

低分子肝素钙和利伐沙班联合阿托伐他汀对急性肺栓塞患者相关指标的影响

许 坤*,赵弘卿,冯金萍,朱湘芸,韩曙光,王 洵(无锡市第二人民医院呼吸科,江苏 无锡 214002)

中图分类号 R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)21-2940-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.21.17

摘 要 目的:探讨低分子肝素钙和利伐沙班联合阿托伐他汀对急性肺栓塞患者相关指标的影响。方法:回顾性分析72例急性肺栓塞患者资料,根据治疗方案的不同分为A组(21例)、B组(26例)和C组(25例)。A组患者入院后立即肌肉注射低分子肝素钙注射液2 d后加用华法林钠片,7 d后停用低分子肝素钙注射液,继续服用华法林3~6个月。B组患者给予低分子肝素钙注射液(用法用量同A组),2 d后加用利伐沙班片7 d后停用低分子肝素钙注射液,继续服用利伐沙班3~6个月。C组患者在B组治疗的基础上给予阿托伐他汀钙片,持续3~6个月。观察3组患者呼吸困难、胸痛、发绀消失时间,治疗前后心率(HR)、动脉血氧分压 $[p_a(O_2)]$ 、动脉血二氧化碳分压 $[p_a(CO_2)]$ 、C反应蛋白(CRP)、D-二聚体(D-D)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1(IL-1)、IL-6、内皮素1(ET-1)、一氧化氮(NO)水平,临床终点事件发生情况和不良反应发生情况。结果:患者呼吸困难、胸痛、发绀消失时间A组>B组>C组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,3组患者HR、 $p_a(O_2)$ 、 $p_a(CO_2)$ 、CRP、IL-1、IL-6、TNF- α 、D-D、ET-1、NO水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,3组患者HR均显著低于同组治疗前,且A组<B组<C组;3组患者 $p_a(O_2)$ 、 $p_a(CO_2)$ 均显著高于同组治疗前,且A组>B组>C组,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,3组患者CRP、IL-1、IL-6、TNF- α 、D-D水平均显著低于同组治疗前,且C组<A、B组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但A、B组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,3组患者ET-1水平均显著低于同组治疗前,且C组<B组<A组;3组患者NO水平均显著高于同组治疗前,且C组>B组>A组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。C组患者临床终点事件发生率显著低于A组,B组患者不良反应发生率显著低于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:低分子肝素钙和利伐沙班联合阿托伐他汀可显著改善急性肺栓塞患者的临床症状、血气指标,减轻血管内皮受损程度,降低细胞因子水平,改善预后,且未增加不良反应的发生。

关键词 急性肺栓塞;低分子肝素钙;利伐沙班;阿托伐他汀;安全性

Effects of Low Molecular Weight Heparin Calcium and Rivaroxaban Combined with Atorvastatin on Related Indexes in Patients with Acute Pulmonary Embolism

XU Kun, ZHAO Hongqing, FENG Jinping, ZHU Xiangyun, HAN Shuguang, WANG Xun (Dept. of Respiratory Medicine, Wuxi Second People's Hospital, Jiangsu Wuxi 214002, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of low molecular weight heparin calcium and rivaroxaban combined with atorvastatin on related indexes in patients with acute pulmonary embolism (APE). **METHODS:** The data of 72 APE patients were analyzed retrospectively. According to treatment plan, the patients were divided into group A (21 cases), group B (26 cases) and group C (25 cases). Group A was treated with intramuscular injection of Low molecular heparin calcium injection immediately after admission; 2 days later, they were given Warfarin sodium tablets; 7 days later, Low molecular heparin calcium injection was stopped while warfarin was still administrated, lasting for 3-6 months. Group B was given Low molecular heparin injection (same usage and dose as group A); 2 days later, they were additionally treated with Rivaroxaban tablets; 7 days later, Low molecular heparin calcium injection was stopped while rivaroxaban was still administrated, lasting for 3-6 months. Based on the treatment in group B, group C was treated with Atorvastatin calcium tablets 20 mg orally, once a day in the evening, lasting for 3-6 months. The time of dyspnea, chest pain and cyanosis disappearance were observed in 3 groups as well as the levels of HR, $p_a(O_2)$, $p_a(CO_2)$, CRP, D-dimer, TNF- α , IL-1, IL-6, ET-1 and NO before and after treatment. The occurrence of clinical outcome events and ADR were also observed. **RESULTS:** The time of dyspnea, chest pain and cyanosis disappearance in group A were longer than group B, and the group B was longer than the group A, with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in the levels of HR, $p_a(O_2)$, $p_a(CO_2)$, CRP, IL-1, IL-6, TNF- α , D-D, ET-1 and NO among 3 groups ($P>0.05$). After treatment, HR of 3 groups were all lower than before, and they showed group A < group B < group C; the levels of $p_a(O_2)$ and $p_a(CO_2)$ in 3 groups were all significantly higher than before, and they showed group A > group B > group C, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, CRP, IL-1, IL-6, TNF- α and D-D levels in 3 groups were significantly lower than before, and they showed group C > group A and group B, with statistical significance ($P<0.05$); but there was no statistical significance between group A and B ($P>0.05$). ET-1 levels in 3 groups were significantly lower than before, and the levels showed group group

C < group B < group A; NO levels of 3 groups were significantly higher than before, and the levels showed group C >

*副主任医师。研究方向:肺间质疾病、肺癌、呼吸衰竭及呼吸机、重症感染。E-mail: xukunpp72@163.com

group B>group A, with statistical significance ($P<0.05$). The incidence of clinical outcome events in group A was significantly higher than group C, the incidence of ADR in group B was significantly lower than that group A, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Low molecular weight heparin calcium and rivaroxaban combined with atorvastatin can significantly improve clinical symptoms and blood gas indexes, relieve vascular endothelial damage, reduce the levels of inflammatory cytokines and improve the prognosis of patients with APE, without increasing the incidence of ADR.

KEYWORDS Acute pulmonary embolism; Low molecular weight heparin calcium; Rivaroxaban; Atorvastatin; Safety

肺栓塞(PE)是呼吸内科急危重症之一,近年来其发病率呈上升趋势^[1]。利伐沙班属于Xa因子抑制剂,可通过抑制内源性及外源性凝血途径而发挥抗血栓作用,现已广泛用于深静脉血栓(DVT)的防治。2012年FDA已批准利伐沙班用于治疗PE。有研究报道,PE发病机制较为复杂,血液黏度增加、多种炎性介质释放、血管内皮细胞损伤等均可参与该病发生过程^[2]。他汀类药物抗炎效果确切,可抑制炎性介质表达,预防DVT发生,但目前临床关于低分子肝素钙和利伐沙班联合阿托伐他汀治疗PE的报道较少,其安全性和有效性亦有待探讨。为此,在本研究中笔者探讨了低分子肝素钙和利伐沙班联合阿托伐他汀对急性肺栓塞(APE)患者相关指标的影响,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2014年1月—2016年1月我院收治的72例APE患者资料,根据治疗方案的不同分为A组(21例)、B组(26例)和C组(25例)。3组患者性别、年龄、病情程度、临床表现等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

表1 3组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general data among 3 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	病情程度,例			临床表现,例		
				轻度	中度	重度	呼吸困难	胸痛	发绀
A组	21	13/8	54.82±3.81	3	13	5	17	8	12
B组	26	16/10	52.19±4.20	4	15	7	19	9	15
C组	25	15/10	55.63±3.44	4	15	6	15	7	13

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①均符合《肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案)》^[3]中APE的相关诊断标准;②均经CT肺血管造影确诊;③入组前未接受抗血小板及抗凝治疗。排除标准:①合并肺心病、心脏病、缺血性心肌病等疾病者;②严重感染者;③肝、肾功能异常者;④过敏体质者;⑤妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 治疗方法

A组患者入院后立即肌内注射低分子肝素钙注射

液(深圳赛保尔生物药业有限公司,规格:0.5 mL:5 000 AXa单位,批准文号:国药准字H20060191)5 000 IU,q12 h,2 d后加用华法林钠片(上海上药信谊药厂有限公司,规格:3 mg/片,批准文号:国药准字H31022123)3 mg,口服,每日1次,连用5 d后,根据国际化标准比值(INR)调整华法林用量,7 d后停用低分子肝素钙注射液,继续服用华法林3~6个月。B组患者给予低分子肝素钙注射液(用法用量同A组),2 d后加用利伐沙班片(德国Bayer Pharma AG,规格:10 mg/片,批准文号:H20140132)10 mg,每日1次,7 d后停用低分子肝素钙注射液,继续服用利伐沙班3~6个月。C组患者在B组治疗的基础上给予阿托伐他汀钙片(北京嘉林药业股份有限公司,规格:10 mg/片,批准文号:国药准字H19990258)20 mg,口服,每晚1次,持续3~6个月。

1.4 观察指标

观察3组患者呼吸困难、胸痛、发绀消失时间,治疗前后心率(HR)、动脉血氧分压 $[p_a(O_2)]$ 、动脉血二氧化碳分压 $[p_a(CO_2)]$ 、C反应蛋白(CRP)、D-二聚体(D-D)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1(IL-1)、IL-6、内皮素1(ET-1)、一氧化氮(NO)水平,临床终点事件发生情况和不良反应发生情况。采用散射比浊法测定CRP、D-D水平(试剂盒由德国德灵生物技术有限公司提供);采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定TNF- α 、IL-1、IL-6、ET-1水平(试剂盒由南京建成生物工程研究所提供);采用比色法测定NO水平(试剂盒由南京建成生物工程研究所提供)。临床终点事件包括:需心肺脑复苏、机械通气、需给予血管活性物质治疗、PE再发、死亡。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用F检验,组间两两比较采用t检验;计数资料以率表示,采用秩和检验或 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者呼吸困难、胸痛、发绀消失时间比较

患者呼吸困难、胸痛、发绀消失时间A组>B组>C组,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 3组患者呼吸困难、胸痛、发绀消失时间比较($\bar{x} \pm s$, d)

Tab 2 Comparison of the time of dyspnea, chest pain and cyanosis disappearance among 3 groups ($\bar{x} \pm s$, d)

组别	n	呼吸困难	胸痛	发绀
A组	21	16.87±2.25	15.42±1.68	11.36±1.86
B组	26	13.56±2.04*	11.59±1.37*	9.17±1.30*
C组	25	11.26±1.02**	9.14±1.08**	6.58±1.12**

注:与A组比较,* $P<0.05$;与B组比较,** $P<0.05$

Note: vs. group A, * $P<0.05$; vs. group B, ** $P<0.05$

2.2 3组患者治疗前后HR、 $p_a(O_2)$ 、 $p_a(CO_2)$ 比较

治疗前,3组患者HR、 $p_a(O_2)$ 、 $p_a(CO_2)$ 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,3组患者HR均显著低于同组治疗前,且A组<B组<C组;3组患者 $p_a(O_2)$ 、 $p_a(CO_2)$ 均显著高于同组治疗前,且A组>B组>C组,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3(表中1 mmHg=0.133 kPa)。

表3 3组患者治疗前后HR、 $p_a(O_2)$ 、 $p_a(CO_2)$ 比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of HR, $p_a(O_2)$ and $p_a(CO_2)$ among 3 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, d)

组别	n	时段	HR,次/min	$p_a(O_2)$,mmHg	$p_a(CO_2)$,mmHg
A组	21	治疗前	96.26±13.52	60.25±16.35	25.26±8.64
		治疗后	67.59±8.64*	90.05±16.53*	41.05±9.15*
B组	26	治疗前	97.56±14.29	61.05±14.28	26.04±9.11
		治疗后	75.26±9.11**	82.24±14.96**	36.22±7.05**
C组	25	治疗前	95.87±15.26	60.87±14.26	24.29±7.68
		治疗后	81.05±13.52** ^Δ	75.54±15.20** ^Δ	31.05±8.64** ^Δ

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与A组比较,** $P<0.05$;与B组比较,^Δ $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. group A, ** $P<0.05$; vs. group B, ^Δ $P<0.05$

2.3 3组患者治疗前后CRP、IL-1、IL-6、TNF- α 、D-D水平比较

治疗前,3组患者CRP、IL-1、IL-6、TNF- α 、D-D水平比较,差异均无统计意义($P>0.05$)。治疗后,3组患者CRP、IL-1、IL-6、TNF- α 、D-D水平均显著低于同组治疗前,且C组<A、B组,差异均有统计学意义($P<0.05$);A、B组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

2.4 3组患者治疗前后ET-1、NO水平比较

治疗前,3组患者ET-1、NO水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,3组患者ET-1水平均显著低于同组治疗前,且C组<B组<A组;3组患者NO水平均显著高于同组治疗前,且C组>B组>A组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表5。

2.5 不良反应

B组患者不良反应发生率显著低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$);但B、C组间,A、C组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表6。

表4 3组患者治疗前后CRP、IL-1、IL-6、TNF- α 、D-D水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of CRP, IL-1, IL-6, TNF- α and D-D levels among 3 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时段	CRP,mg/L	IL-1,ng/mL	IL-6,ng/mL	TNF- α , μ g/L	D-D,mg/L
A组	21	治疗前	6.97±3.26	1.35±0.58	25.16±3.69	1.29±1.26	2.64±1.12
		治疗后	4.61±2.18*	0.72±0.23*	18.64±4.69*	0.90±0.35*	0.93±0.51*
B组	26	治疗前	7.22±3.25	1.34±0.61	25.74±3.69	1.31±1.54	2.59±1.08
		治疗后	4.26±2.01*	0.69±0.12*	16.35±4.82*	0.88±0.34*	0.87±0.43*
C组	25	治疗前	7.15±2.94	1.32±0.47	26.87±2.71	1.32±1.35	2.61±1.06
		治疗后	2.44±1.54** ^Δ	0.43±0.05** ^Δ	8.15±1.56** ^Δ	0.34±0.31** ^Δ	0.51±0.32** ^Δ

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与A组比较,** $P<0.05$;与B组比较,^Δ $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. group A, ** $P<0.05$; vs. group B, ^Δ $P<0.05$

表5 3组患者治疗前后ET-1、NO水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of ET-1 and NO levels among 3 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时段	ET-1,ng/L	NO, μ mol/L
A组	21	治疗前	89.64±7.52	32.26±8.41
		治疗后	58.77±6.29*	65.26±9.42*
B组	26	治疗前	91.33±8.05	33.69±9.58
		治疗后	45.26±5.94**	78.05±7.94**
C组	25	治疗前	91.07±6.52	33.18±8.46
		治疗后	36.25±4.26** ^Δ	93.26±7.59** ^Δ

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与A组比较,** $P<0.05$;与B组比较,^Δ $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. group A, ** $P<0.05$; vs. group B, ^Δ $P<0.05$

表6 3组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 6 Comparison of the incidence of ADR among 3 groups(case)

组别	n	皮肤黏膜出血	牙龈出血	消化道出血	过敏反应	总发生率,%
A组	21	1	3	1	2	36.84
B组	26	1	1	0	0	8.33*
C组	25	1	2	1	1	22.72

注:与A组比较,* $P<0.05$

Note: vs. group A, * $P<0.05$

2.6 3组患者临床终点事件发生率比较

C组患者临床终点事件发生率显著低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$);但B、C组间,A、B组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表7。

3 讨论

APE是由内源性和外源性栓子脱落引发肺动脉阻塞而致肺循环障碍的临床病理生理综合征,尤以血栓较为常见。有文献报道,APE患者常伴有血管内皮功能异

表7 3组患者临床终点事件发生率比较(例)
Tab 7 Comparison of the incidence of clinical outcome events among 3 groups(case)

组别	n	需心肺 脑复苏	机械 通气	需给予血管活 性物质治疗	PE再 发	死亡	总发生 率,%
A组	21	0	2	1	1	1	26.32
B组	26	1	0	1	1	1	16.67
C组	25	0	1	0	0	0	4.55*

注:与A组比较,**P*<0.05
Note: vs. group A,**P*<0.05

常,可能与肺血流中断血管缺氧、血液循环速度减慢、血管大量聚集、细胞因子释放、栓子溶解等有关^[4]。有研究表明,PE后ET-1明显上升,NO显著下降,导致ET-1/NO失衡,血管异常收缩,而引起肺组织低灌注,出现呼吸困难、发绀等症状^[5]。

临床研究发现,APE发生后肺组织缺血、缺氧可激活中性粒细胞、巨噬细胞等,而释放一系列炎性介质及细胞因子,激活凝血机制^[6]。TNF- α 是肺损伤早期释放的细胞因子,其可通过增加血管细胞通透性,诱导血小板聚集,来促使IL-1和IL-8等趋化细胞因子释放,并参与血栓形成。IL-1的生物活性与TNF- α 大致相同,可通过促使抗凝蛋白质C分泌、影响凝血-纤溶系统、降低抗血栓能力等方式参与血栓形成。IL-6由激活的单核巨噬细胞、T淋巴细胞释放,可加重机体炎性反应程度。CRP属于细胞膜糖蛋白的一种,其持续高水平表达会增加PE发生风险。Abul Y等^[7]指出,PE患者持续CRP高水平,死亡风险会明显增加。*D-D*是交联纤维蛋白在纤维溶解作用下的产物,可反映PE的程度。

抗凝是临床治疗APE的重要方法,抗凝药物以低分子肝素、华法林常见。低分子肝素可抑制凝血酶Ⅲ介导的凝血因子Xa,抑制血栓形成。华法林的抗凝作用明显,可通过调节机体纤溶系统清除血栓,但用药后不良反应较多,血栓再发风险高,可能会出现抗凝不足等缺点,从而限制了其临床应用^[8]。利伐沙班用药剂量固定,无需根据患者的肾功能状态、体质量调整剂量,治疗窗较宽,可从内源性和外源性抑制凝血因子Xa,生物利用度高,且无明显不良反应,无需进行凝血功能检测。汤丽萍等^[9]对比了利伐沙班与华法林治疗APE的效果,发现利伐沙班治疗APE疗效确切,且能减少出血风险。基于APE发生机制,有学者认为抗炎药物辅助治疗APE,可减少血清细胞因子水平^[10]。阿托伐他汀具有较强的抗炎作用,可抑制*Ras*同源基因家族成员A(RhoA)/Rho相关螺旋卷曲蛋白激酶2(ROCK2)活性,改善低血氧症,降低机体细胞因子水平,减轻炎性反应程度,松弛平滑肌,改善呼吸困难症状,降低肺动脉平均压,抑制肺血管重构,改善左心功能不全。

本研究结果显示,患者呼吸困难、胸痛、发绀消失时间A组>B组>C组,差异均有统计学意义。治疗后,3

组患者HR均显著低于同组治疗前,且A组<B组<C组;3组患者 $p_a(O_2)$ 、 $p_a(CO_2)$ 均显著高于同组治疗前,且A组>B组>C组;3组患者ET-1水平均显著低于同组治疗前,且C组<B组<A组;3组患者NO水平均显著高于同组治疗前,且C组>B组>A组;3组患者CRP、IL-1、IL-6、TNF- α 、*D-D*水平均显著低于同组治疗前,且C组<A、B组,差异均有统计学意义,但A、B组比较,差异均无统计学意义。该结果与张芳等^[10]研究结果一致。

本研究结果还显示,C组患者临床终点事件发生率显著低于A组,差异有统计学意义;但B、C组间,A、B组间比较,差异均无统计学意义。这可能与纳入样本量较小有关。安全性方面,B组患者不良反应发生率显著低于A组,差异有统计学意义;但B、C组间,A、C组间比较,差异均无统计学意义。这提示,低分子肝素钙和利伐沙班联合阿托伐他汀治疗APE未增加不良反应的发生。

综上所述,低分子肝素钙和利伐沙班联合阿托伐他汀可显著改善APE患者的临床症状、血气指标,减轻血管内皮受损程度,降低细胞因子水平,改善预后,且未增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小,观察时间较短,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] 暨铭坚,陈文利,宫玉翠,等.国内肺栓塞危险因素Meta分析[J].中国实用护理杂志,2014,30(33):62-66.
[2] 刘素霞,许亚平,蔡静,等.利伐沙班治疗肺栓塞患者的临床观察及相关护理干预[J].中国药房,2016,27(8):1115-1117.
[3] 张洪明,赵新国,陈季北.28例肺血栓栓塞症临床分析[J].实用临床医药杂志,2012,16(22):87-88.
[4] 姜琴华,李国平,许雯,等.急性肺栓塞溶栓治疗中ET-1和NO的动态变化及葛根素的干预作用[J].医学研究杂志,2011,40(5):53-56.
[5] 李龙学.内皮素-1和C反应蛋白对急性肺栓塞病情和预后的评估[J].医学临床研究,2012,29(6):1086-1088.
[6] 姚艳敏,徐彤彤,武琦,等.瘦素对兔急性肺栓塞后TNF- α 、IL-1 β 、hs-CRP水平的影响[J].中国老年学杂志,2011,31(20):3977-3978.
[7] Abul Y, Karakurt S, Ozben B, et al. C-reactive protein in acute pulmonary embolism[J]. J Investig Med, 2011, 59(1):8-14.
[8] 胡琼,余倩,熊方,等.肺血栓栓塞症患者血液中炎症指标的变化[J].贵州医药,2016,40(2):159-161.
[9] 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.
[10] 张芳,尹博英,杨瑛,等.阿托伐他汀在急性肺动脉栓塞患者中的应用[J].临床荟萃,2013,28(8):913-915.

(收稿日期:2016-08-18 修回日期:2017-05-15)
(编辑:陈宏)