

尿毒症患者体内毒素大量滞留,加之营养不良,体内代谢性酸中毒、微炎症状态等并发症的影响,患者常表现为免疫功能低下。T细胞由多种不同功能的淋巴细胞组成,在机体中发挥细胞免疫功能,其中CD3+对维持机体正常免疫功能有重要作用,反应机体整体细胞免疫状态;CD4+和CD8+细胞分别具有促进和抑制性免疫功能,两者相互协调、互相制约共同维持机体免疫内环境稳定,CD4+/CD8+比值是机体免疫调节功能状态的重要指标<sup>[8]</sup>。本研究结果显示,两组患者治疗后外周血CD3+、CD4+及CD4+/CD8+值均显著升高,且观察组外周血CD3+、CD4+及CD4+/CD8+值均高于对照组,说明血液透析能够在一定程度上纠正尿毒症患者细胞免疫紊乱,而血液灌流联合血液透析对患者机体免疫功能的改善更为有效。

综上所述,血液灌流联合血液透析能够有效缓解尿毒症患者不良症状,改善患者肾功能及免疫功能,提高患者的生活质量,适合临床推广应用。

**【参考文献】**

[1] Kohara M, Takeda S, Miki T, et al. Development of acute pericarditis associated with new-onset rheumatoid arthritis in a diabetic patient with renal impairment: the elusive nature of uremia [J]. Intern Med, 2016, 55(8): 955-959.

[2] Makhloogh A, Fakheri H, Hojati S, et al. A Comparison between hybrid therapy and standard triple therapy for helicobacter pylori eradication in patients with uremia: a randomized clinical trial [J]. Middle East Dig Dis, 2016, 8(1): 39~43.

[3] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2014.

[4] Jiang X, Ji F, Chen ZW, et al. Comparison of high-flux hemodialysis with hemodialysis filtration in treatment of uraemic pruritus: a randomized controlled trial [J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48(9): 1533~1541.

[5] 王明波,谭永顺,王自良,等.血液透析对尿毒症患者Treg与Th17水平失衡的影响分析[J].重庆医学,2018,47(15):2045~2047.

[6] 刘莉莉,丁国华.血液透析联合血液灌流对维持性血液透析患者的临床治疗与钙磷代谢紊乱的应用效果[J].河北医学,2017,23(8):1375~1378.

[7] 王晓飞,张利平,丁致民,等.两种透析模式对维持性血液透析患者同型半胱氨酸的影响[J].中国实验诊断学,2017,21(6):1001~1004.

[8] 任翊,吴甫民,雷京红,等.高通量血液透析对老年尿毒症患者营养、免疫及炎症状态的影响[J].中华老年多器官疾病杂志,2018,17(9):662~666.

【文章编号】1006-6233(2019)08-1257-05

## 阿司匹林联合地奥司明对大隐静脉曲张术后的疗效及对凝血功能血清 serpine1 KLF2 的影响

史万庆, 陈克礼, 宋庆宏

(天津市静海区医院血管外科, 天津 静海区 301600)

**【摘要】目的:**探讨阿司匹林联合地奥司明对大隐静脉曲张术后的疗效及对凝血功能、血清纤溶酶原激活物抑制剂(serpine1)、Kruppel样转录因子2(KLF2)的影响。**方法:**选择2016年1月至2018年5月我院行的大隐静脉曲张术的95例患者进行研究,通过简单随机数表法分为观察组50例和对照组45例,两组术后均进行常规预防处理,对照组在基础上,给予阿司匹林治疗,观察组在对照组基础上联合地奥司明治疗,均连续用药2周。比较两组凝血功能、血清serpine1、KLF2、腿部症状的变化、下肢深静脉血栓发生率及不良反应。**结果:**观察组在治疗后3d、7d时,部分凝血活酶活化时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)均明显长于对照组(P<0.05);观察组在治疗后3d、7d时血清serpine1均明显低于对照组,KLF2明显高于对照组(P<0.05);治疗后,观察组腿部沉重感、视觉模拟评分法(VAS)评分均明显低于对照组(P<0.05);观察组下肢深静脉血栓发生率明显低于对照组(P<0.05);两组治疗期间不良反应比较差异无统计学意义(P>0.05)。**结论:**阿司匹林联合地奥司明用于大隐静脉曲张术后效果显著,可有效调节血清serpine1、KLF2的表达,改善凝血功能,对下肢深静脉血栓的形成具有预防作用,安全性高,值得临床应用推广。

**【关键词】** 大隐静脉曲张术; 阿司匹林; 地奥司明; 凝血功能; 下肢深静脉血栓

**【文献标识码】** A **【doi】**10.3969/j.issn.1006-6233.2019.08.007

## Curative Efficacy of Aspirin Combined with Diosmin in Treatment of

## Postoperative Varicose Great Saphenous Vein and Influence on Coagulation Function Serum Serpine1 and KLF2 Levels

SHI Wanqing, CHEN Keli, SONG Qinghong

(Tianjin Jinghai District Hospital, Tianjin Jinghai District 301600, China)

**[Abstract] Objective:** To study the curative efficacy of aspirin combined with diosmin in treatment of postoperative varicose great saphenous vein and effects on coagulation function, serum plasminogen activator inhibitor (serpine1) and Kruppel like transcription factor 2 (KLF2) levels. **Methods:** 95 patients of postoperative varicose great saphenous vein who received therapy from January 2016 to May 2018 in our hospital were as their research, and they were divided into the 50 cases of the observation group and 45 cases of the control group by the simple random number table, they were given routine preventive treatment after operation on the basis of, the control group was given aspirin treatment, and the observation group was combined with Diosmin treatment on the basis of the control group, they were given drugs continuously for 2 weeks. The coagulation function, serpine1, KLF2, leg symptoms, incidence of deep vein thrombosis in lower extremities and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The activation time of partial thromboplastin (APTT), prothrombin time (PT) and thrombin time (TT) in the observation group were significantly longer than those in the control group at after treatment 3 and 7 days ( $P < 0.05$ ); the serum serpine1 in the observation group was significantly lower than those in the control group, and KLF2 was significantly higher than those in the control group at after treatment 3 and 7 days ( $P < 0.05$ ); after treatment, the weight and visual analogue scale (VAS) scores in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ); the incidence of deep vein thrombosis in lower extremities in the observation group was significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ); there was no significant difference in adverse reactions between the two groups during treatment ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Aspirin combined with diosmin is well for postoperative varicose great saphenous vein, which can effectively regulate the serum serpine1 and KLF2 levels, improve the coagulation function, prevent the formation of deep vein thrombosis in lower extremities, and has high safety, it's worthy of clinical application and promotion.

**[Key words]** Varicose great saphenous vein; Aspirin; Diosmin; Coagulation function; Deep vein thrombosis in lower extremities

下肢静脉曲张是临床上较为常见的疾病,主要表现为下肢浅静脉瓣膜功能不全,而深静脉无病理改变,多由于先天性静脉瓣膜缺陷、静脉壁软弱、长期重体力劳动及站立工作等所致。大隐静脉曲张术是目前治疗该病的首选方案,效果显著,但术后患肢通常出现疼痛、肿胀等症状,且深静脉血栓发生率较高,不仅影响术后恢复,严重者甚至继发肺栓塞等<sup>[1]</sup>。深静脉血栓的发生和术后凝血功能障碍、纤溶酶活性降低等密切相关,而血清纤溶酶原激活物抑制剂 (serpine1)、Kruppel样转录因子 2 (KLF2) 在此过程中发挥着重要作用<sup>[2]</sup>。阿司匹林作为经典的抗血小板聚集药物,已有较多报道显示,其在治疗及预防下肢静脉血栓中均具有较好的疗效<sup>[3,4]</sup>。地奥司明属增加静脉张力性药物及血管保护剂。近年来报道,其可明显提高低分子肝素钠、华法林等抗凝药物的疗效,联合用药更有助于减少血栓形成,但目前关于其联合阿司匹林用于大隐静脉曲张术后的相关报道仍较少<sup>[5]</sup>。因此,本研究旨在

探讨阿司匹林联合地奥司明对大隐静脉曲张术后的疗效,并分析其对凝血功能、血清 serpine1、KLF2 的机制。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料:** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 5 月我院行的大隐静脉曲张术的 95 例患者进行研究,研究已通过我院伦理委员会批准实施。纳入标准:①术前经检查为单纯大隐静脉曲张,下肢静脉有明显迂曲、扩张症状,部分患者合并下肢酸胀、色素沉着,经超声多普勒检查显示患肢无血栓,深静脉血流正常;②具有大隐静脉曲张术指征,顺利完成手术;③签署本研究知情同意书。排除标准:①已出现下肢静脉血栓;②患肢有深在溃疡;③全身状况差,合并严重脏器功能障碍,或严重基础疾病,不耐受手术治疗;④合并活动性消化性溃疡;⑤合并凝血功能障碍;⑥近 3 个月内服用过抗凝药物;⑦对研究药物具有禁忌症。通过简单随机数表法分为观察组 50 例和对照组 45 例,两组一般资料比较

差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

表1 两组一般资料比较[ $\bar{x}\pm s, n(\%)$ ]

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	单支病变	双支病变
观察组	50	27/23	46.87±8.91	6.45±1.24	46(92.00)	4(8.00)
对照组	45	24/21	47.03±8.43	6.36±1.28	42(9.33)	3(6.67)
$\chi^2/t$		0.004	0.090	0.348	0.062	
P		0.948	0.929	0.729	0.804	

**1.2 方法:**两组术后均进行常规预防处理,包括单利绷带固定患肢,指导患者进行主动、被动训练,例如伸屈运动、足趾运动、早期下床等。对照组给予阿司匹林(规格100mg,厂家:拜耳医药保健有限公司,国药准字J20130078)口服,100mg/次,睡前一次;观察组在对照组基础上,联合地奥司明(规格0.5g,厂家:天津施维雅制药有限公司,国药准字J20100043)口服,1.0g/次,2次/d。均连续用药2周。

**1.3 观察指标**

**1.3.1 凝血功能:**采集治疗前(手术结束后用药前)、治疗后3d、7d时静脉血5mL,其中3mL静脉血使用希森美康全自动凝血分析仪CA1500型和配套试剂盒检测凝血功能指标的变化,检测指标包括部分凝血活酶活化时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)。

**1.3.2 血清 serpine1、KLF2,**将剩余2mL静脉血离心分离血清后(3500r/min,10min),置于-80℃的冷冻箱

内待检测,血清 serpine1、KLF2的检测均使用南京建成生物工程研究所提供的酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒。

**1.3.3 腿部症状:**记录两组治疗前、治疗后患者腿部自觉疼痛感和疼痛症状,腿部沉重感评分:无沉重感为1分,轻度沉重感为2分,中度沉重感且症状呈持续性为3分,重度沉重感且抬高患肢无缓解为4分;疼痛症状根据视觉模拟评分法(VAS)评价,分值0~10分,结果越高则提示疼痛感越强烈。

**1.3.4 记录**两组治疗期间下肢深静脉血栓发生率和不良反应。

**1.4 统计学分析:**以SPSS18.0软件包处理实验,计量资料用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用t检验,治疗前后比较使用重复测量设计资料分析,计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

**2 结果**

表2 两组凝血功能指标比较( $\bar{x}\pm s, s$ )

组别		APTT	PT	TT
观察组	治疗前	23.90±2.84	10.45±1.02	12.39±1.56
	治疗后3d	30.54±3.41 <sup>**</sup>	13.74±1.21 <sup>**</sup>	15.72±1.88 <sup>**</sup>
	治疗后7d	38.46±3.82 <sup>**</sup>	14.88±1.05 <sup>**</sup>	17.05±1.96 <sup>**</sup>
对照组	治疗前	23.04±2.73	10.42±1.07	12.46±1.51
	治疗后3d	27.96±3.11 <sup>*</sup>	11.81±1.14 <sup>*</sup>	14.08±1.72 <sup>*</sup>
	治疗后7d	31.96±3.40 <sup>*</sup>	13.20±1.18 <sup>*</sup>	15.00±0.79 <sup>*</sup>
组间		F=15.871, P=0.000	F=8.912, P=0.000	F=12.904, P=0.000
不同时间点		F=58.042, P=0.000	F=25.683, P=0.000	F=60.405, P=0.000
组间,不同时间点		F=17.141, P=0.000	F=9.051, P=0.000	F=11.191, P=0.000

**2.1 两组凝血功能指标比较:**治疗前,两组凝血功能

比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),两组治疗后3d、7d

时,APTT、PT、TT 均明显长于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 观察组在治疗后 3d、7d 时,APTT、PT、TT 均明显长于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

**2.2 两组血清 serpine1、KLF2 比较:** 两组治疗前血清 serpine1、KLF2 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 两组治疗后 3d、7d 时,血清 serpine1 均明显低于治疗前, KLF2 明显高于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 观察组在治疗后 3d、7d 时血清 serpine1 均比对照组低, KLF2 比对照组高 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 两组血清 serpine1、KLF2 比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别		serpine1	KLF2
观察组	治疗前	418.34±35.06	5.83±0.74
	治疗后 3d	305.62±28.45**	9.45±1.27**
	治疗后 7d	198.59±15.83**	16.34±1.88**
对照组	治疗前	417.85±36.44	5.87±0.71
	治疗后 3d	334.51±30.03*	7.23±1.05*
	治疗后 7d	227.42±19.58*	11.06±1.31*
组间		F = 27.841, P = 0.000	F = 10.491, P = 0.000
不同时间点		F = 70.532, P = 0.000	F = 42.840, P = 0.000
组间, 不同时间点		F = 25.093, P = 0.000	F = 11.467, P = 0.000

**2.3 两组腿部症状比较:** 两组治疗前腿部症状情况比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 两组治疗后腿部症状情况较治疗前均明显改善 ( $P < 0.05$ ), 观察组腿部沉重感评分、VAS 评分均比对照组低 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 4 两组腿部症状比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别		腿部症状	VAS 评分
观察组	治疗前	3.23±0.51	5.86±0.74
	治疗后	1.57±0.29**	2.03±0.27**
对照组	治疗前	3.17±0.56	5.93±0.71
	治疗后	2.22±0.37*	2.93±0.40*
组间		F = 30.741, P = 0.000	F = 18.746, P = 0.000
不同时间点		F = 88.914, P = 0.000	F = 59.829, P = 0.000
组间, 不同时间点		F = 28.791, P = 0.000	F = 15.055, P = 0.000

**2.4 两组下肢深静脉血栓发生率比较:** 观察组下肢深静脉血栓发生率比对照组低 ( $\chi^2 = 4.457, P = 0.035$ ), 见

表 5。

表 5 两组下肢深静脉血栓发生情况比较

组别	例数	发生率 (%)
观察组	1*	2.00
对照组	6	13.33

**2.5 两组不良反应比较:** 治疗期间, 两组均未出现血小板降低、严重出血等严重不良反应, 观察组出现 2 例胃肠道反应, 发生率为 4.00%, 对照组出现 1 例胃肠道反应, 发生率为 2.22%, 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.245, P = 0.621$ )。

### 3 讨论

下肢深静脉血栓是大隐静脉曲张术后的常见并发症, 主要是由于血液滞于深静脉腔内无法正常凝结, 阻塞静脉腔, 导致静脉回流障碍, 再加上手术对血管内皮细胞产生一定破坏作用, 损伤静脉血管, 刺激凝血系统的激活, 令机体处于高凝状态, 出现血小板聚集, 并蔓延致深静脉, 形成深静脉血栓, 患者可出现下肢疼痛、肿胀等症状, 甚至出现静脉血坏疽, 若未得到及时的治疗, 在纤维蛋白溶解酶的作用下, 血栓溶解脱落成为栓子, 可随着血液流入肺动脉, 引发肺栓塞, 对生命造成威胁。因此, 积极有效的预防大隐静脉曲张术后深静脉血栓的形成在提高预后中显得极为重要。

阿司匹林是临床上常用的抗血小板聚集药物, 近年来已广泛用于预防暂时性脑缺血、心肌梗死、心房颤动、人工心脏瓣膜术、关节置换等术后血栓形成中, 且较低分子肝素、华法林等抗凝药物相比, 出血风险低, 安全性较好。地奥司明属微粒化、纯化黄酮制剂, 研究表明, 地奥司明可通过增加淋巴回流、改善毛细血管通透性、使毛细血管壁渗透能力正常、促淋巴管蠕动等机制, 提高静脉张力, 且对白细胞的激活、迁移、粘附具有抑制作用, 有助于减少炎性介质的释放<sup>[6]</sup>。Kuznetsov MR 等<sup>[7]</sup>研究显示, 地奥司明可明显提高下肢深静脉血栓患者静脉功能, 缓解下肢疼痛、肿胀等症状, 且可有效预防下肢深静脉血栓综合征的发生。Zudin AM 等<sup>[8]</sup>将实验在低分子肝素的治疗基础上联合地奥司明后显示, 辅助地奥司明治疗可进一步减少减轻下肢静脉曲张症状, 较单用低分子肝素更具有优势。

血清 serpine1 属纤溶系统成员, 可直接在内源性纤溶酶原激活物 (PA) 中发挥作用, 降低 PA 活性, 达到抑制纤维蛋白降解作用, 可促血栓形成<sup>[9]</sup>; KLF2 是一种和血栓形成具有密切联系的转录因子, 对内皮抗凝基因 eNOS 等具有调控作用, 令其表达升高, 促一氧化氮 (NO) 的释放, 抑制血小板聚集、扩张血管等, 对血

栓形成具有抑制作用<sup>[10,11]</sup>。本研究结果显示,联合地奥司明的患者在治疗后3d、7d时血清 serpine1、KLF2及凝血功能指标的改善程度更明显,通过分析是由于地奥司明可改善毛细血管通透性,促血管再通形成侧支,且可延长去甲肾上腺素对静脉壁的收缩时间,有助于淋巴回流的增加,提高阿司匹林在体内的生物利用度,进一步调节血清 serpine1、KLF2 的表达,改善机体高凝状态。且本研究也显示,联合地奥司明患者治疗后腿部症状、VAS评分的降低程度及下肢深静脉血栓的发生率更低,提示在有效改善大隐静脉曲张术后凝血功能后,有利于缓解机体高凝状态下出现的腿部肿胀、疼痛症状,减少下肢深静脉血栓发生率。此外,本研究中受试者均未出现血小板降低、严重出血等不良反应,也显示出该方案是安全性有效的。

综上所述,阿司匹林联合地奥司明用于大隐静脉曲张术后效果显著,可有效调节血清 serpine1、KLF2 的表达,改善凝血功能,对下肢深静脉血栓的形成具有预防作用,安全性高,值得临床应用推广。

#### 【参考文献】

[1] Hwang JH, Park SW, Chang IS, et al. Endovenous thermal ablation of recurrent varicose veins due to residual great saphenous venous insufficiency after saphenous venous surgery: a comparative study[J]. *Dermatol Surg*, 2018, 44(10): 1287~1294.

[2] Guo T, Song H, Zhao Z, et al. Overexpression of annexin A2 receptor inhibits neovascularization via the promotion of kruppel-like transcription factor 2[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4): 1617~1627.

[3] Bawa H, Weick JW, Dirschl DR, et al. Trends in deep vein thrombosis prophylaxis and deep vein thrombosis rates after total hip and knee arthroplasty[J]. *Am Acad Orthop Surg*,

2018, 26(19): 698~705.

[4] 丁忠仁.抗血小板药:现状、挑战及趋势[J]. *中山大学学报(医学版)*, 2018, 39(4): 481~492.

[5] 何文.地奥司明对围术期骨折患者深静脉血栓形成和凝血功能的影响分析[J]. *海峡药学*, 2016, 28(08): 144~146.

[7] Boisnic S, Branchet MC, Gouhier-Kodas C, et al. Anti-inflammatory and antiradical effects of a 2% diosmin cream in a human skin organ culture as model[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2018, 17(5): 848~854.

[8] Kuznetsov MR, Sapelkin SV, Boldin BV, et al. Recanalization of lower-limb deep veins as an index of efficacy of treatment for acute venous thrombosis[J]. *Angiol Sosud Khir*, 2016, 22(3): 82~88.

[9] Zudin AM, Zazorina MA, Vikhert TA, et al. Ultrasound assessment of alterations in venous haemodynamics in patients with post-thrombotic disease permanently taking phlebotonics[J]. *Angiol Sosud Khir*, 2014, 20(2): 52~57.

[9] Szojsek K, Janus P, Zajc G, et al. RRAD, IL4I1, CDKN1A, and SERPINE1 genes are potentially co-regulated by NF- $\kappa$ B and p53 transcription factors in cells exposed to high doses of ionizing radiation[J]. *BMC Genomics*, 2018, 19(1): 813.

[10] Wang ZL, Wang YD, Wang K, et al. KLF2 participates in the development of ulcerative colitis through inhibiting inflammation via regulating cytokines [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(15): 4941~4948.

[11] Li J, Dai AG, Huang CY, et al. Effect of Kruppel like zinc finger transcription factor 2 on  $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase in bronchial epithelial cells of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chinese Medical Journal*, 2017, 97(2): 112~118.

【文章编号】1006-6233(2019)08-1261-05

## 急性呼吸窘迫综合征患者血清 HSP70 和硫化氢水平变化与预后的关系

施渝彬, 高新海, 沈扬帆, 黄马玉

(上海交通大学医学院附属同仁医院急诊科, 上海 200336)

**【摘要】目的:**检测急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者血清热休克蛋白 70(HSP70)与硫化氢(H<sub>2</sub>S)水平,并分析其与该疾病预后的关系。**方法:**选取2015年5月至2018年5月本院收治的ARDS患者90例,根据是否死亡,将患者分为死亡组(49例)和存活组(41例)。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测受试者血清HSP70、H<sub>2</sub>S水平,利用APACHE-II对所有研究对象进行评分,利用血气分析仪检测患者吸入氧浓度(FiO<sub>2</sub>)与动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>),计算氧合指数。**结果:**死亡组患者APACHE-II评分显著高于存活组(P<0.05),死亡组患者氧合指数显著低于存活组(P<0.05),死亡组患者中肺外源

【基金项目】上海市科学技术委员会科研计划项目,(编号:15401150171)

【通讯作者】黄马玉