

本文引用:江 刚,张卫东,彭敏恋.蚓激酶对急性中危肺血栓栓塞患者治疗的临床疗效观察[J].湖南中医药大学学报,2017,37(11):1277-1281.

蚓激酶对急性中危肺血栓栓塞患者治疗的临床疗效观察

江 刚,张卫东,彭敏恋

(湖南省人民医院呼吸内科,湖南 长沙 410005)

〔摘要〕目的 探讨蚓激酶对急性中危肺血栓栓塞患者治疗中的疗效及安全性。方法 选择2010年1月至2015年10月在我院住院治疗的60例急性中危肺血栓栓塞患者进行前瞻性队列研究,患者分为治疗组(蚓激酶联合低分子肝素钠序贯华法林组)30例和对照组(低分子肝素钠序贯华法林组)30例,根据不同时期两组各分为治疗前、治疗后10 d、治疗后20 d和30 d亚组。比较治疗前、治疗后10 d、20 d及30 d临床疗效及安全性。结果 超声心动图结果表明蚓激酶组右心室最大短轴直径、左心室最大短轴直径、右心室最大短轴与左心室最大短轴直径比值、肺动脉收缩压和主肺动脉直径值在治疗后10 d、20 d及30 d与对照组比较差异显著,且两组组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,蚓激酶组NT-proBNP在治疗后10 d、20 d和30 d显著降低,而PaO₂值在治疗后10 d、20 d和30 d明显升高,且对照组和蚓激酶组各亚组组间的NT-proBNP和PaO₂值比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。D-二聚体在对照组和蚓激酶组治疗后10 d明显增高,而在治疗后20 d、30 d显著降低,且两组及组间比较差异均显著,具有统计学意义($P<0.05$)。结论 蚓激酶联合低分子肝素钠序贯华法林治疗急性中危肺血栓栓塞患者临床疗效好且安全,值得临床推广应用。

〔关键词〕 蚓激酶;肺血栓栓塞;队列研究;肝素钠

〔中图分类号〕R452 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.11.026

Effect of Lumbrokinase on Patients with Actue Moderate Risk Pulmonary Thromboembolism

JIANG Gang, ZHANG Weidong, PENG Minlian

(Department of Respiratory Medicine, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan 410005, China)

〔Abstract〕 Objective To explore the curative effective and safety of lumbrokinase in the treatment of actue moderate risk pulmonary thromboembolism. **Methods** The 60 patients with actue moderate risk pulmonary thromboembolism from January 2010 to October 2015 in our hospital were enrolled in the prospective cohort study. 60 patients with actue moderate risk pulmonary thromboembolism were divided into the lumbrokinase group (lumbrokinase in combination with low molecular heparin sodium and sequential warfarin) and control group (low molecular heparin sodium and sequential warfarin), 30 patients in each group. According to different periods, each group was divided into before treatment, after treatment for 10 d, 20 d and 30 d subgroups, and the curative effective and safety were compared. **Results** Compared with control group, maximum short axis diameter, ratio of right and left ventricles, systolic pulmonary artery pressure, and the main pulmonary artery diameter measured by echocardiography of lumbrokinase group were significantly different in after treatment for 10 d, 20 d and 30 d subgroups, and there was a statistical significance between each group ($P<0.05$). NT-proBNP of lumbrokinase group in after treatment for 10 d, 20 d and 30 d subgroups reduced significantly, however, the value of PaO₂ increased significantly ($P<0.05$). D-dimer in the two groups increased obviously after treatment for 10 d, and reduced significantly after

〔收稿日期〕2016-09-28

〔基金项目〕湖南省中医药管理局科研基金(201547)。

〔作者简介〕江 刚,男,主任医师,主要从事肺血管血栓栓塞的研究,E-mail:jianggang68@163.cm。

treatment for 20 d and 30 d, and the differences between the two groups and subgroups were significant, with statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** The therapeutic method of lumbrokinase combined with low molecular heparin sodium and sequential warfarin shows good and safety clinical effect. It is worthy of clinical popularization and application.

[**Keywords**] lumbrokinase; pulmonary thromboembolism; cohort study; heparin sodium

肺血栓栓塞(pulmonary thromboembolism, PTE)是一种高发病率、高死亡率、高致残率疾病。国内外指南对于右室功能障碍或/和心肌损伤的血流动力学稳定的急性中危 PTE,治疗上采取溶栓治疗还是单纯抗凝治疗一直存在争议^[1-4]。蚓激酶是由蚯蚓中提炼出的一种酶复合物,具有降解纤维蛋白原、抑制血小板聚集、激活体内纤溶系统和直接溶栓等作用。本文旨在通过分析蚓激酶在急性中危 PTE 患者治疗前后对心脏形态、主肺动脉、平均肺动脉压和 NT-proBNP、PaO₂ 和 D-二聚体生化指标的影响,探讨其在急性中危 PTE 治疗中的临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取湖南省人民医院 2010 年 1 月至 2015 年 10 月收治的急性中危 PTE 患者 60 例进行前瞻性队列研究,对照组 30 例,男 14 例,女 16 例;年龄 21~82 岁,平均年龄(62.53±11.95)岁;发病时间 2~7 d,平均发病时间(4.00±1.17)d。蚓激酶组 30 例,男 17 例,女 13 例;年龄 23~83 岁,平均年龄(62.77±12.54)岁;发病时间 2~6 d,平均发病时间(3.63±1.03)d,纳入标准:(1)肺动脉 CT 造影或胸部 CT 增强确诊为 PTE;(2)危险分层符合“急性肺栓塞诊治指南”中的急性肺栓塞中危诊断标准,即存在右室负荷过重和/或心肌损伤,但血流动力学无障碍;(3)无抗凝及溶栓禁忌症;(4)患者知情同意。排除标准:(1)危险分层为高危和低危患者;(2)存在抗凝及溶栓禁忌症;(3)对蚓激酶过敏^[1]。

1.2 方法

将所有患者按数字表随机法均分为蚓激酶联合低分子肝素序贯华法林治疗组和安慰剂联合低分子肝素序贯华法林治疗组,根据不同时期两组分为治疗前、治疗后 10 d、20 d 及 30 d 亚组。用法及用量:蚓激酶(北京百奥药业有限公司,批号:H11021129,30 万 v/粒)60 万 U 口服,每天 3 次,依

诺肝素钠注射液(杭州赛诺菲药业有限公司,批号:H20100484,0.4 mg/支)0.4 mg 皮下注射,每天 2 次,华法林(上海信谊药厂有限公司,批号:H31022123,2.5 mg/粒)起始用量为 2.5 mg 口服,每天 1 次,首先与低分子肝素钠重叠 5 d,然后根据国际化标准比值(INR)调整剂量,使 INR 维持在 2.0~3.0 之间。

1.3 超声心动图检查

采用 GE 公司 Vivid 7 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 1.5~4.0 MHz,装有图像存储与传输系统工作站。受检者取左侧卧位,连接 II 导联同步心电图。于心尖四腔观测量 RVd 和 LVd,用彩色多普勒流速曲线检测三尖瓣反流速率,根据简化的柏努利方程,通过三尖瓣收缩期反流血峰值估测肺动脉收缩压(systolic pulmonary artery pressure, SPAP)。

1.4 血清生化标记物的检查

NT-proBNP 浓度由德国罗氏公司生产的 Cobas 6000NT-proBNP 快速定量检测仪检测,正常参考值为<600 ng/L。血气分析由德国西门子公司生成的 Rapidlab 248 血气分析快速检测仪检测。D-二聚体由日本 SYSMEXCA1500 全自动凝血仪检测,正常参考值为<0.5 mg/L。

1.5 观察两组的安全性

检测两组患者的肝功能、肾功能、尿常规、大便隐血及凝血功能。

1.6 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 17.0 建立数据库,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,采用两独立样本的 t 检验,多时间点比较采用重复测量的方差分析;计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 超声心动图不同时期两组右心功能参数对比

蚓激酶治疗组在治疗前、治疗后 10 d、20 d 及 30 d 组右心室最大短轴直径、左心室最大短轴直径、右心室最大短轴与左心室最大短轴直径比值和

肺动脉收缩压各组两两比较,差异均有统计学意义 ($P<0.05$);分别与对照组相同时间比较,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。对照组右心室最大短轴直径、左心室最大短轴直径、右心室最大短轴与左心室最大

短轴直径比值和肺动脉收缩压治疗前与治疗 10 d 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),而与治疗后 20 d、30 天比较差异显著 ($P<0.05$)。

表 1 超声心动图不同时期两组右心功能参数对比

组别	RVd/mm				LVd/mm			
	治疗前	治疗后 10 d	治疗后 20 d	治疗后 30 d	治疗前	治疗后 10 d	治疗后 20 d	治疗后 30 d
对照组	48.12±3.38 ^{ab}	45.76±3.38 ^{ab}	39.72±3.41 ^{bce}	33.17±2.26 ^{bcd}	38.70±2.62 ^{ab}	39.48±2.16 ^{ab}	42.63±2.37 ^{bce}	45.82±1.35 ^{bcd}
蚓激酶组	48.29±3.51 ^{abde}	42.56±3.53 ^{abde}	35.71±3.16 ^{abce}	28.03±3.38 ^{abcd}	38.33±1.77 ^{abde}	42.50±2.25 ^{abde}	44.60±3.09 ^{abce}	48.52±1.72 ^{abcd}
P 值	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组别	RVd/LVd 比值				SPAP/mmHg			
	治疗前	治疗后 10 d	治疗后 20 d	治疗后 30 d	治疗前	治疗后 10 d	治疗后 20 d	治疗后 30 d
对照组	1.25±0.15 ^{ab}	1.18±0.14 ^{ab}	0.94±0.13 ^{bce}	0.73±0.07 ^{bcd}	55.76±9.86 ^{ab}	53.02±9.65 ^{ab}	45.05±8.00 ^{bce}	36.58±5.87 ^{bcd}
蚓激酶组	1.28±0.15 ^{abde}	1.01±0.13 ^{abde}	0.81±0.12 ^{abce}	0.58±0.09 ^{abcd}	56.77±10.19 ^{abde}	47.50±8.53 ^{abde}	39.55±6.62 ^{abce}	31.78±4.63 ^{abcd}
P 值	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:RVd 右心室最大短轴直径;LVd 左心室最大短轴直径;SPAP 肺动脉收缩压。a.与对照组比较, $P<0.05$;b.与治疗前比较, $P<0.05$;c.与治疗 10 d 比较, $P<0.05$;d.与治疗 20 d 比较, $P<0.05$;e.与治疗 30 d 比较, $P<0.05$ 。

2.2 不同时期两组血生化指标参数对比

与对照组比较,蚓激酶组 NT-proBNP 在治疗后 10 d、20 d 和 30 d 显著降低,而 PaO₂ 值在治疗后 10 d、20 d 和 30 d 明显升高,且对照组和蚓激酶组各

组间的 NT-proBNP 和 PO₂ 值比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。D-二聚体在对照组和蚓激酶组治疗后 10 d 明显增高,而在治疗后 20 d、30 d 显著降低,且两组及组间比较差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 2 不同时期肺栓塞组血生化指标参数对比

组别	D-二聚体/mg·L ⁻¹				PaO ₂ /mmHg			
	治疗前	治疗后 10 d	治疗后 20 d	治疗后 30 d	治疗前	治疗后 10 d	治疗后 20 d	治疗后 30 d
对照组	4.90±2.47 ^{abde}	8.75±5.44 ^{abde}	2.46±1.64 ^{bce}	0.77±0.43 ^{bcd}	57.90±4.66 ^{ab}	61.81±4.70 ^{ab}	68.79±4.17 ^{bce}	79.67±4.08 ^{bcd}
蚓激酶组	5.01±2.88 ^{abde}	14.71±14.92 ^{abde}	1.08±0.65 ^{abce}	0.38±0.31 ^{abc}	57.52±4.38 ^{abde}	65.11±4.43 ^{abde}	71.68±4.12 ^{abce}	83.15±4.01 ^{abcd}
P 值	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组别	NT-proBNP/ng/L ⁻¹			
	治疗前	治疗后 10 d	治疗后 20 d	治疗后 30 d
对照组	4 829.80±889.45 ^{ab}	4 444.97±896.78 ^{ab}	2 175.53±637.16 ^{bce}	736.67±127.46 ^{bcd}
蚓激酶组	5 032.30±934.29 ^{abde}	3 325.60±831.73 ^{abde}	1 470.47±509.25 ^{abce}	725.33±173.70 ^{abcd}
P 值	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05

注:a.与对照组比较, $P<0.05$;b.与治疗前比较, $P<0.05$;c.与治疗 10 d 比较, $P<0.05$;d.与治疗 20 d 比较, $P<0.05$;e.与治疗 30 d 比较, $P<0.05$ 。

2.3 并发症

蚓激酶组和对照组肝功能、肾功能、尿常规、大便隐血及凝血功能比较,差异无统计学意义 ($P<0.05$)。

3 讨论

肺血栓栓塞(PTE)是来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所致疾病,以肺循环和呼吸功能障碍为主要临床和病理生理特征。根据 2016

美国胸内科医师协会第 10 版《VTE 疾病的抗血栓治疗:CHEST 指南和专家小组报告》、我国 2010 年《急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识》和 2014 欧洲心脏病学学会《急性 PTE 诊断与管理指南》,这些指南对于右室功能障碍或/和心肌损伤的血流动力学稳定的急性中危 PTE,治疗上采取溶栓治疗还是单纯抗凝治疗一直存在争议^[1-5]。

蚓激酶是由蚯蚓中提炼出的一种酶复合物,其

作用机制表现在与纤维蛋白原有特殊亲和力,可降解纤维蛋白原、抑制血小板聚集、激活体内纤溶系统和直接溶栓等方面。国外文献报道,从安德烈爱胜蚓中提炼出的 Eisenstasin 小肽具有特异性地抑制凝血因子 Xa 因子的活性,比来源于水蛭的 Antistasin 的抑制作用强约 2 倍^[6]。我国多位学者从蚯蚓和赤子爱胜蚓组织中提取出具有同 Eisenstasin 和 Antistasin 相似的抗凝血和纤溶作用的蛋白质^[7-8]。国内许多文献报道蚓激酶在急性心肌梗死、脑梗死、肾病综合征、短暂性脑缺血、肾病及糖尿病等疾病中具有抗凝、溶栓及改善微循环等作用^[9-13]。

超声心动图是评估肺栓塞患者右心功能不全的首选方法。超声心动图通过测量心房及心室的形态、大小、主肺动脉内径、肺动脉压和三尖瓣反流情况等心功能指数评价右心功能不全。许多研究认为右心功能不全是诊断 PTE 的关键因素,超声心动图检查发现至少 25% 的非大面积 PTE 患者存在右心功能不全^[4]。一项 meta 分析表明超声心动图是诊断血压稳定急性肺栓塞右心功能不全的关键因子^[15]。本研究通过测量右室舒张末期内径、左室舒张末期内径和肺动脉收缩压发现,肺栓塞患者右室舒张末期内径在治疗后 20 d 和 30 d 比治疗前及治疗后 10 d 明显降低,左室舒张末期内径、左右心室舒张末期内径比值和肺动脉收缩压则明显升高,蚓激酶组的改变比对照组更显著,与 CTPA 评估结果相一致。说明蚓激酶联合低分子肝素溶栓抗凝治疗具有改善右心功能和降低肺动脉压的作用。

NT-proBNP 前体是一种对容量敏感的神经激素,其升高程度与右室扩张、右室功能障碍和压力负荷相关。Celik 等研究认为 NT-proBNP 可以作为急性 PTE 患者右心功能不全的评估及预后指标^[16]。Lankeit 等研究证明 NT-proBNP 是血压正常急性 PTE 患者良好的预后预测指标,600 pg/L 是最合适的危险分层节点,NT-proBNP 应结合临床评分及影像学来评估右心功能障碍^[17]。PaO₂ 是评估肺的氧合功能指标。有研究表明 PaO₂ 与 PTE 严重性存在线性关系^[18-19]。Ozsu 等研究认为 PaO₂/PCO₂ 比右心室舒张末期内径/左心室舒张末期内径比值和血肌钙蛋白 T 更能

准确地评估急性 PTE 患者预后,是一个非常有效的预测因子^[20]。动态观察 NT-proBNP 和 PaO₂ 两者可作为评估肺栓塞治疗疗效的可行性指标。本研究通过采用 NT-proBNP 600 pg/L 作为参考值,比较 NT-proBNP 在蚓激酶组及治疗组中的变化,发现 NT-proBNP 在蚓激酶组和对照组的 10 d、20 d 及 30 d 均显著降低,PaO₂ 得到显著改善,且蚓激酶组比对照组更明显。说明肺栓塞通过溶栓抗凝治疗后启动自身的纤溶系统,血栓逐渐溶解,血管再通,肺 PaO₂ 改善,肺动脉阻力下降,心室内压力及室壁张力下降,心室肌细胞分泌 NT-proBNP 减少,右心室功能得到改善。D-二聚体是交联纤维蛋白在纤溶系统作用下的可溶性降解产物,是继发性纤溶标志物,当体内有血栓形成及溶解发生时,血浆 D-二聚体升高,其血浆浓度变化可敏感反映机体凝血途径激活和继发性纤维蛋白溶解系统功能亢进。张国平等^[21]研究表明蚓激酶中既存在抗凝成分,对内源性凝血系统具有部分抑制作用,又通过增加组织型纤溶酶原激活物活性激活纤溶系统而引起血栓溶解。本研究发现血浆 D-二聚体在对照组和蚓激酶组治疗后 10 d 明显增高,且蚓激酶组升高更明显,可能是蚓激酶和抗凝治疗进一步加速启动机体继发性纤溶系统,从而使 D-二聚体增高。蚓激酶组血浆 D-二聚体在治疗后 20 d、30 d 比对照组显著降低,说明蚓激酶和抗凝治疗能促进肺栓塞患者栓子溶解,促进纤维蛋白溶解,恢复肺组织血液循环灌注,促进肺栓塞患者疾病康复。以上研究表明,动态观察 NT-proBNP、PaO₂ 和血浆 D-二聚体可作为评估溶栓再灌注疗效的可行性指标,蚓激酶联合低分子肝素溶栓抗凝治疗方案比单用低分子肝素治疗方案更能明显改善肺栓塞。

本研究通过动态观察肺栓塞患者的肝功能、肾功能、尿常规、大便隐血及凝血功能等指标,发现蚓激酶联合低分子肝素治疗方案并发症的发生率不高于单用低分子肝素治疗方案,但其治疗有效性明显高于单用低分子肝素治疗方案。

本研究结果表明,蚓激酶联合低分子肝素序贯华法林治疗急性中危肺栓塞疗效优于单用低分子肝

素序贯华法林,而且具有可靠的安全性,临床应用值得推广。

参考文献:

- [1] Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. *Kardio Pol*, 2014, 72(11): 997-1053.
- [2] Tapson VF. Acute pulmonary embolism[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(10): 1037-1052.
- [3] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report[J]. *Chest*, 2016, 149(2): 315-352.
- [4] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组.《中国急性肺栓塞诊断与治疗指南(2015)》[J].*中华心血管病杂志*,2016,44(3):197-211.
- [5] 汤 辉,王 晶,王长远.溶栓治疗 11 例肺栓塞患者临床疗效分析[J].*湖南中医药大学学报*,2012,32(4):20-21.
- [6] Olié V, Fuhrman C, Chin F, et al. Time trends in pulmonary embolism mortality in France, 2000-2010[J]. *Thromb Res*, 2015, 135(2): 334-338.
- [7] Joo SS, Won TJ, Kim JS, et al. Inhibition of coagulation activation and inflammation by a novel Factor Xa inhibitor synthesized from the earthworm *Eisenia andrei*[J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(2):253-258.
- [8] Li G, Wang KY, Li D, et al. Cloning, expression and characterization of a gene from earthworm *Eisenia fetida* encoding a blood-clot dissolving protein[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e53110.
- [9] 朱长连,王小阳,张国祯,等.蚯蚓提取物的纤溶和抗凝作用[J].*河南医科大学学报*,1993,28(1):15-17.
- [10] Sun H, Ge N, Shao M, Cheng X, et al. Lumbrokinase attenuates diabetic nephropathy through regulating extracellular matrix degradation in Streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 100(1): 85-95.
- [11] Wang YH, Chen KM, Chiu PS, et al. Lumbrokinase attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting TLR4 signaling[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 99: 113-122.
- [12] Cao YJ, Zhang X, Wang WH, et al. Oral fibrinogen-depleting agent lumbrokinase for secondary ischemic stroke prevention: results from a multicenter, randomized, parallel-group and controlled clinical trial [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(21): 4060-4065.
- [13] Han CK, Kuo WW, Shen CY, et al. Dilong prevents the high-KCl cardioplegic solution administration-induced apoptosis in H9c2 cardiomyoblast cells mediated by MEK[J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42(6): 1507-1519.
- [14] Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism[J]. *Chest*, 2004, 125(4): 1539-1545.
- [15] Cho JH, Kutti Sridharan G, Kim SH. Right ventricular dysfunction as an echocardiographic prognostic factor in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14(1):1-9.
- [16] Celik Y, Yardan T, Baydin A, et al. The role of NT-proBNP and Apelin in the assessment of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism[J]. *J Pak Med Assoc*, 2016, 66(3): 306-311.
- [17] Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism[J]. *Eur Respir J*, 2014, 43(6): 1669-1677.
- [18] Bircan A, Karadeniz N, Ozden A, et al. A simple clinical model composed of ECG, shock index, and arterial blood gas analysis for predicting severe pulmonary embolism [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011, 17(2): 188-196.
- [19] Ince O, Altintas N, Findik S, et al. Risk stratification in submassive pulmonary embolism via alveolar-arterial oxygen gradient [J]. *Hippokratia*, 2014, 18(4): 333-339.
- [20] Ozsu S, Abul Y, Yilmaz I, et al. Prognostic significance of PaO₂/PaCO₂ ratio in normotensive patients with pulmonary embolism[J]. *Clin Respir J*, 2012, 6(2): 104-111.
- [21] 张国平,金惠铭,张 明,等.蚓激酶抗凝、纤溶的机制及其与组织型纤溶酶原激活剂的关系[J].*中华老年医学杂志*,1998,17(6): 365-369.

(本文编辑 李 杰)