

• 临床研究 •

阿加曲班和尤瑞克林治疗进展性脑梗死的比较研究

张国锋¹, 徐耀铭^{1*}, 周文静², 齐晓飞¹, 吴占福¹, 郑哲龙¹

1. 通辽市医院 神经内科, 内蒙古 通辽 028000

2. 内蒙古医科大学 通辽临床医学院, 内蒙古 通辽 028000

摘要: **目的** 比较阿加曲班注射液和注射用尤瑞克林治疗早期急性进展性脑梗死的有效性、安全性。**方法** 选取2018年1月—2019年5月在通辽市医院住院并在发病72 h内进展的92例急性脑梗死患者, 随机分成阿加曲班组和尤瑞克林组, 每组各46例。阿加曲班组静脉泵入阿加曲班注射液, 60 mg/d治疗2 d, 然后10 mg/d治疗5 d, 早晚各1次, 每次持续3 h。尤瑞克林组静脉滴注注射用尤瑞克林0.15 PNA单位/d, 前15 min内控制滴速。两组连续治疗14 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分和Barthel指数评定量表(BI)评分。**结果** 治疗后, 阿加曲班组临床有效率为82.6%, 显著高于尤瑞克林组的69.6%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。阿加曲班组在治疗7、14 d后NIHSS评分较治疗前明显降低($P < 0.05$), 而尤瑞克林组在治疗14 d后才显示出明显改善($P < 0.05$); 治疗后阿加曲班组NIHSS评分显著低于尤瑞克林组同期, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。阿加曲班组在治疗7、14 d后BI分值明显升高($P < 0.05$), 而尤瑞克林组则在治疗14 d后与治疗前比较才显示出显著差异($P < 0.05$); 治疗后阿加曲班组BI分值显著高于尤瑞克林组同期, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 阿加曲班注射液治疗进展性脑梗死早期进展患者有较好的临床疗效, 安全性好。

关键词: 阿加曲班注射液; 注射用尤瑞克林; 进展性脑梗死; 临床疗效; Barthel指数评定量表; 不良反应

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)02-0229-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.02.007

Comparative study on agatroban and urinary kallidinogenase in treatment of progressive cerebral infarction

ZHANG Guo-feng¹, XU Yao-ming¹, ZHOU Wen-jin², QI Xiao-fei¹, WU Zhan-fu¹, ZHENG Zhe-long¹

1. Department of Neurology, Tongliao Hospital, Tongliao 028000, China

2. Tongliao Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Tongliao 028000, China

Abstract: **Objective** To compare the efficacy and safety of argatroban and urinary kallidinogenase in treatment of progressive cerebral infarction. **Methods** Patients (92 cases) with progressive cerebral infarction progressed within 72 h and hospitalized in Tongliao Hospital from January 2018 to May 2019 were randomly divided into argatroban and urinary kallidinogenase groups, and each group had 46 cases. Patients in the argatroban group were iv pumped administered with Argatroban Injection, 60 mg/d for 2 d, then 10 mg/d for 5 d, once in the morning and evening and lasted for 3 h each time. Patients in the urinary kallidinogenase group were iv administered with Urinary Kallidinogenase for injection, 0.15 PNA U/d, controlled dropping speed in the first 15 min. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, NIHSS and BI scores in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the argatroban group was 82.6%, which was significantly higher than 69.6% in the urinary kallidinogenase group ($P < 0.05$). After treatment for 7 and 14 d, the NIHSS scores in the argatroban group were significantly decreased ($P < 0.05$), but which in the urinary kallidinogenase group were significantly improved after treatment for 14 d ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS score in argatroban group was significantly lower than that in urinary kallidinogenase group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 7 and 14 d, the BI scores in argatroban group were significantly

收稿日期: 2019-12-04

基金项目: 内蒙古自治区科技计划项目(201702130)

作者简介: 张国锋, 研究方向为神经内科。E-mail: 928871200@qq.com

*通信作者 徐耀铭, 研究方向为脑血管病的基础与临床。E-mail: xuyaoming9803@163.com

increased ($P < 0.05$), but the difference in the urinary kallidinogenase group compared with that before treatment was statistically significant after treatment for 14 d ($P < 0.05$). After treatment, BI scores in agatuban group was significantly higher than that in urinary kallidinogenase group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Agatuban has good clinical efficacy and safety in the treatment of early progressive cerebral infarction.

Key words: Argatroban Injection; Urinary Kallidinogenase for injection; progressive cerebral infarction; BI; adverse reaction

进展性脑梗死是急性脑梗死的一种临床过程, 占全部急性脑梗死的 20% 左右, 按照进展时间又可以分为早期进展(发病 72 h 以内)和迟发型进展(发病 72 h~7 d), 临床预后较差^[1-2]。早期进展性脑梗死的诊疗一直是临床关注的焦点, 多个研究提示临床上对于不符合溶栓取栓的进展性脑梗死患者可以考虑抗凝治疗。本研究对早期进展性脑梗死应用注射用尤瑞克林和新型抗凝药物阿加曲班治疗作对比, 为临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择 2018 年 1 月—2019 年 5 月在通辽市医院神经内科住院并在发病 72 h 内进展的急性脑梗死患者 92 例, 全部患者均符合《中国急性期缺血性脑血管病诊治指南 2014》^[3]制定的脑梗死的诊断标准。92 例患者中男 57 例, 女 35 例, 年龄 51~81 岁, 平均年龄 (57.3 ± 6.1) 岁, 住院时间 14~21 d, 平均住院时间 (13.4 ± 5.8) d。

1.2 入选和排除标准

入选标准 确诊急性脑梗死患者在发病 72 h 内经规范化药物治疗病情仍进展加重, 且符合如下条件: 患者瘫痪肢体肌力较入院时下降 2 级及以上或美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分增加 2 分及以上; 患者入院时意识清楚; 年龄 ≤ 80 岁; 患者经头颅 CT 排除颅内出血; 患者血压控制在 200/110 mmHg (1 mmHg=133 Pa) 以下; 不符合动静脉溶栓或机械取栓适应症; 患者或家属签订知情同意书。

排除标准 头 CT/MRI 显示颅内出血及大面积脑梗死 (NIHSS ≥ 25 分); 短暂性脑缺血发作 (TIA); 患有严重心、肝肾功能不全者; 有血液系统疾病及近期手术史。

1.3 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 20 mL: 10 mg, 产品批号 1709050、1701005; 注射用尤瑞克林由广东天普生化医药股份有限公司生产, 规格为 0.15 PNA 单位/瓶, 产品批号 31160203、31160403。

1.4 分组和治疗方法

将进展性脑梗死患者随机分为阿加曲班组和尤瑞克林组, 每组各 46 例。其中阿加曲班组男 30 例, 女 16 例; 年龄 52~76 岁, 平均年龄 (55.9 ± 6.5) 岁; 糖尿病史 6 例, 高血压史 12 例。尤瑞克林组患者男 27 例, 女性 19 例; 年龄 51~81 岁, 平均年龄 (57.4 ± 7.2) 岁; 糖尿病史 15 例, 高血压史 23 例。两组患者在性别、年龄, 高血压、糖尿病、冠心病、卒中病史比较差异无统计学意义, 具有可比性。

入院后两组患者均在遵循指南基础上进行治疗, 分别给予积极控制脑血管病危险因素、抗血小板聚集、强化降脂、稳定斑块和清除氧自由基等药物治疗。阿加曲班组患者静脉泵入阿加曲班注射液, 60 mg/d 治疗 2 d, 然后 10 mg/d 治疗 5 d, 早晚各 1 次, 每次持续 3 h。尤瑞克林组患者静脉滴注注射用尤瑞克林 0.15 PNA 单位/d, 前 15 min 内控制滴速, 以防低血压, 禁止与血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 类降压药合用。两组连续治疗 14 d, 严格执行 NIHSS 评分评价神经功能缺损和临床治疗效果。用药前检查部分凝血活酶时间 (APTT) 变化, 用药 48 h 内, 每 12 小时复查一次部分凝血活酶时间。48 h 后在严密观察出血倾向的情况下, 24 h 复查部分凝血活酶时间。

1.5 临床疗效评价标准^[4]

基本痊愈: 经治疗后, 量表评分较入院时减少大于 90%; **显著进步:** 量表评分大于 45%~90%; **进步:** 量表评分大于 18%~45%; **无变化:** 量表评分 $\leq 18\%$; **恶化:** 经治疗后量表评分反而增加, 且多在 18% 以上; **死亡。**

有效率 = (基本痊愈 + 显著进步 + 进步) 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 NIHSS 评分 NIHSS 包括肢体感觉、运动、语言、共济、忽视等神经功能缺损情况, 以 0~42 分计, 分数越高提示神经功能缺损越重^[5]。

1.6.2 Barthel 指数评定量表 (BI) 评分 观察治疗前后患者 BI 评分。BI 评价包括上下楼、自己穿衣、进食等日常生活能力, 满分为 100 分, 分数越低表明自主生活能力越差^[6]。

1.7 不良反应观察

用药期间需观察患者有无下列症状或体征：恶心、呕吐、腹泻、皮疹、胃肠道出血、血尿及其他部位出血包括颅内出血，还包括血压显著下降等。

1.8 统计学方法

运用 SPSS 23.0 软件包进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验，不同时间测量数据比较采用重复测量方差分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，阿加曲班组基本痊愈 8 例，显著进步 24 例，进步 6 例，无变化 4 例，恶化 1 例，死亡 1 例，总有效率为 82.6%；尤瑞克林组基本痊愈 5 例，显著进步 15 例，进步 12 例，无变化 9 例，恶化 3 例，死亡 2 例，总有效率为 69.6%，两组临床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 评分比较

阿加曲班组在治疗 7、14 d 后 NIHSS 评分较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)，而尤瑞克林组在治疗 14 d

后才显示出明显改善 ($P < 0.05$)；治疗后阿加曲班组 NIHSS 评分显著低于尤瑞克林组同期，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组 BI 评分比较

阿加曲班组在治疗 7、14 d 后 BI 分值明显升高 ($P < 0.05$)，而尤瑞克林组则在治疗 14 d 后与治疗前比较才显示出显著差异 ($P < 0.05$)；治疗后阿加曲班组 BI 分值显著高于尤瑞克林组同期，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组不良事件比较

阿加曲班组有 3 例患者出现皮肤黏膜出血，其中 2 例出现牙龈出血，1 例出现双侧足踝部小片微小出血点，经观察和采取阿加曲班减半量输注后好转，病情恶化 2 例，死亡 1 例，患者均未出现内脏出血、颅内出血、肾功能急性损害等不良事件。尤瑞克林组出现 1 例消化道出血，1 例颅内出血，3 例发生血压显著降低（降低程度大于 20%），神经功能缺损加重，均给予补液提高血压治疗，死亡 2 例，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义，见表 4。

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	恶化/例	死亡/例	总有效率/%
尤瑞克林	46	5	15	12	9	3	2	69.6
阿加曲班	46	8	24	6	4	2	2	82.6*

与尤瑞克林组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs urinary kallidinogenase group

表 2 两组 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on NIHSS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 评分			
		治疗前	治疗后 72 h	治疗后 7 d	治疗 14 d
尤瑞克林	46	14.53 ± 6.14	12.58 ± 4.16	11.11 ± 5.58	10.06 ± 4.07*
阿加曲班	46	13.44 ± 7.31	10.43 ± 3.02	9.59 ± 4.72*	8.39 ± 4.31*▲

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与尤瑞克林组治疗同期比较：▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs urinary kallidinogenase group in the same time of treatment

表 3 两组 BI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on BI scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	BI 评分			
		治疗前	治疗后 72 h	治疗后 7 d	治疗 14 d
尤瑞克林	46	27.53 ± 4.14	38.58 ± 12.16	39.11 ± 12.58	44.63 ± 12.07*
阿加曲班	46	28.44 ± 4.31	45.43 ± 13.02	46.89 ± 13.72*	52.49 ± 13.31*▲

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与尤瑞克林组治疗同期比较：▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs urinary kallidinogenase group in the same time of treatment

表4 两组住院期间不良事件比较

Table 4 Comparison on adverse events between two groups

组别	n/例	消化道出血/例	泌尿道出血/例	皮肤黏膜出血/例	颅内出血/例	恶化/例	死亡/例	总有效率/%
尤瑞克林	46	1	0	0	1	3	2	15.2
阿加曲班	46	0	0	3	0	2	1	13.0

3 讨论

进展性脑梗死对患者伤害性较大,尤其是早期进展已成为临床难点和神经科的研究重点。总结进展性脑梗死病因发现,大动脉粥样硬化型居多,认为与存在颅内动脉的不稳定斑块、基础病控制不佳等多因素有关,这些因素被认为与早期进展性脑梗死相关^[7]。机制上目前认为是危险因素协同交互作用使脑血流自动调节能力受损,加重神经元损伤。进展的血管因素主要为原位血栓延长,脑动脉侧支循环未能迅速建立以及脑循环储备缺乏,最终使梗死周围低灌注区逐渐增大所致^[8-9]。高凝状态等一直被认为是进展性脑梗死病情加重的主要因素,据此理论抗凝干预在防治脑梗死早期进展的干预中非常重要。本研究结果显示与尤瑞克林组比较,阿加曲班治疗进展性脑梗死疗效显著且安全性好。

阿加曲班是新型抗凝药物,可选择性与凝血酶催化活性位点可逆性结合,直接灭活凝血酶活性,也可以抑制纤维蛋白形成及抑制血小板聚集,阻断凝血系统级联反应,强效抑制凝血酶的形成^[10]。在急性脑梗死的治疗中,阿加曲班可以减少受累脑区的微血栓形成,有效改善血流量供给,显著缩小缺血半暗带,从而促进了神经功能恢复。阿加曲班可延长活化部分凝血活酶时间或活化凝血时间,半衰期仅为39~51 min^[11],通常停药2 h后,部分凝血活酶时间即可恢复,其抑制凝血酶的作用可持续12~24 h。一项临床随机开放性研究选择发病48 h内属于前循环急性脑梗死,且NIHSS评分3~15分或后循环急性脑梗死非昏迷患者,比较氯吡格雷和阿司匹林双抗组与阿加曲班组对急性脑梗死治疗的总体有效率及90 d后良好神经功能预后(mRS≤2),认为将阿加曲班抗凝治疗急性脑梗死有更好的临床结局^[12]。

本实验同时证实,静脉应用阿加曲班可以通过部分凝血活酶时间监测评估出血风险,部分凝血活酶时间升高与阿加曲班存在剂量相关性^[11],临床上需要严格掌握阿加曲班的使用时机及剂量。

注射用尤瑞克林是自人类尿液中提取出的蛋白水解酶,在人体内把激肽原转化为激肽和血管舒张素,两者可选择性扩张脑缺血区小动脉,促进建立三级侧支循环,改善局部血液循环,进而促进受损神经元的功能恢复^[13]。

本研究中,治疗后通过NIHSS评分和BI评分以评估疗效和预后,治疗7 d后,尤瑞克林组神经功能缺损程度较治疗前改善明显(NIHSS评分降低3分,BI评分增加12分);阿加曲班组神经功能缺损程度较治疗前改善更加显著(NIHSS评分降低4分,BI评分增加18分),提示阿加曲班治疗的有效性。治疗14 d后,尤瑞克林组的神经功能缺损程度较治疗前改善明显(NIHSS评分降低4分,BI评分增加16分);阿加曲班组的神经功能缺损程度较治疗前改善更加显著(NIHSS评分降低5分,BI评分增加24分),阿加曲班组效果显著,尤瑞克林显效较慢,可能与早期侧支循环开放较慢有关,对于进展性脑梗死不具明显优势。在总有效率上,发现患者阿加曲班组为82.6%,而尤瑞克林组为69.6%,稍差于阿加曲班组患者。分析阿加曲班有效性的作用机制,可能是前循环进展性脑梗死患者责任血管内白色血栓和红色血栓形成增多而导致临床症状加重。在另一项研究中证实,进展性脑梗死患者存在着明显的高凝状态,凝血指标的异常与急性脑梗死的病情进展密切相关,及时阻断这种血栓形成机制可以显示出较好的疗效^[14]。

药物不良反应是临床所关注的,出血风险则是抗凝药物在临床应用受限的主要原因,阿加曲班的安全性在多个文献中得到证实。日本一项回顾性分析中严格筛纳入了2 289名应用了阿加曲班和2 289名未应用阿加曲班治疗的急性缺血性卒中患者,结果发现两组症状性颅内出血发生率相似,证明阿加曲班治疗急性脑梗死的安全性^[15]。本研究结果显示阿加曲班组未增加恶性出血事件,与以前的研究结果类似。本组患者尤瑞克林组有3例因为血压降低而使临床症状加重,血压较治疗前显著降低是一个

潜在的危险,使用时需要严格监测血压和及时处理。

临床结果证明,在急性进展性脑梗死患者中使用阿加曲班治疗是适合的,具安全性、有效性,可以在临床中推广应用。

参考文献

- [1] Kristina S, Saver J L, Sidney S, et al. Frequency, predictors, and outcomes of prehospital and early postarrival neurological deterioration in acute stroke [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(11): 1364-1374.
- [2] Helleberg H, Ellekjaer H, Indredavik B. Outcomes after early neurological deterioration and transitory deterioration in acute ischemic stroke patients [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 42(6): 378-386.
- [3] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [4] 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.
- [5] 美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)简介 [J]. *临床荟萃*, 2009, 24(8): 685.
- [6] 赵晓晶, 李群喜, 张 丽, 等. 八种量表对急性脑梗死近期死亡的预测价值 [J]. *临床神经病学杂志*, 2014, 27(3): 172-175.
- [7] Vila N, Castillo J, Daralos A, et al. Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsen in acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2003, 34(3): 671-675.
- [8] 张迎生, 汪 凯. 病灶部位的影像学特征对进展性脑梗死的预测作用 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2015, 41(6): 326-330.
- [9] 王 惠, 董万利, 马先军, 等. 影响进展性卒中的相关因素分析 [J]. *中华脑血管病杂志: 电子版*, 2014, 8(1): 51-54.
- [10] 李秀军. 阿加曲班治疗进展性脑梗死的临床观察 [J]. *医学理论与实践*, 2013, 26(17): 2250-2251, 2256.
- [11] Engstrom M, Rundgren M, Sehott U, et al. An evaluation of monitoring possibilities of argatroban using rotational thromboelastometry and activated partial thromboplastin time [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010, 54(1): 86-91.
- [12] 刘梦婵, 李凤鹏, 韩雅玲, 等. 阿加曲班对比阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性缺血性卒中的初步随机、开放研究 [J]. *解放军医学杂志*, 2015, 40(6): 433-439.
- [13] 王 照, 游三丽. 尤瑞克林对前循环急性脑梗死患者侧支循环的影响 [J]. *医学临床研究*, 2015, 32(2): 325-327.
- [14] 徐耀铭, 齐晓飞, 王姝瑶, 等. 急性脑梗死早期进展危险因素的临床研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35(6): 548-549.
- [15] Wada T, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Outcomes of argatroban treatment in patients with atherothrombotic stroke [J]. *Stroke*, 2015, 47(2): 471-476.