

地奥司明联合阿加曲班治疗下肢深静脉血栓的临床研究

刘世猛, 田涛

晋城市人民医院 普外二病区, 山西 晋城 048000

摘要: **目的** 探讨地奥司明联合阿加曲班治疗下肢深静脉血栓的临床疗效。**方法** 选择 2021 年 6 月—2022 年 6 月在晋城市人民医院治疗的 80 例下肢深静脉血栓患者, 随机法分为对照组 (40 例) 和治疗组 (40 例)。对照组静脉注射阿加曲班注射液, 10 mg/次加入生理盐水 100 mL, 2 h 内静脉滴注完毕, 2 次/d。治疗组患者在对照组基础上口服地奥司明片, 2 片/次, 4 次/d。两组患者治疗 10 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状缓解时间, 静脉血管再通畅率, 血清因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、D-二聚体 (D-D)、C 反应蛋白 (CRP) 和白细胞介素-6 (IL-6) 水平, 及不良反应。**结果** 治疗后, 治疗组患者临床有效率为 97.50%, 明显高于对照组 (77.51%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者症状好转时间均短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者静脉血管再通畅率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清因子 IL-6、D-D、TNF- α 、CRP 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组不良反应发生率 (7.50%) 明显低于对照组 (22.50%, $P < 0.05$)。**结论** 地奥司明联合阿加曲班治疗下肢深静脉血栓效果确切, 血管再通畅改善明显, 显著降低炎症因子含量, 且安全有效。

关键词: 地奥司明片; 阿加曲班注射液; 下肢深静脉血栓; 肿瘤坏死因子- α ; D-二聚体; C 反应蛋白

中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)01-0122-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.01.019

Clinical study on diosmin combined with argatroban in treatment of lower extremity deep vein thrombosis

LIU Shi-meng, TIAN Tao

Second Ward of General Surgery, Jincheng People's Hospital, Jincheng 048000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of diosmin combined with argatroban in treatment of lower extremity deep vein thrombosis. **Methods** Patients (80 cases) with lower extremity deep vein thrombosis in Jincheng People's Hospital from June 2021 to June 2022 were randomly divided into control (40 cases) and treatment (40 cases) group. Patients in the control group were iv administered with Argatroban Injection, 10 mg/time added into normal saline 100 mL, which was completed within 2 h, twice daily. Patients in the treatment group *po* administered with Diosmin Tablets on the basis of the control group, 2 tablets/time, four times daily. Patients in two groups were treated for 10 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the relief time of symptom, the venous recanalization rates, the levels of serum inflammatory factor IL-6, D-D, TNF- α and CRP, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate in the treatment group was 97.50%, which was significantly higher than that in the control group (77.51%, $P < 0.05$). After treatment, the time of symptom improvement in the treatment group was shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the recanalization rate of venous vessels in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-6, D-D, TNF- α and CRP in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the treatment group (7.50%) was significantly lower than that in the control group (22.50%, $P < 0.05$). **Conclusion** Diosmin combined with argatroban has exact effect in treatment of lower extremity deep vein thrombosis, and the patency of blood vessels is improved obviously, the content of inflammatory factors is significantly reduced, and which is safe and effective.

Key words: Diosmin Tablets; Argatroban Injection; lower extremity deep vein thrombosis; TNF- α ; D-D; CRP

收稿日期: 2022-09-06

作者简介: 刘世猛, 硕士, 主要从事普外科工作。E-mail: yzxfm@126.com

下肢深静脉血栓属外周静脉系统的常见疾病,是由机体血管内皮损伤,致使血液高凝状态发生血流缓慢情况,导致血液在深静脉内凝聚,引起的静脉回流受阻性疾病^[1]。其多发生于下肢,可占外周血管疾病的40%^[2]。随着生活水平不断提高,饮食发生结构改变,不断加重的老龄化等诸多因素,深静脉血栓形成的发病率逐渐加大^[3]。常规治疗包括抗凝、溶栓、降纤等措施,其中抗凝是治疗的基础,在临床疗效上取得满意的效果^[4]。阿加曲班具有抗凝作用强、特异性高的特点,为可逆的直接凝血酶抑制剂,能有效抑制纤维蛋白形成和血小板聚集^[5]。地奥司明能使血管扩张性降低,改善血管脆性,缓解患者静脉血瘀状态,从而促使机体静脉血液回流加快^[6]。为此,本研究探讨地奥司明与阿加曲班联合治疗下肢深静脉血栓对血管再通、凝血指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择2021年6月—2022年6月在晋城市人民医院普外科住院治疗的80例下肢深静脉血栓患者,其中男性48例,女性32例;年龄29~73岁,平均年龄(51.01±1.46)岁;病程5~30 d,平均病程(17.50±1.65) d。

纳入标准:(1)符合《深静脉血栓形成的诊断指南(第三版)》^[7]诊断标准;(2)肢体肿胀有明显压痛;(3)患者同意签订知情书;(4)患者皮肤发红温度增高。

排除标准:(1)患有严重的心脏病变;(2)妊娠及哺乳妇女;(3)未得到控制的高血压患者;(4)药物过敏史;(5)病情严重需手术取栓治疗及精神性疾病患者。

1.2 药物

地奥司明片由南京正大天晴制药有限公司生产,规格0.45 g/片,产品批号202103021、202205007。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202012026、202201001。

1.3 分组和治疗方法

随机数字法将患者分对照组和治疗组,每组各40例;其中对照组患者男25例,女15例;年龄29~70岁,平均年龄(49.50±1.41)岁;病程5~28 d,平均病程(16.52±1.67) d。治疗组患者男23例,女17例;年龄31~73岁,平均年龄(52.00±1.37)岁;病程7~30 d,平均病程(18.50±1.81)

d。两组性别、年龄、病程比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者静脉注射阿加曲班注射液,10 mg/次加入生理盐水100 mL,在2 h内静脉滴注完毕,2次/d。治疗组在对照组基础上口服地奥司明片,2片/次,4次/d。两组患者用药物10 d观察疗效。

1.4 疗效判断标准^[8]

显效:下肢肿胀减轻,疼痛感完全消失,凝血功能恢复正常;有效:下肢肿胀有所缓解,疼痛感减轻,凝血功能有所好转;无效:下肢肿胀及疼痛感未见改变,有甚者趋加重状态。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状好转时间 在药物治疗期间,记录统计分析出现的下肢肿胀、下肢疼痛、浅静脉扩张、足背动脉搏动症状好转时间。

1.5.2 下肢深静脉血管再通畅评价 所有患者治疗10 d后,使用飞利浦多普勒彩色超声诊断仪检测,检查患者下肢深静脉结果评估深静脉血管再通畅情况。评分标准:完全通畅为超声未显示血栓,血管血流通常,内膜光滑;部分通畅为超声显示附壁血栓,血管内膜粗糙,管径部分狭窄,可见少量血流信号;不通畅为超声显示血管官腔无血流信号,血管完全闭塞,可见侧支循环建立。计算血管再通畅率。

血管再通畅率=(完全通畅例数+部分通畅例数)/总例数

1.5.3 血清炎症因子 患者先后在晨间抽取空腹上肢静脉血5 mL,离心机分离出血清,-50℃保存,采用酶联免疫吸附法检测D-二聚体(D-D)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)水平,严格按照试剂盒说明书进行操作执行。

1.6 药物不良反应

治疗期间,分析比较因药物所引发的不良反应。

1.7 统计学分析

数据分析用SPSS 18.0处理,计数资料用 χ^2 检验,以百分比表示;IL-6、D-D、TNF-α、CRP水平计量资料用t检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组患者临床总有效率(97.50%)明显高于对照组(77.51%, $P<0.05$),见表1。

2.2 两组症状好转时间比较

治疗后, 治疗组出现的下肢肿胀、下肢疼痛、浅静脉扩张、足背动脉搏动消失等症状好转时间均早于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组静脉血管再通畅率比较

治疗后, 治疗组患者静脉血管再通畅率 97.50% 明显高于对照组静脉血管再通畅率 72.50% ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组血清因子 IL-6、D-D、TNF- α 、CRP 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组的 IL-6、D-D、TNF- α 、CRP 水平均低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗后, 治疗组不良反应总发生率 (7.50%) 明显低于对照组 (22.50%, $P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	18	13	9	77.51
治疗	40	32	7	1	97.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状好转时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement time of symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	下肢肿胀好转时间/d	下肢疼痛好转时间/d	浅静脉扩好转时间/d	足背动脉搏动消失好转时间/d
对照	40	6.62 $\pm$ 1.85	5.63 $\pm$ 1.21	5.85 $\pm$ 0.47	4.89 $\pm$ 0.78
治疗	40	4.87 $\pm$ 1.76*	3.53 $\pm$ 1.07*	3.78 $\pm$ 0.51*	3.64 $\pm$ 0.53*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组静脉血管再通畅率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on venous recanalization rates between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	完全通畅/例	部分通畅/例	不通畅/例	总通畅率/%
对照	40	13	16	11	72.50
治疗	40	32	7	1	97.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 4 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	D-D/(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	40	治疗前	48.72 $\pm$ 6.92	3.38 $\pm$ 1.13	43.74 $\pm$ 6.52	14.23 $\pm$ 5.38
		治疗后	36.18 $\pm$ 4.56*	1.51 $\pm$ 0.75*	34.28 $\pm$ 5.15*	10.37 $\pm$ 3.27*
治疗	40	治疗前	48.71 $\pm$ 6.86	3.41 $\pm$ 1.06	43.82 $\pm$ 6.44	14.39 $\pm$ 5.42
		治疗后	23.93 $\pm$ 3.34* [▲]	0.45 $\pm$ 0.54* [▲]	20.18 $\pm$ 4.06* [▲]	5.29 $\pm$ 2.17* [▲]

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

3 讨论

深静脉血栓形成是指深静脉管腔内血液异常凝结, 导致静脉回流障碍, 使静脉管腔阻塞, 从而引起相应临床症状的一类疾病^[9]。静脉血栓是由静脉壁损伤、血流缓慢和血液高凝状态而引发^[10]。有研

究证实, 某种因素致下肢血流滞缓时, 血小板聚集, 纤溶蛋白活性下降, 引起局部凝血因子积聚, 使静脉瓣膜处于低氧状态, 进而促使血小板聚集^[11]。该病治疗目的是恢复静脉血流, 保护静脉瓣膜功能。常见的治疗方式包括抗凝、溶栓、手术取栓等, 其

表5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	头痛/例	消化不良/例	皮疹/例	发生率/%
对照	40	3	3	2	1	22.50
治疗	40	1	1	1	1	7.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

中抗凝治疗是最基础的治疗方式^[12]。阿加曲班能抑制凝血酶诱导血小板聚集、黏附和释放,能够进入血栓内部,使与纤维蛋白相结合的凝血酶失活^[13]。地奥司明能有效控制血管内皮细胞黏附,减少炎性物质释放,消除淋巴水肿,促进淋巴回流,患者病情得以改善^[14]。

本研究结果显示,与对照组比较,治疗组出现的下肢肿胀、下肢疼痛、浅静脉扩张、足背动脉搏动消失等症状好转时间较早。说明地奥司明与阿加曲班联合治疗效果明显,临床症状好转明显。研究表明,治疗组 IL-6、D-D、TNF- α 、CRP 水平均低于对照组。说明地奥司明联合阿加曲班治疗下肢深静脉血栓效果明显,患者凝血功能得到有效降低,使患者机体炎性因子 IL-6、D-D、TNF- α 、CRP 水平减低^[15]。其中 IL-6 水平升高可诱导中性粒细胞迁移、黏附和浸润,引发溶酶体酶释放,促使血栓形成。D-D 是纤维蛋白水解后的降解产物,水平升高可直接反映机体内血栓形成^[16]。TNF- α 由活化的单核巨噬细胞产生,水平升高可直接损伤血管内皮,诱导血管内皮细胞产生血小板活化因子,从而加重病情。CRP 是较敏感的炎性因子,水平升得越高血管内壁损伤越严重,发生血栓可能性愈大^[17]。

综上所述,地奥司明联合阿加曲班治疗下肢深静脉血栓效果确切,症状改善较好,血管再通畅改善明显,并能减低炎性因子水平,且安全性较高,值得推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 马静,王彬. 607 例下肢深静脉血栓形成危险因素分析[J]. 武警后勤学院学报:医学版,2016,25(4):306-308.
- [2] 袁洪志,谷涌泉. 下肢深静脉血栓形成介入溶栓治疗的疗效[J]. 中国微创外科杂志,2016,16(3):233-235.
- [3] 曾维佳,张旭胜. 下肢深静脉血栓形成的危险因素及

多普勒超声诊断价值分析[J]. 血栓与止血学,2017,23(2):205-207.

- [4] 石国一,贺辰龙. 下肢深静脉血栓形成的综合介入治疗[J]. 中国继续医学教育,2016,8(4):137-138.
- [5] 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.
- [6] 陈弘. 地奥司明对于下肢深静脉血栓形成患者的影响[J]. 家庭保健,2018,23(9):291-293.
- [7] 李晓强,张福先,王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. 中国血管外科杂志:电子版,2017,9(4):250-257.
- [8] 侯玉芬,刘政. 下肢深静脉血栓形成诊断及疗效标准(2015年修订稿)[J]. 中国中西医结合外科杂志,2016,22(5):520-520.
- [9] 董嘉尧,朱桥华,罗美华,等. 急性下肢深静脉血栓经导管溶栓过程中凝血纤溶指标的临床意义[J]. 南方医科大学学报,2016,36(4):588-591.
- [10] 张依然,勇强. 超声诊断下肢深静脉血栓形成的研究进展[J]. 血管与腔内血管外科杂志,2017,3(2):683-684.
- [11] 郭慧,陈锋,熊吉信,等. 不同患肢和年龄的继发性下肢深静脉血栓患者诱发因素分析[J]. 中国全科医学,2017,20(2):219-223.
- [12] 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.
- [13] 张萍,王栩,李鑫举,等. 阿加曲班联合氯吡格雷治疗急性脑梗死合并下肢深静脉血栓的临床研究[J]. 现代药物与临床,2019,34(2):517-520.
- [14] 刘衍丽. 地奥司明在治疗下肢深静脉血栓形成中的作用研究[J]. 双足与保健,2018,27(23):11-12.
- [15] 丁萌,张青云,景阳,等. 炎性反应因子及凝血因子在下肢深静脉血栓形成中作用与相关性分析[J]. 临床军医杂志,2016,44(11):1175-1177.
- [16] 马伟刚. 血清 hs-CRP、IL-6 和 D-D 检测对下肢深静脉血栓形成的诊断和疗效评估价值[J]. 河南外科学杂志,2022,28(1):136-138.
- [17] 任洁. 下肢深静脉血栓形成患者血清 IL-6、IL-18、CRP 及凝血因子检测的临床意义[J]. 医学理论与实践,2021,34(2):305-307.

[责任编辑 金玉洁]