

· 论 著 ·

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

方年新, 徐汝洪, 张平, 袁麟标, 莫伟良, 刘镇威

东莞市人民医院呼吸内科, 广东 东莞 523000

摘要: **目的** 探讨贝前列腺素钠联合抗凝药物治疗非大面积肺栓塞的治疗效果及其安全性。**方法** 2013 年 7 月至 2014 年 12 月收治非大面积肺栓塞的患者 60 例, 随机分成两组, 每组 30 例。对照组常规予低分子肝素和华法林抗凝治疗; 观察组在同样抗凝治疗的同时口服贝前列腺素钠 40 μg , 3 次/d。两组患者治疗 2 周后同时接受动脉血气分析、超声心动图检查、6 min 步行试验(6MWT)、肺动脉 CT 血管造影术(CTA) 检查。**结果** 两组总有效率无明显差异(93.33% vs 76.67%, $P > 0.05$)。治疗 2 周后, 观察组、对照组的氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压(PaCO_2)、氧饱和度(SaO_2) 较治疗前均有改善(P 均 < 0.05); 治疗后观察组的 PaO_2 、 PaCO_2 、 SaO_2 及 6MWT 结果均优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 对照组肺动脉收缩压无明显变化, 观察组治疗后明显低于本组治疗前及对照组治疗后(P 均 < 0.01)。两组患者均无内脏出血。**结论** 采用贝前列腺素钠联合抗凝治疗非大面积肺栓塞患者安全、有效。

关键词: 贝前列腺素钠; 抗凝治疗; 非大面积肺栓塞

中图分类号: R 563.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)07-0861-04

Efficacy of beraprost sodium combined with anticoagulants for treating non-massive pulmonary embolism

FANG Nian-xin, XU Ru-hong, ZHANG Ping, YUAN Lin-biao, MO Wei-liang, LIU Zhen-Wei

Department of Respiratory Medicine, Dongguan People's Hospital, Dongguan, Guangdong 523000, China

Abstract: **Objective** To investigate the therapeutic effects and safety of beraprost sodium combined with anticoagulants for the treatment of non-massive pulmonary embolism. **Methods** Sixty patients with non-massive pulmonary embolism received and cured between July 2013 and December 2014 were enrolled in this study. The patients were randomly divided into two groups ($n = 30$ each): observation group and control group. The anticoagulants including low molecular heparin and warfarin were routinely administered in control group; on top of the routine anticoagulant therapy same with control group, beraprost sodium was orally administered (40 μg , tid) in observation group. The arterial blood gas analysis echocardiography, six minutes walking test (6MWT), pulmonary artery computed tomographic angiography (CTA) were performed two weeks after treatment in both two groups. **Results** There was no significant difference in total effective rate between two groups (93.33% vs 76.67%, $P > 0.05$). Compared with pre-treatment, oxygen partial pressure (PaO_2), partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), oxygen saturation (SaO_2) at two weeks after treatment were all improved in two groups (all $P < 0.05$). After treatment, PaO_2 , PaCO_2 , SaO_2 and 6MWT in observation group were all superior to those in control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The pulmonary arterial systolic pressure after treatment remained unchanged in control group while decreased significantly in observation group compared with pre-treatment of this group and post-treatment of control group (all $P < 0.01$). No visceral hemorrhage occurred in two groups. **Conclusion** It is safe and effective to treat non-massive pulmonary embolism with beraprost sodium combined with anticoagulants.

Key words: Beraprost sodium; Anticoagulant therapy; Non-massive pulmonary embolism

肺栓塞以肺循环和呼吸功能障碍为主要临床和病理生理特征, 栓子嵌塞肺血管后可释放血栓素、5-

羟色胺、组胺、内皮素、血管紧张素 II 等介质。单纯抗凝防止新的血栓形成和血栓进一步扩大的同时能加速内源性纤维蛋白溶解, 阻止纤维蛋白及凝血因子的沉积, 但很难阻止和阻断肺血管释放神经介质引起的广泛肺血管痉挛。国内见有探讨前列腺素 E1 治疗

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2015.07.009

基金项目: 广东省东莞市医疗卫生科技计划一般项目 (20131051010098)

肺栓塞的临床研究报告,疗效显著,是安全有效的药物。贝前列素钠是首个具有口服活性的前列环素,空腹吸收迅速,30 min 后达峰浓度,在肺动脉高压等方面已经被临床证实其有效性,但未见其在肺栓塞方面的研究。我们采用贝前列素钠联合抗凝治疗非大面积肺栓塞,取得了初步疗效,并且没有发生明显出血副作用。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 7 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日我院收治非大面积肺栓塞患者 60 例作为研究对象。所有患者均有不同程度呼吸困难、胸闷、心悸、胸痛、咯血等症状,经肺动脉 CT 血管造影术(CTA)、心脏彩超、B 型利钠肽(BNP)、心肌标志物检查,诊断均符合“2011 年 AHA 大面积肺栓塞与次大面积肺栓塞、髂股静脉血栓及慢性血栓栓塞性肺动脉高压的治疗指南”^[1]中非大面积肺栓塞诊断标准。按随机数字表法随机分成两组:观察组 30 例,其中男性 16 例,女性 14 例,年龄 21 ~ 82 岁,平均年龄(63.15 ± 5.23)岁;对照组 30 例,其中男性 18 例,女性 12 例,年龄 23 ~ 81 岁,平均年龄(62.56 ± 4.82)岁。所有患者均在知情理解下签署知情同意书。

1.2 方法 对照组按指南常规予低分子肝素(速碧林)抗凝,依照药物说明书,每次予 0.1 ml/10 kg 皮下注射,每 12 h 1 次,同时口服华法林,监测凝血酶原国际标准化比值(PT-INR),达到 2 ~ 3 后稳定 48 h 停用低分子肝素。观察组在同样抗凝治疗的同时口服贝前列素钠 40 μg,3 次/d。在治疗 2 周后复查血常规、超声心动图、6 min 步行试验、肺动脉 CTA。

1.3 疗效评价 治愈:呼吸困难症状基本消失,胸闷、心悸、胸痛、咯血得到完全缓解,影像学检查结果显示已经或基本治愈;有效:呼吸困难症状好转,胸闷、心悸、胸痛、咯血得到明显缓解,影像学检查结果显示有明显改善;无效:呼吸困难、胸闷、心悸、胸痛、咯血等症状没有改善,影像学检查结果也没有改善;恶化:呼吸困难、胸闷、心悸、胸痛、咯血等症状加重,影像学

检查结果恶化,或患者死亡。以治愈 + 有效计算总有效率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件包对数据进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验和校正 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 两组患者中 49 例在治疗 2 周内胸闷、喘憋、心悸、胸痛、咯血、呼吸困难等症状均缓解,心率降至 100 次/min 以下,呼吸频率正常,血压正常,复查肺动脉 CTA 显示肺动脉血栓减少;其中对照组 1 例患者在治疗过程中胸闷、呼吸困难等症状无缓解,复查心脏彩超压力明显上升,复查肺动脉 CTA 显示栓塞范围增大,征得患者及家属同意后立即给予阿替普酶静脉溶栓治疗,症状好转,肺动脉压力下降,栓塞范围减少。观察组治疗总有效率较对照组有所升高,但差异无统计学意义($\chi^2 = 2.092, P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后各指标比较 两组患者性别、年龄、氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)、氧饱和度(SaO₂)、肺动脉收缩压在治疗前比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性。治疗 2 周后,两组 PaO₂、PaCO₂、SaO₂ 较治疗前均有改善($P < 0.05$),且观察组优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);对照组肺动脉收缩压与治疗前比差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组肺动脉收缩压治疗后较治疗前明显降低($P < 0.01$),且低于对照组治疗后($P < 0.01$);观察组 6 min 步行试验距离明显高于对照组($P < 0.01$)。见表 2。

表 1 两组患者疗效比较 [n = 30, 例(%)]

组别	治愈	有效	无效	恶化	总有效率(%)
观察组	12(40.00)	16(53.33)	2(6.67)	0	93.33 [#]
对照组	7(23.33)	14(46.67)	6(20.00)	1(3.33)	76.67

注:与对照组比较, $\chi^2 = 2.092, P > 0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后各指标比较 (n = 30, $\bar{x} \pm s$)

组别	PaO ₂ (mm Hg)	PaCO ₂ (mm Hg)	SaO ₂ (%)	6 min 步行试验 (m)	肺动脉收缩压 (mm Hg)
观察组					
治疗前	58.12 ± 8.45	28.43 ± 6.78	81.12 ± 3.28	-	52.55 ± 11.81
治疗后	80.12 ± 8.12 [△]	38.15 ± 7.81 [△]	94.12 ± 3.51 [△]	408.35 ± 4.83	31.53 ± 7.83 [*]
对照组					
治疗前	58.31 ± 7.96	27.82 ± 7.13	82.21 ± 3.41	-	51.83 ± 12.24
治疗后	69.12 ± 7.15 [△]	32.91 ± 8.21 [△]	90.05 ± 2.21 [△]	326.45 ± 5.62	50.12 ± 6.74
t 值*	2.814	3.175	2.533	3.291	4.617
P 值*	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01

注:与治疗前比较, $\Delta P < 0.05$, $*$ $P < 0.01$; * 表示观察组与对照组治疗后比较;1 mm Hg = 0.133 kPa。

2.3 两组不良反应发生情况 观察组发生头痛 1 例,恶心、腹泻 1 例;对照组无头痛、恶心、腹泻患者;两组患者均无内脏出血等不良反应。

3 讨论

肺栓塞是十分常见的肺血管疾病,在西方国家年发病率为 0.5%,在美国占心血管疾病第 3 位,仅次于冠心病和高血压,每年新发患者约 65 万,每年因肺栓塞死亡人数达 20 万人,在临床常见死亡原因中居第 3 位,仅次于恶性肿瘤和心肌梗死^[2]。国内 50 家医院 2002 至 2005 年完成的国家“十五”科技攻关课题“肺血栓栓塞症规范诊断治疗”研究表明,我国肺栓塞与西方国家一样,也是临床常见疾病^[3]。肺栓塞以肺循环和呼吸功能障碍为主要临床和病理生理特征,肺血栓发生后肺血管内皮受损,释放大量具有血管收缩效应的血管活性物质,如内皮素和血管紧张素 II 等,导致肺血管痉挛使功能性的肺血管床减少导致血管阻力增大出现肺动脉高压,而升高的肺动脉压又会进一步刺激血管内皮系统释放血管收缩物质,形成恶性循环。同时血栓形成中血小板脱颗粒,也可释放出大量血管活性物质,如 5-羟色胺、组胺、血栓素 A2 等介质。5-羟色胺在体循环引起扩血管作用,在肺血管引起缩血管效应,并且还有一定的拟交感活性^[4]。神经体液因素也可使气管收缩,由此通气低下和非堵塞部位的代偿性增加,引起通气血流不均衡出现低氧血症或呼吸衰竭。非大面积肺栓塞为临床最常见的肺栓塞,抗凝为其治疗的基础^[5],可防止新的血栓形成和血栓进一步扩大同时能加速内源性纤维蛋白溶解,阻止纤维蛋白及凝血因子的沉积,但很难阻止和阻断肺血管释放神经介质引起的广泛肺血管痉挛,减轻肺损伤及促进肺修复,部分患者仍可能出现慢性血栓性肺动脉高压。

前列环素和前列腺素 E1 都是肺血管扩张剂,对肺血管和支气管张力起调节作用。前列腺素 E1 可改善肺微循环,抑制肺内血小板聚集、中性粒细胞迁徙和黏附;减少氧自由基产生和蛋白水解酶的释放,降低血栓素 A2 合成,从而降低肺血管的通透性和减轻肺间质水肿,提高心输出量,改善氧合,促进损伤肺的修复^[6-7]。姜鲁宁等^[8]采用前列腺素 E1 治疗次大面积肺栓塞合并肺动脉高压 21 例,联合前列地尔治疗可以使肺动脉压下降更明显,效果显著;陈妍等^[9]用前列地尔联合低分子量肝素治疗老年骨折非大面积肺栓塞,治疗组总有效率为 90.6%,且出血风险小;惠州市中心人民医院用前列腺素 E1 治疗脑出血后并发肺栓塞 2 周,6 例显效,3 例有效,1 例无效,

治疗过程中未出现不良反应^[10]。贝前列素钠是首个具有口服活性的前列环素,空腹吸收迅速,30 min 后达峰浓度,在肺动脉高压、血栓闭塞性脉管炎、糖尿病肾病、冠心病等方面已经被临床证实其有效性^[11-12]。其扩张肺血管作用大于扩张体循环血管,可防止细胞损伤,提高内皮素-1 的肺内清除,能减轻缺氧性肺血管收缩反应;抑制血小板聚集的作用较前列腺素 E1 强,具有纤维溶解作用;而且具有抑制血管平滑肌细胞生长的作用和正性变力作用;对缺血再灌注损伤具有明显的保护作用^[13];改善血管内皮功能^[14]。一项非盲、多中心的肺动脉高压临床试验^[15]显示,口服 12 周后,运动能力、平均肺动脉压、肺血管阻力得到了改善。Wang 等^[16]探讨贝前列素钠对大鼠肺栓塞的作用,贝前列素钠具有抗炎作用,能显著抑制肺水肿及心室肥厚。Nagaya^[17]认为口服贝前列素可改善原发性肺动脉高压和慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者的运动能力和通气效率。临床证实其在慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的疗效显著^[18]。

本研究两组在 PaO₂、PaCO₂、SaO₂、肺动脉收缩压均有改善,这可能和其基础抗凝治疗有关,也再次验证了抗凝治疗是肺栓塞治疗的基石。但其肺动脉压力在治疗组改善明显,且治疗后 PaO₂、PaCO₂、SaO₂、肺动脉收缩压、6 min 步行试验两组间比较,治疗组优于对照组,这可能和贝前列素钠具有改善血管内皮功能、阻止或阻断神经介质引起的广泛肺血管痉挛、降低肺动脉压力、终止肺动脉高血压和神经介质释放的恶性循环、减轻肺损伤及促进肺修复等作用有关。在常规应用抗凝治疗的基础上联合贝前列素钠更可改善患者氧合,增加 6 min 步行距离,降低肺动脉压力,并不增加出血等不良反应。本结果提示非大面积肺栓塞的患者采用贝前列素钠联合抗凝治疗,可取得较好疗效,安全可行;但其能否降低慢性血栓性肺动脉高压有待进一步临床随访观察及增加临床研究病例,延长随访时间。

参考文献

- [1] Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2011, 123(16):1788-1830.
- [2] Stein Paul D, Matta Fadi, Sabra MJ. Case fatality rate with vena cava filters in hospitalized stable patients with cancer and pulmonary embolism [J]. *Am J Med*, 2013, 126(9):819-824.
- [3] 姜鹏程. 溶栓联合抗凝疗法治疗老年次大面积肺栓塞的有效性及其安全性 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 12(1):75-77.

- [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): 94-96.
- [5] Kristiansen A, Brandt L, Agoritsas T, et al. Applying new strategies for the national adaptation, updating, and dissemination of trustworthy guidelines; results from the Norwegian adaptation of the Antithrombotic Therapy and the Prevention of Thrombosis, 9th Ed; American College of Chest Physicians Evidence - Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2014, 146(3): 735-761.
- [6] 王凤芝, 肖实, 曲良超, 等. 超声引导双心房输注技术对犬急性肺动脉高压血流动力学的影响[J]. 南昌大学学报(医学版), 2013, 11(22): 14-17.
- [7] 侯剑锋, 张洪, 冯健. 脂微球-前列腺素 E1 治疗急性呼吸窘迫综合征的临床观察[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 19(11): 64-67.
- [8] 姜鲁宁, 李钊. 前列地尔治疗次大面积肺栓塞合并肺动脉高压的效果观察[J]. 老年医学与保健, 2014, 20(3): 153-155.
- [9] 陈妍, 韩宏, 齐宝庆. 前列地尔联用低分子量肝素治疗老年骨折非大面积肺栓塞疗效观察[J]. 内科急危重症杂志, 2008, 14(5): 236-238.
- [10] 刘武, 吴修信. 前列地尔治疗脑出血后肺血栓栓塞症的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(14): 1823-1824.
- [11] 殷敏毅, 黄新天, 陆民, 等. 贝前列素钠治疗下肢动脉硬化性闭塞症的疗效[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2009, 29(1): 83-85.
- [12] 杨静, 卢长喜, 刘晓霞, 等. 贝前列素钠治疗高龄老年不稳定性心绞痛的临床观察[J]. 重庆医学, 2013, 42(19): 2258-2260.
- [13] 杨彬, 余丽娟, 王佳, 等. 贝前列素钠对全脑缺血/再灌注大鼠脑损伤的作用及机制[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(2): 212-216.
- [14] 卢伟波, 李舒敏, 吕以培, 等. 贝前列素钠对早期糖尿病肾病患者尿白蛋白排泄率血清胱抑素 C 及血管内皮功能的影响[J]. 中国临床新医学, 2014, 7(4): 317-320.
- [15] Day RW. Differences in the Acute Pulmonary Vascular Effects of Oxygen with Nitric Oxide and Diltiazem; Implications for the Long-term Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension[J]. Congenit Heart Dis, 2012, 8(1): 13-19.
- [16] Wang L, Wu J, Zhang W, et al. Effects of aspirin on the ERK and PI3K/Akt signaling pathways in rats with acute pulmonary embolism[J]. Mol Med Rep, 2013, 8(5): 1465-1471.
- [17] Nagaya N. Oral beraprost sodium improves exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary or thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Heart, 2002, 87(4): 340-345.
- [18] 杨波, 周承志, 胡有志, 等. 贝前列素钠治疗肺源性心脏病肺动脉高压的临床研究[J]. 微循环学杂志, 2014, 24(1): 43-45, 50.

收稿日期: 2015-02-11 修回日期: 2015-04-03 编辑: 石嘉莹

(上接第 860 页)

参考文献

- [1] 程黎明, 曾至立, 杨志勇, 等. 脊柱脊髓损伤流行病学特点分析和手术疗效探讨[J]. 中华创伤骨科杂志, 2008, 10(3): 245-248.
- [2] 韦兴, 侯树勋, 史亚民, 等. 661 例胸腰椎骨折患者的流行病学分析[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2004, 14(7): 403-405.
- [3] Korres DS, Boscainos PJ, Papagelopoulos PJ, et al. Multiple level noncontiguous fractures of the spine[J]. Clin Orthop Relat Res, 2003(411): 95-102.
- [4] Munce SE, Wodchis WP, Guilcher SJ, et al. Direct costs of adult traumatic spinal cord injury in Ontario[J]. Spinal Cord, 2013, 51(1): 64-69.
- [5] Couris CM, Guilcher SJ, Munce SE, et al. Characteristics of adults with incident traumatic spinal cord injury in Ontario, Canada[J]. Spinal Cord, 2010, 48(1): 39-44.
- [6] Lenehan B, Street J, Kwon BK, et al. The epidemiology of traumatic spinal cord injury in British Columbia, Canada[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2012, 37(4): 321-329.
- [7] Pirouzmand F. Epidemiological trends of spine and spinal cord injuries in the largest Canadian adult trauma center from 1986 to 2006[J]. J Neurosurg Spine, 2010, 12(2): 131-140.
- [8] Wood KB, Buttermann GR, Phukan R, et al. Operative compared with nonoperative treatment of a thoracolumbar burst fracture without neurological deficit: a prospective randomized study with follow-up at sixteen to twenty-two years[J]. J Bone Joint Surg Am, 2015, 97(1): 3-9.
- [9] Wettstein M, Mouhsine E. Operative compared with nonoperative treatment of a thoracolumbar burst fracture without neurological deficit[J]. J Bone Joint Surg Am, 2004, 86-A(3): 651-652.
- [10] Wilcox RK, Boerger TO, Hall RM, et al. Measurement of canal occlusion during the thoracolumbar burst fracture process[J]. J Biomech, 2002, 35(3): 381-384.
- [11] 蒋曙. 坠落伤与交通事故所致脊柱骨折的临床比较[J]. 中华全科医学, 2015, 13(2): 325-326.

收稿日期: 2015-02-12 修回日期: 2015-03-09 编辑: 王国品