

阿加曲班联合羟乙基淀粉治疗分水岭脑梗死的临床研究

李志宁, 韩 卫, 龚爱平, 王兰琴, 杨 华*
徐州矿业集团总医院, 江苏 徐州 221006

摘要: 目的 探讨阿加曲班注射液联合羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液治疗分水岭脑梗死的临床效果。方法 选取 2016 年 7 月—2018 年 3 月在徐州矿业集团总医院治疗的急性分水岭脑梗死患者 100 例为研究对象, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组静脉滴注羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液, 500 mL/次, 1 次/d; 治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注阿加曲班注射液, 10 mg 加入生理盐水 40 mL 中, 1 次/4 h, 持续 48 h, 然后 10 mg 加入生理盐水 100 mL 中, 2 次/d。两组患者均连续治疗 14 d。观察两组患者的临床疗效, 同时比较治疗前后两组的国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、改良 Rankin 评分 (mRS)、BI 评分、S100 β 蛋白 (S100 β) 和血凝指标水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率为 76.00%、90.00%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 NIHSS 和 mRS 评分明显降低, BI 评分明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 NIHSS、mRS 和 BI 评分明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 S100 β 、D-二聚体 (D-D) 和纤维蛋白原 (FIB) 水平均明显降低, 抗凝血酶 (AT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 水平明显上升, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 S100 β 和血凝指标水平显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 阿加曲班注射液联合联合羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液治疗分水岭脑梗死具有较好的临床疗效, 可有效改善患者日常行为能力, 降低脑细胞受损程度, 改善神经功能, 具有较好的临床推广应用价值。

关键词: 阿加曲班注射液; 羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液; 分水岭脑梗死; NIHSS 评分; 改良 Rankin 评分; BI 评分; S100 β 蛋白; 凝血指标

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2018)11 - 2827 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.014

Clinical study on argatroban combined with hydroxyethyl starch in treatment of cerebral watershed infarction

LI Zhi-ning, HAN Wei, GONG Ai-ping, WANG Lan-qin, YANG Hua
Xuzhou Mining Group General Hospital, Xuzhou 221006, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Argatroban Injection combined with Hydroxyethyl Starch 130/0.4 and Sodium Chloride Injection in treatment of cerebral watershed infarction. **Methods** Patients (100 cases) with cerebral watershed infarction in Xuzhou Mining Group General Hospital from July 2016 to March 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. Patients in the control group were iv administered with Hydroxyethyl Starch 130/0.4 and Sodium Chloride Injection, 500 mL/time, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Argatroban Injection on the basis of the control group, 10 mg added into normal saline 40 mL, once every 4 h, maintained for 48 h, then 10 mg added into normal saline 100 mL, twice daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and NIHSS scores, mRS, BI scores, S100 β , and the coagulation indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 76.00% and 90.00%, respectively, and there was significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS and mRS scores in two groups were significantly decreased, but BI scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS, mRS, and BI scores in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant

收稿日期: 2018-07-16

基金项目: 江苏省卫生计生委科研课题 (Z201513)

作者简介: 李志宁, 男, 主治医师, 硕士, 研究方向为缺血性脑血管病。E-mail: zhining_li@126.com

*通信作者 杨 华 (1979—), 女, 江苏徐州人, 副主任医师, 硕士, 从事神经内科专业技术工作。E-mail: yangyh318@163.com

difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, S100 β , D-D and FIB levels in two groups were significantly decreased, but AT and APTT in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, S100 β and coagulation indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Argatroban Injection combined with Hydroxyethyl Starch 130/0.4 and Sodium Chloride Injection has clinical curative effect in treatment of cerebral watershed infarction, can effectively improve patients' daily behavior ability, reduce the degree of damage to brain cells, and improve neurological function, which has a certain clinical application value.

Key words: Argatroban Injection; Hydroxyethyl Starch 130/0.4 and Sodium Chloride Injection; cerebral watershed infarction; NIHSS scores; mRS score; BI score; S100 β ; coagulation index

分水岭脑梗死又称交界区脑梗死,为发生在2条或3条脑主要动脉末梢交界区的脑梗死^[1]。研究表明,微栓塞和脑低灌注的共同作用引起分水岭脑梗死^[2]。扩容、改善血流动力、减少脑灌注损伤是治疗的关键。阿加曲班注射液具有抗凝、抗血栓等作用^[3-4]。羟乙基淀粉可有效增加血流量,增加组织灌注,改善低灌注所致的脑缺血缺氧;并可稳定血压,避免低血压所致的脑梗死面积扩大;改善脑微循环,使侧支循环开放,增加缺血区血供^[5]。因此,本研究选取徐州矿务集团总医院治疗的100例急性分水岭脑梗死患者采用阿加曲班注射液联合羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液治疗,取得了满意疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年7月—2018年3月在徐州矿务集团总医院治疗的急性分水岭脑梗死患者100例为研究对象,符合全国第四届脑血管疾病学术会议制定的《各类脑血管病诊断要点》^[6],均为急性起病,经MRI证实为分水岭脑梗死。其中男52例,女48例;年龄49~79岁,平均(63.5±2.46)岁;发病时间6~48 h,平均(11.30±1.60) h。

排除标准:(1)过敏体质者;(2)伴有严重肝、肾功能不全者;(3)伴有脑肿瘤、脑血管畸形、颅内出血者;(4)伴有造血系统、凝血机制异常者;(5)患有精神疾病者;(6)有出血倾向者;(7)妊娠、药物过敏者;(8)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1509125、1604030、1710028;羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液由南京正大天晴制药有限公司生产,规格500 mL/瓶,产品批号1604017、1712162。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各

50例。其中对照组男27例,女23例;年龄55~78岁,平均(63.56±3.41)岁;发病至入院时间6~48 h,平均(11.25±1.64) h。治疗组男26例,女24例;年龄49~75岁,平均(63.45±3.62)岁;发病至入院时间6~48 h,平均(11.32±1.55) h。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给与常规抗血小板、他汀类药物治疗。对照组静脉滴注羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液,500 mL/次,1次/d;治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注阿加曲班注射液,10 mg加入生理盐水40 mL中,1次/4 h,持续48 h,然后将10 mg阿加曲班注射液加入生理盐水100 mL中,2次/d。两组患者均连续治疗14 d。

1.4 疗效判定标准^[7]

痊愈:治疗后相关临床症状均消失,国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分较前降低 $\geq 91\%$;
显效:治疗后相关临床症状较前明显好转,45% \leq NIHSS评分较前降低 $< 91\%$;
有效:治疗后相关临床症状较前有所好转,18% \leq NIHSS评分较前降低 $< 45\%$;
无效:未达到上述标准。

有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 NIHSS评分^[8] 于治疗前后采用NIHSS评分对患者神经功能进行评估。NIHSS评分总分为45分,总分越高表示患者神经功能缺损程度越严重。

1.5.2 mRS评分^[9] 于治疗前后采用mRS评分评估脑梗死后患者的神经功能恢复的状况。mRS评分为0~6分,分数越高,病情越重。

1.5.3 Barthel指数(BI)评分^[10] 于治疗前后采用BI评分对患者日常生活活动能力进行评估。BI评分总分100分,总分越高表示日常生活活动能力越好。

1.5.4 血清学指标 于治疗前后取血标本,采用ELISA法测定血清S100 β 水平。S100 β 试剂盒购自

武汉博士德公司，操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。使用贝克曼 ACL9000 全自动血凝分析仪检测常规血凝指标抗凝血酶（AT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）、D-二聚体（D-D）、纤维蛋白原（FIB）。

1.6 不良反应观察

观察治疗期间两组患者皮疹、颅内出血、低血压等药物不良反应的发生情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，比较进行 *t* 检验，临床治疗效果比较进行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组痊愈 10 例，显效 20 例，有效 8 例，有效率为 76.00%；治疗组痊愈 15 例，显效

21 例，有效 9 例，有效率为 90.00%。两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组 NIHSS、mRS 和 BI 评分比较

治疗后，两组 NIHSS 和 mRS 评分均明显降低，BI 评分明显升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 NIHSS、mRS 和 BI 评分明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组 S100 β 和血凝指标比较

治疗后，两组 S100 β 、D-D 和 FIB 水平均明显降低，AT、APTT 水平均明显上升，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 S100 β 和血凝指标水平显著优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects 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 | 50 | 10 | 20 | 8 | 12 | 76.00 |
| 治疗 | 50 | 15 | 21 | 9 | 5 | 90.00* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS、mRS 和 BI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

| 组别 | n/例 | 观察时间 | NIHSS 评分 | mRS 评分 | BI 评分 |
|----|-----|------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 对照 | 50 | 治疗前 | 15.37 \pm 5.36 | 4.58 \pm 0.69 | 38.97 \pm 7.89 |
| | | 治疗后 | 6.35 \pm 2.18* | 1.99 \pm 0.41* | 60.38 \pm 8.92* |
| 治疗 | 50 | 治疗前 | 15.63 \pm 5.42 | 4.36 \pm 0.80 | 39.19 \pm 8.19 |
| | | 治疗后 | 5.67 \pm 2.76* [▲] | 1.75 \pm 0.19* [▲] | 61.95 \pm 8.28* [▲] |

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 S100 β 与血凝指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

Table 3 Comparison on S100 β and serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

| 组别 | 观察时间 | S100 β /(ng·mL ⁻¹) | AT/s | APTT/s | D-D/(ng·mL ⁻¹) | FIB/(g·L ⁻¹) |
|----|------|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 2.05 \pm 0.32 | 10.26 \pm 0.79 | 34.58 \pm 6.41 | 513.89 \pm 80.53 | 8.79 \pm 1.52 |
| | 治疗后 | 1.08 \pm 0.54* | 10.75 \pm 0.68* | 36.25 \pm 7.89* | 215.03 \pm 52.21* | 5.18 \pm 0.32* |
| 治疗 | 治疗前 | 2.18 \pm 0.35 | 10.58 \pm 0.62 | 35.78 \pm 5.96 | 479.90 \pm 91.65 | 9.01 \pm 1.36 |
| | 治疗后 | 0.22 \pm 0.42* [▲] | 10.94 \pm 0.19* [▲] | 39.01 \pm 8.13* [▲] | 125.47 \pm 68.36* [▲] | 2.04 \pm 0.11* [▲] |

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

两组患者用药期间均无过敏、出血等相关药物不良反应的发生。

3 讨论

分水岭脑梗死是中老年人常见梗死类型之一。现阶段普遍认为严重的低血压和低血容量是引起分

分水岭脑梗死的常见原因^[11]。分水岭脑梗死的发病机制目前还不十分清楚,比较公认的包括血流动力学紊乱、供血动脉严重狭窄或闭塞等^[12-13]。一旦发生分水岭脑梗死,患者症状较其他类型脑梗死重,病情复杂,预后较差,严重影响患者生活质量^[14]。因此积极寻找更好的治疗方案有一定的临床意义。

羟乙基淀粉为复方制剂,具有扩容、升压作用,通过降低血细胞凝集,从而改善微循环,防止大分子物质阻塞血管,增加血液流动性,用于改善和治疗血容量不足、急性等容血液稀释^[15]。阿加曲班是一种选择性凝血酶抑制剂,具有起效迅速、作用时间短暂、出血倾向小、免疫源性低等优点,不仅能同血循环中溶解状态下的凝血酶相结合,发挥抗凝作用;因其相对分子质量小,尚可穿过纤维蛋白原网深入血栓内部,直接灭活与血凝块相结合的凝血酶而发挥抗凝作用^[16-17]。国内外多项研究证实,阿加曲班能够有效阻止血栓进展,防止继发微血栓形成,改善急性脑梗死患者的神经系统症状和日常活动能力,且对急性脑梗死有治疗作用^[18-21]。本研究中,治疗后,对照组临床有效率为 76.00%,明显低于治疗组的 90.00% ($P < 0.05$)。治疗后,两组 NIHSS 评分、mRS 评分和 BI 评分均显著改善,且治疗组改善更明显 ($P < 0.05$)。治疗后两组 D-D、FIB 均明显改善,且治疗组改善更显著 ($P < 0.05$),提示阿加曲班联合羟乙基淀粉治疗分水岭脑梗死效果显著,出血风险较低,药物安全性较高。

S100 β 蛋白属于 s-100 蛋白家族,主要存在于中枢神经系统的神经细胞中。S100 β 蛋白适量表达可发挥营养和保护脑组织的功能,但是其过度表达则会加剧神经系统损伤。正常情况下,血清 S100- β 蛋白含量极低,通常小于 0.2 $\mu\text{g/L}$;脑血管疾病发生时,血脑屏障会受到损伤,神经细胞完整性被破坏,S100 β 蛋白溢出,经血-脑脊液屏障进入血液循环,引起外周血中其水平升高。因此,血清 S100 β 蛋白水平变化与中枢神经系统损伤密切相关^[22]。本研究中,治疗后,两组血清中 S100 β 明显降低,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗组显著优于对照组 ($P < 0.05$),提示阿加曲班联合羟乙基淀粉治疗分水岭脑梗死可有效降低机体脑细胞受损程度,促进神经功能恢复。

综上所述,阿加曲班注射液联合羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液治疗分水岭脑梗死具有较好的临床疗效,可改善患者日常行为能力,降低脑细

胞受损程度,改善神经功能,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Rovira A, Griver E, Rovira A, *et al.* Distribution territories and caustative mechanisms of ischemic stroke [J]. *Eur Radiol*, 2005, 15(3): 416-426.
- [2] Caplan L R, Wong K S, Gao S, *et al.* Is hypoperfusion an important cause of strokes? If so, how? [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 21(3): 145-153.
- [3] 李丹丹, 李鑫华, 赵红念. 阿加曲班联合阿司匹林治疗后循环进展性脑梗死急性期疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(6): 1338-1341.
- [4] Ikoma H. Development of argatroban as an anticoagulant and antithrombin agent in Japan [J]. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2002, 32(Suppl3): 23-28.
- [5] 由成全, 钟 镒. 东菱迪芙联合羟乙基淀粉治疗进展性脑梗死的疗效观察 [J]. *中国伤残医学*, 2010, 18(1): 40-42.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Lee C F, Venketasubramanian N, Wong K S, *et al.* Comparison between the original and shortened versions of the national institutes of health stroke scale in ischemic stroke patients of intermediate severity [J]. *Stroke*, 2016, 47(1): 236-239.
- [9] McArthur K, Fan Y, Pei Z, *et al.* Optimising outcome assessment to improve quality and efficiency of stroke trials [J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2014, 14(1): 101-111.
- [10] 李小峰, 陈 敏. 改良 Barthel 指数评定量表的设计与应用 [J]. *护理研究*, 2015, 29(5A): 1657-1658.
- [11] Mangla R, Kolar B, Almast J, *et al.* Border zone infarcts: pathophysiologic and imaging characteristics [J]. *Radiographics*, 2011, 31(5): 1201-1214.
- [12] 王嗣欣, 林大正, 周丽宏, 等. 分水岭脑梗死与脑血管狭窄或闭塞的关系探讨 [J]. *临床荟萃*, 2006, 21(7): 39-41.
- [13] 殷 萍, 冯加纯, 王守春. 分水岭脑梗死的发病机制及 Willis 环血流代偿对其的影响 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2008, 5(3): 102-106.
- [14] 舒 豪, 聂志余. 脑分水岭梗死急性期血压与预后相关性研究 [J]. *中国卒中杂志*, 2015, 10(9): 751-756.
- [15] 章徐挺, 周劲建. 拜阿司匹林联用中分子羟乙基淀粉

- 注射液治疗急性脑分水岭梗死的疗效分析 [J]. 现代实用医学, 2015, 27(11): 1431-1433.
- [16] Escolar G, Bozzo J, Maragall S. Argatroban: a direct thrombin inhibitor with reliable and predictable anticoagulant actions [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2006, 42(4): 223-236.
- [17] 孙秀娟. 阿加曲班治疗脑梗死的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(9): 1801-1805.
- [18] 陈胜会, 李春鹏, 俞娟, 等. 阿加曲班注射液对急性脑梗死患者血清 copeptin、NT-proBNP 水平及临床疗效的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(3): 150-152.
- [19] Barreto A D, Ford G A, Shen L, *et al.* Randomized, multicenter trial of ARTSS-2 (Argatroban with recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke) [J]. *Stroke*, 2017, 48(6): 1608-1616.
- [20] 范佳, 叶宏伟, 温仲民, 等. 阿加曲班联合阿司匹林治疗急性脑梗死疗效的研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(8): 97-98.
- [21] 孔伟, 韩晨阳. 阿加曲班联合氯吡格雷治疗急性后循环缺血性脑梗死的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(1): 50-53.
- [22] Mercier E, Boutin A, Shemilt M, *et al.* Predictive value of Neuron-specific enolase for prognosis in patients with moderate or severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *CMAJ Open*, 2016, 4(3): 371-382.