



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

瑞替普酶联合华法林在慢性阻塞性肺疾病合并急性中危肺栓塞治疗中的有效性

杜静, 朱述阳

引用本文:

杜静, 朱述阳. 瑞替普酶联合华法林在慢性阻塞性肺疾病合并急性中危肺栓塞治疗中的有效性[J]. 中国临床医学, 2020, 27(5): 827-830.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201195>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

经鼻高流量氧疗与无创正压通气联合治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的效果

Clinical application of high-flow nasal cannula oxygen and noninvasive positive pressure ventilation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

中国临床医学. 2020, 27(5): 831-833 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200783>

口服N-乙酰半胱氨酸对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者Th1/Th2平衡的影响

Effects of N-acetylcysteine on Th1/Th2 balance in patients with chronic obstructive pulmonary disease

中国临床医学. 2018, 25(2): 270-274 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20171048>

利伐沙班与传统抗凝药物在80岁以上静脉血栓栓塞症患者中的有效性与安全性对比

Comparison of efficacy and safety between rivaroxaban and traditional anticoagulants in patients over 80 years old with venous thromboembolism

中国临床医学. 2019, 26(2): 272-276 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181336>

非瓣膜性房颤脑梗死无症状性出血转化患者抗栓治疗疗效分析

Study on anticoagulant treatment of asymptomatic hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke with non-valve atrial fibrillation

中国临床医学. 2020, 27(2): 263-268 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192088>

“四位一体”管理模式在社区老年慢性非瓣膜性房颤患者抗凝治疗中的应用

The application of “four in one” integrated management mode in the anti-coagulation of community elder non-valvular atrial fibrillation patients

中国临床医学. 2020, 27(3): 477-480 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200679>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201195

瑞替普酶联合华法林在慢性阻塞性肺疾病合并急性中危肺栓塞治疗中的有效性

杜 静¹, 朱述阳^{2*}

1. 徐州医科大学附属第三医院呼吸内科, 徐州 221003

2. 徐州医科大学附属医院呼吸内科, 徐州 221002

[摘要] **目的:** 观察瑞替普酶(rPA)联合华法林在慢性阻塞性肺疾病(以下简称慢阻肺)合并急性中危肺栓塞治疗中的有效性。**方法:** 从近年诊治的慢阻肺合并急性中危肺栓塞的病例中随机挑选 76 例, 分为研究组和对照组, 且每组病例数相同。研究组使用 rPA 联合华法林治疗, 对照组使用低分子肝素钠序贯华法林治疗。比较治疗总有效率、血气分析结果、D-二聚体、心肌损伤标志物水平、右/左心室最大短轴直径比(RVd/LVd)及不良反应。**结果:** 研究组与对照组治疗有效率分别为 94.7% 和 78.9%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组 PaO_2 、 SaO_2 升高, PaCO_2 降低, D-二聚体降低, 与对照组差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后心肌损伤标志物水平及 RVd/LVd 均降低, 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。从各组患者采取溶栓抗凝治疗后, 持续至疗程结束后 60 d, 两组均未出现死亡病例, 研究组患者中出现 1 例异常出血以及 1 例肺栓塞复发; 对照组患者中出现 6 例异常出血以及 3 例肺栓塞复发。研究组患者异常出血较少, 肺栓塞复发率也明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论:** rPA 联合华法林治疗慢阻肺合并急性中危肺栓塞能有效改善症状, 抑制心肌损伤, 减少不良反应, 更加安全有效。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 急性肺栓塞; 中危; 瑞替普酶**[中图分类号]** R 563.5 **[文献标志码]** A

Efficacy of reteplase combined with warfarin in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease complicated with acute middle-risk pulmonary embolism

DU Jing¹, ZHU Shu-yang^{2*}

1. Department of Respiratory Medicine, the Third Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221003, Jiangsu, China

2. Department of Respiratory Medicine, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the efficacy of reteplase (rPA) combined with warfarin in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with acute middle-risk pulmonary embolism. **Methods:** Totally, 76 COPD patients complicated with acute middle-risk pulmonary embolism diagnosed and treated in recent years were randomly selected and divided into the study group and the control group with the same number of cases in each group. The study group was treated with rPA combined with warfarin, and the control group was treated with low molecular weight heparin sodium sequential warfarin. The overall treatment efficacy, blood gas, D-dimer, myocardial injury marker levels, right/left ventricular maximum short axis diameter ratio (RVd/LVd), and adverse reactions were analyzed. **Results:** The effective rates of treatment in the study group and the control group were 94.7% and 78.9%, respectively, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In the study group, PaO_2 and SaO_2 increased, PaCO_2 decreased, and D-dimer decreased. The differences were statistically significant compared with the control group ($P < 0.05$); after treatment, the levels of myocardial injury markers and RVd/LVd were reduced, and the differences between the groups were statistically significant ($P < 0.05$). Observation was started after thrombolytic anticoagulation treatment in each group, until 60 days after the end of the treatment period, there were no deaths in both groups. There were 1 abnormal bleeding and 1 recurrence of pulmonary embolism in the study group; 6 abnormal bleeding and 3 recurrences of pulmonary embolism in the control group. Patients in the study group had less abnormal bleeding, and the recurrence rate of pulmonary embolism was also significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions:** The rPA combined with warfarin in the treatment of COPD complicated with acute middle-risk pulmonary embolism can effectively improve symptoms, suppress myocardial injury, reduce adverse reactions, and is more safe and

[收稿日期] 2020-05-25**[接受日期]** 2020-07-21**[作者简介]** 杜 静, 硕士生, 副主任医师. E-mail: 185744472@qq.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 0516-85806235, E-mail: jiechenz356@sohu.com

effective.

[Key Words] chronic obstructive pulmonary disease; acute pulmonary embolism; intermediate risk; reteplase

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种世界范围内广泛流行的慢性呼吸系统疾病,患者的呼吸道因有害气体、炎症反应等原因长期阻塞从而引发了一系列呼吸道症状^[1]。这种慢性呼吸系统疾病往往迁延不愈,在疾病发展过程中容易引发多种心肺疾病,不仅影响预后,且增加诊治难度^[2]。在这些并发症里,急性肺栓塞(APE)较为常见且危险程度较高。在全身炎症、低氧血症、氧化应激以及内皮功能障碍等多种因素共同作用下,COPD 患者血栓栓塞风险往往较其他患者更高^[3]。对于 COPD 患者而言,肺栓塞的发病率约为非 COPD 患者的 4 倍^[4]。根据栓塞面积以及血流动力学等,肺栓塞危险度分为高、中、低三级。急性中危肺栓塞是指肺部存在次大面积栓塞,同时右心室存在负荷过重和(或)心肌细胞损伤表现,但血流动力学稳定,这类患者在所有因 APE 而住院的病患中所占的比例最高,其短期死亡率也达到了 15%^[5]。因此,对于 COPD 合并急性中危肺栓塞的患者而言,消除血栓、缓解临床症状、稳定心肺功能、改善预后是其治疗的关键^[6]。

瑞替普酶是一种纤维蛋白溶解剂,作为第 3 代溶栓药物,目前较多地应用于急性心肌梗死的治疗,并且其疗效已得到广泛认同,但在肺栓塞的溶栓治疗方面鲜见报道。本研究从近年诊治的 COPD 合并急性中危肺栓塞的病例中随机挑选 76 例,分析瑞替普酶联合华法林的有效性,为 COPD 合并急性中危肺栓塞的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 76 例 COPD 合并急性中危肺栓塞确诊病例,随机分为研究组和对照组。对照组男性 27 例,女性 11 例,年龄(68.4±8.2)岁,病程(3.0±1.6) d,体质指数(BMI,25.6±4.1) kg/m²;观察组男性 29 例,女性 9 例,年龄(67.1±7.9)岁,病程(3.2±1.4) d,BMI(26.1±3.8) kg/m²。两组基线无差异(P>0.05)。所有患者稳定期采用支气管扩张剂康复治疗,均符合《急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)》中急性中危肺栓塞诊断标准^[7]:(1)同位素肺通气/灌注扫描结果高度可疑;(2)螺旋 CT/电子束 CT 或磁共振检查发现肺动脉内血栓直接证据;(3)肺动脉造影检查阳性,且有右

心功能障碍和(或)心肌损伤,但无血流动力学紊乱(即体循环动脉收缩压下降≥40 mmHg 或<90 mmHg 超过 15 min,伴有终末器官灌注不足或需要使用升压药物)。排除标准:(1)患有严重合并症;(2)既往有肺栓塞溶栓抗凝治疗史;(3)存在溶栓、抗凝治疗禁忌证。本研究经医院伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

1.2 用药方法 一旦确诊急性中危肺栓塞,立即严密监测呼吸、心率、血压等生命体征,给予吸氧、卧床休息等常规护理,并对症采取镇痛、止咳等治疗,同时积极准备溶栓治疗。研究组患者给予总计 20 MU 注射用瑞替普酶进行溶栓治疗。先取 10 MU 注入 10 mL 0.9%氯化钠液充分混合,选取单独静脉通道,以每分钟低于 5 mL 的速度缓慢推注,同时密切观察患者反应,如无特殊不适在 30 min 后重复给药 1 次;首日给予华法林 2.5 mg 口服,随后根据 INR 调整用量。对照组每 12 h 皮下注射 5 000 U 低分子肝素钠,华法林用法同研究组。两组患者在治疗结束后继续随访 60 d。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评估 若患者胸痛、呼吸困难等临床症状明显缓解,且螺旋肺动脉造影示血栓消失、肺动脉血管畅通,提示治疗显效;若患者胸痛、呼吸困难等临床症状基本改善,螺旋肺动脉造影显示大部分血栓消失、肺动脉血管部分畅通,提示治疗有效;未达到以上标准提示治疗无效。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

1.3.2 实验室检查 检测各组患者治疗前及治疗后血气分析、血清脑钠肽(BNP)、肌钙蛋白 I(cTnI)水平以及 D-二聚体。

1.3.3 超声心动图检查 通过超声心动图评估右心功能,有下列任何 1 项者即诊断右心功能障碍:(1)右室扩大;(2)舒张末期右心室与左心室最大短轴直径比(RVd/LVd)>0.9;(3)右室游离壁运动功能减低;(4)三尖瓣反流速度增快。

1.3.4 不良事件 从各组患者采取溶栓、抗凝治疗后开始观察,持续至疗程结束后 60 d,比较两组患者死亡、异常出血及肺栓塞复发等不良事件的发生率,评估瑞替普酶联合华法林治疗 COPD 合并急性中危肺栓塞的安全性。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 22.0 统计软件,使用 t 检验及 χ^2 检验进行比较,检验水准(α)为 0.05。

2 结 果

2.1 两组患者总有效率比较 研究组有效率为 94.7%,对照组有效率为 78.9%,研究组疗效更明显,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后动脉血气指标比较 研究组瑞替普酶治疗后 PaO_2 、 SaO_2 升高, PaCO_2 降低,较对照

组效果更加明显($P<0.05$)。治疗后两组 D-二聚体水平低于治疗前,且研究组效果更明显($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组患者总有效率比较

N=38

组别	显效(n)	有效(n)	无效(n)	总有效率(%)
对照组	13	17	8	78.9
研究组	16	20	2	94.7*

* $P<0.05$ 与对照对比

表 2 两组患者治疗前后动脉血气指标比较

N=38, $\bar{x}\pm s$

组别	时间	PaO_2 (mmHg)	PaCO_2 (mmHg)	SaO_2 (%)	D-二聚体(mg/L)
对照组	治疗前	58.8 ± 6.2	61.8 ± 5.9	57.6 ± 4.3	2.73 ± 0.96
	治疗后	$77.3\pm 7.2^*$	$47.0\pm 5.4^*$	$73.0\pm 3.9^*$	$2.01\pm 0.64^*$
研究组	治疗前	57.8 ± 6.1	61.1 ± 5.7	58.2 ± 4.2	2.74 ± 0.88
	治疗后	$87.6\pm 6.4^{*\Delta}$	$38.7\pm 3.2^{*\Delta}$	$92.2\pm 3.3^{*\Delta}$	$1.56\pm 0.47^{*\Delta}$

* $P<0.05$ 与治疗前对比; $\Delta P<0.05$ 与对照组对比

2.3 两组患者治疗前后 BNP、cTnI 及 RVd/LVd 比较 研究组患者治疗后 BNP、cTnI 水平均降低, RVd/LVd 也有所降低,心肌损伤受到抑制,较对照组效果更加明显($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 BNP、cTnI 及 RVd/LVd 比较

N=38, $\bar{x}\pm s$

组别	时间	BNP(pg/mL)	cTnI(ng/mL)	RVd/LVd
对照组	治疗前	348.65 ± 51.89	1.24 ± 0.27	1.40 ± 0.07
	治疗后	$275.10\pm 22.89^*$	$1.15\pm 0.18^*$	$1.13\pm 0.14^*$
研究组	治疗前	355.27 ± 50.62	1.26 ± 0.23	1.43 ± 0.81
	治疗后	$223.18\pm 14.14^{*\Delta}$	$0.86\pm 0.06^{*\Delta}$	$0.88\pm 0.09^{*\Delta}$

* $P<0.05$ 与治疗前对比; $\Delta P<0.05$ 与对照组对比

2.4 不良事件 从各组患者采取溶栓抗凝治疗后开始观察,随访至疗程结束后 60 d,两组均未出现死亡病例。研究组患者中出现 1 例异常出血(2.6%)以及 1 例肺栓塞复发(2.6%);对照组患者中出现 6 例异常出血(15.8%)以及 3 例肺栓塞复发(7.9%)。两组不良事件发生率差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

流行病学统计资料显示,全球 40 岁以上人群有超过 10%患 COPD,因此 COPD 是最常见的呼吸系统疾病^[8]。我国目前有超过 1 亿 COPD 患者,且发病年龄逐渐减小,20 岁及以上成年人的发病率为 8.6%^[9]。在 COPD 发生发展的过程中,患者因慢性气道阻塞常患有多种并发症,这些并发症使 COPD 的诊治更加困难。急性肺栓塞是所有并发症中最危急的一种^[10],患者常伴随呼吸困难、胸痛、咯

血等非特异性症状,虽然有研究表明 COPD 合并肺栓塞患者的气流受限更为严重^[11],但仅从临床表现上还是难以区分患者是病情加重还是发生栓塞,因此 COPD 合并急性肺栓塞的诊断相对困难。多数临床医师会选择优先进行抗凝治疗,同时进一步完善相关检查^[12]。欧洲心脏病协会(European Society of Cardiology, ESC)建议,完善相关检查确诊急性肺栓塞后,评估患者无相关禁忌证后应立即使用低分子肝素抗凝治疗^[13]。作为常规抗凝剂,低分子量肝素已广泛应用于临床,与华法林联用是许多临床医师治疗肺栓塞的首选方案,但应警惕不良事件的发生,该方案严重时会导致异常出血甚至死亡^[14]。COPD 患者一旦并发肺栓塞需紧急处理,首选抗凝治疗,但是对于急性中危肺栓塞患者的治疗方案尚存在争议。目前有相关研究表示,中危肺栓塞患者的溶栓治疗并不能明显改善死亡率^[15]。ESC 在 2014 年发布了一份报告,指出排除特殊情况,中危肺栓塞患者需考虑出血风险,不主张常规溶栓,而应考虑先抗凝治疗,同时紧密观察,若患者病情平稳可保守治疗;溶栓治疗作为补救措施针对性治疗血压出现波动的患者,同样能取得良好的疗效^[16]。但是也有相关研究提出,对于血压平稳的急性中危肺栓塞患者,如果检查显示右心室已经存在结构改变或功能障碍,则应及时进行溶栓治疗^[17],因此需要更谨慎地探讨次大面积肺栓塞的溶栓治疗问题^[18]。除常规溶栓药物外,目前临床上广泛使用包括阿替普酶、瑞替普酶等在内的新型溶栓药

物,这类药物通过活化纤维蛋白溶解酶原,使其可以溶解血栓中的纤维蛋白,发挥溶栓作用^[19]。瑞替普酶目前广泛用于急性心肌梗死的治疗,多项研究表明其药效更强,作用时间更短且可以减少异常出血等不良事件的发生^[20],但其治疗急性肺栓塞的报道在国内较为少见。

本研究中,应用瑞替普酶治疗后,研究组患者临床症状迅速改善,总有效率为 94.7%,与对照组相比疗效更加显著($P<0.05$),表明瑞替普酶联合华法林具有良好的溶栓及抗凝效果。研究组患者经过治疗, PaO_2 、 SaO_2 升高, PaCO_2 降低,与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。COPD 合并急性中危肺栓塞易导致心肌受损,释放心肌损伤标志物入血,使用瑞替普酶治疗后重新检测脑钠肽及 cTnI 水平,发现这 2 种心肌损伤标志物水平均有所降低,RVd/LVd 也有所降低,且比对照组效果更明显($P<0.05$),这说明瑞替普酶可以更有效地改善心肌血氧的供应,抑制心肌损伤。此外,本研究从治疗开始随访至治疗后 60 d 时,两组均无死亡病例,但研究组患者异常出血及肺栓塞复发事件明显少于对照组,证实其具有良好的安全性。

综上所述,瑞替普酶联合华法林治疗 COPD 合并急性中危肺栓塞较常规治疗方案更加有效,安全性更有保障,同时可以改善心肌受损,这为 COPD 的临床诊治提供了新的思路。

参考文献

- [1] SINGH D, AGUSTI A, ANZUETO A, et al. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019 [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(5):1900164.
- [2] 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.
- [3] MEJZA F, LAMPRECHT B, NIŻ ANKOWSKA-MOGILNICKA E, et al. Arterial and venous thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease: from pathogenic mechanisms to prevention and treatment[J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2015,83(6):485-494.
- [4] CHEN W J, LIN C C, LIN C Y, et al. Pulmonary embolism in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study[J]. *COPD*, 2014,11(4):438-443.
- [5] MURPHY E, LABABIDI A, REDDY R, et al. The role of thrombolytic therapy for patients with a submassive pulmonary embolism[J]. *Cureus*, 2018,10(6):e2814.
- [6] KONSTANTINIDES S V, VICAUT E, DANAYS T, et al. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017,69(12):1536-1544.
- [7] 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.
- [8] VOGELMEIER C F, ASIJEE G M, KUPAS K, et al. Tiotropium and salmeterol in COPD patients at risk of exacerbations: a post hoc analysis from POET-COPD(®) [J]. *Adv Ther*, 2015,32(6):537-547.
- [9] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2018,391(10131):1706-1717.
- [10] BØRVIK T, BRÆKKAN S K, ENGA K, et al. COPD and risk of venous thromboembolism and mortality in a general population[J]. *Eur Respir J*, 2016,47(2):473-481.
- [11] SHAPIRA-ROOTMAN M, BECKERMAN M, SOIMU U, et al. The prevalence of pulmonary embolism among patients suffering from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Emerg Radiol*, 2015,22(3):257-260.
- [12] 罗细红,吴尚洁.次大面积肺栓塞患者应用溶栓联合抗凝治疗及单纯抗凝治疗的疗效对比分析[J].*河北医学*, 2017,23(8):1348-1351.
- [13] 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.
- [14] TRUJILLO-SANTOS J, BERGMANN J F, BORTOLUZZI C, et al. Once versus twice daily enoxaparin for the initial treatment of acute venous thromboembolism[J]. *J Thromb Haemost*, 2017,15(3):429-438.
- [15] SINHA S K, SACHAN M, GOEL A, et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy in acute submassive pulmonary embolism: Follow-up study[J]. *J Clin Med Res*, 2017,9(2):163-169.
- [16] KONSTANTINIDES S V, TORBICKI A, AGNELLI G, et al. Corrigendum to: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. *Eur Heart J*, 2015,36(39):2642.
- [17] DIRICAN A, OZKAYA S, ATAS A E, et al. Thrombolytic treatment (alteplase; rt-Pa) in acute massive pulmonary embolism and cardiopulmonary arrest[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014,8:759-763.
- [18] ALVIAR C L, HERESI G A. Thrombolysis in submassive pulmonary embolism: Finding the balance[J]. *Cleve Clin J Med*, 2016,83(12):933-936.
- [19] WANG W, ZHAO X, REN Y, et al. Therapeutic effect evaluation of reteplase on acute pulmonary embolism[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2018,31(3):899-905.
- [20] ÜZLÜER Y E, AVCIL M. Providing full recovery with single-dose intravenous reteplase in a patient presented to emergency department with acute ischemic stroke[J]. *Clin Case Rep*, 2017,5(5):598-600.