

# 疏血通注射液对AECOPD患者血浆D-二聚体和抗凝血酶Ⅲ水平的影响

王 进<sup>1\*</sup>, 张志坚<sup>2#</sup>(1.重庆市北部新区第一人民医院, 重庆 401121; 2.重庆市巴南区人民医院重症医学科, 重庆 401320)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)08-0705-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.08.10

**摘要** 目的:观察疏血通注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者血浆D-二聚体(DD)和抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)水平的影响。方法:将52例AECOPD患者按随机数字表法均分为传统治疗组和疏血通治疗组,另选择同期健康体检者30例作为健康对照组。传统治疗组患者给予常规治疗;疏血通治疗组患者在传统治疗组治疗基础上给予疏血通注射液6 ml加入0.9%氯化钠注射液250 ml中静脉滴注, qd。两组患者疗程均为10 d。观察所有患者治疗前、后及健康体检者的血浆DD和AT-Ⅲ以及所有患者第一秒用力呼气容积(FEV1)的变化,并观察不良反应发生情况。结果:治疗前,AECOPD患者血浆DD显著高于健康体检者,AT-Ⅲ显著低于健康体检者,两组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,疏血通治疗组与传统治疗组患者血浆DD均显著低于同组治疗前,且疏血通治疗组显著低于传统治疗组,而AT-Ⅲ、FEV1均显著高于同组治疗前,且疏血通治疗组显著高于传统治疗组,两组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗期间所有患者均未见明显不良反应发生。结论:疏血通注射液用于AECOPD患者,可抑制血栓形成,改善凝血功能异常,且安全性较好。

**关键词** 疏血通注射液;慢性阻塞性肺疾病;急性加重期;D-二聚体;抗凝血酶Ⅲ

## Effects of Shuxuetong Injection on the Levels of Plasma D-dimer and Antithrombin Ⅲ in Patients with AECOPD

WANG Jin<sup>1</sup>, ZHANG Zhi-jian<sup>2</sup>(1.The First People's Hospital of Northern Newly-built District, Chongqing 401121, China; 2.Dept. of Critical Care Medicine, Chongqing Banan District People's Hospital, Chongqing 401320, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To observe the effects of Shuxuetong injection on the levels of plasma D-dimer (DD) and antithrombin Ⅲ (AT-Ⅲ) in blood plasma from the patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **METHODS:** 52 cases of AECOPD were randomly divided into traditional treatment group and Shuxuetong group. Other 30 healthy volunteers were included in control group. Traditional treatment group received routine treatment; Shuxuetong group was given 3 bottles of Shuxuetong injection added into 0.9% Sodium chloride injection 250 ml (qd, ivgtt) on the basis of traditional group. Treatment course of 2 groups lasted for 10 days. The levels of plasma DD, AT-Ⅲ, FEV1 and ADR were observed before and after treatment. **RESULTS:** Before treatment, the level of DD in AECOPD group was significantly higher in control group, while the level of AT-Ⅲ was significantly lower than that in control group; there was statistical significance ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of DD in traditional treatment group and Shuxuetong group were significantly lower than before, and that of Shuxuetong group was lower than that of traditional group significantly; the levels of AT-Ⅲ and FEV1 of 2 groups were higher than before, and those of Shuxuetong group were significantly higher than those of traditional group; there was statistical significance ( $P<0.05$ ). No obvious ADR was found during treatment. **CONCLUSIONS:** Shuxuetong injection can inhibit thrombopoiesis and improve coagulation disorder in patients with AECOPD with sound safety.

**KEYWORDS** Shuxuetong injection; Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbations; D-dimer; Antithrombin Ⅲ

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以慢性进行性和不完全可逆气流受限为特征的疾病,其发病率和致死率均逐年上升。COPD患者在临床上常因细菌感染等因素导致病情突然加重,称为COPD急性加重期(Acute exacerbations chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)。AECOPD严重影响患者的生活质量。有研究发现,COPD患者血液往往处于高凝状

态,而肺动脉内微血栓的形成可能与疾病的加重及进行性损害密切相关<sup>[1-2]</sup>。血浆D-二聚体(D-dimer, DD)常作为临床筛查血栓性疾病的观察指标,可以反映微血管血栓形成或细胞外纤维蛋白重塑的情况,并且DD水平高低与危重病患者的死亡率密切相关<sup>[3]</sup>。抗凝血酶Ⅲ(Antithrombin Ⅲ, AT-Ⅲ)为含丝氨酸的蛋白酶抑制剂,可与凝血酶通过精氨酸-丝氨酸肽链相结合,AT-Ⅲ水平可反映血管内皮损伤情况及凝血功能的变化。疏血通注射液已被广泛应用于血栓相关性疾病的治疗。因此,笔者观察了疏血通注射液对AECOPD患者血浆DD和AT-Ⅲ水平的影响,以为临床治疗提供参考。

\* 主治医师。研究方向:慢性阻塞性肺疾病。E-mail:wangjin9905@sina.com.cn

# 通信作者:主治医师,硕士。研究方向:急性肺损伤。E-mail:zzj19790208@yeah.net

# 1 资料与方法

## 1.1 一般资料

选择2012年1月—2013年1月重庆北部新区第一人民医院收治的AECOPD患者52例。其中,男性32例,女性20例;年龄52~91岁,平均(75.5±9.8)岁。所有患者均符合中华医学会呼吸病学分会2007年《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》诊断标准<sup>[4]</sup>,均为重度患者,其中36例患者合并II型呼吸衰竭。肺功能按2013年版“慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)评估标准”分级均为III~IV级<sup>[5]</sup>。排除标准:(1)合并肝肾疾病、气胸、胸腔积液、肿瘤、左心室衰竭、肺栓塞及其他血栓栓塞性疾病;(2)近期有外伤、手术史;(3)使用激素或影响凝血和纤溶药物。按随机数字表法将所有患者均分为传统治疗组和疏血通治疗组。传统治疗组男性16例,女性10例;年龄52~89岁,平均(74.3±8.7)岁;肺功能分级III级14例,IV级12例;合并II型呼吸衰竭20例,未合并6例。疏血通治疗组男性14例,女性12例;年龄54~91岁,平均(73.5±9.5)岁;肺功能分级III级13例,IV级13例;合并II型呼吸衰竭21例,未合并5例。另选择同期健康体检者30例作为健康对照组,其中男性19例,女性11例;年龄50~87岁,平均(73.2±8.7)岁。两组患者性别、年龄、肺功能分级等一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究通过重庆市北部新区第一人民医院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属及健康体检者均知情同意且签署了知情同意书。

## 1.2 治疗方法

传统治疗组患者给予抗感染、解痉平喘、祛痰、吸氧及营养支持等常规治疗。疏血通治疗组患者在传统治疗组治疗基础上给予疏血通注射液(牡丹江友搏药业有限公司,规格:2 ml/支)6 ml加入0.9%氯化钠注射液250 ml中静脉滴注,qd。两组患者疗程均为10 d。

## 1.3 观察指标

观察所有患者治疗前、后及健康体检者的血浆DD和AT-III及所有患者第一秒用力呼气容积(FEV1)的变化,并观察不良反应情况。入院时、治疗后分别采集两组患者静脉血2 ml,使用Nycocard Reader II糖化血红蛋白检测仪[中兴科仪(北京)贸易有限公司],采用胶体金法测定血浆DD;使用STA COMPACT CT全自动凝血分析仪(法国STAGO公司)测定血浆AT-III;采用Master Screen PET肺功能仪(德国JAEGER公司)测定FEV1。

## 1.4 统计学方法

采用SPSS 15.0统计软件对所得数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验,偏态分布资料以中位数(四分位数间距)表示,采用秩和检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,相关性分析采用Pearson检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 治疗前AECOPD患者与健康体检者血浆DD、AT-III比较

治疗前,AECOPD患者血浆DD显著高于健康体检者,AT-III显著低于健康体检者,两组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

## 2.2 疏血通治疗组与传统治疗组患者治疗前后血浆DD、AT-III比较

治疗前,两组患者血浆DD、AT-III比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者血浆DD均显著低于同组治疗

前,且疏血通治疗组显著低于传统治疗组,而AT-III均显著高于同组治疗前,且疏血通治疗组显著高于传统治疗组,两组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表1 治疗前AECOPD患者与健康体检者血浆DD、AT-III比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of the levels of DD and plasma AT-III between AECOPD group and control group before treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	DD,mg/L	AT-III,%
健康对照组	30	154.38±74.65	98.56±11.85
AECOPD组	52	543.26±187.52*	55.18±13.05*

与健康对照组比较: \* $P<0.05$

vs. healthy control group: \* $P<0.05$

表2 疏血通治疗组与传统治疗组患者治疗前后血浆DD、AT-III比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of the changes of plasma DD and AT-III between Shuxuetong group and traditional group before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	DD,mg/L		AT-III,%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
疏血通治疗组	26	544.17±180.26	295.32±87.27**	56.29±13.59	82.55±9.17**
传统治疗组	26	540.08±176.35	428.45±142.36*	53.04±11.16	69.55±9.17*

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ;与传统治疗组比较: \* $P<0.05$

vs. same group before treatment: \* $P<0.05$ ; vs. traditional treatment group: \* $P<0.05$

## 2.3 疏血通治疗组与传统治疗组患者治疗前后FEV1比较

治疗前,两组患者FEV1比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者FEV1均显著高于同组治疗前,且疏血通治疗组显著高于传统治疗组,两组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

表3 疏血通治疗组与传统治疗组患者治疗前后FEV1比较(% , $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of FEV1 between Shuxuetong group and traditional group before and after treatment(% , $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FEV1	
		治疗前	治疗后
疏血通治疗组	26	36.88±9.52	49.58±12.05**
传统治疗组	26	35.89±10.02	41.06±9.28*

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ;与传统治疗组比较: \* $P<0.05$

vs. same group before treatment: \* $P<0.05$ ; vs. traditional treatment group: \* $P<0.05$

## 2.4 不良反应

治疗期间所有患者均未见明显不良反应发生。

# 3 讨论

研究发现,COPD患者中广泛存在着血栓前状态。因血液高凝状态持续发展而导致肺部微小血栓的形成是COPD患者肺动脉高压的一个重要因素<sup>[1-2]</sup>。细菌感染与COPD患者的凝血-抗凝系统密切相关,这与病原微生物直接损伤机体及其分泌的内毒素和缺氧有关。当病原微生物及内毒素作用于机体后,可导致多种炎性介质和细胞因子的释放,可直接或间接激活凝血系统并干扰抗凝和纤溶系统。炎性介质作用于机体后主要通过抑制蛋白系统、抗凝血酶和组织因子途径抑制激活凝血系统<sup>[6]</sup>。

血浆DD是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下产生的一种异性降解产物,健康人体内含量极低。其含量增加表明机体有纤维蛋白血栓形成和纤溶发生,是体内高凝状态和纤溶亢进的标志之一<sup>[7-8]</sup>。AECOPD患者血浆DD水平普遍较高,且与病情危险程度呈正相关<sup>[9]</sup>。Rizkallah J等<sup>[10]</sup>报道,AECOPD患者肺栓塞发病率高达15%~25%。另外,COPD患者深静脉血栓形成(VTE)发病率达9%~60%,COPD合并VTE患者死亡率明显升高<sup>[11-13]</sup>。

AT-III是人体血浆中最重要的凝血酶抑制物,抗凝作用高达70%~80%。它是一种由肝细胞及血管内皮细胞分泌的丝氨酸蛋白酶抑制剂,能通过抑制凝血酶和凝血因子(如Xa、IXa、XIIa、XIa及胰蛋白酶、纤溶酶、激肽释放酶)的活性发挥强大的抗凝作用,从而防止机体内血栓形成<sup>[14-15]</sup>。AECOPD时由于细菌感染、缺氧等因素使血管内皮受损,局部释放AT-III减少,同时因损伤的内皮细胞激活内、外源性凝血途径,使凝血酶大量生成而消耗大量的AT-III,从而使血浆中AT-III水平显著降低,导致机体内皮细胞抗血栓功能显著减弱,进而引起血栓形成。本研究结果显示,治疗前AECOPD患者血浆DD显著高于健康体检者,而AT-III显著低于健康体检者,说明AECOPD患者体内存在微血栓的形成,同时存在AT-III的消耗。

疏血通注射液以水蛭、地龙为组方,经低温提取、膜分离等现代工艺精制而成,其有效成分为水蛭素样物质、蚓激酶样物质和氨基酸等。现代药理学研究认为,水蛭素是最强的凝血酶特异抑制剂之一,具有类肝素样作用,抗凝作用极强,能阻止凝血因子VIII、V的活化;能使凝血酶与血小板解离,从而降低血小板聚集,改善血液流变性;对已生成的凝血酶也有解离作用。而蚓激酶能直接水解纤维蛋白;能激活纤溶酶原形成纤溶酶,起到间接溶解纤维蛋白作用;能促进组织型纤溶酶原激活物(t-PA)的表达,促进血管内皮细胞分泌t-PA;可抑制血管损伤后局部血液凝固及附壁血栓;可影响肾素-血管紧张素系统(RAS)功能;调节内皮功能等<sup>[16-17]</sup>。本研究结果显示,治疗后疏血通治疗组患者血浆DD显著低于传统治疗组,而AT-III、FEV1显著高于传统治疗组,说明疏血通注射液能抑制血栓形成,从而对AECOPD患者凝血功能异常起到改善作用。治疗期间两组患者均未见明显不良反应发生。

综上所述,疏血通注射液用于AECOPD患者,可抑制血栓形成,改善凝血功能异常,且安全性较好。由于纳入观察的样本较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步验证。

## 参考文献

[1] Park HY, Man SF, Tashkin D, et al. The relation of serum myeloperoxidase to disease progression and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. *PLoS One*, 2013,8(4):e61 315.

[2] Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis[J]. *Chest*, 2009,135(3):786.

[3] Shitrit D, Izbicki G, Shitrit AB, et al. Prognostic value of a new quantitative D-dimer test in critically ill patients 24 and 48 h following admission to the intensive care unit [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2004,15(1):15.

[4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南:2007年修订版[J]. *中华结核和*

呼吸杂志,2007,30(1):8.

[5] Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013,187(4):347.

[6] Levi M, Nieuwdorp M, van der Poll T, et al. Metabolic modulation of inflammation-induced activation of coagulation[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2008,34(1):26.

[7] Shah K, Quaas J, Rolston D, et al. Magnitude of D-dimer matters for diagnosing pulmonary embolus[J]. *Am J Emerg Med*, 2013,31(6):942.

[8] Michiels JJ, Gadisseur A, van der Planken M, et al. Different accuracies of rapid enzyme-linked immunosorbent, turbidimetric, and agglutination D-dimer assays for thrombosis exclusion: impact on diagnostic work-ups of outpatients with suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2006,32(7):678.

[9] Silva DR, Coelho AC, Gazzana MB, et al. D-dimer levels in stable COPD patients: a case-control study[J]. *COPD*, 2012,9(4):426.

[10] Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis[J]. *Chest*, 2009,135(3):786.

[11] Dutt TS, Udawadia ZF. Prevalence of venous thromboembolism in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: an Indian perspective[J]. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2011,53(4):207.

[12] Shetty R, Seddighzadeh A, Piazza G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and deep vein thrombosis: a prevalent combination[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2008,26(1):35.

[13] Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Double trouble for 2, 609 hospitalized medical patients who developed deep vein thrombosis: prophylaxis omitted more often and pulmonary embolism more frequent[J]. *Chest*, 2007,132(2):554.

[14] Schedin-Weiss S, Richard B, Hjelm R, et al. Antiangiogenic forms of antithrombin specifically bind to the anticoagulant heparin sequence[J]. *Biochemistry*, 2008,47(51):13 610.

[15] Schedin-Weiss S, Richard B, Olson ST. Kinetic evidence that allosteric activation of antithrombin by heparin is mediated by two sequential conformational changes[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2010,504(2):169.

[16] 吴英俊,武艳,韩冬梅,等.疏血通注射液对2型糖尿病脑梗死大鼠血浆纤溶酶原激活物和抑制剂含量及其脑组织中mRNA表达的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2010,31(4):238.

[17] 全毅红,秦洁,樊怡,等.疏血通注射液对老年高血压患者肾素-血管紧张素系统及其活性的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011,17(9):242.

(收稿日期:2013-10-29 修回日期:2013-11-29)