

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.09.017

文章编号: 1005-8982 (2020) 09-0090-04

利伐沙班治疗急性肺栓塞的疗效观察 及对血管内皮功能的影响

马微芬

(浙江大学附属第一医院北仑分院 呼吸科, 浙江 宁波 315800)

摘要: **目的** 探讨利伐沙班治疗急性肺栓塞的临床疗效及对患者血管内皮功能的影响。 **方法** 选取2015年1月—2018年1月浙江大学附属第一医院北仑分院确诊的急性肺栓塞患者50例,根据随机数字表法,将其分为对照组(华法林治疗)和观察组(利伐沙班治疗),每组25例。观察和比较两组治疗的临床疗效、治疗前后患者动脉血氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压(PaCO_2)、心率(HR)变化,以及C反应蛋白(CRP)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)、D-二聚体(D-D)、内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)、血管性假血友病因子(vWF)水平变化。 **结果** 观察组治疗的总有效率高于对照组($P < 0.05$);观察组治疗后 PaO_2 、 PaCO_2 高于对照组,HR低于对照组($P < 0.05$);观察组治疗后CRP、cTnI、D-D、ET-1、vWF水平均低于对照组,NO水平高于对照组($P < 0.05$);观察组治疗的不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$)。 **结论** 利伐沙班能提高急性肺栓塞治疗的临床疗效及安全性,降低血清CRP、cTnI、D-D、ET-1、vWF水平,提高NO水平,改善患者血管内皮功能。

关键词: 急性肺栓塞;利伐沙班;华法林;血管内皮功能

中图分类号: R563.3

文献标识码: A

Effect of rivaroxaban on vascular endothelial function for patients with acute pulmonary embolism

Wei-feng Ma

(Department of Respiration, Beilun Branch in First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Ningbo, Zhejiang 315800, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical efficacy of rivaroxaban treatment for acute pulmonary embolism and the effect of it on vascular endothelial function. **Method** A total of 50 patients with acute pulmonary embolism in our hospital during the period from Jan 2015 to Jan 2018 were randomized into the control group (warfarin treatment) and the observation group (rivaroxaban treatment) according to random number method, 25 patients per group. The clinical efficacy of treatment, changes of arterial partial pressure of oxygen (PaO_2), partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), heart rate (HR), and C reactive protein (CRP), cTnI, D-dimer (D-D), endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO), vascular pseudomonas factor (vWF) in two groups were observed and compared. **Results** Compared with the control group, the total effective rate of treatment in the observation group was increased ($P < 0.05$); Compared with the control group, the levels of PaO_2 and PaCO_2 were increased and HR was decreased after treatment in the observation group ($P < 0.05$); compared with the control group, the levels of CRP, cTnI, D-dimer, ET-1, vWF were decreased and the level of NO was increased after treatment in the observation group ($P < 0.05$); compared with the control group, the incidence of adverse reactions was reduced in the observation group ($P < 0.05$). **Conclusion** Rivaroxaban can significantly increase the clinical efficacy and safety for acute pulmonary embolism

and improve the vascular endothelial function by decreasing the levels of serum CRP, cTnI, D-dimer, ET-1, vWF and increasing the level of NO.

Keywords: pulmonary embolism; rivaroxaban; warfarin; vascular endothelial function

急性肺栓塞的病死率仅次于肿瘤、心肌梗死，主要是由于栓子堵塞肺动脉主干或分支，继而引起肺循环障碍，患者多表现为呼吸困难、胸痛、咯痰等症状，临床多采用抗凝治疗，用于纠正低氧血症、右心功能不全、低血压等^[1]。利伐沙班作为临床常用抗凝药物，能够有效抑制凝血级联反应，从而改善急性肺栓塞患者的临床症状^[2]。本研究探讨利伐沙班治疗急性肺栓塞的临床疗效及安全性，以及对患者血管内皮功能的影响，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年1月—2018年1月浙江大学附属第一医院北仑分院确诊的急性肺栓塞患者50例，根据随机数字表法，将其分为对照组（华法林治疗）和观察组（利伐沙班治疗），每组25例。对照组男性15例，女性10例；年龄35~65岁，平均 (51.3 ± 5.7) 岁；病程1~7 d，平均 (4.5 ± 1.3) d；根据肺栓塞严重程度指数划分^[3]，其中1级6例、2级11例、3级7例、4级1例。观察组男性16例，女性9例；年龄34~64岁，平均 (50.9 ± 6.2) 岁；病程1~7 d，平均 (4.3 ± 1.2) d；根据肺栓塞严重程度指数划分，其中1级7例、2级11例、3级6例、4级1例。两组性别、年龄、病程、严重程度指数比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性。

1.2 纳入和排除标准

所有患者经肺动脉造影诊断，符合《急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识》诊断标准^[4]，经本院医学伦理委员会批准，并签署知情同意书，排除严重心肝肾功能障碍、恶性肿瘤、凝血功能障碍、局部或全身感染患者，以及妊娠或哺乳期女性。

1.3 治疗方法

所有患者在治疗前2天，皮下注射5 000 IU低分子肝素钙，2次/d，2 d后观察组加用10 mg利伐沙班，1次/d，对照组加用3 mg华法林，1次/d。两组患者皮下注射低分子肝素钙1周后停止注射，分别继续口服利伐沙班和华法林，疗程均为6个月。华法林治疗期间注意复查出凝血时间和国际标准比值，利伐沙班

也要注意复查肝、肾功能等指标。

1.4 观察指标

治疗6个月后，观察和比较两组治疗的临床疗效、治疗前后患者动脉血氧分压（ PaO_2 ）、二氧化碳分压（ PaCO_2 ）、心率（HR）变化，以及C反应蛋白（CRP）、心肌肌钙蛋白I（cTnI）、D-二聚体（D-D）、内皮素-1（ET-1）、一氧化氮NO、血管性假血友病因子（vWF）水平变化。根据患者临床症状及体征的改善情况，将临床疗效^[5]分为显效（呼吸困难、胸痛、低氧血症等症状基本消失，血流动力学及影像学征象明显改善）、有效（呼吸困难、胸痛、低氧血症等症状较前明显好转， PaO_2 升高超过50%）、无效（呼吸困难、胸痛、低氧血症等症状没有变化，甚至加重，血流动力学及影像学持续恶化），总有效率=显效+有效；利用酶联免疫吸附法检测血清CRP、ET-1、vWF水平，利用荧光定量检测cTnI，利用化学比色法检测NO，试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，比较采用 t 检验，计数资料以率（%）表示，比较采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗的临床疗效比较

观察组显效18例，有效6例，无效1例，总有效率96%（24/25）；对照组显效13例，有效6例，无效6例，总有效率76%（19/25）。两组比较，差异有统计学意义（ $\chi^2=4.153$ ， $P=0.041$ ），观察组总有效率升高。

2.2 两组患者治疗前后 PaO_2 、 PaCO_2 、HR变化情况

治疗前两组患者 PaO_2 、 PaCO_2 、HR比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗后两组 PaO_2 、 PaCO_2 、HR与治疗前比较，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）， PaO_2 、 PaCO_2 升高，HR降低。见表1。

2.3 两组患者治疗前后血管内皮功能变化情况

治疗前两组患者CRP、cTnI、D-D、ET-1、NO、vWF水平比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；观察

组治疗后 CRP、cTnI、D-D、ET-1、vWF 水平与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), CRP、cTnI、D-D、ET-1、vWF 水平降低, NO 水平升高, 见表 2。

2.4 两组患者治疗期间不良反应比较

观察组不良反应 (穿刺出血、牙龈出血、大便潜

血阳性均为 0 例) 发生率为 0.0% (0/25); 对照组不良反应 (穿刺出血 1 例、牙龈出血 2 例、大便潜血阳性 1 例) 发生率为 16.0% (4/25) 比较, 两组比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.350$, $P = 0.037$), 观察组治疗的不良反应发生率降低。

表 1 两组治疗前后 PaO_2 、 PaCO_2 、HR 变化情况 ($n = 25$, $\bar{x} \pm s$)

组别	PaO_2/mmHg		$\text{PaCO}_2/\text{mmHg}$		HR/(次/min)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	62.4 ± 8.7	89.6 ± 9.6 [†]	28.8 ± 7.3	42.7 ± 8.1 [†]	93.4 ± 9.4	74.5 ± 8.5 [†]
对照组	62.5 ± 8.9	76.2 ± 9.1 [†]	28.7 ± 6.9	35.7 ± 8.3 [†]	93.3 ± 9.8	83.1 ± 8.6 [†]
t 值	0.074	7.397	0.113	5.272	0.189	6.142
P 值	0.782	0.013	0.993	0.038	0.104	0.023

注: [†] 与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后血管内皮功能变化情况 ($n = 25$, $\bar{x} \pm s$)

组别	CRP/(mg/L)		cTnI/(μg/L)		D-D/(mg/L)		ET-1/(ng/L)		NO/(μmol/L)		vWF/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	27.7 ± 6.3	8.9 ± 2.4	1.8 ± 0.3	0.8 ± 0.1	1.3 ± 0.3	0.7 ± 0.1	90.5 ± 5.4	45.6 ± 3.6	33.8 ± 5.3	79.9 ± 6.6	136.9 ± 7.2	67.4 ± 6.2
对照组	27.1 ± 5.9	12.7 ± 4.8	1.7 ± 0.3	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.2	1.0 ± 0.2	90.3 ± 4.7	62.3 ± 5.5	33.7 ± 5.4	61.4 ± 6.3	137.2 ± 7.6	87.3 ± 6.5
t 值	0.141	6.643	0.192	4.176	0.081	4.493	0.157	7.238	0.182	5.991	0.133	6.024
P 值	1.352	0.024	1.623	0.038	1.091	0.042	1.346	0.013	1.538	0.029	1.186	0.017

3 讨论

抗凝作为急性肺栓塞的基本疗法, 适用于各类肺栓塞患者^[6]。利伐沙班作为恶唑烷酮衍生物, 能够选择性阻断 Xa 因子活性位点, 继而活化 X 因子为 Xa 因子, 诱导凝血级联反应^[7]。利伐沙班不会产生蓄积效应, 也不受食物、其他药物影响, 其作用相对安全^[8]。有报道^[9], 华法林作为香豆素类口服抗凝药, 长期小剂量服用能够降低急性肺栓塞的复发率。本研究发现, 观察组治疗的总有效率明显提高, 不良反应发生率显著降低, 结果表明与华法林相比, 利伐沙班能够明显提高急性肺栓塞治疗的临床疗效, 具有较高的治疗安全性。

针对急性肺栓塞患者的临床症状及血气分析方面的改变, 本研究结果显示, 利伐沙班与华法林治疗后患者 PaO_2 、 PaCO_2 、HR 均有明显改善, 而利伐沙班治疗后较华法林治疗的 PaO_2 、 PaCO_2 升高, HR 降低, 充分证实与华法林比较, 利伐沙班能够更好地纠正急性肺栓塞患者的低氧血症, 改善患者的血气功能。

研究证实^[10], 急性肺栓塞与炎症反应存在密切相关性。CRP 作为急性时相蛋白, 当组织遭受损伤或炎症反应时, 其水平就会快速提高, 促进血小板沉积, 诱发血栓形成, 也是评估急性肺栓塞患者预后的重要指标^[11]。急性肺栓塞引起肺动脉收缩、肺动脉压升高, 继而影响患者气体交换功能和血流动力学, 加重右心负荷, 减少左室灌注量, 当心肌缺血、缺氧时, cTnI 作为心脏生物标志物, 可迅速从心肌释放入血, 能够较好地反映急性肺栓塞患者的预后, 同时, 也可刺激炎症因子的释放, 损伤血管内皮^[12]。ET-1 作为体液调节因子, 具有强收缩作用; NO 能够抑制血小板聚集, 降低血小板活性, 减少血栓的形成; vWF 在血管内皮细胞分泌方面发挥重要作用, 该因子都是反映血管内皮功能的重要指标^[13-15]。本研究中, 与对照组比较, 观察组治疗后 CRP、cTnI、D-D、ET-1、vWF 水平均降低, NO 水平升高, 结果表明利伐沙班能够降低血清 CRP、cTnI、D-D、ET-1、vWF 水平, 提高 NO 水平, 改善患者血管内皮功能。

总而言之, 利伐沙班利伐沙班能明显提高急性肺

栓塞治疗的临床疗效及安全性，其作用可能与利伐沙班降低血清 CRP、cTnI、D-D、ET-1、vWF 水平，提高 NO 水平，改善患者血管内皮功能等因素有关。但该研究缺乏大样本支持，需要进行远期疗效的观察，有待进一步探讨。

参 考 文 献：

- [1] 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.
- [2] 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(19): 1548-1549.
- [3] 许坤, 赵弘卿, 冯金萍, 等. 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 [J]. 中国药房, 2017, 28(21): 2940-2943.
- [4] 陈慧, 蓝冰, 杨朝生, 等. 利伐沙班治疗肺栓塞中危患者 15 例临床疗效观察 [J]. 中国现代医生, 2017, 55(31): 40-42.
- [5] 王光权, 李翠. 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 [J]. 安徽医药, 2017, 21(2): 349-352.
- [6] STEWART L K, NORDENHOLZ K E, COURTNEY M, et al. Comparison of acute and convalescent biomarkers of inflammation in patients with acute pulmonary embolism treated with systemic fibrinolysis vs. placebo[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2017, 28(8): 675-680.
- [7] 田坤, 孟路阳, 陈世伟. 利伐沙班对下肢动脉硬化闭塞症大鼠血管内皮功能及 p38 MAPK/NF- κ B 通路的影响 [J]. 中国药师, 2018, 21(5): 757-761.
- [8] 曹中朝, 刘东华, 张勇, 等. 利伐沙班与华法林对高龄非瓣膜性房颤患者 D-D、NT-proBNP 水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 15(32): 6291-6294.
- [9] 叶观生. 利伐沙班用于肺栓塞抗凝治疗的效果、不良反应发生率及对患者血管内皮功能的影响分析 [J]. 中国实用医药, 2018, 13(23): 93-94.
- [10] 刘玲, 甄海宁, 邓在勤, 等. 活血通肺汤联合利伐沙班对急性肺动脉血栓栓塞患者血清 C 反应蛋白、肌钙蛋白 I、D 二聚体及血管内皮功能的影响 [J]. 河北中医, 2018, 40(4): 546-550.
- [11] ARAZ O, YILMAZEL UCAR E, YALCIN A, et al. Predictive value of serum Hs-CRP levels for outcomes of pulmonary embolism[J]. Clin Respir J, 2016, 10(2): 163-167.
- [12] 张莹, 冯伟, 燕存子, 等. 肺栓塞大鼠血管活性物质改变及抗凝药物对其影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2015, 31(2): 178-182.
- [13] LEHNERT P, JOHANSSON P I, OSTROWSKI S R, et al. Coagulopathy in patients with acute pulmonary embolism: a pilot study of whole blood coagulation and markers of endothelial damage[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2017, 77(1): 19-26.
- [14] IN E, DEVECI F, KAMAN D. Assessment of heat shock proteins and endothelial dysfunction in acute pulmonary embolism[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2016, 27(4): 378-383.
- [15] ANEA C B, LYON M, LEE I A, et al. Pulmonary platelet thrombi and vascular pathology in acute chest syndrome in patients with sickle cell disease[J]. Am J Hematol, 2016, 91(2): 173-178.

(张西倩 编辑)

本文引用格式：马微芬. 利伐沙班治疗急性肺栓塞的疗效观察及对血管内皮功能的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(9): 90-93.