

阿加曲班注射液治疗急性进展性脑梗死的疗效观察

朱润秀, 袁 军, 萨如拉

内蒙古自治区人民医院, 内蒙古 呼和浩特 010017

摘要: **目的** 观察阿加曲班治疗急性进展性脑梗死的临床疗效及安全性。**方法** 选取2013年5月—2014年5月在内蒙古自治区人民医院住院的急性进展性脑梗死患者50例, 随机分为治疗组(25例)和对照组(25例)。治疗组患者第1、2天每天用阿加曲班注射液60 mg以500 mL生理盐水稀释, 24 h持续静脉泵注; 其后的5 d用阿加曲班20 mg以100 mL生理盐水稀释, 分早晚2次持续静脉泵注, 每次3 h, 持续治疗7 d。对照组静脉滴注注射用奥扎格雷钠, 80 mg/次, 以500 mL生理盐水稀释, 2次/d, 连续7 d。两组其他治疗持续14 d。治疗后, 观察两组患者的临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者的NIHSS评分和Barthel指数变化。**结果** 治疗组和对照组总有效率分别为88.0%、72.0%, 两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗14 d与治疗前比较NIHSS评分均明显降低, 同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$)。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($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组这两项指标改善程度优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 阿加曲班注射液治疗急性进展性脑梗死具有较好的临床疗效, 可降低NIHSS评分, 提高Barthel指数, 值得临床推广应用。

关键词: 阿加曲班注射液; 注射用奥扎格雷钠; 进展性脑梗死; NIHSS评分; Barthel指数

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)11-1287-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.11.023

Clinical observation of Argatroban Injection in treatment of acute progressive cerebral infarction

ZHU Run-xiu, YUAN Jun, SA Ru-la

Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China

Abstract: **Objective** To explore the effect and safety of Argatroban Injection in treatment of acute progressive cerebral infarction. **Methods** Patients with acute progressive cerebral infarction who came to Inner Mongolia People's Hospital from May 2013 to May 2014 (50 cases) were randomly divided into treatment (25 cases) and control (25 cases) groups. The patients in the treatment group were treated with Argatroban Injection (60 mg diluted with 500 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 (20 mg diluted with 100 mL physiological saline), through continuous 3 h iv infusion twice daily in the morning and evening. They were treated for 7 d. The patients in the control group were iv administered with Ozagreiner for injection 80 mg/time which was diluted with 500 mL physiological saline, twice daily, for 7 d. After treatment in two groups lasted 14 d. After treatment, the treatment efficacy was evaluated, while the changes of NIHSS score and Barthel indexes in two groups were compared. **Results** The efficacies in the treatment and control groups were 88.0% and 72.0%, respectively, with differences between the two groups ($P < 0.05$). Within 14 d after the treatment, the NIHSS scores of the two groups were significantly lower than those before treatment, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, Barthel index of the two groups were significantly improved than those before treatment, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the two indicators in the treatment group improved better than those in the control group, with the significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Argatroban Injection has good clinical effect in treatment of acute progressive cerebral infarction, and can reduce the NIHSS score and improve the Barthel index, which is worthy of clinical application.

Key words: Argatroban Injection; Ozagreiner for injection; progressive cerebral infarction; NIHSS score; Barthel index

收稿日期: 2014-08-15

作者简介: 朱润秀, 工作于内蒙古自治区人民医院。

进展性脑梗死是临床治疗难点, 传统的治疗方法包括溶栓、抗凝、抗血小板等, 其中溶栓治疗受治疗时间窗限制, 传统抗凝药安全性差, 临床上经常使用静脉滴注奥扎格雷钠进行抗血小板治疗, 但效果也不理想。阿加曲班是由左旋精氨酸衍生而来的一种低分子的凝血酶抑制剂, 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。内蒙古自治区人民医院采用阿加曲班注射液治疗急性进展性脑梗死, 取得较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 5 月—2014 年 5 月在内蒙古自治区人民医院住院的急性进展性脑梗死患者 50 例为研究对象, 其中男 29 例, 女 21 例, 年龄 40~78 岁, 平均年龄 (63.73 ± 10.53) 岁; 平均发病时间 (27.75 ± 3.21) h。入选标准: (1) 符合全国第 4 届脑血管病学术会议修订的急性进展性脑梗死诊断标准^[1]; (2) 发病 72 h 内, 6 h 后局灶性神经功能缺损症状逐渐进展或呈阶梯式加重; (3) 经头颅 CT 或 MRI 检查均无出血的影像学改变。所有患者家属均知情同意, 并签署知情同意书。

1.2 药物

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 10 mg : 20 mL, 产品批号 130406; 注射用奥扎格雷钠由悦康药业集团有限公司生产, 规格 20 mg/支, 产品批号 07440301。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分成治疗组 (25 例) 和对照组 (25 例), 其中治疗组男 14 例, 女 11 例; 年龄 40~78 岁, 平均年龄为 (63.24 ± 11.12) 岁, 发病时间 (27.35 ± 3.11) h, NIHSS 评分 (16.38 ± 3.60) 分。对照组男 15 例, 女 10 例; 年龄 42~76 岁, 平均年龄 (64.21 ± 9.95) 岁, 发病时间 (28.15 ± 3.31) h, NIHSS 评分 (15.91 ± 2.48) 。两组性别构成、年龄范围、平均年龄、发病时间及病情等指标比较差异

无统计学意义, 具有可比性。

治疗组患者第 1、2 天每天用阿加曲班 60 mg 以 500 mL 生理盐水稀释, 24 h 持续静脉泵注; 其后的 5 d 用阿加曲班 20 mg 以 100 mL 生理盐水稀释, 分早晚 2 次持续静脉泵注, 每次 3 h, 持续治疗 7 d。对照组静脉滴注注射用奥扎格雷钠, 80 mg/次, 以 500 mL 生理盐水稀释, 2 次/d, 连续 7 d。治疗期间两组患者均辅以常规治疗, 包括降低颅内压、给予脑保护剂; 对合并的高血压、糖尿病、冠心病等疾病给予相应的处理和治理。两组均持续治疗 14 d。

1.4 临床疗效判定标准

在治疗前和治疗 14 d 分别采用神经功能缺损 (NIHSS) 评分与日常生活活动能力量表中的 Barthel 指数进行调查, 参照全国第 4 届脑血管病学术会议制订的临床疗效判定标准进行疗效评定^[2]。基本痊愈: 患者症状和体征基本恢复正常, NIHSS 评分减少大于 90%; 显著进步: NIHSS 评分减少 45%~90%; 进步: NIHSS 评分减少 17%~44%; 无效: NIHSS 评分减少 17%以下。

总有效率 = (基本痊愈 + 显著进步 + 进步) / 总例数

1.5 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无脑出血、出血性脑梗死、皮疹、过敏、消化道反应等不良反应发生。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行处理, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并采用 *t* 检验进行分析, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗组基本痊愈 12 例, 显著进步 6 例, 进步 4 例, 无变化 3 例, 总有效率 88.0%, 对照组基本痊愈 4 例, 显著进步 10 例, 进步 4 例, 无变化 7 例, 总有效率 72.0%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	总有效率/%
治疗	25	12	6	4	3	88.0*
对照	25	4	10	4	7	72.0

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组治疗前后 NIHSS 评分和 Barthel 指数比较

两组治疗 14 d 与治疗前比较 NIHSS 评分均明显降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 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 ($P < 0.05$), 治疗后, 治疗组这两项指标改善程度优于对照组, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后 NIHSS 评分和 Barthel 指数比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=25$)

Table 2 Comparison on NIHSS score and Barthel index before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=25$)

组别	NIHSS 评分/分			Barthel 指数		
	治疗前	治疗 14 d	减少值	治疗前	治疗 14 d	增加值
治疗	15.91 ± 2.48	9.56 ± 3.58 ^{*▲}	6.10 ± 4.58 [▲]	45.88 ± 1.59	51.44 ± 1.79 ^{*▲}	5.04 ± 2.55 [▲]
对照	16.38 ± 3.60	13.65 ± 3.95 [*]	3.14 ± 5.71	44.12 ± 1.56	45.88 ± 1.59 [*]	3.02 ± 2.71

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

2.3 不良反应

治疗过程中两组患者均未出现脑出血、出血性脑梗死、消化道反应、皮疹、过敏等不良反应。

3 讨论

进展性脑梗死发病率较高, 约占所有脑梗死的 16%~46%, 主要发病机制是在动脉硬化的基础上, 血小板聚集形成白色血栓, 同时激活的血小板启动凝血机制, 使纤维蛋白原变成纤维蛋白, 与红细胞一起形成牢固的红色血栓, 而最终使动脉管腔狭窄, 狭窄的血管腔又使血流减慢甚至停滞, 使原本形成的血栓不断向近心端逐渐发展延长, 进一步加重管腔的狭窄甚至闭塞, 最终导致梗死区逐渐扩大, 临床表现为神经功能渐进性恶化。脑动脉血栓形成的急性期, 栓子处在不稳定状态, 在 24~48 h 血栓栓子可以从 1 mm 增长至 15 mm, 因此对于急性进展性脑梗死患者, 在 48 h 内对血栓进行控制是治疗的重点^[3-4]。抑制血栓的蔓延, 积极抢救半暗带, 防止脑梗死进一步扩大, 是患者神经功能得以提高, 改善进展性脑梗死预后的关键。在脑梗死急性期最理想的治疗是在超早期进行血栓溶解, 血流再通, 但往往由于时间限制, 错过最佳治疗。

奥扎格雷钠是一种静脉抗血小板聚集药, 可降低血液黏稠度, 发挥抑制血小板聚集、阻滞血栓形成和溶通血栓的功能^[5]。此外, 奥扎格雷钠还具有扩张脑血管、增加脑血流量、改善脑组织微循环和能量代谢的功能^[6], 其对进展性脑梗死的疗效肯定^[7], 目前广泛应用于临床脑梗死的治疗中。阿加曲班是由左旋精氨酸衍生而来的一种低分子的凝血酶抑制剂, 于 1970 年由日本冈本研究发现, 其作用机制是

通过与凝血酶催化位点可逆性结合, 达到直接抑制凝血酶的作用^[8-9]。阿加曲班注射液是一种选择性凝血酶抑制剂, 在直接作用于凝血酶的同时并不抑制其他丝氨酸蛋白酶如胰蛋白酶、Xa 因子、血纤维蛋白溶解酶和激肽释放酶等^[10-12]; 其分子质量小, 在肝脏代谢, 不受年龄、性别和肾功能等影响^[13], 适应症宽泛, 时间要求低, 发病 48 h 内均能起到抗栓作用^[14-15]。

阿加曲班可直接作用于凝血酶, 不需要 AT III 作为辅助因子来达到抗凝血酶的目的^[16-17], 不但能同血液循环中溶解状态下的凝血酶结合, 而且可穿透纤维蛋白栅栏有效作用于与血凝块相结合的凝血酶, 发挥抗凝作用。有研究证实, 阿加曲班可以显著降低缺血半暗带的形成, 抑制微血栓的产生, 进而增加局部缺血部位的血流量, 对神经功能的恢复起到促进作用^[18-19]。阿加曲班还具有高度选择性, 治疗浓度时, 阿加曲班对相关的丝氨酸蛋白酶几乎没有影响, 这就保证了其临床使用的安全性^[20-21]。

本研究结果发现, 治疗组神经功能缺损评分显著下降, 临床疗效明显提高, 总有效率达 88.0%, 而对照组为 72.0%, 统计学处理显示, 两组比较差异有显著性, 提示阿加曲班具有较好的临床疗效; 且两组均未发生严重不良反应。

综上所述, 阿加曲班注射液治疗急性进展性脑梗死具有较好的临床疗效, 可降低 NIHSS 评分, 提高 Barthel 指数, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 中华神经科年会, 中华神经外科年会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.

- [2] 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.
- [3] Kim J T, Park M S, Yoon W, *et al.* Detection and significance of incidental unruptured cerebral aneurysms in patients undergoing intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke [J]. *J Neuroimaging*, 2012, 22(2): 197-200.
- [4] Paliwal P R, Ahmad A, Shen L, *et al.* Persistence of hyperdense middle cerebral artery sign on follow-up CT scan after intravenous thrombolysis is associated with poor outcome [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 33(5): 446-452.
- [5] 袁宇, 张金盈, 刘平. 丹奥对非ST段抬高急性心肌梗死患者血液流变学及血浆内皮素和一氧化氮的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2009, 30(6): 720-723.
- [6] 王兴文, 冯清春. 低分子肝素钠联合奥扎格雷钠治疗急性进展性脑梗死 [J]. 广东医学, 2010, 31(4): 507-509.
- [7] 陈磊, 张婧. 奥扎格雷钠联合阿加曲班治疗短暂性脑缺血发作的疗效观察 [J]. 中国医院药学杂志, 2014(9): 72-75.
- [8] 沙瑞娟, 华平, 陈洁, 等. 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 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(8): 923-926.
- [9] 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.
- [10] Kassel K M, Sullivan B P, Cui W, *et al.* Therapeutic Administration of the direct thrombin inhibitor argatroban reduces hepatic inflammation in mice with established fatty liver disease [J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(4): 1287-1295.
- [11] Sugawara T, Jadhav V, Ayer R, *et al.* Thrombin inhibition by argatroban ameliorates early brain injury and improves neurological outcomes after experimental subarachnoid hemorrhage in rat [J]. *Stroke*, 2009, 40(4): 1530-1532.
- [12] Song H, Li H W, Munson M S, *et al.* On-chip titration of an anticoagulant argatroban and determination of the clotting time within whole blood or plasma using a plug-based microfluidic system [J]. *Anal Chem*, 2006, 78(14): 4839-4849.
- [13] 朱远群, 余军红. 阿加曲班治疗急性脑梗死 58 例临床分析 [J]. 内科, 2010, 5(3): 267-269.
- [14] 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.
- [15] 郜立红. 阿加曲班联合依达拉奉治疗急性脑干梗塞疗效观察 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2014, 36(1): 72-73.
- [16] Saugel B, Phillip V, Moessmer G, *et al.* Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia in ICU patients with multiple organ dysfunction syndrome: a retrospective study [J]. *Crit Care*, 2010, 14(3): R90.
- [17] Yao H, Markgraf C G, Dietrich W D, *et al.* Glutamate antagonist MK-801attenuates incomplete but not complete infarction in thrombotic distal middle cerebral artery occlusion in wistar rats [J]. *Brain Res*, 2004, 6: 117-122.
- [18] 陈长青, 赵伟苗, 贺同页, 等. 阿加曲班注射液治疗急性脑梗死患者的有效性和安全性观察 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(5): 749-751.
- [19] 赵秀欣, 张微微, 魏亚洲, 等. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的临床研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2010, 12(9): 820-822.
- [20] 罗毅, 付玉山. 阿加曲班颈动脉加压静滴治疗急性脑梗死 40 例疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(6): 40-41.
- [21] 李静, 张微微, 李莹, 等. 阿加曲班对急性脑梗死患者血小板功能的影响 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13(6): 541-543.