

利伐沙班用于肺栓塞抗凝治疗的临床疗效及其对血管内皮功能的影响

王光权,李翠

(琼海市人民医院重症医学科,海南 琼海 571400)

摘要:目的 探讨利伐沙班用于急性肺栓塞的临床疗效及其对血管内皮功能的影响。方法 选择急性肺栓塞病人46例,以随机软件进行随机,分为利伐沙班组(25例)和华法林组(21例),两组病人均皮下注射低分子肝素钙,利伐沙班组在此基础上服用利伐沙班,华法林组在此基础上服用华法林,治疗6个月后,比较两组病人的临床疗效和不良反应,同时对治疗前后两组病人呼吸速率、心率、动脉血氧分压(PaO₂)、D-二聚体、血浆蛋白C(PC)、血浆蛋白S(PS)、内皮素-1(ET-1)、组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、血栓素B₂(TXB₂)、前列环素(6-k-pGF1a)和一氧化氮(NO)水平进行比较。结果 治疗后,利伐沙班组和华法林组病人呼吸速率、心率、D-二聚体、PC、PS、ET-1、t-PA、TXB₂均明显降低,PaO₂、6-k-pGF1a和NO水平明显升高,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。且治疗后利伐沙班组和华法林组病人的呼吸速率、心率、PaO₂、D-二聚体、PC、PS、ET-1、t-PA、TXB₂、6-k-pGF1a和NO水平均差异无统计学意义($P > 0.05$)。利伐沙班组和华法林组治疗的总有效率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.439, P = 0.686$),而利伐沙班组的不良反应发生率低于华法林组的不良反应发生率,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.678, P = 0.015$)。结论 利伐沙班对急性肺栓塞具有明显的治疗效果,使用方便且不良反应小。

关键词:利伐沙班;急性肺栓塞;抗凝;临床观察

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.02.043

Clinical observation of rivaroxaban on acute pulmonary embolism and its effect on vascular endothelial function

WANG Guangquan, LI Cui

(Department of ICU, Qionghai People's Hospital, Qionghai, Hainan 571400, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of rivaroxaban on acute pulmonary embolism and its effect on vascular endothelial function. **Methods** 46 patients with acute pulmonary embolism treated in our hospital were admitted. 46 patients were randomly divided into the rivaroxaban group ($n = 25$) and warfarin group ($n = 21$). 46 patients were given subcutaneous injection of low molecular weight heparin calcium. Then the rivaroxaban group were given rivaroxaban and the warfarin group were given warfarin for 6 months. The clinical effect and adverse reaction in two groups were compared. Meanwhile, the respiratory rate, heart rate, arterial partial pressure of oxygen (PaO₂), D-dimer, plasma protein C (PC), plasma protein S (PS), endothelin 1 (ET-1), tissue type plasminogen activator

参考文献

- [1] 田峰,汪祖林,俞仲伟,等. 经尿道等离子前列腺电切术后常规24h橡皮筋牵拉气囊压迫止血效果观察[J]. 中国综合临床, 2014, 30(4): 419-421.
- [2] DOMINGOS-PEREIRA S, DERRÉ L, WARPELIN-DECRAUSAZ L, et al. Intravaginal and subcutaneous immunization induced vaccine specific CD8 T cells and tumor regression in the bladder[J]. J Urol, 2014, 191(3): 814-822.
- [3] 王子锋,张宏,杨群,等. 钬激光前列腺剜除术与经尿道等离子前列腺剜除电切术治疗良性前列腺增生的效果对比[J]. 中国综合临床, 2015, 31(9): 831-834.
- [4] 卢悦淳,孙健,高春霖,等. 1.5%利多卡因用于经尿道膀胱肿瘤电切术患者闭孔神经阻滞时的半数有效容量[J]. 中华麻醉学杂志, 2013, 33(10): 1233-1235.
- [5] MCKEAGE K. Propiverine: a review of its use in the treatment of adults and children with overactive bladder associated with idiopathic or neurogenic detrusor overactivity, and in men with lower urinary tract symptoms[J]. Clin Drug Investig, 2013, 33(1): 71-91.
- [6] 冯超,徐月敏,谢弘,等. 索利那新预防尿道重建术后膀胱痉挛的疗效分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2014, 35(1): 58-63.
- [7] 何海填,李益坚,王荫槐,等. 多沙唑嗪联合双氯芬酸钠栓剂治疗前列腺等离子电切术后膀胱痉挛的临床观察[J]. 中华老年医学杂志, 2013, 32(11): 1209-1211.
- [8] 尹海军,徐学军,王磊,等. 前列腺术后膀胱痉挛患者医院感染的影响因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(14): 3404-3405, 3408.
- [9] 唐炬光. 前列腺术后膀胱痉挛患者院内感染情况及其影响因素[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 9(2): 239-241.
- [10] 郑小芳,吴丽仙,季康玉. 加温冲洗液在膀胱镜检查中减少膀胱痉挛的效果观察[J]. 护士进修杂志, 2014, 29(1): 44-45.

(收稿日期:2016-05-18,修回日期:2016-07-19)

(t-PA), thromboxane B2 (TXB2), prostacyclin (6-k-pGF1a) and nitric oxide (NO) before and after treatment in the two groups were compared. **Results** After treatment, respiratory rate, heart rate, D-dimer, PC, PS, ET-1, t-PA and TXB2 in two groups were decreased and the PaO₂ and levels of 6-k-pGF1a and NO were significantly increased, suggesting statistical significance compared with that before treatment ($P < 0.05$). However, these index after treatment in two groups were not significantly different ($P > 0.05$). The total efficiency in two groups was not statistically significant ($\chi^2 = 0.439, P = 0.686$). The occurrence rate of adverse reactions in the rivaroxaban group is lower than that in the warfarin group, showing statistically significant difference ($\chi^2 = 6.678, P = 0.015$). **Conclusion** Rivaroxaban can significantly improve the clinical indicators of acute pulmonary embolism. And it is easy to use and has obvious therapeutic effect on acute pulmonary embolism with little adverse reactions.

Key words: Rivaroxaban; Acute pulmonary embolism; Anticoagulation; Clinical observation

急性肺栓塞是由于内源性或外源性栓子堵塞肺动脉主干或分支引起肺循环障碍的临床和病理生理综合征,病死率仅次于肿瘤及心肌梗死居第三位^[1-3]。急性肺栓塞在急性期需要进行抗凝治疗,以纠正右心功能不全、低血压和低氧血症,并止痛和抗心律失常^[4]。利伐沙班是一种口服、具有生物利用度的 Xa 因子抑制剂,临床上已用于择期髋关节或膝关节置换手术成年病人、成人静脉血栓形成、非瓣膜性房颤等疾病的治疗^[5-7]。本研究旨在探讨利伐沙班对急性肺栓塞的抗凝效果,评价其在急性肺栓塞的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 9 月—2015 年 10 月琼海市人民医院重症医学科收治的急性肺栓塞病人 46 例。纳入标准:(1)经肺动脉造影确诊为急性肺栓塞病人;(2)从抗凝治疗开始至治疗结束均使用同一种抗凝药物;(3)本研究经琼海市人民医院医学伦理委员会批准,病人对使用药物均知情,同意服用药物,并签署知情同意书。排除标准:(1)对华法林、利伐沙班及辅料过敏;(2)孕妇及哺乳期妇女;(3)具有凝血异常和临床相关出血风险的肝病病人;(4)有临床明显活动性出血的病人;(5)严重肝肾功能异常;(6)肌酐清除率小于 30 mL · min⁻¹;(7)CHADS2 评分 > 3 分;(8)合并肿瘤活动期病人;(9)符合溶栓治疗的病人。46 例急性肺栓塞病人以随机软件进行随机分组,分为利伐沙班组(25 例)和华法林组(21 例)。利伐沙班组中男性 12 例,女性 13 例;平均年龄(59.3 ± 12.9)岁;肺栓塞严重程度指数^[8](PESI)1 级 4 例,2 级 8 例,3 级 10 例,4 级 3 例。华法林组中男性 8 例,女性 13 例;平均年龄(60.2 ± 13.9)岁;PESI 1 级 4 例,2 级 7 例,3 级 9 例,4 级 1 例。两组病人的平均年龄、性别构成比、疾病的严重程度之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 所有病人在开始疗程前 2 d 皮下

注射低分子肝素钙(厂家:Sanofi Winthrop IndustrieT,生产批号:16053407)5 000 IU,2 次/天,2 d 后,利伐沙班组病人加用利伐沙班(厂家:Bayer Pharma AG,生产批号:16035706)10 mg · d⁻¹,1 次/天;华法林组病人口服华法林片剂(厂家:Orion Corporation,生产批号:16045603)3 mg · d⁻¹,1 次/天,1 周后停止皮下注射低分子肝素钙,利伐沙班和华法林继续使用,治疗疗程为 6 个月。

1.3 临床疗效评价 显效:呼吸困难、胸痛症状、低氧血症和低二氧化碳血症基本消失,且血流动力学、影像学栓塞征象改善;有效:呼吸困难、胸痛等症状较治疗前明显好转,动脉血氧分压(PaO₂)升高大于 50%;无效:呼吸困难、胸痛等症状无明显改善或继续加重,血流动力学持续恶化,影像学显示栓塞无变化或继续加重。

1.4 检测指标 检测治疗前和治疗后利伐沙班组和华法林组呼吸速率、心率、PaO₂、D-二聚体、血浆蛋白 C(PC)和血浆蛋白 S(PS)、内皮素-1(ET-1)、组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、血栓素 B2(TXB2)、前列环素(6-k-pGF1a)、一氧化氮(NO)。

1.5 统计学方法 在 SPSS18.0 统计软件上进行统计分析,计量资料进行 *t* 检验,等级资料进行秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床指标的比较 治疗前,利伐沙班组和华法林组病人呼吸速率、心率、PaO₂ 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组病人的呼吸速率和心率均明显降低,PaO₂ 明显升高,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),且治疗后利伐沙班组和华法林组呼吸速率、心率和 PaO₂ 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 相关血管内皮功能指标的变化 治疗前两组病人的相关血管内皮功能指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组病人的 D-二聚体、PC、PS、ET-1、t-PA、TXB2 均明显降低,6-k-pGF1a 和

结果显示,利伐沙班对急性肺栓塞有效,且与华法林治疗的有效率差异无统计学意义,与研究报道一致^[15]。对临床症状和血气分析结果显示,利伐沙班和华法林治疗后急性肺栓塞病人呼吸速率和心率明显降低,PaO₂明显升高,提示利伐沙班改善急性肺栓塞临床症状和血气的作用与华法林相当。有研究指出^[16],急性肺栓塞病人存在凝血纤溶系统功能失衡和肺血管内皮损伤,抗凝治疗对于保护急性肺栓塞病人血管内皮功能具有重要的意义。D-二聚体是纤维蛋白的可溶性降解产物,用于急性肺栓塞的诊断其敏感性可达90%以上。PC和PS都是肝脏合成的依赖维生素K的蛋白质,在急性大面积和非大面积肺栓塞PC和PS的水平均明显提高。在肺栓塞发病过程中,外源性或内源性栓子会引起内分泌调节的改变,ET-1是缩血管作用最强的体液调节因子,在肺栓塞的发病机制中具有重要的作用^[17]。t-PA由血管内皮细胞合成,是反映血管内皮损伤程度的重要指标。TXB₂由TXA₂转化而来,而TXA₂由血小板产生,具有血小板凝集及血管收缩作用,与6-k-pGF1a的作用相互拮抗,两者的动态平衡维持血管收缩功能。血管内皮细胞能产生NO气体,其可使血小板活性降低,抑制其凝集和向血管内皮的黏附,从而防止血栓的形成。本研究对利伐沙班和华法林治疗前后D-二聚体、PC、PS、ET-1、t-PA、TXB₂、6-k-pGF1a和NO进行比较,结果显示,利伐沙班与华法林均可降低急性肺栓塞病人D-二聚体、PC、PS、ET-1、t-PA和TXB₂水平均明显降低,6-k-pGF1a和NO水平均明显升高,提示利伐沙班可明显改善急性肺栓塞病人的血管内皮功能。且利伐沙班治疗后对血管内皮功能的改善作用与华法林差异无统计学意义,进一步说明利伐沙班改善急性肺栓塞的效果与华法林相当。在抗凝治疗中,使用华法林常会引起出血,一般为皮肤、牙龈、胃肠道出血,严重者可发生脑出血^[16],在本研究中,使用华法林后5例急性肺栓塞病人发生出血,而使用利伐沙班后急性肺栓塞病人均未出血,提示利伐沙班用于急性肺栓塞的治疗不良反应小。

综上所述,利伐沙班可明显改善急性肺栓塞的临床指标和血管内皮功能,对急性肺栓塞具有明显的治疗效果,使用方便,且不良反应低于华法林,值得在临床上推广。

参考文献

- [1] 米玉红,梁颖,陆艳辉,等.中危急性肺栓塞患者溶栓治疗的安全性及有效性[J].中华急诊医学杂志,2013,22(2):158-163.
- [2] 凌天金,刘娟,姚国恩,等.脑血管造影术后并发急性肺栓塞临床分析(附11例报道)[J].重庆医学,2013,42(18):2110-2111,2114.
- [3] 张敬霞,陈水利,周毓玲,等.组织因子在兔急性肺栓塞肺动脉的表达[J].中华急诊医学杂志,2013,22(12):1365-1368.
- [4] 朱有胜,范西真.急性肺栓塞的溶栓治疗进展[J].安徽医药,2014,18(6):1172-1174.
- [5] 杨礼庆,王程,沈涛,等.口服利伐沙班预防人工全髋关节置换术后深静脉血栓的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2013,29(4):260-262.
- [6] 杨劲松,赵正焱.利伐沙班与华法林预防心房颤动卒中安全性的对比[J].中国老年学杂志,2013,33(16):3988-3989.
- [7] 厉娜,潘晓明,顾兴建.利伐沙班治疗93岁下肢深静脉血栓患者1例报告[J].第二军医大学学报,2013,34(4):464-465.
- [8] LEE S, JEONG H, IN K, et al. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Korea [J]. Int J Cardiol, 2006, 108(1):84-88.
- [9] KOYAMA M, KIMURA S, KIKUCHI Y, et al. Present Status and Points of Discussion for Future Energy Systems in Japan from the Aspects of Technology Options [J]. Journal of Chemical Engineering of Japan, 2014, 47(7):499-513.
- [10] 李泽浦,徐兵,姜蓉,等.阿替普酶100mg溶栓方案治疗急性肺栓塞的观察研究[J].中华心血管病杂志,2013,41(3):224-228.
- [11] 李艳霞,张中和.抗凝在肺栓塞治疗中的地位及方法[J].中国实用外科杂志,2010,30(12):999-1001.
- [12] 郭宗儒.首创的FXa抑制剂利伐沙班[J].药学报,2015,50(10):1362-1364.
- [13] 李汝芳,赵芝焕.利伐沙班在肺动脉栓塞治疗中的研究进展[J].实用医学杂志,2015,31(9):1548-1549.
- [14] 中华医学会心血管病学分会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会.华法林抗凝治疗的中国专家共识[J].中华内科杂志,2013,52(1):76-82.
- [15] 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.
- [16] 郑必龙,刘俊.华法林抗凝血作用及影响因素分析[J].安徽医药,2013,17(11):1975-1977.
- [17] 陈卓,何海艳,丁文彬,等.急性肺栓塞溶栓治疗前后血清ET-1和BNP变化及其临床意义[J].江苏医药,2014,40(18):2159-2161.

(收稿日期:2016-03-10,修回日期:2016-07-16)