



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.010

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.010

• 论著 •

# 吲哚布芬对维持性血液透析患者自体动静脉内瘘血栓形成的疗效分析

杨瑶 于燕 李骏峰 沈建明

**[摘要]** **目的** 探讨吲哚布芬对维持性血液透析(MHD)患者自体动静脉内瘘(AVF)血栓形成的疗效及安全性分析。**方法** 回顾性纳入科新建或重建 AVF 的 MHD 患者 73 例,根据用药情况将其分为阿司匹林组(39 例)和吲哚布芬组(34 例)。在常规 MHD 治疗基础上,阿司匹林组给予阿司匹林肠溶片 100 mg 每日 1 次口服,吲哚布芬组给予吲哚布芬片 100 mg 每日 1 次口服。收集两组患者的一般临床资料、实验室检查结果、AVF 生存时间及不良反应情况并比较。采用 *log-rank* 检验对两组患者的远期生存率进行统计分析。**结果** 两组患者性别、年龄、吸烟史、建立 AVF 前透析龄、原发疾病、Hb、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、白蛋白(Alb)、尿酸、PLT 计数、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。吲哚布芬组患者 AVF 中位生存时间高于阿司匹林组,*log-rank* 检验结果显示,吲哚布芬组 AVF 远期生存率高于阿司匹林组( $P=0.018$ )。吲哚布芬组患者 AVF 功能障碍出现例次低于阿司匹林组( $P=0.043$ )。吲哚布芬组患者由血栓形成导致 AVF 功能障碍例次低于阿司匹林组( $P=0.028$ )。两组患者出现不良反应例次比较差异无统计学意义( $P=0.300$ )。**结论** 吲哚布芬可有效预防 MHD 患者 AVF 血栓形成,延长 AVF 寿命,且不良反应与阿司匹林比较无差别,安全性较好。

**[关键词]** 吲哚布芬; 自体动静脉内瘘; 维持性血液透析; 血栓形成

**[中图分类号]** R459.5

**[文献标识码]** A

**Effect of indobufen on thrombosis of autogenous arteriovenous fistula in patients with maintenance hemodialysis** Yang Yao, Yu Yan, Li Junfeng, Shen Jianming. Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the efficacy and safety of indobufen in the treatment of autogenous arteriovenous fistula (AVF) thrombosis in patients with maintenance hemodialysis (MHD). **Methods** Seventy-three MHD patients with newly constructed or reconstructed AVF were retrospectively enrolled. According to medication status, 73 patients were divided into aspirin group (39 cases) and indobufen group (34 cases). On the basis of conventional MHD treatment, aspirin group was given aspirin enteric-coated tablet 100 mg orally once a day, and indobufen group was given indobufen tablet 100 mg orally once a day. General clinical data, laboratory examination results, AVF survival time and adverse reactions of the two groups were collected and compared. *Log-rank* test was used to analyze the long-term survival rate of patients in the two groups. **Results** There were no statistically significant differences in gender, age, smoking history, age of dialysis before establishment of AVF, primary disease, Hb, serum creatinine (Scr), urea nitrogen (BUN), albumin (Alb), uric acid, PLT count, prothrombin time (PT), activated partial clotting enzyme live time (APTT), fibrinogen (Fib), D-dimers between the two groups ( $P>0.05$ ). Patients in the indobufen group had longer AVF median survival time than that in the aspirin group. *Log-rank* test showed that the long-term survival rate of AVF was higher in the indobufen group than in the aspirin group ( $P=0.018$ ). The incidence of AVF dysfunction was lower in the indobufen group than that in the aspirin group ( $P=0.043$ ). The number of AVF dysfunction caused by thrombosis in indobufen group was lower than that in aspirin group ( $P=0.028$ ). There was no significant difference in the number of adverse reactions between two groups ( $P=0.300$ ). **Conclusion** Indobufen can effectively prevent AVF thrombosis in MHD patients, prolong the life of AVF, compare with aspirin, there were no difference in adverse reactions and the safety was better.

**[Key words]** Indobufen; Autogenous Arteriovenous Fistula; Maintenance Hemodialysis; Thrombosis

作者单位:121001 辽宁锦州,锦州医科大学(杨瑶、于燕);湖北医药学院附属人民医院内科(杨瑶、于燕、李骏峰、沈建明)

通讯作者:沈建明, E-mail:shmushjm@hotmail.com

慢性肾脏病(CKD)的全球患病率约为 13.4%,需要肾脏替代治疗的终末期肾病(ESRD)患者约为 490.2 万~708.3 万<sup>[1]</sup>。维持性血液透析(MHD)是 ESRD 患者赖以生存的“生命线”,自体动静脉内瘘(AVF)是首选的血管通道<sup>[2]</sup>。血栓形成是 AVF 功能障碍的常见原因之一,也是 MHD 患者住院次数增加、医疗费用增多的重要原因之一,严重影响患者的生活质量及预后。对于高危人群,可予以抗血小板聚集药物以减少血栓形成<sup>[3]</sup>。吲哚布芬是一种新型抗血小板聚集药物,有研究表明其对心脑血管血栓形成性疾病有拮抗血小板聚集作用,已在临床应用于预防 AVF 血栓形成<sup>[4]</sup>。本文通过探讨吲哚布芬对 MHD 患者 AVF 血栓形成的预防作用,以期为延长尿毒症透析患者 AVF 使用寿命提供方法参考。

### 对象与方法

1. 对象:回顾性纳入 2018 年 1 月~2021 年 5 月于湖北医药学院附属人民医院肾病内科新建或重建 AVF 的 MHD 患者 73 例,其中男 48 例、女 25 例,年龄 23~78 岁,中位年龄 53.0(40.8,65.2)岁。纳入标准:(1)符合 ESRD 诊断标准且需要 MHD 治疗维持生命;(2)年龄>18 岁;(3)术后规律服用抗血小板聚集药物吲哚布芬或阿司匹林。排除标准:(1)对阿司匹林或吲哚布芬过敏;(2)有抗血小板治疗禁忌证,包括有出血倾向或凝血功能障碍、PLT 计数 $<100 \times 10^9/L$ 、近 3 个月内有活动性出血病史;(3)规律服用抗血小板聚集药物时间<3 个月;(4)恶性肿瘤导致最终死亡。根据用药情况将 73 例患者分为阿司匹林组(39 例)和吲哚布芬组(34 例)。阿司匹林组男 27 例、女 12 例,年龄 23~78 岁,中位年龄 55.7(45.5,65.9)岁,建立 AVF 前透析龄 0~138.1 周,中位透析龄 3.0(0.9,20.5)周;原发疾病包括慢性肾小球肾炎(15 例)、糖尿病肾病(13 例)、高血压肾病(6 例)、狼疮性肾炎(1 例)及其他 4 例。吲哚布芬组男 21 例、女 13 例,年龄 20~69 岁,中位年龄 50.5(39.5,63.3)岁,建立 AVF 前透析龄 0~206.7 周,中位透析龄 5.6(1.0,38.3)周;原发疾病包括慢性肾小球肾炎(12 例)、糖尿病肾病(12 例)、高血压肾病(7 例)、狼疮性肾炎(1 例)及其他(2 例)。

### 2. 方法

(1)一般临床资料及实验室检查结果收集:收集患者的一般临床资料,包括性别、年龄、建立 AVF 前透析龄、原发疾病情况、吸烟史、建立 AVF 前透析龄、总透析日、AVF 功能障碍情况(包括 AVF 血栓形成),实验室结果[肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、白蛋白(Alb)、尿酸、PLT 计数],凝血功能[活化部分凝血活

酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、D-二聚体、纤维蛋白原(Fib)]。AVF 血栓形成包括对引起 AVF 闭塞的血栓形成及术后超声检查发现的对通路功能没有影响的附壁血栓。

(2)治疗方法:所有患者均给予规律连续性血液透析治疗(每周 3 次,每次约 4 小时)及同时根据病情予以降压、降糖、纠正贫血及矿物质骨代谢异常等对症治疗。阿司匹林组患者给予阿司匹林肠溶片 100 mg 每日 1 次口服;吲哚布芬组患者给予吲哚布芬片 100 mg 每日 1 次口服。

(3)AVF 生存时间:从患者入组至 AVF 失功或患者死亡的时间为 AVF 生存时间。AVF 失功定义为各种原因导致引起动静脉内瘘狭窄或闭塞,血流量下降或消失,导致透析不充分或不能透析。判断方式:内瘘充盈不良;血管上方不能触及震颤;血流杂音微弱或者消失;流量 $<500 \text{ ml/min}$ <sup>[5]</sup>。

(4)不良反应情况:统计治疗期间两组患者出现不良反应情况,包括出血(消化道出血、颅内出血等)、胃肠道症状(恶心、腹痛等)、皮疹、肝功能异常等。

3. 统计学处理:应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或确切概率法检验。采用 *log-rank* 检验对两组患者的远期生存率进行统计分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 两组患者一般资料及实验室检查结果比较:两组患者性别、年龄、吸烟史、建立 AVF 前透析龄、原发疾病、Hb、SCr、BUN、Alb、尿酸、PLT 计数、PT、APTT、Fib、D-二聚体比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

2. 两组患者 AVF 生存时间比较:吲哚布芬组 AVF 中位生存时间高于阿司匹林组(122.7 周比 101.0 周)。Log-rank 检验结果显示吲哚布芬组 AVF 远期生存率高于阿司匹林组,差异有统计学意义( $Z = 5.579, P = 0.018$ )。两组患者 AVF 生存曲线见图 1。

3. AVF 功能障碍情况比较:阿司匹林组总透析日为 27 010 日,吲哚布芬组总透析日为 26 543 日。吲哚布芬组 AVF 功能障碍出现例次(13 例次,0.49/1 000 透析日)低于阿司匹林组(26 例次,0.96/1 000 透析日),两组比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.113, P = 0.043$ )。吲哚布芬组由血栓形成导致 AVF 功能障碍例次(5 例次,0.19/1 000 透析日)低于阿司匹林组(15 例次、

表 1 两组患者一般资料及实验室检查结果比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	吸烟史 [例, (%) ]	原发疾病[例, (%) ]				
					慢性肾小球肾炎	糖尿病肾病	高血压肾病	狼疮性肾炎	其他
阿司匹林组	39	27/12	55.7(45.5,65.9)	14(36.0)	15(39)	13(33)	6(15)	1(3)	4(10)
吲哚布芬组	34	21/13	50.5(39.5,63.3)	7(20.1)	12(35)	12(35)	7(21)	1(3)	2(6)
P 值		0.450	0.098	0.149			0.886		

组别	例数	建立 AVF 前 透析龄(周)	Hb (g/L)	SCr ( $\mu$ mol/L)	BUN (mmol/L)	Alb (g/L)	尿酸 ( $\mu$ mol/L)
阿司匹林组	39	3.0(0.9,20.5)	94.0(84.5,105.0)	585.60(459.05,700.10)	18.78(13.78,24.77)	35.22(30.12,40.32)	366.20(308.20,492.85)
吲哚布芬组	34	5.6(1.0,38.3)	98.0(81.0,112.0)	667.22(440.12,894.32)	18.75(14.34,25.64)	36.81(31.82,41.80)	397.33(296.51,498.15)
P 值		0.403	0.812	0.288	0.673	0.166	0.577

组别	例数	PLT 计数( $\times 10^9/L$ )	PT(s)	APTT(s)	Fib(g/L)	D-二聚体(mg/L)
阿司匹林组	39	206.8(139.4,274.2)	11.6(11.0,12.5)	29.9(28.7,32.5)	3.96(2.89,5.03)	1.42(0.69,2.28)
吲哚布芬组	34	185.0(110.0,231.0)	11.6(11.0,12.7)	31.1(27.0,35.2)	4.22(2.97,5.47)	1.24(0.88,1.56)
P 值		0.163	0.804	0.528	0.315	0.519

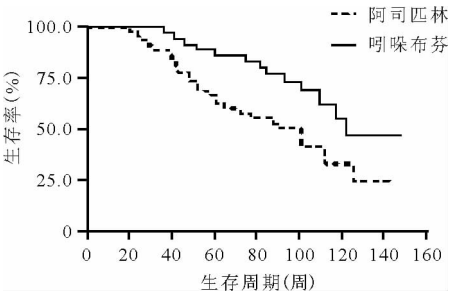


图 1 两组患者 AVF 的生存分析

0.56/1 000 透析日),差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.829$ ,  $P = 0.028$ )。

4. 安全性比较:吲哚布芬组患者出现不良反应 2 例次(0.08/1 000 透析日),阿司匹林组出现不良反应 6 例次(0.22/1 000 透析日),两组比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.074$   $P = 0.300$ )。其中吲哚布芬组出现消化道出血 1 例次(0.04/1 000 透析日),阿司匹林组出现消化道出血 3 例次(0.11/1 000 透析日),两组比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.223$   $P = 0.629$ )。

讨 论

CKD 已逐渐成为一个严重的公共卫生问题,获得良好的血管通路对于实现有效的透析治疗、将患者的生活质量保持在最大水平及防止不必要的时间损失和成本增加至关重要。血管通路功能障碍是血液透析患者死亡和住院的重要原因。相关研究结果表明,动静脉内瘘 1 年通畅率为 60%,2 年通畅率降低至 51%,而 AVF 并发狭窄伴血栓形成是血液透析通路中导致血管通畅率降低的主要原因<sup>[6]</sup>,6 个月和 1 年 AVF 原发性血栓形成的累积发病率分别为 0.7% 和 1.4%。AVF 血栓形成可在术后立即发生,也可在术后数天或数周内出现。AVF 中血栓形成的原因可能包括手术损伤及反复局部穿刺、血管通路狭窄、继发性高凝状

态、血流动力学改变等<sup>[7-10]</sup>。如何预防及减少血栓形成是广大肾内科医师亟需解决的问题。

有临床报道显示,抗血小板药物可提高血管通路的通畅率<sup>[11-13]</sup>。Palmer 等<sup>[14]</sup>通过 Meta 分析总结了 6 项试验(188 个事件,1 242 例参与者),发现抗血小板聚集治疗将血管通路失败(血栓形成或通畅丧失)发生率减少了一半,其中抗血小板聚集药物如阿司匹林、双密达莫、氯吡格雷等也有相关报道显示可有效减少 AVF 血栓形成发生率<sup>[15]</sup>。Locham 等<sup>[16]</sup>对 MHD 患者的研究发现,使用阿司匹林抗血小板聚集治疗患者的血管通路通畅率明显高于无抗血小板聚集治疗患者(47% 比 41%),但不能预防动静脉移植术(AVG)血栓形成。吲哚布芬是一种新型多靶点的抗血栓药物,可抑制环氧化酶-1,使血栓素 B<sub>2</sub> 生成减少;还能抑制二磷酸腺苷(ADP)、肾上腺素、血小板激活因子(PAF)、胶原和花生四烯酸诱导的血小板聚集;除了抗血小板聚集,吲哚布芬还具有抗凝作用<sup>[17-18]</sup>。吲哚布芬在心脑血管疾病方面的作用已得到证实<sup>[19]</sup>。本研究回顾性分析共收集了 73 例新建或重建 AVF 的 MHD 患者,发现吲哚布芬组患者 AVF 中位生存时间较阿司匹林组长,说明吲哚布芬能够延长 MHD 患者 AVF 寿命。谢娟等<sup>[4]</sup>对新建立的 AVF 术后患者予以吲哚布芬治疗 12 周后发现,吲哚布芬对其血栓形成有一定的预防作用。而本研究结果发现,吲哚布芬可减少 AVF 功能障碍的发生率,这与之前的临床研究报道的抗血小板聚集治疗可减少血管通路功能障碍相似<sup>[15]</sup>,并且发现吲哚布芬可减少血栓形成导致的 AVF 功能障碍( $P = 0.028$ ),由此推测吲哚布芬可有效预防血栓形成。吲哚布芬可通过外源性和内源性凝血途径促进凝血酶生成,同时抑制纤维蛋白原向纤维蛋白的转化而发挥抗凝作用。既往关于阿司匹林安全性方面的研究发现,小剂量阿司匹林总体不良反应发生率低<sup>[20]</sup>。谢娟

等<sup>[4]</sup>对 AVF 建立术后患者应用呋喃布芬治疗 12 周,其不良反应发生率低于阿司匹林组(3% 比 14%),表明呋喃布芬安全性较好。而本研究结果发现呋喃布芬组不良反应发生率与阿司匹林组比较差异无统计学意义,与上述研究结果不同,但呋喃布芬组不良反应发生例次少于阿司匹林组,推测呋喃布芬对预防血栓形成可能具有较好的安全性。因本研究为回顾性分析,既往患者资料缺失,不能评估呋喃布芬是否影响凝血功能,还需多中心、大样本随机对照试验进一步证实。

综上所述,呋喃布芬可有效预防 MHD 患者 AVF 血栓形成,延长 AVF 寿命,且不良反应与阿司匹林比较无差别,安全性较好。

参 考 文 献

[1] Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165: 3-15.  
[2] 何东玲, 杨铁城, 陈圳炜. 血液透析患者自体动静脉内瘘狭窄行经皮腔内血管成形术与手术治疗的对比研究[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(11): 779-780.  
[3] Liu H, Lu H. Effect of Aspirin on Reducing Thrombosis of Arteriovenous Fistulae in Uremic Patients Undergoing Hemodialysis [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(6): 595-596.  
[4] 谢娟, 李正胜, 卢晶晶, 等. 呋喃布芬预防血液透析患者动静脉内瘘血栓形成[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(5): 607-610.  
[5] 周洁, 陈冬平, 叶朝阳. 2019 版 KDOQI 血管通路临床实践指南解读[J]. 中国血液净化, 2020, 19(7): 482-491.  
[6] Al-Jaishi AA, Oliver MJ, Thomas SM, et al. Patency rates of the arteriovenous fistula for hemodialysis: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(3): 464-478.  
[7] DeVita MV, Khine SK, Shivarov H. Novel Approaches to Arteriovenous Access Creation, Maturation, Suitability, and Durability for Dialysis

[J]. Kidney Int Rep, 2020, 5(6): 769-778.  
[8] Masud A, Costanzo EJ, Zuckerman R, et al. The Complications of Vascular Access in Hemodialysis[J]. Semin Thromb Hemost, 2018, 44(1): 57-59.  
[9] 史青凤. 维持性血液透析患者自体动静脉内瘘血栓形成原因分析[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(1): 140-142.  
[10] 宿敬存, 夏化文. 自体动静脉内瘘功能不良的治疗现状及进展[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2019, 7(3): 255-258.  
[11] Paraskevas KI, Mikhailidis DP, Roussas N, et al. Effect of antiplatelet agents, statins, and other drugs on vascular access patency rates[J]. Angiology, 2012, 63(1): 5-8.  
[12] Dixon BS, Beck GJ, Vazquez MA, et al. Effect of dipyridamole plus aspirin on hemodialysis graft patency[J]. N Engl J Med, 2009, 360(21): 2191-2201.  
[13] Tanner NC, Da SA. Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 2015(7): D2786.  
[14] Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, et al. Antiplatelet therapy to prevent hemodialysis vascular access failure: systematic review and meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(1): 112-122.  
[15] Tozzi M, Gallieni M. Antiplatelet therapy for prevention of hemodialysis vascular access thrombosis and improving survival [J]. J Nephrol, 2019, 32(4): 491-493.  
[16] Locham S, Beaulieu RJ, Dakour-Aridi H, et al. Role of antiplatelet therapy in the durability of hemodialysis access [J]. J Nephrol, 2018, 31(4): 603-611.  
[17] Liu J, Xu D, Xia N, et al. Anticoagulant Activities of Indobufen, an Antiplatelet Drug [J]. Molecules, 2018, 23(6): 1452.  
[18] 丁水平, 方淑贤. 呋喃布芬治疗血栓性疾病研究进展[J]. 医药导报, 2006, 25(10): 1039-1041.  
[19] 徐荣彬, 杨俊, 韩晟, 等. 呋喃布芬预防心脑血管事件效果和安全性 Meta 分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(5): 532-538.  
[20] Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2014, 312(23): 2510-2520.

(收稿日期: 2021-07-05)  
(本文编辑: 余晓曼)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.011  
<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.011>

· 论著摘要 ·

海南省海口市社区高血压患者血压控制效果及影响因素分析

李光杰 石怀英 周鹏 王雷 龚勋

[关键词] 高血压; 血压控制; 效果; 影响因素  
[中图分类号] R544.1 [文献标识码] A

国家心血管病中心公布的统计数据显示, 高血压已成为我国心血管疾病最重要的危险因素, 80% 的急性脑卒中归因于高

血压, 且高血压患病率随年龄增加明显升高, 年龄 ≥ 75 岁的老年人高血压患病率超过 60%<sup>[1-2]</sup>。2019 年 10 月, 中国心脏病学学会第十届委员会高血压小组发布的研究报告显示, 现阶段, 我国高血压知晓率、治疗率和控制率仍处于较低水平, 且多数患者高血压缺乏自我管理<sup>[3]</sup>。国内外研究发现, 社区防治是控制高血压最有效的路径<sup>[4-5]</sup>。本研究以海口市社区卫生服务中心管理的高血压患者为例, 通过调查问卷方式了解患者血压自测情况和影响因素, 为社区高血压防治和有效管理提供参考。

基金项目: 中国科协高端科技创新智库青年项目 (DXB-ZKQN-2017-043); 海南省自然科学基金青年基金资助项目 (820QN417)

作者单位: 571100 海口, 海南省老年病医院 海南省干部疗养院 (李光杰、石怀英); 湖北省疾病预防控制中心 (周鹏、王雷); 华中科技大学同济医学院医药卫生管理学院 (龚勋)

通讯作者: 周鹏, E-mail: zhoupenghbcde@sina.com