

利伐沙班联合低分子肝素对肺栓塞患者治疗效果的影响

陈 燊¹, 张蓓蓓^{1*}, 钱建东²

(1. 靖江市人民医院呼吸科; 2. 靖江市人民医院心血管内科, 江苏 泰州 214500)

【摘要】目的 分析利伐沙班、低分子肝素联合治疗, 对肺栓塞患者凝血与血管内皮功能的影响, 为今后临床治疗肺栓塞提供参考依据。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2022 年 12 月靖江市人民医院诊治的 88 例肺栓塞患者, 以随机数字表法分为两组, 对照组 (低分子肝素联合华法林钠片, 44 例) 和观察组 (低分子肝素联合利伐沙班, 44 例), 均治疗 3 个月。比较患者临床疗效, 症状改善时间, 治疗前后凝血与血管内皮功能, 不良反应发生情况。**结果** 治疗后观察组患者临床总有效率高于对照组; 与对照组比, 观察组患者紫绀、胸痛、呼吸困难、咯血改善时间均更短; 与治疗前比, 治疗后两组患者活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT) 时间延长, 且观察组更长; 纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体 (D-D) 水平及血清血栓素 B₂ (TXB₂)、内皮素-1 (ET-1)、可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1) 水平降低, 且观察组更低; 血清一氧化氮 (NO) 升高, 且观察组更高; 观察组患者不良反应总发生率低于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 利伐沙班联合低分子肝素对肺栓塞进行治疗, 可提高临床治疗效果, 促进症状恢复, 改善凝血与血管内皮功能, 且安全性较高。

【关键词】 肺栓塞; 利伐沙班; 低分子肝素; 凝血功能; 血管内皮功能

【中图分类号】 R563.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.23.0056.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.23.019

肺栓塞在临床中属于肺部病变之一, 疾病发生后会损伤肺组织并造成其坏死, 引起患者呼吸困难、紫绀或者胸痛等多种症状, 严重损伤患者健康并危及其生命安全。低分子肝素属于典型抗凝药物之一, 可抑制血小板聚集, 抑制血栓形成; 华法林钠属于香豆素类中效抗凝药物, 竞争性对抗维生素 K, 抑制凝血因子的合成, 但华法林钠药效起效缓慢, 易受药物、饮食等因素影响, 整体治疗效果不理想^[1]。研究显示, 利伐沙班用于肺栓塞的治疗中也可获得良好的抗凝作用, 属于凝血因子 Xa 的直接抑制剂, 可阻断凝血酶合成, 且不易受食物、药物等的影响, 具有安全、有效的药物特点^[2]。本研究旨在探讨利伐沙班、低分子肝素联合治疗对患者的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2022 年 12 月靖江市人民医院诊治的 88 例肺栓塞患者, 据随机数字表法分组, 其中对照组 (44 例) 患者中男性 31 例, 女性 13 例; 年龄 42~74 岁, 平均 (58.63±2.41) 岁; 发病时间 5~70 h, 平均 (45.68±2.15) h; 病变程度^[3]: I 级 17 例、II 级 12 例、III 级 15 例。观察组 (44 例) 患者中男性 29 例, 女性 15 例; 年龄 41~76 岁, 平均 (58.71±2.47) 岁; 发病时间 6~70 h, 平均 (45.75±2.23) h; 病变程度: I 级 19 例、II 级 12 例、III 级 13 例。两组患者一般资料比较, 差异无

统计学意义 ($P > 0.05$), 可进行组间对比。纳入标准: ①符合《急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识 (2015)》^[4] 中的标准; ②非大面积肺栓塞; ③循环系统功能较为稳定, 尚未开展手术或溶栓治疗; ④近半月内未实施抗凝药物; ⑤对研究用药无过敏反应。排除标准: ①合并精神病变或认知功能异常; ②合并恶性肿瘤; ③合并重度血液系统病变; ④合并急性或慢性感染性病变; ⑤合并自身免疫系统病变; ⑥合并显著的活动性出血。本研究经靖江市人民医院院内医学伦理委员会批准, 患者对本研究治疗方法、治疗药物等充分了解, 并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者使用低分子肝素 + 华法林钠片, 低分子量肝素钙注射液 (河北常山生化药业股份有限公司, 国药准字 H20063910, 规格: 0.4 mL : 4 100 AXaIU) 100 U/kg 体重皮下注射, 间隔 12 h 注射 1 次, 用药 2 d 后, 口服华法林钠片 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H37021314, 规格: 2.5 g/片), 2.5 mg/次, 1 次/d, 服用 7 d, 之后调整剂量 (按照国际标准化比值 2~3), 连续 2 次达到标准比值, 停用低分子肝素, 继续服用华法林钠片。观察组患者使用低分子肝素 + 利伐沙班, 低分子肝素同对照组, 利伐沙班片 (吉林省博大制药股份有限公司, 国药准字 H20213352, 规格: 10 mg/片), 20 mg/次, 1 次/d, 用药 7 d 后, 停用低分子肝素, 继续服用利伐沙班片。均治疗 3 个月。

作者简介: 陈燊, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 肺血管疾病。

通信作者: 张蓓蓓, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 肺血管疾病。E-mail: 925438881@qq.com

1.3 观察指标 ①临床疗效。经治疗临床症状完全消失,且影像学检查栓塞面积消失为治愈;经治疗临床症状基本消失,且影像学检查栓塞面积缩小>75%为显效;经治疗临床症状得到控制,影像学检查栓塞面积缩小50%~75%为有效;经治疗临床症状无好转或有加重,影像学检查栓塞面积缩小<50%为无效^[4],治愈率+显效率+有效率=总有效率。②症状消失时间。观察患者紫绀、胸痛、呼吸困难及咯血等症状改善时间。③凝血功能。采集患者3 mL空腹静脉血,抗凝处理,3 000 r/min离心,10 min,得血浆,采用血凝分析仪(江苏英诺华医疗技术有限公司,型号:CL-2000)检测活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)。其中APTT参考值31~43 s;PT参考值12~16 s;FIB参考值2~4 g/L;D-D参考值<500 μg/L。④血管内皮功能。血样采集与离心方法同③,不经抗凝处理,分离血清,酶联免疫吸附法检测血清一氧化氮(NO)、血栓素B₂(TXB₂)、内皮素-1(ET-1)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)水平。NO参考值60~90 μmol/L;TXB₂参考值200~300 μmol/L;ET-1参考值50~70 ng/L;sICAM-1参考值120~180 μg/L。⑤不良反应。统计患者发生恶心呕吐、头晕、牙龈出血、皮肤黏膜出血等情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析,计量资料经S-W法检验证实符合正态分布,且方差齐,以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以[例(%)]表

示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 与对照组相比,观察组患者的临床总有效率更高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者症状改善时间比较 与对照组比,观察组紫绀、胸痛、呼吸困难及咯血改善时间均更短,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

表2 两组患者症状改善时间比较($\bar{d}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	紫绀	胸痛	呼吸困难	咯血
对照组	44	8.52±1.65	9.28±1.44	9.94±1.77	7.37±1.59
观察组	44	6.12±1.33	6.54±1.36	8.74±1.38	5.41±1.23
t 值		7.512	9.176	3.635	6.468
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组患者凝血功能比较 与治疗前比,治疗后患者APTT、PT时间延长,FIB、D-D水平降低,观察组APTT、PT延长幅度更大,FIB、D-D水平降低幅度更大,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 两组患者血管内皮功能比较 与治疗前比,治疗后两组患者血清TXB₂、ET-1、sICAM-1水平降低,血清NO水平升高,观察组血清TXB₂、ET-1、sICAM-1水平降低幅度更大,血清NO水平升高幅度更大,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表4。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	44	16(36.36)	11(25.00)	7(15.91)	10(22.73)	34(77.27)
观察组	44	25(56.82)	10(22.73)	6(13.64)	3(6.82)	41(93.18)
χ^2 值						4.423
P 值						<0.05

表3 两组患者凝血功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	APTT(s)		PT(s)		FIB(g/L)		D-D(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44	27.88±2.64	34.53±2.45*	9.43±1.68	11.34±1.25*	9.84±1.34	4.92±0.48*	2 881.62±227.53	717.94±31.98*
观察组	44	27.94±3.52	38.26±2.78*	9.32±1.46	14.53±1.13*	9.87±1.23	3.22±0.56*	2 879.58±226.94	348.69±24.76*
t 值		0.090	6.677	0.328	12.558	0.109	15.289	0.042	60.560
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。APTT:活化部分凝血活酶时间;PT:凝血酶原时间;FIB:纤维蛋白原;D-D:D-二聚体。

表4 两组患者血管内皮功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NO(μmol/L)		TXB ₂ (μmol/L)		ET-1(ng/L)		sICAM-1(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44	45.38±2.84	67.92±3.44*	695.94±25.13	346.95±21.72*	116.92±13.64	77.93±6.92*	225.77±17.56	192.63±15.47*
观察组	44	45.23±2.76	85.77±3.58*	695.85±23.54	236.84±20.47*	116.85±12.47	58.42±5.36*	225.84±16.78	153.74±12.89*
t 值		0.251	23.848	0.017	24.742	0.025	14.785	0.019	12.811
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。NO:一氧化氮;TXB₂:血栓素B₂;ET-1:内皮素-1;sICAM-1:可溶性细胞间黏附分子-1。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较 对照组与观察组患者不良反应总发生率比较 (18.18% 对比 4.45%), 观察组更低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	恶心呕吐	头晕	牙龈出血	皮肤黏膜出血	总发生
对照组	44	3(6.82)	1(2.27)	2(4.55)	2(4.55)	8(18.18)
观察组	44	1(2.27)	0(0.00)	1(2.27)	0(0.00)	2(4.55)
χ^2 值						4.062
P 值						<0.05

3 讨论

肺栓塞主要是因为栓子脱落后造成肺动脉及其分支堵塞, 继而形成肺循环障碍, 属于临床常见急重症病变, 在中老年群体中更为常见, 该疾病有复杂的发病机制, 对患者健康及生命安全的危害性较高。临床通常将低分子肝素、华法林联合用于肺栓塞的治疗中, 低分子肝素可选择性抑制 Xa 因子活性, 快速溶解纤维蛋白并对血小板的聚集与释放进行抑制。华法林可通过竞争性结合维生素 K 环氧化物还原酶亚单位阻断凝血因子的合成, 以达到抗凝目的, 并可调节机体纤维蛋白溶解系统, 溶解血栓, 对患者的病情有明显的改善, 但停药后极易复发, 故应用有一定的限制性^[5]。

利伐沙班作为抗凝类药物, 可有效治疗肺栓塞, 该药物属于高选择性 Xa 因子抑制剂, 其与游离的 Xa 因子能够直接结合并发挥抗凝作用, 在内源性 & 外源性凝血途径中均可阻断凝血酶的生成, 避免血液聚集, 改善凝血功能; 同时利伐沙班起效时间短、代谢率高, 食物与药物对其干扰性较小, 在用药期间无需对其凝血功能进行监测, 患者耐受性良好且应用方便, 即使长时间给药也不会蓄积在体内, 因此对患者肝、肾功能的影响更小, 无较高的出血风险^[6]。利伐沙班与低分子肝素联合使用, 可发挥协同作用, 提高临床治疗效果, 促进呼吸困难、胸痛等临床症状及凝血功能的改善^[7]。肺栓塞患者存在明显的凝血纤溶系统失衡, 其中 APTT 和 PT 是反映内、外源性凝血功能的敏感指标, FIB 可直接参与凝血过程, D-D 是纤维蛋白的可溶性降解产物, 患者病情发生时血液处于高凝状态, 会导致 APTT 和 PT 缩短, FIB、D-D 升高, 易发生血栓。在此次研究中, 与对照组比, 观察组患者临床总有效率更高, 症状改善时间更短, APTT、PT 更长, FIB、D-D 更低, 说明利伐沙班、低分子肝素联合治疗, 可缩短肺栓塞患者症状改善时间, 提高临床治疗效果, 改善凝血功能。

肺栓塞与血管内皮功能受损也有关, ET-1 是缩血管作用最强的液体调节因子; TXB₂ 有血管收缩和抗血小板聚

集作用; NO 通过血管内皮细胞合成、释放, 能够保持血管的稳定; sICAM-1 可在血管内皮细胞迁移、细胞活化中发挥重要作用。肺栓塞患者血管壁受损, 血液黏稠度增加, 会导致血小板聚集, 增加血清 TXB₂、ET-1、sICAM-1 水平含量, 破坏血管稳定, 降低 NO 含量^[8]。研究表明, 利伐沙班可发挥对 ET-1、氧自由基的拮抗作用, 修复血管内皮细胞的损伤^[9]; 且利伐沙班起效快, 可快速降低患者血管阻力, 增加毛细血管血流量, 抑制炎症反应, 保护血管内皮受损细胞, 改善血管内皮功能^[10]。此次研究中, 与对照组比, 观察组患者血清 TXB₂、ET-1、sICAM-1 水平降低, NO 升高, 说明利伐沙班治疗肺栓塞, 可显著改善患者血管内皮功能。

综上, 利伐沙班联合低分子肝素对肺栓塞进行治疗, 可提高临床治疗效果, 促进症状恢复, 改善凝血与血管内皮功能, 且安全性较高, 值得临床推广。

参考文献

[1] 刘秋红, 苏抗, 高海燕, 等. 低分子肝素钙序贯利伐沙班治疗急性肺栓塞临床研究 [J]. 中国药业, 2023, 32(21): 116-119.

[2] 史阳阳, 徐杰, 史薪炜, 等. 利伐沙班治疗急性肺栓塞对患者凝血功能的影响及安全性评估 [J]. 中国临床研究, 2023, 36(4): 500-504.

[3] 孟燕, 马强, 潘龙飞, 等. 凝血因子 XI 和凝血因子 XII 与急性肺栓塞患者疾病严重程度的关系及其作用机制研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(10): 9-13.

[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] 赵信燕, 岳晓霞, 曹瑞玲, 等. 华法林、利伐沙班治疗慢阻肺合并急性中危肺栓塞、肺高压的疗效分析 [J]. 系统医学, 2023, 8(7): 121-125.

[6] 苏春芳, 陈贤胜, 吴智, 等. 华法林与利伐沙班治疗中危肺栓塞的疗效对比 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(9): 1852-1855.

[7] 陈粟. 低分子肝素钙联合利伐沙班治疗老年晚期肺癌合并肺栓塞的效果观察 [J]. 中国实用医药, 2022, 17(21): 22-25.

[8] 魏晓辉, 孙海凤, 苏智祥, 等. 低分子量肝素钙联合利伐沙班治疗肺癌合并急性肺栓塞的临床疗效及对患者凝血功能和生活质量的影响 [J]. 癌症进展, 2022, 20(19): 1966-1969.

[9] 焦建华, 李霞. 低分子肝素钙联合利伐沙班治疗急性肺栓塞的效果及对凝血功能、血管内皮功能的影响 [J]. 临床误诊误治, 2021, 34(6): 49-54.

[10] 杨金方, 冯玲, 郑海静. 利伐沙班及低分子肝素治疗老年急性肺栓塞患者的效果及其对血流动力学水平及血管内皮功能的影响 [J]. 中国医学工程, 2022, 30(6): 67-70.