



(OSID码)

· 专题研究 ·

低分子肝素序贯利伐沙班与华法林治疗急性肺栓塞的短期疗效比较研究

潘龙飞¹, 孟燕², 牛泽群¹, 李丽君³, 张磊⁴, 高彦霞¹, 彭卓¹, 党晓燕¹, 吕俊华¹, 张瑞¹

【摘要】 背景 针对高度可疑急性肺栓塞(APE)后至确诊APE患者,由低分子肝素(LMWH)过渡到利伐沙班的序贯治疗方法各不相同,目前临床关于其对APE患者的短期疗效也鲜有报道。**目的** 比较LMWH序贯利伐沙班与华法林治疗APE的短期疗效。**方法** 回顾性选取2018—2019年西安交通大学第二附属医院收治的APE患者65例,根据患者和/或家属自主意愿分为华法林组34例和利伐沙班组31例。华法林组患者给予LMWH序贯华法林治疗,利伐沙班组患者采用LMWH序贯利伐沙班治疗,两组患者均持续治疗3个月及以上。比较两组患者的临床疗效及治疗前、治疗后1个月炎症因子、凝血功能指标及血管内皮功能指标,并观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** 利伐沙班组患者临床疗效优于华法林组($P<0.05$)。两组患者治疗前C反应蛋白(CRP)、白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、D-二聚体(D-D)、蛋白C(PC)、蛋白S(PS)、内皮素1(ET-1)、血栓素B₂(TXB₂)、一氧化氮(NO)水平及治疗前后D-D水平的差值比较,差异无统计学意义($P>0.05$);利伐沙班组患者治疗后1个月CRP、IL-6、TNF- α 、D-D、ET-1、TXB₂水平低于华法林组,PC、PS、NO水平高于华法林组($P<0.05$)。利伐沙班组患者治疗前后CRP、IL-6、TNF- α 、PC、PS、ET-1、TXB₂、NO水平的差值大于华法林组($P<0.05$)。两组患者治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** LMWH序贯利伐沙班治疗APE患者的短期疗效优于华法林,其可更有效地减轻患者的炎症反应,改善凝血功能及血管内皮功能,且安全性高。

【关键词】 肺栓塞;利伐沙班;华法林;低分子肝素;炎症因子;凝血功能;血管内皮功能;治疗结果

【中图分类号】 R 563.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.10.005

潘龙飞, 孟燕, 牛泽群, 等. 低分子肝素序贯利伐沙班与华法林治疗急性肺栓塞的短期疗效比较研究[J]. 实用心脑血管肺病杂志, 2020, 28(10): 25-31. [www.syxnf.net]

PAN L F, MENG Y, NIU Z Q, et al. Comparative study on short-term efficacy of low molecular weight heparin sequential rivaroxaban and warfarin in the treatment of acute pulmonary embolism [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(10): 25-31.

Comparative Study on Short-term Efficacy of Low Molecular Weight Heparin Sequential Rivaroxaban and Warfarin in the Treatment of Acute Pulmonary Embolism PAN Longfei¹, MENG Yan², NIU Zequn¹, LI Lijun³, ZHANG Lei⁴, GAO Yanxia¹, PENG Zhuo¹, DANG Xiaoyan¹, LYU Junhua¹, ZHANG Rui¹

1. Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

2. Department of Peripheral Vascular Diseases, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

3. Department of Cardiovascular, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

4. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Corresponding author: PAN Longfei, E-mail: panlonf@qq.com

【Abstract】 Background For the patients who were diagnosed with acute pulmonary embolism (APE) after been highly suspected as APE, the methods of sequential therapy from low molecular weight heparin (LMWH) to rivaroxaban are different, and there are few reports on the short-term efficacy in patients with APE. **Objective** To compare the short-term efficacy of LMWH sequential rivaroxaban and warfarin in the treatment of APE. **Methods** A total of 65 patients with APE admitted to the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from 2018 to 2019 were selected, and they were divided into warfarin group ($n=34$) and rivaroxaban group ($n=31$) according to the self-determination of the patients and/or their

基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2017SF-254)

1.710004 陕西省西安市, 西安交通大学第二附属医院急诊科 2.710061 陕西省西安市, 西安交通大学第一附属医院周围血管科

3.710004 陕西省西安市, 西安交通大学第二附属医院心内科 4.710004 陕西省西安市, 西安交通大学第二附属医院检验科

通信作者: 潘龙飞, E-mail: panlonf@qq.com

families. Patients in warfarin group were given LMWH sequential warfarin, patients in rivaroxaban group were treated with LMWH sequential rivaroxaban, both groups were treated for 3 months or more. The clinical efficacy, inflammatory factors, coagulation function and vascular endothelial function before and 1 month after treatment were compared between the two groups, and the incidence of adverse reactions during treatment was observed. **Results** The clinical efficacy of rivaroxaban group was better than that of warfarin group ($P < 0.05$). There was no significant difference in levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), D-dimer (D-D), protein C (PC), protein S (PS), endothelin-1 (ET-1), thromboxane B_2 (TXB $_2$) and nitric oxide (NO) before treatment and the difference of D-D level before and after treatment between the two groups ($P > 0.05$). 1 month after treatment, the levels of CRP, IL-6, TNF- α , D-D, ET-1 and TXB $_2$ in rivaroxaban group were lower than those in warfarin group, while levels of PC, PS and NO in rivaroxaban group were higher than those in warfarin group ($P < 0.05$). The differences of levels of CRP, IL-6, TNF- α , PC, PS, ET-1, TXB $_2$ and NO before and after treatment in rivaroxaban group were greater than those in warfarin group ($P < 0.05$). There was no significant difference in incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** LMWH sequential rivaroxaban have better short-term efficacy than warfarin in the treatment of patients with APE, which can more effectively reduce inflammatory reaction of patients, improve coagulation function and vascular endothelial function, and has high safety.

【Key words】 Pulmonary embolism; Rivaroxaban; Warfarin; Low molecular weight heparin; Inflammatory factors; Coagulation function; Vascular endothelial function; Treatment outcome

血栓栓塞是急性肺栓塞 (acute pulmonary embolism, APE) 的常见原因, 临床主要采用抗凝及溶栓治疗^[1]。利伐沙班作为新型口服抗凝药具有较高的生物利用度, 且不需其他辅助因子即可特异性地阻断凝血因子 Xa 活性位点, 进而发挥抗凝、溶栓的作用^[2]。目前利伐沙班被 2019 年欧洲心脏病协会 (ESC) / 欧洲呼吸学会 (ERS) 制定的《急性肺栓塞诊断和管理》^[3] 推荐为 APE 的优选抗凝药物, 并建议针对高度可疑 APE 患者尽早而非等待确诊后启动胃肠外抗凝治疗^[3]。然而, 利伐沙班目前并未普及应用于 APE 患者的治疗^[4], 且多数医院均在患者确诊 APE 后方启动抗凝治疗, 虽针对部分高度可疑 APE 患者给予肝素或低分子肝素 (low molecular weight heparin calcium, LMWH), 但在其确诊 APE 后应如何向利伐沙班过渡 (序贯) 及后者负荷量服用疗程均尚未达成共识, 且目前临床关于 LMWH 序贯利伐沙班治疗 APE 患者疗效的研究也鲜有报道。APE 的发病机制虽尚未完全明确, 但已确定其与炎性因子过度浸润、凝血功能异常、血管内皮功能损伤有关^[5-7], 而 LMWH 序贯利伐沙班治疗 APE 对上述指标影响的研究也相对较少。因此, 本研究以短期疗效和炎性因子、凝血功能指标及血管内皮功能指标为切入点, 参照相关指南, 比较 LMWH 序贯利伐沙班与华法林治疗 APE 的短期疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2018—2019 年西安交通大学第二附属医院收治的 APE 患者 70 例, 均符合《急性肺栓塞诊治指南》^[8]、《急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识 (2015)》^[9] 及《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》^[10] 中的 APE 诊断标准, 并经心脏多普勒彩色超声、CT 肺动脉造影 (CT pulmonary arteriography, CTPA) 等检查确诊, 且为首次发病。排除标准:

(1) 合并严重肝肾功能障碍、心脏瓣膜性疾病、心房颤动、慢性肺病、肺动脉高压者; (2) 合并凝血功能异常、血液系统疾病、易栓症或存在明显活动性出血者; (3) 既往有血栓性疾病病史者; (4) 近 2 周内服用抗凝药物或激素、免疫抑

制剂等可能影响炎性因子或血管内皮功能指标者; (5) 合并急/慢性感染、恶性肿瘤、血管炎、自身免疫性疾病者; (6) 因创伤、手术等急性应激可能影响炎性因子检测或存在抗凝治疗禁忌证者; (7) 近期有心肌梗死或脑梗死发病者; (8) 对 LMWH、华法林、利伐沙班等药物过敏或存在明确药物使用禁忌证者; (9) 需接受溶栓治疗、急诊介入治疗或手术治疗者; (10) 妊娠期或哺乳期妇女。剔除因转院、合并其他疾病等原因退出研究或失访者 5 例, 最终纳入 65 例。根据患者和/或家属自主意愿将所有患者分为华法林组 34 例和利伐沙班组 31 例。两组患者性别、年龄、发病至启动抗凝治疗时间、启动抗凝治疗至确诊时间、肺栓塞严重程度指数 (PESI) 分级 (PESI 分级标准参考文献 [7]) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1)。本研究经西安交通大学第二附属医院医学伦理委员会审核批准, 且经患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 患者入院后根据 Wells 评分及修订版 Genena 评分^[10-11] 考虑高度可疑 APE, 即刻启动肠外抗凝治疗, 给予依诺肝素钠注射液 [赛诺菲 (北京) 制药有限公司生产, 国药准字 J20180035] 100 U/kg, 1 次/12 h, 积极完善凝血六项、心脏及下肢血管彩色超声、CTPA 等检查, 并给予心电监护、氧疗、维持血流动力学稳定、镇静镇痛等常规支持治疗。待患者确诊 APE 后, 华法林组患者给予口服华法林钠片 (ORION Pharma 生产, 国药准字 H20171095), 起始剂量为 3 mg, 1 次/d, 待患者国际标准化比值 (INR) > 2 后 2 d 停用依诺肝素钠注射液, 而后根据 INR 调整华法林剂量; 利伐沙班组患者则停用依诺肝素钠注射液, 在原定依诺肝素钠注射液的使用时间口服利伐沙班 (Bayer Schering Pharma AG 生产, 国药准字 J20180075), 起始剂量为 15 mg、2 次/d, 持续服用时间为 (21 - 依诺肝素已使用天数) d, 而后改为以 20 mg、1 次/d 的维持剂量进行治疗。两组患者均持续治疗累计 3 个月及以上。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 根据《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》^[10]

表 1 两组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	发病至启动抗凝 治疗时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	启动抗凝治疗至 确诊时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	PESI 分级 [n (%)]				
						I 级	II 级	III 级	IV 级	V 级
华法林组	34	20/14	54.4 ± 7.6	29.5 ± 14.6	10.4 ± 4.7	5 (14.7)	11 (32.4)	13 (38.2)	5 (14.7)	0
利伐沙班组	31	21/10	52.6 ± 7.6	28.8 ± 14.9	10.7 ± 5.0	6 (19.4)	10 (32.3)	12 (38.7)	3 (9.7)	0
检验统计量值		0.554 ^a	0.976	0.189	-0.242			-0.587 ^b		
P 值		0.457	0.333	0.851	0.810			0.557		

注: ^a 为 χ^2 值, ^b 为 Z 值, 余为 *t* 值; PESI= 肺栓塞严重程度指数

并参考文献 [12-13] 从呼吸困难、胸痛缓解程度、肺动脉收缩压及 CTPA 检查拟定本研究患者治疗后 1 个月的临床疗效判断标准, 分为治愈、显效、进步、无效、恶化、死亡, 详见表 2。

表 2 APE 患者临床疗效判断标准

Table 2 Evaluation criteria of clinical curative effect of APE patients

分级	呼吸困难缓解程度	胸痛缓解程度	肺动脉收缩压	CTPA
治愈	无症状或不确定	缓解	<30 mm Hg	无肺段缺损或遗留不足 1 处
显效	减轻 ≥ 50%	缓解 ≥ 75%	下降 >30 mm Hg	肺段缺损减少 ≥ 75%
进步	25% < 减轻 < 50%	50% ≤ 缓解 < 75%	下降 10-30 mm Hg	肺段缺损减少 25%-74%
无效	无明显改善	25% ≤ 缓解 < 50%	下降 <10 mm Hg	肺段缺损减少 <25%
恶化	加重	缓解 <25%	无下降甚至升高	肺段缺损增加
死亡	-	-	-	-

注: CTPA=CT 肺动脉造影; 1 mm Hg=0.133 kPa; - 为无相关内容

1.3.2 炎症因子、凝血功能指标及血管内皮功能指标 分别于 LMWH 抗凝治疗前、治疗后 1 个月采集患者空腹静脉血 4 ml, 3 500 r/min 离心 15 min, 取血浆; 应用西门子 BN II 全自动蛋白分析仪及配套试剂, 采用散射比浊法检测 C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 水平; 应用西门子 IMMULITE 1000 化学发光免疫分析仪及配套试剂, 采用免疫散射比浊法检测白介素 6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平; 应用 Sysmex CS-5100 全自动血液凝固分析仪及配套试剂, 采用颗粒增强免疫比浊法检测 D-二聚体 (D-dimer, D-D) 水平, 采用发色底物法检测蛋白 C (protein C, PC)、蛋白 S (protein S, PS) 水平, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测内皮素 1 (endothelin-1, ET-1)、血栓素 B₂ (thromboxane B₂, TXB₂)、一氧化氮 (NO)

水平。具体操作严格按照试剂盒说明书进行。计算治疗前后各指标的差值, 取其绝对值。

1.3.3 不良反应 观察两组患者治疗期间不良反应发生情况, 包括皮肤黏膜出血、牙龈出血、消化道出血等出血症状及过敏反应等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 等级资料比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 利伐沙班组患者临床疗效优于华法林组, 差异有统计学意义 ($Z = -2.007$, $P < 0.05$, 见表 3)。

表 3 两组患者临床疗效 [n (%)]

Table 3 Clinical effect of the two groups

组别	例数	治愈	显效	进步	无效	恶化	死亡
华法林组	34	6 (17.6)	12 (35.3)	11 (32.4)	5 (14.7)	0	0
利伐沙班组	31	11 (35.5)	12 (38.7)	6 (19.4)	2 (6.5)	0	0

2.2 炎症因子 两组患者治疗前 CRP、IL-6、TNF- α 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 利伐沙班组患者治疗后 1 个月 CRP、IL-6、TNF- α 水平低于华法林组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。利伐沙班组患者治疗前后 CRP、IL-6、TNF- α 水平的差值大于华法林组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。

2.3 凝血功能指标 两组患者治疗前 D-D、PC、PS 水平及治疗前后 D-D 水平的差值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 利伐沙班组患者治疗后 1 个月 D-D 水平低于华法林组, PC、PS 水平高于华法林组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。利伐沙班组患者治疗前后 PC、PS 水平的差值大于华法林组, 差异

表 4 两组患者治疗前及治疗后 1 个月炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of inflammatory factors between the two groups before treatment and 1 month after treatment

组别	例数	CRP (mg/L)			IL-6 (ng/L)			TNF- α (ng/L)		
		治疗前	治疗后 1 个月	差值	治疗前	治疗后 1 个月	差值	治疗前	治疗后 1 个月	差值
华法林组	34	7.00 ± 0.85	4.79 ± 0.78	2.22 ± 1.17	26.27 ± 3.36	19.46 ± 3.42	6.80 ± 4.58	16.81 ± 4.59	9.82 ± 2.47	6.99 ± 5.40
利伐沙班组	31	7.18 ± 0.83	3.57 ± 0.73	3.61 ± 1.00	26.55 ± 3.48	16.49 ± 3.49	10.06 ± 5.44	16.75 ± 4.32	7.06 ± 2.50	9.69 ± 4.44
<i>t</i> 值		-0.828	6.502	5.133	-0.331	3.467	2.618	0.060	4.486	2.188
P 值		0.411	<0.001	<0.001	0.742	0.001	0.011	0.952	<0.001	0.032

注: CRP=C 反应蛋白, IL-6= 白介素 6, TNF- α = 肿瘤坏死因子 α

有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 5)。

2.4 血管内皮功能指标 两组患者治疗前 ET-1、TXB₂、NO 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 利伐沙班组患者治疗后 1 个月 ET-1、TXB₂ 水平低于华法林组, NO 水平高于华法林组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。利伐沙班组患者治疗前后 ET-1、TXB₂、NO 水平的差值大于华法林组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 6)。

2.5 不良反应 利伐沙班组患者不良反应发生率为 3.2% (1/31), 与华法林组的 17.7% (6/34) 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.169$, $P > 0.05$, 见表 7)。

表 7 两组患者不良反应发生情况 [n (%)]
Table 7 Incidence of adverse reactions of the two groups

组别	例数	皮肤黏膜出血	牙龈出血	消化道出血	过敏反应
华法林组	34	1 (2.9)	2 (5.9)	1 (2.9)	2 (5.9)
利伐沙班组	31	0	1 (3.2)	0	0

3 讨论

APE 是临床常见的一种急危心血管系统疾病, 发病率为 100/10 万 ~ 200/10 万, 病死率位居各心血管疾病第三位^[9]。APE 患者主要临床表现为呼吸困难、胸痛、咯血“三联征”, 治疗原则以迅速疏通阻塞的肺血管、预防新血栓形成为主。抗凝治疗与溶栓治疗是临床经循证医学证实有效的内科治疗方法, 能够迅速溶解血栓、改善肺循环、恢复肺组织灌注、改善呼吸功能障碍, 同时减少新血栓形成^[8]。临床常用的抗凝药物有肝素、LMWH、华法林及新型口服抗凝药如利伐沙班、达比加群酯等, 其中 LMWH 具有血小板计数减少的不良反应, 且不利于院外使用; 华法林 $t_{1/2}$ 长、起效缓慢, 且药效易受饮食、药物等因素影响, 清除效果也存在明显的剂量关系, 因

此在用药期间需频繁监测患者凝血功能; 利伐沙班作为选择性 Xa 因子抑制剂, 可剂量依赖性抑制 Xa 因子活性、阻断凝血酶生成, 使用简便且在用药期间无需监测凝血功能^[14-15], 因此, ESC 制定的 APE 诊治指南中对利伐沙班作为 APE 患者初始抗凝药物的推荐程度由 2014 年版^[8]的“推荐”级别演变为 2019 年版^[3]的“优选”级别。

近年关于 APE 的抗凝治疗方案经历了多次变更, 如在用药时机方面, 2014 年 ESC 颁布的《急性肺栓塞诊治指南》^[8]指出, 待患者确诊 APE 后, 如选用华法林, 则需在 LMWH 应用后 24 h 内开始口服; 如选用利伐沙班, 可直接开始口服, 也可在应用 LMWH 1~2 d 后开始口服; 然而 2019 年《急性肺栓塞诊断和管理》^[3]则指出, 华法林可与 LMWH 同时服用, 利伐沙班则推荐在确诊 APE 后直接口服。在用法用量方面, 多种指南均建议利伐沙班应首先给予负荷量口服 (15 mg、2 次/d, 21 d), 而后改为维持剂量口服 (20 mg、1 次/d)^[3, 8-10]。但多项研究显示, 在 APE 患者初始抗凝治疗中, 多在 LMWH 抗凝治疗 2 d 后开始口服华法林或利伐沙班, 并重叠使用 5~7 d 后停用 LMWH, 而利伐沙班的剂量多采用 10 mg、1 次/d^[16-21]。另外, 相关指南指出, 患者入院后如考虑高度疑似 APE, 应尽早而非等待确诊结果后启动胃肠外抗凝治疗 (如肝素或 LMWH)^[3, 11], 且在确诊 APE 时即可开始口服华法林或负荷量利伐沙班, 但如何由胃肠外抗凝治疗过渡为利伐沙班及后者负荷量服用的疗程尚未达成共识, 且相关文献报道少见。

本研究利伐沙班组患者在确诊 APE 后即停用 LMWH 并开始口服负荷量利伐沙班, 二者序贯抗凝治疗共计 21 d 后改为利伐沙班维持剂量治疗, 结果显示, 利伐沙班组患者治疗后 1 个月临床疗效优于华法林组, 与张敏霞^[22]研究结果一致。此外, 两组患者治疗前后血浆 D-D 水平的差值比较差异无统计学意义, 提示利伐沙班对 APE 患者的抗凝作用与华法林相

表 5 两组患者治疗前及治疗后 1 个月凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 5 Comparison of coagulation function indexes between the two groups before treatment and 1 month after treatment

组别	例数	D-D (mg/L)			PC (%)			PS (%)		
		治疗前	治疗后 1 个月	差值	治疗前	治疗后 1 个月	差值	治疗前	治疗后 1 个月	差值
华法林组	34	2.52 ± 0.58	0.97 ± 0.35	1.55 ± 0.55	53.88 ± 10.30	63.58 ± 12.46	9.70 ± 15.50	67.63 ± 18.74	77.04 ± 19.38	9.41 ± 23.71
利伐沙班组	31	2.48 ± 0.58	0.71 ± 0.34	1.77 ± 0.65	53.66 ± 10.94	83.77 ± 12.77	30.11 ± 17.73	68.62 ± 20.58	92.43 ± 20.89	23.81 ± 32.84
t 值		0.313	3.068	1.446	0.083	-6.449	-4.952	-0.204	-3.080	-2.039
P 值		0.755	0.003	0.153	0.934	<0.001	<0.001	0.839	0.003	0.046

注: D-D=D-二聚体, PC= 蛋白 C, PS= 蛋白 S

表 6 两组患者治疗前后血管内皮功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 6 Comparison of endothelial function indexes between the two groups before treatment and 1 month after treatment

组别	例数	ET-1 (ng/L)			TXB ₂ (ng/L)			NO (U/ml)		
		治疗前	治疗后 1 个月	差值	治疗前	治疗后 1 个月	差值	治疗前	治疗后 1 个月	差值
华法林组	34	112.19 ± 10.22	67.06 ± 9.43	45.12 ± 12.35	183.10 ± 17.79	90.99 ± 10.49	92.11 ± 21.91	5.26 ± 0.35	8.34 ± 0.65	3.08 ± 0.76
利伐沙班组	31	109.57 ± 10.41	57.99 ± 8.99	51.58 ± 12.49	184.68 ± 19.93	79.91 ± 9.01	104.76 ± 21.02	5.22 ± 0.36	9.19 ± 0.68	3.98 ± 0.63
t 值		1.022	3.961	2.095	-0.337	4.548	2.372	0.490	-5.158	-5.103
P 值		0.311	<0.001	0.040	0.737	<0.001	0.021	0.626	<0.001	<0.001

注: ET-1= 内皮素 1, TXB₂= 血栓素 B₂, NO= 一氧化氮

似。PC 在抗凝治疗及对抗血栓所致炎性反应过程中被消耗,而 PS 作为 PC 的辅助因子也同样被消耗,且二者的消耗程度在肺栓塞急性期超出了肝脏合成能力,因此 APE 患者 PC、PS 水平下降明显^[23]。本研究结果显示,利伐沙班组患者治疗前后 PC、PS 水平的差值大于华法林组,提示 LMWH 序贯利伐沙班对 APE 患者的抗凝程度优于 LMWH 序贯华法林;本研究结果还显示,利伐沙班组患者治疗后 1 个月 D-D 水平低于华法林组,PS、PC 水平高于华法林组,可见 LMWH 序贯利伐沙班对 APE 患者抗凝作用的改善程度优于 LMWH 序贯华法林,但由于 PC、PS 均有维生素 K 依赖性,华法林是否会因此对 PC、PS 水平产生影响还需进一步研究。

APE 主要因栓子堵塞肺动脉导致肺组织缺血、缺氧,而造成炎性细胞浸润并启动炎症级联反应^[24-25],而炎性反应不仅可导致肺动脉压持续升高及肺血流动力学改变^[26-27],还与 APE 的临床分级相关^[28]。因此,炎性反应在肺栓塞的发生、发展及预后中具有重要作用。本研究结果还显示,利伐沙班组患者治疗后 1 个月 CRP、IL-6、TNF- α 水平低于华法林组,且治疗前后 CRP、IL-6、TNF- α 水平的差值大于华法林组,提示 LMWH 序贯利伐沙班对 APE 患者的抗炎程度优于 LMWH 序贯华法林,分析其原因可能为利伐沙班能够高效、选择性地抑制游离 Xa 因子及凝血酶复合体中的 Xa 因子^[29],而位于内源性(接触活化)与外源性(组织因子介导)途径交汇点的 Xa 因子是激活炎性因子释放的通道^[22, 30],因而利伐沙班除抗凝作用外还发挥了抗炎作用。

血管内皮损伤不仅是肺栓塞的主要病理生理特征,也是导致机体血栓形成的重要原因,因此血管内皮功能不容忽视^[31]。研究表明,LMWH 可通过抑制 ET-1 和碱性成纤维细胞生长因子 mRNA 表达、拮抗氧自由基产生,进而修复受损的血管内皮细胞^[32]。本研究结果显示,利伐沙班组患者治疗前后 ET-1、TXB₂、NO 水平的差值大于华法林组,且利伐沙班组患者各指标优于华法林组,提示 LMWH 序贯利伐沙班对 APE 患者血管内皮功能的改善程度优于 LMWH 序贯华法林,可能是因为利伐沙班能够通过抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶、促进核因子- κ B 表达等途径改善血管内皮功能^[33-34]。另外,内皮功能损伤时,血栓调节蛋白由内皮释放导致血栓调节蛋白-凝血酶复合物减少,进而可导致 PC 活化障碍;反之,血管内皮功能改善时,以 PC 为主导的抗凝功能也可得到改善^[35-36],因此,利伐沙班组患者的抗凝功能也可能因此得到改善。另外,两组患者治疗期间不良反应发生率比较差异无统计学意义,可见 LMWH 序贯利伐沙班治疗 APE 患者具有一定安全性。

综上所述,LMWH 序贯利伐沙班治疗 APE 患者的短期疗效优于华法林,其可更有效地减轻患者的炎性反应,改善凝血功能及血管内皮功能,且安全性高,值得在临床上进一步推广应用。但本研究纳入样本量较少,后续还需扩大样本量并联合多中心研究进一步证实结论;另外,患者在抗凝治疗 3 个月是否还需继续治疗根据复查情况而定,而治疗后 3 个月的疾病转归也需进一步研究。

作者贡献:潘龙飞、孟燕进行文章的构思与设计;潘龙飞、

孟燕、李丽君、张磊进行研究的实施与可行性分析;牛泽群、高彦霞、彭卓、党晓燕、吕俊华、张瑞进行数据收集、整理、分析;潘龙飞进行结果分析与解释,撰写论文,进行论文的修订,负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 王爱丽,王金祥,李晓辉,等.中高危急性肺血栓栓塞症患者溶栓联合抗凝与单纯抗凝治疗的近期疗效比较[J].心脑血管病杂志,2016,35(7):524-528.DOI:10.3969/j.issn.1007-5062.2016.07.007.
- [2] WANG A L, WANG J X, LI X H, et al.Short-term effect of thrombolysis-plus-anticoagulation therapy versus anticoagulation alone in patients with mediate-to-high risk of acute pulmonary thromboembolism [J].Journal of Cardiovascular and Pulmonary Diseases, 2016, 35(7):524-528.DOI:10.3969/j.issn.1007-5062.2016.07.007.
- [3] IMBERTI D, BECATTINI C, BERNARDI E, et al.Multidisciplinary approach to the management of patients with pulmonary embolism and deep vein thrombosis: a consensus on diagnosis, traditional therapy and therapy with rivaroxaban [J].Intern Emerg Med, 2018, 13(7):1037-1049.DOI:10.1007/s11739-018-1802-5.
- [4] KONSTANTINIDES S V, MEYER G, BECATTINI C, et al.2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) [J].European Heart Journal, 2020, 41(4):543-603.DOI:10.1093/eurheartj/ehz405.
- [5] 张静,闫盈盈,翟所迪.基于文献的中国肺栓塞患者药物治疗与国内指南符合程度的比较研究[J].中国新药杂志,2020,29(7):831-835.
- [6] ZHANG J, YAN Y Y, ZHAI S D.A comparative study on the degree of compliance between drug treatment and domestic guidelines of pulmonary embolism based on literature in China [J].Chinese Journal of New Drugs, 2020, 29(7):831-835.
- [7] 柴海强.丹红注射液联合利伐沙班治疗急性肺栓塞的临床疗效及其对凝血功能、血管内皮功能、炎性反应的影响[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(1):70-74.DOI:10.3969/j.issn.1008-5971.2019.01.015.
- [8] CHAI H Q.Clinical efficacy of Danhong injection combined with rivaroxaban in the treatment of acute pulmonary embolism and its effect on blood clotting function, vascular endothelial function and inflammatory reaction [J].Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(1):70-74.DOI:10.3969/j.issn.1008-5971.2019.01.015.
- [9] WU Z Y, LI H, TANG Y J.Effect of simvastatin on the SIRT2/NF- κ B pathway in rats with acute pulmonary embolism

- [J]. *Pharm Biol*, 2018, 56 (1): 511-518. DOI: 10.1080/13880209.2018.1508239.
- [7] LEE S, JEONG H, IN K, et al. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Korea [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 108 (1): 84-88. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.05.032.
- [8] KONSTANTINIDES S V, TORBICKI A, AGNELLI G, et al. 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (43): 3033-3069, 3069a-3069k. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
- [9] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识 (2015) [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44 (3): 197-211. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.03.005.
- [10] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98 (14): 1060-1087. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.14.007.
- [11] CERIANI E, COMBESCU C, LE GAL G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8 (5): 957-970. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03801.x.
- [12] 宗华, 朱光发, 梁瑛. 溶栓与抗凝治疗急性次大面积肺血栓栓塞症的疗效和安全性比较 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2009, 8 (1): 48-51. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6205.2009.01.013. ZONG H, ZHU G F, LIANG Y. Comparative study on the efficacy and safety of thrombolysis and anticoagulation therapy for patients with acute sub-massive pulmonary thromboembolism [J]. *Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2009, 8 (1): 48-51. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6205.2009.01.013.
- [13] 李政. 瑞替普酶在急性肺动脉栓塞溶栓治疗的疗效及安全性评价 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014. LI Z. Clinical efficiency and safety of Reteplase in the treatment of acute pulmonary embolism [D]. *Shijiazhuang: Hebei Medical University*, 2014.
- [14] GRAIF A, KIMBIRIS G, GRILLI C J, et al. Safety of therapeutic anticoagulation with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin infusion during catheter-directed thrombolysis for acute pulmonary embolism [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2020, 31 (4): 537-543. DOI: 10.1016/j.jvir.2019.12.003.
- [15] FINKS S W, TRUJILLO T C, DOBESH P P. Management of venous thromboembolism [J]. *Ann Pharmacother*, 2016, 50 (6): 486-501. DOI: 10.1177/1060028016632785.
- [16] 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. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.21.17. XU K, ZHAO H Q, FENG J P, et al. Effects of low molecular weight heparin calcium and rivaroxaban combined with atorvastatin on related indexes in patients with acute pulmonary embolism [J]. *China Pharmacy*, 2017, 28 (21): 2940-2943. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.21.17.
- [17] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.02.043. WANG G Q, LI C. Clinical observation of rivaroxaban on acute pulmonary embolism and its effect on vascular endothelial function [J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2017, 21 (2): 349-352. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.02.043.
- [18] 吴霞, 崔文宁, 王淑梅, 等. 利伐沙班对急性肺栓塞患者D-二聚体水平及生存质量的影响 [J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22 (2): 230-233. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2018.02.015. WU X, CUI W N, WANG S M, et al. Effect of rivaroxaban on D-dimer level and quality of life in patients with acute pulmonary embolism [J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2018, 22 (2): 230-233. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2018.02.015.
- [19] 熊家瑞, 黎明江, 罗群华. 利伐沙班与华法林治疗急性非高危肺血栓栓塞患者的疗效比较 [J]. *广西医学*, 2019, 41 (23): 3009-3012. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2019.23.16. XIONG J R, LI M J, LUO Q H. Efficacy of rivaroxaban and warfarin for patients with acute non-high-risk pulmonary thromboembolism: a comparative study [J]. *Guangxi Medical Journal*, 2019, 41 (23): 3009-3012. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2019.23.16.
- [20] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.09.017. MA W F. Effect of rivaroxaban on vascular endothelial function for patients with acute pulmonary embolism [J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2020, 30 (9): 90-93. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.09.017.
- [21] 孙军奎, 贺连栋, 薛兴翠, 等. 脑心通胶囊联合利伐沙班治疗急性肺栓塞疗效及对IL-6、CRP和TNF- α 水平影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37 (12): 3061-3065. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2019.12.059. SUN J K, HE L D, XUE X C, et al. Effect of Naoxintong capsule combined with rivaroxaban in treatment of acute pulmonary embolism and influence on IL-6, CRP and TNF- α [J]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 2019, 37 (12): 3061-3065. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2019.12.059.
- [22] 张敏霞. 低分子肝素钙联合利伐沙班治疗老年急性肺栓塞的临床疗效 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26 (2): 114-118. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.02.029. ZHANG M X. Clinical effect of low-molecular-weight heparin combined with rivaroxaban in treating elderly patients with acute pulmonary embolism [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2018, 26 (2): 114-118. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.02.029.
- [23] EINFINGER K, BADRNYA S, FURTMÜLLER M, et al. Phospholipid binding protein C inhibitor (PCI) is present on

- microparticles generated in vitro and in vivo [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (11): e0143137. DOI: 10.1371/journal.pone.0143137.
- [24] YANG M X, DENG C S, WU D W, et al. The role of mononuclear cell tissue factor and inflammatory cytokines in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 42 (1): 38-45. DOI: 10.1007/s11239-015-1323-2.
- [25] 刘露, 胡天佑, 胡晓晨, 等. 丹参川芎嗪注射液对急性肺栓塞大鼠血清生长分化因子-15及NT-proBNP的影响[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24 (10): 1771-1774. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2019.10.007.
- LIU L, HU T Y, HU X C, et al. Effect of *Salvia miltiorrhiza* Ligustrazine on serum growth differentiation factor-15 and NT-proBNP in rats with acute pulmonary embolism [J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2019, 24 (10): 1771-1774. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2019.10.007.
- [26] 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. DOI: 10.1097/mbc.0000000000000669.
- [27] ACAR E, IZCI S, INANIR M, et al. Right ventricular early inflow-outflow index—a new method for echocardiographic evaluation of right ventricle dysfunction in acute pulmonary embolism [J]. *Echocardiography*, 2020, 37 (2): 223-230. DOI: 10.1111/echo.14591.
- [28] 刘琳, 朱红江, 张燕, 等. 腔内治疗急性DVT合并急性肺栓塞效果及对血栓清除情况观察[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19 (4): 335-338, 343. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.04.003.
- LIU L, ZHU H J, ZHANG Y, et al. Endovascular treatment of acute DVT with acute pulmonary embolism and observation of Thrombus clearance [J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2020, 19 (4): 335-338, 343. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.04.003.
- [29] KREUTZ R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2014, 9 (1): 75-83. DOI: 10.2174/1574884708666131111204658.
- [30] 霍倩倩, 孔营. 利伐沙班对apoE-/-小鼠颈动脉粥样硬化斑块内炎症因子表达的影响[J]. *心脏杂志*, 2016, 28 (5): 531-533. DOI: 10.13191/j.chj.2016.0141.
- [31] LAN C C, PENG C K, TANG S E, et al. Anti-vascular endothelial growth factor antibody suppresses ERK and NF- κ B activation in ischemia-reperfusion lung injury [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (8): e0159922. DOI: 10.1371/journal.pone.0159922.
- [32] LEENTJENS J, PETERS M, ESSELINK A C, et al. Initial anticoagulation in patients with pulmonary embolism: thrombolysis, unfractionated heparin, LMWH, fondaparinux, or DOACs? [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83 (11): 2356-2366. DOI: 10.1111/bcp.13340.
- [33] 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p38MAPK/NF- κ B通路的影响[J]. *中国药师*, 2018, 21 (5): 757-760, 765. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2018.05.001.
- TIAN K, MENG L Y, CHEN S W. Influence of rivaroxaban on vascular endothelial function and p38MAPK/NF- κ B pathway in rats with lower extremity arteriosclerosis obliterans [J]. *China Pharmacist*, 2018, 21 (5): 757-760, 765. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2018.05.001.
- [34] EIKELBOOM J W, CONNOLLY S J, BOSCH J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (14): 1319-1330. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118.
- [35] 崔婵娟, 崔巍, 高佳, 等. 凝血酶-抗凝血酶复合物和纤溶酶- α 2纤溶酶抑制物复合物优于D二聚体用于肿瘤患者血栓的诊断[J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42 (10): 853-857. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-8158.2019.10.008.
- CUI C J, CUI W, GAO J, et al. TAT and PIC better than D-dimer in monitoring hypercoagulability of cancer patients [J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*, 2019, 42 (10): 853-857. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-8158.2019.10.008.
- [36] 班素芬, 李广华. 危重血栓性疾病诊断中凝血标志物与炎症因子的研究[J]. *血栓与止血学*, 2019, 25 (3): 363-366. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2019.03.002.
- BAN S F, LI G H. Study on coagulation markers and inflammatory factors in the diagnosis of critical thrombotic diseases [J]. *Chinese Journal of Thrombosis and Hemostasis*, 2019, 25 (3): 363-366. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2019.03.002.
- (收稿日期: 2020-08-06; 修回日期: 2020-09-09)
(本文编辑: 李越娜)