

阿加曲班联合氯吡格雷治疗大动脉粥样硬化性脑梗死的临床研究

牟振弘, 李斌, 张玉香*, 王涛, 郭筱菲, 孙明昊

天津海滨人民医院 神经内科, 天津 300280

摘要: **目的** 探讨阿加曲班联合氯吡格雷治疗大动脉粥样硬化性脑梗死的临床疗效及对血清炎症因子影响。**方法** 选取2013年1月—2014年9月天津海滨人民医院神经内科住院的大动脉粥样硬化性脑梗死患者160例, 随机分为对照组和治疗组, 每组80例。对照组在常规治疗的基础上口服硫酸氢氯吡格雷片, 1片/次, 1次/d。治疗组加用阿加曲班注射液, 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持续静脉滴注; 其后5 d每天用阿加曲班注射液10 mg以250 mL生理盐水稀释, 分早晚2次持续静脉滴注, 每次3 h。治疗组其他治疗同对照组。两组均连续治疗14 d。比较两组的临床疗效, 比较两组患者治疗前, 治疗7、14 d的NIHSS评分和Barthel指数, 同时比较治疗前, 治疗3、7 d时两组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8 (IL-8)的变化。**结果** 治疗组与对照组总有效率分别为91.25%、77.50%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗7、14 d时NIHSS评分均较同组治疗前降低, Barthel指数升高, 同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组NIHSS评分低于对照组, Barthel指数高于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗3、7 d, 两组患者炎症因子IL-8和TNF- α 均较治疗前显著下降, 同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这两个炎症因子均较对照组低, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 阿加曲班联合氯吡格雷治疗大动脉粥样硬化性脑梗死具有较好的临床疗效, 可降低NIHSS评分和炎症因子TNF- α 、IL-8, 同时能提高患者的Barthel指数, 值得临床推广应用。

关键词: 阿加曲班注射液; 硫酸氢氯吡格雷片; 大动脉粥样硬化性脑梗死; NIHSS评分; Barthel指数; IL-8; TNF- α

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)01-0057-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.01.013

Clinical study on argatroban combined with clopidogrel in the treatment of large artery atherosclerotic cerebral infarction

MU Zhen-hong, LI Bin, ZHANG Yu-xiang, WANG Tao, GUO Xiao-fei, SUN Ming-hao

Department of Neurology, Tianjin Haibin People's Hospital, Tianjin 300280, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of argatroban combined with clopidogrel in the treatment of large artery atherosclerotic cerebral infarction and its effect on serum inflammatory factors. **Methods** The patients with large artery atherosclerotic cerebral infarction (160 cases) of Tianjin Haibin People's Hospital from January 2013 to September 2014 were randomly divided into treatment and control groups, and each group had 80 cases. The patients in the control group were *po* administered with Clopidogrel Bisulfate Tablets on the basis of conventional treatment, one tablet/time, once daily. The patients in the treatment group were iv administered 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 250 mL physiological saline), through continuous 3 h iv infusion twice daily in the morning and evening. Other treatments in the treatment group were the same to the control group. The patients in two groups were treated for 14 d. After the treatment, the efficacy was evaluated, and NIHSS score and Barthel index before and 7, 14 d after the treatment in two groups were compared, while before and 3, 7 d after the treatment the changes of IL-8 and TNF- α in two groups were compared. **Results** The efficacies in the treatment and control groups were 91.25% and 77.50%, respectively, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$). Within 7, 14 d after the treatment, the NIHSS scores of the two groups were significantly lower, and Barthel index were higher than those before the treatment, and the difference was statistically

收稿日期: 2014-09-14

作者简介: 牟振弘, 主治医师, 研究方向是脑血管病的治疗。Tel: 15822512278 E-mail: muzhenhong2000@163.com

*通信作者 张玉香, 副主任医师, 研究方向脑血管病的治疗。Tel: 18622046758 E-mail: 615706032@qq.com

significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS score of the treatment group was lower than that in the control group, and Barthel index was higher than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). Within 3, 7 d after the treatment, IL-8 and TNF- α of the two groups were significantly lower, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the two inflammatory factors in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Argatroban combined with clopidogrel has the good clinical effect in the treatment of large artery atherosclerotic cerebral infarction, and can reduce the NIHSS score and inflammatory factor TNF- α , IL-8. While Argatroban can improve the Barthel index, which is worth clinical promotion.

Key words: Argatroban Injection; Clopidogrel Bisulfate Tablets; large artery atherosclerotic cerebral infarction; NIHSS score; Barthel index; IL-8; TNF- α

急性脑梗死具有高发病率、高致死率和高致残率的特点, 严重威胁着人类的健康^[1]。目前为止最有效的治疗是 4.5 h 内的重组组织型纤溶酶原激活剂溶栓和 6 h 内的尿激酶溶栓, 但由于治疗时间窗限制, 大部分患者来诊后并没有溶栓的机会。对于这部分患者, 如何标准化治疗, 减少神经功能缺损尤为重要。目前国内指南对于急性脑梗死的抗凝治疗除心源性栓塞等少数情况外并无推荐, 但部分学者认为阿加曲班作为新型抗凝药物用于急性脑梗死是有效的, 且相对安全。急性脑梗死具有众多发病机制, 在 TOAST 的 5 种分型中, 大动脉粥样硬化性脑梗死最常见, 其发病原因包括载体动脉(斑块或血栓)阻塞穿支动脉、动脉到动脉栓塞、低灌注/栓子清除下降和混合机制这 4 种发病原因均与大动脉粥样硬化以及粥样硬化斑块的稳定性有关。

目前临床主要以氯吡格雷或阿司匹林抗血小板聚集, 同时给予稳定血压、降脂治疗, 抗凝治疗仍存争议。而 TOAST 其他分型如小血管闭塞性、其他原因(感染性、免疫性等)或不明原因的脑梗死, 由于其发病机制与血栓无关或相关性小, 给予抗凝治疗可能无效, 甚至只会增加出血风险, 所以应当区别对待。本试验研究抗凝争议较大的大动脉粥样硬化性脑梗死新型抗凝药物阿加曲班的临床疗效及不良反应。同时动脉粥样硬化及脑梗死过程中均伴有炎症反应, 动脉粥样硬化斑块是由致密的结缔组织纤维帽、脂质核心和坏死碎片组成, 其发生发展过程存在炎症因子的参与^[2]。本试验同时研究阿加曲班对炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8 (IL-8) 的影响, 进一步了解其治疗效果。

1 材料和方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月—2014 年 9 月天津海滨人民医院神经内科住院的大动脉粥样硬化性脑梗死患者 160 例, 年龄 45~79 岁, 平均年龄 (60.55 \pm 14.91)

岁, 其中男 91 例, 女 69 例。

纳入标准 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], 经弥散加权成像 (DWI) 确诊; (2) 颈动脉超声波扫描或多普勒扫描确认颈内动脉闭塞或狭窄达到血管横截面面积的 50%, 通过血管造影发现的颈动脉、大脑前、中、后动脉、椎基底动脉狭窄达到血管横截面面积的 50%^[4]; (3) 血小板、血凝 4 项均正常; (4) 签署知情同意书。

排除标准 短暂性脑缺血发作 (TIA); (2) 房颤; (3) 严重内科疾病; (4) 年龄 \geq 80 岁; (5) 行动静脉溶栓。

1.2 药物

硫酸氢氯吡格雷片由赛诺菲(杭州)制药有限公司生产, 规格 75 mg/片, 产品批号 4A521、4A536、4A545、4A562; 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 121115、130208、130509、130821、140107、140806。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为治疗组和对照组, 其中治疗组 80 例, 男 49 例, 女 31 例, 年龄 45~79 岁, 平均年龄 (61.48 \pm 16.73) 岁; 平均体质量 (72.57 \pm 14.75) kg。高血压 43 例, 糖尿病 33 例, 冠心病 37 例, 既往脑卒中史 31 例, 吸烟史 46 例, 平均发病时间 (4.36 \pm 2.12) d。对照组 80 例, 男 42 例, 女 38 例, 年龄 45~79 岁, 平均年龄 (62.92 \pm 13.84) 岁, 平均体质量 (70.41 \pm 18.35) kg。高血压 39 例, 糖尿病 36 例, 冠心病 41 例, 既往脑卒中史 24 例, 两组间患者基础资料比较差异无统计学意义。

对照组患者口服硫酸氢氯吡格雷片, 1 片/次, 1 次/d, 同时给予降脂、稳定血压、稳定血糖、保护脑细胞等基础治疗。治疗组在对照组基础上加用阿加曲班注射液, 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 持续静脉滴

注：其后5 d每天用阿加曲班注射液10 mg以250 mL生理盐水稀释，分早晚2次持续静脉滴注，每次3 h。两组均连续治疗14 d。

1.4 临床疗效判定标准^[5]

临床效果评定根据神经功能缺损程度评分标准及改良爱丁堡与斯堪的纳维亚研究组日常生活能力缺损程度进行评分。基本治愈：美国国立卫生研究院卒中量表(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%以下；恶化：NIHSS评分增加18%以上。

总有效率=(基本治愈+显著进步+进步)/总例数

1.5 观察指标

观察、统计两组患者治疗7、14 d的NIHSS评分、Barthel指数。

所有入选的患者分别在治疗前、治疗3、7 d抽取空腹静脉血，采用酶联免疫法检测炎症因子，使用上海沪峰生物科技有限公司的人IL-8试剂盒及人TNF- α 试剂盒，记录各项数值。

1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无皮肤黏膜出血、过敏等不良反应发生。

1.7 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析，计数资料采用百分比表示，采用 χ^2 检验；计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组患者基本治愈12例，显著进步22例，进步28例，总有效率为77.50%；治疗组基本治愈20例，显著进步36例，进步17例，总有效率为91.25%，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NIHSS评分和Barthel指数比较

两组治疗7、14 d时NIHSS评分均较同组治疗前降低，Barthel指数升高，同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$)；治疗后，治疗组NIHSS评分低于对照组，Barthel指数高于对照组，两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表2。

2.3 两组炎症因子比较

治疗3、7 d，两组患者炎症因子IL-8和TNF- α 均较治疗前显著下降，同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$)；治疗后，治疗组这两个炎症因子均较对照组低，两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表3。

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中，对照组出现牙龈及黏膜出血3例，过敏1例；治疗组出现牙龈及黏膜出血6例，过敏3例，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

阿加曲班是低分子左旋精氨酸衍生物，是一种新型抗凝药物，可以与凝血酶活性位点可逆地结合，对凝血酶具有高度选择性，对丝氨酸蛋白酶影响微

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本治愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	总有效率/%
对照	80	12	22	28	13	5	77.50
治疗	80	20	36	17	5	2	91.25*

与对照组比较 * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组治疗前后NIHSS评分和Barthel指数比较($\bar{x} \pm s$, $n=80$)

Table 2 Comparison on NIHSS scoring and Barthel index before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=80$)

组别	NIHSS 评分			Barthel 指数		
	治疗前	治疗7 d	治疗14 d	治疗前	治疗7 d	治疗14 d
对照	8.12 \pm 3.51	7.18 \pm 2.12*	6.12 \pm 2.57*	57.82 \pm 18.72	64.35 \pm 19.28*	70.49 \pm 15.37*
治疗	8.72 \pm 2.98	6.52 \pm 1.93* \blacktriangle	5.15 \pm 2.78* \blacktriangle	62.05 \pm 21.52	70.62 \pm 16.47* \blacktriangle	76.31 \pm 18.58* \blacktriangle

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

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

表3 两组治疗前后 IL-8 和 TNF- α 比较 ($\bar{x} \pm s, n=80$)Table 3 Comparison on IL-8 and TNF- α before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s, n=80$)

组别	IL-8/(ng·mL ⁻¹)			TNF- α /(ng·mL ⁻¹)		
	治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d	治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d
对照	0.76 \pm 0.14	0.61 \pm 0.17*	0.62 \pm 0.19*	0.72 \pm 0.17	0.64 \pm 0.24*	0.61 \pm 0.23*
治疗	0.72 \pm 0.16	0.48 \pm 0.13* [▲]	0.37 \pm 0.18* [▲]	0.74 \pm 0.15	0.47 \pm 0.18* [▲]	0.41 \pm 0.16* [▲]

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

弱^[6]。阿加曲班通过与凝血酶催化位点可逆性结合,其抗血栓作用不需要辅助因子抗凝血酶III,直接抑制凝血酶催化或诱导的反应(包括血纤维蛋白的形成,凝血因子V、VIII的活化,蛋白酶C的活化及血小板聚集),从而发挥其抗凝血作用^[7]。本结果证实,两组治疗7、14 d时NIHSS评分均较同组治疗前降低,Barthel指数升高,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组NIHSS评分低于对照组,Barthel指数高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。本试验经过影像学筛选出大动脉粥样硬化性脑梗死给予阿加曲班注射液抗凝治疗,较对照组获益明显,且不良风险无明显增加。

国内外研究发现,脑梗死病理过程中有大量炎症因子参与,TNF- α 、IL-8在急性脑梗死过程中起重要作用,主要是对血管内膜直接损害,影响血管通透性,增加血管内皮细胞与血细胞的黏附性,产生自由基,促进凝血和血管收缩^[8]。炎症因子可造成内皮细胞促凝因子产生,增加其活性,加快血栓形成。TNF- α 、IL-8均证实与脑梗死面积及临床预后密切相关,相关试验证明TNF- α 在第3天达峰,IL-8在第7天达峰^[2,9]。本研究结果证实,治疗3、7 d,两组患者炎症因子IL-8和TNF- α 均较治疗前显著下降,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组这两个炎症因子均较对照组低,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,阿加曲班联合氯吡格雷治疗大动脉粥样硬化性脑梗死具有较好的临床疗效,可降低NIHSS评分和炎症因子TNF- α 、IL-8,同时能提高

患者的Barthel指数,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Feigin V L, Lawes C M, Bennett D A, *et al.* Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(4): 355-369.
- [2] 张明义, 韩俊英, 张 蕴, 等. 血清肿瘤坏死因子- α 对急性缺血性脑卒中患者预后的影响 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2007, 7(3): 234-237.
- [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] 周 衡, 王拥军, 王素香, 等. 急性缺血性脑卒中的TOAST亚型分析 [J]. *中华内科杂志*, 2004(7): 495-498.
- [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] 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.
- [7] 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.
- [8] Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension [J]. *Hypertension*, 2005, 46(5): 1118-1122.
- [9] 张艳红, 陈丽丽, 王海英. 急性脑梗死患者血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-8和瘦素水平变化 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 7(13): 2731-2732.