

• 临床研究 •

杏苜氯化钠注射液联合阿加曲班治疗急性脑梗死的临床研究

王飒¹, 雷蕾^{1*}, 华锋², 宋波¹, 姬利¹

1. 延安大学咸阳医院 神经内科, 陕西 咸阳 712000

2. 延安大学咸阳医院 神经外科, 陕西 咸阳 712000

摘要: **目的** 探讨杏苜氯化钠注射液联合阿加曲班治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取 2022 年 6 月—2023 年 7 月延安大学咸阳医院收治的急性脑梗死患者 108 例, 按照随机数字表法分为对照组 (54 例) 和治疗组 (54 例)。对照组患者静脉泵注阿加曲班注射液, 起始 2 d 剂量为 2.5 mg/h, 24 h 持续, 之后剂量为 10 mg/次, 在 3 h 左右完成静脉滴注, 2 次/d, 此剂量连续使用 5 d。治疗组患者在对照组基础上静脉滴注杏苜氯化钠注射液, 100 mL/次, 1 次/d。两组患者治疗 7 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者可溶性血管细胞黏附因子-1 (sVCAM-1)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、D-二聚体和纤维蛋白原水平, 及美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分和 90 d 预后情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 94.44%, 比对照组的 81.48% 明显升高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 sVCAM-1、IL-1 β 、D-二聚体、纤维蛋白原水平和 NIHSS 评分明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组 90 d 预后良好率为 88.89%, 对照组为 74.07%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 杏苜氯化钠注射液联合阿加曲班对急性脑梗死的治疗效果以及安全性均较为理想, 可改善体内炎症反应、血液高凝状态以及神经功能。

关键词: 杏苜氯化钠注射液; 阿加曲班注射液; 急性脑梗死; 可溶性血管细胞黏附因子-1; 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(2024)06 - 1468 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.013

Clinical study on Xingxiong Sodium Chloride Injection combined with agatroban in treatment of acute cerebral infarction

WANG Sa¹, LEI Lei¹, HUA Feng², SONG Bo¹, JI Li¹

1. Department of Neurology, Xianyang Hospital of Yan'an University, Xianyang 712000, China

2. Department of Neurosurgery, Xianyang Hospital of Yan'an University, Xianyang 712000, China

Abstract: Objective To explore the therapeutic effect of Xingxiong Sodium Chloride Injection combined with agatroban in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (108 cases) with acute cerebral infarction in Xianyang Hospital of Yan'an University from June 2022 to July 2023 were divided into control (54 cases) and treatment (54 cases) group according to the random number table method. Patients in the control group were iv administered with Argatroban Injection, the dose was 2.5 mg/h in the first 2 d, and then the dose was 10 mg/time, intravenous drip was completed in about 3 h, twice daily, and the dose was used continuously for 5 d. Patients in the treatment group were iv administered with Xingxiong Sodium Chloride Injection on the basis of the control group, 100 mL/time, once daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the levels of sVCAM-1, IL-1 β , D-dimer and fibrinogen, NIHSS scores and 90 day prognosis in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 94.44%, which was significantly higher than that of the control group (81.48%, $P < 0.05$). After treatment, the levels of sVCAM-1, IL-1 β , D-dimer, fibrinogen, and NIHSS scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The rate of good prognosis at 90 days in the treatment group was 88.89%, while that in the control group was 74.07%, there was significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Agatroban combined with Xingxiong Sodium Chloride Injection is effective and safe in the treatment of

收稿日期: 2023-12-17

基金项目: 陕西省科学技术研究发展计划项目 (2020JM4149)

作者简介: 王飒, 女, 主治医师, 硕士, 研究方向为神经内科。E-mail: wangsa52642@163.com

*通信作者: 雷蕾, 女, 副主任医师, 硕士, 研究方向为神经内科。E-mail: yutian1112@163.com

acute cerebral infarction, which can improve inflammatory reaction, blood hypercoagulable state and neurological function *in vivo*.

Key words: Xingxiong Sodium Chloride Injection; Argatroban Injection; acute cerebral infarction; sVCAM-1; D-dimer; fibrinogen

急性脑梗死是因心源性微血栓脱落或斑块破裂导致的急性血栓形成等因素引发脑血流障碍的缺血性脑病,患者主要表现为口角歪斜、肢体行动不利、吞咽困难、言语不清等症状,严重者可昏迷不醒,若未能在有限时间内改善脑组织缺血缺氧的状况将导致无法逆转的神经功能损伤^[1]。脑部血流供应障碍是引发急性脑梗死的主要原因,因此疏通堵塞的血管是治疗的关键,除此之外,抗血小板、抗凝、降纤、改善脑血循环等方面的治疗也是重要环节^[2]。阿加曲班是一种抗凝药物,可直接对凝血酶产生抑制作用,与肝素相比具有作用时间更短、起效更快等优点,且该药物治疗后出血风险较低,在急性脑梗死的抗凝治疗中应用广泛^[3]。杏芍氯化钠注射液是一种可有效改善缺血性心脑血管疾病微循环的药物,该药物为复方制剂,主要组分有磷酸川芎嗪和银杏叶提取物,二者均有扩张血管、增加脑血流等作用^[4]。本研究考察了杏芍氯化钠注射液联合阿加曲班治疗急性脑梗死的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取延安大学咸阳医院神经内科在 2022 年 6 月—2023 年 7 月收治的 108 例急性脑梗死患者,其中男性 58 例,女性 50 例;年龄 53~72 岁,平均年龄(61.26±5.96)岁;吸烟史 51 例,短暂性脑缺血发作史 26 例,房颤史 22 例;发病到入院时间 3.5~8.0 h,平均发病到入院时间(4.56±0.68)h;基础疾病:高血压 42 例,高脂血症 30 例,糖尿病 21 例;身体质量指数 17.38~26.32 kg/m²,平均(21.87±2.31)kg/m²。本研究通过了延安大学咸阳医院伦理委员会的审批(2022 年(科)伦审第 17 号)。

纳入标准:(1)患者均依据相关指南,经影像学确诊,符合急性脑梗死的临床诊断标准^[5];(2)急性期规范治疗后复查头部 CT,未见出血病灶;(3)各项临床资料完整;(4)已告知患者或家属本研究的内容及目的,自愿参与,并签订了知情同意书。

排除标准:(1)合并脑出血、脑外伤史、脑部肿瘤等其他脑部疾病者;(2)心、肝、肾、肺等重要脏器存在器质性病变者;(3)合并精神病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、血液系统疾病、严重感染性疾病者;(4)对研究药物过敏者;(5)

随访失联者或随访期间因急性脑梗死外的原因死亡者。

1.2 药物

阿加曲班注射液由江苏万高药业股份有限公司生产,规格 20 mL:10 mg,产品批号 2210181、2301101。杏芍氯化钠注射液由弘和制药有限公司生产,规格 250 mL,产品批号 220902106、230308106。

1.3 分组及治疗方法

按照随机数字表法将 108 例急性脑梗死患者分为对照组(54 例)和治疗组(54 例)。对照组男 28 例,女 26 例;年龄 53~70 岁,平均(60.98±5.95)岁;吸烟史 23 例,短暂性脑缺血发作史 12 例,房颤史 10 例;发病到入院时间 3.5~7.8 h,平均发病到入院时间(4.48±0.66)h,基础疾病:高血压 22 例,高脂血症 16 例,糖尿病 10 例,身体质量指数 17.49~26.32 kg/m²,平均身体质量指数(21.91±2.34)kg/m²。治疗组患者男 30 例,女 24 例;年龄 54~72 岁,平均(61.54±5.98)岁;吸烟史 28 例,短暂性脑缺血发作史 14 例,房颤史 12 例;发病到入院时间 3.7~8.0 h,平均发病到入院时间(4.64±0.63)h,基础疾病:高血压 20 例,高脂血症 14 例,糖尿病 11 例,身体质量指数 17.38~25.97 kg/m²,平均(21.83±2.28)kg/m²。两组患者年龄、性别、发病到入院时间、基础疾病、身体质量指数、吸烟史、短暂性脑缺血发作史、房颤史等资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组静脉泵注阿加曲班注射液,起始 2 d 剂量为 2.5 mg/h,24 h 持续,之后改为 10 mg/次,在 3 h 左右完成静脉滴注,2 次/d,此剂量连续使用 5 d。治疗组患者在对照组基础上静脉滴注杏芍氯化钠注射液,100 mL/次,1 次/d。两组患者连续治疗 7 d。

1.4 疗效评价标准^[6]

基本痊愈:治疗后,患者生活可以自理,并能独自完成工作,且美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分比入院时降低≥90%;显著进步:治疗后,患者生活基本可以自理,且 NIHSS 评分比入院时降低≥46%,但<90%;进步:治疗后,患者 NIHSS 评分比入院时降低≥18%,但<46%;无变化:治疗后 NIHSS 评分比入院时降低<18%,或增加<18%。

总有效率 = (基本痊愈例数 + 显著进步例数 + 进步例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血清炎症指标 治疗前后, 在所有急性脑梗死患者空腹时抽取 6 mL 静脉血, 适当静置后进行离心, 将血清提取后置于低温环境中保存待测。采用酶联免疫吸附试验检测可溶性血管细胞黏附因子-1 (sVCAM-1)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 水平。

1.5.2 血液高凝状态指标 在治疗前后, 在所有急性脑梗死患者空腹时抽取 6 mL 静脉血。采用凝血分析仪 (德国美创公司, 型号 Coatron 3000) 检测 D-二聚体和纤维蛋白原的水平。

1.5.3 NIHSS 评分 在治疗前后统计 NIHSS 评分情况, 该评分主要包括肢体共济运动、意识水平、面瘫、下肢运动、上肢运动等 11 个领域, 最高得分为 42 分, 分数越高预示着患者神经功能损伤越重^[7]。

1.5.3 预后情况 对所有急性脑梗死患者进行 90 d 的随访, 随访终止事件为患者死亡或到达随访时间。采用改良 Rankin 评分 (mRS) 评估患者 90 d 后的预后情况^[8], 该评分量表分为 0~6 级, 其中 0 级为完全无症状, 6 级为患者死亡, 患者评定为哪个等

级则给予与等级一致的评分, 得分为 0~2 分视为预后良好。

1.6 不良反应观察

记录所有患者药物相关不良反应。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件对相关数据进行分析, 以例数或百分比的形式描述计数资料, 采用 χ^2 检验。以 $\bar{x} \pm s$ 的形式描述 sVCAM-1、IL-1 β 等计量资料, 采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者总有效率为 94.44%, 比对照组的 81.48% 明显升高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血清炎症指标比较

治疗后, 两组血清 sVCAM-1、IL-1 β 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且与对照组相比, 治疗组的血清 sVCAM-1、IL-1 β 水平更低 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血液高凝状态指标比较

治疗后, 两组 D-二聚体、纤维蛋白原水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且与对照组相比, 治疗组的 D-二聚体、纤维蛋白原水平更低 ($P < 0.05$), 见表 3。

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/%
对照	54	15	18	11	10	81.48
治疗	54	20	22	9	3	94.44*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组血清炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on serum inflammatory markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	sVCAM-1/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		IL-1 β /($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	54	843.52 \pm 56.38	681.36 \pm 43.51*	13.65 \pm 5.25	8.76 \pm 3.84*
治疗	54	848.94 \pm 59.12	523.94 \pm 38.49* \blacktriangle	13.91 \pm 5.18	6.27 \pm 2.85* \blacktriangle

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

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

表 3 两组血液高凝状态指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on blood hypercoagulable state indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	D-二聚体/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)		纤维蛋白原/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	54	1.12 \pm 0.33	0.63 \pm 0.21*	4.86 \pm 1.12	3.87 \pm 0.78*
治疗	54	1.14 \pm 0.35	0.42 \pm 0.19* \blacktriangle	4.90 \pm 1.03	3.12 \pm 0.61* \blacktriangle

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

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

2.4 两组 NIHSS 评分比较

治疗后, 两组患者 NIHSS 评分均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且与对照组相比, 治疗组 NIHSS 评分更低 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组 90 d 预后情况比较

治疗组患者 90 d 预后良好率为 88.89%, 对照组 90 d 预后良好率为 74.07%, 两组 90 d 预后良好率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

治疗组出现胃肠道不适 2 例, 头痛 1 例, 不良反应率为 5.56%, 对照组出现胃肠道不适 1 例, 不

良反应率为 1.85%, 两组不良反应率比较差异无统计学意义。

表 4 两组 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on NIHSS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	54	19.12 ± 4.31	8.12 ± 1.81*
治疗	54	19.53 ± 4.87	6.72 ± 1.53*▲

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 5 两组 90 d 预后情况比较

Table 5 Comparison on 90 d prognosis between two groups

组别	n/例	例数							90 d 预后良好率/%
		0 分	1 分	2 分	3 分	4 分	5 分	6 分	
对照	54	8	15	17	7	5	1	1	74.07
治疗	54	12	17	19	3	1	2	0	88.89*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

3 讨论

我国是急性脑梗死高发国家, 终身发病风险高达 39.9%, 在全球范围内处于首位, 给患者家庭以及社会带来了巨大的疾病负担, 同时消耗了我国大量的医疗资源, 如何有效治疗已成为亟需解决的重大公共卫生问题^[9]。急性脑梗死患者血液处于高凝状态, 血栓形成风险较高, 在治疗时适当的改善血液高凝状态可降低血栓形成风险, 然而常规的抗栓、抗血小板治疗会在一定程度上增加出血风险。在此基础上进一步应用也会增加出血风险的抗凝治疗能否使得患者受益备受争议^[10]。传统肝素等抗凝药物, 虽能有效降低血液高凝状态, 但出血风险较高, 需进行频繁的监测, 导致其临床应用受到一定限制。阿加曲班在抑制凝血酶活性时不形成抗体, 出血风险较小, 是一种可预测的抗凝剂, 临床应用时安全系数较高^[11]。相关研究结果显示, 改善脑血循环类药物可让急性脑梗死患者明显受益, 能有效改善患者预后、提高患者的独立生活能力^[12-13]。

本研究结果显示, 治疗组治疗效果以及 NIHSS 评分改善情况优于对照组, 这提示采用阿加曲班联合杏苧氯化钠注射液治疗急性脑梗死可获得较为理想的疗效。阿加曲班是一种小分子抗凝药物, 其可

与凝血酶的活性位点结合, 抑制凝血酶的活性, 且该过程不需要经过抗凝血酶 III, 阿加曲班可有效抑制血液高凝状态, 降低继发微血栓形成的风险, 改善侧支循环, 进而为脑缺血损伤的修复制造有利条件^[14]。银杏叶提取物是杏苧氯化钠注射液的主要活性成分之一, 其可有效清除氧自由基, 降低氧化应激以及缺血再灌注对血管内皮功能造成的损伤, 并有一定的抗炎作用。杏苧氯化钠注射液的另一活性成分磷酸川芎嗪具有抗血小板聚集、扩张血管、增加脑血流量的作用, 可有效改善脑血循环, 抑制脑缺血事件的再次发生^[15]。sVCAM-1 是一种可促进血管内皮功能障碍的黏附分子, 具有一定的促炎作用, 其表达水平上升会增加血栓形成的风险^[16]。IL-1 β 是核因子- κ b 炎症信号通路激活后分泌的下游炎症因子, 其水平升高可导致炎症性血管内皮损伤, 促进血栓形成, 并且参与了急性脑梗死患者血-脑脊液屏障损伤^[17]。本研究结果显示, 治疗 7 d 后, 治疗组的血清 sVCAM-1、IL-1 β 水平降低且降低幅度比对照组更大, 这提示采用阿加曲班联合杏苧氯化钠注射液治疗急性脑梗死可降低患者血清 sVCAM-1、IL-1 β 水平, 减轻机体的炎症反应。D-二聚体是机体纤维蛋白降解后遗留的产物, 其水平上升预示着机体的血液

处于高凝状态,是临床评估抗凝疗效的常用指标^[18]。纤维蛋白原在凝血酶的作用下可转化为纤维蛋白,是机体凝血的关键参与者,此外纤维蛋白原在血栓的形成过程中也发挥着重要的促进作用^[19]。本研究结果显示,治疗 7 d 后,两组的 D-二聚体、纤维蛋白原水平均明显降低,且与对照组相比,治疗组的 D-二聚体、纤维蛋白原水平更低,这提示采用阿加曲班联合杏苧氯化钠注射液治疗急性脑梗死可降低血液高凝状态,减少继发性血栓形成的风险。此外,治疗组的 90 d 预后良好率为 88.89% (48/54),高于对照组的 74.07% (40/54),这提示采用阿加曲班与杏苧氯化钠注射液联合治疗急性脑梗死可有效改善患者的 90 d 预后情况。在不良反应方面,两组患者均只发生了胃肠道不适或头痛等轻微不良反应,未发生出血事件,提示采用阿加曲班与杏苧氯化钠注射液联合治疗急性脑梗死的安全性较为理想。

综上所述,杏苧氯化钠注射液联合阿加曲班对急性脑梗死的治疗效果以及安全性均较为理想,可改善体内炎症反应、血液高凝状态以及神经功能,是一种可靠的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Hasan T F, Hasan H, Kelley R E. Overview of acute ischemic stroke evaluation and management [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(10): 1486.

[2] 郝雅文. 急性脑梗死的治疗进展 [J]. *天津药学*, 2021, 33(4): 66-69.

[3] 岳弘伟, 王丽华. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的临床进展 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2020, 28(7): 458-460.

[4] 李研, 于彩敏. 杏苧氯化钠注射液辅助治疗缺血性脑卒中的效果及安全性观察 [J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(6): 105-109.

[5] 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, 51(9): 17.

[6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 99-104.

[7] 张磊, 刘建民. 美国国立卫生研究院卒中量表 [J]. *中华神经外科杂志*, 2014, 30(1): 79.

[8] 徐小林, 戚晓昆. Barthel 指数和改良 Rankin 量表在急性卒中试验中的应用 [J]. *国外医学: 脑血管疾病分册*, 2000, 8(3): 188.

[9] 王陇德, 彭斌, 张鸿祺, 等. 《中国脑卒中防治报告 2020》概要 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2022, 19(2): 136-144.

[10] 王薇, 蔡宾, 刘广志. 脑梗死急性期抗凝治疗研究进展 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(3): 335-336.

[11] 胡欣慧, 张建斌, 郑东梅. 阿加曲班联合阿司匹林治疗急性脑梗死的研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(14): 1277-1282.

[12] 吴志武. 急性缺血性脑卒中静脉溶栓后早期改善脑血液循环治疗研究进展 [J]. *中国医学创新*, 2019, 16(18): 164-168.

[13] 吴力娟, 孟燕, 李致文, 等. 阿加曲班联合吡拉西坦对急性缺血性卒中患者认知功能及肢体功能的影响 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(3): 648-652.

[14] 韩春晓, 王娜. 阿加曲班药理作用和临床应用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(10): 2088-2096.

[15] 余泽程, 雒晓东, 蔡巧娣, 等. 杏苧氯化钠注射液治疗缺血性脑卒中效果与安全性的 Meta 分析 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(29): 153-157.

[16] 黄勇军, 张艳丽, 付彦, 等. 血浆 CXCL12、sVCAM-1 检测对短暂性脑缺血发作并发缺血性脑卒中的预测价值 [J]. *山东医药*, 2018, 58(45): 61-64.

[17] 赖智勇, 韩慧, 陈燕, 等. 血清 IL-1 β 、MMP-9 与急性脑梗死患者血-脑脊液屏障损伤的相关性 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2023, 31(3): 160-163.

[18] 蒋珂, 潘瑞华. D-二聚体值水平与缺血性脑卒中患者短期预后的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(3): 540-543.

[19] 柳文科, 杨霄鹏. 估算的肾小球滤过率、尿酸和纤维蛋白原与缺血性脑卒中溶栓后脑出血转化的关系及对结局的预测价值 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(3): 248-254.

[责任编辑 金玉洁]