

利伐沙班对急性肺栓塞患者氧化应激及细胞因子的影响

闫梅

济宁医学院附属医院呼吸内二科, 山东 济宁

收稿日期: 2021年12月18日; 录用日期: 2022年1月7日; 发布日期: 2022年1月21日

摘要

目的: 探讨利伐沙班对急性肺栓塞患者氧化应激及细胞因子的影响。方法: 选取2020年1月到2021年8月收治的100例肺栓塞患者作为研究对象。随机分为对照组($n = 50$)和观察组($n = 50$)。对照组患者皮下注射低分子肝素钙联合口服华法林治疗, 观察组患者采用皮下注射低分子肝素钙联合口服利伐沙班治疗。比较两组患者治疗4周后临床疗效, C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-10 (IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、丙二醛(MDA)及超氧化物歧化酶(SOD)水平。记录两组患者治疗期间不良反应发生情况。结果: 治疗后观察组总有效率高于对照组。两组肺栓塞患者血清SOD水平治疗后较治疗前均增高, MDA水平均下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。但治疗后, 两组间SOD及MDA水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组肺栓塞患者血清IL-10、CRP、TNF- α 水平较治疗前均下降, 且观察组患者血清IL-10、CRP、TNF- α 水平低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 利伐沙班治疗急性肺栓塞患者疗效确切, 可有效抑制炎症反应, 安全性较好。但利伐沙班和华法林在抗氧化应激方面没有显著差异。

关键词

利伐沙班, 肺栓塞, 细胞因子, 氧化应激

Effect of Rivaroxaban on Oxidative Stress and Cytokine in Patients with Acute Pulmonary Embolism

Mei Yan

The Second Department of Respiratory Diseases, The Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining Shandong

Received: Dec. 18th, 2021; accepted: Jan. 7th, 2022; published: Jan. 21st, 2022

Abstract

Objective: To observe the effect of rivaroxaban on oxidative stress and cytokine in patients with acute pulmonary embolism. **Methods:** A total of 100 patients with acute pulmonary embolism were selected from January 2020 to August 2021, and they were randomly divided into control group and observation group, each of 50 cases. Patients in control group received low molecular-weight heparin combined with warfarin, while patients in observation group received low-molecular-weight heparin combined with rivaroxaban. The total effective rate, C reactive protein (CRP), interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor- α (TNF- α), malondialdehyde (MDA) and oxide dismutase (SOD) in serum levels before and after four weeks of treatment were compared between the two groups. The incidence of adverse reactions was observed during the treatment. **Results:** Clinical effect in observation group was statistically significantly better than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of serum SOD in patients with pulmonary embolism in the two groups increased and the level of MDA decreased compared with that before treatment ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in the levels of SOD and MDA between the two groups after treatment ($P > 0.05$). After treatment, the levels of serum IL-10, CRP and TNF- α in patients with pulmonary embolism in the two groups decreased, and the levels of serum IL-10, CRP and TNF- α in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Rivaroxaban is effective in the treatment of acute pulmonary embolism, which can effectively inhibit inflammatory reaction, and safety is relatively higher. There is no significant difference in antioxidant stress between rivaroxaban and warfarin.

Keywords

Rivaroxaban, Pulmonary Embolism, Cytokine, Oxidative Stress

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺栓塞是呼吸内科常见的急危重症之一，近年来其发病率逐年上升。肺栓塞发病机制较为复杂，多种炎性介质及氧化应激反应等均可能参与该病发生发展过程[1] [2]。血清 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-10 (IL-10)以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是目前较为常见的炎症反应的相关因子，它们与肺栓塞的发展密切相关[3]。超氧化物歧化酶(SOD)及丙二醛(MDA)反映机体清除氧自由基的水平及脂质过氧化的程度，二者与肺栓塞的发展有一定的关系[4]。利伐沙班是 Xa 因子抑制剂，治疗肺栓塞有较好的疗效。本研究观察了急性肺栓塞患者利伐沙班及华法林治疗前后，血清 IL-10、CRP、TNF- α 、SOD 和 MDA 水平的变化，旨在观察利伐沙班对急性肺栓塞患者氧化应激及细胞因子的影响，为临床进一步治疗提供方向。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

本研究采用前瞻性分析，选取济宁医学院附属医院 2020 年 1 月到 2021 年 8 月收治的 100 例肺栓塞患者作为研究对象。均为低危患者，未行溶栓及导管介入治疗。随机分为对照组(n = 50)和观察组(n = 50)。

观察组男 26 例, 女 24 例, 年龄 46~77 岁, 平均(61.24 ± 5.54)岁, 病程 2~6 d, 平均(4.15 ± 1.08) d。对照组男 27 例, 女 23 例, 年龄 47~76 岁, 平均(62.07 ± 6.04)岁, 病程 2~5 d, 平均(3.98 ± 1.05) d。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。病例纳入标准: 1) 符合中华医学会心血管病学分会肺血管病学组关于肺栓塞的诊断标准[5], 均经 CT 肺血管造影确诊; 2) 存在明显胸痛、呼吸困难等临床表现; 3) 入院前没有接受过抗血小板及抗凝治疗; 4) 患者愿意参与本研究, 遵从治疗方案。排除标准: 1) 对本研究采用的药物既往有过敏反应; 2) 患有严重的肝、肾疾病; 3) 凝血功能障碍, 或者有活动性出血; 4) 妊娠期或哺乳期妇女; 5) 患有恶性肿瘤患者。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

2.2. 治疗方法

两组患者入院后均嘱卧床休息, 给予镇静、止痛等对症支持治疗, 完善心电图、血常规、凝血功能、血生化、血气分析等相关辅助检查。所有患者入院后均注射低分子肝素钙 5000 IU, 每 12 h 用 1 次, 连用 2 d。之后对照组患者给予华法林钠片 3 mg, 口服, 每日 1 次, 连用 5 d, 之后根据国际化标准比值调整华法林的用量, 1 周后停用低分子肝素钙, 华法林口服 3~6 个月。观察组患者给予低分子肝素钙治疗 2 d 后加用利伐沙班片 每次 15 mg, 每日 2 次, 1 周后停用低分子肝素钙, 3 周后口服利伐沙班每次 20 mg, 每日 1 次, 共 3~6 个月。

2.3. 判断疗效和观察指标

2.3.1. 判断疗效

治疗 4 周后进行疗效评价: 显效为治疗后患者胸痛、呼吸困难等症状基本消失, 肺动脉造影栓塞基本消失, 血流动力学明显改善; 有效为治疗后症状较入院前明显改善, 肺动脉造影和血液动力学检查显示栓塞明显较入院前改善; 无效为治疗后临床症状改善不明显或临床症状较前加剧, 肺动脉造影和血液动力学显示栓塞改善不明显, 较前恶化。总有效率为显效率与有效率之和。

2.3.2. 观察指标

1) 临床疗效评价: 密切观察两组患者胸痛、呼吸困难、皮肤发绀等症状消退时间, 监测呼吸频率、心率以及动脉血氧分压变化, 肺动脉造影检查。2) 血清炎症因子及氧化应激水平: 两组患者在治疗前和治疗 4 周后早晨 5 时许空腹采血 2 ml, 注入 EDTA 抗凝管, 然后离心分离血浆, 之后 -20℃ 保存备测。采用酶联免疫吸附试验检测血清白介素-10 (IL-10)、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平(试剂盒由南京建成生物工程研究所提供), 以黄嘌呤氧化法测定 SOD 活性, MDA 浓度测定采用硫代巴比妥酸法(试剂盒由武汉博士德生物工程有限公司提供)。3) 不良反应监测: 在治疗过程中密切观察患者是否出现恶心、呕吐、腹痛, 皮肤黏膜、牙龈及消化道出血事件, 过敏反应等。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件, IL-10、CRP、TNF- α 、SOD 及 MDA 水平为计量资料, 用均值 ± 标准差表示, 组内资料比较采用配对 t 检验, 两组间比较采用独立样本 t 检验。有效率及不良反应以例数[n (%)]的形式表示, 为计数资料, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组临床疗效比较

观察组临床总有效率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

Table 1. Comparison of clinical efficacy between the two groups [n (%)]

表 1. 两组临床疗效比较[n (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效	X^2	P
观察组(n = 50)	25 (50.00)	22 (44.00)	3 (6.00)	47 (94.00)	5.32	0.02
对照组(n = 50)	21 (42.00)	18 (36.00)	11 (22.00)	39 (78.00)		

3.2. 两组治疗前后氧化应激及细胞因子指标比较

治疗后, 两组肺栓塞患者血清 SOD 水平较治疗前均增高, MDA 水平均下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。但治疗后, 两组间 SOD 及 MDA 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 两组肺栓塞患者血清 IL-10、CRP、TNF- α 水平均下降, 且观察组患者血清 IL-10、CRP、TNF- α 水平低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

Table 2. Comparison of oxidative stress and cytokines between the two groups before and after treatment ($x \pm s$)

表 2. 两组患者治疗前后氧化应激及细胞因子指标比较($x \pm s$)

组别	SOD (KU/L)		MDA ($\mu\text{mol/L}$)		IL-10($\mu\text{g/L}$)		CRP(mg/L)		TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	10.58 \pm 2.63	11.68 \pm 3.01*	14.68 \pm 4.05	13.65 \pm 3.17*	330.25 \pm 18.65	198.25 \pm 14.68*	26.47 \pm 5.23	12.65 \pm 3.48*	1.75 \pm 0.28	1.05 \pm 0.16*
对照组	11.32 \pm 2.88	12.14 \pm 3.35*	15.32 \pm 4.54	14.22 \pm 3.47*	324.35 \pm 20.47	248.35 \pm 16.47*	27.69 \pm 5.67	19.54 \pm 3.99*	1.80 \pm 0.32	1.35 \pm 0.25*
t	1.34	0.72	0.85	0.86	1.51	16.06	1.12	9.21	0.83	7.15
p	0.09	0.23	0.19	0.19	0.07	<0.01	0.13	<0.01	0.21	<0.01

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

3.3. 两组不良反应比较

对照组 2 例患者出现恶心、呕吐等消化道不良反应, 2 例患者出现皮肤黏膜出血, 1 例患者出现牙龈出血, 均未出现过敏反应。观察组 2 例患者出现恶心、呕吐等消化道不良反应, 2 例患者出现皮肤黏膜出血。两组患者不良反应比较, 差异无统计学意义($X^2 = 0.12, P = 0.73$)。

4. 讨论

急性肺栓塞发病急, 症状重, 严重影响患者生命健康。急性肺栓塞发病时, 出现了栓子阻塞, 致使肺血管床的面积出现减少, 严重者可导致右心功能不全[6]。抗凝血治疗是急性肺血栓治疗的重要手段之一, 华法林是临床上常用的香豆素类抗凝药, 它通过抑制 II、VII、IX 和 X 凝血因子合成, 可以有效减少急性肺血栓的复发。利伐沙班抑制 Xa 因子, 选择性高, 口服治疗 2~4 h 后即可达到有效血药浓度, 具有良好的抗凝效果[7]。研究报道利伐沙班治疗急性肺栓塞, 具有疗效显著且不良反应较少的特点[8] [9]。本研究结果显示观察组临床总有效率高于对照组, 两组患者不良反应比较, 差异不明显。提示利伐沙班对该病具有良好的治疗效果。

肺栓塞后患者出现血管阻塞, 引起血流切力的变化, 导致血小板的激活活化、肺血管内皮细胞受损, 从而大量释放炎症介质[10] [11]。TNF- α 主要由单核巨噬细胞产生, 促进血管内皮细胞释放血管性血友病因子, 引起血管内皮细胞骨架改变, 导致功能受损, 从而促进了血栓的形成, 是血栓性炎症反应的重要

介质之一[12]。CRP 是一种由肝脏合成的细胞膜糖蛋白, 是炎症反应的主要指标之一, 它通过诱导内皮细胞合成炎症介质, 从而启动机体凝血瀑布反应, 导致血栓的形成[13]。IL-10 是一种炎症抑制因子, 它具有强有力的抗炎功能。本研究中, 治疗 4 周后观察组患者以上细胞因子水平明显低于对照组, 提示利伐沙班可更明显的降低患者炎症反应。利伐沙班通过抑制炎症因子, 从而有效减轻患者炎症反应, 减少血小板沉积, 改善血液中纤维溶解性, 从而减少血栓的形成风险。

肺栓塞患者出现肺血管阻塞, 血液循环速度减慢, 细胞缺血缺氧。缺血 - 再灌注可以诱导氧化应激, 氧化应激一方面是机体活性氧产生增多, 另一方面抗氧化防御降低, 两者失衡, 从而导致机体细胞损伤[14][15]。过多的活性氧可引起组织细胞膜磷脂过氧化, 损伤细胞功能。MDA 是由脂质过氧化产生, 通过测量 MDA 水平可以间接反映机体氧自由基的含量, 从而显示出组织细胞受损伤的程度。SOD 是体内主要的灭活超氧阴离子自由基, 它的作用是通过阻断自由基, 从而防止脂质过氧化反应, 起到保护机体细胞的作用。测量 SOD 和 MDA 的水平可以反映清除氧自由基的能力及脂质过氧化的程度。宋园园等[16] 研究表明肺栓塞患者存在氧化应激反应, 依达拉奉联合常规治疗可有效地降低肺栓塞患者 MDA 含量, 明显提高患者临床总有效率, 优于单纯抗凝治疗。本研究中, 治疗后观察组与对照组 SOD 及 MDA 水平比较, 差异不明显, 表明利伐沙班对氧化应激的影响与华法林无明显异常。

5. 总结

综上所述, 口服利伐沙班进行抗凝治疗, 可缓解临床症状, 显著提高临床疗效, 减轻肺栓塞患者炎症反应, 且安全性较好。氧化应激对肺栓塞患者的损害程度及合理治疗, 有待进一步的研究。

参考文献

- [1] 杨志义, 海冰. 肺栓塞复发相关影响因素研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(6): 958-962.
- [2] 李德志, 朱玲. 危险分层对肺栓塞管理策略的指导价值[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(4): 340-344.
- [3] 许坤, 赵弘卿, 冯金萍, 等. 低分子肝素钙和利伐沙班联合阿托伐他汀对急性肺栓塞患者相关指标的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(21): 2940-2943.
- [4] Rezanian, S., Puskarich, M.A., Petrusca, D.N., et al. (2017) Platelet Hyperactivation, Apoptosis and Hypercoagulability in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Thrombosis Research*, **155**, 106-115. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.05.009>
- [5] 荆志成, 胡大一. 急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(1): 74-81.
- [6] 吴克林, 吴天英, 许海. 阿替普酶联合低分子肝素钠治疗次大面积肺栓塞患者疗效及相关指标[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(4): 584-587.
- [7] Wang, L., Jiang, S., Li, C., et al. (2021) Efficacy of Rivaroxaban for the Treatment of Chinese Patients with Acute Pulmonary Embolism: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)*, **100**, e25086. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000025086>
- [8] Lee, J.H., Hyun, D.G., Choi, C.M., et al. (2019) A Retrospective Study on Efficacy and Safety of Rivaroxaban and Dalteparin for Long-Term Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Lung Cancer. *Respiration*, **98**, 203-211. <https://doi.org/10.1159/000499895>
- [9] Imberti, D., Becattini, C., Bernardi, E., et al. (2018) Multidisciplinary Approach to the Management of Patients with Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis: A Consensus on Diagnosis, Traditional Therapy and Therapy with Rivaroxaban. *Internal and Emergency Medicine*, **13**, 1037-1049. <https://doi.org/10.1007/s11739-018-1802-5>
- [10] Huang, Y., Duan, L., He, W., et al. (2020) Efficacy and Safety of Rivaroxaban versus Warfarin for the Treatment of Acute Pulmonary Embolism: A Real-World Study. *Analytical Cellular Pathology (Amsterdam)*, **26**, Article ID: 6813492. <https://doi.org/10.1155/2020/6813492>
- [11] 陈建军, 汪雁博, 范卫泽, 等. B 型钠尿肽、C-反应蛋白和正五聚蛋白 3 在急性肺栓塞肺动脉高压早期诊断中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(17): 4164-4167.
- [12] 赵新春, 张翔. 利伐沙班治疗急性肺血栓栓塞症疗效及对患者血生化指标、右心室功能的影响研究[J]. 陕西医学杂志

- 志, 2020, 49(7): 874-877+880.
- [13] 张尧. 脑心通胶囊联合利伐沙班对急性肺栓塞患者肺功能及 IL-6、CRP、TNF- α 的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4(10): 78-80.
- [14] Smukowska-Gorynia, A., Rzymiski, P., Marcinkowska, J., *et al.* (2019) Prognostic Value of Oxidative Stress Markers in Patients with Pulmonary Arterial or Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **18**, Article ID: 3795320. <https://doi.org/10.1155/2019/3795320>
- [15] Kim, Y.H., Kang, M.K., Lee, E.J., *et al.* (2021) Astragalin Inhibits Cigarette Smoke-Induced Pulmonary Thrombosis and Alveolar Inflammation and Disrupts PAR Activation and Oxidative Stress-Responsive MAPK-Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 3692. <https://doi.org/10.3390/ijms22073692>
- [16] 宋园园, 刘剑波. 依达拉奉对肺栓塞患者血清 HMGB1、MDA 和 LPA 水平的影响[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(22): 3779-3782.