

## 阿加曲班注射液联合依达拉奉治疗急性缺血性脑梗死的临床疗效

沙瑞娟, 华平, 陈洁, 张书刚\*

南京医科大学附属脑科医院 神经内科, 江苏 南京 210029

**摘要:** **目的** 探讨阿加曲班注射液联合依达拉奉治疗急性缺血性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取南京医科大学附属脑科医院2012年7月—2013年6月收治的140例急性缺血性脑梗死患者,分为对照组(68例)和治疗组(72例)。两组患者均给予依达拉奉注射液30 mg/次,溶于100 mL生理盐水30 min内滴完,2次/d。在对照组基础上,治疗组前两天给予阿加曲班注射液60 mg/d,溶于48 mL生理盐水24 h静脉滴注,其后给予阿加曲班注射液10 mg/d,溶于250 mL生理盐水,分早晚2次持续滴注,3 h/次,共用药7 d,两组均治疗14 d。比较两组的血液流变学指标、血凝指标和生活质量各项指标。**结果** 治疗后两组各项血液流变学指标均低于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组各项血液流变学指标均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后两组的血凝指标和生活质量各项指标均较治疗前有所改善,且治疗组优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 阿加曲班注射液联合依达拉奉治疗急性缺血性脑梗死具有显著效果,值得临床推广。

**关键词:** 阿加曲班注射液;依达拉奉;脑梗死

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)08-0923-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.08.023

## Clinical efficacy of Argatroban Injection combined with edaravone in treatment of acute ischemic cerebral infarction

SHA Rui-juan, HUA Ping, CHEN Jie, ZHANG Shu-gang

Department of Neurology, Affiliated Nanjing Brain Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical efficacy of Argatroban Injection combined with edaravone in the treatment of acute ischemic cerebral infarction. **Methods** Patients (140 cases) with acute ischemic cerebral infarction, who came to Affiliated Nanjing Brain Hospital, Nanjing Medical University, from July 2012 to June 2013, were divided into control group (68 cases) and treatment group (72 cases). Patients in the two groups were given Edaravone Injection 30 mg/time, which was dissolved in saline 100 mL and was dripped completely within 30 min, twice daily. On the basis of the control group, patients in the treatment group were given Argatroban Injection 60 mg/d, which was dissolved in saline 48 mL and was iv completely within 24 h on two days before. And then they were given Argatroban Injection 10 mg/d, which was dissolved in saline 250 mL and was continuously dripped twice in the morning and evening, 3 h/time, for 7 d. The patients accepted the treatment for 14 d. The hemodynamics, blood coagulation, and quality of life indexes in the two groups were compared. **Results** After the treatment, the hemodynamic indexes in the two groups were lower than those before the treatment with significant difference ( $P < 0.05$ ). And the hemodynamic indexes in the treatment group were lower than those in the control group with significant difference ( $P < 0.05$ ). After the treatment, the blood coagulation and quality of life indexes in the two groups were improved compared with those before the treatment. And the blood coagulation and quality of life indexes in the treatment group were better than those in the control group with significant difference ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Argatroban Injection combined with edaravone in the treatment of acute ischemic cerebral infarction has a good clinical efficacy, which is worthy of clinical application.

**Key words:** Argatroban Injection; edaravone; cerebral infarction

急性缺血性脑梗死是中老年人常见的疾病, 有较高的致残率和致死率, 严重威胁人类身体健康,

给社会和家庭造成了沉重的经济负担。脑部血管循环障碍可引起一系列病理改变, 溶栓治疗是治疗急

收稿日期: 2014-03-15

作者简介: 沙瑞娟, 女, 副主任医师, 工作于南京医科大学附属脑科医院神经内科。E-mail: sharuijuan6898@aliyun.com

\*通信作者 张书刚, 男, 主治医师, 工作于南京医科大学附属脑科医院神经内科。E-mail: sgzhang2003@163.com

性脑梗死的有效方法,但由于受时间等诸多因素影响,能够及时进行溶栓治疗的患者很少,大多数患者以抗凝、改善微循环和神经保护治疗为主。依达拉奉可清除自由基,抑制脂质过氧化,能够减轻神经细胞的氧化损伤,可防止血管内皮细胞损伤,从而减轻神经功能障碍。阿加曲班是一种合成的精氨酸衍生物,能通过血管内皮和细胞屏障,在微循环紊乱中更有效地发挥抗血栓形成作用。对凝血酶具有较强的选择性抑制作用,通过与凝血酶催化位点可逆性结合,达到抑制凝血酶的作用,出血倾向小,安全性较高<sup>[1-2]</sup>。为进一步了解阿加曲班治疗缺血性脑血管病的效果,提高脑缺血患者生存质量,对南京医科大学附属脑科医院 2012—2013 年急性缺血性脑梗死患者进行研究,观察并分析阿加曲班注射液联合依达拉奉治疗急性缺血性脑梗死的临床疗效,为脑缺血患者临床干预和治疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取南京医科大学附属脑科医院 2012 年 7 月—2013 年 6 月收治的 140 例急性缺血性脑梗死患者,其中男 78 例,女 62 例,年龄 47~69 岁,平均年龄(56.84±4.72)岁。所有患者均符合急性缺血性脑梗死诊断标准,发病在 48 h 以内,均经颅部 CT 或 MR 扫描确诊为无出血的影像学改变,并排除脑出血、栓塞性脑梗死、短暂性脑缺血发作(TIA)。

### 1.2 药物

依达拉奉注射液由南京先声东元制药有限公司生产,规格 20 mL:30 mg,产品批号 20120517;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,规格 20 mL:10 mg,产品批号 20120620。

### 1.3 分组和治疗方法

140 例患者分为对照组和治疗组,其中对照组 68 例,男 37 例,女 31 例,年龄 46~70 岁,平均年龄(57.09±5.18)岁;治疗组 72 例,男 38 例,女 34 例,年龄 47~69 岁,平均年龄(56.84±4.72)岁。两组在性别、年龄、病程、血液流变学指标、血凝指标和生活质量各项指标等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者全部进行控制血压、血糖、活血化瘀等常规治疗,两组患者均给予依达拉奉注射液 30 mg/次,溶于 100 mL 生理盐水 30 min 内滴完,2 次/d。在对照组基础上,治疗组前两天给予阿加曲班注射液 60 mg/d,溶于 48 mL 生理盐水 24 h 静脉滴注,

其后给予阿加曲班注射液 10 mg/d,溶于 250 mL 生理盐水,分早晚 2 次持续滴注,3 h/次,共用药 7 d,两组均治疗 14 d。

### 1.4 观察指标<sup>[3-5]</sup>

观察患者治疗后血液黏度、红细胞压积、红细胞聚集指数、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)和纤维蛋白原(FBG)等指标。

治疗后评估患者进行生活质量。(1)巴氏指数(BI)评估日常生活状况:生活独立为 100 分;轻度依赖为 75~95 分;中度依赖为 50~70 分;重度依赖为 25~45 分;完全依赖为 0~20 分。(2)FM 评分法评估肢体功能:严重运动障碍为 <50 分;明显运动障碍为 50~84 分;中度运动障碍为 85~95 分;轻度运动障碍为 96~99 分;功能正常为 100 分。(3)患者神经功能缺损程度(AS)评定:轻型为 0~15 分,中型为 16~30 分,重型为 31~45 分<sup>[5-7]</sup>。项目评定人员均经培训后对患者进行评分。

### 1.5 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无头晕、头痛、恶心、呕吐、过敏、关节痛等不良反应发生。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  进行统计描述,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组的血液流变学指标比较

结果显示,治疗后两组各项血液流变学指标均低于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组各项血液流变学指标均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组的血凝指标比较

结果显示,治疗后两组的 APTT 和 FBG 均低于治疗前,PT、TT 均高于治疗前,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗组的 APTT 和 FBG 均低于对照组,PT、TT 均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 两组的生活质量比较

研究结果显示,治疗后两组的 BI、FM 评分均高于治疗前,AS 低于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗组的 BI、FM 评分均高于对照组,AS 低于对照组,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表1 两组的血液流变学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 1 Comparison on hemorheological indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	全血高切黏度/(mPa·s)		血浆黏度/(mPa·s)		红细胞压积/%		红细胞聚集指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	68	10.13±2.30	4.81±0.12*	2.09±0.42	1.12±0.06*	0.61±0.25	0.50±0.03*	7.24±0.64	5.59±0.13*
治疗	72	10.47±3.18	4.16±0.14* <sup>▲</sup>	2.11±0.54	0.92±0.05* <sup>▲</sup>	0.62±0.33	0.37±0.02* <sup>▲</sup>	7.13±0.89	4.20±0.15* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表2 两组的血凝指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Comparison on blood coagulation indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	PT/s		APTT/s		TT/s		FBG/(g·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	68	9.86±0.65	11.02±0.05*	54.15±6.18	43.46±6.32*	14.02±1.72	15.46±0.54*	6.08±0.27	4.51±0.07*
治疗	72	9.71±0.72	12.98±0.13* <sup>▲</sup>	55.02±6.26	40.29±4.57* <sup>▲</sup>	14.28±1.29	17.85±0.76* <sup>▲</sup>	5.93±0.41	2.40±0.06* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表3 两组的生活质量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison on quality of life between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	BI/分		FM/分		AS/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	68	51.32±2.64	58.47±3.08*	63.49±4.81	72.33±2.19*	22.97±3.18	19.64±1.93*
治疗	72	50.51±2.51	67.51±3.26* <sup>▲</sup>	62.55±6.02	78.32±2.10* <sup>▲</sup>	23.04±2.51	15.47±2.04* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 3 讨论

急性缺血性脑梗死是一种起病突然的脑血液循环障碍性疾病, 由于血栓阻塞并可能进一步扩大和蔓延、侧支循环阻塞及引发的脑水肿等因素, 容易持续加重。其治疗以抗栓、改善局部脑血流及脑保护为主, 溶栓和抗凝是治疗脑缺血重要的方法, 也是医学界长期研究与关注的热点。依达拉奉是一种相对分子质量小的强效抗氧化剂和羟自由基清除剂, 可以清除大脑内具有高度细胞毒性的羟自由基, 还能够抑制脂质过氧化反应, 减轻脑内花生四烯酸及代谢中间体引起的脑水肿和细胞损害, 抑制迟发性神经细胞死亡, 改善脑缺血区的血液循环, 减轻神经功能障碍, 保护并改善脑细胞功能<sup>[6-7]</sup>。阿加曲班作为治疗缺血性脑卒中的新药, 是一种直接凝血酶抑制剂, 能够可逆地与凝血酶活性部位结合, 具有出血危险性小、起效迅速和代谢较快、体内无蓄积等特点<sup>[8-9]</sup>。

研究认为阿加曲班在治疗剂量下不引起血小板

下降, 不引起出血时间延长, 与 APTT 或活化凝血时间 (ACT) 相关性良好, 能够延长活化部分 APTT 和 ACT; 与凝血酶的结合是可逆的, 作用短暂, 抗凝治疗容易控制。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, 导致细胞膜受损、脑水肿并促进细胞凋亡<sup>[10]</sup>。本研究结果显示, 治疗组全血高切黏度、血浆黏度、红细胞压积和红细胞聚集指数均低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗组 APTT 和 FBG 均低于对照组, PT、TT 均高于对照组; 提示阿加曲班治疗急性缺血性脑梗死效果较好, 作为小分子的左旋精氨酸的衍生物, 能够抑制血小板聚集及纤维形成, 并可以协同提高体内组织型纤溶酶原激活物的活性, 激活纤溶酶, 分子较小可以穿过纤维蛋白栅栏进入到血栓 conger 内部直接作用于血栓, 降解纤溶蛋白促进纤溶而使血栓溶解。阿加曲班还可降低继发脑微血栓形成, 改善局部侧支脑血流, 保护缺血半暗带<sup>[11-12]</sup>。

阿加曲班作为一种直接凝血酶抑制剂, 通过抑

制凝血酶催化或诱导反应能够可逆地与凝血酶催化活性位点结合,不需要辅助因子抗凝血酶Ⅲ,通过血纤维蛋白的形成,凝血因子V、Ⅷ和XⅢ的活化,蛋白酶C的活化,及血小板聚集发挥其抗凝血作用,对凝血酶具有高度选择性,且治疗剂量下对血小板功能无影响<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,治疗组BI、FM和AS评分均有明显改善,提示阿加曲班可以促进患者的康复,提高患者生活质量,对改善患者的最终结局有着重要意义。因此在依达拉奉治疗基础上,加用阿加曲班可以发挥两药联用疗效相加作用,能够尽快控制神经缺失症状的发展,促进神经功能恢复。

综上所述,阿加曲班注射液联合依达拉奉治疗急性缺血性脑梗死具有显著效果,能改善患者血液流变学和血凝状态,促进患者日常生活质量的提高,影响着疾病的结局和预后,值得临床推广。

#### 参考文献

- [1] 王宏艳,高志欣,李玮.阿加曲班注射液治疗急性脑梗死患者的疗效观察[J].现代药物与临床,2013,28(4):581-584.
- [2] 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.
- [3] 孔燕,赵伟佳,廖杨平,等.阿加曲班治疗急性缺血性卒中的系统评价[J].中风与神经疾病杂志,2011,28(9):800-805.
- [4] 蒋柳结,欧念飞,李绍东,等.缺血性脑血管病患者病变血管的分析[J].临床神经病学杂志,2012,25(3):232-232.
- [5] 胡午辉,丁玲.阿加曲班治疗进展性脑梗死疗效观察[J].卒中与神经疾病,2011,18(3):184-186.
- [6] 李晓红,郑玉敏,万里姝.依达拉奉治疗急性脑梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2014,29(6):639-643.
- [7] 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.
- [8] 牟凤群,陈通.阿加曲班治疗老年急性脑梗死的疗效及安全性[J].中国老年学杂志,2013,33(14):3332-3334.
- [9] 陈宗羨.阿加曲班注射液治疗进展性脑梗死的疗效观察[J].现代药物与临床,2013,28(5):752-755.
- [10] 冯军,曹俊杰.阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的临床观察与护理[J].现代中西医结合杂志,2011,20(24):3080-3081.
- [11] 申浩,周晖.脑电监护在缺血性脑卒中的临床应用价值[J].临床神经病学杂志,2013,26(2):157-159.
- [12] 林蓓蕾,张振香,陈颖.社区脑卒中患者抑郁、ADL和生活质量的相关性研究[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(3):7-9.
- [13] 董艳玲,王荣桂,李瑶宣,等.影响急性脑梗死患者治疗效果的相关因素分析[J].临床神经病学杂志,2013,26(3):177-179.