

舒洛地特联合双嘧达莫对慢性肾衰竭合并糖尿病患者动静脉内瘘术后的影响

欧阳南, 万梓鸣, 李正荣, 杜晓刚[△]

(重庆医科大学附属第一医院肾内科 400016)

摘要:目的 观察舒洛地特联合双嘧达莫对慢性肾衰竭合并糖尿病患者动静脉内瘘术后的影响。方法 将 72 例慢性肾衰竭合并糖尿病患者分为两组:舒洛地特加双嘧达莫组(A组)和双嘧达莫组(B组),不同时间点检测血小板(PLT)、凝血象、血脂及血液流变学指标。观察动静脉内瘘术后内瘘通畅情况、内瘘成熟后的血流量、初次使用内瘘时间。结果 (1)A组患者动静脉内瘘通畅率较B组高。(2)与B组比较,A组患者纤维蛋白原(FIB)、全血黏度低切变率下降。(3)A组患者内瘘成熟时间较B组缩短,但动静脉内瘘血流量与B组差异无统计学意义。结论 舒洛地特联合双嘧达莫用于慢性肾衰竭合并糖尿病患者预防动静脉内瘘术后血栓形成安全有效,疗效优于单用双嘧达莫。

关键词:肾功能衰竭,慢性;糖尿病;动静脉内瘘术;舒洛地特;双嘧达莫

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.15.014

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)15-1863-03

Effect of sulodexide combined with dipyridamole on postoperative period of internal arteriovenous fistulae in patients with chronic renal failure complicating diabetes

Ouyang Nan, Wan Ziming, Li Zhengrong, Du Xiaogang[△]

(Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To observe the effect of sulodexide combined with dipyridamole on postoperative period of internal arteriovenous fistula in the patients with chronic renal failure complicating diabetes. **Methods** 72 cases of chronic renal failure complicating diabetes were randomly divided into two groups: sulodexide combined with dipyridamole group (group A) and dipyridamole group (group B). Platelet, fibrinogen (FIB), prothrombin time, activated partial thromboplastin time, triglyceride, total cholesterol and hemorheological indexes were tested at different time points. The internal fistula patency, blood flow volume after internal fistula maturation and time of initial internal fistula use after internal arteriovenous fistula operation were observed. **Results** (1) The patency rate of internal arteriovenous fistula in the group A was higher than that in the group B. (2) Compared with the group B, FIB and low-shear rate of whole blood viscosity in the group A were decreased. (3) The time of internal fistula maturation in the group A was shortened, but the blood flow volume had no significant difference between the two groups. **Conclusion** Sulodexide combined with dipyridamole is safe and effective for preventing the thrombogenesis after internal arteriovenous fistula operation, its effect is superior to single dipyridamole.

Key words: kidney failure, chronic; diabetes; internal arteriovenous fistulae; sulodexide; dipyridamole

血液透析治疗是目前国内尿毒症患者维持生命的重要方法,血管通路是患者赖以生存的生命线。而围术期血栓形成是动静脉内瘘手术失败的主要原因。术后内瘘血栓形成与手术本身及患者自身血管条件因素有密切关系。减少术后血栓形成对提高动静脉内瘘手术成功率极为重要。而术后药物干预是预防血栓形成的重要手段之一。舒洛地特是外源性的糖胺聚糖,能直接与肝素受体结合,替代硫酸乙酰肝素发挥负电荷屏障作用,并促进内源性硫酸肝素产生,修复血管壁上的正常负电荷,保护血管内皮细胞^[1]。研究表明,舒洛地特有保护血管内皮、抗凝、促纤溶等重要生物学作用,但舒洛地特用于动静脉内瘘术方面国内外报道较少。本研究通过前瞻性随机临床实验观察舒洛地特对慢性肾衰竭合并糖尿病患者动静脉内瘘术后的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院确诊为慢性肾衰竭(内生肌酐清除率小于 15 mL/min)合并糖尿病患者,并拟初次行动静脉内瘘术患者共 72 例,其中,男 39 例,女 33 例,年龄 35~72 岁,平均

(53.38±8.81)岁。排除标准:非首次动静脉内瘘术者、血管条件差者(术前血管超声示术侧血管存在狭窄或炎症,或动脉直径小于 2 mm 或静脉直径小于 2.5 mm)、合并严重心血管并发症、有出血倾向、既往依从性差者。72 例患者中慢性肾衰竭合并糖尿病患者 21 例,糖尿病肾病患者 51 例。合并高血压 5 年以上者 59 例。出现慢性肾衰竭病程为 2~15 年,平均(7.3±3.7)年;糖尿病病程为 0.5~28 年,平均(10.6±6.6)年。按完全随机设计方法将患者分为舒洛地特加双嘧达莫组(A组)和双嘧达莫组(B组),两组年龄、性别、病程、术前血肌酐水平差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 术前准备 常规术前检查,心脏彩超评估心功能,监测血压。一般选择非惯用侧上肢,止血带于上臂阻断,检查头静脉、贵要静脉、肘静脉、尺动脉、桡动脉、肱动脉等充盈和通畅情况。必要时行上肢血管彩超检查。

1.2.2 手术方式 手术部位选择前臂桡侧 66 例,前臂尺侧 6 例。以桡动脉-头静脉端-侧吻合方式由同一位经验丰富的医

师完成动静脉内瘘成形术。

1.2.3 分组及用药方法 手术前按完全随机设计方法分为舒洛地特加双嘧达莫组(A组)和双嘧达莫组(B组)。A组在术后第2天开始予以常规抗血小板药物治疗(口服双嘧达莫每次50 mg,每天3次)基础上给予舒洛地特600 LSU肌肉注射(每天1次),疗程2周,然后序贯口服250 LSU每天2次,疗程4周(商品名:伟素 意大利阿尔法韦士曼药厂 针剂:600 LSU/支 胶囊:250 LSU/粒)。B组给予口服双嘧达莫50 mg(每天3次),共6周。未开始透析患者不使用其他抗凝药物。已开始透析患者使用均使用普通肝素透析。

1.2.4 检测指标 两组患者术前1d及术后1周检查血小板、血浆纤维蛋白原、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)及血液流变学指标(包括全血黏度下的高切变率和低切变率)。已开始血液透析患者抽血检查选择血液透析前1d进行。术后观察动静脉内瘘杂音和震颤情况了解通畅程度及是否有出血征象。术后6周用彩色多普勒超声测定动静脉内瘘血流量,记录两组内瘘成熟后初次使用动静脉内瘘的时间。血流量测定方法:采用彩色多普勒超声诊断仪检测内瘘吻合口静脉侧1 cm处,测量瘘口直径,根据彩色多普勒显示内瘘血流方向,获得内瘘口多普勒血流频谱,得到实践积分流速 V_{mn} ,根据 $AVFB = \pi D^2 / (4 \times 6 \times V_{mn})$,计算内瘘血流量。内瘘通畅标准:术后4~6周动静脉内瘘成熟后,透析时内瘘血流量达250 mL/min,能顺利完成第一次血液透析。

1.3 统计学处理 应用SPSS19.0软件进行统计分析。计数

资料以率描述,组间比较用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用 t 检验,同组治疗前后不同时间比较用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 两组动静脉内瘘术后内瘘通畅情况,见表1。两组患者行动静脉内瘘术后8周内,共10例内瘘血管杂音消失,提示内瘘闭塞,其中,A组2例,B组8例,行血管彩超提示均为血栓形成所致。两组内瘘通畅率比较差异有统计学意义($P = 0.025$)。术后伤口出血情况:A组3例,B组2例,经局部处理后均成功止血。术后出血发生率比较差异无统计学意义($P = 0.072$)。不良反应方面,A组患者用药后出现皮疹及注射部位疼痛者各1例,B组2例患者出现轻微头痛。

表1 两组患者动静脉内瘘术后内瘘通畅率及出血情况[n(%)]

组别	n	通畅	出血
A组	38	36(94.7) ^a	3(7.9) ^b
B组	34	26(76.4)	2(5.9)

^a: $P = 0.025$,^b: $P = 0.737$,与B组比较。

2.2 两组用药前后对PLT、FIB、PT、APTT、TG、TC的影响 A组用药前后FIB、TG、APTT的变化差异有统计学意义,PLT、PT、TC的差异无统计学意义,而B组用药前后上述指标均无明显变化。两组间用药后比较,FIB的差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组用药前后对血小板、凝血象、血脂的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	PLT($\times 10^9 L^{-1}$)	FIB(g/L)	PT(s)	APTT(s)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
A组(n=38)	用药前	161 \pm 56 ^a	4.21 \pm 0.97 ^b	13.75 \pm 4.22 ^a	32.13 \pm 5.48 ^b	4.21 \pm 0.97 ^a	1.97 \pm 0.85 ^b
	用药后	155 \pm 38 ^d	4.11 \pm 0.94 ^e	14.21 \pm 4.01 ^d	33.21 \pm 4.72 ^d	4.11 \pm 0.94 ^d	1.88 \pm 0.80 ^d
B组(n=34)	用药前	162 \pm 47 ^c	4.56 \pm 1.07 ^c	14.03 \pm 4.00 ^c	31.35 \pm 5.96 ^c	4.56 \pm 1.07 ^c	1.88 \pm 0.75 ^c
	用药后	157 \pm 45	4.54 \pm 0.97	14.19 \pm 3.53	31.88 \pm 5.61	4.54 \pm 0.97	1.86 \pm 0.70

^a: $P > 0.05$,^b: $P < 0.05$,A组用药前后比较;^c: $P > 0.05$,B组用药前后比较;^d: $P > 0.05$,^e: $P < 0.05$,A组与B组用药后比较。

2.3 两组用药前后对血液流变学的影响 A组与B组用药前全血黏度低切变率的组间差异有统计学意义,高切变率的组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。A组用药前后全血黏度低切变率及高切变率的差异有统计学意义。B组用药前后其差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表3 两组用药前后对血液流变学的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	全血黏度	
		低切变率(mp. s)	高切变率(mp. s)
A组(n=38)	用药前	3.74 \pm 0.57 ^a	5.66 \pm 0.84 ^a
	用药后	3.64 \pm 0.54 ^d	5.56 \pm 0.71 ^c
B组(n=34)	用药前	3.98 \pm 0.64 ^b	5.72 \pm 0.82 ^b
	用药后	4.02 \pm 0.54	5.66 \pm 0.7

^a: $P < 0.05$,A组用药前后比较;^b: $P > 0.05$,B组用药前后比较;^c: $P > 0.05$,^d: $P < 0.05$,A组与B组用药后比较。

2.4 两组患者动静脉内瘘血流量及初次使用内瘘时间的比较 A组患者内瘘成熟时间较B组缩短,其差异有统计学意义($P < 0.05$)。但两组患者动静脉内瘘血流量的差异无统计学

意义($P > 0.05$),见表4。

表4 两组患者动静脉内瘘血流量及初次使用内瘘时间($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血流量(mL/min)	初次使用内瘘时间(d)
A组	38	416 \pm 56 ^a	40.27 \pm 3.87 ^b
B组	34	382 \pm 68	47.89 \pm 2.98

^a: $P > 0.05$,^b: $P < 0.05$ 。

3 讨论

动静脉内瘘是尿毒症患者维持血液透析的生命线,而血栓形成是动静脉内瘘失败的主要原因。导致内瘘术后血栓形成的原因主要取决于手术过程中血管内膜损伤程度、血管条件好坏以及术后内瘘的保护。糖尿病的基本病理改变是血管内皮细胞损伤,因此,糖尿病患者血管条件较差,比其他尿毒症患者更易形成血栓,此因素通常给尿毒症患者建立血管通路带来困难。术后抗血小板聚集或抗凝治疗也是预防血栓形成的方法之一。部分研究报道术后使用抗血栓药物有一定疗效^[2-3]。传统抗血小板药物双嘧达莫通过抑制血小板源生长因子(platelet-derived growth factor,PDGF)和碱性成纤维生长因子(basic

fibroblast growth factor, bFGF) 介导的血管内皮细胞增殖, 降低血栓形成可能^[4]。其他的抗血小板药物, 如阿司匹林, 易导致尿毒症患者消化道出血。舒洛地特是一种从十二指肠黏膜中提取的糖胺聚糖 (glycosaminoglycans, GAGs), 与普通肝素相比, 舒洛地特半衰期更长, 有纤溶活化功能, 并且可以口服, 无严重的不良反应出现, 患者的耐受性较好^[5-6]。本研究发现舒洛地特能有效提高动静脉内瘘通畅率、缩短初次使用动静脉内瘘的时间, 证实了舒洛地特联合双嘧达莫在慢性肾衰竭合并糖尿病患者动静脉内瘘术后预防血栓形成方面, 其效果优于单用双嘧达莫, 推测其机制可能与舒洛地特具有抗凝、保护血管内皮、降低血液黏度的作用有关。

手术过程中血管内皮损伤是血栓形成的重要原因之一。糖胺聚糖是由血管内皮细胞合成的一种生物活性物质, 在维持正常的血管壁负电荷和血管通透性方面具有重要作用。舒洛地特是外源性的糖胺聚糖, 其化学组成为 80% 快速移动肝素 (fast mobility heparin, FMH) 和 20% 硫酸肝素 (dermatan sulfate, DS)。FMH 能亲和抗凝血酶 III, DS 能亲和肝素辅因子 II 增加组织型纤溶酶原活化剂活性和抑制纤溶酶原激活抑制剂的活性, 从而激活纤溶系统; 通过抑制组织蛋白酶 G 和凝血酶发挥抗血小板聚集的作用。同时, 抑制类肝素酶-1, 修复内皮细胞的负电荷, 减少带负电荷蛋白的通透性^[7], 并通过抑制转化生长因子- β 的过度表达, 抑制高糖所致的内皮细胞的基质纤维化^[8], 发挥保护血管内皮细胞作用。最近研究发现在 SD 大鼠股动静脉内瘘模型中, 舒洛地特能够下调血管生成素 2 (angiopoietin-2, Ang-2) 和酪氨酸激酶-2 (tie-2), 减少细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 磷酸化, 推测其可能通过调控血管生成素/Tie 系统, 抑制静脉内膜增生^[9]。

另一方面, 手术创伤由于保护性生理反应使血液处于高凝状态, 术后高凝、高黏滞状态也是动静脉内瘘术后血栓形成的原因之一。本研究证实, 舒洛地特降低 TG, 同时通过降低全血黏度低切变率改善高黏滞、高凝状态, 从而防止血栓形成。另有研究证实, 舒洛地特降低动静脉内瘘术后桡动脉阻力指数, 较氯吡格雷为优^[10]。其改善高凝状态的机制可能为舒洛地特增加脂蛋白脂酶活性, 降低血液中的三酰甘油、极低密度脂蛋白的水平, 抑制脂类在血管壁上沉积^[6]。

安全性方面, 两组均无严重不良反应及并发症出现, 术后伤口出血的发生率较小, 故两种药物均具有较好的安全性。

综上所述, 本研究提示舒洛地特联合双嘧达莫用于慢性肾衰竭合并糖尿病患者预防动静脉内瘘术后血栓形成的效果优于单用双嘧达莫, 联合用药能够提高动静脉内瘘通畅率, 减少

血栓形成, 促进动静脉内瘘早日成熟, 同时改善高凝、高黏滞状态, 且无明显不良反应, 为动静脉内瘘术后抗血栓治疗提供了一种新的选择。

参考文献:

- [1] Van Den Born J, Berden JHM. Glomerular heparan sulphate in renal filtration and glomerular disease with emphasis on diabetic nephropathy[J]. Diabetic nephropathy, Zwolle; De Weezenlanden series, 1994, 2(9): 83.
- [2] Burger H, Kluchert BA, Kootstra G. Survival of arteriovenous fistulas and Shunts for hemodialysis[J]. Eur J surg, 1995, 161(3): 327-328.
- [3] 李月红, 于仲元, 王玉柱. 自体动静脉内瘘在血液透析中的应用[J]. 临床内科杂志, 2003, 20(8): 408-409.
- [4] Gaddi A, Galetti C, Mumiuti B, et al. A Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease[J]. Int Med Res, 1996, 24(3): 389-406.
- [5] Harenberg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide[J]. Med Res Rev, 1998, 18(1): 1-20.
- [6] Lauver DA, Lucchesi BR. Sulodexide: a renewed interest in the glycosaminoglycan[J]. Cardiovasc Drug Rev, 2006, 24(3/4): 214-226.
- [7] Williams ME. New potential agents in treating diabetic kidney disease: the fourth act[J]. Drugs, 2006, 66(18): 2287-2298.
- [8] Ceol G, Gambaro G, Sauer U, et al. Glycosaminoglycan therapy prevents TGF-beta1 over expression and pathologic changes in renal tissue of long-term diabetic rats[J]. J Am Soc Nephrology, 2000, 11(12): 2324-2331.
- [9] Lei Y, Zhang Z, Wang Y, et al. Sulodexide may alleviate neointimal hyperplasia by inhibiting angiopoietin 2 in an arteriovenous fistula model[J]. Mol Med Rep, 2013, 7(3): 831-835.
- [10] 张帆, 程悦, 王涛. 舒洛地特在糖尿病慢性肾衰竭患者动静脉内瘘术围手术期的应用研究[J]. 临床肾脏病杂志, 2011, 11(6): 261-263.

(收稿日期: 2014-01-04 修回日期: 2014-03-02)

(上接第 1862 页)

Toric implantable collamer lens for moderate to high myopic astigmatism[J]. J Ophthalmology, 2007, 114(1): 54261-54269.

- [11] Leyland M, Zinicola E, Bloom P, et al. Prospective evaluation of a plate haptic toric intraocular lens[J]. Eye, 2001, 15(Pt 2): 202-205.
- [12] Chang JS, Meau AY. Visian collamer phakic intraocular lens in high myopic Asian eyes[J]. J Refract Surg, 2007, 23(1): 17-25.
- [13] Mori T, Yokoyama S, Kojima T, et al. Factors affecting rotation of a posterior chamber collagen copolymer toric

phakic intraocular lens[J]. Refract Surg, 2012, 38(4): 568-573.

- [14] Park SC, Kwun YK, Chung ES, et al. Postoperative astigmatism and axis stability after implantation of the STA-AR Toric Implantable Collamer Lens[J]. Refract Surg, 2009, 25(5): 403-409.
- [15] Hashem AN, Danasoury AM, Anwar HM. Axis alignment and rotational stability after implantation of the toric implantable collamer lens for myopic astigmatism[J]. Refract Surg, 2009, 25(10): 939-943.

(收稿日期: 2013-10-18 修回日期: 2013-12-26)