

• 临床研究 •

阿加曲班联合长春西汀治疗急性脑梗死的临床研究

张永刚¹, 陈玲¹, 杨英², 谢梦洲^{2*}

1. 合肥市第三人民医院 神经内科, 安徽 合肥 230022

2. 湖南中医药大学 中医诊断研究所, 湖南 长沙 410208

摘要: **目的** 观察阿加曲班联合长春西汀治疗急性脑梗死临床疗效和安全性。**方法** 选取2016年1月—2018年4月合肥市第三人民医院收治的急性脑梗死患者90例, 随机分为对照组(45例)和治疗组(45例)。对照组静脉滴注长春西汀注射液, 30 mg/次, 1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注阿加曲班注射液, 20 mg加入生理盐水250 mL, 1次/d, 或10 mg微量泵缓慢泵入, 2次/d, 两组患者均连续治疗14 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者NIHSS、BI指数、mRS评分、血液流变学指标及血清和肽素(CPP)、胰岛素样生长因子1(IGF-1)、N端前脑钠肽(NT-proBNP)和亲和素A(CyPA)值。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为84.44%, 显著低于治疗组的95.56%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组NIHSS评分和mRS评分明显下降($P < 0.05$), BI评分指数显著升高($P < 0.05$), 与对照组相比, 治疗后治疗组患者NIHSS、BI指数、mRS评分改善更显著($P < 0.05$ 、 0.01)。治疗后, 两组患者血浆黏度(PV)、红细胞压积(HCT)、全血黏度(WBV)和纤维蛋白原(FIB)均明显降低($P < 0.05$), 且治疗组PV、HCT和WBV比对照组降低更明显($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者CPP、CyPA和NT-proBNP水平均显著降低($P < 0.05$ 、 0.01), IGF-1水平显著升高($P < 0.05$ 、 0.01); 且治疗后治疗组上述指标改善更明显($P < 0.05$ 、 0.01)。**结论** 阿加曲班联合长春西汀治疗急性脑梗死临床疗效确切, 能显著促进患者神经功能恢复, 改善血液流变学指标, 提高日常活动能力。

关键词: 阿加曲班注射液; 长春西汀注射液; 急性脑梗死; 和肽素; 胰岛素样生长因子1; 亲和素A; 血浆黏度

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)03-0601-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.03.005

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

ZHANG Yong-gang¹, CHEN Ling¹, YANG Ying², XIE Meng-zhou²

1. Department of Internal Medicine-Neurology, the Third People's Hospital of Hefei, Hefei 230022, China

2. Institute of Diagnostic of TCM, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of argatroban combined with vinpocetine in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (90 cases) with acute cerebral infarction in the Third People's Hospital of Hefei from January 2016 to April 2018 were randomly divided into control (45 cases) and treatment (45 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Vinpocetine Injection, 30 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Argatroban Injection on the basis of the control group, 20 mg added into normal saline 250 mL, once daily, or 10 mg was pumped slowly with micro pump, twice daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the NIHSS, BI indexes, mRS scores, hemorhological indexes, and serum CPP, IGF-1, NT-proBNP, and CyPA value in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 84.44%, which was significantly lower than 95.56% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS and mRS in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but BI indexes were significantly increased ($P < 0.05$), and NIHSS, BI

收稿日期: 2018-08-03

基金项目: 湖南省科技厅重点资助项目(2016SK2034)

作者简介: 张永刚(1985—), 男, 主治医师, 主要从事神经疾病防治工作。E-mail: 1220451321@qq.com

*通信作者 谢梦洲, 女, 教授。E-mail: xiemz64@163.com

indexes, mRS scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05, 0.01$). After treatment, the PV, HCT, WBV and FIB levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and PV, HCT and WBV levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the CPP, CyPA and NT-proBNP levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$), but IGF-1 levels were significantly increased ($P < 0.05, 0.01$), and these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** Argatroban combined with vinpocetine has definite clinical effect in treatment of acute cerebral infarction, can promoted the recovery of nerve function, improved the hemorheology indexes, and enhanced the ability of daily activities.

Key words: Argatroban Injection; Vinpocetine Injection; acute cerebral infarction; CPP; IGF-1; CyPA; WBV

急性脑梗死是指脑部血液供应突然出现中断或障碍,表现出一种脑组织缺血、缺氧性坏死的症状。急性脑梗死的主要原因是由脑部动脉硬化和血栓的形成使动脉管腔狭窄或闭塞,而引起的血液循环出现障碍,伴有严重的神经功能受损症状,严重时危及患者生命^[1]。阿加曲班是一种新型凝血酶抑制剂,主要成分为低分子左旋精氨酸衍生物,具有起效迅速,作用时间短,无免疫原性等优点,可与凝血酶的活性位点可逆的结合,临床上用于急性脑梗死患者抗凝治疗^[2-3]。长春西汀为脑血管扩张药,能显著抑制磷酸二酯酶活性,选择性的增加脑血流量,改善缺氧脑组织的代谢功能,临床上用于脑梗死和脑出血后遗症及脑动脉硬化症等治疗^[4]。本研究将阿加曲班与长春西汀联合用于急性脑梗死患者的治疗,并对治疗后的临床疗效及安全性进行评价,以期对脑缺血患者临床干预和治疗提供新路径。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取合肥市第三人民医院于2016年1月—2018年4月收治的90例急性脑梗死患者为研究对象,入组患者均符合《各类脑血管疾病诊疗要点》项下急性脑梗死诊疗标准^[5],且发病至入院时间均 < 24 h。其中男56例,女34例,年龄50~72岁,平均年龄 (60.25 ± 2.12) 岁。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,患者在知情、自愿的前提下同意参加本次临床观察研究,并签订知情同意书。

排除标准:有出血倾向患者;严重肝肾功能障碍者;妊娠或哺乳期妇女;伴有脑膜炎、颅内肿瘤、脑血管畸形等脑部器质性病变患者;严重痴呆、有精神病史者;大面积脑梗死或心源性脑栓塞。

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10 mg:20 mL,产品批号1501001、1612050、1703007、1803014;长春西汀注射液由河

北智同生物制药有限公司生产,规格5 mg:2 mL,产品批号501044043、31170306、31170512、0171222。

1.3 分组和治疗方法

将90例患者随机分为对照组和治疗组,每组各45例。其中对照组男30例,女15例;年龄50~69岁,平均年龄 (59.26 ± 2.11) 岁;发病至入院时间3~24 h,平均时间 (9.35 ± 1.32) h。治疗组男26例,女19例;年龄53~72岁,平均年龄 (62.26 ± 1.03) 岁;发病至入院时间2~24 h,平均时间 (9.26 ± 2.24) h。两组患者临床一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

患者在给予治疗的同时均根据病情给予稳定血压、他汀类药物抗动脉硬化、以及脱水和脑保护、控制血糖等常规治疗。对照组静脉滴注长春西汀注射液,30 mg/次,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注阿加曲班注射液,20 mg加入生理盐水250 mL,1次/d,或10 mg微量泵缓慢泵入,2次/d。两组患者均连续治疗14 d。

1.4 疗效评价标准^[6]

根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分标准^[7]判定患者神经功能状况。治愈:NIHSS评分较前降低 $\geq 90\%$;显效:患者神经功能缺损评分较前减少46%~90%;有效:患者在经过系列治疗后,临床症状有所改善、好转,神经功能缺损评分较之前减少18%~45%;无效:治疗后神经功能缺损评分改变情况未达到以上标准。

总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 Barthel 指数(BI)评分^[8] 总分范围0~100分,评分为100分表示能生活独立,75~95分表示轻度依赖,50~70分表示为中度依赖,25~45分表示为重度依赖,0~20分表示为完全依赖。

1.5.2 改良 Rankin 量表(mRS)评分^[9] 根据患者

脑梗死后患者神经功能恢复状况,评分标准范围 0~5 分:0 分表示完全无症状,虽然可能出现轻微症状,但没有察觉任何新功能受限;1 分有症状,但未见明显残疾,能完成所有日常工作,生活完全可以自理;2 分为轻度残疾,不能完成所有以前经常从事的活动,但在有人帮助的前提下,可以实现日常生活起居事物独立完成;3 分为中度残疾,能够自己独立行走,生活上需要部分帮助;4 分为中重度残疾,几乎丧失独立行走的能力,日常生活需要在别人的帮助下才能完成;5 分为重度残疾,严重卧床,二便失禁,完全丧失生活能力,生活需完全依赖他人帮助。

1.5.3 血液流变学指标 采用 LG-R-80A 型全自动血液黏度计(北京中科富邦医疗设备有限公司)检测血浆黏度(PV)水平、红细胞压积(HCT)、全血黏度(WBV)、纤维蛋白原(FIB)。

1.5.4 血清学指标 采用 ELISA 法检测患者治疗前后血清和肽素(CPP)水平、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)、N 端前脑钠肽(NT-proBNP)、亲和素 A(CyPA)。

1.6 不良反应观察

观察两组患者在治疗过程有无过敏、皮疹、颅内出血及肝肾功能损害等不良反应,并对出现的不良反应事件及时处理和记录。

1.7 统计学方法

统计学处理主要采用 SPSS 22.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,临床治疗效果采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者治愈 15 例,显效 13 例,有效 10 例,总有效率为 84.44%;治疗组患者治愈 18 例,显效 15 例,有效 10 例,总有效率为 95.56%,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、BI 指数、mRS 评分比较

治疗后,两组 NIHSS 评分和 mRS 评分明显下降,BI 评分指数显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组患者 NIHSS、BI 指数、mRS 评分改善更显著($P < 0.05$ 、0.01),见表 2。

2.3 两组血液流变学指标比较

治疗后,两组患者血液流变学指标 PV、HCT、WBV 和 FIB 均明显降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组 PV、HCT 和 WBV 显著降低,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后,两组患者 CPP、CyPA 和 NT-proBNP 水平均显著降低,IGF-1 水平显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$ 、0.01);且治疗后治疗组指标改善更明显,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$ 、0.01),见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者在治疗过程中均未出现严重的不良反应事件,治疗组 1 例患者用药后出现皮疹、瘙痒症

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	15	13	10	7	84.44
治疗	45	18	15	10	2	95.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

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

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

组别	n/例	NIHSS 评分		BI 评分		mRS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	14.72 $\pm$ 3.96	7.93 $\pm$ 1.12*	42.35 $\pm$ 7.80	59.35 $\pm$ 8.97*	4.09 $\pm$ 0.81	2.65 $\pm$ 0.24*
治疗	45	14.68 $\pm$ 3.87	4.11 $\pm$ 1.23* [▲]	41.98 $\pm$ 7.26	68.97 $\pm$ 9.02* ^{▲▲}	4.23 $\pm$ 0.78	1.65 $\pm$ 0.13* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$, ^{▲▲} $P < 0.01$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ and ^{▲▲} $P < 0.01$ vs control group after treatment

表 3 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on hemorhological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PV/(mPa·s)	HCT/%	WBV/(mPa·s)	FIB/(g·L ⁻¹)
对照	45	治疗前	5.34±0.13	63.15±8.76	8.01±0.42	9.12±1.11
		治疗后	3.37±0.18*	43.21±5.39*	5.17±0.36*	5.36±0.21*
治疗	45	治疗前	5.65±0.32	63.25±7.92	7.95±0.33	9.54±0.17
		治疗后	2.11±0.10* [▲]	33.35±5.32* [▲]	3.12±0.22* [▲]	4.82±0.15*

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CPP/(pmol·L ⁻¹)	IGF-1/(ng·mL ⁻¹)	NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)	CyPA/(ng·L ⁻¹)
对照	45	治疗前	7.03±1.52	27.87±2.16	559.78±60.01	6.80±0.38
		治疗后	4.83±0.68*	46.98±5.12**	153.87±26.16**	4.62±0.17*
治疗	45	治疗前	7.19±1.47	28.01±2.32	560.25±62.91	6.72±0.26
		治疗后	2.91±0.83** [▲]	53.89±3.78** [▲]	103.64±16.52** [▲]	2.23±0.16* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$, ^{▲▲} $P < 0.01$

* $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ and ^{▲▲} $P < 0.01$ vs control group after treatment

状, 停药后自行恢复, 不影响后续继续治疗, 所有患者均顺利完成了治疗。

3 讨论

急性脑梗死又称为急性缺血性脑卒中, 其发病突然, 发病时常伴有脑血液循环障碍, 由于患者血管狭窄、闭塞或脑组织血液供应出现障碍, 对局部脑组织造成不可逆转的损害^[10]。常采用溶栓、抗凝及脑保护等方法治疗脑梗死, 药物治疗目的在于促进脑微循环, 促进和恢复脑部缺血区域的血液供应, 对神经功能损伤症状起到调节和改善作用, 最终达到提高患者日常生活质量和生活活动能力的作用^[11-12]。急性脑梗死患者在发病 48 h 后, 神经功能呈现逐渐加重阶梯式发展趋势。因此, 在患者突发疾病之初制定综合治疗及个体化治疗方案, 针对病情、病因给予抗凝、溶栓、降纤等药物治疗手段是提高急性缺血性脑梗死生存率的关键。

长春西汀为脑血管扩张药, 具有高脂溶性, 透过血脑屏障进入脑组织的特点^[13]。药理研究显示长春西汀能抑制磷酸二酯酶活性, 选择性地增加脑血流量, 抑制血小板聚集, 降低人体血液黏度^[14], 临床上广泛应用于改善脑梗塞后遗症, 脑出血后遗症及动脉硬化症诱发各种疾病^[15]。阿加曲班为小分子物质, 是一种新型抗凝药, 具有起效迅速, 高选择性, 体内无蓄积等特点, 其能可逆性地与凝血酶

活性位点紧密结合, 抑制凝血酶催化或诱导的反应, 如蛋白酶 C 的活化, 血纤维蛋白的形成, 以及血小板聚集等。临床上广泛用于治疗缺血性脑梗死急性期患者抗凝治疗、脑卒中溶栓、血小板减少及血栓性疾病^[16]。本研究结果显示, 治疗组临床疗效总有效率为 95.56%, 显著高于对照组的 84.44%; 与同期对照组相比, 治疗组 NIHSS 和 mRS 评分显著降低, BI 指数评分显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), 提示阿加曲班对缓解急性缺血性脑卒中有较好的临床疗效, 对于患者后期神经功能恢复及生理自理能力均有显著促进作用。与对照组相比, 治疗组在血浆黏度值, 红细胞压积、全血黏度方面均显著降低, 且具有显著性差异 ($P < 0.05$)。

CPP 来源于垂体和下丘脑神经肽类物质, 与神经损害程度呈现正相关。脑钠肽水平在急性缺血性脑梗死患者血浆中会显著升高, 与病情严重程度和预后关系密切, NT-proBNP 作为脑钠肽前体, 用于替代脑钠肽作为临床预后评估^[17]。CyPA 为一种糖蛋白, 与促进炎症反应关系密切^[18]。IGF-1 是一种多功能细胞增殖调控因子, 具有促进神经纤维再生, 防止神经功能损伤的作用^[19]。本研究结果显示, 经治疗后治疗组 CPP、CyPA 和 NT-proBNP 水平显著降低, IGF-1 水平显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01)。提示阿加曲班联合长春西汀可有效改善患者神经功能,

降低机体炎症水平, 具有较好的临床效果。

综上所述, 阿加曲班联合长春西汀可显著促进急性脑梗死患者神经功能恢复, 提高日常生活活动能力, 提高改善机体血液流变学指标, 临床疗效较好, 且安全性较高, 值得临床应用和推广。

参考文献

- [1] 王貽民, 许 梅. 急性脑梗死溶栓治疗临床研究进展 [J]. 中国实用医学, 2017, 12(11): 113-115.
- [2] 全柯桦, 马 琳, 潘岳松, 等. 阿加曲班治疗急性缺血性卒中的临床应用 [J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(9): 869-873.
- [3] 王彦云, 王 珩. 阿加曲班治疗急性脑梗死的临床研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(8): 995-997.
- [4] 任 骞, 张 杰. 长春西汀药理作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2013, 44(11): 1517-1520.
- [5] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊疗要点 [J]. 中华神经科杂志, 1998, 21(1): 60.
- [6] 张 江, 王大力, 彭延波, 等. 7种评分与急性脑梗死近期预后的相关性研究 [J]. 山东医药, 2011, 51(36): 34-36.
- [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] 侯东哲, 张 颖, 巫嘉陵, 等. 中文版 Barthel 指数的信度与效度研究 [J]. 临床荟萃, 2012, 27(3): 219-221.
- [9] 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, 27(3): 172-175.
- [10] 姚东坡, 张锦丽, 王红欣. 脑梗死的治疗现状及研究进展 [J]. 解放军医学杂志, 2012, 24(12): 55-59.
- [11] 陈 静, 白宏英. 早期进展性脑梗死治疗的临床观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(10): 80-81.
- [12] 徐晨辉. 早期静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(17): 92-93.
- [13] Zhang F, Yan C, Wei C, *et al.* Vinpocetine inhibits NF- κ B-dependent inflammation in acute ischemic stroke patients [J]. *Transl Stroke Res*, 2018, 9(2): 174-184.
- [14] 许 焱, 田 军. 长春西汀的药理作用与临床应用 [J]. 中西医结合研究, 2012, 4(1): 38-39.
- [15] 王春富, 汤新强. 长春西汀的临床应用进展 [J]. 大连医科大学学报, 2009, 31(3): 364-368.
- [16] Ishibashi H, Koide M, Obara S, *et al.* High-dose argatroban therapy for stroke: novel treatment for delayed treatment and the recanalization mechanism [J]. *J Stroke Cerebrovas Dis*, 2013, 22(5): 656-660.
- [17] 黄荣娥, 张学川. 急性脑梗死患者血清和肽素、NT-proBNP 水平变化及其临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(3): 409-412.
- [18] 王茂林, 汪恩焕, 周钟阳, 等. 血清亲环素 A 与急性动脉粥样硬化脑梗死关系研究 [J]. 淮海医药, 2014, 32(3): 221-224.
- [19] 彭广军, 宋洪波, 赵永辰. 胰岛素样生长因子 1 与脑梗死中医证型的关系 [J]. 河北中医, 2009, 31(9): 1310-1311.