

丹红注射液联合磺达肝癸钠对肺栓塞患者免疫学指标及凝血-纤溶系统的影响

李娜¹, 王阿红¹, 吴玉华²

1. 喀什地区第二人民医院 呼吸科, 新疆 喀什 844000

2. 喀什地区第一人民医院 呼吸科, 新疆 喀什 844000

摘要: **目的** 探讨丹红注射液联合磺达肝癸钠对肺栓塞患者免疫学指标及凝血-纤溶系统的影响。**方法** 选择2014年8月—2018年8月在喀什地区第二人民医院确诊的80例肺栓塞患者作为研究对象。随机将患者分为对照组和观察组, 每组各40例。对照组患者皮下注射磺达肝癸钠注射液, 2.5 mg/次, 1次/d, 第4天起联合应用华法林抗凝5 d, 并通过监测国际标准化比值(INR)来调整华法林用量, 之后停用磺达肝癸钠并持续应用华法林抗凝。观察组在对照组治疗的基础上静脉滴注丹红注射液, 将20 mL丹红注射液加入到氯化钠溶液250 mL中, 1次/d。两组均连续治疗2周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的免疫学指标、凝血-纤溶系统指标水平。**结果** 治疗后, 观察组总有效率为90.00%, 显著高于对照组的72.50% ($P < 0.05$)。与治疗前相比, 两组各免疫学指标均明显改善 ($P < 0.05$), 且观察组优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原降解产物(FDP)、纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-I)与组织型纤溶酶原激活物(tPA)活性均显著降低, 凝血酶原时间(PT)与血小板计数(PLT)水平显著升高 ($P < 0.05$), 且观察组凝血-纤溶系统指标水平显著优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 丹红注射液联合磺达肝癸钠可有效改善患者的免疫功能及凝血-纤溶系统, 疗效安全显著, 对促进肺栓塞患者病情恢复具有积极意义。

关键词: 丹红注射液; 磺达肝癸钠; 肺栓塞; 免疫学指标; 凝血-纤溶系统

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)07-1322-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.07.020

Effect of Danhong Injection combined with fondaparinux sodium on immunological indicators and coagulation-fibrinolysis system in patients with pulmonary embolism

LI Na¹, WANG Ahong¹, WU Yuhua²

1. Department of Respiratory Medicine, The Second People's Hospital of Kashgar Region, Kashgar 844000, China

2. Department of Respiratory Medicine, The First People's Hospital of Kashgar Region, Kashgar 844000, China

Abstract: Objective To explore the effect of Danhong Injection combined with fondaparinux sodium on immunological indicators and coagulation-fibrinolysis system in patients with pulmonary embolism. **Methods** Patients (80 cases) with pulmonary embolism in the Second People's Hospital of Kashgar from August 2014 to August 2018 were selected as the study subjects. Patients were randomly divided into control group and observation group, with 40 patients in each group. Patients in the control group were subcutaneously injected with Fondaparinux Sodium Injection, 2.5 mg/time, once daily, combined with warfarin anticoagulation for 5 days from the 4th day, and the dosage of warfarin was adjusted by monitoring the INR. After that, Fondaparinux Sodium Injection was stopped and warfarin anticoagulation was continued. Patients in the observation group were iv administered with Danhong Injection on the basis of control group, and 20 mL Danhong Injection was added to 250 mL sodium chloride solution, once daily. Both groups were treated continuously for 2 weeks. The clinical efficacy in two groups was observed, and the indexes of immunology and coagulation-fibrinolysis system were compared before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate in the observation group was 90.00%, which was significantly higher than 72.50% in the control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2020-01-08

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2016D01C092); 喀什地区科学研究与技术开发计划项目(KS2018017)

第一作者: 李娜(1983—), 女, 江苏泗阳人, 本科, 副主任医师, 研究方向为呼吸内科临床医学。E-mail: lina141983@163.com

Compared with before treatment, the immunological indexes in two groups were significantly improved ($P < 0.05$), and the indexes in the observation group was better than those in control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of *D-D*, FDP, PAI-I, and tPA in two groups were significantly decreased after treatment, and the levels of PT and PLT were significantly increased ($P < 0.05$). Moreover, the indicators of coagulation and fibrinolysis in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Danhong Injection combined with fondaparinux sodium can effectively improve the immune function and the coagulation and fibrinolysis system of patients, with a safe and significant effect, and has positive significance in promoting the rehabilitation of patients with pulmonary embolism.

Key words: Danhong Injection; fondaparinux sodium; pulmonary embolism; immunological indicators; coagulation-fibrinolysis system

肺栓塞是内科临床常见的一种急危重症,主要是因各种栓子阻塞肺动脉系统所致的一种临床综合征,以胸痛、呼吸困难、紫绀、咯血为主要临床表现,具有起病急、病情凶险、预后差的特点,一旦治疗不及时将直接导致患者死亡,因此如何有效防治肺栓塞一直是临床研究的热点课题。目前临床上治疗肺栓塞的方法较多,主要包括溶栓、抗凝、经皮导管介入及血栓摘除术等,其中抗凝治疗是早期治疗的首选方式^[1]。磺达肝癸钠是临床上常用的一种肠道外抗凝剂,抗血栓活性显著,且起效快、不良反应少,是肺栓塞抗凝治疗的首选药物^[2]。丹红注射液是临床上常用的活血化瘀、舒经通络的中药制剂。有研究表明,丹红注射液在肺栓塞的治疗中效果显著^[3]。本研究探讨丹红注射液联合磺达肝癸钠对肺栓塞患者免疫学指标及凝血-纤溶系统的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2014年8月—2018年8月在喀什地区第二人民医院确诊的80例肺栓塞患者作为研究对象。其中男45例,女35例;年龄21~70岁,平均(44.24±3.21)岁;体质量50~79 kg,平均体质量(63.22±3.25)kg;病情程度分级:低危37例,中危43例。

1.2 纳入及排除标准

所有患者经临床相关检查均符合《急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)》中肺栓塞相关的诊断标准^[4],患者自愿受试,且签订知情同意书。排除近1个月内使用溶栓及抗凝药物、相关药物过敏史、出血性疾病、恶性肿瘤、血小板减少、抗凝治疗禁忌症、妊娠及哺乳期妇女、胃肠道出血史、其他器官功能障碍、肺栓塞高危、临床资料不全及无法配合完成本次研究者。

1.3 分组和治疗方法

随机将患者分为对照组和观察组,每组各40例。其中对照组男23例,女17例;年龄22~68岁,平均(44.12±3.28)岁;体质量51~79 kg,平均体质量(63.58±3.44) kg;低危19例,中危21例。观察组

中男22例,女18例;年龄21~70岁,平均(44.31±3.36)岁;体质量50~78 kg,平均体质量(63.15±3.29) kg;低危18例,中危22例。两组患者的基本资料具有可比性。

所有患者入院后均严密监测血气指标、心率、血压、心电图、血流动力学等生命体征,并给予呼吸支持。对照组皮下注射磺达肝癸钠注射液(Glaxo Wellcome Production,注册证号H20080111,规格0.5 mL: 25 mg,批号20140613、20151022、20160321、20170416),2.5 mg/次,1次/d,第4天起联合应用华法林抗凝5 d,并通过监测国际标准化比值(INR)来调整华法林用量,之后停用磺达肝癸钠并持续应用华法林抗凝。观察组在对照组治疗基础上静脉滴注丹红注射液(山东丹红制药有限公司,国药准字Z20026866,规格10 mL/支,批号20140318、20151130、20160422、20170317),将20 mL丹红注射液加入到氯化钠溶液250 mL中,1次/d。两组均连续治疗2周。治疗期间无病例脱落。

1.4 评价标准

1.4.1 疗效评价标准^[5] 显效:治疗后胸痛、心率加速等症状消失,影像学检查病变消失,心电图恢复正常;有效:治疗后胸痛、紫绀、心率加速等症状明显改善,影像学检查病变大部分消失,心电图明显恢复;无效:以上指标均无明显改善或病情恶化。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4.2 免疫功能及凝血-纤溶系统指标 取患者的外周静脉血4 mL,将其中2 mL进行EDTA抗凝处理后,采用FACA Calibur流式细胞仪检测血浆中CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平;采用ACL TOP700全自动血凝分析仪及配套试剂,采用凝固法测定血浆凝血酶原时间(PT),采用免疫比浊法测定D-二聚体(D-D)及纤维蛋白原降解产物(FDP)水平;采用ELISA法测定组织型纤溶酶原激活物(tPA)和纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-I)活性;采用血细胞分析仪测定血小板计数(PLT)。将剩余的2 mL离心分离出血清后,采用AU1000全自动生化

分析仪利用免疫透射比浊法检测血清中补体C3水平。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件,对于观察指标等计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 示,采用 t 检验,临床疗效、不良反应发生率等计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组疗效对比

治疗后,观察组总有效率为90.00%,显著高于对照组的72.50%($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组免疫学指标水平比较

与治疗前相比,两组各免疫学指标均明显改善($P < 0.05$),且观察组优于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组凝血-纤溶系统指标水平比较

与治疗前相比,治疗后两组D-D、FDP、PAI-I与tPA活性均显著降低,PT与PLT水平显著升高($P < 0.05$),且观察组凝血-纤溶系统指标水平显著优于对照组($P < 0.05$),见表3。

表1 两组疗效对比

Table 1 Comparison on clinical effect between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 40 | 21 | 8 | 11 | 72.50 |
| 观察 | 40 | 24 | 12 | 4 | 90.00* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组免疫学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of immunological indexes between two groups($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察指标 | CD3 ⁺ /% | CD4 ⁺ /% | CD8 ⁺ /% | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | 补体C3/(g·L ⁻¹) |
|----|-----|------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------------------|---------------------------|
| 对照 | 40 | 治疗前 | 60.12±15.08 | 49.22±2.62 | 33.12±3.67 | 1.88±0.32 | 1.22±0.31 |
| | | 治疗后 | 65.78±12.43* | 35.21±2.86* | 27.58±2.74* | 1.68±0.24* | 1.03±0.20* |
| 观察 | 40 | 治疗前 | 60.53±14.38 | 48.96±2.55 | 32.56±3.58 | 1.86±0.31 | 1.23±0.29 |
| | | 治疗后 | 71.02±8.39** | 29.14±2.57** | 24.87±2.64** | 1.32±0.29** | 0.86±0.15** |

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3 两组凝血-纤溶系统指标水平($\bar{x} \pm s, n=40$)

Table 3 Comparison of indicators of coagulation and fibrinolysis between two groups ($\bar{x} \pm s, n=40$)

| 组别 | 观察时间 | D-D/(mg·L ⁻¹) | FDP/(μg·mL ⁻¹) | PT/s | PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹) | PAI-I/(AU·mL ⁻¹) | tPA/(IU·mL ⁻¹) |
|----|------|---------------------------|----------------------------|--------------|--|------------------------------|----------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 8.58±2.73 | 22.07±5.52 | 12.96±2.07 | 216.35±46.35 | 9.33±1.41 | 1.71±0.23 |
| | 治疗后 | 3.56±0.84* | 9.53±2.24* | 17.88±0.21* | 289.65±53.47* | 8.57±1.25* | 1.49±0.11* |
| 观察 | 治疗前 | 8.53±2.68 | 21.98±5.35 | 13.08±2.13 | 220.56±45.23 | 9.38±1.52 | 1.69±0.28 |
| | 治疗后 | 1.72±0.45** | 5.42±1.58** | 20.83±1.92** | 326.85±54.22** | 7.14±1.08** | 1.21±0.19** |

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

2.4 不良反应发生情况对比

治疗期间,观察组出现牙龈出血1例,对照组出现牙龈出血与黏膜下出血各1例,不良反应发生率分别为2.5%与5.0%,两组比较无统计学差异。

3 讨论

肺栓塞病因复杂多样,大多学者认为其发生发展与凝血功能异常、炎性因子水平、血管内皮损伤、缺血再灌注损伤等多种因素共同作用有关^[1]。肺栓

塞一旦治疗不及时则会起肺动脉栓塞,增加肺动脉压及循环阻力,导致肺动脉扩张、肺不张、肺泡死腔增大、右心衰竭等一系列改变^[6]。抗凝治疗可有效预防血栓形成,促进其吸收,是肺栓塞治疗的关键环节。磺达肝癸钠作为选择性Xa因子抑制剂,可有效抑制凝血酶及纤维蛋白的产生,阻断凝血级联反应及血栓增大,且不会与血小板相互作用,不影响抗凝血酶IIa因子的抑制及出血时间,抗血栓效果显著^[7]。

祖国医学认为,肺栓塞属“胸痹”“血证”范畴,其主要病机为气虚血瘀、痰浊瘀阻肺脉,因此应以活血化瘀、疏通经脉、祛痰止痛为主治^[8]。丹红注射液是由中药丹参及红花提取而成的中药复方制剂,其中丹参活血化瘀,行血止痛;红花祛瘀止痛、活血通经;二药相须为用,具有凉血消痈、活血化瘀,温经止痛的功效^[3]。现代药理研究表明,丹红注射液具有改善血管内皮功能、抗血小板聚集、清除氧自由基、调节血流变状态、抑制机体炎症反应、调节免疫、保护心肌细胞等多种作用^[9],与磺达肝癸钠联合应用可协同性的抑制血小板聚集及血栓形成,改善微循环,提高肺栓塞的治疗效果^[10]。

PAI-I与tPA有血管内皮细胞合成及分泌,是纤溶系统主要的调节因子,当tPA与PAI-I的比值降低时可影响血浆纤溶活性,使纤维蛋白沉积于血管内膜,增加血栓的形成风险^[11]。D-D是交联纤维蛋白的一种可溶性降解产物,当机体血管内有活化的血栓形成及纤维溶解时D-D的水平则会有明显的升高^[12]。FDP是纤维蛋白被分解后的一种降解产物,FDP升高,则表示纤溶活性增强。PT与PLT水平降低则提示大量血小板聚集形成血栓^[13]。补体C3与机体的炎症反应相关,而CD4⁺/CD8⁺减少CD3⁺增加则提示T细胞免疫不足,使补体系统代偿性增强,C3水平升高^[14]。

本研究结果表明,观察组治疗总有效率显著高于对照组,说明丹红注射液联合磺达肝癸钠可有效改善患者的临床症状,整体疗效突出。结果还表明,与治疗前相比,治疗前两组各免疫学指标均明显改善,且观察组显著优于对照组;与治疗前相比,治疗后两组D-D、FDP、PAI-I与tPA均显著降低,PT与PLT水平显著升高,且观察组各指标改善情况显著优于对照组,提示丹红注射液联合磺达肝癸钠可改善患者T细胞功能紊乱及炎症状态,纠正凝血-纤溶系统的平衡,有效改善病情。另外,两组不良反应发生率无差异。说明两者联合应用在肺栓塞的治疗中安全性高,患者耐受性好。

综上所述,丹红注射液联合磺达肝癸钠可有效

改善患者的免疫功能及凝血-纤溶系统,疗效安全显著,对促进肺栓塞患者病情康复具有积极意义。

参考文献

- [1] 冯伟,刘晖.肺栓塞抗凝治疗新进展[J].临床肺科杂志,2015,20(1):135-137.
- [2] 刘霞,尹凤先,张永祥.磺达肝癸钠治疗急性肺栓塞5例疗效分析及文献回顾[J].临床肺科杂志,2013,18(6):1118-1119.
- [3] 赵云.低分子肝素联合丹红注射液对肺栓塞疾病的治疗价值评析[J].中国实用医药,2016,11(3):112-113.
- [4] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组.急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)[J].中华心血管病杂志,2016,44(3):197-211.
- [5] 梁峰,胡大一,沈珠军,等.2014年欧洲心脏学会急性肺栓塞诊断治疗指南解读[J].中华心脏与心律电子杂志,2014,2(3):21-26.
- [6] 何建国,程显声.肺栓塞诊断与治疗的进展[J].中华结核和呼吸杂志,2000,23(9):563-565.
- [7] 刘霞,尹凤先,张永祥,等.磺达肝癸钠抗凝治疗肺栓塞有效性及安全性研究[J].中国医刊,2015,50(5):85-87.
- [8] 韩文忠,王庆海,王佟,等.肺栓塞中医证型及其与西医分类的相关性分析[J].江苏中医药,2008,40(5):75-76.
- [9] 王冰瑶,吴晓燕,樊官伟,等.丹红注射液对共培养体系中平滑肌细胞舒张的影响及其作用机制研究[J].中草药,2016,47(7):1169-1175.
- [10] 张晓燕,王丽娟.丹红注射液联合磺达肝癸钠治疗肺栓塞的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(10):2556-2561.
- [11] 庞宝森,王辰,翟振国,等.肺血栓栓塞症患者凝血纤溶系统及肺血管内皮功能的变化[J].中华结核和呼吸杂志,2005,28(10):714-716.
- [12] 何军,伍宁.血清缺血修饰白蛋白联合血浆D-二聚体检测在肺栓塞诊断中的价值[J].广东医学,2014,35(5):710-712.
- [13] 冯宗莲,秦志强,许承琼.肺栓塞患者治疗后凝血纤溶系统指标变化与血栓近期溶解的关系[J].中国中西医结合急救杂志,2017,24(1):49-53.
- [14] 虞宇楠,周琳,沈玉芹,等.肺动脉血栓栓塞症患者的免疫学变化及在诊疗中的作用[J].临床心血管病杂志,2016,32(9):943-947.