

论著·临床研究

血栓通注射液联合氨溴索对 COPD 伴高凝状态患者血清炎症介质、TIMP-1 及 MMP-9 表达和血液流变学的影响

王洪阁

(山东省滨州市中医医院检验科, 山东滨州 256600)

摘要:目的 研究血栓通注射液联合氨溴索对慢性阻塞性肺疾病(COPD)伴高凝状态患者血清炎症介质、金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP-1)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)表达和血液流变学的影响。方法 将该院收治的 128 例 COPD 伴高凝状态患者随机分为治疗组($n=64$)和对照组($n=64$),对照组给予氨溴索治疗,治疗组给予血栓通注射液+氨溴索治疗,两组均治疗 3 个疗程,比较两组治疗前后肺功能、凝血功能、血液流变学、MMP-9、TIMP-1、炎症因子表达及不良反应情况。结果 治疗后,两组一秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)和最大通气量(MVV)均显著提高($P<0.05$),治疗组 FVC 提高幅度显著大于对照组($P<0.05$),两组 FEV1、MVV 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)均显著提高($P<0.05$),纤维蛋白原(FIB)、全血高切黏度、低切黏度、血浆黏度、红细胞压积、MMP-9、TIMP-1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-8(IL-8)均显著下降($P<0.05$),且治疗组凝血功能、血清指标和血液流变学指标变化幅度均大于对照组($P<0.05$)。结论 血栓通注射液联合氨溴索能有效改善 COPD 伴高凝状态患者肺功能和凝血功能,降低炎症介质的表达,改善患者血液动力学平衡,且安全性较高。

关键词:血栓通注射液; 氨溴索; COPD 伴高凝状态

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.18.021

中图法分类号:R446.6;R563

文章编号:1673-4130(2018)18-2280-04

文献标识码:A

Effect of Xueshuantong injection combined with ambroxol on the expression of serum inflammatory mediators, TIMP-1 and MMP-9 and hemorrheology in patients with COPD complicated with hypercoagulability

WANG Hongge

(Department of Clinical Laboratory, Binzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Binzhou, Shandong 256600, China)

Abstract: Objective To study the effect of Xueshuantong injection combined with ambroxol on the expression of serum inflammatory mediators, tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP-1) and matrix metalloproteinase (MMP-9) and hemorrheology in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with hypercoagulability. **Methods** Totally 128 cases of patients with COPD complicated with hypercoagulability in our hospital were randomly divided into the treatment group ($n=64$) and the control group ($n=64$). The control group were treated with ambroxol, and the treatment group were treated with Xueshuantong injection and ambroxol, and the two groups were treated for 3 courses. The lung function, blood coagulation function, hemorrheology, the expression of MMP-9, TIMP-1 and inflammatory factors and adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the forced expiratory volume in one second (FEV1), forced vital capacity (FVC) and maximal voluntary ventilation (MVV) of the two groups were significantly improved ($P<0.05$), and the improvement of FVC in the treatment group was greater than that in the control group ($P<0.05$), and there was no significant difference in the FEV1 and MVV between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) were significantly prolonged ($P<0.05$), while the fibrinogen (FIB), whole blood high shear viscosity, low shear viscosity, plasma viscosity and hematocrit, MMP-9, TIMP-1, tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) were significantly decreased in the two groups ($P<0.05$), and the changing degrees of the coagulation function, serum indexes and hemorrheological indexes in the treatment group were greater than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Xue-

作者简介:王洪阁,男,主管技师,主要从事临床检验技术研究。

本文引用格式:王洪阁. 血栓通注射液联合氨溴索对 COPD 伴高凝状态患者血清炎症介质、TIMP-1 及 MMP-9 表达和血液流变学的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(18): 2280-2282.

shuantong injection combined with ambroxol can effectively improve the lung function and blood coagulation function, inhibit the expression of inflammatory mediators, and improve the hemodynamic balance in patients with COPD complicated with hypercoagulability, with high safety.

Key words: Xueshuantong injection; ambroxol; COPD with hypercoagulability

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是难治性呼吸系统慢性疾病,气道、肺部为其主要发病部位^[1-2]。COPD 患者常伴有血液高凝状态、炎症因子表达紊乱等情况,导致血液黏度增加、血小板聚集和血管内皮细胞受损^[3-4]。患者长期经受生理、心理折磨,病情严重者需卧床修养,无法维持正常生活和工作,生活质量严重下降,如何有效治疗 COPD 是国内外医学界共同攻克的难题^[5]。氨溴索、血栓通在治疗 COPD 中应用广泛,但关于两药联合应用的研究较少^[6]。本研究对本院收治的 COPD 伴高凝状态患者应用血栓通注射液联合氨溴索治疗,旨在为 COPD 伴高凝状态患者的治疗寻求更优的治疗方案,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 12 月至 2016 年 12 月本院收治的 128 例 COPD 伴高凝状态患者为研究对象。纳入标准:(1)符合中华医学会提出的 COPD 诊断标准^[7],并伴有高凝状态者;(2)均为轻、中度 COPD,且不存在其他呼吸道系统的疾病者;(3)不处于急性加重期且近期末使用过类似的药物者;(4)所有患者均通过本院伦理委员会决议,同意参与研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并有心、肝、肾等脏器疾病者;(2)对本研究用药有禁忌证者;(3)治疗中依从性差或中途退出者。采用随机数字表法,将 128 例患者随机分为对照组($n=64$)和治疗组($n=64$)。治疗组男 34 例,女 30 例,年龄 36~70 岁,平均(62.73±3.08)岁,平均病程(8.49±2.39)年;对照组男 36 例,女 28 例,年龄 37~69 岁,平均(63.04±3.11)岁,平均病程(8.25±2.17)年。两组性别($\chi^2=0.13, P<0.05$)、平均年龄($t=0.57, P<0.05$)、平均病程($t=0.59, P<0.05$)比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组给予盐酸氨溴索片(商品名沐舒坦,上海勃林格殷格翰药业有限公司,国药准字 H20030360,30 mg)口服治疗,30 mg/次,每日 3 次;治疗组给予盐酸氨溴索片+血栓通注射液(广西梧州制药(集团)股份有限公司,国药准字 Z45021770,规格 5 mL:175 mg)10 mL+10%葡萄糖注射液 250 mL,每日 1 次静脉滴注进行治疗。7 d 为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程。

1.3 观察指标 肺功能指标:检测两组患者治疗前和治疗 3 个疗程后的肺功能指标,比较前后变化,3 个指标为一秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)和最大通气量(MVV)。凝血指标:观察两组患者治疗前和治疗 3 个疗程后凝血指标的变化情况,分别抽取治疗前和治疗 3 个疗程后患者清晨空腹静

脉血,肝素抗凝备用,测定两组患者活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)及凝血酶原时间(PT)。血液流变学指标:分别抽取患者治疗前和治疗 3 个疗程后的清晨空腹静脉血,肝素抗凝备用,送外院测定两组患者的全血高切、全血低切、血浆黏度、红细胞压积。血清指标:分别抽取患者治疗前和治疗 3 个疗程后的清晨空腹静脉血,静置离心,取上清液存于一20℃冰箱备用,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法,送外院测定血清 MMP-9、TIMP-1、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)的水平。不良反应:观察两组患者治疗过程中的不良反应,如恶心、呕吐、腹胀等症状。

1.4 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验进行分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前和治疗 3 个疗程后肺功能指标比较 治疗后,两组 FEV1、FVC 和 MVV 均显著提高($P<0.05$),治疗组 FVC 提高幅度显著大于对照组($P<0.05$),两组 FEV1、MVV 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	n	时间	FEV1(%)	FVC(L)	MVV(%)
治疗组	64	治疗前	58.49±9.18	1.41±0.25	42.35±5.73
		治疗后	71.16±9.82*	1.94±0.36*△	49.24±5.98*
对照组	64	治疗前	58.27±9.12	1.44±0.26	42.16±5.77
		治疗后	68.35±9.73*	1.68±0.32*	48.58±5.94*

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$

2.2 两组治疗前和治疗 3 个疗程后凝血功能指标比较 治疗后,两组 APTT、PT 均显著提高($P<0.05$),FIB 显著降低($P<0.05$),且治疗组各凝血功能指标变化幅度均大于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后凝血功能指标比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	n	时间	APTT(s)	PT(s)	FIB(g/L)
治疗组	64	治疗前	24.65±4.21	9.55±0.41	4.82±1.39
		治疗后	27.69±4.54*△	10.43±0.44*△	2.57±0.84*△
对照组	64	治疗前	24.53±4.17	9.42±0.39	4.79±1.38
		治疗后	25.82±2.52*	9.85±0.42*	3.64±1.19*

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$

2.3 两组治疗前和治疗 3 个疗程后血液流变学指标

比较 治疗后,两组全血高切黏度、低切黏度、血浆黏度和红细胞压积均显著降低($P<0.05$),且治疗组血液流变学指标降低幅度大于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者血液流变学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	全血高切黏度(mPa. s)	全血低切黏度(mPa. s)	血浆黏度(mPa. s)	红细胞压积(%)
治疗组	64	治疗前	6.14±1.91	13.16±2.23	1.75±0.46	0.59±0.14
		治疗后	4.38±1.44*△	10.73±2.05*△	1.28±0.38*△	0.46±0.09*△
对照组	64	治疗前	6.19±1.93	13.27±2.26	1.72±0.45	0.61±0.15
		治疗后	5.25±1.72*	11.95±2.12*	1.50±0.42*	0.53±0.12*

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$

表 4 两组治疗前后血清指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	MMP-9(ng/mL)	TIMP-1(ng/mL)	TNF-α(ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/mL)
对照组	64	治疗前	236.25±64.35	152.46±50.15	13.24±3.08	65.23±14.25	63.13±15.14
		治疗后	199.25±50.48*	131.27±42.18*	7.08±2.24*	42.92±11.56*	44.63±12.72*
治疗组	64	治疗前	237.18±64.28	153.23±50.34	13.63±3.12	66.17±14.29	64.91±15.27
		治疗后	163.74±48.36*△	110.56±37.52*△	4.77±1.58*△	32.65±9.68*△	31.94±10.34*△

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$

2.5 两组不良反应情况 治疗过程中,两组均无明显不良反应症状。

3 讨 论

COPD 患者早期或仅表现为咳嗽、咳痰,无特异性症状,随着病情发展可引起活动后胸痛、气短、气喘等症状,血液黏度增加,导致其他一系列并发症^[8-9]。COPD 患者常伴有血液高凝状态,缓解临床症状、改善肺功能和减少并发症是该病治疗的主要任务^[10-11]。本研究主要从肺功能、凝血功能、血液流变学、血清 MMP-9、TIMP-1、炎症介质表达及不良反应几个方面来探讨血栓通注射液联合氨溴索治疗 COPD 伴高凝状态患者的临床疗效,发现血栓通联合氨溴索治疗效果显著。

本研究结果显示,经过治疗后两组患者的肺功能状况均显著改善,氨溴索在其中扮演重要角色;氨溴索主要作用于呼吸道和肺部,作用机制为抑制黏液腺的分泌和增加肺表面活性物质的分泌,痰液黏度降低,故更易咳出^[5]。本研究中,治疗后两组患者凝血功能得到显著改善,且治疗组改善更为显著,主要与血栓通具有活血化瘀、舒张血管、改善血液循环的作用有关^[11]。本研究中,治疗组血液流变学的各项指标显著低于治疗前和对照组,主要与血栓通能改善血液的黏稠状态,增加纤溶酶活性,溶解纤维蛋白,溶栓及抗血栓作用有关,可明显减少并发症^[12-13],说明血栓通注射液联合氨溴索能有效调节血液动力学平衡。

TIMP-1 是 MMP-9 的天然抑制因子^[12],TIMP-1、MMP-9 均参与炎症反应,患 COPD 时机体内的 MMP-9 及 TIMP-1 的水平升高^[14],治疗组血清 MMP-9、TIMP-1 明显低于治疗前和对照组,说明血

2.4 两组治疗前和治疗 3 个疗程后血清指标比较 治疗后,两组 MMP-9、TIMP-1、TNF-α、IL-6 和 IL-8 水平均显著降低($P<0.05$),且治疗组降低幅度大于对照组($P<0.05$)。见表 4。

栓通注射液联合氨溴索能有效下调 COPD 伴高凝状态患者 MMP-9、TIMP-1 水平,间接说明其具有保护肺部结构、抑制炎症等作用。TNF-α、IL-6、IL-8 是反映炎症介质表达情况常用的检测指标,TNF-α 能诱发炎症反应,促进肉芽肿的形成和发展;IL-6 和 IL-8 均为促炎因子,促使炎症反应更严重^[15-17]。本研究结果显示,治疗后两组患者炎症介质指标 TNF-α、IL-6、IL-8 均显著降低,且治疗组明显低于治疗前和对照组;再次说明血栓通注射液联合氨溴索能有效降低 COPD 伴高凝状态患者的炎症反应,抑制炎症介质的表达。研究过程中,两组患者均无明显不良反应,说明血栓通注射液联合氨溴索安全有效。

4 结 论

血栓通注射液联合氨溴索能有效改善 COPD 伴高凝状态患者的肺功能、凝血功能及血液动力学平衡,降低血液黏稠度,显著降低炎症介质的表达,且无明显不良反应,安全性较高,值得临床推广使用。

参考文献

[1] 谢骞,杨春,张银莉. 噻托溴铵治疗 COPD 稳定期患者的疗效及其对血清 MMP-9 和 IL-8 的影响[J]. 海南医学, 2016,27(1):35-36.

[2] 李维欣,李晓峰,蒋毋右. 老年慢性阻塞性肺病患者 CAT 评分的临床应用分析[J]. 医学临床研究, 2013,30(5): 897-899.

[3] 贺煜. 慢性阻塞性肺疾病的 CT 及 MRI 影像学的鉴定价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2015,13(9):54-56.

[4] 唐玉婷,俞李羚,陆晓玲,等. 活血化瘀治疗对慢性阻塞性肺疾病伴高凝状态患者血管内皮功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015,33(9):2193-2194. (下转第 2286 页)

泻的预防提供第一手的科学依据。虽然朝阳区对病毒性腹泻的监测一直在常规进行,但是在腹泻病毒监测种类以及监测数据的分析利用方面,仍需进一步研究和探索。

参考文献

- [1] WALKER C, ARYEE M, BOSCHI-PINTO C, et al. Estimating diarrhea mortality among young children in low and middle income countries[J]. PLoS One, 2012, 7(1): 29151.
- [2] DUAN Z, LIU N, YANG S, et al. Hospital-Based Surveillance of Rotavirus Diarrhea in the People Republic of China[J]. J Infect Dis, 2009, 200(suppl 1): S167-173.
- [3] WANG Y, ZHOU D, ZHOU X, et al. Molecular epidemiology of noroviruses in children and adults with acute gastroenteritis in Wuhan, China, 2007–2010[J]. Arch Virol, 2012, 157(12): 2417-2424.
- [4] ZHOU X, WANG Y, GHOSH S, et al. Genomic characterization of G3P[6], G4P[6] and G4P[8] human rotaviruses from Wuhan, China; evidence for interspecies transmission and reassortment events[J]. Infect Genet Evolut, 2015, 33(1): 55-71.
- [5] QIAO N, WANG X, LIU L. Temporal evolutionary dynamics of Norovirus G II: 4 variants in China between 2004 and 2015[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0163166.
- [6] LIU L, JOHNSON H, COUSENS S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000[J]. Lancet, 2012, 379: 2151-2161.
- [7] DAS J, SALAM R, BHUTTA Z. Global burden of childhood diarrhea and interventions[J]. Curr Opin Infect Dis,

2014, 27: 451-458.

- [8] BISHOP R. Discovery of rotavirus: implications for child health[J]. Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(Suppl 3): S81-85.
- [9] LI L, LIU N, HUMPHRIES E, et al. Aetiology of diarrhoeal disease and evaluation of viral-bacterial coinfection in children under 5 years old in China: a matched case-control study[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(4): e9-e16.
- [10] LIU L, QIAN Y, ZHANG Y, et al. Epidemiological aspects of rotavirus and adenovirus in hospitalized children with diarrhea: a 5-year survey in Beijing[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1): 508.
- [11] JIA L, ZHANG Y, LIU L, et al. High prevalence of G II norovirus in hospitalized children with acute diarrhea, in Beijing[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0179839.
- [12] GAO Z, LIU B, HUO D, et al. Increased norovirus activity was associated with a novel norovirus G II: 17 variant in Beijing, China during winter 2014–2015[J]. BMC Infect Dis, 2015, 15: 574.
- [13] 高志勇, 刘白薇, 侯力予, 等. 诺如病毒急性胃肠炎疫情中患者的感染特征分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2017, 31(1): 38-41.
- [14] 陈灵霞, 姬莉莉, 孙建飞. 2013–2015 年北京市怀柔区病毒性腹泻病原及流行病学分析[J]. 实用预防医学, 2016, 23(5): 603-605.
- [15] 陈惠芳, 胡婷婷, 姚月嫻, 等. 广州地区 5 岁以内儿童病毒性腹泻病原及流行病学特点[J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 19(4): 336-339.

(收稿日期: 2018-01-20 修回日期: 2018-04-28)

(上接第 2282 页)

- [5] 陈洋, 李鑫, 王之赫, 等. 罗红霉素联合氨溴索治疗稳定期支气管扩张症 48 例疗效观察[J]. 医学临床研究, 2015, 32(1): 107-109.
- [6] 章旭灿, 王海珍. 血栓通联合常规治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的疗效及纤维蛋白原与 D-二聚体的影响[J]. 中国药师, 2016, 19(7): 1331-1333.
- [7] 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(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.
- [8] 许浦生, 崔志新, 陈伟杰. 凝血和纤溶功能检测对判断慢性阻塞性肺疾病患者病情和并发症的价值[J]. 血栓与止血学, 2015, 21(3): 147-149.
- [9] 李慧丽, 焦凤梅, 田昭涛, 等. 氧驱雾化吸入盐酸氨溴索治疗 COPD 急性加重期患者的临床疗效观察[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2016, 13(3): 133-135.
- [10] 杨涛, 徐丽, 王岸, 等. 厄多司坦对稳定期轻中度慢性阻塞性肺疾病患者气道炎性反应的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(2): 175-178.
- [11] 刘红, 樊茹, 高敏, 等. 连续性康复健康管理对慢性阻塞性肺疾病伴高凝状态患者预后的影响[J]. 血栓与止血学,

2017, 23(2): 336-338.

- [12] 姚献文, 陈赞. 血栓通注射液联合针灸治疗对脑梗死患者脑血流动力学的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(20): 2221-2223.
- [13] 王丹凤, 王兰, 吴晓东. 舒利迭吸入剂联合复方血栓通胶囊对老年稳定期 COPD 患者血栓前状态的影响[J]. 实用老年医学, 2016, 30(8): 651-653.
- [14] 余霓雯, 王玉婷. 噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗对慢性阻塞性肺疾病的疗效及血清 TGF- β 、MMP-9、TIMP-1 水平的影响[J]. 东南国防医药, 2017, 19(2): 183-185.
- [15] 李雪英, 胡苏萍, 陈国忠, 等. 炎症反应与慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压及其血液高凝状态的关系[J]. 山东医药, 2017, 57(1): 71-73.
- [16] 李育娟. 盐酸戊乙奎醚对慢性阻塞性肺疾病患者血清 TNF- α 和 MMP-9 水平影响分析[J]. 解剖学研究, 2017, 39(1): 35-37.
- [17] 李瑜, 杨浩军. 依达拉奉对 COPD 急性加重患者血清性介质、氧化应激及肺功能的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2016, 13(2): 42-45.

(收稿日期: 2018-02-02 修回日期: 2018-04-28)