

银杏达莫注射液联合华法林治疗急性高危肺栓塞的临床研究

冯 静, 刘新朝, 王俊平

平山县人民医院 急诊科, 河北 石家庄 050400

摘 要: **目的** 探讨银杏达莫注射液联合华法林治疗急性高危肺栓塞的临床效果。**方法** 选取 2015 年 3 月—2018 年 3 月平山县人民医院收治的 78 例急性高危肺栓塞患者, 随机分为对照组 (39 例) 和治疗组 (39 例)。对照组口服华法林钠片, 初始剂量为 2.5 mg/d, 连用 5 d 后按照国际标准化比值 (INR) 调整剂量, 最佳抗凝目标范围为 INR 达 2.0~3.0。治疗组在对照组的基础上静脉滴注银杏达莫注射液, 20 mL 溶于生理盐水 500 mL, 2 次/d。两组均连续治疗 14 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组主要症状缓解情况、血气指标、纤溶系统指标、血小板、右心功能参数变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 92.3%, 显著高于对照组的 74.4%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组主要症状呼吸困难、胸痛、紫绀、低血压和单侧肢体肿胀的缓解时间较对照组均显著缩短, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组动脉血氧 (pO_2) 和二氧化碳分压 (pCO_2) 值均显著升高, 肺泡-动脉血氧梯度 (A-aDO₂ 值)、D-二聚体 (D-D) 和纤维蛋白原降解产物 (FDP) 水平、血小板分布宽度 (PDW)、平均血小板体积 (MPV)、肺动脉收缩压 (PASP)、右心室横径 (RVTD) 和右心房横径 (RA_d) 均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组这些观察指标明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 银杏达莫注射液联合华法林治疗急性高危肺栓塞疗效显著, 能明显减轻患者症状, 改善血气状态, 调节纤溶功能及血小板功能, 增强右心功能, 具有一定临床推广应用价值。

关键词: 银杏达莫注射液; 华法林钠片; 急性肺栓塞; 血气指标; 纤溶系统指标; 血小板参数; 右心功能参数

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)02-0383-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.02.024

Clinical study on Ginkgo Leaf Extract Dipyridamole Injection combined with warfarin in treatment of acute high-risk pulmonary embolism

FENG Jing, LIU Xin-chao, WANG Jun-ping

Department of Emergency, Pingshan County People's Hospital, Shijiazhuang 050400, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Ginkgo Leaf Extract Dipyridamole Injection combined with warfarin in treatment of acute high-risk pulmonary embolism. **Methods** Patients (78 cases) with acute high-risk pulmonary embolism in Pingshan County People's Hospital from March 2015 to March 2018 were divided into control (39 cases) and treatment (39 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Warfarin Sodium Tablets with an initial dose of 2.5 mg/d. After continuously used for 5 d, the dosage was adjusted according to the international standard ratio (INR). And the optimal anticoagulation target range was INR with 2.0 — 3.0. Patients in the treatment group were *iv* administered with Ginkgo Leaf Extract Dipyridamole Injection on the basis of the control group, 20 mL added into 0.9% sodium chloride solution 500 mL, twice daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and symptom relief time, blood gas indexes and fibrinolytic system indicators, and platelet and right heart function parameters in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the treatment group was 92.3%, which was significantly higher than 74.4% in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the remission time of main symptoms including dyspnea, chest pain, cyanosis, hypotension, and swelling in one limb in the treatment group was significantly shorter than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, pO_2 and pCO_2 in two groups were significantly increased, but A-aDO₂ value, D-D, FDP, PDW, MPV, PASP, and RVTD were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And those observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control

收稿日期: 2018-07-19

作者简介: 冯 静 (1979—), 女, 副主任医师, 本科, 研究方向为急危重症、呼吸方面。E-mail: fengjingkkm@163.com

group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ginkgo Leaf Extract Dipyridamole Injection combined with warfarin has significant clinical efficacy in treatment of acute high-risk pulmonary embolism, and can relieve patient's symptoms, improve blood gas state, regulate fibrinolytic function and platelet function, and enhance the right heart function, which has a certain clinical application value.

Key words: Ginkgo Leaf Extract Dipyridamole Injection; Warfarin Sodium Tablets; acute pulmonary embolism; blood gas index; fibrinolytic system indicator; platelet parameter; right heart function parameter

急性肺栓塞为肺循环疾病, 主要病理生理特点是肺循环、呼吸功能及右心功能障碍; 且本病发病急骤、病情进展较快、病死率较高, 尤其是高危患者。高危患者临床表现有呼吸困难、心悸、剧烈胸痛、紫绀、单侧肢体肿胀、血压下降或休克等, 甚至猝死^[1]。目前临床对于急性肺栓塞的治疗策略是以患者病情危险度分层为依据, 采取相应的诊疗方案, 其中高危肺栓塞急性期的治疗措施包括直接再灌注治疗、抗凝及其他支持治疗等^[2]。华法林是口服抗凝药, 有抑制凝血因子合成、抗血小板聚集及抗凝等多重功能, 是当前国内最常用的抗凝剂^[3]。银杏达莫注射液为由银杏总黄酮、双嘧达莫组成的复方制剂, 具有扩张冠脉血管、抗血栓形成、抑制血小板聚集与活性等药理作用, 适用于防治血栓栓塞性疾病^[4]。因此, 本研究对急性高危肺栓塞患者采取银杏达莫注射液联合华法林进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 3 月—2018 年 3 月平山县人民医院收治的 78 例急性高危肺栓塞患者, 均满足急性高危肺栓塞的诊断及危险分层标准^[5]。其中男 45 例, 女 33 例; 年龄 25~70 岁, 平均年龄 (48.5 ± 6.2) 岁; 体质指数 (BMI) $19.8 \sim 30.5 \text{ kg/m}^2$, 平均 BMI $(24.6 \pm 1.5) \text{ kg/m}^2$; 发病至就诊时间 1~7 d, 平均时间 $(4.2 \pm 1.3) \text{ d}$ 。

入选标准: (1) 无抗凝、溶栓治疗禁忌症; (2) 年龄 ≤ 70 岁; (3) 入组前近 1 个月内未有肝素类药物、血管扩张剂、华法林或瑞替普酶等相关药物治疗史; (4) 签订知情同意书, 自愿受试; (5) 首次发病; (6) 临床资料完整; (7) 能完成 14 d 治疗; (8) 无意识障碍。

排除标准: (1) 新发脓毒血症、血容量下降或心律失常者; (2) 月经、妊娠或哺乳期女性; (3) 患有主动脉夹层、急性冠状动脉综合征、心脏压塞或急性血管功能障碍等疾病者; (4) 对多种药物过

敏或过敏体质者; (5) 合并恶性肿瘤、糖尿病或严重肝肾功能不全、高血压者; (6) 伴有精神疾病者; (7) 有经皮导管介入治疗或外科血栓清除术治疗史者; (8) 近期手术、外伤或活动性溃疡者; (9) 有出血倾向者。

1.2 药物

华法林钠片由上海信谊药厂有限公司提供, 规格 2.5 mg/片, 产品批号 141203、160805; 银杏达莫注射液由山西普德药业股份有限公司提供, 规格 10 mL/支, 产品批号 20150102、20160810。

1.3 分组和治疗方法

采取随机数字表法将这所有患者随机分成对照组 ($n=39$) 与治疗组 ($n=39$)。其中对照组男 24 例, 女 15 例; 年龄 27~70 岁, 平均年龄 (48.9 ± 5.8) 岁; BMI $20.1 \sim 30.5 \text{ kg/m}^2$, 平均 BMI $(24.8 \pm 1.3) \text{ kg/m}^2$; 发病至就诊时间 1~7 d, 平均时间 $(4.5 \pm 1.1) \text{ d}$ 。治疗组男 21 例, 女 18 例; 年龄 25~69 岁, 平均年龄 (48.2 ± 6.5) 岁; BMI $19.8 \sim 30.1 \text{ kg/m}^2$, 平均 BMI $(24.3 \pm 1.6) \text{ kg/m}^2$; 发病至就诊时间 1~6 d, 平均时间 $(4.0 \pm 1.4) \text{ d}$ 。两组一般资料比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

每位患者确诊后均给予相同的血液动力学和呼吸支持、初始抗凝治疗、直接再灌注治疗等常规治疗。对照组口服华法林钠片, 初始剂量为 2.5 mg/d, 连用 5 d 后按照国际标准化比值 (INR) 调整剂量, 最佳抗凝目标范围为 INR 达 2.0~3.0。治疗组在对照组的基础上静脉滴注银杏达莫注射液, 20 mL 溶于生理盐水 500 mL, 2 次/d。两组患者均连续治疗 14 d。

1.4 疗效判定标准^[6]

治愈: 症状 (呼吸困难、胸痛、咯血、恐惧不安等)、异常体征 (如紫绀或肺部栓塞区胸腔积液、干湿啰音)、胸部 X 线改变等消失, 急性右心衰竭纠正; 好转: 胸部 X 线改变部分消失, 呼吸困难、胸痛、紫绀、肺部栓塞区胸腔积液等以上症状体征减轻, 心功能有所改善; 无效: 未达以上标准者。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 主要症状缓解情况 记录两组患者呼吸困难、胸痛、紫绀等主要症状的缓解时间。

1.5.2 血气指标 于治疗前及治疗14 d后运用血气分析仪检测所有患者在非吸氧静息状态下的动脉血氧分压(pO_2)和二氧化碳分压(pCO_2),并计算肺泡-动脉血氧梯度[A-aDO₂]。

$$A-aDO_2 = 150 - 1.25 pCO_2 - pO_2$$

1.5.3 纤溶系统指标 D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原降解产物(FDP)均采用酶联免疫法测定。

1.5.4 血小板和右心功能参数 采用血细胞分析仪检测血小板参数[血小板分布宽度(PDW)、平均血小板体积(MPV)],选用超声心动图常规检查右心功能参数[肺动脉收缩压(PASP)、右心室横径(RVTD)、右心房横径(RAd)]。

1.6 不良反应观察

用药后,仔细监测所有患者可能出现的皮肤瘀斑、恶心、穿刺点皮肤紫癜、头晕、牙龈出血等药物副反应的发生情况。

1.7 统计学分析

采取统计软件 SPSS 19.0 处理数据,计数资料以构成比表示,采取 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组治愈8例,好转21例,无效10例,总有效率为74.4%;治疗组治愈11例,好转25例,无效3例,总有效率为92.3%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组主要症状缓解情况比较

治疗后,治疗组呼吸困难、胸痛、紫绀、低血压和单侧肢体肿胀缓解时间较对照组显著缩短,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血气指标和纤溶系统指标比较

治疗后,两组 pO_2 和 pCO_2 值均显著升高,A-aDO₂值、D-D和FDP水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组血气指标和纤溶系统指标明显优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	39	8	21	10	74.7
治疗	39	11	25	3	92.3*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组各症状缓解情况比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=39$)

Table 2 Comparison on symptom relief time between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=39$)

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	低血压缓解时间/d	单侧肢体肿胀缓解时间/d
对照	11.12 ± 2.15	10.54 ± 1.80	8.84 ± 1.93	9.69 ± 2.07	10.73 ± 2.32
治疗	9.83 ± 1.69*	8.86 ± 1.57*	7.59 ± 1.25*	8.21 ± 1.48*	9.45 ± 1.78*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组血气指标和纤溶系统指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=39$)

Table 3 Comparison on blood gas indexes and fibrinolytic system indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=39$)

组别	观察时间	pO_2 /mmHg	pCO_2 /mmHg	A-aDO ₂ /mmHg	D-D/(mg L ⁻¹)	FDP/(μg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	53.37 ± 9.58	31.63 ± 6.72	51.27 ± 10.38	9.14 ± 2.75	24.35 ± 6.24
	治疗后	79.84 ± 11.41*	35.82 ± 4.31*	25.43 ± 5.05*	2.69 ± 0.51*	7.54 ± 1.73*
治疗	治疗前	54.16 ± 10.27	30.58 ± 6.29	49.77 ± 11.23	8.73 ± 2.83	25.86 ± 5.97
	治疗后	85.23 ± 7.94*▲	38.65 ± 3.78*▲	18.36 ± 4.65*▲	1.48 ± 0.32*▲	4.25 ± 1.16*▲

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

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

2.4 两组血小板和右心功能参数比较

治疗后, 两组 PDW、MPV、PASP、RVTD 和 RAd 较治疗前均显著降低, 同组治疗前后比较差异

具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血小板和右心功能参数明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组血小板及右心功能参数比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=39$)

Table 4 comparison of platelet and right heart function parameters between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=39$)

组别	观察时间	PDW/%	MPV/fL	PASP/mmHg	RVTD/mm	RAd/mm
对照	治疗前	18.36 $\pm$ 3.49	14.27 $\pm$ 2.18	83.10 $\pm$ 14.56	47.31 $\pm$ 2.87	48.67 $\pm$ 3.58
	治疗后	15.68 $\pm$ 2.25*	12.86 $\pm$ 1.75*	56.73 $\pm$ 13.58*	40.84 $\pm$ 2.69*	45.78 $\pm$ 3.27*
治疗	治疗前	18.53 $\pm$ 3.21	13.89 $\pm$ 2.05	81.43 $\pm$ 15.28	46.68 $\pm$ 3.01	49.38 $\pm$ 3.72
	治疗后	13.42 $\pm$ 1.74* [▲]	11.32 $\pm$ 1.41* [▲]	47.17 $\pm$ 12.69* [▲]	37.75 $\pm$ 2.33* [▲]	42.23 $\pm$ 2.64* [▲]

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

用药后, 对照组出现恶心 1 例, 头晕 1 例, 穿刺点皮肤紫癜 1 例, 不良反应发生率为 7.7%; 治疗组有皮肤瘀斑 1 例, 恶心 1 例, 穿刺点皮肤紫癜 1 例, 牙龈出血 1 例, 不良反应发生率为 10.3%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

肺栓塞属静脉血栓栓塞症, 本病易患因素较多, 大致可分为两类, 即先天性因素 (如抗凝血酶缺乏、同型半胱氨酸升高、高脂蛋白、异常纤维蛋白原血症、活化蛋白 C 抵抗等) 和获得性因素 (包括白塞病、中心静脉插管、激素替代治疗、妊娠和产褥期、急性内科疾病、高龄、制动等)。急性肺栓塞可引起肺动脉管腔梗阻, 血流中断或减少, 造成肺循环阻力升高, 随着肺动脉压不断增加, 每搏心输出量逐渐减少, 右心室充盈压和容量上升, 心室扩张, 当心室功能失代偿时, 右心房压力亦增高, 心房扩大, 最终出现血压下降、体循环瘀血等急性右心衰竭征象^[7]。目前肺栓塞的基本治疗手段仍是药物治疗, 有病因治疗、降低肺动脉压力、溶栓、抗凝等, 尤其是急性高危肺栓塞患者一经确诊后应迅速启动再灌注治疗、起始抗凝、血液动力学和呼吸支持等治疗措施^[8]。

华法林为维生素 K 拮抗剂, 本品主要可通过抑制肝脏环氧化酶, 阻止无活性氧化型维生素 K 向有活性还原型转化, 干扰依赖维生素 K 凝血因子 (II、VII、IX、X) 的羧化, 继而达到抗凝目的, 是临床应用最为广泛的口服抗凝药^[9]。银杏达莫注射液是一种主要由银杏总黄酮、双嘧达莫组成的复方制剂, 现代药理研究证实本品具有抑制血小板聚集和活

化、保护血管内皮细胞、扩张血管、抗脂质过氧化、调节血流变状态、增强红细胞携氧与变能力、促进血栓溶解及防止血栓形成、改善微循环, 增加纤溶、抗心肌缺血/再灌注损伤等药理作用^[10]。王宝锋等^[11]报道表明急性肺栓塞采取银杏达莫注射液辅助治疗的临床效果确切, 安全性较高。本研究中治疗组治疗后总有效率达 92.3%, 明显高于对照组的 74.4%, 且患者呼吸困难、胸痛、紫绀等各主要症状的缓解时间较对照组明显缩短; 说明急性高危肺栓塞采取银杏达莫注射液联合华法林治疗在缓解患者症状、改善病情等方面优势更佳。

血液动力学紊乱是急性肺栓塞重要的病理生理改变, 患者受毛细血管床的通气/血流比例失调、右/左心房间压差倒转等因素影响, 造成呼吸衰竭, 出现严重低氧血症和 A-aDO₂ 增加, 同时亦可因代偿性过度通气而引起呼吸性碱中毒与低碳酸血症, 动脉血气分析表现为 pO₂ 和 pCO₂ 降低, A-aDO₂ 增高^[12]。急性血栓形成时, 体内凝血与纤溶同时被异常激活, 致使大量交联纤维蛋白、纤维蛋白 (原) 降解, 而引起血中 D-D、FDP 浓度急剧上升^[13]。急性肺栓塞患者存在血小板异常活化现象, 特别是高危患者, 血栓形成时消耗大量血小板, 机体通过代偿性增大 MPV 以维持血小板功能; PDW 能反映血小板容积大小的离散度, 其值增加表明血小板体积大小不均, 多见于血栓性疾病^[14]。超声心动图是基层医疗机构诊断急性肺栓塞的关键手段, 可提供肺动脉干增宽、三尖瓣反流速度增快、右心室和/或右心房扩大等右心负荷过重的间接征象^[15]。本研究中治疗组治疗后 pO₂ 和 pCO₂ 值较对照组同期均显著更高, A-aDO₂、PDW、MPV、PASP、RVTD 和 RAd 值及血清 D-D、

FDP 水平均显著更低;提示银杏达莫注射液联合华法林治疗急性高危肺栓塞的疗效切实。此外本研究中两组不良反应率均较低,患者药物副作用以轻微恶心、皮肤瘀斑、牙龈出血等症状为主;表明急性高危肺栓塞患者对本联合疗法的耐受性较高。

综上所述,银杏达莫注射液联合华法林治疗急性高危肺栓塞疗效显著,能明显减轻患者症状,改善血气状态,调节纤溶功能及血小板功能,增强右心功能,安全性高,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 谢琼,卢月月,易宏锋.急性肺栓塞92例临床分析[J].现代中西医结合杂志,2014,23(33):3684-3685.
- [2] 米玉红.急性肺血栓栓塞症的诊断与治疗规范及面临的问题[J].中国急救医学,2017,37(1):17-22.
- [3] 冯家钢,戴路明.华法林的药理作用及在肺血栓栓塞中的应用[J].中外医学研究,2010,8(29):193-195.
- [4] 宾驰.银杏达莫注射液的药理作用及临床应用研究进展[J].中国药业,2010,19(14):88.
- [5] 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.
- [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,2002:55.
- [7] 金会艳,阮丽波,韩毅,等.急性肺栓塞家兔血流动力学参数及组织病理学改变[J].微循环学杂志,2012,22(3):7-10.
- [8] 王连馥,王旭东.急性肺栓塞的急诊处理[J].中国临床医生杂志,2016,44(2):5-9.
- [9] 李金玉,程爱斌,施举红.华法林对凝血因子及出凝血时间的影响[J].中华医学杂志,2017,97(42):3347-3349.
- [10] 周群,侯东彬.银杏达莫注射液的药理作用及不良反应研究进展[J].中国药房,2013,24(28):2686-2688.
- [11] 王宝锋,关敏.注射用降纤酶联合银杏达莫注射液治疗急性次大面积肺栓塞的临床疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(8):112-116.
- [12] 张昱,李文超,杨峰.动脉血气联合D-二聚体在急性肺栓塞诊断中的价值[J].重庆医学,2013,42(18):2135-2137.
- [13] 冯宗莲,秦志强,覃少佳,等.肺栓塞患者凝血纤溶系统指标与CT肺动脉阻塞指数的关系[J].中国急救医学,2016,36(11):1001-1005.
- [14] 陈嵩,张莹,戴月梅,等.急性肺栓塞患者血小板指标的变化及临床意义[J].中国全科医学,2014,17(19):2218-2223.
- [15] 胡丽艳,郭俏俏,戚小杨,等.超声心动图在肺栓塞患者治疗前后右心功能评估中的价值研究[J].重庆医学,2017,46(16):2209-2211.