

华法林与利伐沙班治疗中危肺栓塞的疗效对比

苏春芳¹, 陈贤胜¹, 吴智¹, 李秀琼¹, 岳明²

1. 海南省第二人民医院呼吸内科, 海南五指山 572299

2. 吉林大学吉林医院呼吸内科, 吉林长春 132000

摘要: **目的** 探讨华法林与利伐沙班治疗中危肺栓塞的疗效对比。**方法** 选取2017年3月—2019年3月海南省第二人民医院40例中危肺栓塞患者作为研究对象。根据随机数字表法分为两组, 每组各20例。两组患者在注射用尿激酶溶栓后皮下注射那屈肝素钙注射液2 d后, 对照组口服华法林钠片, 2.5 mg/d, 顿服, 服用5 d后停用那屈肝素钙注射液, 继续服用华法林钠片3个月。观察组则口服利伐沙班片, 10 mg/次, 1次/d, 连续服用5 d后停用那屈肝素钙注射液, 继续服用利伐沙班片3个月。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的血氧分压 (pO_2)、动脉血二氧化碳分压 (pCO_2)、心率、呼吸频率、血浆凝血酶原时间 (PT)、D-二聚体 (D-D)、纤维蛋白原 (FIB)、组织型纤溶酶原激活物 (tPA)、溶酶原激活物特异性抑制物 (PAI-I) 活性、血小板计数 (PLT) 水平。**结果** 治疗后, 观察组治疗总有效率为95.00%, 显著高于对照组的75.00% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 pCO_2 、呼吸频率及心率均明显降低, pO_2 显著升高 ($P < 0.05$); 且观察组各临床指标显著优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组D-D、PAI-I和tPA活性水平均显著降低, FIB、PT和PLT水平均明显升高 ($P < 0.05$), 且观察组各凝血-纤溶系统指标水平显著优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 利伐沙班抗凝治疗可有效改善患者的肺功能及凝血-纤溶系统, 疗效安全显著, 在中危肺栓塞抗凝治疗中具有较高的应用价值。

关键词: 华法林; 利伐沙班; 中危肺栓塞; 肺功能; 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) 09-1852-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.033

Comparison of efficacy between warfarin and rivaroxaban in treatment of medium-risk pulmonary embolism

SU Chunfang¹, CHEN Xiansheng¹, WU Zhi¹, LI Xiuqiong¹, YUE Ming²

1. Department of Respiratory Medicine, Second People's Hospital of Hainan Province, Wuzhishan 572299, China

2. Department of Respiratory Medicine, Jilin Hospital, Jilin University, Changchun 132000, China

Abstract: Objective To compare the efficacy of warfarin and rivaroxaban in treatment of medium-risk pulmonary embolism. **Methods** A total of 40 patients with medium-risk pulmonary embolism in Second People's Hospital of Hainan Province from March 2017 to March 2019 were selected as the study subjects. According to the random number table method, they were divided into two groups with 20 cases in each group. Patients in two groups were thrombolysis with Urokinase for Injection and injected with Nadroparin Calcium Injection subcutaneously for 2 days, while patients in the control group were *po* administered with Warfarin Sodium Tablets, 2.5 mg/d, and then stopped taking Nadroparin Calcium Injection for 5 days, and continued taking Warfarin Sodium Tablets for 3 months. Patients in the observation group were *po* administered with Rivaroxaban Tablets, 10 mg/time, once daily. After continuous use for 5 days, the patients stopped taking Nadroparin Calcium Injection and continued to take Rivaroxaban Tablets for 3 months. The clinical efficacy in two groups of patients was observed, the levels of PaO_2 and $PaCO_2$, heart rate, breathing rate, PT, the levels of D-D, FIB, tPA, PAI-I, and PLT in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 95.00%, which was significantly higher than 75.00% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, $PaCO_2$, respiratory rate, and heart rate in two groups were significantly decreased, while PaO_2 was significantly increased ($P < 0.05$). And the clinical indicators in the observation group were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the activity levels of D-D, PAI-I and tPA in two groups were significantly decreased, while the levels of FIB, PT and PLT were significantly increased ($P < 0.05$), and the indicators of coagulation and fibrinolysis in the

收稿日期: 2019-12-11

第一作者: 苏春芳(1974—), 女, 黑龙江五常人, 硕士, 副主任医师, 研究方向为肺栓塞诊疗。E-mail: suchunfang1988@163.com

observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Rivaroxabanin anticoagulant therapy can effectively improve the pulmonary function and the coagulation and fibrinolysis system of the patients, with significant efficacy and safety, and has high application value in the anticoagulant therapy of medium-risk pulmonary embolism.

Key words: warfarin; rivaroxabanin; medium-risk pulmonary embolism; pulmonary function; coagulation and fibrinolysis system

肺栓塞主要是因各种内源性及外源性栓子阻塞肺动脉系统使其出现循环障碍所引发的一种急危重症临床综合征,临床上常表现为胸痛、呼吸困难、紫绀等,具有起病急、病情凶险、死亡率高的特点,给患者的生命安全带来极大的威胁^[1]。肺栓塞作为一种严重的肺血管疾病,早期确诊并及时进行有效治疗是挽救患者生命的关键环节。目前临床上针对中危肺栓塞主要以溶栓、抗凝为主。低分子肝素与华法林抗凝是临床治疗中危肺栓塞的常用方案,但临床实践证实,华法林半衰期长、起效慢,且易受药物或食物等因素的影响,需反复监测凝血时间来调整剂量,具有一定局限性^[2]。利伐沙班是一种新型的抗凝药物,目前广泛被临床应用于静脉血栓栓塞(VTE)的治疗及术后静脉血栓的预防,但在肺栓塞治疗中的应用较少^[3]。本研究探讨华法林与利伐沙班治疗中危肺栓塞的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年3月—2019年3月海南省第二人民医院40例中危肺栓塞患者作为研究对象。男25例,女15例;年龄65~80岁,平均(72.21±3.45)岁;发病时间2~9 d,平均(4.46±1.05) d;体质量51~80 kg,平均(65.12±3.37)kg。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:所有患者均符合《急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)》中中危肺栓塞相关的诊断标准^[4],伴有心肌损伤、右心室负荷过等症,患者家属知情同意,自愿签订知情同意书。

排除标准:血液动力学障碍、合并严重感染、肺源性心脏病、近1个月内使用溶栓及抗凝药物、肝肾功能障碍、相关药物过敏史、出血性疾病、治疗禁忌症、及无法配合完成本次研究者。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法将患者分为对照组和观察组,每组各20例。对照组男12例,女8例;年龄65~80岁,平均(72.13±3.43)岁;发病时间2~7 d,平均(4.22±0.36) d;体质量52~78 kg,平均(64.43±3.42)kg。观察组中男13例,女7例;年龄66~80岁,平均(72.25±3.78)岁;发病时间3~9 d,平

均(4.52±1.02) d;体质量51~80 kg,平均(65.47±3.67)kg。两组的临床资料比较无统计学意义,具有可比性。

所有患者入院后均给予吸氧、纠正酸碱平衡、抗感染、心电监护、纠正水电解质平衡等支持治疗。两组患者在注射用尿激酶溶栓后皮下注射那屈肝素钙注射液2 d后,对照组患者口服华法林钠片(上海信谊药厂有限公司,国药准字H31022123,规格:2.5 mg/片;批号:20170108、20181012),2.5 mg/d,顿服,服用5 d后停用那屈肝素钙注射液,继续服用华法林钠片3个月。观察组则口服利伐沙班片(Bayer Pharma AG,批准文号H20140132,规格:10 mg/片;批号:20170302、20180917),10 mg/次,1次/d,连续服用5 d后停用那屈肝素钙注射液,继续服用利伐沙班片3个月。两组均完成了相应的治疗和检测,无病例脱落现象。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效:治疗后患者临床症状及体征基本消失,影像学栓塞及血流动力学指标均显著改善;**有效:**治疗后患者临床症状及体证明显改善,影像学栓塞及血流动力学指标均有所好转显著改善;**无效:**以上指标均无明显改善或病情加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

于治疗前后采用气血分析仪检测两组患者的血氧分压(pO_2)、动脉血二氧化碳分压(pCO_2)水平变化及心率、呼吸频率变化。选择ACL TOP700全自动血凝分析仪及配套试剂,分别采用凝固法、免疫比浊法、ELISA法及血细胞分析仪测定治疗前后两组患者的血浆凝血酶原时间(PT)、D-二聚体(D-D)及纤维蛋白原(FIB)水平;组织型纤溶酶原激活物(tPA)及溶酶原激活物特异性抑制物(PAI-1)活性及血小板计数(PLT)。

1.6 不良反应

比较两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

数据资料均采用SPSS 19.0进行检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,以百分数表示计数资料,行 t 检验及 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗总有效率比较

治疗后,观察组治疗总有效率为95.00%,显著高于对照组的75.00%($P < 0.05$),见表1。

表1 两组治疗总有效率比较

Table 1 Comparison of total effective rate between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	20	10	5	5	75.00
观察	20	13	6	1	95.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组各临床指标比较

治疗后,两组 $p\text{CO}_2$ 、呼吸频率及心率均明显降低, $p\text{O}_2$ 显著升高($P < 0.05$);且观察组各临床指标显著优于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组凝血-纤溶系统指标水平比较

治疗后,两组D-D、PAI-I和tPA活性水平均显著降低,FIB、PT和PLT水平均明显升高($P < 0.05$),且观察组各凝血-纤溶系统指标水平显著优于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组用药安全性比较

治疗期间,观察组不良反应发生率为5.00%,显著低于对照组的25.00%($P < 0.05$),见表4。

表2 两组各临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	$p\text{O}_2/\text{mmHg}$	$p\text{CO}_2/\text{mmHg}$	呼吸频率/(次· min^{-1})	心率/(次· min^{-1})
对照	20	治疗前	43.34±5.32	53.12±5.38	28.13±5.97	93.03±5.25
		治疗后	69.47±7.13*	46.69±3.34*	22.87±5.13*	79.18±5.11*
观察	20	治疗前	43.58±5.42	52.41±5.22	28.76±6.43	92.54±5.38
		治疗后	84.04±7.15**	40.23±2.37**	18.27±4.35**	72.34±4.26**

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-纤溶系统指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of indexes of coagulation and fibrinolysis between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	D-D/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	FIB/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	PT/s	PLT/($\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	PAI活性/($\text{AU}\cdot\text{mL}^{-1}$)	tPA活性(IU mL^{-1})
对照	20	治疗前	2.76±0.58	5.73±1.32	10.56±2.47	217.13±46.22	9.47±1.32	1.73±0.28
		治疗后	2.04±0.39*	7.51±2.18*	14.82±3.21*	283.46±53.52*	7.98±1.14*	1.50±0.17*
观察	20	治疗前	2.83±0.66	5.81±1.29	10.47±2.33	218.56±45.17	9.42±1.48	1.72±0.32
		治疗后	1.65±0.42**	9.08±2.34**	18.33±3.82**	327.43±52.68**	6.23±1.02**	1.19±0.22**

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4 两组不良反应发生率比较

Table 4 Comparison of adverse reaction incidence between two groups

组别	n/例	穿刺点出血/例	血栓形成/例	粪便潜血阳性/例	总发生率/%
对照	20	2	2	1	25.00
观察	20	1	0	0	5.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

肺栓塞是临床上常见的一种急危重症,临床表现复杂多样,目前病机尚不完全明确,但大多学者认为其发病与血管内皮细胞功能受损、血流瘀滞、

高凝状态有关。目前临床上治疗肺栓塞的方法较多,但对于中危肺栓塞主要以溶栓及抗凝治疗为主^[6]。尿激酶溶栓可迅速溶解血块、抑制血液凝结,促进纤维蛋白和纤维蛋白原的降解,从而发挥抗凝作用。低分子肝素钙可有效结合抗凝血酶III,促进纤维蛋白溶解并抑制纤维蛋白形成,改善肺动脉血流,抗凝作用显著^[7]。

华法林钠片作为一种中效抗凝剂,可通过抑制维生素K反应的凝血因子合成及血小板聚集而发挥抗凝作用,但华法林剂量不好控制,且易增加患者的出血倾向或引发静脉血栓^[8]。利伐沙班作为近年来新型抗凝剂,对Xa因子具有高选择性,可有效阻断内源性及外源性凝血途径,更高效、安全地抑

制血栓形成,且在合理用药范围内不会在机体累积^[9]。与华法林相比,利伐沙班无需根据患者的性别、年龄、体重及肾功能状态等调整剂量,无需监测凝血功能,用药简便、起效迅速且效果显著,不良反应较少,安全性好,具有较为广阔的应用前景^[10]。

pO_2 、 pCO_2 、呼吸频率及心率在肺栓塞的诊断方面具有重要的意义,可以评估患者呼吸道的通畅、通气量、二氧化碳和氧气的平衡情况,为进一步的治疗、改善呼吸功能创造了条件^[11]。本研究结果表明,观察组总有效率显著高于对照组,提示利伐沙班更有利于改善患者的病情,提高治疗效果。治疗后,两组 pO_2 、 pCO_2 、呼吸频率及心率等指标均明显改善,且观察组显著优于对照组,提示利伐沙班可有效改善患者的通气功能,稳定生命体征。

D-D为纤溶酶降解交联纤维蛋白的产物,可作为体内高凝状态和继发性纤溶功能亢进的分子标志物,其升高特异性地反映体内纤溶活性增强和凝血酶生成增多,是体内继发性纤溶功能亢进敏感而特异的指标;FIB具有凝血功能的蛋白质,是综合反映纤溶亢进的指标^[12]。PAI-I与tPA是纤溶系统很重要的活性物质,PAI-I为tPA的抑制剂,两者之间的平衡对维持微血管的正常生理功能起重要作用^[13]。PT是外源性凝血系统的实验指标,PLT是参与凝血的重要部分,其数量或者功能降低会引起患者出血的风险增加^[14]。治疗后,两组D-D、FIB、PAI-I与tPA活性、PT、PLT水平均明显改善,且观察组显著优于对照组,提示利伐沙班可有效改善患者的凝血功能,抑制血小板聚集、释放及纤维蛋白原转变为纤维蛋白,及时阻断血栓形成,促进栓子溶解。治疗期间,观察组不良反应发生率更低,进一步说明了利伐沙班不会在机体累积、剂量好控制的特点,较华法林更有利于抑制血栓形成及不良心血管事件的发生。

综上所述,利伐沙班抗凝治疗可有效改善患者

的肺功能及凝血-纤溶系统,疗效安全显著,在中危肺栓塞抗凝治疗中具有较高的应用价值。

参考文献

- [1] 杨传留,蒋进军.抗凝治疗对中危肺栓塞患者肺动脉高压的影响[J].中国临床医学,2015,22(5):600-603.
- [2] 林美钦,张晶,余靓平,等.基于遗传药理学的华法林个体化给药模型研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2014,19(11):1299-1305.
- [3] 汤丽萍,赵卫国.利伐沙班治疗急性肺栓塞疗效分析[J].临床肺科杂志,2014,19(10):1780-1782.
- [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] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组,中国医师协会心血管内科医师分会.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] 黎月莲,杨伟忠,邹兰科,等.溶栓联合抗凝治疗急性肺栓塞中危患者的临床疗效[J].实用心脑血管病杂志,2015,23(4):78-79.
- [7] 孙荣强.尿激酶联合低分子肝素、华法林治疗次大面积肺栓塞疗效观察[J].海峡药学,2012,24(5):130-131.
- [8] 蔡惠惠,朱君荣,朱余兵.抗菌药致华法林抗凝作用增强引起出血1例[J].中国药师,2014,17(8):1373-1375.
- [9] 康凯,曹久妹.利伐沙班抗凝效果评估方法的研究进展[J].诊断学理论与实践,2019,18(2):218-222.
- [10] 祁婧.利伐沙班与华法林治疗静脉血栓性疾病的比较观察[J].心血管病防治知识:学术版,2016,5(1):117-118.
- [11] 郭淑静,尹文斌,张泽明,等.肺栓塞时血气检查的诊断价值[J].中国煤炭工业医学杂志,2001,4(5):333-334.
- [12] 田玉玲,雷力民,黄伟.肺栓塞患者纤维蛋白原与D-二聚体测定的临床价值[J].广西中医药大学学报,2012,15(4):1-2.
- [13] 倪松石,江爱桂,黄剑飞,等.肺血栓栓塞后组织型纤溶酶原激活物及其抑制物-1在肺动脉中的表达[J].江苏医药,2006,32(9):838-840.
- [14] 张葵,张海澄.实验室检查在肺栓塞鉴别诊断中的研究[J].中国急救医学,2007,27(6):481-484.