

甲磺酸艾多沙班对急性肺栓塞家兔凝血功能的影响

陈芳

(山东协和学院 山东济南 250109)

摘要:目的:以家兔为实验对象,口服不同剂量的艾多沙班对活化的部分凝血酶活酶时间(APTT)、血浆凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)的变化,探究甲磺酸艾多沙班对急性肺栓塞的治疗效果。方法:取30只家兔制备急性肺栓塞模型,随机分为两组,每组各15只。对照组采用阿替普酶治疗,实验组则用阿替普酶和甲磺酸艾多沙班治疗。暴露股静脉取血,观察服药前后凝血四项的改变,比较两组急性肺栓塞家兔的疗效。结果:两组家兔组用药前PT、APTT、TT指标水平方差分析,显示无显著差异性($P > 0.05$);治疗后与治疗前相比差异有统计学意义($P < 0.05$),且实验组的治疗效果明显高于对照组,存在数据指标之间的统计分析意义。结论:将艾多沙班联合阿替普酶应用在急性肺栓塞家兔中可明显改善凝血功能,提升治疗效果。

关键词:艾多沙班;急性肺栓塞;凝血功能

Effect of Edoxaban Tosilate on coagulation function in rabbits with acute pulmonary embolism

Chen Fang

(Shandong Xiehe University, Shandong Jinan, 250109)

[Abstract] Objective: to study the effects of oral administration of different doses of edoxaban on activated partial thromboplastin time (Aptt), plasma prothrombin time (PT) and thrombin time (TT) in rabbits, to investigate the therapeutic effect of edoxaban tosylate on acute pulmonary embolism. Methods: 30 rabbits were randomly divided into two groups, 15 in each group. The control group was treated with alteplase, while the experimental group was treated with alteplase and edoxaban mesylate. Blood samples were taken from exposed femoral vein to observe the changes of coagulation before and after treatment, and the therapeutic effects of two groups of rabbits with acute pulmonary embolism were compared. Results: there was no significant difference in the levels of PT, APTT, and TT before treatment between the two groups ($P > 0.05$), but there was significant difference in the levels of PT, APTT, and TT after treatment ($p < 0.05$), the therapeutic effect of the experimental group was significantly higher than that of the control group. Conclusion: ADOXABAN combined with alteplase can improve the coagulation function and improve the therapeutic effect in rabbits with acute pulmonary embolism.

[Key words] Edoxaban; Acute pulmonary embolism; Coagulation function

1 引言

急性肺栓塞最常见是由双下肢的深静脉栓子脱落,在很短时间内随血流至肺循环,进而堵塞肺动脉。它是全球心血管病死原因三大之一,发病率高,漏诊及误诊的情况时有发生。

诊断明确后如治疗不及时,死亡率非常高,积极有效的治疗可以明显降低死亡率。

1.1 药物治疗急性肺栓塞的现状

急性肺栓塞根据病情危重程度不同采用治疗措施。中低危患者常采用单纯抗凝治疗;而高危急性肺栓塞患者一般多行急诊治疗,在抗凝治疗的同时,进行溶栓治疗或者联合肺动脉血栓摘除术,且首选治疗方案为溶栓和抗凝同时进行。

1.1.1 溶栓治疗

溶栓治疗是高危肺栓塞患者的一线治疗方案,对于次大面积肺栓塞患者,若无禁忌证可考虑溶栓。溶栓药物治疗的目的是为了尽快使血栓溶解,提高肺通气效率,减少严重肺动脉栓塞病人的病死率。其最佳溶栓窗在48h以内。目前常用的溶栓药物有rt-PA(重组组织型纤溶酶原激活物)、UK(尿激酶)、SK(链激酶)等^[1]。阿替普酶为第二代溶栓药,

在治疗急性肺栓塞时,比第一代溶栓药更安全,不良反应发生率低,出血率和死亡率低于尿激酶,且其治愈率也高于尿激酶。

1.1.2 抗凝治疗

长期应用口服抗凝血药物的是治疗多种心血管疾病的基石之一,一旦怀疑患者发生急性肺栓塞,应立即给予抗凝治疗(有抗凝禁忌症者除外)。抗凝治疗对急性肺栓塞的预后影响显著,早期抗凝治疗可以减少急性肺栓塞的病死率和复发率。华法林、利伐沙班等是目前临床上常用的口服体内抗凝药。华法林从高效灭鼠药一跃成为临床常用的口服抗凝药,并一枝独秀了50余年。但它需频繁检测国际标准化比值(INR),起效缓慢,治疗时间窗窄,与其他物质间存在相互作用。21世纪初,新型口服抗凝药横空出世,其以安全、方便等特点极大地冲击了华法林的地位^[2]。

Yinlu等人利用利伐沙班对家兔血栓的治疗进行了研究^[3],林述钦等学者对利伐沙班联合阿替普酶治疗急性肺栓塞进行了深入探讨^[4]。目前,美国食品和药品管理局及欧洲药品局已批准甲苯磺酸艾多沙班用于VTE(深静脉血栓栓塞)预防和治疗,欧美和中国指南都肯定了艾多沙班在房颤抗凝治疗中的有效性和安全性,推荐其作为优选的抗凝治疗药物,艾多沙班为临床抗凝治疗提供了一个新的强有力的武器。作为利伐

沙班的同类药物, 选择性强的甲苯磺酸艾多沙班在临床上主要用于治疗静脉血栓栓塞症, 而治疗急性肺栓塞研究较少。

1.2 研究目的和意义

该项目旨在研究甲苯磺酸艾多沙班联合阿替普酶在家兔急性肺栓塞中的应用效果。首先建立家兔急性肺栓塞病理模型, 确定 PT (凝血酶原时间)、APTT (活化部分凝血酶时间)、TT (凝血酶时间) 用来观察凝血因子及血中抗凝物质增多与否。以阿替普酶为对照组, 采用阿替普酶联合甲苯磺酸艾多沙班为实验组。用以上评价指标对治疗效果进行评价, 并用统计学方法对数据进行处理, 以期对临床研究和应用提供理论依据。

2 研究内容和方法

2.1 建立家兔急性肺栓塞病理模型

本试验制备家兔急性肺栓塞病理模型的方法是耳缘静脉注射石蜡油, 注入体内后, 经腔静脉进入右心, 再经肺动脉进入肺循环, 形成大量肺微血管栓塞^[5]。

2.2 确定评价指标

PT (凝血酶原时间) 是凝血系统的一个较为敏感的筛选试验, 主要反映外源性凝血是否正常, 以及凝血酶原、因子 V、VII、X 及纤维蛋白原的血浆水平。APTT (活化部分凝血酶时间) 筛选试验与内源凝血系统相关, APTT 缩短意味着内源凝血系统各因子的促凝活性升高。TT (凝血酶时间) 用来观察凝血因子及血中抗凝物质增多与否。故从家兔凝血三项测定结果来评价治疗效果

2.3 实验方法

取 30 只大小、体重无明显差异且没有被用于任何其他实验的家兔, 随机分为两组, 每组各 15 只。禁食 12 小时后制备急性肺栓塞模型, 并用药物进行治疗。对照组采用阿替普酶治疗, 实验组则用阿替普酶和甲苯磺酸艾多沙班治疗。

两组家兔于肺栓塞建模成功后 3h 内静脉注射阿替普酶 (勃林格殷格翰制药有限公司) (5ml/Kg · d), 实验组在此基础上用甲苯磺酸艾多沙班 (Daiichi Sankyo Europe GmbH) 灌胃 (1mg/Kg)。暴露家兔一侧股静脉, 于用药前和灌胃后 2h 取血液标本, 测 PT、APTT、TT 三个指标数值。

3 结果与分析

表 1 各组家兔服药前 PT、APTT、TT 比较

	n	PT (s)	APTT (s)	TT (s)
对照组	15	9.24 ± 0.53	50.81 ± 2.37	17.02 ± 1.17
实验组	15	8.89 ± 0.21	51.26 ± 1.92	16.49 ± 1.12
p 值	-	0.221	0.249	0.278

对两组家兔服药前 PT、APTT 和 TT 指标水平行方差分析, 显示无显著差异性 (P > 0.05)。

表 2 各组家兔服药后 PT、APTT、TT 比较

	n	PT (s)	APTT (s)	TT (s)
对照组	15	10.06 ± 1.13	52.78 ± 2.95	18.13 ± 1.66
实验组	15	18.18 ± 0.45	70.39 ± 1.02	17.89 ± 1.65
p 值	-	0.009	0.022	0.945

对两组家兔服药后各指标水平行方差分析, 其中 PT 和 APTT 指标水平变化明显, 显示有显著差异性 (P < 0.05)。TT 指标水平则差别不大, 方差分析结果显示变化尚无统计学差异 (P = 0.945), 我们认为艾多沙班对 TT 指标水平影响不大。

5 结论

本研究在急性肺栓塞治疗过程中, 采用甲苯磺酸艾多沙班新型口服抗凝药物, 该药是凝血因子 Xa (FXa) 的选择性抑制剂, 其抗凝血作用不需要抗凝血酶 III 的参与, 具有无需监测、受食物影响小等独特优点。阿替普酶是特异性的纤溶酶原激活物, 能选择性的激活血栓中与纤维蛋白结合的纤溶酶原, 使其转化为纤溶酶, 因而几乎不会产生链激酶、尿激酶等药物出血的并发症, 主要用于治疗急性心肌梗死和肺栓塞。二者联合用药, 对急性肺栓塞的治疗有协同作用, 通过动物实验验证效果, 以期对临床研究和应用提供理论依据。

参考文献:

[1] 杨心蕊, 叶开创, 陆信武. 急性肺栓塞诊断和治疗[J]. 中国实用外科杂志. 2020, 40(12):1369-1372.

[2] 朱艺欣, 刘虎军, 左泳泳, 段旺旺. 利伐沙班联合阿替普酶在急性肺栓塞(APTE)急诊治疗中的应用及对患者炎症因子水平的影响[J]. 贵州医药. 2021, 45(08): 1265-1266.

[3] Yin Lu; Qi Yuan; Ge Zhiru; Li Jiajin. Effects of direct oral anticoagulants dabigatran and rivaroxaban on the blood coagulation function in rabbits[J]. Open life sciences, 2022, 17(1):1-9.

[4] 林述钦, 游国平, 陈敏. 阿替普酶联合利伐沙班治疗急性肺栓塞的疗效分析[J]. 中外医疗. 2022, 41(33):132-135.

[5] Wang Yuting, Qiu Li, Yu Delong, Yu Yijun, Hu Liqun, Gu Ye. Effects and related mechanism of alpha-adrenergic receptor inhibitor phentolamine in a rabbit model of acute pulmonary embolism combined with shock[J]. European Journal of Medical Research. 2022, 27(1):238-238.

作者简介:

陈芳 (1981.10-), 女, 汉族, 山东济宁人, 硕士研究生, 副教授, 研究方向: 主要从事高校药理学教学科研工作。

【基金项目】2021 年度山东省医药卫生科技发展计划项目: 甲苯磺酸艾多沙班联合阿替普酶对急性肺栓塞家兔治疗效果研究 (项目编号: 202102040874, 主持人: 陈芳)