

【临床评价】

阿加曲班对下肢动脉硬化闭塞合并血栓形成老年患者的疗效及对凝血功能的影响

刘正峰¹, 曹孙航², 黄智强¹, 周 迈¹, 邓五一^{1*}

1. 民航总医院 普通外科, 北京 朝阳 100123

2. 民航总医院 体检康复中心, 北京 朝阳 100123

摘要: **目的** 探讨阿加曲班对下肢动脉硬化闭塞合并急性血栓形成的老年患者的治疗效果以及治疗过程中对凝血功能的影响。**方法** 回顾性选取2018年5月—2021年10月民航总医院收治的下肢动脉硬化闭塞合并急性血栓形成的年龄 ≥ 65 岁的老年患者67例, 随机分为对照组($n=33$)和试验组($n=34$), 对照组采用那屈肝素钙注射液(每次4 100 U, 每12小时给药1次)抗凝, 试验组采用阿加曲班注射液(20 mg加入到160 mL 0.9%氯化钠注射液中, 泵速 $20 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$, 每天2次, 2次之间间隔2 h)抗凝, 两组患者均连续治疗7 d。比较两组患者治疗效果、凝血功能指标变化及治疗过程中并发症及不良反应发生的情况。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为78.79%; 试验组总有效率为82.35%, 两组总有效率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前相比, 治疗后两组患者D-二聚体、纤维蛋白原(FBG)、血小板计数(PLT)水平均显著降低($P<0.05$), 活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)明显延长($P<0.05$), 血浆黏度及红细胞比积均显著降低($P<0.05$); 治疗第3天试验组D-二聚体水平显著低于对照组($P<0.05$); 治疗后试验组FBG、血浆黏度、红细胞比积水平降低程度, APTT、PT延长程度与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组不良反应发生率显著低于对照组($P<0.05$)。**结论** 阿加曲班治疗下肢动脉硬化闭塞合并急性血栓形成的老年患者临床疗效显著, 对患者D-二聚体、FBG、APTT、PT指标改善有积极作用, 并可调节血液流变学状态, 安全性高。

关键词: 动脉硬化闭塞症; 阿加曲班; 活化部分凝血活酶时间; 凝血酶原时间; 抗凝药; 血栓形成

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2022)04-0726-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.04.016

Effect of argatroban on elderly patients with lower extremity arteriosclerosis occlusion complicated with thrombosis and its effect on coagulation function

LIU Zhengfeng¹, CAO Sunhang², HUANG Zhiqiang¹, ZHOU Mai¹, DENG Wuyi¹

1. Department of General Surgery, Civil Aviation General Hospital, Beijing 100123, China

2. Physical Examination and Rehabilitation Center, Civil Aviation General Hospital, Beijing 100123, China

Abstract: Objective To observe the therapeutic effect of argatroban in elderly patients with lower extremity arteriosclerosis occlusion complicated with thrombosis and its effect on coagulation function. **Methods** From May 2018 to October 2021, 67 elderly patients with lower extremity arteriosclerosis occlusion complicated with acute thrombosis aged ≥ 65 years were retrospectively selected and randomly divided into control group ($n=33$) and experimental group ($n=34$). Patients in the control group were anticoagulated with Nadroparin Calcium Injection (4 100 U each time, once every 12 h), Patients in the experimental group were treated with Argatroban Injection (20 mg was added to 160 mL 0.9% Sodium Chloride Injection, the pump speed was $20 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$ twice a day, with an interval of two hours). The patients in both groups were treated for seven days. The therapeutic effect, changes of coagulation function indexes, complications and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the control group was 78.79%, the total effective rate of the experimental group was 82.35%. There was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). Compared with before treatment, the levels of D-dimer, fibrinogen (FBG) and platelet count (PLT) in two groups decreased significantly ($P<0.05$), the levels of activated partial

收稿日期: 2021-12-02

第一作者: 刘正峰, 硕士, 医师, 研究方向为下肢动脉硬化闭塞症的诊治。E-mail: 1164132935@qq.com

*通信作者: 邓五一, 硕士, 副主任医师, 研究方向为外周血管疾病的诊治。E-mail: deng5511@sina.com

thromboplastin time (APTT) and prothrombin time (PT) in two groups increased significantly ($P < 0.05$), and the plasma viscosity and hematocrit in two groups decreased significantly ($P < 0.05$). On the third day of treatment, the level of *D*-dimer in the experimental group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, there was no significant difference between the experimental group and the control group in the decrease of FBG, plasma viscosity and hematocrit, and the increase of APTT and PT ($P > 0.05$). The incidence of adverse reactions in the experimental group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Argatroban is effective in the treatment of elderly patients with lower extremity arteriosclerosis occlusion complicated with acute thrombosis. It has a positive effect on the improvement of *D*-dimer, FBG, APTT and PT, and can regulate the state of hemorheology with high safety.

Key words: arteriosclerosis obliterans; argatroban; activated partial thromboplastin time; prothrombin time; anticoagulants; thrombosis

下肢动脉硬化闭塞症是指由于动脉硬化造成的动脉斑块粥样硬化坏死、动脉内膜增厚、管腔狭窄或闭塞,患肢因供血不足引起下肢间歇性跛行、皮温降低、疼痛、溃疡或坏死等临床表现的慢性进展性疾病,其主要病因是动脉粥样硬化,且患者常多伴有高血压、糖尿病及高脂血症等代谢性疾病,基础病情控制欠佳,在患者生活不规律,高糖高盐等不良饮食习惯,抽烟酗酒等不良嗜好共同作用下,出现下肢动脉斑块粥样硬化性闭塞伴坏死,动脉内膜结构被破坏,造成内膜欠光滑等病理生理性改变,致使血小板易于在凝血酶的作用下,于狭窄闭塞段聚集形成血栓^[1-2]。下肢动脉血栓形成后,会在短时间内出现血管管腔狭窄进一步加重,肢体远端缺血明显的表现。下肢动脉血栓的治疗有多种方法,包含内、外科疗法和微创介入治疗等,传统的内科治疗过程中由于血栓负荷较重,往往导致用药量大,药物无法直接作用于血栓,出血等不良反应多且疗效较差;而外科治疗由于创伤较大,血管完整性被手术破坏,缝合后,局部血流动力学改变,血管管腔再狭窄,再次形成血栓的概率较高等缺点也多不被采用^[3];而导管置入血管管腔内,进而插入血栓中,可使药物作用效率明显提高,降低药物剂量,降低并发症的发生,导管动脉内介入溶栓已成为临床治疗动脉血栓的主要方法^[4]。下肢动脉硬化闭塞症发病率随年龄增长而上升,70岁以上人群的发病率在15%~20%,男性发病率略高于女性^[4],严重影响患者生活质量、生存时间。阿加曲班是一种直接与血栓结合的凝血酶抑制剂,与肝素和水蛭素等其他凝血酶抑制剂相比,它对纤维蛋白或凝块结合的凝血酶具有更强的抑制作用^[5-6]。因此,本研究针对本院收治的下肢动脉硬化闭塞症老年患者进行回顾性研究,以观察在下肢动脉硬化闭塞症老年患者中使用阿加曲班作为直接凝血酶抑制剂对凝血指

标的影响及临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性纳入2018年5月—2021年10月民航总医院收治的下肢动脉硬化闭塞合并急性血栓形成的老年患者67例,其中男39例,女28例;平均年龄 (78.36 ± 9.82) 岁;糖尿病59例,高血压60例,高脂血症62例。病例诊断均经超声检查证实,诊断标准参照下肢动脉硬化闭塞症诊治指南^[7]。本研究方案符合《赫尔辛基宣言》中的伦理学相关要求,患者或患者授权家属签署知情同意书。

1.2 纳入标准和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)既往诊断下肢动脉硬化闭塞症,单纯保守治疗,症状控制不佳,伴急性缺血症状加重,主要临床表现为下肢突发性的疼痛、麻木、皮温下降或间歇性跛行,或术后下肢再次出现上述症状并伴有急性加重过程;(2)下肢动脉计算机断层摄影血管造影(CTA)或经下肢动脉造影而确认的下肢动脉硬化闭塞症合并急性血栓形成;(3)入院后,血管造影或超声提示下肢动脉闭塞端周围可见侧支血管形成,证实股浅动脉近端起始处管腔存在,可易于导丝进入真腔,同时远端流出道通畅,导管溶栓判断可实施;(4)相关临床及影像资料齐全;(5)近期无脑出血病史、心脏病急性发作史、无消化系统出血病史、无血管开放手术病史、无外科大手术病史;(6)手术过程中未感觉到明显阻力,未产生明显夹层,超滑导丝能顺利通过下肢动脉闭塞段;(7)患者年龄 ≥ 65 岁;(8)患者或患者授权家属签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1)Rutherford分级为III级,患者入院时,下肢已发生缺血坏死,不能逆转,综合评估后,只有截肢方可抢救生命;(2)心房纤颤引起的下肢动脉栓塞;(3)有抗凝和溶栓的禁忌症;(4)患有严重的器质性疾病,患者无法配合采取恰当手术体位,不能长时间配合手术操作,无法进行造影或手术等。

1.3 方法

入组的老年患者,入院后立即给予基础溶栓治疗,基础溶栓方案如下:在超声辅助引导下,经皮穿刺置入溶栓导管,经溶栓导管通路,微量泵入注射用尿激酶(南京南大药业有限责任公司,国药准字H10920040,规格:每瓶 1.0×10^5 U,生产批号:20170905、20181120、20191109、20210105),根据老年患者体质量不同,剂量差异为 $2.0 \times 10^5 \sim 4.0 \times 10^5$ U注射用尿激酶配比于0.9%氯化钠注射液,共100 mL溶液,精准控制输液速度 $50 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$,每天2次。对照组患者在基础溶栓的基础上sc那屈肝素钙注射液(南京健友生化制药股份有限公司,国药准字H20153092,规格:0.4 mL:4 100 U,生产批号:A40504B、A40805E、A41806E2、A41207E)4 100 U,每12小时给药1次。试验组患者在基础溶栓的基础上,经溶栓导管泵入阿加曲班注射液(天津药物研究院药业责任有限公司;国药准字H20050918,规格:20 mL:10 mg,生产批号:1704018、1811091、2003021、2005066),考虑老年患者基础代谢率较低,拟缩短药物半衰期过快所致治疗停滞时间,将阿加曲班注射液20 mg加入到160 mL 0.9%氯化钠注射液中,泵速 $20 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$,每天2次,2次之间间隔2 h。两组患者均连续治疗7 d。治疗过程中,全程严密观察患者用药前后凝血功能指标的相关变化及定期复查头颅CT,以确保及时发现其出血事件或倾向的发生。根据凝血指标检测结果,调整药物输液速度及输液剂量。

1.4 抗凝溶栓疗效评价标准

显著有效:治疗过程中,凝血功能包括D-二聚体、纤维蛋白原(FBG)、血小板计数(PLT)水平较治疗前均显著降低,活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)均较治疗前明显延长,治疗1个周期结束后,再次复查造影可见原动脉梗阻段血管完全或者大部分血流恢复,管腔通畅,下肢大动脉搏动可触及,皮温、皮色较前恢复,疼痛、间歇性跛行症状较前明显好转;有效:治疗过程中,凝血功能复查:D-二聚体或FBG或PLT水平较治疗前降低,APTT或PT较治疗前明显延长,复查造影显示原血栓梗阻段血管部分再通,下肢大动脉可触及,但不显著,一般状况改善尚可,包括皮色、皮温改善,疼痛减轻,间歇性跛行距离延长;无效:凝血功能各项指标未见明显改变或造影未见明确血管管腔再通,症状未见明显缓解,动脉波动仍无法触及。

总有效率=(显著有效+有效)例数/总例数

1.5 各项指标检测

分别于治疗前、治疗第3天、治疗第7天检测两组患者血浆中D-二聚体水平(ACL TOP700全自动凝血分析仪,沃芬公司);分别于治疗前及治疗后检测两组患者血浆中FBG水平及APTT、PT(ACL TOP700全自动凝血分析仪,沃芬公司)以及血浆黏度(SA-9000全自动血流变测试仪,北京赛科希德科技股份有限公司);分别于治疗前及治疗后检测两组患者全血中的PLT、红细胞比积[XN-9000A血液全自动分析仪,希森美康医用电子(上海)有限公司]水平;分别于治疗前及治疗后检测两组患者最大跛行距离,具体方法:在病房内固定安全距离下,记录患者来回行走的次数,以计算患者的跛行距离;分别于治疗前及治疗后检测两组患者踝肱指数(ABI),具体方法:采用日本林电器株式会社制造的ES-1000SP多普勒超声血流探测仪记录上肢肱动脉、双下肢胫后动脉、足背动脉收缩压,计算ABI[ABI=双下肢胫后动脉或足背动脉收缩压/双侧肱动脉收缩压(取高值)]。

1.6 不良反应监测

用药期间及时监测两组患者出血等不良反应的发生情况。

1.7 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

根据治疗方法不同将患者分为对照组和试验组,对照组33例,男19例,女14例,平均年龄(75.40 ± 9.83)岁,其中常见合并症高血压29例,糖尿病30例;试验组34例,男20例,女14例,平均年龄(74.43 ± 7.83)岁,其中常见合并症高血压31例,糖尿病29例。两组患者年龄、性别及各危险因素等一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显著有效12例,有效14例,总有效率为78.79%;试验组显著有效12例,有效16例,总有效率为82.35%,两组总有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.3 两组D-二聚体水平比较

治疗第7天,两组患者D-二聚体水平均较治疗

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显著有效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	33	12	14	7	78.79
试验	34	12	16	6	82.35

前显著降低($P<0.05$);治疗第3天时,试验组的D-二聚体水平显著低于治疗前水平($P<0.05$),对照组较治疗前有降低趋势,但无统计学意义;治疗第3天,与对照组比较,试验组D-二聚体水平均显著降低($P<0.05$),见表2。

2.4 两组凝血指标变化情况比较

与治疗前比较,治疗后两组APTT、PT均明显延长($P<0.05$),FBG水平均显著降低($P<0.05$);治疗后与对照组比较,试验组APTT、PT、FBG水平相当,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.5 两组血液学指标比较

治疗后两组患者血浆黏度、红细胞比积、PLT

表2 两组D-二聚体水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of D-dimer level between two groups

组别	n/例	D-二聚体/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		
		治疗前	治疗第3天	治疗第7天
对照	33	1 396±345	1 299±273	327±67*
试验	34	1 387±357	358±72 [#]	346±61*

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组同时时间点比较: $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; $P<0.05$ vs control group after treatment at the same time point

均较同组治疗前显著降低($P<0.05$),但两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

2.6 两组症状改善情况比较

与治疗前比较,治疗后两组ABI指数和最大跛行距离均明显改善($P<0.05$);两组改善效果相当,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

2.7 两组不良事件发生情况

在治疗过程中,对照组出现3例一过性PLT减少,复查后正常,过程中没有更换抗凝药物的剂量

表3 两组凝血指标比较($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of coagulation indexes between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	APTT/s		PT/s		FBG/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	33	28.89±2.45	39.23±3.58*	13.53±5.22	16.21±0.25*	5.05±0.28	3.32±0.29*
试验	34	29.01±1.32	40.44±2.63*	13.75±3.28	15.97±0.63*	5.13±0.32	3.05±0.28*

与同组治疗前比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment

表4 两组血浆黏度、红细胞比积和PLT比较($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of plasma viscosity, hematocrit and PLT between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	血浆黏度/($\text{mPa}\cdot\text{s}$)		红细胞比积/%		PLT/($\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	33	1.9±0.8	0.8±0.7*	44.6±4.7	32.7±4.4*	279.90±43.76	183.25±34.32
试验	34	2.1±0.5	0.2±0.6*	45.4±3.8	34.1±3.5*	282.32±43.31	179.45±38.01

与同组治疗前比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment

表5 两组ABI和最大跛行距离比较($\bar{x}\pm s$)Table 5 Comparison of ABI and claudication distance between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	ABI		最大跛行距离/m	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	33	0.36±0.15	0.63±0.19*	20.15±7.11	65.12±32.12*
试验	34	0.35±0.21	0.61±0.21*	20.21±8.33	68.65±30.28*

与同组治疗前比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment

及种类,1例发生非危及生命的消化道出血(表现为黑便,便潜血阳性),不良反应发生率为12.12%;试验组发生1例非危及生命的消化道出血(表现为黑便,便潜血阳性),不良反应发生率为2.94%。两组不良反应发生率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未发生因抗凝、溶栓药物所致的严重出血不良反应。

3 讨论

下肢动脉硬化闭塞症病变血管多位于腹主动脉以下,尤以髂动脉、股动脉及腘动脉最为常见,常见多节段受累,治疗上抗凝、抗栓至关重要^[8],患者合并急性血栓形成,短时间内会造成血管管腔的进一步狭窄,严重者造成下肢远端急性缺血,给予下肢动脉硬化闭塞症老年患者辅助抗凝可降低血栓负荷,改善血管再通程度,在血管再通程度不佳的状态下,为血管腔内手术操作顺利完成提供帮助,同时在术后可有效预防血管短时间再阻塞的发生,若抗凝药物在临床应用中,出现选择不当的情况,会影响凝血功能、增加出血发生率,严重影响患者的临床疗效、生活质量。

目前国内外临床应用下肢动脉硬化闭塞症分期方法,通常有2种:Fontaine法和Rutherford法,根据这2种分期方法,通过对下肢动脉硬化闭塞症老年患者给予及时、足量、周期的有序治疗后,老年患者最大跛行距离的改善情况,可作为治疗方法是否有效性的直观评价。此外,ABI指数在临床测量后同样可以反映出经治疗后下肢动脉血供改善的相关状态^[9]。在溶栓效果的监测过程中,灵敏度较高的指标为D-二聚体,急性期呈骤升的趋势,稳定后逐渐下降。因此观察D-二聚体水平在治疗前后的变化,可判断血栓有无进展^[10]。对下肢动脉硬化闭塞伴急性血栓形成患者凝血功能以及阿加曲班注射液对凝血功能的影响及安全性研究具有实际指导意义。

与仅作用于可溶性凝血酶的肝素不同,阿加曲班因其相对分子质量低,可同时作用于可溶性和已凝块结合的凝血酶。开始静脉输注后,其显示线性药动学特性,具体表现为开始输注后1~3 h,药物浓度和抗凝作用达到稳态水平。阿加曲班的消除半衰期为39~51 min,考虑到潜在出血风险和缺乏特定拮抗剂,这种短半衰期药物是可取的。抗凝作用逐渐下降,在停止输注后2~4 h内达到预处理水平。然而,对于肝功能受损的患者,可能需要6~20 h才能消除其影响^[11]。

随着人口老龄化趋势的不断发展,常规血栓预防措施逐渐普及,患者口服阿司匹林等抗血小板药物,预防心脑血管疾病发生,覆盖人群逐渐增多,同时也包含下肢动脉硬化闭塞合并急性血栓形成的患者。低分子肝素对Xa和XIIa因子的抑制作用较强,与血浆蛋白结合能力低,生物利用度高^[12],部分报道其对血小板功能的影响较小,出血等不良反应发生率不高,但部分患者仍可能出现肝素诱导性血小板减少症,与阿司匹林等抗血小板药物作用相结合,会造成出血风险的进一步增加。本研究对照组中均使用低分子肝素(那屈肝素钙注射液),治疗期间定期监测患者的相关血液学指标,虽然发现3例患者出现血小板降低表现,但动态监测复查后,患者血小板减少并未再次出现,因此未发生严重的血小板减少、肾功能损害、颅内出血等严重并发症。但根据临床表现及药物代谢途径监测,老年患者往往合并多种基础疾病(如糖尿病)、多器官功能不全,肾功能呈现出生理性减退的改变,如果按一般常用量进行临床治疗,在接受如低分子肝素类主要经肾脏排泄的药物治疗时,由于药物不能及时经肾脏排出,造成药物自肾脏排出减少,可在一定程度上导致药物在体内蓄积,从而造成血药浓度增高,易发生药物不良反应,相比较而言,阿加曲班经肝脏代谢,而非肾脏代谢途径,出血风险更低,更为安全。

阿加曲班是一种直接作用于凝血酶的抑制剂,临床用于周围动脉闭塞性疾病的治疗(包含下肢动脉硬化闭塞)^[13],是新型抗凝药的代。在慢性动脉闭塞症溃疡和静息疼痛的临床治疗上,可获得不同程度的症状改善^[14]。阿加曲班是一种基于L-精氨酸结构的合成化合物,与凝血酶的活性位点可逆结合,并抑制进一步凝血机制。而间接凝血酶抑制剂如肝素通过激活抗凝血酶发挥其抗凝血作用。其作用特点为不影响血小板的功能,半衰期较短,更为安全^[11]。

血栓治疗药物应该对肝和肾的伤害最小^[15-17],在临床试验中,与普通肝素相比,低分子肝素发生肝素诱导的血小板减少症(HIT)风险较低^[18]。本研究两组患者在抗凝治疗后PLT均较治疗前降低,据报道,阿加曲班是HIT患者的可行替代方案^[19-22],且不会增加出血风险^[23]。其在美国和加拿大被批准用于预防和治疗HIT患者的血栓形成^[24-26]。阿加曲班具有小相对分子质量、拟肽结构、与凝血酶的可逆结合以及非免疫原性,它可以通过其肝清除率

与其他抗凝剂区分开来,因此不会导致血小板减少,并且不会通过肾脏排泄,因此对肾功能影响很小^[27-28]。部分研究表明,阿加曲班、低分子肝素对转氨酶、肌酐、尿素氮都没有显著影响,这体现两者基本无肝肾毒性^[21,22,29]。本研究结果未发现试验组在出血高风险患者、肾衰竭患者中的不良影响,这与1项发表的多中心研究结果一致^[30]。

血栓形成的患者PT时间延长可能与凝血因子的消耗有关^[31]。本研究中APTT、PT在抗凝、溶栓治疗后均较治疗前延长,说明抗凝和溶栓治疗可通过改善下肢循环障碍,纠正凝血功能异常、改善血液流变学状态,从而消除局部炎症反应,有助于减轻病情发展。

本研究不足之处在于:(1)病例收集过程中排除了死亡病例、重症下肢动脉硬化闭塞症患者,主要考虑这些危重患者常合并多系统并发症,用药方面存在一定的特殊性。(2)样本量小,单中心研究,未对下肢动脉硬化闭塞症老年患者病变部位进行分类,未取得患者在患病前的凝血功能、血流动力学数据。(3)只观察了治疗后7 d的临床疗效变化,远期疗效未经探究。

本研究在传统抗凝治疗上,加用阿加曲班注射液,观察下肢动脉硬化闭塞症老年患者抗凝治疗后,凝血指标及血液学指标的变化,结果显示阿加曲班在治疗下肢动脉硬化闭塞症合并急性血栓形成老年患者时对D-二聚体、FBG、APTT、PT指标改善有积极作用并可调节血液流变学状态,安全性高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Aboyans V, Ricco J B. The 'ten commandments' of 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases [J]. Eur Heart J, 2018, 39 (9): 722.
- [2] Muller M D, Reed A B, Leuenberger U A, et al. Physiology in medicine: Peripheral arterial disease [J]. J Appl Physiol, 2013, 115(9): 1219-1226.
- [3] Patel N, Sacks D, Patel R, et al. 经皮腔内动脉血栓清除术治疗急性下肢缺血报告标准: 心血管介入放射学会(SCVIR, 2001) [J]. 放射学实践, 2003, 18(10): 744-746.
- Patel N, Sacks D, Patel R, et al. SCVI Reporting standards for the treatment of acute limb ischemia with use of transluminal removal of arterial thrombus [J]. Radiol Pract, 2003, 18(10): 744-746.
- [4] 独建库, 李冠海, 刘献茹. 下肢动脉血栓介入溶栓的疗

效观察 [J]. 中外医疗, 2010, 29(8): 103-104.

- Du J K, Li G H, Liu X R. Lower extremity arterial thrombosis thrombolysis efficacy of intervention [J]. China Foreign Med Treat, 2010, 29(8): 103-104.
- [5] Okamoto S, Hijikata A, Kikumoto R, et al. Potent inhibition of thrombin by the newly synthesized arginine derivative No. 805. The importance of stereo-structure of its hydrophobic carboxamide portion [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1981, 101(2): 440-446.
- [6] Lunven C, Gauffeny C, Lecoffre C, et al. Inhibition by Argatroban, a specific thrombin inhibitor, of platelet activation by fibrin clot-associated thrombin [J]. Thromb Haemost, 1996, 75(1): 154-160.
- [7] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南 [J]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2016, 10(1): 1-18.
- Vascular Surgery Group, Branch of Surgery, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of lower extremity arteriosclerosis obliterans [J]. Chin Arch Gen Surg Electron Ed, 2016, 10(1): 1-18.
- [8] Firnhaber J M, Powell C S. Lower extremity peripheral artery disease: Diagnosis and treatment [J]. Am Fam Physician, 2019, 99(6): 362-369.
- [9] 张 净, 薛耀明. 2型糖尿病踝肱指数异常相关危险因素分析及对糖尿病足的预测价值 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52(11): 951-955.
- Zhang J, Xue Y M. The risk factors for abnormal ankle-brachial index in type 2 diabetic patients and clinical predictive value for diabetic foot [J]. Chin J Intern Med, 2013, 52(11): 951-955.
- [10] Coleman D M, Wakefield T W. Biomarkers for the diagnosis of deep vein thrombosis [J]. Expert Opin Med Diagn, 2012, 6(4): 253-257.
- [11] Grouzi E. Update on argatroban for the prophylaxis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia type II [J]. J Blood Med, 2014, 5: 131-141.
- [12] 肖苑玲, 潘石蕾, 李欣然, 等. 低分子肝素对高危妊娠产妇产后深静脉血栓形成的预防效果分析 [J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(3): 263-266.
- Xiao Y L, Pan S L, Li X R, et al. Efficacy analysis of low molecular weight heparin for preventing the formation of deep vein thrombosis in high-risk gravida and parturient [J]. Med J Chin People's Liberation Army, 2021, 46(3): 263-266.
- [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.
- Zhang P, Wang X, Li X J, et al. Clinical study on argatroban combined with clopidogrel in treatment of

- acute cerebral infarction with deep venous thrombosis of lower limbs [J]. *Drugs Clin*, 2019, 34(2): 517-520.
- [14] 刘宝玉, 孟昭力. 合成类丝氨酸蛋白酶抑制剂的研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2006, 15(5): 334-336.
- Liu B Y, Meng Z L. Advances of synthetic serine protease inhibitors [J]. *Chin J New Drugs*, 2006, 15(5): 334-336.
- [15] Li X P, Wen F, Yang W, et al. The role of tiopronin for the prevention of chemotherapy-related liver toxicity in advanced colorectal cancer patients treated with mFOLFOX7: A prospective analysis [J]. *Tumori J*, 2014, 100(4): 446-451.
- [16] Keiichi F, Shoji N, Junzo K, et al. Phase II study of intraperitoneal carboplatin with intravenous paclitaxel in patients with suboptimal residual epithelial ovarian or primary peritoneal cancer: A sankai gynecology cancer study group study [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(5): 834-837.
- [17] Wang J Q, Zou Y H, Huang C, et al. Protective effects of tiopronin against high fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(6): 791-797.
- [18] Summers K L, Davis K A, Nisly S A. Bleeding risk of therapeutic unfractionated heparin and low molecular weight heparin in patients with cirrhosis [J]. *Clin Drug Investig*, 2020, 40(2): 191-196.
- [19] Linkins L A, Dans A L, Moores L K, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th Ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e495S-e530S.
- [20] Lewis B E, Wallis D E, Berkowitz S D, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Circulation*, 2001, 103(14): 1838-1843.
- [21] Smythe M A, Koerber J M, Mattson J C. The incidence of recognized heparin-induced thrombocytopenia in a large, tertiary care teaching hospital [J]. *Chest*, 2007, 131(6): 1644-1649.
- [22] Watson H, Davidson S, Keeling D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: Second edition [J]. *Br J Haematol*, 2012, 159(5): 528-540.
- [23] Phillips M R, Khoury A I, Ashton R F, et al. The dosing and monitoring of argatroban for heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal membrane oxygenation: A word of caution [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2014, 42(1): 97-98.
- [24] Murray P T, Reddy B V, Grossman E J, et al. A prospective comparison of three argatroban treatment regimens during hemodialysis in end-stage renal disease [J]. *Kidney Int*, 2004, 66(6): 2446-2453.
- [25] Swan S K, Hursting M J. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: Effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction [J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20(3): 318-329.
- [26] Beiderlinden M, Treschan T, Görlinger K, et al. Argatroban in extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Artif Organs*, 2007, 31(6): 461-465.
- [27] Blum E C, Martz C R, Selektor Y, et al. Anticoagulation of percutaneous ventricular assist device using argatroban-based purge solution: A case series [J]. *J Pharm Pract*, 2018, 31(5): 514-518.
- [28] Zeng Q, Fu Q N, Li F H, et al. Early initiation of argatroban therapy in the management of acute superior mesenteric venous thrombosis [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(4): 1526-1534.
- [29] Kiser T H, Mann A M, Trujillo T C, et al. Evaluation of empiric versus nomogram-based direct thrombin inhibitor management in patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Am J Hematol*, 2011, 86(3): 267-272.
- [30] Tardy-Poncet B, Nguyen P, Thiranos J C, et al. Argatroban in the management of heparin-induced thrombocytopenia: A multicenter clinical trial [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 396.
- [31] Kahlberg A, Rinaldi E, Tshomba Y, et al. Volumetric analysis of aneurysm thrombosis after thoracic endovascular aortic repair predicts postoperative changes in platelet count and coagulation parameters [J]. *J Cardiovasc Surg*, 2018, 59(3): 419-427.

[责任编辑 刘东博]