

阿加曲班联合尤瑞克林对急性进展性脑卒中患者NIHSS评分和ADL评分的影响

杨丹晓, 吴绍惠, 彭海聪

揭阳市人民医院 神经内科, 广东 揭阳 522095

摘要:目的 观察阿加曲班联合尤瑞克林治疗急性进展性脑卒中的疗效及安全性。方法 回顾性选取2019年1月—2021年6月揭阳市人民医院神经内科诊治的急性进展性脑卒中患者80例,根据治疗方法分成对照组和观察组,每组各40例。两组患者均严格依照急性缺血性脑血管病指南,予以规范诊治,对照组应用注射用尤瑞克林0.15 PNA单位加入至0.9%氯化钠注射液100 mL中静脉滴注,1次/d,静脉滴注给药时间不少于50 min,用药期间密切监测血压变化情况,疗程为14 d。观察组在应用注射用尤瑞克林的同时,加用阿加曲班注射液,在开始治疗的第1~2天,阿加曲班注射液60 mg加入至0.9%氯化钠注射液380 mL中,输液泵泵入,24 h持续不间断静脉输注,从第3天起,阿加曲班注射液10 mg加入至0.9%氯化钠注射液250 mL中,输液泵泵入,持续3 h静脉输注,12 h/次,用药5 d,疗程为7 d。分别于治疗前、治疗后采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估患者的神经缺损程度,采用日常生活活动功能量表(ADL)评估两组患者生活自理能力。同时监测血细胞、肝肾功能等生化指标及凝血指标的动态变化,观察治疗过程中出现的不良反应情况。结果 治疗后,观察组的总有效率为92.5%,显著高于对照组的72.5%,治疗后对照组和观察组NIHSS评分均较治疗前显著降低($P<0.05$),ADL评分显著升高($P<0.05$);治疗后观察组NIHSS评分显著低于对照组($P<0.05$),ADL评分显著高于对照组($P<0.05$)。两组患者的不良反应发生率,未出现严重不良反应。结论 急性进展性脑卒中患者采用阿加曲班注射液联合尤瑞克林的治疗方案,病情得到有效控制,病残率较低,日常独立生活能力提高,且安全性好,有较高的临床推广应用价值。

关键词: 阿加曲班; 尤瑞克林; 急性进展性脑卒中; 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS); 日常生活活动功能量表(ADL)

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)10-2125-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.10.012

Effect of argatroban combined with urecolin on NIHSS score and ADL score in patients with acute progressive stroke

YANG Danxiao, WU Shaohui, PENG Haicong

Department of Neurology, People's Hospital of Jieyang City, Jieyang 522000, China

Abstract: **Objective** To observe the efficacy and safety of argatroban combined with urecolin in the treatment of acute progressive stroke. **Methods** 80 patients with acute progressive stroke treated in the Department of Neurology of Jieyang People's Hospital from January 2019 to June 2021 were selected retrospectively. According to the treatment methods, patients were divided into control group and observation group, with 40 cases in each group. The patients in both groups were treated in strict accordance with the guidelines for acute ischemic cerebrovascular disease. Patients in the control group were injected with 0.15 PNA unit of urinary kallikrein for injection into 100 mL of 0.9% sodium chloride injection, once a day, for no less than 50 min. The changes of blood pressure were closely monitored during the medication period, and the course of treatment was 14 days. Patients in the observation group were added with Argatroban Injection while using urinary kallikreinogenase for injection. On the first to second days of treatment, 60 mg of Argatroban Injection was added to 380 mL of 0.9% sodium chloride injection, pumped by infusion pump, and continued intravenous infusion for 24 h. From the third day, 10 mg of Argatroban Injection was added to 250 mL of 0.9% sodium chloride injection, pumped by infusion pump, continuous intravenous infusion for three hours, 12 h/time, five day, and the course of treatment was seven days. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to evaluate the degree of nerve defect before

收稿日期: 2021-07-04

第一作者: 杨丹晓(1977—),女,学士,副主任医师,研究方向为脑血管病、运动障碍、神经免疫性疾病的治疗。E-mail: dxyang1210@sina.com

and after treatment, and activity of daily living (ADL) scale was used to evaluate the self-care ability of the two groups. At the same time, the dynamic changes of biochemical indexes such as blood cells, liver and kidney function and coagulation indexes were monitored, and the adverse reactions during treatment were observed. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 92.5%, significantly higher than 72.5% of the control group. After treatment, the NIHSS scores of the control group and the observation group were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the ADL scores were significantly higher ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score of the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$), and the ADL score of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the two groups was low, and there were no serious adverse reactions. **Conclusion** The treatment of acute progressive stroke patients with Argatroban Injection combined with urecolin can effectively control the condition, reduce the disability rate, improve the ability of daily independent living, and have good safety. It has high clinical application value.

Key words: argatroban; eureka; acute progressive stroke; National Institutes of Health Stroke Scale; activity of daily living

急性脑卒中是因局部脑组织血流量突然发生急剧减少或中断,从而引发供血区域脑组织缺血缺氧性坏死,引起相应的神经功能缺损,是神经内科的常见病,多发病,一般多发于中老年人,近年来有年轻化趋势。急性进展性脑卒中是急性脑卒中中常见的、具有较高的致残率及死亡率的临床类型,积极有效的治疗措施是降低残障率,改善生活质量的重要保证^[1]。

阿加曲班是新型有效的凝血酶抑制剂,于2005年获准治疗缺血性脑卒中。尤瑞克林能够改善局部脑组织的血液循环,2010年中国急性缺血性卒中诊治指南推荐用于缺血性卒中急性期治疗。但目前两者联用治疗急性进展性脑卒中的报道不多^[2]。本研究以揭阳市人民医院神经内科诊治的急性进展性脑卒中患者为研究对象,探讨阿加曲班联合尤瑞克林应用于急性进展性脑卒中的疗效和安全性,为临床急性进展性脑卒中的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为回顾性研究,选取2019年1月—2021年6月在本院神经内科诊治的急性进展性脑卒中患者80例,男45例,女35例;年龄53~78岁,平均年龄 (61.43 ± 4.34) 岁;发病到入院时间7~47 h,平均发病时间 (18.55 ± 10.62) h;NIHSS评分4~16分,平均 (10.21 ± 1.15) 分。

1.2 纳入标准和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合2010年《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》制定的缺血性脑血管病的诊断标准^[3];(2)起病6~48 h内神经功能缺损渐进性加剧,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分比起病时增加2分以上;(3)患者行头颅MRI检查,确诊为急性缺血性卒中,且症状、体征与头颅MRI所示的

病灶相符合;(4)患者或家属签订知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1)近期有牙龈出血等活动性出血病史;(2)血液疾病患者;(3)严重的意识障碍;(4)心肝肾功能衰竭。

1.3 治疗方法

两组患者的血压、血糖都严格依照《急性脑梗死治疗指南》予以监测管理,同时使用抑制血小板凝集及稳定斑块等药物。对照组应用注射用尤瑞克林(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字H20052065,规格0.15 PNA单位,批号312009081),尤瑞克林0.15 PNA单位加入至0.9%氯化钠注射液100 mL中静脉滴注,1次/d,静脉滴注给药时间不少于50 min,用药期间密切监测血压变化情况,疗程为14 d。观察组在应用注射用尤瑞克林的同时,加用阿加曲班注射液(天津药物研究院药业有限责任公司,国药准字H20050918,规格20 mL:10 mg,批号2103049),在开始治疗的第1~2天,阿加曲班注射液60 mg加入至0.9%氯化钠注射液380 mL中,输液泵泵入,24 h持续不间断静脉输注,从第3天起,阿加曲班注射液10 mg加入至0.9%氯化钠注射液250 mL中,输液泵泵入,持续3 h静脉输注,12 h/次,用药5 d,疗程为7 d,两组患者均在治疗第14天进行指标检测。

1.4 疗效判定

根据1995年全国第四届脑血管病学术会议制定的临床神经功能缺损程度评分标准判定疗效^[4]。基本痊愈:NIHSS评分降低 $>90\%$;显效:NIHSS评分降低 $50\% \sim 90\%$;有效:NIHSS评分降低 $20\% \sim 49\%$;无效:NIHSS评分降低 20% 以下。

总有效率=(基本痊愈+显效+有效)例数/总例数

1.5 检测指标

1.5.1 神经功能缺损评分 分别于治疗前、治疗第

14天采用NIHSS评分^[4]评定患者的神经功能缺损严重程度,分数越高,表示病残程度越高。

1.5.2 日常生活活动功能评分 分别于治疗前、治疗第14天采用日常生活活动功能量表(ADL)^[4]评判患者的日常生活自理能力,满分100分,分数越高,日常独立生活能力越强,越不需要依赖于他人。

1.5.3 其他指标 治疗过程中监测血细胞、肝肾功能等生化指标及凝血时间等的动态变化,观察记录用药过程中相关的不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

应用SPSS 20.0统计学软件处理及分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 基线资料

根据治疗方法将患者分为对照组和观察组,各40例。对照组男23例,女17例;年龄54~76岁,平均年龄(61.93±4.31)岁;发病到入院时间7~47 h,平均发病时间(18.63±10.58)h;NIHSS评分5~16分,平均(10.27±1.13)分。观察组男22例,女18例;年龄53~78岁,平均年龄(61.19±4.37)岁;发病到入院时间8~46 h,平均发病时间(18.493±10.67)h,NIHSS

评分4~15分,平均(10.15±1.19)分。两组患者的一般资料相比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2.2 两组疗效比较

观察组基本痊愈12例,显效16例,有效9例,无效3例,总有效率92.5%;对照组基本痊愈7例,显效14例,有效8例,无效11例,总有效率72.5%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组NIHSS及ADL评分比较

治疗前,两组患者NIHSS及ADL评分比较,差异无统计学意义。治疗后两组患者NIHSS评分均较治疗前明显降低($P<0.05$),且治疗后观察组NIHSS评分显著低于对照组($P<0.05$);治疗后两组患者ADL评分均较治疗前明显升高($P<0.05$),且治疗后观察组ADL评分显著高于对照组($P<0.05$),见表1。

2.4 不良反应发生情况比较

两组患者均未发生消化道出血和颅内出血;两组各出现血尿1例,观察组牙龈出血1例,予以及时治疗,出血停止,均能继续完成治疗。两组患者均没有出现血细胞计数异常和肝肾功能损害,均未出现严重不可控制的不良反应,两组总不良反应发生率无统计学差异。见表2。

表1 两组患者NIHSS评分与ADL评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of NIHSS score and ADL score between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 评分		ADL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	10.27±1.13	5.92±0.89*	63.36±4.91	77.72±4.23*
观察	40	10.15±1.19	4.47±0.76**	62.86±4.82	86.74±5.62**

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 treatment

表2 两组不良反应发生情况比较

Table 2 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	血细胞计数异常/例	血尿/例	消化道出血/例	牙龈出血/例	颅内出血/例	肝肾功能损害/例	总发生率/%
对照	40	0	1	0	0	0	0	2.5
观察	40	0	1	0	1	0	0	5.0

3 讨论

急性缺血性脑卒中是神经内科的多发病、高发病,经过治疗,仍有部分患者病情得不到控制,转变为急性进展性脑卒中。急性进展性脑卒中的患者可在数小时至数天内病情呈迅速发展,因此,具有较高的致残率及死亡率^[5]。急性缺血性脑卒中后,

常存在智力下降、语言功能障碍、肢体瘫痪等后遗症,这些患者生活质量低,身心负担和经济负担重。因而尽快采取切实有效的诊疗方案是重中之重。在急性缺血性脑卒中治疗中,促进梗死区域血流再灌注恢复、疏通血管、及时抗凝为治疗重点,而患者病情进展的主要原因就是血液高凝状态及血栓形成^[6-8]。

尤瑞克林是有效的蛋白水解酶,一方面其不仅能抑制血小板凝聚,阻止血栓继续扩展,从而抑制脑缺血范围的扩大,而且还可扩张痉挛的动脉,提高缺血脑组织的血液供应;另一方面其还能增加红细胞的表面积与容积的比率,增强红细胞的变形,能减少动脉血中红细胞与氧气的结合,脑组织的氧气含量得以提升,脑组织对葡萄糖和氧气的利用度得到提高,脑细胞的代谢得到改善。在临床中,尤瑞克林常用于急性进展性脑卒中,其可以促进形成新的血管网,改善局部脑组织的血液供应,部分患者的病情可以得到控制。但是,一些患者虽然经过早期积极治疗,病情仍得不到控制,梗死区域继续扩大。急性进展性脑卒中占脑卒中的10%~40%^[9],且可明显增加不良神经功能预后及远期死亡率^[10]。急性进展性脑卒中患者的病情波动,得不到有效控制的主要原因是:血管狭窄、高血糖、血压波动大、感染发热以及消化道出血等引起的血容量不足未能有效纠正,可引起脑缺血继续加剧,患者的凝血系统与纤溶系统失去平衡,引起血栓进一步扩展。所以,使凝血纤溶系统恢复平衡,降低血液的高凝状态,阻止血栓继续发展,是急性进展性脑卒中治疗的重要环节。单纯应用尤瑞克林来增进局部血流已不能满足临床需要,有必要进一步优化治疗方案,降低患者的致残率甚至病死率,改善预后。阿加曲班是选择性更好的、作用效果确切的、新一代凝血酶抑制剂,其能抑制脑内缺血血管内的凝血酶,抑制闭塞血管内及周围处于高凝状态血液的血栓形成及发展,从而提高缺血区域的有效循环血量,以尽可能挽救更多的濒临凋亡的神经细胞。与其他抗凝剂对比,其具有安全、有效、直接的特点^[11-13]。

本研究结果表明,观察组总有效率显著高于对照组总有效率,疗效显著,说明联合用药在提高患者治疗效果、促进神经功能恢复、抑制血栓继续扩大等方面效果较好。急性进展性脑卒中的患者采用阿加曲班注射液联合尤瑞克林的治疗方案,病情得到有效控制,病残率较低,日常独立生活能力较强;不良反应发生概率低,无不可控的副作用,有较高的临床推广应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 郭娜,王德亮,李鸿梅,等.阿加曲班治疗急性进展性脑梗死的临床疗效观察[J].当代医学,2020,26(35):

77-79.

Guo N, Wang D L, Li H L, et al. Clinical observation of argatroban in the treatment of acute progressive cerebral infarction [J]. Contemp Med, 2020, 26(35): 77-79.

[2] 司君增,郭秀玲,亓勤德,等.阿加曲班联合尤瑞克林治疗进展性脑梗死疗效对比研究[J].中国医学装备,2016,13(1): 108-110.

Si J Z, Guo X L, Qi Q D, et al. Research on effects of argatroban combined with Kallikrein on progressive cerebral infarction [J]. China Med Equip, 2016, 13(1): 108-110.

[3] 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疗指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊疗指南2010[J].中华神经科杂志,2010,43(7): 146-153.

Acute Ischemic Stroke Diagnosis and Treatment Guide Writing Group, Cerebrovascular Disease Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association. Chinese Guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2010 [J]. Chin J Neurol, 2010, 43 (7): 146-153.

[4] 中华医学会全国第四届脑血管病学术会议.脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准[J].中华神经科杂志,1996,29(6): 381-383.

The 4th National Cerebrovascular Disease Academic Conference of Chinese Medical Association. Scoring criteria for clinical neurological deficits in stroke patients [J]. Chin J Neurol, 1996, 29(6): 381-383.

[5] 邱晓华.急性进展性脑梗死与凝血功能、纤溶功能、血脂的相关性分析[J].血栓与止血学,2017,23(6): 986-987.

Qiu X H. Correlation analysis of acute progressive cerebral infarction with coagulation function, fibrinolysis function and blood lipid [J]. Thromb Hemost, 2017, 23 (6): 986-987.

[6] 王宇,赵珊珊,郑玉敏,等.红花黄色素联合阿加曲班治疗急性脑梗死的疗效及对血清IL-8, ET-1, NO水平和血液流变学的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(1): 86-89.

Wang Y, Zhao S S, Zheng Y M, et al. The effect of safflower yellow combined with argatroban in the treatment of acute cerebral infarction and its effect on serum IL-8, ET-1, NO levels and hemorheology [J]. Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovascul Dis, 2018, 16(1): 86-89.

[7] 李清华,潘丹红,包红,等.丹红注射液联合丁苯酞注射液对急性脑梗死病人BDNF, NPY和NSE的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(7): 1148-1151.

Li Q H, Pan D H, Bao H, et al. The effect of Danhong injection combined with butylphthalide injection on BDNF, NPY and NSE in patients with acute cerebral

- infarction [J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovas Dis, 2020, 18(7): 1148-1151.
- [8] 周尊奎. 阿替普酶静脉溶栓联合牛黄熄风胶囊治疗急性脑梗死疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(2): 2813-2815.
- Zhou D K. Observation on the effect of intravenous thrombolysis with alteplase combined with Niu Huang Xifeng capsules in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Modern J Integr Tradit Chin West Med, 2018, 27(2): 2813-2815.
- [9] Sugg R M, Pary J K, Uchino K, et al. Argatroban tPA stroke study: study design and results in the first treated cohort [J]. Arch Neurol, 2013, 63(7): 1057-1062.
- [10] 李冬梅, 张力辉, 秦旭, 等. 阿加曲班治疗急性进展性脑梗死 [J]. 血栓与止血学, 2016, 22(1): 31-33.
- Li D M, Zhang L H, Qing X, et al. Argatroban in the treatment of acute progressive cerebral infarction [J]. Thromb Hemost, 2016, 22(1): 31-33.
- [11] 萧云, 谭泽梁. 阿加曲班治疗进展性脑梗死疗效观察 [J]. 按摩与康复医学, 2015, 18(19): 81-83.
- Xiao Y, Tan Z L. Observation of therapeutic effect of argatroban on progressive cerebral infarction [J]. Mass Rehabil Med, 2015, 18(19): 81-83.
- [12] 高红哲. 阿加曲班对于急性进展性脑梗死的临床疗效 [J]. 临床研究, 2020, 18(33): 82-83.
- Gao H Z. Clinical efficacy of argatroban in the treatment of acute progressive cerebral infarction [J]. Guide China Med, 2020, 18(33): 82-83.
- [13] 李雪梅, 张轶, 陈静. 龙生蛭胶囊联合阿加曲班治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(2): 250-255.
- Li X M, Zhang Y, Chen J. Clinical study on Longshengzhi Capsules combined with argatroban in treatment of ischemic stroke [J]. Drugs Clin, 2021, 36(2): 250-255.

[责任编辑 刘东博]