

· 药物与临床 ·

注射用阿替普酶治疗高危肺栓塞的临床疗效观察

崔丽平¹, 陈希胜¹, 李旭²

【摘要】 目的 观察注射用阿替普酶治疗高危肺栓塞的临床疗效。方法 选取 2010 年 10 月—2015 年 10 月北京市顺义区医院收治的高危肺栓塞患者 66 例, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 33 例。对照组患者采用肝素冲击治疗, 观察组患者采用注射用阿替普酶冲击治疗; 两组患者疗程均为 1 周。比较两组患者治疗前后血流动力学指标、肺功能指标、凝血功能指标、呼吸功能, 治疗后临床疗效及治疗期间不良反应发生情况。结果 治疗前两组患者血浆黏度、全血黏度、纤维蛋白原、血细胞比容比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者血浆黏度、全血黏度、纤维蛋白原、血细胞比容低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、用力肺活量 (FVC)、FEV₁/FVC 比值及 6 分钟步行距离比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 比值高于对照组, 6 分钟步行距离长于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、国际标准化比值 (INR) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 APTT、PT 长于对照组, INR 高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者 MRC 呼吸困难量表评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 MRC 呼吸困难量表评分低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组患者临床疗效优于对照组 ($P < 0.05$); 治疗期间两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 注射用阿替普酶治疗高危肺栓塞的临床疗效确切, 能有效改善患者血流动力学、肺功能、凝血功能及呼吸功能, 且安全性较高。

【关键词】 肺栓塞; 阿替普酶; 治疗结果

【中图分类号】 R 563.5 **【文献标识码】** B DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.02.031

崔丽平, 陈希胜, 李旭. 注射用阿替普酶治疗高危肺栓塞的临床疗效观察 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2017, 25 (2): 117-120. [www.syxnf.net]

CUI L P, CHEN X S, LI X. Clinical effect of alteplase for injection on high-risk pulmonary embolism [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (2): 117-120.

Clinical Effect of Alteplase for Injection on High-risk Pulmonary Embolism CUI Li-ping¹, CHEN Xi-sheng¹, LI Xu²

1. Department of Respiratory Medicine, Shunyi District Hospital of Beijing, Beijing 101300, China

2. Electric Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing 100073, China

[Abstract] **Objective** To observe the clinical effect of alteplase for injection on high-risk pulmonary embolism.

Methods From October 2010 to October 2015, a total of 66 patients with high-risk pulmonary embolism were selected in Shunyi District Hospital, Beijing, and they were divided into control group and observation group according to random number table, each of 33 cases. Patients of control group received heparin implosive therapy, while patients of observation group received

1. 101300 北京市顺义区医院呼吸科

2. 100073 北京市, 首都医科大学电力教学医院

- [8] 戚厚兴, 贾传鲁, 张作记, 等. 冠心病心功能不全患者家庭关怀度与生活质量的相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2012, 15 (8): 834-836.
[9] 李素花, 王文静, 李莉娜, 等. 曲美他嗪治疗急性心肌梗死后心律失常 40 例疗效观察 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2013, 16 (6): 946-948.
[10] WANG A Y, BRIMBLE K S, BRUNIER G, et al. ISPD Cardiovascular and Metabolic Guidelines in Adult Peritoneal Dialysis

Patients Part II - Management of Various Cardiovascular Complications [J]. Perit Dial Int, 2015, 35 (4): 388-396. DOI: 10.3747/pdi.2014.00278.

- [11] 李学远, 田政球, 程文林. 曲美他嗪对缺血性心力衰竭患者心肌能量消耗水平的影响及其与左心室重构的关系研究 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2015, 23 (10): 25-28.

(收稿日期: 2016-10-03; 修回日期: 2017-01-25)

(本文编辑: 王凤微)

alteplase for injection implosive therapy; both groups continuously treated for 1 week. Hemodynamic index, index of pulmonary function, coagulation function and respiratory function before and after treatment, clinical effect and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** No statistically significant differences of plasma viscosity, whole blood viscosity, fibrinogen or hematocrit was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$), while plasma viscosity, whole blood viscosity, fibrinogen and hematocrit of observation group were statistically significantly lower than those of control group after treatment ($P < 0.05$). No statistically significant differences of FEV₁, FVC, FEV₁/FVC ratio or 6-min walking distance was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, FEV₁, FVC and FEV₁/FVC ratio of observation group were statistically significantly longer than those of control group, while 6-min walking distance of observation group was statistically significantly longer than that of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of APTT, PT or INR was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, APTT and PT of observation group were statistically significantly longer than those of control group, while INR of observation group was statistically significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of MRC dyspnea scale score was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$), while MRC dyspnea scale score of observation group was statistically significantly lower than that of control group after treatment ($P < 0.05$). Clinical effect of observation group was statistically significantly better than that of control group ($P < 0.05$); no statistically significant differences of incidence of adverse reactions was found between the two groups during the treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Alteplase for injection has certain clinical effect in treating high-risk pulmonary embolism, can effectively adjust the hemodynamic index, improve the pulmonary function, coagulation function and respiratory function, and is safe.

【Key words】 Pulmonary embolism; Alteplase; Treatment outcome

肺栓塞是临床常见疾病，是由于各种栓子阻塞肺动脉而引起的一组临床综合征。近年来，随着我国人口老龄化进程加剧及年龄增加后机体功能减退，肺栓塞发病率呈明显上升趋势^[1-2]，且其病死率居高不下，严重影响患者的预后。部分肺栓塞患者出现不同程度的血流动力学改变及肺功能减退，进而影响患者的生活质量。抗凝治疗是肺栓塞的常规疗法之一，但不同抗凝药物配伍治疗肺栓塞的临床疗效不同^[3-4]，故如何提高肺栓塞的临床疗效及安全性一直是临床医生关注的热点。本研究采用注射用阿替普酶治疗高危肺栓塞疗效确切，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2010年10月—2015年10月北京市顺义区医院收治的高危肺栓塞患者66例，均符合《肺血栓栓塞症诊断和治疗指南》中肺栓塞的诊断及危险分层标准^[5]，且经肺动脉CT血管造影确诊。排除标准：(1) 合并重要脏器器质性病变、血液系统疾病、免疫系统疾病、精神疾病者；(2) 无法配合治疗者。采用随机数字表法将所有患者分为对照组和观察组，每组33例。对照组中男17例，女16例；年龄36~78岁，平均年龄(62.5 ± 11.4)岁；发病至就诊时间4~78 h，平均发病至就诊时间(31.5 ± 7.9)h。观察组中男18例，女15例；年龄35~77岁，平均年龄(62.3 ± 10.9)岁；发病至就诊时间4~76 h，平均发病至就诊时间(31.3 ± 8.4)h。两组患者性别($\chi^2 = 0.050$)、年龄($t = 0.417$)、发病至就诊时间($t = 0.386$)比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。本研究获得北京市顺义区医院医学伦理委员会审核批准，患者均知情并签署知情同意书。

1.2 高危肺栓塞诊断标准 持续低血压〔收缩压<90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)〕至少15 min或需要收缩血管药物维持血压，并排除心律失常、低血容量、脓毒血症或左心室功能

不全等其他原因；无脉或持续明显心动过缓(心率<40次/min，伴有休克症状和体征)，早期病死率>15%。

1.3 治疗方法 对照组患者给予肝素(深圳赛保尔生物药业有限公司生产，国药准字H20060190)治疗，初始剂量3 000~5 000 U静脉注射；之后根据活化部分凝血活酶时间(APTT)调整药物剂量，维持APTT为50~70 s稳定后，给予肝素250 U/kg皮内注射，1次/12 h，疗程为1周。观察组患者给予注射用阿替普酶(爱通立，德国勃林格殷格翰药业有限公司生产，国药准字S20020034)治疗，初始剂量50 mg，采用0.9%氯化钠溶液稀释至1 mg/ml，其中5 mg于2 min内静脉推注，余45 mg于1 h内静脉滴注；之后给予肝素250 U/kg皮内注射，1次/12 h，疗程为1周。

1.4 观察指标 比较两组患者治疗前后血流动力学指标、肺功能指标、凝血功能指标、呼吸功能，治疗后临床疗效及治疗期间不良反应发生情况。

1.4.1 血流动力学指标和凝血功能指标检测方法 抽取患者空腹静脉血5 ml，严格按(含有0.109 mol/L枸橼酸钠)1:9抗凝处理血液，3 000 r/min离心10 min，留取上清液待测。采用北京赛科希德SA-6000自动血流变测试仪检测血流动力学指标，主要包括血浆黏度、全血黏度、纤维蛋白原及血细胞比容；采用日本SYSMEX公司生产的CA-1500型全自动血凝仪检测凝血功能指标，主要包括APTT、凝血酶原时间(PT)及国际标准化比值(INR)。

1.4.2 肺功能指标检测方法 采用2200型肺功能仪(美国Sensormedics公司生产)检测第1秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)，计算FEV₁/FVC比值。采用6分钟步行距离试验检测患者6分钟步行距离，6分钟步行距离越长表明患者肺功能越好。

1.4.3 呼吸功能检测方法^[6] 采用MRC呼吸困难量表判定患

者呼吸功能, 总分 5 分, 评分越高表明呼吸功能越差。

1.4.4 临床疗效判定标准^[7] 显效: 治疗后临床症状基本消失, CT 检查显示基本治愈; 有效: 治疗后临床症状缓解, CT 检查显示好转; 无效: 治疗后临床症状未消失, CT 检查显示无改变。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用两独立样本 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 等级资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血流动力学指标比较 治疗前两组患者血浆黏度、全血黏度、纤维蛋白原、血细胞比容比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者血浆黏度、全血黏度、纤维蛋白原、血细胞比容低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 1)。

2.2 两组患者治疗前后肺功能指标比较 治疗前两组患者 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 比值及 6 分钟步行距离比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 比值高于对照组, 6 分钟步行距离长于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

2.3 两组患者治疗前后凝血功能指标比较 治疗前两组患者 APTT、PT、INR 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 APTT、PT 长于对照组, INR 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.4 两组患者治疗前后 MRC 呼吸困难量表评分比较 治疗前两组患者 MRC 呼吸困难量表评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 MRC 呼吸困难量表评分低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。

2.5 两组患者临床疗效比较 观察组患者临床疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($u = 2.140$, $P < 0.05$, 见表 5)。

2.6 不良反应 治疗期间对照组患者发生自发性出血 1 例,

血小板计数降低 1 例, 不良反应发生率为 6.0%; 观察组患者发生自发性出血 1 例, 不良反应发生率为 3.0%。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.349$, $P > 0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of index of coagulation function between the two groups before and after treatment

组别	例数	APTT(s)		PT(s)		INR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	33	28.9 ± 1.8	36.7 ± 2.1	9.2 ± 0.7	15.4 ± 1.3	0.8 ± 0.2	1.6 ± 0.3
观察组	33	28.7 ± 1.9	43.5 ± 2.0	9.3 ± 0.8	21.8 ± 1.6	0.8 ± 0.1	2.3 ± 0.4
<i>t</i> 值		0.279	4.943	0.305	7.155	0.137	7.375
<i>P</i> 值		0.718	<0.001	0.684	<0.001	0.826	<0.001

注: APTT = 活化部分凝血活酶时间, PT = 凝血酶原时间, INR = 国际标准化比值

表 4 两组患者治疗前后 MRC 呼吸困难量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 4 Comparison of MRC dyspnea score between the two groups before and after treatment

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	33	4.4 ± 0.5	2.8 ± 0.6
观察组	33	4.5 ± 0.4	2.1 ± 0.3
<i>t</i> 值		0.332	6.319
<i>P</i> 值		0.656	<0.001

表 5 两组患者临床疗效比较 [*n* (%)]

Table 5 Comparison of clinical effect between the two groups

组别	例数	显效	有效	无效
对照组	33	13(39.4)	13(39.4)	7(21.2)
观察组	33	20(60.6)	12(36.4)	1(3.0)

表 1 两组患者治疗前后血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of hemodynamic index between the two groups before and after treatment

组别	例数	血浆黏度 (mPa · s)		全血黏度 (mPa · s)		纤维蛋白原 (mg/L)		血细胞比容 (%)	
		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	33	1.8 ± 0.3	1.5 ± 0.2	9.5 ± 1.3	7.8 ± 1.1	5.1 ± 1.0	4.2 ± 0.9	45.7 ± 2.6	40.3 ± 1.7
观察组	33	1.7 ± 0.2	1.2 ± 0.3	9.4 ± 1.2	6.3 ± 0.9	5.2 ± 1.4	3.4 ± 0.7	45.8 ± 2.3	36.2 ± 1.5
<i>t</i> 值		0.517	5.508	0.410	5.380	0.198	5.357	0.332	4.132
<i>P</i> 值		0.520	<0.001	0.573	<0.001	0.793	<0.001	0.646	<0.001

表 2 两组患者治疗前后肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of index of pulmonary function between the two groups before and after treatment

组别	例数	FEV ₁ (L)		FVC (L)		FEV ₁ /FVC 比值 (%)		6 分钟步行距离 (m)	
		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	33	1.5 ± 0.3	1.9 ± 0.4	2.1 ± 0.2	2.4 ± 0.5	71.4 ± 5.8	79.2 ± 4.3	213.5 ± 24.7	276.1 ± 30.4
观察组	33	1.4 ± 0.2	2.3 ± 0.5	2.0 ± 0.4	2.7 ± 0.6	70.0 ± 4.9	85.2 ± 3.4	211.8 ± 31.5	326.4 ± 28.9
<i>t</i> 值		0.429	5.105	0.283	4.256	0.526	3.758	0.395	4.811
<i>P</i> 值		0.568	<0.001	0.705	<0.001	0.511	<0.001	0.581	<0.001

注: FEV₁ = 第 1 秒用力呼气容积, FVC = 用力肺活量

3 讨论

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而引起肺循环障碍的病理综合征，分析肺栓塞的病理学原因可能与年龄、活动量小、静脉曲张和血栓性静脉炎、心肺疾病、创伤、肿瘤、妊娠和使用避孕药物等有关^[8-9]。目前，临床常采用抗凝药物治疗肺栓塞，其可有效降低患者病死率^[10-12]。

肝素是临床常用的抗凝剂，适用于治疗血栓栓塞性疾病、心肌梗死、心血管疾病术后、心脏导管检查、体外循环、血液透析等患者，其作用机制主要如下：（1）增强抗凝血酶3与凝血酶的亲和力，加速凝血酶失活；（2）抑制血小板的黏附、聚集；（3）增强蛋白C的活性，刺激血管内皮细胞释放抗凝物质和纤溶物质；（4）抑制血小板，增加血管壁通透性，促进血管新生。肝素除抗凝作用外还具有调脂作用，其可作用于补体系统的多个环节；与此相关，肝素还具有抗感染、抗过敏等作用。临床研究显示，肝素治疗肺栓塞疗效确切^[13-14]。

注射用阿替普酶可以直接激活纤溶酶原而转化为纤溶酶，适用于治疗急性心肌梗死、急性大面积肺栓塞及急性缺血性脑卒中后静脉溶栓，疗效确切^[15-16]。阿替普酶可通过其赖氨酸残基与纤维蛋白结合，并激活与纤维蛋白结合的纤溶酶原转变为纤溶酶。由于阿替普酶选择性激活纤溶酶原，故不发生链激酶所致的出血并发症，安全性较高。

本研究采用注射用阿替普酶治疗高危肺栓塞，结果显示，治疗后观察组患者血浆黏度、全血黏度、纤维蛋白原、血细胞比容低于对照组，FEV₁、FVC、FEV₁/FVC及INR高于对照组，6分钟步行距离、APTT及PT长于对照组，临床疗效优于对照组，表明注射用阿替普酶治疗高危肺栓塞疗效确切，能有效改善患者血流动力学、肺功能、凝血功能。本研究结果还显示，治疗后观察组患者MRC呼吸困难量表评分低于对照组，两组患者不良反应发生率间无差异，表明注射用阿替普酶能有效改善高危肺栓塞患者呼吸功能，且安全性较高。

综上所述，注射用阿替普酶治疗高危肺栓塞的临床疗效确切，能有效改善患者血流动力学、肺功能、凝血功能及呼吸功能，且安全性较高。但本研究样本量小、患者年龄跨度较大，无法确定年龄对临床疗效的影响，应进一步进行亚组分析研究。

参考文献

- [1] 王芳, 程兆忠, 王镜銮, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期肺栓塞发生率的荟萃分析 [J]. 中华医学杂志, 2013, 93 (24): 1868-1871. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2013. 24. 004.
- [2] 葛兴, 史旭波, 马长生. 急性失代偿心力衰竭患者肺栓塞发生率的荟萃分析 [J]. 临床荟萃, 2014, 29 (11): 1213-1216. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-583X. 2014. 11. 003.
- [3] 娄莹, 刘红, 韩璐璐, 等. CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性对肺栓塞患者华法林初始抗凝疗效的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28 (4): 256-259. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-6821. 2012. 04. 005.
- [4] 刘丽华, 陆思静, 刘忠. 溶栓与抗凝疗法对次大面积肺栓塞患者的疗效观察 [J]. 重庆医学, 2013, 42 (11): 1288-1290. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2013. 11. 036.
- [5] 中华医学会呼吸病学分. 肺血栓栓塞症的诊断和治疗指南 (草案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24 (5): 5-7.
- [6] 霍志荣. 华法林单纯抗凝对2型糖尿病合并肺栓塞患者血流动力学及肺功能的影响 [J]. 中国医药导报, 2016, 13 (4): 64-68. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2513. 2013. 02. 018.
- [7] 方年新, 徐汝洪, 张平, 等. 贝前列腺素钠联合抗凝药物治疗非大面积肺栓塞的临床研究 [J]. 中国临床研究, 2015, 28 (7): 861-864. DOI: 10. 13429/j. cnki. cjer. 2015. 07. 009.
- [8] 唐宇轩, 戈振华, 张兵. 根因法用于分析围手术期肺栓塞的病因及采取预防措施的体会 [J]. 江苏卫生事业发展管理, 2015, 26 (3): 44-46.
- [9] 郭剑, 金旭东, 冯智英. 术中肺栓塞的危险因素、诊断与治疗 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2013, 34 (7): 630-633. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4378. 2013. 07. 014.
- [10] 周海霞, 唐永江, 王岚, 等. 肺栓塞远期死亡危险因素及Charlson合症指数的预测价值 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96 (4): 273-276. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2016. 04. 009.
- [11] 李曼, 王琳, 赵学忠. D-二聚体与肺栓塞住院期间死亡率的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32 (5): 910-911. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2012. 05. 010.
- [12] 黎月莲, 杨伟忠, 邹兰科, 等. 溶栓联合抗凝治疗急性肺栓塞中危患者的临床疗效 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2015, 23 (4): 78-79.
- [13] 钟洪玉. 小剂量尿激酶溶栓联合肝素和华法林抗凝治疗肺栓塞与肝素联合华法林抗凝治疗肺栓塞临床疗效对比 [J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19 (3): 389-391.
- [14] 夏锡仪, 谭玉林, 孙亚伟, 等. 低分子肝素预防外科术后患者的肺栓塞 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23 (11): 661-664. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-0603. 2011. 11. 007.
- [15] 焦雪. 阿替普酶联合低分子肝素钠溶栓治疗老年急性次大面积肺栓塞的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33 (13): 3062-3063.
- [16] 陈振华, 丘新才, 林淑芳, 等. 阿替普酶联合华法林治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺栓塞的效果观察 [J]. 山东医药, 2016, 56 (28): 93-95. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2016. 28. 032.

(收稿日期: 2016-10-15; 修回日期: 2017-02-14)

(本文编辑: 谢武英)