酶治疗下肢深静脉血栓的临床疗效确切, 能有效减轻水肿和疼痛程度, 改善患肢的血液循环, 调节血清 IL-6、TNF- α 、IL-8 水平, 安全性较好。

关键词: 脉血康胶囊; 注射用尿激酶; 下肢深静脉血栓; 周径差; 疼痛程度; 血流参数; 炎症因子

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)12-2564-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.12.019

Clinical study on Maixuekang Capsules combined with urokinase in treatment of lower extremity deep venous thrombosis

DAI Peng-xu¹, ZHANG Ke-lin², SHI Lin³, BAI Jian-min⁴, SU Ran⁵

1. Department of Emergency, Pingdingshan the Second People's Hospital, Pingdingshan 467000, China

2. Department of Invasive Technology, Pingdingshan the Second People's Hospital, Pingdingshan 467000, China

3. Department of Nephrology, Pingdingshan the Second People's Hospital, Pingdingshan 467000, China

4. Department of Clinical Medicine, Nanyang Medical College, Nanyang 473000, China

5. Western Medicine Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Maixuekang Capsules combined with Urokinase for injection in treatment of lower extremity deep venous thrombosis. **Methods** Patients (91 cases) with lower extremity deep venous thrombosis in Pingdingshan the Second People's Hospital from September 2019 to July 2021 were randomly divided into the control group (45 cases) and the treatment group (46 cases). Patients in the control group were micro-pumped Urokinase for injection into the dorsal vein of the affected limb, 300 000 units fully diluted in 500 mL normal saline, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Maixuekang Capsules on the basis of the control group, 1.0 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and peripheral diameter difference, pain degree, blood flow parameters, the levels of inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group

收稿日期: 2021-10-26

基金项目: 河南省社科联、河南省经团联调研课题 (SKL-2018-497)

作者简介: 代朋许 (1986—), 男, 河南平顶山人, 主治医师, 硕士, 研究方向为中西医结合内科学。E-mail: dpx757208359@163.com

(89.13%) was significantly higher than that of the control group (71.11%) ($P < 0.05$). After treatment, the peripheral diameter difference and VAS score of two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and after treatment, the peripheral diameter difference and VAS score of the treatment group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the K value and R value in two groups were significantly increased, but the MA in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the K value and R value of the treatment group were higher than those of the control group, but the MA of the treatment group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, TNF- α , and IL-8 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). The levels of IL-6, TNF- α , and IL-8 in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion Maixuekang Capsules combined with Urokinase for injection is effective in treatment of lower extremity deep venous thrombosis, which can effectively reduce the degree of edema and pain, improve the blood circulation of affected limbs, and regulate the serum levels of IL-6, TNF- α , and IL-8, with good safety.

Key words: Maixuekang Capsule; Urokinase for injection; lower extremity deep venous thrombosis; peripheral diameter difference; degree of pain; blood flow parameter; inflammatory factor

下肢深静脉血栓是临床常见的周围血管病变,其发病率逐年上升,约占所有周围血管病变的40%,具有较高的复发率,5年内导致肺栓塞病死率可高达2%^[1]。目前临床治疗下肢深静脉血栓包括物理压力、手术取栓、凝血酶抑制剂、维生素K拮抗剂、Xa因子抑制剂、抗血小板药物等^[2]。尿激酶是常用溶栓剂,能预防和清除血栓,促进静脉血流的恢复,广泛用于下肢深静脉血栓的治疗^[3]。脉血康胶囊由水蛭素组成,具有显著的抗凝血作用,广泛用于下肢深静脉血栓的治疗^[4]。本研究采用脉血康胶囊联合尿激酶治疗下肢深静脉血栓,分析临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年9月—2021年7月在平顶山市第二人民医院就诊的91例下肢深静脉血栓患者。男57例,女34例;年龄57~76岁,平均(67.19±5.32)岁;体质量45~63 kg,平均体质量(51.20±4.19) kg;病程0.5~12 d,平均(6.21±1.88) d;病变类型分为外科手术15例、久站或久卧17例、局部组织损伤11例、无明显原因48例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)满足下肢深静脉血栓的诊断标准^[5];(2)初诊,单侧患病;(3)无下肢血管畸形者;(4)患者自愿签订知情同意书。

排除标准:(1)下肢静脉曲张病、凝血功能障碍、术前无下肢和腹部血栓;(2)近15 d进行抗凝药物、激素、止血药物相关治疗史;(3)原发性肝肾功能、心脑血管、骨髓功能等严重功能不全;(4)对本研究药物过敏;(5)自身免疫系统、内分泌系统、内分泌系统病变;(6)急性动脉栓塞、下肢血肿、急性淋巴管炎等病变;(7)临床资料不全或不满足纳入标准;(8)下肢皮肤损坏;(9)其他部位

伴有急慢性感染病变。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法将所有患者分为对照组(45例)和治疗组(46例)。对照组中男29例,女16例;年龄57~75岁,平均(67.03±5.41)岁;体质量46~62 kg,平均(51.06±4.27) kg;病程0.6~11 d,平均(6.10±1.89) d;病变类型分为外科手术8例、久站或久卧8例、局部组织损伤6例、无明显原因23例。治疗组中男28例,女18例;年龄58~76岁,平均(67.28±5.19)岁;体质量45~63 kg,平均(51.29±4.10) kg;病程0.5~12 d,平均(6.26±1.87) d;病变类型分为外科手术7例、久站或久卧9例、局部组织损伤5例、无明显原因25例。两组的基本资料无明显差异,具有临床可比性。

对照组患者于患肢足背静脉微量泵入注射用尿激酶(天津生物化学制药有限公司生产,规格10万单位/瓶,批号20190721、202000215、20210108),30万单位加入到生理盐水500 mL中充分稀释,1次/d。治疗组在对照组基础上口服脉血康胶囊(重庆多普泰制药股份有限公司生产,规格0.25 g/粒,批号20190721、202000215、20210108),1.0 g/次,3次/d。两组患者连续治疗2周。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈:静脉血液回流通畅,症状、体征均全部清除;好转:静脉血流回流限制减轻,症状、体征好转;无效:未达到上述标准。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 周径差 在治疗前后使用校正皮尺测量患者患肢髌骨上15 cm的处肢体周径,并测量健侧同处部位的肢体周径,计算周径差。

1.5.2 疼痛程度 对患者主观疼痛程度采用视觉模

拟评分法 (VAS) 进行评估。VAS 评分总分值 0~10 分, 患者根据自身感受疼痛程度标记相应刻度, 由专业医师记录相应评分^[7]。

1.5.3 血流参数 使用贝尔斯 BLS-X3 型彩色多普勒超声仪检测患肢血流参数, 包括凝血时间 (K 值)、反应时间 (R 值)、最大振幅 (MA)。

1.5.4 血清炎症因子 收集患者空腹时的肘外周静脉血 6 mL, 使用德朗 DR-200B 型自动酶标仪采用酶联免疫法测定血清白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8 (IL-8) 水平, 试剂盒均由上海梵态生物公司生产。

1.6 不良反应观察

对比两组患者药物不良反应 (出血、心律失常、头痛、食欲不振) 的发生情况。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 23.0 分析, 使用 χ^2 检验进行组间的

计数资料对比, 使用 $\bar{x} \pm s$ 表示周径差、评分、血清指标、血流参数等计量资料, 使用独立 t 检验进行组间的计量资料对比, 使用配对 t 检验进行组内计量资料对比。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率 (89.13%) 明显高于对照组的总有效率 (71.11%) ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组周径差和疼痛程度比较

治疗后, 两组患者周径差、VAS 评分显著降低 ($P < 0.05$), 治疗组周径差、VAS 评分较对照组降低更明显 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血流参数比较

治疗后, 两组的 K 值、R 值明显升高, MA 显著降低 ($P < 0.05$); 治疗组的 K 值、R 值高于对照组, MA 低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

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	45	15	17	13	71.11
治疗	46	19	22	5	89.13*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组周径差和 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on peripheral diameter difference and VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	周径差/cm	VAS 评分
对照	45	治疗前	5.12 $\pm$ 0.99	4.83 $\pm$ 1.26
		治疗后	3.85 $\pm$ 0.81*	3.41 $\pm$ 0.95*
治疗	46	治疗前	5.20 $\pm$ 0.97	4.97 $\pm$ 1.14
		治疗后	3.16 $\pm$ 0.68* Δ	2.80 $\pm$ 0.73* Δ

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

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

表 3 两组 K 值、R 值、MA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on K value, R value, and MA between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	K 值/min	R 值/min	MA/mm
对照	45	治疗前	1.68 $\pm$ 0.51	3.79 $\pm$ 0.98	71.48 $\pm$ 6.58
		治疗后	2.10 $\pm$ 0.69*	5.21 $\pm$ 1.15*	66.27 $\pm$ 5.90*
治疗	46	治疗前	1.62 $\pm$ 0.47	3.72 $\pm$ 0.95	72.09 $\pm$ 6.24
		治疗后	2.75 $\pm$ 0.80* Δ	6.14 $\pm$ 1.40* Δ	61.13 $\pm$ 4.79* Δ

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

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

2.4 两组血清炎症因子比较

治疗后, 两组的 IL-6、TNF- α 、IL-8 水平显著降低 ($P < 0.05$); 治疗组的 IL-6、TNF- α 、IL-8 水平

比对照组低 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组药物不良反应比较

两组的不良反应发生率无明显差异, 见表 5。

表 4 两组 IL-6、TNF- α 、IL-8 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on the levels of IL-6, TNF- α , and IL-8 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-8/(ng·L ⁻¹)
对照	45	治疗前	62.13 $\pm$ 12.95	27.31 $\pm$ 4.99	29.32 $\pm$ 5.26
		治疗后	38.47 $\pm$ 11.06*	23.97 $\pm$ 4.36*	24.68 $\pm$ 4.14*
治疗	46	治疗前	63.92 $\pm$ 12.57	27.93 $\pm$ 4.81	29.54 $\pm$ 5.11
		治疗后	29.58 $\pm$ 9.14* [▲]	20.65 $\pm$ 4.02* [▲]	21.27 $\pm$ 3.80* [▲]

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 5 两组药物不良反应发生率的比较

Table 5 Comparison on adverse drug reactions between two groups

组别	n/例	出血/例	心律失常/例	头痛/例	食欲不振/例	发生率/%
对照	45	1	1	2	1	11.11
治疗	46	2	2	1	1	13.04

3 讨论

下肢深静脉血栓的主要病理进程包括静脉血流缓慢, 同时下肢静脉血管内皮损伤可促使血小板黏附、纤维蛋白沉积和血栓形成, 同时血液处于高凝状态会进一步加重血栓形成的风险^[8]。下肢深静脉血栓与高龄、肥胖、静脉曲张、骨水泥、骨折等因素有关^[9]。下肢深静脉血栓常发生于长期卧床、骨折病变、脑血管病变之后, 临床治疗难度较大, 一旦血栓子脱落, 可导致肺栓塞, 严重危及患者的生命安全^[10]。

尿激酶可作用于内源性纤维蛋白溶解系统, 促使纤溶酶原成纤溶酶裂解, 不仅可促使纤维蛋白原、凝血因子降解, 还能降低纤维蛋白凝块大小, 发挥良好的溶栓作用, 临床广泛用于下肢深静脉血栓的治疗^[11]。中医认为, 下肢深静脉血栓属于“脉痹”“瘀血”的范畴, 主要病机为气血瘀滞, 脉道阻塞, 不通则痛, 久瘀生热, 治疗当以祛瘀血、消肿痛为主^[12]。脉血康胶囊的主要成分为水蛭素, 能特异性地与凝血酶结合, 降低凝血酶活性, 阻断纤维蛋白原转化为纤维蛋白, 抑制血小板功能, 同时促使纤维蛋白降解, 降低血栓形成风险, 显著减轻下肢深静脉血栓的临床症状^[13]。本研究结果发现, 治疗组的总有效率比对照组高, 病程差、疼痛程度比对照组低。提示脉血康胶囊联合尿激酶可提高下肢深静

脉血栓的临床疗效, 有助于减轻患者的疼痛和水肿程度。

IL-6 是具有多种生物功能的促炎因子, 能抑制纤维酶原激活物的活性, 加重血管内皮细胞损伤, 促使血小板聚集和血栓形成^[14]。TNF- α 可诱导多种炎症因子分泌, 直接损伤血管内皮细胞, 提高血小板活化因子活性, 加快血栓形成^[15]。IL-8 可诱导组织因子的产生, 引发机体凝血瀑布反应, 加快炎症细胞聚集, 诱发静脉血栓的形成^[16]。本研究结果显示, 治疗组的 IL-6、TNF- α 、IL-8 比对照组低。提示脉血康胶囊联合尿激酶可抑制下肢深静脉血栓患者的炎症反应, 有助于降低血栓形成的风险。

下肢深静脉血栓患者血流处于高黏滞状态, 血液流变性发生障碍, 血流动力学指标异常^[17]。彩色多普勒超声技术能较早发现血液高黏状态, 快速检测血流参数, 评估患者病情的发展和溶栓的动态变化^[18]。本研究结果显示治疗组的 K 值、 R 值高于对照组, MA 低于对照组。提示脉血康胶囊联合尿激酶可进一步改善下肢深静脉血栓患肢的血流动力学水平, 能促使血液循环的恢复。实验中两组的药物不良反应未发现明显差异, 提示脉血康胶囊联合尿激酶对下肢深静脉血栓的安全性良好。

综上所述, 脉血康胶囊联合注射用尿激酶治疗下肢深静脉血栓的临床疗效确切, 能有效减轻水肿

和疼痛程度,改善患肢的血液循环,调节血清 IL-6、TNF- α 、IL-8 水平,安全性较好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨晓虎. 急性下肢深静脉血栓诊治进展 [J]. 外科理论与实践, 2012, 17(1): 87-90.
- [2] 董梅, 齐宝庆. 下肢深静脉血栓形成的治疗进展 [J]. 医学与哲学, 2011, 32(12): 50-52.
- [3] 王雷永, 霍小森, 李晓广, 等. 尿激酶治疗下肢深静脉血栓回顾性分析 [J]. 中国医刊, 2011, 46(4): 69-71.
- [4] 张彪. 脉血康胶囊治疗下肢深静脉血栓 52 例临床观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2008, 16(9): 30.
- [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] 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, 1998: 374.
- [7] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014(2): 34.
- [8] 张柏根. 下肢深静脉血栓形成治疗和预后的几个问题 [J]. 中华普通外科杂志, 2006, 21(2): 81-83.
- [9] 游继武, 李晨. 下肢深静脉血栓形成易患因素分析及其护理 [J]. 护理学杂志, 2005, 20(20): 41-42.
- [10] 张永春, 江智霞, 张振东, 等. 下肢深静脉血栓形成危险因素病例对照研究 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(29): 3357-3359.
- [11] 王金龙, 孙永红. 尿激酶注射治疗下肢深静脉血栓形成 45 例 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(3): 270-271.
- [12] 金星, 秦红松, 尚德俊. 中医辨证治疗下肢深静脉血栓 206 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2000, 41(1): 38.
- [13] 李正, 王剑, 付军. 脉血康胶囊联合低分子肝素钙在老年人人工全髋关节置换术后预防深静脉血栓中的疗效评价 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(2): 151-153.
- [14] 陈峻, 徐升强, 胡先泳. 下肢深静脉血栓形成患者血浆 C-反应蛋白、D 二聚体及白介素-6 联合检测的临床价值 [J]. 血栓与止血学, 2018, 24(6): 938-939.
- [15] 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.
- [16] 徐余兴, 刘斌, 朱化刚, 等. 下肢深静脉血栓形成急性期 C-反应蛋白、IL-6、IL-8 及纤维蛋白原的作用研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(4): 471-473.
- [17] 姚陈, 王深明, 黄雪玲, 等. 下肢深静脉血栓形成病理转归过程中的血流动力学变化 [J]. 中国实用外科杂志, 2004, 24(2): 91-93.
- [18] 林胜文, 汪煌. 彩色多普勒超声检查在下肢深静脉血栓形成诊断中的应用 [J]. 中医正骨, 2011, 23(6): 32-33.

[责任编辑 解学星]