

通心络胶囊联合阿加曲班治疗轻中度急性脑梗死的疗效观察

张俊红

天津市滨海新区大港医院 神经内科, 天津 300270

摘要: **目的** 研究通心络胶囊联合阿加曲班注射液治疗轻中度急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2017年3月—2019年9月在天津市滨海新区大港医院治疗的80例轻中度急性脑梗死患者,随机分为对照组和治疗组,每组各40例。对照组静脉滴注阿加曲班注射液,60 mg加入生理盐水250 mL中静滴24 h,持续2 d,第3天开始剂量调整为60 mg加到生理盐水100 mL,静滴3 h,2次/d,持续5 d。治疗组在对照组的基础上口服通心络胶囊,4粒/次,3次/d,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血凝功能指标和美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分。**结果** 治疗后,对照组和治疗组临床有效率分别为77.50%和95.00%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)水平明显升高($P < 0.05$),而D-D二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)水平明显降低($P < 0.05$),且治疗组的血凝功能指标明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组NIHSS评分均显著降低($P < 0.05$),且治疗组评分明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 通心络胶囊联合阿加曲班注射液治疗轻中度急性脑梗死有较明显的临床疗效,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 通心络胶囊;阿加曲班注射液;轻中度急性脑梗死;凝血酶原时间;D-D二聚体;纤维蛋白原

中图分类号:R971 文献标志码:A 文章编号:1674-5515(2020)03-0465-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.03.015

Clinical observation of Tongxinluo Capules combined with argatroban in treatment of mild to moderate acute cerebral infarction

ZHANG Jun-hong

Department of Neurology, Dagang Hospital of Tianjin Binhai New Area, Tianjin 300270, China

Abstract: Objective To study the clinical effect of Tongxinluo Capules combined with Argatroban Injection in treatment of mild to moderate acute cerebral infarction. **Methods** Patients (80 cases) with moderate acute cerebral infarction in Dagang Hospital of Tianjin Binhai New Area from March 2017 to September 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each had 40 cases. Patients in the control group iv administered with Argatroban Injection, 60 mg added into normal saline 250 mL, and intravenous drip for 24 h for 2 d, the dose was adjusted to 60 mg added into normal saline 100 mL for 3 h from day 3, twice daily, and they were treated for 5 d. Patients in the treatment group were *po* administered with Tongxinluo Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the coagulation function indexes and NIHSS score in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 77.50% and 95.00%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the PT and APTT level in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), but the FIB and D-D level was significantly decreased ($P < 0.05$), and the coagulation function indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and the score in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Tongxinluo Capules combined with Argatroban Injection has obvious clinical effect in treatment of mild to moderate acute cerebral infarction, and which has a certain clinical application value.

Key words: Tongxinluo Capsules; Argatroban Injection; mild to moderate acute cerebral infarction; PT; D-D; FIB

收稿日期: 2019-12-11

作者简介: 张俊红, 研究方向为脑血管病。E-mail: zhangjunhong208@163.com

脑梗死作为缺血性脑血管病最常见的类型,居全球人类死亡疾病第 3 位,具有高发病率、高致残率、高致死率等特点,其发病机制与脑部血液循环异常有关^[1]。阿加曲班是一种单靶点、多作用的直接凝血酶抑制剂,能深入血栓内部、抑制血栓中结合态的凝血酶活性,显著改善神经功能损伤^[2]。通心络胶囊主要由人参、水蛭、全蝎、赤芍等组成,具有益气活血、通络止痛的功效^[3]。本研究选取中度急性脑梗死患者 80 例为研究对象,考察通心络胶囊联合阿加曲班的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 3 月—2019 年 9 月 11 月在天津市滨海新区大港医院住院的轻中度急性脑梗死患者 80 例,其中男 42 例,女 38 例,年龄 43~75 岁,平均年龄(61.5±7.45)岁,发病至就诊时间 2~46 h。

纳入标准:(1)符合急性脑梗死诊断标准^[1],头部 MRI 或头 CT 证实;(2)有急性梗死灶,发病时间小于 48 h,NIHSS 评分小于 16 分。

排除标准:(1)脑出血者;(2)明显的心功能不全,肝、肾功能不全;(3)慢性消耗性疾病;(4)近 3 个月有感染、外科手术或外伤病史。

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 20 mL:10 mg,产品批号 1702032、1803033、1809067;通心络胶囊由石家庄以岭药业股份有限公司生产,规格 0.26g/粒,产品批号 A1702022、A1904033。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 40 例。其中对照组男 21 例,女 19 例,年龄 45~74 岁,平均(61±8.15)岁。治疗组男 21 例,女 19 例,年龄 43~75 岁,平均年龄(62±7.53)岁。两组患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、血压、血糖

等一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组静脉滴注阿加曲班注射液,60 mg 加入生理盐水 250 mL 中静滴 24 h,持续 2 d,第 3 天开始剂量调整为 60 mg 加到生理盐水 100 mL,静滴 3 h,2 次/d,持续 5 d。治疗组在对照治疗基础上口服通心络胶囊,4 粒/次,3 次/d,连续治疗 14 d。

1.4 临床疗效评价标准^[4]

基本痊愈:美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分下降 91%~100%。显著进步:NIHSS 评分下降 46%~90%。进步:NIHSS 评分下降 18%~45%。无变化:NIHSS 评分下降不足 18%。

总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 凝血功能指标 抽取患者清晨空腹静脉血,使用血凝仪检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-D 二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)。

1.5.2 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 两组治疗前后使用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,共 8 个项目,总分 45 分,神经功能缺损越严重评分越高^[4]。

1.6 不良反应观察

观察两组患者不良反应发生情况

1.7 统计学分析

采用统计软件 SPSS 19.0 分析处理采集到的数据,计数资料选用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,选用 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组基本痊愈 14 例,显著进步 12 例,进步 5 例,总有效率为 77.50%;治疗组基本痊愈 16 例,显著进步 14 例,进步 8 例,总有效率为 95.00%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),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	无效/例	总有效率/%
对照	40	14	12	5	9	77.50
治疗	40	16	14	8	2	95.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组凝血功能指标比较

治疗前，两组凝血功能指标比较差异无统计学意义；治疗后，两组患者 PT、APTT 水平明显升高

($P < 0.05$)，而 FIB、D-D 水平明显降低 ($P < 0.05$)，且治疗组凝血功能指标明显好于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 两组凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on coagulation function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PT/s	APTT/s	FIB/(g·L ⁻¹)	D-D/(ng·mL ⁻¹)
对照	40	治疗前	10.15 ± 1.81	29.79 ± 3.62	4.24 ± 0.85	218 ± 36.3
		治疗后	13.2 ± 1.87*	34.66 ± 3.84*	3.65 ± 0.83*	185 ± 35.4*
治疗	40	治疗前	10.24 ± 1.82	28.26 ± 3.67	4.21 ± 0.79	219 ± 37.6
		治疗后	15.17 ± 1.84*▲	38.62 ± 4.13*▲	2.58 ± 0.63*▲	156 ± 25.9*▲

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

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

2.3 两组 NIHSS 评分比较

治疗后，两组 NIHSS 评分均显著降低 ($P < 0.05$)，且治疗组 NIHSS 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 两组 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	40	14.76 ± 3.61	5.20 ± 1.72*
治疗	40	14.75 ± 3.57	3.26 ± 1.62*▲

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

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

2.4 两组不良反应比较

两组患者均无不良反应发生。

3 讨论

急性脑梗死的发病机制是以动脉粥样硬化为本病理生理基础，其中以颈动脉粥样硬化斑块形成的发病率最高，颈动脉硬化使其内径狭窄缩小，管壁僵硬，使颈部血管发生血流动力学改变，颈动脉粥样硬化斑块不稳定，破裂，脱落，是形成血栓的主要原因。

阿加曲班曲班是一种单靶点、多作用的直接凝血酶抑制剂，不依赖体内抗凝血酶，直接与凝血酶结合，灭活游离态和结和态的凝血酶，进而抑制凝血酶诱导的血小板聚集反应。阿加曲班抑制凝血酶活性，延长 APTT、PT 和 TT，降低 FIB，降低血黏度，改善血流动力学作用^[5]。阿加曲班相对分子质量小，可进入血栓内部，灭活与纤维蛋白血栓结合的凝血酶，对陈旧血栓仍能发挥作用，大大降低血

栓中凝血酶抗凝血酶复合物，有效改善高凝状态^[2]。Hosomi 等^[6]认为阿加曲班能改善脑梗死神经功能缺损，但不增加出血风险。阿加曲班半衰期短，起效快，停药后 APTT 迅速恢复^[7]，但抗凝作用时间长，安全耐受性好，治疗剂量下不影响血小板功能，与抗血小板药物合用不需调整剂量。通心络胶囊主要由人参、水蛭、全蝎、赤芍等组成，具有活血化瘀、益气活血、通络止痛的功效^[3]。Ma 等^[8]发现通心络可调节体内血管生成因子表达，抑制滋养血管增生，对抗脑血管内动脉粥样硬化斑块形成。此药可减小患者颈动脉内膜厚度，阻止和逆转颈动脉粥样硬化斑块形成^[9]。刘芳等^[10]发现通心络胶囊具有抗血小板聚集的作用，与阿司匹林或氯吡格雷合用具有一定安全性。同时，还可降低血浆中 D-D 二聚体水平，抑制内皮细胞炎症反应，使纤溶系统激活，降解纤维蛋白，还可降低血黏度、减少血管阻力，增大脑血流量^[11]。

D-D 二聚体为纤维蛋白降解产物，反映纤维蛋白溶解功能；FIB 为急性炎症反应蛋白，可影响血小板聚集和血管功能；PT 反映外源性凝血系统功能；APTT 反映内源性凝血系统功能^[12]。本研究中，对照组和治疗组临床总有效率分别为 77.50%、95.00%；治疗后，治疗组 NIHSS 评分显著低于对照组；治疗组患者 FIB、D-D 二聚体、APTT 和 PT 水平明好于对照组。

综上所述，通心络胶囊联合阿加曲班治疗轻中度急性脑梗死，能够改善凝血功能及神经功能损伤，有较明显的临床疗效，具有一定的临床推广价值。

参考文献

[1] 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学组. 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.
- [2] 刘 君, 张冠群, 崔 晓. 阿加曲班治疗急性进展性脑梗死的临床观察 [J]. 卒中与神经疾病 2014, 21(1): 45-47.
- [3] Mao H M, Liu M, Qu H, *et al.* Tongxinluo capsule, for cardiac syndrome x: a systematic review and meta-analysis. [J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(4): 296-303.
- [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] Arnold R J, Kim R, Tang B. The cost-effectiveness of argatroban treatment in heparin-induced thrombocytopenia the effect of early versus delay treatment [J]. *Cardio Rev*, 2006, 14(1): 7-13.
- [6] Hosomi N, Naya T, TKohno M, *et al.* Efficacy of anti-coagulant treatment with argatroban on cardioembolic stroke [J]. *J Neurol*, 2007, 254(5): 605-612.
- [7] 张 蓉. 急性脑梗死患者阿加曲班治疗对血小板功能的影响 [J]. 河北联合大学学报: 医学版, 2014, 16(1): 7-9.
- [8] Ma L, Ni M, Hao P, *et al.* Tongxinluo mitigates atherogenesis by regulating angiogenic factors and inhibiting vasa vasorum neovascularization in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 16194- 16204.
- [9] 米国青, 薛满忠, 傅 昱, 等. 通心络治疗对脑梗死患者颈动脉狭窄程度和超敏 C 反应蛋白及 D-二聚体水平的影响 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(12): 1591-1593.
- [10] 刘 芳, 金, 王新德. 通心络胶囊对脑梗死患者血小板聚集功能的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(4): 304-306.
- [11] 蒋 魏, 邹 红. 对老年脑梗死患者使用通心络胶囊进行治疗对其 IMT、血液粘稠度、D-二聚体、及 Hcy 水平的影响 [J]. 当代医药论丛, 2018, 16(15): 110-113.
- [12] 李相磊, 赵轶敏, 马春燕, 等. 凝血功能相关指标、血浆 Cys-C 水平变化与急性脑梗塞患者病情程度的相关性及其临床意义研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(5): 567-578, 581.