

大活络胶囊联合阿加曲班治疗急性脑梗死的临床研究

刘晓军¹, 邓菲², 李婉晴¹

1. 天津市南开医院 天津市中西医结合医院, 天津 300100

2. 天津市水阁医院 药剂科, 天津 300090

摘要: **目的** 探讨大活络胶囊联合阿加曲班注射液治疗急性脑梗死患者的临床疗效。**方法** 选取2020年1月—2021年1月在天津市南开医院进行治疗的82例急性脑梗死患者,根据用药差别分为对照组和治疗组,每组各41例。对照组给予阿加曲班注射液,初始剂量60 mg/d,同0.9%氯化钠注射液500 mL配伍,持续24 h静脉点滴,其后20 mg/次同0.9%氯化钠注射液150 mL配伍,2次/d,每次静脉滴注3 h;治疗组在对照组基础上口服大活络胶囊,1 g/次,3次/d。两组均经14 d治疗。观察两组的临床疗效,比较两组相关评分、血管内皮功能指标的变化情况。**结果** 治疗后,治疗组总有效率97.56%,显著高于对照组的80.49% ($P < 0.05$)。治疗后,两组NIHSS评分、MRS评分均显著降低,但ADL评分、MoCA评分显著升高 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组相关评分改善优于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗,两组血清一氧化氮(NO)、血管生成素(Ang-1)、降钙素基因相关肽(CGRP)均显著升高,但血管性假血友病因子(vWF)、血栓调节蛋白(TM)、血管内皮细胞钙黏蛋白(VE-cadherin)、内皮素-1(ET-1)水平降低 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组患者血管内皮功能指标改善优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 大活络胶囊联合阿加曲班注射液治疗急性脑梗死患者具有较好的临床疗效,可促进神经功能恢复,改善患者血管内皮功能,促进患者日常活动能力提高,有着良好的临床应用价值。

关键词: 大活络胶囊; 阿加曲班注射液; 急性脑梗死; 评分; 血管内皮功能

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)08-1683-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.08.027

Clinical study on Dahuoluo Capsules combined with argatroban in treatment of acute cerebral infarction

LIU Xiao-jun¹, DENG Fei², LI Wan-qing¹

1. Tianjin Nankai Hospital, Tianjin Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin 300100, China

2. Tianjin Shuige Hospital, Tianjin 300090, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Dahuoluo Capsules combined with argatroban in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** A total of 82 patients with acute cerebral infarction who were treated in Tianjin Nankai Hospital from January 2020 to January 2021 were selected and divided into control group and treatment group according to drug difference, with 41 cases in each group. The control group were iv administered with Argatroban Injection, initially 60 mg/d, mixed with 0.9% sodium chloride injection 500 mL, intravenous drip for 24 h, then 20 mg/time, mixed with 0.9% sodium chloride injection 150 mL, twice daily, intravenous drip for 3 h each time. The treatment group po administered with Dahuoluo Capsules on the basis of the control group, 1 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of related scores and vascular endothelial function indexes were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of treatment group was 97.56%, which was significantly higher than that of control group (80.49%) ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS score and MRS score in two groups were significantly decreased, but ADL score and MoCA score were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of relevant scores in treatment group was better than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, serum nitric oxide (NO), angiotensin (ANG-1), and calcitonin gene-related peptide (CGRP) in two groups were significantly increased. However, the levels of von Willebrand factor (vWF), thrombomodulin (TM), vascular endothelial cell cadherin (VE-Cadherin), and endothelin-1 (ET-1) were decreased ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of vascular endothelial indices in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Dahuoluo

收稿日期: 2021-04-14

作者简介: 刘晓军, 工作于天津市中西医结合医院。E-mail: dengfeihuanghe@163.com

Capsules combined with argatroban has good clinical effect in treatment of acute cerebral infarction, and can promote the recovery of neurological function, improve the vascular endothelial function of patients, promote the improvement of daily activities, which has good clinical application value.

Key words: Dahuoluo Capsules; Argatroban Injection; acute cerebral infarction; score; vascular endothelial function

急性脑梗死发病急,多见于老年人,是神经内科常见的一种脑血管疾病,若治疗不当可引起神经功能损伤,对患者生活及工作带来严重影响^[1]。西医对急性脑梗死主要给予抗凝、改善微循环、脑保护等治疗。该病在中医属于“中风”范畴,由气虚血瘀所致,治疗上给予益气活血^[2]。阿加曲班注射液具有抗血栓、抗凝等作用^[3]。大活络胶囊具有祛风止痛、除湿豁痰、舒筋活络的功效^[4]。因此,本研究对急性脑梗死患者采用大活络胶囊联合阿加曲班注射液治疗,旨在探讨其临床效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月—2021 年 1 月在天津市南开医院进行治疗的 82 例急性脑梗死患者,其中男 34 例,女 48 例;年龄 36~67 岁,平均 (61.45 ± 1.37) 岁;发病至入院 3~48 h,平均 (12.36 ± 1.58) h。入组者均符合急性脑梗死的诊断标准^[5]。

排除标准:(1)伴颅内出血、出血性脑梗死者;(2)过敏体征者;(3)脑栓塞者;(4)伴血小板减少性紫癜、血友病及其他凝血障碍者;(5)近期需要手术抢救生命者;(6)伴消化道溃疡、消化道出血者;(7)伴严重糖尿病者;(8)伴重症高血压病者;(9)伴亚急性感染性心内膜炎者;(10)未取得知情同意者。

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 191107、200917;大活络胶囊由江西药都樟树制药有限公司生产,规格 0.25 g/粒,产品批号 191203、201015。

1.3 分组和治疗方法

根据用药的差别将患者分为对照组和治疗组,每组各 41 例。其中对照组男 18 例,女 23 例;年龄 36~65 岁,平均 (61.27 ± 1.18) 岁;发病至入院 3~48 h,平均 (12.15 ± 1.38) h。治疗组男 16 例,女 25 例;年龄 36~67 岁,平均 (61.63 ± 1.56) 岁;发病至入院 3~48 h,平均 (12.62 ± 1.73) h。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组给予阿加曲班注射液,初始剂量 60

mg/d,同 0.9%氯化钠注射液 500 mL 配伍,持续 24 h 静脉点滴,其后 20 mg/次同 0.9%氯化钠注射液 150 mL 配伍,2 次/d,每次静脉滴注 3 h;治疗组在对照组基础上口服大活络胶囊,1 g/次,3 次/d。两组均经 14 d 治疗。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

痊愈:治疗后,患者症状、体征全部消失,NIHSS 评分减少 $\geq 90\%$;显效:治疗后,患者症状、体征显著改善,45% $\leq$ NIHSS 评分减少 $< 90\%$;有效:治疗后,患者症状、体征有所改善,18% $\leq$ NIHSS 评分减少 $< 45\%$;无效:未达到上述标准。

总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 相关评分 NIHSS 评分:共 42 分,分数越高神经功能受损程度越重^[7];MRS 评分:共 20 分,分数越高神经功能受损程度越重^[6];ADL 评分:共 100 分,分数越低,日常生活能力改善越差^[8];MoCA 评分:共 30 分,分数越高,认识功能越好^[9]。

1.5.2 血管内皮功能指标 采用 ELISA 法测定两组血清一氧化氮(NO)、血管性假血友病因子(vWF)、血管生成素(Ang-1)、血栓调节蛋白(TM)、降钙素基因相关肽(CGRP)、血管内皮细胞钙黏蛋白(VE-cadherin)、内皮素-1(ET-1)水平,试剂盒均购于上海将来实业股份有限公司。

1.6 不良反应观察

比较药物有关的胃肠不适、心悸、胸闷、乏力、少尿、头晕及过敏等不良反应。

1.7 统计学分析

统计软件为 SPSS 21.0。血液流变学指标、相关量表评分比较采用 t 检验,总有效率、不良反应发生率的比较行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率 97.56%,显著高于对照组的 80.49% ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组相关评分比较

治疗后,两组 NIHSS 评分、MRS 评分均显著降低,但 ADL 评分、MoCA 评分显著升高 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组患者相关评分改善优于对照

组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血管内皮功能比较

经治疗, 两组血清 NO、Ang-1、CGRP 水平均显著升高, 但 vWF、TM、VE-cadherin、ET-1 水平降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血管内皮功能指

标改善优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组不良反应发生率是 19.51%, 治疗组是 14.63%, 两组不良反应发生率比较差异没有统计学意义, 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	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	41	21	10	2	8	80.49
治疗	41	33	5	2	1	97.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组相关评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	NIHSS 评分	ADL 评分	MoCA 评分	MRS 评分
对照	41	治疗前	13.78 ± 1.28	65.41 ± 2.52	19.24 ± 3.08	12.39 ± 1.27
		治疗后	6.12 ± 0.43*	76.62 ± 2.64*	21.28 ± 3.36*	7.48 ± 1.13*
治疗	41	治疗前	13.74 ± 1.26	65.32 ± 2.47	19.21 ± 3.05	12.37 ± 1.25
		治疗后	4.05 ± 0.37* [▲]	89.76 ± 2.73* [▲]	24.73 ± 3.41* [▲]	4.34 ± 1.08* [▲]

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

表 3 两组血管内皮功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on vascular endothelial function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NO/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	vWF/%	Ang-1/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	TM/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	41	治疗前	55.49 ± 6.38	157.73 ± 23.45	251.83 ± 53.48	51.76 ± 8.57
		治疗后	68.26 ± 7.17*	125.46 ± 13.25*	284.28 ± 57.17*	40.47 ± 4.83*
治疗	41	治疗前	55.47 ± 6.36	157.68 ± 23.41	251.79 ± 53.46	51.74 ± 8.53
		治疗后	73.12 ± 7.25* [▲]	102.23 ± 12.48* [▲]	302.01 ± 61.12* [▲]	30.43 ± 4.57* [▲]

组别	n/例	观察时间	CGRP/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	VE-cadherin/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	ET-1/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	41	治疗前	21.73 ± 1.56	5.75 ± 0.74	78.67 ± 5.89
		治疗后	29.47 ± 1.72*	3.86 ± 0.23*	69.53 ± 2.97*
治疗	41	治疗前	21.75 ± 1.54	5.72 ± 0.76	78.63 ± 5.85
		治疗后	34.43 ± 1.87* [▲]	2.13 ± 0.14* [▲]	63.36 ± 2.42* [▲]

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

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on the incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠不适/例	胸闷/例	乏力/例	头晕/例	发生率/%
对照	41	2	1	2	3	19.51
治疗	41	1	2	1	2	14.63

3 讨论

急性脑梗死是因脑部供血障碍所导致的脑缺血性该病,临床以眩晕、对侧肢体麻木、复视、力弱、双眼黑矇等为主要表现,具有发病率高、复发率高及致残率高等特点,若治疗不及时可导致失语、偏瘫等严重情况,甚至危及生命^[10]。

阿加曲班是一种凝血酶抑制剂,可以可逆的同凝血酶活性位点结合,进而发挥抗血栓作用,还可通过抑制凝血酶催化或诱导的反应,发挥抗凝血作用;在治疗浓度时对胰蛋白酶、激肽释放酶、因子Xa及血浆酶等相关的丝氨酸蛋白酶几乎没有影响^[3]。大活络胶囊具有祛风止痛、除湿豁痰、舒筋活络的功效^[4]。本研究对急性脑梗死患者采用大活络胶囊联合阿加曲班注射液治疗,取得了满意疗效。

NO是一种舒血管因子,具有舒张血管的作用^[11]。vWF是一种血管活性物质,由血管内皮细胞释放,不仅抑制凝血活性,还参与静脉血栓形成等作用^[12]。Ang-1是一种血管生成因子,在促进血管增殖及维持内皮细胞稳定有重要作用^[13]。TM是一种有抑制凝血活性的糖蛋白,由血管内皮细胞释放,当血管内皮发生损伤时,TM可活化血小板,进而促进血栓形成^[12]。CGRP是舒血管活性肽,具有扩张血管、抑制脂质过氧化等作用,有利于保护损伤的内皮细胞,并可抑制缩血管细胞和血管平滑肌细胞的增殖,促进NO产生^[14]。VE-cadherin是一种特异性钙黏蛋白,具有增加血管通透性和促进炎症细胞同血管内皮黏附,进而促进动脉粥样硬化的进展^[12]。ET-1是一种缩血管物质,对血管内皮细胞有损伤作用^[15]。结果显示,两组血清NO、vWF、Ang-1、TM、CGRP、VE-cadherin、ET-1水平均较治疗前显著改善,且以治疗组更显著($P<0.05$),说明急性脑梗死患者给予阿加曲班注射液的同时联合大活络胶囊进行治疗能明显改善血管内皮功能。此外,治疗后,治疗组总有效率显著高于对照组(97.56% vs 80.49%, $P<0.05$)。治疗后,两组相关量表评分均显著改善,且治疗组患者更显著($P<0.05$)。两组药物不良反应发生率比较没有明显差别,说明大活络胶囊联合阿加曲班注射液治疗急性脑梗死效果显著。

总之,大活络胶囊联合阿加曲班注射液治疗急性脑梗死患者具有较好的临床疗效,可促进神经功

能恢复,改善患者血管内皮功能,促进患者日常活动能力提高,有着良好的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 48(4): 246.
- [2] 刘璐,高颖. 缺血性中风急性期证候特征与生物学指标的关系 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(5): 1086-1090.
- [3] 罗承峰. 阿加曲班的药理作用与临床应用 [J]. 血栓与止血学, 2007, 13(4): 185-186.
- [4] 陶红,王辉武. 大活络胶囊治疗缺血性脑卒中的临床研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(13): 1605-1606.
- [5] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [6] 全国第四届脑血管病会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准及临床疗效评定标准 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [7] 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, 7(3): 172-175.
- [8] 王瑞华. 日常生活活动能力(ADL)的测定 [J]. 中国医刊, 1994, 25(4): 7.
- [9] 雷军. MoCA与MMSE在缺血性脑卒中患者认知功能改变中的应用价值 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(8): 26-29.
- [10] 贾建平,陈生弟. 神经病学 [M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 175-176.
- [11] 黄文胜. 急性脑卒中患者血清一氧化氮、一氧化氮合酶、丙二醛、超氧化物歧化酶及过氧化脂质水平动态变化与病情预后分析 [J]. 临床医学, 2009, 29(7): 82-84.
- [12] 徐红波. Fibulin-5、vWF和sCD14在急性脑梗死检测中的意义 [J]. 河北医药, 2018, 40(22): 3378-3381.
- [13] 陈秀英,左旭政,程畅,等. 血清SDF-1、Ang-1与急性缺血性脑卒中预后的关系及其预测价值 [J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27(2): 166-170.
- [14] 吴庆建,宋大庆,刘云海,等. 降钙素基因相关肽相关指标与脑梗死后神经功能缺损程度的关系研究 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(5): 12-17.
- [15] 陈路明,严家川,徐斌. 缺血性脑卒中患者血清C-反应蛋白和内皮素-1水平变化及临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(4): 696-698.

[责任编辑 金玉洁]