

• 临床研究 •

注射用红花黄色素联合阿加曲班治疗急性脑梗死的临床研究

吉 智, 范秀博

西安医学院第二附属医院 神经内科, 陕西 西安 710038

摘要: **目的** 探讨注射用红花黄色素联合阿加曲班治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2014年9月—2015年9月西安医学院第二附属医院收治的急性脑梗死患者96例,依据不同治疗方案分为治疗组和对照组,每组各48例。所有患者均给予降低颅内压、营养神经、调节血脂等基础治疗。对照组在此基础上给予阿加曲班注射液,第1~2天,阿加曲班注射液60 mg加入生理盐水500 mL,24 h持续泵入;其后5 d,阿加曲班注射液10 mg加入生理盐水100 mL,3 h持续泵入,2次/d,第8~14天,1次/d。治疗组在对照组的基础上滴注注射用红花黄色素,100 mL/次,1次/d。两组均连续治疗2周。观察两组临床疗效,同时比较两组神经功能缺损量表(NIHSS)评分、Barthel指数、血液流变学指标和血管内皮功能及炎症因子变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组总有效率分别为77.08%、91.67%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组血浆黏度、全血黏度、红细胞压积(HCT)以及红细胞聚集指数(RF)均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组这些观察指标显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组NIHSS评分均降低,Barthel指数均升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗2周后治疗组这些观察指标显著好于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、白细胞介素-8(IL-8)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)表达水平均较治疗前明显改善,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗2周后治疗组这些观察指标显著好于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 注射用红花黄色素联合阿加曲班治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效,能明显改善患者的血液流变学指标和血管内皮功能,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用红花黄色素;阿加曲班注射液;急性脑梗死;NIHSS评分;Barthel指数

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)02-0158-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.02.007

Clinical study of Safflower Yellow for injection combined with argatroban in treatment of acute cerebral infarction

JI Zhi, FAN Xiu-bo

Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, China

Abstract: Objective To investigate clinical efficacy of Safflower Yellow for injection combined with argatroban in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (96 cases) with acute cerebral infarction in Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University from September 2014 to September 2015 were divided into control and treatment groups based on different treatment method, and each group had 48 cases. All patients were treated with conventional treatments including reducing intracranial pressure, trophic nerve, and regulating blood fat. Patients in control group were administered with Argatroban Injection on the basis of conventional treatment, 60 mg added into normal saline 500 mL and through 24 h continuous iv pump infusion in first and second day; the next five days they were treated with Argatroban Injection, 10 mg added into normal saline 100 mL and through 3 h continuous iv pump infusion twice daily, and 8th to 14th day once daily. The patients in the treatment group were iv administered with Safflower Yellow for injection on the basis of the control group, 100 mL/time, once daily. The patients in two groups were treated for two weeks. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of NIHSS scores, Barthel indexes, vascular

收稿日期: 2015-10-21

作者简介: 吉 智 (1979—), 主治医师, 研究方向脑血管病。Tel: 13991239695 E-mail: jz9695@163.com

endothelial function, and inflammatory factors in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 77.08% and 91.67%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, plasma viscosity, whole blood viscosity, hematocrits (HCT), and erythrocyte aggregation index (RF) in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational index in the treatment group was better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS scores were significant decreased, Barthel indexes were significant increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And after treatment for two weeks, the observational index in the treatment group was better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1), interleukin-8 (IL-8), and tumor necrosis factor α (TNF- α) were significantly improved, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And after treatment for two weeks, the observational index in the treatment group was better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Safflower yellow for injection combined with argatroban has clinical curative effect in treatment of acute cerebral infarction, and significantly improve hemorheology and vascular endothelial function, which has a certain clinical application value.

Key words: acute cerebral infarction; Safflower Yellow for injection; Argatroban Injection; NIHSS scores; Barthel indexes

急性脑梗死是由高血压、动脉粥样硬化等多种原因导致的脑组织局部缺血、缺氧而引发的一种缺血性脑血管疾病^[1]。临床上以突发头晕、头痛、恶心呕吐、半身不遂等为主要表现,严重时危及生命^[2]。近年来,随着我国人口老龄化的不断加剧,老年人口所占的比例逐年增加,加上大比例的高盐、高脂饮食的习惯,增加了缺血性脑梗死发病的风险系数,使其发病率逐年增高,已经成为影响人们健康水平的头号杀手^[3]。因此,及时有效的治疗急性脑梗死,对于缓解病情的进展以及促进患者康复有着重要的意义。现代医学多采取溶栓、对症支持治疗等方法,然而溶栓具有较多的禁忌症,且适用性也很差,极易出现再灌注损伤等并发症,临床疗效不是很理想。阿加曲班是一种选择性凝血酶抑制剂,可以通过可逆性结合凝血酶催化位点,在不经抗凝血酶 III 的辅助下可直接对凝血酶催化和诱导的反应进行抑制,进而发挥抗凝血的作用^[4]。红花黄色素具有延长凝血酶原时间和凝血时间,在凝血过程中对血小板的吸附、血栓的形成以及纤维蛋白原的交联过程均具有抑制作用^[5]。基于上述药物的作用,西安医学院第二附属医院采用注射用红花黄色素联合阿加曲班治疗急性脑梗死取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2014 年 9 月—2015 年 9 月西安医学院第二附属医院收治的急性脑梗死患者 96 例,其中男 41 例,女 37 例;年龄 52~75 岁,平均(62.83±5.47)岁;均符合中华神经外科学会有关《各类脑血管疾病诊断要点》^[6]。

入选标准:(1)年龄超过 18 周岁者;(2)发病 48 小时内入院就诊者;(3)经磁共振弥散加权成像(DWI)检测确诊为急性脑梗死者;(4)签署知情同意书者。

排除标准:(1)妊娠及哺乳期妇女;(2)伴有精神疾病者;(3)对治疗药物过敏者;(4)有严重肝肾功能不全者。

1.2 药物

阿加曲班注射液由田边三菱制药株式会社生产,规格 2 mL:10 mg,产品批号 140806;注射用红花黄色素由山西华辉凯德制药有限公司生产,规格 150 mg/瓶,产品批号 140821。

1.3 分组及治疗方法

依据不同治疗方案将所有患者分为治疗组和对照组,每组各 48 例。治疗组男 25 例,女 23 例,年龄 51~73 岁,平均(63.26±5.47)岁;病程 4~32 h,平均(24.32±4.53)h;其中 18 例伴有高血压病史,9 例伴有糖尿病病史。对照组男 26 例,女 22 例,年龄 50~74 岁,平均(63.32±5.51)岁;病程 3~30 h,平均(24.28±4.47)h;其中 17 例伴有高血压病史,7 例伴有糖尿病病史。两组一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予降低颅内压、营养神经、调节血脂等基础治疗。对照组在此基础上给予阿加曲班注射液,第 1~2 天,阿加曲班注射液 60 mg 加入生理盐水 500 ml,24 h 持续泵入;其后 5 d,阿加曲班注射液 10 mg 加入生理盐水 100 mL 中,3 h 持续泵入,2 次/d,第 8~14 天,1 次/d。治疗组在对照组的基础上滴注注射用红花黄色素,100 mL/次,1 次/d。两组均连续治疗 2 周。

1.4 疗效评判标准

临床疗效的判断^[7]：经治疗后，神经功能缺损量表（NIHSS）评分减少 90%~100%，病残程度判定为 0 级为基本痊愈；经治疗后，NIHSS 评分减少 46%~89%，病残程度判定为 1~3 级为显著好转；经治疗后，NIHSS 评分减少 18%~45%为好转；经治疗后，NIHSS 评分减少<18%或 NIHSS 评分增加>18%，或死亡为无效。

总有效率 = （基本痊愈 + 显著好转 + 好转）/ 总数。

1.5 观察指标

分别于治疗前和治疗后抽取患者外周静脉血，采用全自动血液分析仪对血浆黏度、全血黏度、红细胞压积（HCT）、红细胞聚集指数（RF）等血液流变学指标进行检测；采用 NIHSS 评分标准对神经功能进行评定^[8]；采用 Barthel 指数对日常生活能力进行评定^[9]；采用硝酸还原酶法检测一氧化氮（NO）；采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测内皮素-1（ET-1）、白细胞介素-8（IL-8）和肿瘤坏死因子 α （TNF- α ），试剂盒均由法国 Diaclone 公司生产。采用日立全自动生化分析仪进行检测。

1.6 不良反应

观察两组患者治疗中出血、腹泻等不良反应。

1.7 统计分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析，连续变量分析使用 t 检验，率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效的比较

治疗后，对照组基本痊愈 18 例，显著好转 14 例，好转 5 例，无效 11 例，总有效率为 77.08%；治疗组基本痊愈 22 例，显著好转 19 例，好转 3 例，无效 4 例，总有效率为 91.67%，两组总有效率比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组血液流变学指标变化的比较

治疗后，两组血浆黏度、全血黏度、HCT 以及 RF 均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；且治疗后治疗组这些观察指标显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组 NIHSS 评分和 Barthel 指数的比较

治疗后，两组 NIHSS 评分均降低，Barthel 指数均升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；且治疗 2 周后治疗组这些观察指标显著好于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组血管内皮功能及炎症因子的比较

治疗后，两组 NO、ET-1、IL-8 和 TNF- α 表达水平均较治疗前明显改善，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；且治疗 2 周后治疗组这些观察指标显著好于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著好转/例	好转/例	无效/例	有效率/%
对照	48	18	14	5	11	77.08
治疗	48	22	19	3	4	91.67*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血液流变学指标比较（ $\bar{x} \pm s$, $n = 48$ ）

Table 2 Comparison on hemodynamic indexes between two groups（ $\bar{x} \pm s$, $n = 48$ ）

组别	观察时间	血浆黏度/(mPa·s)	全血黏度/(mPa·s)	HCT/%	RF/%
对照	治疗前	1.64 ± 0.31	5.75 ± 0.49	0.57 ± 0.08	8.48 ± 0.67
	治疗后	1.23 ± 0.24*	4.82 ± 0.61*	0.45 ± 0.05*	7.32 ± 0.23*
治疗	治疗前	1.65 ± 0.29	5.74 ± 0.53	0.58 ± 0.06	8.47 ± 0.65
	治疗后	0.78 ± 0.16*▲	4.22 ± 0.57*▲	0.34 ± 0.03*▲	6.85 ± 0.16*▲

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after the treatment

表 3 两组 NIHSS 评分、Barthel 指数比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

Table 3 Comparison on NIHSS scores and Barthel indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	观察时间	NIHSS 评分/分	Barthel 指数
对照	治疗前	8.71 ± 2.83	61.61 ± 11.46
	治疗 1 周	7.22 ± 1.47*	65.47 ± 13.25*
	治疗 2 周	6.17 ± 1.44*	70.63 ± 16.32*
治疗	治疗前	8.67 ± 2.74	61.57 ± 11.38
	治疗 1 周	6.53 ± 1.25*▲	70.83 ± 15.38*▲
	治疗 2 周	5.14 ± 1.36*▲	77.86 ± 16.45*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

表 4 两组血管内皮功能及炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

Table 4 Comparison on vascular endothelial function and inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	观察时间	NO/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	ET-1/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-8/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	TNF- α /($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	治疗前	48.33 ± 9.61	76.79 ± 9.58	0.76 ± 0.14	0.74 ± 0.16
	治疗 1 周	51.73 ± 5.67*	67.59 ± 8.57*	0.62 ± 0.16*	0.58 ± 0.14*
	治疗 2 周	56.38 ± 7.53*	48.63 ± 8.72*	0.47 ± 0.15*	0.43 ± 0.11*
治疗	治疗前	48.36 ± 9.63	76.83 ± 9.62	0.77 ± 0.15	0.75 ± 0.14
	治疗 1 周	53.62 ± 5.74*▲	48.53 ± 8.54*▲	0.48 ± 0.14*▲	0.48 ± 0.13*▲
	治疗 2 周	62.24 ± 7.56*▲	34.25 ± 9.37*▲	0.32 ± 0.12*▲	0.31 ± 0.12*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

2.5 不良反应发生情况

所有患者均未发生严重不良反应,也未见明显的肝、肾功能异常。对照组发生牙龈出血 2 例,恶心 2 例,不良反应发生率为 8.33%;治疗组发生牙龈出血 1 例,腹泻 2 例,不良反应发生率为 6.25%,两组不良反应发生率比较差别无统计学意义。

3 讨论

急性脑梗死的发生、发展与血黏度增高、血浆纤维蛋白原水平增高、血小板聚集功能增强呈正相关性,而血管内皮功能失调、内皮细胞损伤也是诱发急性脑梗死的重要环节^[10-11]。NO 为一种血管舒张因子,由内皮细胞内的 NOS 催化生成,并通过增加 cGMP 水平来发挥松弛血管平滑肌和扩张血管的作用;此外还具有抗氧自由基、稳定溶酶体膜和细胞膜,能够增加血管的致密性,对白细胞的黏附内皮和平滑肌细胞增殖起到抑制作用及协同前列环素(PGI₂)拮抗血小板聚集的作用。ET-1 存在于血管内皮细胞,具有收缩血管的作用,可通过刺激血管平滑肌细胞增殖来损害内皮细胞,损伤越重,ET-1 表达水平就越高。有研究表明^[12],脑梗死的发生与发展有大量炎症因子参与,IL-8 和 TNF- α 在急性脑

梗死的发生和发展过程中有着重要作用,能够直接损伤血管内膜,使血管的通透性发生改变,增强血管内皮细胞和血管间的黏附性,促进凝血和血管收缩。因此降低血黏度、降低血液高凝状态和拮抗血小板的聚集、改善血管内皮细胞功能以及降低血清炎症反应对改善急性脑梗死具有重要意义。目前对于急性脑梗死治疗的原则是恢复脑部血流的供给,减轻脑组织缺血、缺氧的状态。现代医学多采取溶栓、对症支持治疗等方法,然而溶栓具有较多的禁忌症,且适用性也很差,极易出现再灌注损伤等并发症,临床疗效不是很理想。因此,找到合理有效的治疗急性脑梗死的方法极为重要。

阿加曲班是低分子左旋精氨酸衍生物,一种新型的高度选择性凝血酶抑制剂,它可以与凝血酶催化位点发生可逆性的结合,不需要抗凝血酶 III 的辅助就能直接发挥抗凝作用^[4]。注射用红花黄色素的有效成分为羟基红花黄色素,具有扩张血管,抑制血小板聚集,降低血管阻力,促进血液循环以及清除氧自由基、防止再灌注损伤和保护组织细胞等作用^[5, 13]。基于上述药物的作用,本研究对急性脑梗死患者采用注射用红花黄色素联合阿加曲班治疗急

性脑梗死,取得了较满意的疗效。

本研究结果表明,治疗组治疗后总有效率明显高于对照组($P<0.05$),且治疗组NIHSS评分和Barthel指数均优于对照组($P<0.05$),说明注射用红花黄色素联合阿加曲班治疗急性脑梗死的临床疗效显著。治疗后,治疗组患者的血浆黏度、全血黏度、HCT以及RF均较对照组低($P<0.05$),说明注射用红花黄色素联合阿加曲班能够有效的改善脑血液流变状态,有利于脑循环的恢复。治疗后两组患者血浆中ET-1的表达均较治疗前下降,但治疗组降低的更加显著,且两组患者的NO均较治疗前明显升高,但治疗组升高的更显著($P<0.05$);治疗后两组患者炎症因子均较治疗前降低,但治疗组降低的更明显($P<0.05$);说明注射用红花黄色素联合阿加曲班治疗急性脑梗死的临床疗效确切。

综上所述,注射用红花黄色素联合阿加曲班治疗急性脑梗死的临床疗效显著,能够明显改善患者的血液流变学状态和血管内皮功能,值得临床上推广应用。

参考文献

- [1] 任金生. 急性脑梗死脑损害的病理机制和中西医疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(5): 14-16.
- [2] 陈应柱, 刘刚, 杨璞, 等. 急性脑梗死患者临床分型特点与预后研究 [J]. 中华全科医学, 2010, 8(10): 1245, 1286.
- [3] Giannopoulos S, Kosmidou M, Hatzitolios A I, et al. Measurements of endothelin-1, C-reactive protein and fibrinogen plasma levels in patients with acute ischemic stroke [J]. *Neurol Res*, 2008, 30(7): 727-730.
- [4] 罗承锋. 阿加曲班的药理作用与临床应用 [J]. 血栓与止血学, 2007, 13(4): 185-186, 192.
- [5] 杨晓媛, 任玉芳. 红花黄色素药理作用研究进展 [J]. 热带医学杂志, 2015, 15(3): 421-424.
- [6] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经外科杂志, 1997, 13(1): 3-4.
- [7] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [8] 陈清棠. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准及临床疗效评定标准 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [9] 张雅静, 张小兰, 马延爱, 等. Barthel 指数量表应用于急性脑卒中患者生活能力测量的信度研究 [J]. 中国护理管理, 2007, 7(5): 30-32.
- [10] 徐巨海, 黄选斌, 杜丽娟, 等. 急性脑梗死患者凝血与纤溶系统改变的临床观察 [J]. 宁夏医学杂志, 2005, 27(3): 170-171.
- [11] 许著一, 徐德恩, 姚晴宇. 急性脑梗死患者血管内皮功能损害的临床研究 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2010, 10(6): 610-612.
- [12] Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension [J]. *Hypertension*, 2005, 46(5): 1118-1122.
- [13] 周文君, 冯晶. 红花黄色素治疗不稳定型心绞痛的临床观察 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(6): 548-550.