

## 银杏达莫注射液联合利伐沙班治疗下肢静脉血栓的临床研究

李维颜, 张毅, 谷顺通

天津市第五中心医院 血管外科, 天津 300450

**摘要:** **目的** 探讨银杏达莫注射液联合利伐沙班治疗下肢静脉血栓的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 10 月—2018 年 1 月天津市第五中心医院收治的下肢静脉血栓患者 88 例, 随机分为对照组 (44 例) 和治疗组 (44 例)。对照组患者口服利伐沙班片, 10 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注银杏达莫注射液, 10~25 mL 加入 5%~10% 的葡萄糖注射液 500 mL, 2 次/d。两组患者均连续治疗 2 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者细胞炎症因子和血液流变学指标水平。**结果** 治疗后, 对照组的总有效率为 79.55%, 显著低于治疗组的 95.45%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-8 (IL-8) 及血液流变学指标水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组患者上述指标水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 银杏达莫注射液联合利伐沙班治疗下肢静脉血栓效果良好且安全性较高, 可有效降低患者细胞炎症因子和血液流变学指标水平。

**关键词:** 银杏达莫注射液; 利伐沙班片; 下肢静脉血栓; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 超敏 C 反应蛋白; 血浆黏度; 全血黏度高切

**中图分类号:** R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2019)03 - 0810 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.03.051

## Clinical study on Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection combined with rivaroxaban in treatment of lower extremity venous thrombosis

LI Wei-yan, ZHANG Yi, GU Shun-tong

Department of Vascular Surgery, the Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection combined with rivaroxaban in treatment of lower extremity venous thrombosis. **Methods** Patients (88 cases) with lower extremity venous thrombosis in the Fifth Central Hospital of Tianjin from October 2014 to January 2018 were randomly divided into control (44 cases) and treatment (44 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Rivaroxaban Tablets, 10 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection on the basis of the control group, 10—25 mL added into 5%—10% glucose injection 500 mL, twice daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the cytokines levels, hemorheological indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 79.55%, which was significantly lower than 95.45% in the treatment group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the TNF- $\alpha$ , CRP, IL-8 and hemorheological indexes levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ), and these indexes levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection combined with rivaroxaban has good efficacy and high safety in treatment of lower extremity venous thrombosis, which can effectively reduce the level of cytokines and hemorheological indexes.

**Key words:** Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection; Rivaroxaban Tablets; venous thrombosis of lower extremities; TNF- $\alpha$ ; hs-CRP; plasma viscosity; whole high viscosity

下肢静脉血栓是指静脉血液在静脉血管中凝集而形成的血管内栓塞<sup>[1]</sup>, 是常见的周围血管疾病。

老年患者因心脏功能的下降以及血液凝集度更高, 身体器官的衰退导致活动受限, 这些状态极易引发

收稿日期: 2018-09-19

作者简介: 李维颜 (1979—), 男, 主治医师, 主要从事血管外科疾病的腔内手术治疗研究。E-mail: lwy0666@126.com

静脉栓塞。因此老年下肢静脉血栓的患者在临床中最为常见,其治疗也成为临床关注的焦点。下肢静脉血栓患者多因下肢静脉血栓而阻塞血液流通,下肢会有明显的肿胀,严重时会有明显的局部疼痛,行走无力,严重影响患者的生活质量<sup>[2]</sup>。且静脉血栓容易脱落并随血液流通至全身,引起其他部位的栓塞,若引起心脏和肺部的血管栓塞,则患者随时会发生死亡的危险,严重影响患者的生存质量<sup>[3]</sup>。下肢静脉血栓的诊断简单,根据患者的临床症状并辅助以彩色多普勒超声检查静脉血液流通状态和静脉穿刺检查即可确诊。其临床治疗主要是溶栓治疗并辅以抗凝治疗,但老年人的身体条件较差,为临床治疗带来了难度。利伐沙班是目前一种新型口服抗凝药,高选择性直接抑制因子Xa,从而阻断凝血酶生成的爆炸样放大效应,发挥更高效、更安全的血栓抑制作用<sup>[4]</sup>。但是目前单一用药疗效较为局限,随着中西医结合及综合治疗理念的推广,中西医结合治疗静脉血栓目前已成为研究热点,银杏达莫注射液是一种中药制剂,目前已被证实对下肢静脉血栓患者具有一定疗效<sup>[5]</sup>,但关于其对患者血清炎症因子及血液流变学指标相关报道较少,因此本研究就此展开讨论。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取2014年10月—2018年1月天津市第五中心医院收治的88例下肢静脉血栓患者为研究对象,其中男45例,女43例;年龄55~69岁,平均年龄(61.74±5.15)岁;平均体质指数(23.07±3.14) kg/m<sup>2</sup>;合并糖尿病患者11例,高血压患者10例,低血压患者9例。

纳入标准<sup>[6]</sup>:单侧下肢有明显局部压痛;与健侧相比有明显肿胀,并通过软皮尺测量确定肿胀在站立时更严重;将患者患侧足向背侧急剧弯曲时显示Homans征阳性;通过彩色多普勒超声检查及下肢静脉造影确诊为下肢静脉血栓;无心脏病、肝肾功能不全、肿瘤等重大疾病史,无药物食物过敏史;签订知情同意书,愿意接受治疗的者。

排除标准:患侧下肢有感染、皮疹等影响疗效观察的患者;有凝血功能障碍的患者;合并消化道、呼吸道、心血管、神经系统和造血系统等严重原发疾病者;存在胃肠道、脑部等全身其他部位出血的患者;对本研究使用的银杏达莫和利伐沙班过敏的患者。

### 1.2 药物

利伐沙班片由Bayer Pharma AG生产,规格10 mg/片,产品批号140132、150814、170511;银杏达莫注射液由山西普德药业股份有限公司生产,规格5 mL/支,产品批号14023515、151224、170621。

### 1.3 分组和治疗方法

将所有研究对象随机分为对照组和治疗组,每组各44例。其中对照组患者男23例,女21例;年龄55~68岁,平均年龄(61.36±3.18)岁;体质指数(22.87±2.69) kg/m<sup>2</sup>;糖尿病患者5例,高血压患者6例,低血压患者5例。治疗组男22例,女22例;患者年龄56~69岁,平均年龄(62.19±4.26)岁;体质指数(23.24±2.58) kg/m<sup>2</sup>;糖尿病患者6例,高血压患者4例,低血压患者5例。两组患者一般临床资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服利伐沙班片,10 mg/次,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注银杏达莫注射液,10~25 mL加入5%~10%的葡萄糖注射液500 mL,2次/d。两组患者均连续治疗2周。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[6]</sup>

治疗2个疗程后给予患者相应部位血管彩色多普勒超声检查。有效:患肢肿胀、疼痛等临床症状基本消失,血管再通,彩超图像显示血栓完全消失,双下肢周径差小于1 cm;显效:患肢肿胀明显缓解,血栓范围有所减少,双下肢周径差显著小于治疗前;无效:患肢肿胀、疼痛等临床症状无变化或加重,血栓范围无明显变化。

$$\text{总有效率} = (\text{有效} + \text{显效}) / \text{总例数}$$

### 1.5 观察指标

治疗前后抽取患者外周静脉血液5 mL,采用BM830全自动血液分析仪(济南汉方医疗器械有限公司)检测患者血浆黏度、全血黏度(高切、低切)等血液指标水平。比较治疗前后两组患者肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-8(IL-8)水平,患者在治疗前及治疗后抽取外周静脉血液5 mL,静止,离心后取上清液,采用放射免疫法检测患者血清TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-8,相关试剂盒购自上海一基实业有限公司。

### 1.6 不良反应观察

观察比较两组患者不良反应发生情况。

### 1.7 统计学方法

使用SPSS 21.0分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表

示, 采用  $t$  检验,  $\chi^2$  检验计数资料以百分率表示。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 18 例, 有效 17 例, 无效 9 例, 总有效率为 79.55%; 治疗组患者显效 26 例, 有效 16 例, 无效 2 例, 总有效率为 95.45%, 两组患者临床疗效比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组细胞炎性因子水平比较

治疗后, 两组患者 TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-8 水平较治疗前显著下降, 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细胞炎性

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 2。

### 2.3 两组血液流变学指标水平比较

治疗后, 两组患者血液流变学指标水平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 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组患者血浆黏度、全血黏度 (高切和低切) 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 3。

### 2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组和治疗组的不良反应发生率分别为 15.90% 和 11.36%, 两组比较差异无统计学意义, 见表 4。

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	44	18	17	9	79.55
治疗	44	26	16	2	95.45*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组细胞炎性因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	TNF- $\alpha$ /(ng·mL <sup>-1</sup> )		CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )		IL-8/(ng·mL <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	44	1.74 ± 0.65	1.63 ± 0.44*	6.37 ± 0.85	4.53 ± 0.55*	0.54 ± 0.09	0.41 ± 0.04*
治疗	44	1.76 ± 0.53	1.01 ± 0.22* <sup>▲</sup>	6.33 ± 0.83	2.84 ± 0.27* <sup>▲</sup>	0.51 ± 0.08	0.23 ± 0.02* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组血液流变学指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	血浆黏度/(mPa·s)		高切/(mPa·s)		低切/(mPa·s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	44	1.56 ± 0.13	0.92 ± 0.05*	5.43 ± 0.53	4.84 ± 0.47*	9.28 ± 0.87	9.02 ± 0.63*
治疗	44	1.54 ± 0.11	0.57 ± 0.01* <sup>▲</sup>	5.45 ± 0.55	4.53 ± 0.42* <sup>▲</sup>	9.25 ± 0.85	8.43 ± 0.44* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	轻微出血/例	皮下瘀斑/例	牙龈出血/例	发生率/%
对照	44	4	3	3	15.90
治疗	44	2	2	1	11.36

### 3 讨论

静脉血栓是一种较常见, 且具有潜在危害性的疾病。Virchow 早在 19 世纪中期就提出了血流速度、血管损伤以及血液高凝状态是血栓形成的 3 个主要因素。下肢静脉管径粗且距离心脏最远, 血液流动速度较更慢, 具备血液凝集的条件。老年人由于活动减少, 体弱多病, 长期卧床休息会压迫血管导致血液流通受限, 加大了血栓形成的可能。目前研究显示下肢静脉血栓的发病机制与机体炎性因子升高有关, 此外血液流变学指标异常也是影响发病的重要因素之一<sup>[7]</sup>。临床上一些老年患者是手术或其他疾病所导致的血管壁损伤, 刺激血液凝固酶的释放导致血液处于高凝状态, 在血流缓慢和有血管壁损伤的地方极易形成血栓<sup>[8]</sup>。针对下肢静脉血栓的好发因素, 临床治疗一般均嘱咐患者将患肢抬高, 加快患者的下肢静脉血液流动, 避免形成新的血栓。基于基本的对症支持治疗, 临床对老年患者静脉血栓的治疗主要采取溶栓治疗和抗凝治疗相结合的方法, 在保证已形成的血栓能够溶解的同时防止新的血栓形成, 此种方法的治疗主要依赖于相应的药物。

目前常用抗凝药物有低分子肝素、华法林等。随着治疗药物的不断更新, 出现多种新型抗凝药物, 其中利伐沙班是新型凝血因子抑制剂<sup>[9]</sup>, 一项由 Turpie 等进行的多国家、多中心的大样本研究数据显示在老年全膝关节置换术后 6~8 h 给予剂量为 10 mg/d 的利伐沙班, 持续治疗 14 d 后与皮下注射低分子肝素相比, 其下肢深静脉血栓发生率显著降低 (10.1% vs 6.9%)<sup>[10]</sup>, 而关于利伐沙班在中国人群中的相关应用研究也得出类似结论。作为目前新型凝血因子 Xa 抑制剂, 利伐沙班作用主要通过抑制 Xa 因子活化过程, 达到抗凝作用。随着中医药复方制剂临床应用的不断增多, 中药制剂在下肢深静脉血栓的防治中应用逐渐增多, 其中以银杏达莫作用较为明显。银杏达莫注射液为中药复方制剂, 主要组分有银杏黄酮苷、白果内酯、银杏苦内酯及双嘧达莫<sup>[11]</sup>。多项研究报道银杏达莫能有效抑制血小板活化因子介导的血小板凝聚, 同时清除血管内的脂质堆积<sup>[11-12]</sup>。研究证实银杏达莫能有效提升慢性心力衰竭 (HF) 患者冠脉灌注量, 对心肌缺血效果良好<sup>[13]</sup>。双嘧达莫能抑制血小板对腺苷的摄取, 抑制血栓素 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 形成, 同时增强前列腺素-2 (PEG-2) 作用, 进而促进血管扩张<sup>[14]</sup>。

相关研究报道显示发生下肢静脉血栓患者血液

TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-8 等炎性因子水平较健康人群更高, 其中 CRP 是重要的炎症因子, 不仅能反映炎症反应程度, 且对能促进炎症反应及斑块破裂, 促进单核细胞释放因子, 启动外源性凝血途径, 诱导血栓的形成<sup>[15]</sup>。TNF- $\alpha$  是由单核-巨噬细胞系统及淋巴细胞产生的细胞因子, 是机体炎症反应与免疫应答的重要调节因子<sup>[16]</sup>。目前文献报道 1 个 Xa 因子可产生 1 000 个凝血酶分子, 利伐沙班的使用可显著减少凝血酶瀑布式增加, 同时对已形成凝血酶止血功能的分子无作用, 故不增加出血风险<sup>[17]</sup>。本研究结果显示治疗组总有效率显著高于对照组, 联合利伐沙班的抗凝作用, 能够使得血栓清除进一步加快, 故比单用利伐沙班获得更好的临床疗效。治疗后, 治疗组患者 TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-8 水平均显著低于对照组, 经分析认为, 发生血栓患者已伴有血管壁微损伤, 促进炎症反应相关因子的瀑布式表达, 银杏达莫注射液有扩张血管作用, 增强 PEG-2 在体内的抗炎效应, 发挥一定抗炎作用, 可能与修复血管内壁损伤有关, 故联合利伐沙班后观察组炎性因子水平更低。治疗后, 治疗组患者血浆黏度、全血黏度 (高切、低切) 水平均显著低于对照组。治疗期间, 两组不良反应发生率差异无统计学意义。说明银杏达莫联合利伐沙班有效改善了患者血液流变学指标, 同时不增加患者不良反应, 安全有效。

综上所述, 银杏达莫注射液联合利伐沙班治疗下肢静脉血栓效果良好, 能够降低患者血清炎性指标表达水平, 同时改善血液流变学指标, 不增加不良反应发生率, 值得临床推广使用。

### 参考文献

- [1] 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, 240.
- [2] 何静, 王军, 杨涛. 老年下肢深静脉血栓形成患者临床特征分析 [J]. 临床误诊误治, 2018, 31(7): 9-13.
- [3] 潘艳芳, 武洪方, 赵玲玲, 等. 下肢静脉血栓性疾病发病与季节的关系研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24(3): 307-309.
- [4] 吴爽, 陈娟, 黄莉, 等. 利伐沙班联合空气波压力治疗预防膝关节置换术后深静脉血栓的临床研究 [J]. 重庆医学, 2014, 43(35): 4734-4736.
- [5] 曾庆. 银杏达莫注射液预防膝关节置换术后深静脉血栓形成 [J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(5): 1019-1021.
- [6] 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): 520-521.
- [7] 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.
- [8] 闵 敏, 朱昊平, 沈 洁, 等. 女性静脉血栓流行病学和易栓因子研究现状 [J]. 上海医学, 2016, 39(9): 569-573.
- [9] 任小婵, 罗选娟, 杨 欢, 等. 新型口服抗凝药的临床应用研究进展 [J]. 中华全科医学, 2018, 16(4): 615-619, 666.
- [10] Turpie A G, Lassen M R, Davidson B L, *et al.* Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9676): 1673-1680.
- [11] 滕艳杰, 陈 培, 冯 华, 等. 银杏达莫注射液对糖尿病大鼠唾液腺组织脂质过氧化作用的影响 [J]. 中国临床保健杂志, 2011, 14(3): 275-277.
- [12] 潘 丹, 李 立, 卢丹丹, 等. 银杏达莫注射液的药学监护 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(4): 27-30.
- [13] 杨 峰, 王 莉. 银杏达莫对高血压合并心力衰竭患者血液流变学的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(2): 194-196.
- [14] 朱春玲. 低分子肝素钙联合双嘧达莫治疗下肢骨折患者术后下肢深静脉血栓的疗效 [J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(1): 64-66.
- [15] 孙 幸, 沈连军, 顾 蔚, 等. 炎症因子在非肿瘤下肢深静脉血栓形成中的作用 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(8): 598-600.
- [16] 李安强, 史 浩, 牛启兵, 等. 低分子肝素钙对急性深静脉血栓大鼠血清IL-6和TNF- $\alpha$ 水平的影响 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2016, 23(9): 121-1124.
- [17] Horinaka S, Sugawara R, Yonezawa Y, *et al.* Factor Xa inhibition by rivaroxaban in the trough steady state can significantly reduce thrombin generation [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(1): 79-87.