

阿加曲班注射液治疗进展性脑梗死的疗效观察

陈宗美

天津市北辰医院 神经内科, 天津 300400

摘要: **目的** 观察阿加曲班注射液治疗进展性脑梗死的临床疗效和安全性。**方法** 将 100 例进展性脑梗死患者随机分为治疗组 (50 例) 和对照组 (50 例), 两组均给以活血化瘀、清除自由基、改善脑代谢、控制血压和血糖等常规治疗, 均给予依达拉奉, 30 mg/次, 用 100 mL 生理盐水稀释, 30 min 内滴完, 2 次/d。治疗组在此基础上加用阿加曲班注射液, 第 1、2 天每天用阿加曲班 60 mg, 以 750 mL 生理盐水稀释, 24 h 持续静脉滴注; 其后 5 d 每天用阿加曲班 10 mg 以 100~250 mL 生理盐水稀释, 分早晚 2 次持续静脉滴注, 每次 3 h。对照组使用低分子肝素钙, 4 100 U/次, 每 12 小时腹部皮下注射一次, 两组均治疗 14 d。治疗前后使用 NIHSS 评分比较两组神经功能障碍程度, Barthel 指数评价康复情况, 统计两组临床治疗的总有效率, 同时观察两组患者的不良反应。**结果** 两组治疗后 14 d NIHSS 评分均明显低于治疗前 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组较对照组 NIHSS 评分有显著改善 ($P < 0.05$), 治疗组与对照组总有效率分别为 98%、72%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组均无不良反应发生。**结论** 阿加曲班注射液对进展性脑梗死有较好的治疗效果, 且无不良反应发生。

关键词: 阿加曲班注射液; 依达拉奉; 进展性脑梗死

中图分类号: R973

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2013)05-0752-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.05.025

Curative observation of Argatroban Injection in treatment of progressive cerebral infarction

CHEN Zong-xian

Department of Neurology, Beichen Hospital of Tianjin, Tianjin 300400, China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Argatroban Injection in the treatment of progressive cerebral infarction. **Methods** The patients (100 cases) diagnosed as progressive cerebral infarction were randomly divided into treatment (50 cases) and control (50 cases) groups. The two groups were given the treatment to improve blood circulation, remove free radicals, improve cerebral metabolism, and control blood pressure and sugar. They were iv administered with edaravone (30 mg) added into 100 mL physiological saline, and drop within 30 min, twice daily. In addition, the treatment group was treated with Argatroban Injection (60 mg diluted with 750 mL physiological saline) through 24 h continuous iv pump infusion on the first 2 d. The next 5 d they were treated with Argatroban Injection (10 mg diluted with 100—250 mL physiological saline), through continuous 3 h iv infusion twice daily in the morning and evening. The patients in the control group were treated with low molecular weight heparin, 4 100 U/time, and they were administered with abdominal sc injection every 12 h. Two groups were treated for 14 d. The degrees of neurological deficits were evaluated by NIHSS scoring and the rehabilitation was evaluated by Barthel index before and after the treatment. The efficiency and adverse reactions were observed. **Results** Within 14 d after the treatment, the NIHSS scores of the two groups were significantly lower than those before the treatment ($P < 0.05$) and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The efficiency for the patients both in the treatment and control groups was 98% and 72% with the significant difference ($P < 0.05$). There was no adverse reaction in the two groups. **Conclusion** Argatroban Injection has a accurate curative effect on the progressive cerebral infarction, which has no adverse reaction.

Key words: Argatroban Injection; edaravone; progressive cerebral infarction

进展性脑梗死是一定时间窗内由进行性脑缺血所导致的神经功能恶化。Serena 等^[1]研究显示, 在

进展性脑梗死早期神经系统功能恶化研究中, 选择评价时间窗 < 48 h 的占据大多数; 而国内有关进展

收稿日期: 2013-08-20

作者简介: 陈宗美 (1964—), 女, 主任医师, 研究方向为急性脑血管病急救与康复。Tel: (022)26802310 E-mail: 15620996906@163.com

性脑梗死的研究中选择时间以 72 h 和 1 周为多。进展性脑梗死占急性缺血性卒中的 26%~43%^[2], 是脑梗死致死、致残的主要原因, 受治疗时间窗的限制, 得到溶栓治疗的人数并不多, 因此临床仍以改善微循环、保护脑细胞、抗凝等治疗为主。阿加曲班是直接凝血酶抑制剂, 可以改善脑血流、保护缺血半暗带; 依达拉奉是新一类羟自由基的清除剂, 能有效地清除自由基, 保护神经细胞。本研究以低分子肝素钙作为对照组, 阿加曲班作为治疗组, 治疗发病超出溶栓时间窗但在 48 h 内的进展性脑梗死患者, 取得较好临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2010 年 1 月—2013 年 5 月天津市北辰医院神经内科收治 100 名进展性脑梗死患者, 其中, 男 51 例, 女 49 例; 年龄 45~75 岁, 平均 (62.68 ± 11.23) 岁; 所有病例均符合中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 制定的诊断标准^[3], 且经头颅 CT 或 MR 扫描证实并除外脑出血。所有患者均知情同意。

病例入组标准: (1) 经治疗后 NIHSS 评分比基线水平增加 2 分或更多时判断为进展性脑梗死^[3]; (2) 进展性脑梗死病程在 48 h 之内; (3) NIHSS 评分 < 18 分, Barthel 指数 < 45 ; (4) 血小板计数 (Pt)、凝血酶时间 (TT)、凝血酶原时间 (PT)、纤维蛋白原 (Fib)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 均正常, 血液状况良好。

病例排除标准: (1) 药物过敏者; (2) 严重肝肾功能不全; (3) 年龄 > 75 岁, 有意识障碍的大面积脑梗死, 格拉斯哥昏迷量表评分 (glasgow coma scale, GCS) ≤ 9.0 分。

1.2 药品

阿加曲班注射液由天津药物研究院药业有限责任公司生产, 产品批号为 100904、101205、111008、111009、130407, 规格 20 mL : 10 mg/支, 2 支/盒; 依达拉奉注射液由河北常山生化药业有限公司生产, 产品批号 100503、110508、120324、121020、130118, 规格 30 mg/支; 低分子肝素钙注射液由昆明积大制药股份有限公司生产, 产品批号为 100402、110122、120102、121009、121020, 规格 4 100 U/支。

1.3 分组和治疗方法

将患者随机分为治疗组和对照组, 每组 50 例, 其中治疗组男 26 例, 女 24 例, 年龄 45~75 岁, 平均 (62.68 ± 11.23) 岁; 对照组男 25 例, 女 25 例,

年龄 46~75 岁, 平均 (62.68 ± 10.32) 岁。两组患者性别组成、年龄、病情差异均无统计学意义, 具有可比性。

两组均给以活血化瘀、清除自由基、改善脑代谢、控制血压和血糖、酌情应用甘露醇等常规治疗, 均给予依达拉奉, 30 mg/次, 用 100 mL 生理盐水稀释, 30 min 内滴完, 2 次/d。治疗组在此基础上加用阿加曲班注射液, 第 1、2 天每天用阿加曲班 60 mg, 以 750 mL 生理盐水稀释, 24 h 持续静脉滴注; 其后 5 d 每天用阿加曲班 10 mg 以 100~250 mL 生理盐水稀释, 分早晚 2 次持续静脉滴注, 每次 3 h。对照组使用低分子肝素钙, 4 100 U/次, 每 12 小时腹部皮下注射一次, 两组均治疗 14 d。

1.4 观察项目

治疗前及治疗后 14 d 采用 NIHSS 评分评估卒中后神经功能障碍程度, 使用 Barthel 指数评价神经功能障碍康复情况。

1.5 疗效评定

根据神经功能缺损程度评分标准及改良爱丁堡与斯基的纳维亚研究组日常生活能力缺损程度进行评分^[5]。

基本治愈: NIHSS 评分减少 91%~100%, 病残程度 0 级; 显著进步: NIHSS 评分减少 46%~90%, 病残程度 1~3 级; 进步: NIHSS 评分减少 18%~45%; 无变化: NIHSS 评分减少 17%; 恶化: NIHSS 评分增加 18%以上。

总有效率 = (基本痊愈 + 显著进步 + 进步) / 总例数

1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无过敏、出血、肝肾功能损害等不良反应。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件, 两组间计量资料采用 $\bar{x} \pm s$, 组间比较采用 t 检验, 疗效比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 各组 NIHSS 评分、Barthel 指数比较

两组治疗后 14 d 与治疗前比较 NIHSS 评分均明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后, 治疗组较对照组降低更明显, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组治疗后 Barthel 指数较治疗前均明显提高, 治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 临床疗效比较

对照组基本治愈 20 例, 显著进步 6 例, 进步 10 例, 总有效率 72%, 治疗组基本治愈 31 例, 显

著进步 11 例, 进步 7 例, 总有效率 98%, 治疗组总有效率高于对照组, 两组比较差异有统计学意义, 见表 2。

表 1 两组治疗前后 NIHSS 评分、Barthel 指数比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

Table 1 NIHSS scoring and Barthel indexes of two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

组别	NIHSS 评分/分		Barthel 指数	
	治疗前	治疗 14 d	治疗前	治疗后 14 d
对照	15.19 $\pm$ 1.70	11.21 $\pm$ 2.00*	43.56 $\pm$ 1.01	48.23 $\pm$ 11.52*
治疗	14.70 $\pm$ 2.02	8.20 $\pm$ 2.02*▲	44.21 $\pm$ 0.99	66.21 $\pm$ 12.47*▲

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

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

表 2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n /例	基本治愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	总有效率/%
对照	50	20	6	10	4	10	72
治疗	50	31	11	7	0	1	98*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.3 不良反应

两组患者在治疗过程中均未出现过敏反应, 未出现与出血有关的不良事件, 用药前后患者血常规、肝肾功能均在正常范围。

3 讨论

Millikan 等^[6]报道, 缺血性脑梗死发病的最初几小时至几天中易发生神经功能恶化, 是影响脑梗死患者预后的一个特殊类型, 使脑梗死病死率增加 4 倍以上, 是死亡的独立预测因素^[7]。目前对进展性脑梗死的病因和发病机制尚无定论^[8-9], 此病的发生是多种因素、多种机制共同作用的结果。进展性脑梗死患者在接受治疗过程中病情仍然可以加重, 可能与脑血栓的扩展或再形成及再灌注损伤等有关, 因此对于患者进行抗凝治疗, 抢救患者的半暗带, 改善脑缺血区的血液循环是此病治疗的关键。

阿加曲班是一种合成的低分子左旋精氨酸衍生物, 相对分子质量小, 半衰期较短, 通过肝脏代谢, 经胆汁粪便排泄, 不受年龄、性别和肾功能的影响; 是一种直接凝血酶抑制剂, 完全可逆地与凝血酶活性部位结合, 不但可与血液循环中溶解状态的凝血酶相结合, 同时还可穿过纤维蛋白栅栏作用于已与血凝块相结合的凝血酶, 从而促进纤溶、降解纤维蛋白、溶解血栓, 还能抑制凝血酶导致的纤维形成、血小板聚集、血管收缩等一系列的反应。阿加曲班

还可协同增强患者体内组织型纤溶酶原激活物的活性, 激活纤溶酶溶解血栓; 对于凝结状态的凝血酶, 阿加曲班较低分子肝素更直接、更有效^[10]。

当脑缺血进入再灌注阶段, 脑缺血区产生大量自由基并释放毒素, 白细胞浸润, 导致蛋白质、脂质和核酸过氧化, 使细胞膜受损, 从而导致脑水肿形成以及细胞凋亡。在这一过程中, 氧自由基特别是超氧阴离子起主要作用。依达拉奉是经临床验证的唯一有效的自由基清除剂, 国内外研究结果显示, 依达拉奉具有清除自由基、抑制脂质过氧化以及保护血管内皮等作用, 从而改善脑缺血区的血液循环, 保护脑细胞, 改善脑细胞功能^[11-13]。因此, 对于进展性脑梗死患者在应用依达拉奉治疗基础上加用阿加曲班注射液临床疗效较好, 值得推广。

参考文献

- [1] Serena J, Rodriguez-Yanez M, Castellanos M. Deterioration in acute is chemic stroke as the target for neuroprotection [J]. *Cerebralvasc Dis*, 2006, 21(2): 80-88.
- [2] 钱 琪, 吕海东. 依达拉奉联合 DT-3-正丁基苯酚软胶囊治疗进展性脑梗死 40 例临床观察 [J]. *山东医药*, 2008, 48(23): 41-42.
- [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治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. *中国全科医学*, 2011(35): 4013-4017.
- [4] Kalowska E, Rostrup E, Rosenbaum S, et al. Acute MRI

- changes in progressive is chemic stroke [J]. *Eur Neurol*, 2008, 59(5): 229-236.
- [5] 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程度评分标准(1995) [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [6] Millikan C H, Siekert R G. Studies in cereb rovascular disease, IV: the syndrome of intermittent in sufficiency of the basilar arterial system [J]. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 1955, 30(4): 61-68.
- [7] Bergui M, Bradac G B. Progressive stroke, lacunae, and systemic blood pressure [J]. *Stroke*, 2002, 33(12): 2735- 2736.
- [8] Rosso C, Hevia-Montiel N, Deltour S, *et al.* Prediction of infarct growth based on apparent diffusion coefficients: penumbral assessment without intravenous contrast material [J]. *Radiology*, 2009, 250(1): 184-192.
- [9] Ong C T, Wu C S. Neurological deterioration in patients with first ever ischemic stroke [J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2007, 16(3): 143-149.
- [10] 脑卒中规范治疗专家组. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的应用建议 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2010, 12(9): 785-788.
- [11] 周亚东, 杨 琳, 李修斌. 依达拉奉对大鼠局灶性脑缺血后神经元凋亡的影响 [J]. 中国实用医药, 2011, 6(19): 35-37.
- [12] 韦廷求. 依达拉奉对急性脑出血患者再灌注损伤的临床疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(2): 124-125.
- [13] Yagi K, Kitazato K T, Uno M, *et al.* Edaravone a free radical scavenger inhibits MMP-9-related brain hemorrhage in rats treated with tissue plasminogen ctivator [J]. *Stroke*, 2009, 40(2): 626-631.