

阿加曲班联合氯吡格雷治疗急性脑梗死合并下肢深静脉血栓的临床研究

张 萍¹, 王 栩¹, 李鑫举², 孙吉雅², 徐彩霞²

1. 天津市中医药研究院附属医院, 天津 300120

2. 天津中医药大学, 天津 300193

摘要:目的 观察阿加曲班联合氯吡格雷治疗急性脑梗死合并下肢深静脉血栓的临床疗效。方法 选取2016年12月—2017年12月天津市中医药研究院附属医院收治的78例急性脑梗死合并下肢深静脉血栓患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各39例。两组均给口服硫酸氢氯吡格雷片, 75 mg/次, 1次/d。对照组腹壁皮下注射低分子量肝素钙注射液4 000 U/次, 2次/d。治疗组前2 d持续静脉滴注阿加曲班注射液, 60 mg以适当量输液稀释; 后10 d静脉滴注阿加曲班注射液, 20 mg以适当量输液稀释, 3 h/次, 2次/d。两组患者均治疗12 d。观察两组下肢静脉血栓疗效和脑梗死疗效, 比较两组治疗前后双侧下肢周径差、D-二聚体、纤维蛋白原(FIB)、NIHSS评分的变化情况。结果 治疗后, 对照组和治疗组下肢静脉血栓总有效率分别是74.35%、94.87%。两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 两组脑梗死总有效率分别是87.18%、92.31%, 两组比较差异无统计学意义。治疗后, 两组患者双侧下肢周径差、D-二聚体、FIB值、NIHSS评分均显著低于同组治疗前水平, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组双侧下肢周径差显著小于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 阿加曲班联合氯吡格雷治疗急性脑梗死合并下肢深静脉血栓具有较好的临床疗效, 可减少双侧下肢周径差, 改善下肢静脉血栓症状, 具有一定的临床应用推广价值。

关键词: 阿加曲班注射液; 硫酸氢氯吡格雷片; 急性脑梗死; 下肢深静脉血栓; 双侧下肢周径差; D-二聚体; 纤维蛋白原; NIHSS评分

中图分类号: R973

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)02-0517-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.02.054

Clinical study on argatroban combined with clopidogrel in treatment of acute cerebral infarction with deep venous thrombosis of lower limbs

ZHANG Ping¹, WANG Xu¹, LI Xin-ju², SUN Ji-ya², XU Cai-xia²

1. Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of argatroban combined with clopidogrel in treatment of acute cerebral infarction with deep venous thrombosis of lower limbs. **Methods** 78 Patients with acute cerebral infarction with deep venous thrombosis of lower limbs in Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital from December 2016 to December 2017 were randomly divided into control (39 cases) and treatment (39 cases) groups. Patients in two groups were *po* administered with Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets, 75 mg/time, once daily. Patients in the control group were *sc* administered with Low Molecular Weight Heparin Calcium Injection, 4 000 U/time, twice daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Argatroban Injection in the first two days of treatment, and 60 mg was diluted with appropriate infusion. The next 10 days were followed by intravenous infusion of Argatroban Injection, and 20 mg was diluted with appropriate infusion, 3 h/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 12 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of serological indicators, seattle angina scale score and symptom score in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the venous thrombosis efficacy in the control and treatment group were 74.35% and 94.87%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). And cerebral infarction efficacy in two groups were 87.18% and 92.31%, respectively, and there was no difference between two groups. After treatment, the bilateral diameter difference, D-dimer, FIB and

收稿日期: 2018-11-27

作者简介: 张 萍, 副主任医师。研究方向是脑血管病, 糖尿病及其并发症的治疗。E-mail: T1303432000@163.com

NIHSS score in two groups were significantly lower than those before treatment, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the bilateral diameter difference in the treatment group was lower than that in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Argatroban combined with clopidogrel has significant effect in treatment of acute cerebral infarction with deep venous thrombosis of lower limbs, and can reduce the bilateral diameter difference, and improve the symptoms of venous thrombosis in lower limbs, which has a certain clinical application value.

Key words: Argatroban Injection; Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets; acute cerebral infarction; deep venous thrombosis of lower limbs; bilateral diameter difference; D-dimer; FIB; NIHSS score

急性缺血性脑梗死是常见的梗死类型,而脑梗死后肢体制动、长期卧床常引发下肢深静脉血栓^[1]。深静脉血栓形成常发生在下肢,是血液在深静脉内不正常凝结引起的静脉回流障碍性疾病。血栓形成后综合征是血栓脱落常引起的主要并发症之一^[2]。相关文献报道在合并偏瘫的卒中患者中下肢静脉血栓形成的发生率可高达 50%^[3]。目前,抗凝是下肢深静脉血栓的基本治疗方案。阿加曲班是新型的合成抗凝药,可直接抑制凝血酶,并可减轻血管神经损伤,且不易导致出血^[4]。因此本研究采用阿加曲班治疗急性脑梗死合并下肢深静脉血栓,取得显著疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 12 月—2017 年 12 月天津市中医药研究院附属医院收治的 78 例急性脑梗死合并下肢深静脉血栓患者。所有患者均符合急性脑梗死和下肢深静脉血栓的诊断标准^[2, 5]。其中男性 38 例,女性 40 例;年龄 35 岁~76 岁,平均年龄(58.35±12.02)岁;脑梗死发病至入院时间 1~11 h,平均时间(4.92±2.80)h。

纳入标准 (1)符合急性脑梗死诊断标准;(2)符合下肢深静脉血栓的诊断标准;(3)5≤神经功能缺损(NIHSS)评分≤42;(4)35岁≤年龄≤80岁;(5)患者的生命体征稳定;(6)既往未口服抗凝药或静脉输注溶栓药物;(7)没有意识障碍;(8)患者或家属自愿受试,并签订知情同意书。

排除标准 (1)下肢有创伤、感染;(2)怀孕或哺乳期的妇女;(3)过敏体质者;(4)心功能Ⅱ级及以上;(5)合并有肝、肾、造血系统、内分泌系统等严重疾病,精神病患者。

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 1504015、1603006;硫酸氢氯吡格雷片由赛诺菲(杭州)制药有限公司生产,规格 75 mg/片,产品批号

4A879、6A452。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将纳入患者随机分为对照组和治疗组,每组各 39 例。其中对照组男性 20 例,女性 19 例;年龄 37~75 岁,平均年龄(59.31±11.62)岁;此次发病至入院平均时间(5.23±2.86)h;发病部位:股静脉 7 例,腘静脉 9 例,小腿肌间静脉 23 例。治疗组男性 18 例,女性 21 例;年龄 35 岁~75 岁,平均年龄(57.38±12.472)岁;此次发病至入院平均时间(4.62±2.74)h;发病部位:股静脉 8 例,腘静脉 7 例,小腿肌间静脉 24 例。两组患者均为单侧发病。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

两组均给予基础治疗,包括控制血压、稳定血糖、调节血脂、改善脑代谢等。两组均给口服硫酸氢氯吡格雷片,75 mg/次,1 次/d。对照组腹壁皮下注射低分子量肝素钙注射液 4 000 U/次,2 次/d。治疗组前 2 d 持续静脉滴注阿加曲班注射液,60 mg 以适当量输液稀释;后 10 d 静脉滴注阿加曲班注射液,20 mg 以适当量输液稀释,2 次/d,3 h/次。两组患者均治疗 12 d。

1.4 临床疗效评价标准

1.4.1 下肢静脉血栓疗效标准^[6] 根据静脉功能障碍评分制定评价标准。显效:患肢肿胀、疼痛完全消失,治疗后双侧肢体周径差≤1 cm;有效:仍有患肢肿胀、疼痛,但较治疗前明显减轻,治疗后双侧肢体周径差 1~2 cm;无效:患肢肿胀、疼痛无明显变化,治疗后双侧肢体周径差>2 cm。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4.2 脑梗死疗效标准^[7] 从 NIHSS 评分的减少、患者总的生活能力状态(评定时的病残程度)等方面评价。基本痊愈:NIHSS 评分减少 91%~100%,并且为 0 级病残程度;显著进步:NIHSS 评分减少 46%~90%,并且为 1~3 级的病残程度;进步:NIHSS 评分减少 18%~45%;无变化或恶化:NIHSS 评分减少或增多 17%以上。

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 患侧下肢周径差 于治疗前和治疗后分别测量健侧和患侧下肢髌骨以下 15 cm 处周径。

双侧下肢周径差 = 患侧下肢周径 - 健侧下肢周径

1.5.2 NIHSS 评分 本量表涵盖 15 个项目 (包括感觉、意识水平、语言肢体运动等) 的评分, 总分 0~42 分, 神经功能缺损越重则评分越高。

1.5.3 理化指标 治疗前后清晨空腹静脉取血, 采用全自动凝血分析仪 (型号: CS-5100, 生产厂家: 日本希森美康株式会社) 检测 D-二聚体、纤维蛋白原 (FIB)。

1.6 不良反应观察

严格密切观察患者有无皮肤黏膜、小便、口腔黏膜等出血状况, 监测患者大便潜血, 尿常规。

1.7 统计学测量方法

利用 SPSS 22.0 软件进行本研究的统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验。若数据为非正态分布, 则本研究采用秩和检验。率的比较采用

χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

下肢静脉血栓疗效结果显示, 对照组显效 20 例, 有效 9 例, 无效 10 例, 总有效率是 74.35%; 治疗组显效 31 例, 有效 6 例, 无效 2 例, 总有效率 94.87%。两组下肢静脉血栓总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

脑梗死结果显示, 对照组基本痊愈 0 例, 显著进步 20 例, 进步 14 例, 无变化 5 例, 恶化 0 例, 总有效率是 87.18%; 治疗组基本痊愈 2 例, 显著进步 18 例, 进步 16 例, 无变化 3 例, 恶化 0 例, 总有效率是 92.31%, 两组脑梗死总有效率比较差异无统计学意义, 见表 2。

2.2 两组观察指标比较

治疗后, 两组双侧下肢周径差、D-二聚体、FIB 值、NIHSS 评分均显著低于同组治疗前水平, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组双侧下肢周径差显著小于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组下肢静脉血栓疗效比较

Table 1 Comparison on lower extremity venous thrombosis efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	39	20	9	10	74.35
治疗	39	31	6	2	94.87*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组脑梗死疗效比较

Table 2 Comparison on cerebral infarction efficacies 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	总有效率/%
对照	39	0	20	14	5	0	87.18
治疗	39	2	18	16	3	0	92.31

表 3 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	双侧下肢周径差/cm	D-二聚体/(mg L ⁻¹)	FIB/(g L ⁻¹)	NIHSS 评分
对照	39	治疗前	6.51 ± 1.34	3.08 ± 1.23	10.38 ± 3.09	20.41 ± 2.28
		治疗后	1.46 ± 0.85*	1.96 ± 1.02*	5.77 ± 2.21*	10.69 ± 2.44*
治疗	39	治疗前	6.44 ± 1.12	3.09 ± 1.18	10.26 ± 3.25	20.79 ± 2.22
		治疗后	0.90 ± 0.87*▲	2.05 ± 0.96*	5.97 ± 2.78*	10.90 ± 3.05*

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 两组不良反应观察

未观测到药物相关不良反应。

3 讨论

急性缺血性脑梗死约占全部脑梗死的80%，尽早开通阻塞血管，挽救缺血半暗带是其治疗的关键。目前静脉重组组织型纤溶酶原激活剂溶栓被证实是有效的治疗方法^[8]。尽管有研究表明，与低分子肝素钙比较，阿加曲班可明显改善急性脑梗死患者的神经缺损症状^[9]。但本研究显示二者对临床神经功能缺损程度的改善疗效相当，或因样本量过少及抗血小板为基础治疗有关。

下肢深静脉血栓形成是脑梗死后常见的并发症，其中血流瘀滞、血液高凝状态是深静脉血栓形成的危险因素。因静脉血流流速慢，加之脑梗死后肢体制动，导致凝血酶及其他凝血因子的异常聚集。FIB 又称为凝血因子 I，由肝脏合成，可通过血小板上 FIB 受体与邻近血小板结合，促使血小板聚集及血黏度增加，促进血栓的形成^[10]。当血栓形成后，又会激活纤溶系统，形成交联纤维蛋白，而 D-二聚体是交联纤维蛋白的降解产物之一，其水平增高可提示血液呈高凝状态^[11]。目前对于本病的抗凝治疗药物包括普通肝素、低分子肝素、维生素 K 拮抗剂（如华法林）、直接 Xa 因子抑制剂（如利伐沙班）、直接 IIa 因子抑制剂（如阿加曲班）。其中低分子肝素的肝素诱导的血小板减少症发生率低于普通肝素，且出血不良反应较少^[2]。阿加曲班是一种新型凝血酶抑制剂，可逆的与凝血酶活性位点结合，不依赖于抗凝血酶，而是直接与凝血酶结合灭活其活性^[12]，可降解 FIB，进而降低 D-二聚体水平。有学者认为阿加曲班不增加出血风险^[13]。而低分子肝素钙是一种抗凝血酶 III 的肝素类抗凝药，可抑制血小板聚集，改善血液的高凝状态。但低分子肝素钙易诱发血小板减少症，而增加出血风险^[14]。此外，阿加曲班对陈旧性血栓仍具有治疗作用，可在血栓内部灭活与纤维蛋白血栓结合的凝血酶^[15]。本研究结果显示，治疗组治疗后双侧下肢周径差、下肢静脉血栓疗效均明显优于对照组，提示阿加曲班对下肢静脉血栓具有疗效优势。

综上所述，阿加曲班联合氯吡格雷治疗急性脑梗死合并下肢深静脉血栓具有较好的临床疗效，可

减少双侧下肢周径差，改善下肢静脉血栓症状，具有一定的临床应用推广价值。

参考文献

- [1] Righini M, Le Gal G, Bounameaux H. Venous thromboembolism diagnosis: unresolved issues [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(6): 1184-1192.
- [2] 李晓强, 张福先, 王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版) [J]. 中国血管外科杂志: 电子版, 2017, 9(4): 250.
- [3] Kelly J, Rudd A, Lewis R. Venous thromboembolism after acute stroke [J]. *Stroke*, 2000, 32(1): 262-267.
- [4] 冯 湧. 新一代抗凝血药阿加曲班的临床应用进展 [J]. 医学信息, 2018, 31(2): 43-45.
- [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 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [6] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第2版) [J]. 中华外科杂志, 2012, 50(7): 611-614.
- [7] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者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] 中国卒中学会, 中国卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2018 [J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(7): 706.
- [9] 王 雪. 阿加曲班和低分子肝素钙治疗急性脑梗死的效果比较 [J]. 中国医药, 2016, 11(4): 528-532.
- [10] 杨 萍, 张 英, 孟 莉. 纤维蛋白原与血栓形成的研究进展 [J]. 首都食品与医药, 2005, 12(14): 23-25.
- [11] Andro M, Righini M, Grégoire Le Gal. Adapting the D-dimer cutoff for thrombosis detection in elderly outpatients. [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, 11(6): 751-759.
- [12] 袁莉娟, 刘爱民, 刘 蕾. 新型凝血酶抑制剂阿加曲班 [J]. 中国新药杂志, 2005, 14(2): 230-234.
- [13] Hosomi N, Naya T, Kohno M, et al. Efficacy of anti-coagulant treatment with argatroban on cardioembolic stroke [J]. *J Neurology*, 2007, 254(5): 605-612.
- [14] 章 岱, 王 雷. 肝素诱导的血小板减少症的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2010, 31(5): 681-684.
- [15] 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): 47.