

低分子肝素联合华法林及丹参多酚酸盐治疗中、低危急性肺栓塞患者的疗效*

罗培¹, 刘冬梅¹, 房建斌¹, 顾小卫¹, 吴明明¹, 张巍¹, 曲晨²

(1. 如东县人民医院 心血管内科, 江苏 南通 226400; 2. 南京医科大学第二附属医院 老年科, 江苏 南京 210000)

[摘要] 目的: 探讨低分子肝素联合华法林及丹参多酚酸盐治疗中、低危急性肺栓塞患者的临床疗效及安全性。方法: 80例中、低危急性肺栓塞患者随机分为研究组和对照组, 对照组给予低分子肝素加华法林进行治疗, 研究组在对照组基础上给予丹参多酚酸盐进行治疗, 比较两组患者治疗的总有效率、呼吸频率、心率、血气分析指标、血凝指标、住院时间、住院费用以及不良反应发生率。结果: 研究组治疗总有效率高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 研究组呼吸频率、心率低于对照组($P < 0.05$), PaO_2 、 $PaCO_2$ 值明显高于对照组($P < 0.05$), PT、APTT 长于对照组($P < 0.05$); 研究组住院时间及住院费用与对照组相比均明显减少($P < 0.05$), 研究组不良反应发生率与对照组相比差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。结论: 采用低分子肝素联合华法林及丹参多酚酸盐对中、低危急性肺栓塞临床疗效较好, 可有效改善呼吸循环功能。

[关键词] 肺栓塞; 肝素, 低分子量; 华法林; 丹参多酚酸盐; 血气分析

[中图分类号] R563.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2017)01-0097-04

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.01.022

Efficacy of Low Molecular Weight Heparin, Warfarin and Salvia Miltiorrhiza Polyphenols Treating Patients with Low or Intermediate Risk Acute Pulmonary Embolism

LUO Pei¹, LIU Dongmei¹, FANG Jianbin¹, GU Xiaowei¹, WU Mingming¹, ZHANG Wei¹, QU Chen²
(1. Department of Cardiovascular Medicine, Rudong County People's Hospital, Nantong 226400, Jiangsu, China; 2. Geriatric Department, 2nd Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu, China)

[Abstract] Objective: To investigate the safety and efficacy of patients with low or intermediate risk acute pulmonary embolism treated with low molecular weight heparin, warfarin and Salvia miltiorrhiza polyphenols. **Methods:** 80 cases of patients with low or intermediate risk acute pulmonary embolism were divided into research group and control group; the control group was treated with low molecular weight heparin combined with warfarin, and the research group were treated with Salvia miltiorrhiza polyphenols on the basis of the control group treatment. Total effective rate, respiratory rate, heart rate, blood gas index, blood coagulation index, length of stay, cost of hospitalization, and incidence of adverse reactions of the two groups were compared. **Results:** The total effective rate of the study group was significantly higher than that of the control group, difference was statistically significant ($P < 0.05$). The length of stay and cost of hospitalization of the study group were significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in study group compared with the control group was not significant ($P > 0.05$). **Conclusion:** The use of low molecular weight heparin, warfarin and Salvia miltiorrhiza polyphenols on low or intermediate risk acute pulmonary embolism treatment clinical curative effect is good. It can effectively improve the respiratory function.

* [基金项目] 国家自然科学基金青年项目(81501202)

网络出版时间:2017-01-17 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20170117.2224.020.html>

[**Key words**] acute pulmonary embolism; heparin, low molecular weight; warfarin; Salvia miltiorrhiza polyphenols; blood gas analysis

急性肺栓塞是临床常见的疾病,是一种以血流动力学不稳定为特征的急危重病^[1],其发病原因是机体凝血-纤溶平衡紊乱导致血栓形成,进而使肺部动脉的主干或者分支堵塞^[2],导致严重的呼吸循环功能障碍,患者的死亡率高^[3]。目前对于中、低危急性肺栓塞的治疗,临床主要以抗凝为主,低分子肝素联合华法林是临床上主要的抗凝方法,但其疗效不尽如人意^[4]。为了探讨较好的治疗中、低危急性肺栓塞的方法,本研究采用低分子肝素联合华法林及丹参多酚酸盐对患者进行抗凝治疗,取得较好的疗效,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 基本资料

选取 2012 年 1 月~2016 年 9 月收治的 80 例中、低危急性肺栓塞患者,采用随机数字分组法分为研究组和对照组。研究组 41 例,男 27 例,女 14 例;年龄 41~65 岁,平均(58.5±6.3)岁。对照组 39 例,男 26 例,女 13 例;年龄 40~67 岁,平均(58.3±6.5)岁。入选标准:所有患者均参照肺动脉造影及急性肺栓塞诊治指南^[5]而确诊,并签署知情同意书,患者肺栓塞严重程度指数(PESI 评分)均低于 125 分,患者右心室形态与功能及血肌钙蛋白检测单阳性或双阴性。排除标准:排除有抗凝治疗禁忌及严重肝、脑、肾功能不全,休克或持续性低血压患者。两组患者基本资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

两组患者在治疗前卧床休息,给予基础治疗及护理。对照组给予低分子肝素钠(进口药品注册证号 H20140280,意大利阿尔法韦士曼制药公司)及华法林(注册证号 H20110108, Orion 公司)进行治疗,先服用低分子肝素钠,1 次/12 h,同时口服华法林,3 mg/d,使标准化比值[INR, $INR = PTR^{ISI}$, PTR 为所测质评血浆凝血酶原时间(PT)与同一种凝血活酶所测待测对象血浆的 PT 时间的比值,ISI 为所用试剂的国际敏感度指数,采用 INR 使不同实验室和不同试剂测定的 PT 具有可比性]在 5 d 内上升至 2~3,5~7 d 后停用低分子肝素,继续口服华法林,使 INR 维持在 2~3。研究组在对照组

治疗的基础上给予 200 mg 丹参多酚酸盐(批准文号国药准字 Z20050247,上海绿谷制药有限公司)静脉注射给药,1 次/d。两组患者均治疗 2 周。

1.3 观察指标

比较两组患者临床疗效、治疗前后呼吸频率、心率、血气分析指标及血凝指标 PT、活化部分凝血酶原时间(APTT)、住院时间、住院费用及不良反应发生率。疗效评价标准:显效,患者胸闷、头晕、呼吸困难、烦躁不安及晕厥等临床症状基本消失,肺动脉 CT 造影及彩超显示缺损肺段减少及肺动脉再通过率不低于 75%,动脉血氧分压大于 85 mmHg,肺动脉平均压恢复正常;有效,患者胸闷、头晕、呼吸困难、烦躁不安及晕厥等临床症状较治疗前好转,肺动脉 CT 造影及彩超显示缺损肺段减少 50%~75%,肺动脉再通过率 25%~75%,肺动脉平均压下降但低于 15 mmHg,动脉血氧分压 75~85 mmHg;无效,患者胸闷、头晕、呼吸困难、烦躁不安及晕厥等临床症状较治疗前未见好转,肺动脉 CT 造影及彩超显示缺损肺段减少小于 50%,肺动脉再通过率低于 25%或无改变,肺动脉平均压未下降,动脉血氧分压同治疗前无改变或小于 60 mmHg。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料用百分率表示,组间比较采用卡方检验,治疗有效率的比较采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

研究组治疗的总有效率高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 呼吸频率、心率及血气分析

治疗前,两组患者呼吸频率、心率及血气分析指标相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,研究组患者的呼吸频率、心率均较对照组降低($P < 0.05$), PaO_2 、 $PaCO_2$ 较对照组升高($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组中、低危急性肺栓塞患者临床疗效($n, \%$)

Tab. 1 Clinical efficacy of both groups patients with low or intermediate risk acute pulmonary embolism

指标	研究组($n=41$)	对照组($n=39$)
显效	23(56.1)	17(43.6)
有效	13(31.7)	10(25.6)
无效	5(12.2)	12(30.8)
总有效率($\%$)	87.8 ⁽¹⁾	69.2

⁽¹⁾与对照组相比, $Z=4.124, P<0.05$

表 2 两组中、低危急性肺栓塞患者治疗前后呼吸频率、心率及血气分析指标($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Respiratory rate, heart rate and blood gas index before and after treatment of both groups patients with low or intermediate risk acute pulmonary embolism

组别	n	时间	呼吸频率(次/min)	心率(次/min)	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)
研究组	41	治疗前	23.6 ± 2.4	94.8 ± 4.1	61.7 ± 1.5	29.4 ± 5.3
		治疗后	15.4 ± 2.3 ⁽¹⁾⁽²⁾	71.2 ± 2.9 ⁽¹⁾⁽²⁾	84.7 ± 3.4 ⁽¹⁾⁽²⁾	35.7 ± 5.6 ⁽¹⁾⁽²⁾
对照组	39	治疗前	23.4 ± 2.2	94.6 ± 4.3	61.9 ± 1.8	29.1 ± 5.2
		治疗后	21.3 ± 2.6	80.2 ± 2.5 ⁽¹⁾	76.3 ± 3.5 ⁽¹⁾	30.1 ± 5.7

⁽¹⁾与治疗前相比, $P<0.05$; ⁽²⁾与对照组相比, $P<0.05$

表 3 两组中、低危急性肺栓塞患者治疗前后凝血指标($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Blood coagulation index after treatment of both group patients with low or intermediate risk acute pulmonary embolism

组别	n	时间	PT	APTT
研究组	41	治疗前	9.2 ± 0.7	26.8 ± 1.2
		治疗后	14.4 ± 1.5 ⁽¹⁾⁽²⁾	36.5 ± 0.9 ⁽¹⁾⁽²⁾
对照组	39	治疗前	9.3 ± 0.9	27.1 ± 0.9
		治疗后	10.1 ± 1.7	28.3 ± 1.1

⁽¹⁾与治疗前相比, $P<0.05$; ⁽²⁾与对照组相比, $P<0.05$

表 4 两组中、低危急性肺栓塞患者住院时间及住院费用($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Length and cost of hospitalization of both groups patients with low or intermediate risk acute pulmonary embolism

组别	n	平均住院时间(d)	平均住院费用(元)
研究组	41	9.7 ± 1.3	3 098.1 ± 341.3
对照组	39	15.1 ± 1.4	4 612.6 ± 387.2
t		8.132	10.213
P		<0.05	<0.05

2.3 凝血指标

治疗前,两组患者 PT、APTT 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,研究组患者的 PT(正常值 11~15 秒,延长 3 秒为异常)、APTT(正常值 25~37 秒,延长 10 秒以上有病理意义)较对照组明显延长($P<0.05$)。提示研究组凝血指标回归正常,血栓形成因素显著降低,实验过程中无出血病例出现。见表 3。

2.4 住院时间及住院费用

研究组患者的住院时间及住院费用与对照组相比均明显减少($P<0.05$)。见表 4。

2.5 不良反应

研究组 41 例患者中,牙龈出血 1 例、占 2.4%,鼻出血 2 例、占 4.8%,不良反应发生率为 7.2%。对照组 39 例患者中,牙龈出血 3 例、占 7.7%,鼻出血 2 例、占 5.1%,不良反应发生率为 12.8%。两组患者不良反应发生率差异不具有统计学意义($\chi^2=0.671, P>0.05$)。

3 讨论

肺栓塞是临床常见的一种致死性心肺疾患,其发病率随年龄的增长而增加,病死率较高^[6-7]。根据急性肺栓塞病情的严重程度可以分为高危、中危和低危 3 个等级,高危急性肺栓塞为血流动力学不稳定型,中危和低危急性肺栓塞为血流动力学稳定型^[8]。其发病原因是肺部动脉的主干或者分枝被血栓堵塞,使肺部循环出现障碍,进而导致心功能衰竭、肺泡顺应性降低、代偿性的低碳酸血症以及猝死等一系列的临床和病理症状^[9]。急性肺栓塞发病迅速且对患者的生命健康造成极大的威胁,因此,应及早进行治疗^[10]。临床上对急性肺栓塞的治疗原则为肺动脉的血液再流通,针对此原则,其主要治疗方法为抗凝和溶栓,对于高危急性肺栓塞

伴有低血压但无循环低灌注表现或低血压合并低灌注(休克)或心脏骤停的患者推荐采用溶栓治疗,对于血压正常且右室功能正常的中、低危急性肺栓塞患者推荐采用抗凝治疗。目前临床上应用较广的抗凝溶栓药包括阿司匹林、肝素、氯吡格雷及尿激酶等^[11]。

低分子肝素联合华法林是临床上抗凝治疗的主要治疗方法。低分子肝素是从肝素中获得的^[12],其药理作用与肝素较为相似,但相对于普通肝素,具有较长的半衰期和较高的生物利用度,但其血小板抑制功能和出血并发症的发生率较低,主要防治血栓栓塞性疾病,对于需要采用快速抗凝治疗的病症尤其适合^[13-14]。华法林抑制维生素 K 参与凝血因子 II、VII、IX、X 在肝脏的合成,其体内抗凝作用起效后维持时间较长,常与低分子肝素合用,二者联合既具有抗凝作用又能够溶栓^[15-18]。

注射用丹参多酚酸盐是一种由中药丹参经提取精制的具有活血化瘀、凉血消痈及行血通脉之功效的制剂^[19]。丹参多酚酸盐的主要成分为丹乙酸镁,具有抑制血小板聚集的作用^[20]。丹参多酚酸盐与传统的中药丹参相比,主要优点为疗效稳定、患者耐受性好、不良反应少、质量易于控制等。研究发现,丹参多酚酸盐能够有效降低老年慢性肺心病患者的血清 IL-4 水平并升高血清 INF- α 水平^[21],改善患者的肺功能,同时还有文献报道丹参多酚酸盐对下肢静脉血栓具有确切疗效^[22],所以本研究推测其对中、低危急性肺栓塞可能具有较好的治疗效果。

本研究采用低分子肝素联合华法林及丹参多酚酸盐进行抗凝治疗,旨在探讨治疗中、低危急性肺栓塞的有效方法。本组结果显示,低分子肝素联合华法林及丹参多酚酸盐治疗中、低危急性肺栓塞总有效率高于低分子肝素联合华法林,且患者的呼吸频率、心率降低,PaO₂、PaCO₂ 升高,血凝指标 PT、APTT 明显延长,效果优于低分子肝素联合华法林,住院时间及住院费用明显减少,两组不良反应发生率差异不显著。上述结果提示,采用低分子肝素、华法林和丹参多酚酸盐联合给药较普通给药具有更好的临床疗效。

综上所述,采用低分子肝素、华法林联合丹参多酚酸盐对中、低危急性肺栓塞临床疗效较好,能有效恢复患者生命体征,住院时间短、费用低,不良反应少、安全性较高,具有较好的临床应用价值。然而,本研究样本量有限,不足之处在所难免,因

此,有望今后扩大样本量对其进行更深入的研究。

4 参考文献

- [1] 费建文,唐燕,姜俊杰,等. 中老年人创伤后急性次大面积肺栓塞的溶栓和抗凝治疗[J]. 中华老年医学杂志, 2013(7):734-737.
- [2] Schouver ED, Chiche O, Bouvier P, et al. Diuretic treatment versus fluid expansion in acute normotensive pulmonary embolism [J]. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements, 2016(1):113-114.
- [3] Peters S. Confusion with the diagnosis of acute pulmonary embolism and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [J]. International Journal of Cardiology, 2016(203):317-318.
- [4] 姜鹏程. 溶栓联合抗凝疗法治疗次大面积肺栓塞老年患者的有效性及安全性[J]. 现代中西医结合杂志, 2014(12):1321-1323.
- [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(1):74-81.
- [6] Zhang JH, Liu GZ, Wang SF, et al. The electrocardiographic characteristics of an acute embolism in the pulmonary trunk and the main pulmonary arteries [J]. The American Journal of Emergency Medicine, 2016(2):212-217.
- [7] 刘汉平. 小剂量尿激酶加序贯抗凝治疗次大面积肺栓塞的疗效分析[J]. 现代诊断与治疗, 2012(6):787-788.
- [8] Ostovan MA, Ghaffari S, Pourafkari L, et al. Modification of simplified pulmonary embolism severity index and its prognostic value in patients with acute pulmonary embolism [J]. Heart, Lung and Circulation, 2016(2):184-190.
- [9] 孙为勤,薛蓉. 疏血通注射液联合低分子肝素、华法令治疗肺栓塞的临床观察[J]. 山西大同大学学报:自然科学版, 2015(1):36-38.
- [10] Wangab CY, Ignjatoviccd V, Francise P, et al. Risk factors and clinical features of acute pulmonary embolism in children from the community [J]. Thrombosis Research, 2016(138):86-90.
- [11] 范宏军. 低分子肝素治疗急性非大面积肺栓塞的临床观察[J]. 医学理论与实践, 2013(11):1453-1454.
- [12] 章永忠,邓红春. 低分子肝素钠联合华法林治疗非大面积肺栓塞及呼吸困难的疗效分析[J]. 航空航天医学杂志, 2016(1):21-23.

(下转第 104 页)

理想,主要与胎儿的并发症较多有关系。

综上,本研究证实 NSP 多发于年轻的初产妇,病情重且进展较快,对母婴的结局影响大,且该病患者孕前一般无肾脏病史,在妊娠期高血压疾病的基础上发生的 NSP。因此,在临床工作中,要加强孕期健康教育、规范进行产前检查,加强母婴监护,及时准确的对母婴病情的严重程度进行评估,根据病情的严重程度、有无并发症及胎儿的宫内情况做出综合的判断,必要时马上终止妊娠,以尽量减少妊娠期并发症、围生儿患病率及病死率,改善母婴的不良结局。

4 参考文献

- [1] 姚天一, 要惠芬, 王焕荣. 妊娠期肾病综合征的诊治 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 1993 (5): 277 - 278.
- [2] Magriples U, Laifer S, Haysltt JP. Dilutional hyponatremia in preeclampsia with and without nephrotic syndrome [J]. Am J Obstet Gynecol, 2001 (184): 231 - 232.
- [3] 李小毛, 刘穗玲. 特殊类型妊娠期高血压疾病的诊断与治疗. 中国实用妇科与产科杂志, 2004 (10): 21 - 23.
- [4] 何平, 陈敦金, 张建平, 等. 妊娠期高血压综合征型肾病综合征 79 例临床分析 [J]. 现代妇产科进展, 2002 (6): 442 - 444.
- [5] 林萍. 低分子肝素应用于妊娠期肾病综合征的疗效观察 [J]. 医学理论与实践, 2011 (3): 261 - 263.
- [6] 李庆丰, 陈敦金, 张建平, 等. 子痫前期型肾病综合征 79 例临床分析 [J]. 中国妇幼保健, 2006 (14): 1920 - 1921.
- [7] 张春华. 妊娠期高血压疾病对妊娠结局的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2008 (10): 124 - 125.
- [8] 董小娥, 蒙占松, 卢玉莲, 等. 妊娠期肾病综合征 25 例临床分析 [J]. 中国妇幼保健, 2006 (18): 2503 - 2505.
- [9] 玉成, 梁玉佳, 刘瑞, 等. 氧化型低密度脂蛋白对血管内皮细胞骨架的损伤及其机制 [J]. 心血管康复医学杂志, 2004 (4): 320, 348.
- [10] Sallam HE, El-Reshaid K, Varro J. Renal ablation using bilateral renal artery embolization for treatment of resistant nephrotic syndrome [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2012 (6): 1258 - 1261.
- [11] Akhmouch I, Alayoud A, Bahadi A, et al. Bisalbuminemia during remission of nephrotic syndrome [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2012 (6): 1251 - 1253.
- [12] Jat KR, Khairwa A. Deflazacort in comparison to other steroids for nephrotic syndrome [J]. Indian J Nephrol, 2012 (4): 239 - 245.
- [13] Suzuki H. Short-and long-term prognosis of blood pressure and kidney disease in women with a past history of preeclampsia [J]. Clin Exp Nephrol, 2008 (2): 102 - 109.
- (2016-11-01 收稿, 2016-12-17 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 周 凌
-
- (上接第 100 页)
- [13] 曹励强, 唐良法, 赵洪达. 序贯抗凝联合小剂量尿激酶抗凝治疗对次全大面积肺栓塞患者的临床疗效探究 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2014 (10): 1591 - 1592.
- [14] 陈桂霞. 低分子肝素在冠心病介入治疗中的临床应用价值 [J]. 转化医学杂志, 2015 (6): 47 - 49.
- [15] 田志, 梅霞, 饶英. 疏血通注射液治疗肺栓塞临床观察 [J]. 中国中医急症, 2014 (7): 1385 - 1386.
- [16] 王丽, 李维琼, 王正中, 等. 急性肺栓塞 292 例临床分析 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013 (1): 89 - 90.
- [17] 侯晗. 尿激酶与瑞替普酶分别联合华法林和低分子肝素治疗高危组急性肺栓塞的临床疗效及对凝血系统的影响 [J]. 临床药理学, 2015 (12): 5 - 8.
- [18] 朱妍妍, 翟振国. 静脉血栓栓塞症抗凝治疗管理策略 [J]. 中国实用内科杂志, 2013 (5): 355 - 358.
- [19] 王昕华, 吕蕾, 赵弘卿. 前列地尔联合瑞替普酶和低分子肝素对急性肺栓塞合并肺动脉高压患者的临床疗效 [J]. 临床急诊杂志, 2016 (6): 474 - 478.
- [20] 卢青, 卢志刚. 丹参多酚酸盐注射液对老年慢性肺源性心脏病患者 IL-4 及 IFN- γ 的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2014 (2): 353 - 354.
- [21] 左蕾, 董正惠, 郭晓枫. 丹参多酚酸盐注射液对血流动力学稳定型肺栓塞的疗效 [J]. 新疆医科大学学报, 2014 (5): 610 - 611.
- [22] 阿丽亚·哈力克. 丹参多酚酸盐注射液对血流动力学稳定型肺栓塞的疗效 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015 (54): 78 - 79.
- (2016-10-20 收稿, 2016-12-10 修回)
中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 赵 毅