

· 临床研究 ·

阿加曲班联合尿激酶治疗急性下肢深静脉血栓的临床研究

庄志浩, 高毅[△]

(南方医科大学珠江医院肝胆二科, 广州 510282)

摘要:目的 探讨阿加曲班联合尿激酶治疗急性下肢深静脉血栓(DVT)的临床应用价值。方法 选择该科 2009 年 1 月至 2011 年 12 月收治的 60 例急性下肢 DVT 患者, 随机分为实验组和对照组各 30 例, 实验组患者给予阿加曲班注射液联合尿激酶治疗, 对照组患者给予低分子肝素钙联合尿激酶治疗, 共治疗 2 周。比较两组患者临床疗效的差异, 并在治疗过程中监测凝血指标(PT、TT 和 APTT) 及 PLT 变化。结果 实验组临床疗效优于对照组($P < 0.05$), 两组患者凝血指标(PT、TT 和 APTT) 及 PLT 变化均处于正常范围。结论 阿加曲班联合尿激酶治疗急性下肢 DVT, 疗效可靠, 不良反应小, 值得进一步行大规模试验。

关键词:阿加曲班; 尿纤溶酶原激活物; 静脉血栓形成

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.29.018

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)29-3064-02

Clinical study of argatroban combined with urokinase for treatment of acute lower limb deep venous thrombosis

Zhuang Zhihao, Gao Yi[△]

(Second Department of Hepatobiliary Surgery, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China)

Abstract: Objective To study the effects of argatroban combined with urokinase for treatment of acute lower limb deep venous thrombosis. Methods 60 patients with lower limb deep venous thrombosis in our hospital from Jan. 2009 to Dec. 2011 were randomly divided into argatroban group and control group. The patients of argatroban group were treated with argatroban combined with urokinase and the patients of control group were treated with low molecular weight heparin calcium combined with urokinase for 2 weeks. The clinical effects of the two groups were compared and PT, TT, APTT and PLT were measured during the treatment period. Results Effects of the argatroban group were significantly better than the control group ($P < 0.05$). Conclusion Argatroban combined with urokinase is a kind of safe and effective therapy for deep venous thrombosis of lower limb.

Key words: argatroban; urinary plasminogen activator; venous thrombosis

创伤性深静脉血栓(traumatic deep venous thrombosis, TDVT)是外科最常见的创伤后并发症。据文献报道骨折后深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)发生率为 30%~60%, 有的报道达 40%~80%^[1], 肺栓塞(pulmonary embolism, PE)的发生率为 2%~10%^[2]。DVT 和 PE 是创伤患者在住院期间第 3 位最常见的死亡原因^[3]。由于交通事故所致的老年患者增多, 该病的发病率随之增加^[4], 其严重影响着患者的康复及生命安全。本科在 2009 年 1 月至 2011 年 12 月收治外伤后所致急性下肢 DVT 患者, 应用阿加曲班联合尿激酶治疗, 取得明显效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 1 月至 2011 年 12 月本科收治的急性下肢 DVT 患者 60 例, 均经血管彩超检查确诊。治疗前征得患者知情同意, 采用随机数字表法分为实验组和对照组各 30 例。符合参考文献^[5]且满足以下条件的患者作为研究对象: (1) 合并有下肢骨折, 受伤在时间在 1 周内, 血栓局限于下肢深静脉, 适宜抗凝溶栓治疗者; (2) 年龄小于 60 岁; (3) 无近期内出血性疾病病史; (4) 无明显抗凝禁忌的患者; 无明显肝、肾功能损害者。排除合并心脑血管、肝、肾等严重并发症者, 妊娠期或哺乳期妇女, 各种血液疾病患者以及近 2 周内内有活动性出血者, 2 个月内有脑卒中或颅内有病灶者, 2 周内有过大手术、器官活检术或较大创伤而疑有内出血者, 未得到控制的高血压患者, 伴发亚急性心内膜炎或左心有附壁血栓者, 符合纳入标准或资料不全影响判断者。

1.2 治疗方法 所有病例均监测凝血酶时间(PT)、活化部分

凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、血小板总数(PLT), 经患肢顺行静脉溶栓和抗凝治疗。两组患者均在患肢足背浅静脉滴入溶栓剂, 并在踝上 10 cm 扎止血带。使用尿激酶 30 万 U 加入 0.9% 氯化钠注射液 500 mL 静脉滴注, 1 次/日, 连续使用 14 d。实验组患者静脉滴注抗凝剂, 阿加曲班注射液 20 mg 加 0.9% 氯化钠注射液 250 mL, 静脉滴注, 2 次/日, 连续使用 14 d; 而对照组使用低分子肝素钙 0.4 mL, 皮下注射, 2 次/日, 亦连续使用 14 d。溶栓剂与抗凝剂交替使用。治疗期间患者必须抬高患肢 20~30 cm, 绝对卧床休息, 避免挤压、热敷及按摩患肢。

1.3 观察指标 观察患肢肿胀程度的变化, 监测 PT、APTT、TT、PLT 及彩超检查血栓再通情况。以双侧肢体周径差观察患肢肿胀程度, 定位双下肢髌骨上 15 cm 和髌骨下 15 cm 处, 测定其周径为标准测定。测量治疗前及治疗后第 14 天的周径, 同时计算患侧肢体与健侧肢体周径差。在治疗前及治疗后第 1、7、14 天分别行彩超检查, 了解血管再通情况, 同时分别抽取周围静脉血 5 mL, 检测 PT、TT、APTT 以及 PLT 变化。

1.4 疗效判定标准 疗效判定标准参考文献^[6]: (1) 痊愈: 下肢肿痛完全消失; 彩超检查提示下肢深静脉壁光滑, 无血栓存在, 管径正常。(2) 显效: 下肢肿痛明显减轻; 彩超检查提示相应下肢深静脉有部分血流信号, 部分再通; 治疗前、后患肢相同部位周径缩小值大于 2 cm。(3) 有效: 下肢肿痛均有一定程度减轻; 彩超检查提示相应下肢深静脉无血流信号, 未能再通。治疗前、后患肢相同部位周径缩小值大于 2 cm。(4) 无效: 下肢肿痛未能减轻; 彩超检查提示相应下肢深静脉无血流信号,

[△] 通讯作者, Tel:13189097301; E-mail: gaoyi6146@163.com。

血栓长度无缩小。治疗前、后患肢小腿周径缩小值小于 2 cm。

1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 治疗前试验组与对照组比较采用两独立样本的 t 检验; 计数资料以率表示, 治疗前试验组与对照组组间比较采用 χ^2 检验。治疗后两组间的疗效与彩色多普勒超声检查结果的比较采用 Mann-Whitney 检验方法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 两组间患者年龄、性别、病程、DVT 分型、PT、APTT、TT、PLT 等一般资料比较见表 1, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明两组间的基本资料是均衡的。另外, 合并损伤原因的构成比在两组间是完全相同的。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	实验组	对照组	t/χ^2	P
年龄(岁)	32.63±10.11	31.10±8.65	0.631	0.531
性别	男 16(53.3%)	18(60.0%)	2.71	0.602
	女 14(46.7%)	12(40.0%)		
病程	3.27±1.55	3.13±1.61	0.326	0.745
DVT 分型	中央 8(26.7%)	7(23.3%)	0.089	0.766
	周围 22(73.3%)	23(76.7%)		
PT	11.62±0.75	11.66±0.74	0.209	0.835
APTT	29.39±3.72	28.38±3.11	0.256	0.639
TT	16.94±2.00	17.15±1.49	0.469	0.641
PLT	209.87±59.39	195.43±50.00	1.018	0.313

2.2 疗效及血管再通情况 实验组及对照组总显效率分别为 100% 和 76.7% (表 2), 差异有统计学意义 (Mann-Whitney, $Z = -2.273, P = 0.023$), 且所有患者均于 1 周左右疼痛消失。彩超检查血管再通情况见表 3, 两组间的差异有统计学意义 (Mann-Whitney, $Z = -2.273, P = 0.023$)。实验组及对照组病例在治疗过程中均无肺栓塞及严重出血等不良反应发生。对照组 2 例出现镜下血尿, 但检查 PT、APTT、TT、PLT 等无明显异常继续治疗。实验组静脉滴注, 无静脉炎等并发症。而对照组皮下注射药物, 在相应部位出现注射部位疼痛不适, 并在皮下出现大片少淤斑。因两组患者均为骨折患者, 需尽快行骨科手术, 故两组患者治疗 2 周后, 无论血栓有无再通, 均转骨科治疗。

表 2 两组患者疗效比较 [$n(\%)$]

组别	n	痊愈	显效	有效
实验组	30	24(80.0)	6(20)	0(0)
对照组	30	17(56.7)	6(20)	7(20)

表 3 两组彩色多普勒超声检查结果 [$n(\%)$]

组别	n	全通	部分通	未通
实验组	30	24(80.0)	6(20)	0
对照组	30	17(56.7)	6(20)	7(23.3)

3 讨 论

3.1 DVT 抗凝治疗的现状 DVT 是影响人类健康的主要疾病之一, 也是骨科骨折患者常见并发症之一。对于 DVT 的治疗, 目前, 趋向于非手术治疗^[7], 但无统一标准。非手术治疗主

要是药物治疗。抗凝、溶栓治疗深静脉血栓具有重要而显著的治疗效果。抗凝治疗是基础, 主要是使用肝素、新型低分子量肝素、香豆素类药物及其他新型抗凝药物抑制纤维蛋白的形成。适用于无出血倾向、无恶性高血压、胃溃疡等 DVT 患者。目前, 国内使用的抗凝药物大多是肝素和低分子肝素^[8], 但肝素不能使结合凝血酶(已在纤维蛋白结合的凝血酶)失活^[9], 而结合凝血酶是血栓形成的主要刺激物, 不被循环中的抑制剂灭活、始终保持酶活性。另外, 肝素、低分子肝素的长期应用可导致肝素诱导的血小板减少及血栓症等严重不良反应。

3.2 阿加曲班联合尿激酶治疗 DVT 的优势 阿加曲班相对分子质量 527, 由左旋精氨酸衍生而来, 是化学合成的低分子的直接抑制凝血酶的制剂; 直接与凝血酶的催化活性位点结合, 灭活凝血酶; 并能进入血栓内部, 直接灭活已与纤维蛋白结合的凝血酶。其作用特点: (1) 具有良好的剂量-反应关系, 效果和安全性可以预测。(2) 不产生相关抗体。(3) 治疗剂量下对血小板功能无影响, 不导致血小板减少症及血栓症。(4) 阻断凝血瀑布的正反馈, 间接抑制凝血酶的产生。(5) 与部分凝血活酶时间 (APTT) 或者活化凝血时间 (ACT) 相关性良好^[10]。(6) 灭活液相凝血酶及与纤维蛋白血栓结合的凝血酶。(7) 主要由肝脏代谢, 肾功能损害患者无需调整用药。(8) 直接灭活凝血酶 (II a 因子) 的活性, 不依赖于抗凝血酶, 不直接作用于凝血酶的产生。

而尿激酶可直接作用于内源性纤维蛋白溶解系统, 催化裂解纤溶酶原或纤溶酶。同时使用阿加曲班, 灭活凝血酶, 将新鲜血栓及其机化物完全溶解清除, 使血管再通。对于新近形成的血栓起效快、效果好。在溶栓过程中患者绝对卧床休息, 抬高患肢 20~30 cm, 这样可使下肢深静脉呈松弛不受压状态, 有利于药物达到血栓位置, 使药物与血栓接触面积增大, 利于溶解血栓; 还有助于静脉回流, 减轻患肢肿胀。但在溶栓过程中患肢避免热敷、按摩、挤压, 可防血栓脱落而致肺栓塞^[11]。

本研究使用阿加曲班联合尿激酶溶栓, 并与对照组采用低分子肝素联合尿激酶治疗进行对比, 结果实验组临床疗效优于对照组, 而且实验组未发生严重出血、肺栓塞等并发症。因此, 阿加曲班联合尿激酶治疗急性下肢 DVT 对比低分子肝素联合尿激酶, 疗效可靠, 不良反应小。但本研究所涉样本少, 还需大量临床试验进一步推广。

参考文献:

[1] Michies JJ, Schroyens, De Backer W, et al. Non-invasive exclusion and diagnosis of pulmonary embolism by sequential use of the raoid ELISA-dimer assay, Clinical score and spiral CT[J]. Lnt Angiol, 2003, 22(1): 1-14.

[2] Erksson BJ, Jassen MR. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery[J]. Arch Intern Med, 2003, 163(11): 1337-1342.

[3] Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis[J]. Semin Hemaol, 2007, 44(2): 62-69.

[4] Cothren CC, Smith WR, Moore EE, et al. Utility of once-daily dose of low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in multisystem trauma patients [J]. World J Surg, 2007, 31(1): 98-104.

[5] 张天华, 姜维良, 张英男. 阿加曲班治疗下肢深静脉血栓的疗效评价[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2010, 17(7): 683-685.

表 2 全耐药鲍曼不动杆菌的检出情况

时间(年)	n	检出株数	检出率(%)
2008	18	6	33.3
2009	28	7	25.0
2010	52	29	55.8
2011	87	56	64.4

3 讨 论

鲍曼不动杆菌为非发酵革兰阴性杆菌,广泛分布于自然界的水、土壤中及人或动物黏膜,是条件致病菌^[4,6]。目前,已经被认为是医院感染中最重要的一种革兰阴性病原菌,常常引起免疫功能低下者的感染^[7]。本调查显示鲍曼不动杆菌是本院综合 ICU 痰培养的重要病原菌,2008~2011 年 4 年检测均位于首位,与相关报道一致^[8-10]。

随着广谱抗菌药物的广泛使用,鲍曼不动杆菌引起的感染与耐药问题越来越严重,多药耐药或全耐药鲍曼不动杆菌的出现,给临床治疗带来了很大困难^[11]。从表 1、2 可见,鲍曼不动杆菌对抗菌药物产生耐药的速率相当快,表现为多重耐药性,对常用药物的耐药率均超过 50%,对丁胺卡那霉素、头孢类、氟喹诺酮类、氧哌嗪青霉素和妥布霉素等的耐药率已高达 80% 以上。有文献报道,碳青霉烯类抗菌药物对鲍曼不动杆菌有较高的敏感性^[12],但在本院综合 ICU 中,鲍曼不动杆菌对亚胺培南的耐药率达 77.0%,而且亚胺培南、左旋氧氟沙星和替卡西林/克拉维酸的耐药率 2010~2011 年较 2008~2009 年明显上升($P < 0.05$);全耐药菌株 2010~2011 年较 2008~2009 年明显上升($P < 0.05$);证明鲍曼不动杆菌的耐药情况日益严重,给治疗带来诸多困难。分析原因可能与 ICU 患者多数病情严重且复杂,长期卧床,机体免疫功能低下,各种侵入性置管破坏机体黏膜屏障,大部分患者长期应用广谱抗菌药物大于或等于 2 种有关,亚胺培南在本科室的使用也比较多,所以,出现高度耐药的情况,这与相关研究一致^[3]。本调查中氨曲南的耐药率有所下降($P < 0.05$),这可能与本院综合 ICU 使用该种药物较少有关。另外,ICU 环境污染可导致鲍曼不动杆菌肺部感染暴发^[13],ICU 布局不合理、个别医务人员无菌观念淡薄、无菌操作执行不严格、手卫生落实不到位等因素可引起下呼吸道多药耐药鲍曼不动杆菌的医院内感染^[14]。

总的来说,本院综合 ICU 鲍曼不动杆菌的耐药现象比较严重,临床应参考药敏结果指导经验性用药。此外,还应重视阻断交叉感染途径,加强医务人员医院感染知识的培训,建立良好的消毒、隔离制度,以控制耐药菌株在院内的传播。

参考文献:

[1] 王莹,余悦能.重症监护病房标本分离的鲍曼不动杆菌耐药性分析[J]. 检验医学,2007,22(6):727-728.
 [2] 周华,皮博睿,俞云松.多重耐药鲍曼不动杆菌的挑战[J]. 现代实用医学,2009,21(1):41-44.
 [3] 张传来.重症监护病房鲍曼不动杆菌耐药性及感染相关因素分析[J]. 重庆医学,2011,40(30):3058-3060.
 [4] 李希涛,周秀丽,张静.临床感染鲍曼不动杆菌及多重耐药性分析[J]. 中国实验诊断学,2008,12(1):130-131.
 [5] 赵丽霞,杨乐,王家平,等.呼吸机相关性肺炎病原菌分布及耐药性检测分析[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(23):3795-3797.
 [6] 宋明胜,伍勇,陈颖,等.本院 2003~2005 年医院获得性鲍曼不动杆菌分布与耐药性变迁分析[J]. 重庆医科大学学报,2007,32(1):82-85.
 [7] 张玉萍,裘霞雯.ICU 铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌的耐药性分析[J]. 东南大学学报:医学版,2008,27(5):370-372.
 [8] 金晓冰,邓敏,邹俊宁,等.ICU 下呼吸道感染病原菌分布与耐药现状分析[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(5):998-1000.
 [9] 毛彦华,刘锦铭,陈慧萍,等.重症监护病房下呼吸道感染病原菌分布和耐药性分析[J]. 同济大学学报:医学版,2011,32(2):84-88.
 [10] 方向汪,汪正光,汪健蕾.ICU 病房院内下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 皖南医学院学报,2011,30(4):321-323.
 [11] 冯明军,栾丽娟,朱运波.多药耐药鲍曼不动杆菌感染肺炎的控制措施[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(9):1930-1932.
 [12] 覃金爱,郭世辉,朱莲娜,等.682 株鲍曼不动杆菌分布及耐药性分析[J]. 中国感染控制杂志,2009,8(5):356-357.
 [13] 陈春燕,陈翠芳,邹义春.重症监护病房鲍曼不动杆菌感染流行病学调查及控制[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(12):2430-2431.
 [14] 刘永华,刘媛媛,王小明,等.重症监护病房多药耐药鲍曼不动杆菌医院感染调查分析[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(17):2675-2676.

(收稿日期:2012-03-14 修回日期:2012-04-23)

(上接第 3065 页)

[6] 刘铭,刘蔚.奥扎格雷钠联合低分子肝素治疗下肢深静脉血栓 54 例分析[J]. 中国误诊学杂志,2008,8(19):4690-4691.
 [7] 郑江华,刘明强,陈开,等.纤溶酶与小剂量尿激酶治疗下肢深静脉血栓形成的疗效和安全性比较[J]. 西部医学,2010,22(1):29-30.
 [8] Harenberg J. Fixed dose versus adjusted-dose low molecular weight heparin for the initial treatment of patients with deep venous thrombosis[J]. Curr Opin Pulm Med, 2002,8(5):383-385.

[9] Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia[J]. Circulation, 2001,103(16):1838-1843.
 [10] Fareed J, Jeske WP. Small-molecule direct antithrombins argatroban[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2004, 17(1):127-138.
 [11] 郑普春,陈晓云,李宁.老年患者下肢深静脉血栓的预防及护理[J]. 中华全科医学,2010,8(2):258-259.

(收稿日期:2012-03-09 修回日期:2012-04-21)