

血栓弹力图评价“丹蛭通脉组方”对中低危急性肺栓塞患者凝血功能的影响

王峰 王植荣 王庆海 王庆凯

(河北省沧州中西医结合医院心血管病科,河北沧州061001)

摘要 目的:通过血栓弹力图评价丹蛭通脉组方对中低危急性肺栓塞患者凝血功能的影响。方法:60例中低危急性肺栓塞患者随机分为治疗组和对照组,每组30例。对照组予普通肝素80IU/kg静脉注射,继之以18IU/kg静脉泵入,维持活化部分凝血活酶时间(APTT)于正常值的1.5~2.5倍,48h后加用华法林片口服,据凝血酶原时间国际标准化比值(INR)调整华法林片用量,当INR值达到目标范围(2.0~3.0)并维持2d以上时,停用普通肝素;治疗组在对照组治疗的基础上加用丹蛭通脉组方口服。治疗14d后比较2组患者总有效率;治疗前与治疗14d后采用血栓弹力图检测R值、K值、 α 角、MA值和LY30;观察2组患者1个月内的药物不良反应发生情况。结果:治疗组总有效率为96.7%,对照组总有效率为86.7%,组间比较差异无统计学意义($P=0.161$)。血栓弹力图方面,治疗组治疗后R值、 α 角和LY30均明显高于治疗前($P<0.05$),对照组治疗后R值明显高于治疗前($P<0.05$);组间比较,治疗组治疗后R值、 α 角、和LY30明显高于对照组治疗后($P<0.05$)。随访30d,2组患者出血事件发生情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:丹蛭通脉组方具有抗凝作用,且不增加出血风险。

关键词 血栓弹力图;丹蛭通脉组方;急性肺栓塞;凝血功能;肝素;静脉注射;华法林片

中图分类号 R563.505 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)04-0026-03

基金项目 河北省2017年度中医药类科研项目(2017281)

急性肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)是一种具有较高发病率、致残率和病死率的心血管急症之一^[1]。来自静脉系统或右心腔的血栓阻塞肺动脉主干或其分支,导致肺动脉高压,引发肺循环和右心功能障碍,急性期可致患者猝死,慢性期甚至进展为血栓栓塞性肺动脉高压,严重影响患者的生活质量^[2]。溶栓和抗凝等治疗虽能显著降低PTE的死亡率^[3],但PET导致的慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolism pulmonary hypertension, CTEPH),西药治疗效果欠佳且费用高,肺动脉血栓内膜剥脱术手术风险高,肺移植可行性低,难以为患者所接受。相关研究表明,中药汤剂或注射剂可在一定程度上降低PTE患者的肺动脉压力,改善临床症状,降低死亡率,改善预后^[4-5]。丹蛭通脉组方由丹参饮合瓜蒌薤白半夏汤加桃仁、红花、川芎、当归、水蛭、黄芪等组成,具有活血祛瘀、祛痰宽胸的功效,临床使用发现在西医治疗的基础上加用该组方可进一步改善急性PTE患者右心功能。血栓弹力图(thrombelastography, TEG)是一种用于检测全血样本

凝血功能的方法,其动态监测从血小板纤维蛋白相互反应开始,包括血小板聚集、血凝块强化、纤维蛋白交联以及血凝块溶解的全过程,较传统方法能更全面地评价凝血功能。本研究拟观察在常规普通肝素等抗凝治疗的基础上,加用丹蛭通脉组方是否影响中低危急性PTE患者的凝血功能,并评估中药对于急性PTE的临床疗效,以期为中医药治疗PTE提供临床参考。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2014年10月至2017年10月在我院住院治疗的中低危急性PTE患者60例,采用随机数字表法分为治疗组与对照组,每组30例。治疗组男16例,女14例;年龄32~70岁,平均年龄(54.20±14.73)岁;平均心率(97.15±5.67)次/min;D-二聚体(2.68±0.95)mg/L;平均病程(3.75±1.21)d。对照组男17例,女13例;年龄35~72岁,平均年龄(55.93±12.31)岁;平均心率(96.48±7.97)次/min;D-二聚体(2.53±1.16)mg/L;平均病程(3.14±2.07)d。2组患者性别、年龄、病程等一般情况比较,差异无

统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 急性PTE诊断标准为存在呼吸困难、胸痛、心悸等临床症状, 多排CT肺动脉造影见急性PTE直接征象: 肺血管半月形或环形充盈缺损, 部分或完全包围在不透光的血流之间(轨道征), 或完全充盈缺损, 远端血管不显影^[6]。中医血瘀证诊断标准: (1) 舌质紫黯或舌体瘀斑、瘀点, 舌下静脉曲张瘀血; (2) 面部、唇、齿龈或眼周紫黑; (3) 脉涩或结代, 或无脉^[7]。

1.3 纳入标准 符合急性PTE诊断标准, 符合中医血瘀证诊断标准; 危险分层为中低危: 血流动力学稳定, 无休克和低血压表现; 患者知情同意。

1.4 排除标准 既往有脑梗死或脑出血病史, 有活动性内脏出血者; 入院时有严重且未控制的高血压(收缩压 $\geq 180\text{mmHg}$ 或/和舒张压 $\geq 110\text{mmHg}$)者; 1个月内有重大手术史或创伤史者; 严重肝肾功能不全, 血小板 $<100 \times 10^9/\text{L}$, 年龄 ≥ 75 岁; 妊娠期患者; 目前正在服用抗血小板药物者。

2 治疗方法

2.1 对照组 予普通肝素80IU/kg静脉注射, 继之以18IU/kg静脉泵入, 维持活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)于正常值的1.5~2.5倍, 48h后加用华法林片口服, 据凝血酶原时间国际标准化比值(international normalized ratio, INR)调整华法林片用量, 当INR值达到目标范围(2.0~3.0)并维持2d以上时, 停用普通肝素。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加予丹蛭通脉组方口服, 药物组成: 丹参15g、檀香6g、砂仁6g、瓜蒌12g、薤白6g、半夏9g、桃仁12g、红花12g、川芎12g、当归9g、水蛭3g、黄芪9g、泽兰12g、旋覆花9g、炙甘草6g。使用中药配方颗粒(北京康仁堂药业有限公司), 每次1袋, 每日2次, 开水冲服。

2组患者均坚持口服华法林, 按时监测INR值, 疗程14d。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 临床疗效 观察2组患者治疗期间临床症状改善情况, 并于治疗前和治疗14d后行肺动脉强化CT检查, 评价患者的治疗效果。治愈: 呼吸困难等症状消失, 肺动脉强化CT显示缺损肺段数完全消失; 显效: 呼吸困难等

症状明显减轻, 肺动脉强化CT显示缺损肺面积缩小 $\geq 75\%$; 有效: 呼吸困难等症状有所减轻, 肺动脉强化CT显示缺损肺面积缩小75%~25%; 无效: 未达到上述标准^[8]。

3.1.2 TEG检测 治疗前和治疗14d后2组患者采用美国Haemoscope公司的TEG5000型血栓弹力图检测仪测定以下指标。(1) 反应时间(reaction time, R): 指血液置入TEG检测仪以后到开始发生凝固的时间, 反映凝血因子的活性; (2) 凝血时间(kinetic time, K): 指从凝血反应时间结束到振幅达20mm所用的时间, 表示血凝块形成的速率, 反映纤维蛋白原功能; (3) α 角: 指从血凝块形成点至描记图最大曲线弧度做切线与水平线的夹角; (4) 血块强度(maximum amplitude, MA): 测定了凝血块的最大强度, 反映血小板的功能及纤维蛋白原的浓度; (5) LY30: 指MA值确定后30min内血凝块溶解剩余的百分比, 反映纤溶活性。

3.1.3 安全性与不良反应 观察治疗期间2组患者与治疗药物相关的不良反应事件发生情况, 治疗后随访1个月, 观察是否有出血事件发生。

3.2 统计学方法 全部数据采用SPSS 13.0统计软件进行统计学分析, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用配对t检验, 率的比较采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者临床疗效比较 结果见表1, 2组患者总有效率比较, 差异无统计学意义($P=0.161$)。

3.3.2 2组患者治疗前后血栓弹力图指标比较 结果见表2。

3.4 安全性与不良反应 随访期间, 治疗组发生1例出血事件(鼻腔出血), 对照组发生1例出血事件(皮下出血), 出血事件发生率组间比较差异无统计

表1 治疗组与对照组临床疗效比较

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	30	6	14	9	1	96.7% [#]
对照组	30	3	15	8	4	86.7%

注: #与对照组比较, $P=0.161$ 。

表2 治疗组与对照组治疗前后血栓弹力图指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	R值(min)	K值(min)	α 角($^{\circ}$)	MA值(mm)	LY30(%)
治疗组	30	治疗前	9.65 \pm 1.90	2.29 \pm 0.71	60.59 \pm 9.47	58.36 \pm 7.12	6.32 \pm 2.44
		治疗后	12.18 \pm 1.32 [#]	2.38 \pm 0.97	76.68 \pm 14.52 [#]	61.47 \pm 9.55	11.78 \pm 3.26 [#]
对照组	30	治疗前	9.22 \pm 2.64	2.78 \pm 0.25	63.51 \pm 11.53	56.89 \pm 4.53	6.78 \pm 1.35
		治疗后	10.94 \pm 2.16 [*]	2.96 \pm 1.32	68.72 \pm 12.55	57.91 \pm 6.87	7.81 \pm 2.57

注: 与本组治疗前比较, $*P<0.05$; 与对照组治疗后比较, $\#P<0.05$ 。

学意义 ($P=0.313$)。2组均未发生血小板计数减少,未发现药物过敏等不良反应。

4 讨论

急性PTE可归属于中医学“胸痹”“喘证”“厥证”等病范畴。中医认为瘀血闭阻心肺是急性PTE的主要病机,瘀血产生的病因各异,或因气虚,或因气滞,或因寒凝。气为血之帅,气虚则推动无力而为瘀,瘀血闭阻心肺发为本病;气为阳,气虚日久可见寒象,寒则血凝,故亦可见寒凝血瘀而发为本病者。

丹蛭通脉组方由丹参饮合瓜蒌薤白半夏汤化裁而成。丹参饮出自《时方歌括》,功效为活血祛瘀、行气止痛,主治心痛、胃脘诸痛。现代药理研究表明,丹参饮具有抗凝和抗血小板活化等作用,可抑制血栓形成^[9],又可通过上调自噬相关蛋白LC3 II及Beclin1表达,增强细胞自噬^[10],通过抑制缺氧心肌细胞p38MAPK表达及其磷酸化等机制保护损伤的心肌细胞。《金匱要略》之瓜蒌薤白半夏汤通阳散结、豁痰宽胸,主治胸痹痰浊壅盛证。现代药理研究表明本方具有扩张血管、降低肺动脉高压和保护心肌细胞等作用^[11]。丹蛭通脉组方中君药丹参主要成分为丹参酚酸,具有抗血栓、抗血小板聚集、改善微循环、抗脂质过氧化、促进组织恢复和清除自由基等多种生理活性;水蛭具有较强的抗凝作用,可明显延长活化部分凝血活酶时间等,水蛭提取物比伐芦定是凝血酶的直接抑制剂,与游离及血栓上凝血酶的催化位点和阴离子外结合位点特异结合起抑制作用,被多版指南推荐用于成人择期经皮冠状动脉介入过程的抗凝治疗。上述药理学研究表明,丹蛭通脉组方中的药物可通过多种机制对急性PTE发挥治疗作用。

丹蛭通脉组方全方共奏活血祛瘀、行气宽胸、祛痰降逆之功。本研究通过血栓弹力图评价丹蛭通脉组方对中低危急性肺栓塞患者凝血功能的影响,结果显示治疗后,治疗组R值、 α 角和LY30明显高于对照组。R值和 α 角均反映凝血因子的活性,二者数值的延长表明丹蛭通脉组方具有抑制凝血因子活性的作用。LY30反映纤溶活性,治疗组治疗前后比较,治疗后与对照组比较,LY30均具有统计学意义,表明丹蛭通脉组方具有促进纤溶的作用。提示丹蛭通脉组方可促进肺动脉血栓溶解,其机制涉及抗凝和促进纤维蛋白溶解两个方面。K值、MA值未达到统计学意义,表明丹蛭通脉组方对纤维蛋白功能和血小板功能未产生明显影响。临床

疗效方面,2组总有效率的比较虽未达到统计学差异,但治疗组总有效率高于对照组,考虑总有效率增加的原因与丹蛭通脉组方的抗凝作用相关。本研究后续将增加样本量,进一步评价丹蛭通脉组方的临床疗效。

参考文献

- [1] STAVROS K, ADAM T, GIANCARLO A, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. European Heart Journal, 2014, 35: 3145.
- [2] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 右心衰竭诊断和治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(6): 449.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14): 1060.
- [4] 朱春海, 邝晶, 王灵聪. 姜黄素干预急性肺栓塞不规则趋化因子后对B型钠尿肽、心肌肌钙蛋白I、D-二聚体水平的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24(1): 78.
- [5] 赵云. 低分子肝素联合丹红注射液对肺栓塞疾病的治疗价值评析[J]. 中国实用医药, 2016, 11(3): 112.
- [6] 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.
- [7] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 血瘀证中西医结合诊疗共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(6): 839.
- [8] 罗培, 刘冬梅, 房建斌, 等. 低分子肝素联合华法林及丹参多酚酸盐治疗中、低危急性肺栓塞患者的疗效[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(1): 97.
- [9] 高莹, 杨积武. 瓜蒌薤白半夏汤合丹参饮对痰浊血瘀型冠心病患者血脂及血小板功能的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(2): 307.
- [10] 饶春梅, 成细华, 任婷, 等. 加味丹参饮含药血清对缺氧/复氧 H_2O_2 心肌细胞自噬相关蛋白LC3 II及Beclin1表达的影响[J]. 中医杂志, 2017, 58(12): 1043.
- [11] 郭书文, 王国华. 瓜蒌薤白半夏汤制剂对缺氧性肺动脉高压血NO、PAF的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2001, 24(2): 37.

第一作者: 王峰(1982—), 男, 医学硕士, 主治医师, 主要从事心血管疾病的中西医结合诊断与治疗研究。sunbelt99@163.com

收稿日期: 2018-09-26

编辑: 吴宁