

阿加曲班对陈旧性椎基底动脉系统脑梗死后头晕的临床疗效与安全性

杨 瑞, 张 依, 杨海瑶, 马建勋, 孟令秋*

天津市人民医院 神经内科, 天津 300121

摘要: **目的** 观察阿加曲班对陈旧性椎基底动脉系统脑梗死患者头晕症状的治疗效果及安全性。**方法** 回顾性选择2022年5月—2022年11月于天津市人民医院急诊就诊主诉为头晕的既往存在椎基底动脉系统脑梗死患者102例, 根据治疗方案将患者分为对照组($n=50$)和试验组($n=52$)。对照组患者急诊就诊后均接受常规治疗, 包括对症止晕、减轻胃肠道反应、纠正水电解质紊乱等, 给予降压、降糖及改善脑循环代谢等治疗。试验组在对照组基础上加用阿加曲班注射液, 每天10 mg加入0.9%氯化钠注射液100 mL, 3 h内静脉滴注, 连续治疗5 d。两组患者于就诊时及治疗第5天分别进行眩晕障碍量表(DHI)评分, 根据DHI评分进行疗效判定, 并观察出血并发症发生情况。**结果** 试验组总有效率为96.15%, 显著高于对照组的74.00% ($P<0.05$); 试验组显效率为88.46%, 显著高于对照组的62.00% ($P<0.05$)。就诊时, 两组患者DHI评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。在治疗第5天, 两组DHI评分均显著低于同组就诊时水平 ($P<0.05$); 且试验组DHI评分显著低于对照组 ($P<0.05$)。治疗期间, 两组各有2例患者出现晚间刷牙时牙龈出血, 无严重出血情况发生。**结论** 阿加曲班联合常规治疗手段对陈旧性椎基底动脉系统脑梗死后头晕症状具有明显改善作用, 且效果优于常规治疗; 起效迅速且不增加出血事件发生率。

关键词: 头晕; 阿加曲班; 陈旧性椎基底动脉系统脑梗死; 眩晕障碍量表评分; 出血

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2023) 05-1083-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.05.019

Clinical efficacy and safety of argatroban in treating dizziness after old vertebra-basilar artery system infarction

YANG Rui, ZHANG Nong, YANG Haiyao, MA Jianxun, MENG Lingqiu

Department of Neurology, Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China

Abstract: **Objective** To observe the therapeutic effect and safety of argatroban on dizziness symptoms in patients with old vertebra-basilar artery system infarction. **Methods** A retrospective study was conducted to select 102 patients with vertebra-basilar system cerebral infarction who were admitted to the Department of Emergency of Tianjin Union Medical Center from May 2022 to November 2022 and complained of dizziness. According to the treatment plan, the patients were divided into the control group ($n=50$) and the experimental group ($n=52$). Patients in the control group received routine treatment after emergency treatment, including symptomatic dizziness control, reduction of gastrointestinal reactions, correction of water and electrolyte disorders, and treatment of hypertension, hypoglycemia, and improvement of cerebral circulation and metabolism. On the basis of the control group, patients in the experimental group were supplemented with Argatroban Injection, with 10 mg added to 100 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, intravenous infusion was performed within three hours for five consecutive days. Patients in two groups were scored with the Dizziness Handicap Inventory (DHI) at the time of treatment and on the 5th day of treatment. The efficacy was evaluated based on the DHI score, and the occurrence of bleeding complications was observed. **Results** The total effective rate of the experimental group was 96.15%, significantly higher than 74.00% of the control group ($P<0.05$). The apparent efficiency of the experimental group was 88.46%, significantly higher than the 62.00% of the control group ($P<0.05$). At the time of treatment, there was no statistically significant difference in DHI scores between the two groups ($P>0.05$). On the 5th day of treatment, the DHI scores of both groups were significantly lower than the level at the same group's visit ($P<0.05$). And the DHI score of the experimental group was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). During the treatment period, two patients in

收稿日期: 2022-11-08

第一作者: 杨 瑞(1990—),男,硕士研究生,医师,研究方向为脑血管病、神经精神疾病的诊治。E-mail:796863@qq.com

*通信作者: 孟令秋,主任医师,研究方向为脑血管病、癫痫的诊治。E-mail:lingqiumeng@aliyun.com

each group experienced gum bleeding during evening brushing, with no severe bleeding observed. **Conclusion** Argatroban combined with conventional treatment has a significant improvement effect on dizziness symptoms after old vertebra-basilar artery system infarction, and the effect is superior to conventional treatment. It takes effect quickly and does not increase the incidence of bleeding events.

Key words: dizziness; argatroban; old vertebra-basilar artery system infarction; Dizziness Handicap Inventory; hemorrhage

椎基底动脉系统脑梗死是目前临床较常见且严重的1种脑卒中类型,病因十分复杂。常见原因包括椎动脉夹层、锁骨下动脉盗血综合征、动脉粥样硬化及心源性栓子脱落等。当椎基底动脉系统血管闭塞,后循环供血障碍随之发生,患者通常表现为头晕、视物旋转、视物成双、恶心呕吐、共济失调等,该疾病具有较高的致残率及病死率。据最新流行病学调查显示,后循环缺血性脑卒中在所有脑卒中患者中占20%~30%,病死率高达35%^[1]。临床多采用降纤、扩容及抗血小板、抗凝等方法治疗椎基底动脉系统脑梗死。在急诊工作过程中,笔者发现既往椎基底动脉系统脑梗死患者仍有遗留间断发作的头晕症状,症状发作剧烈且难以忍受,常因此来医院就诊,因检查可排除急性脑血管病及前庭相关疾病,患者常被诊断为持续性姿势-知觉性头晕(PPPD)。目前对于此类症状大多采用改善脑循环代谢治疗及二类精神药物治疗,治疗过程中症状迁延不愈、反复发作,患者生活质量恢复缓慢。目前针对阿加曲班治疗陈旧性椎基底动脉系统脑梗死后头晕症状的效果及安全性研究报道较少,基于此,本研究采用阿加曲班联合常规改善脑循环代谢治疗方案治疗此疾病,观察效果,为临床该疾病的治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2022年5月—2022年11月于天津市人民医院急诊就诊的陈旧性椎基底动脉系统脑梗死后主诉为头晕患者102例,其中男性60例,女性42例;年龄为46~85岁,平均年龄(62.72±9.27)岁,发病时间48 h内,首诊眩晕障碍量表(DHI)评分平均值为(59.18±16.22)分,均未合并严重并发症。

1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准 (1)既往存在椎基底动脉系统脑梗死,与《神经病学》(第7版)^[2]中急性后循环缺血性脑卒中的诊断标准相符,并且经临床检查(如颅脑CT或MRI等)确诊;(2)非首次发病。

1.2.2 排除标准 (1)合并脑血管畸形、颅内占位、脑出血患者;(2)合并重度精神疾病患者;(3)合并严

重免疫、血液系统疾病患者;(4)合并严重内脏功能不全患者;(5)存在活动性出血(如黑便、血尿、咯血等)患者;(6)前庭及其他疾病所致头晕症状患者。

1.3 治疗方法

根据患者当时意愿选择治疗方案不同将患者分为对照组和试验组。对照组患者急诊就诊后均接受常规治疗,如苯海拉明对症止晕、甲氧氯普胺减轻胃肠道反应、纠正水电解质紊乱等,给予降压、降糖及改善脑循环代谢等治疗。试验组在对照组基础上加用阿加曲班注射液(天津药物研究院药业有限责任公司生产,国药准字H20050918,规格:20 mL:10 mg),每天10 mg加入0.9%氯化钠注射液100 mL,3 h内静脉滴注。于急诊观察室或输液室连续治疗5 d。

1.4 观察指标

1.4.1 头晕症状观察 采用DHI评定患者的症状严重程度,此量表共25个条目,分别对患者功能、情感、躯体3个维度进行评分,总分值为100分,患者得分越高提示其症状越严重,生活质量越差。分别于就诊时和治疗第5天后对患者进行DHI评定。

1.4.2 出血并发症观察 治疗5 d内,记录患者治疗期间是否存在皮肤黏膜出血、消化道出血、呼吸道出血、泌尿系统出血等症状。

1.5 疗效判定标准

治疗后较治疗前DHI下降50%及以上为显效,患者自觉症状对于日常生活无影响;治疗后较治疗前DHI下降26%~49%为有效,患者自觉症状有所减轻但仍对生活质量有影响;治疗后较治疗前DHI下降25%及以下为无效,患者自觉仍有症状且难以忍受,日常生活需要他人协助。

总有效率=(显效+有效)例数/总例数

1.6 统计学方法

采用SPSS 26.0处理数据。计量资料(年龄、DHI评分)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料(性别、总有效率、并发症发生率)以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

根据治疗方案将患者分为对照组($n=50$)和试验组($n=52$)。对照组:男性30例,女性20例,年龄47~85岁,平均(62.64 ± 9.55)岁;患者均头晕起病,发病时间均在48 h内,急诊就诊;首诊DHI评分为34~88分,平均(61.04 ± 2.38)分;均未合并严重并发症。试验组:男性30例,女性22例,年龄47~85岁,平均(62.79 ± 9.08)岁;患者均头晕起病,发病时间均在48 h内,急诊就诊;首诊DHI评分为32~88分,平均(57.38 ± 2.15)分,均未合并严重并发症。两组患者性别、年龄、发病时间、首诊DHI评分、合并疾病等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2.2 两组临床疗效比较

试验组总有效率为96.15%,显著高于对照组的74.00%,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组显效率为88.46%,显著高于对照组的62.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.3 两组DHI评分比较

就诊时,两组患者DHI评分比较,差异无统计学意义($P>0.26$)。在治疗第5天,两组DHI评分均显著低于同组就诊时水平($P<0.05$);且试验组DHI评分显著低于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.4 两组出血并发症情况比较

两组患者5 d治疗期间,均各有2例患者出现晚间刷牙时牙龈出血,无其他出血症状,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例(占比/%)	有效/例(占比/%)	无效/例(占比/%)	总有效率/%
对照	50	31(62.00)	6(12.00)	14(28.00)	74.00
试验	52	46(88.46)*	4(7.69)	2(3.85)	96.15*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组DHI评分比较

Table 2 Comparison of DHI score between two groups

组别	n/例	DHI 评分	
		就诊时	治疗第5天
对照	50	61.04±2.38	31.48±13.25*
试验	52	57.38±2.15	24.03±9.36*#

与同组治疗前比较: * $P<0.05$;与对照组治疗5 d比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group five days after treatment

3 讨论

椎基底动脉系统脑梗死多因基底动脉动脉夹层、粥样硬化斑块形成及脱落导致远心端动脉出现不同程度的闭塞,由此引发以局部脑组织缺血、缺氧为典型表现的疾病类型。椎基底动脉系统脑梗死发病初期患者并无明确神经科定位体征,仅表现为头晕、恶心、呕吐等症状,但随着病情进展,该疾病甚至可以严重威胁患者的生命^[3]。在临床工作中笔者发现,陈旧性椎基底动脉系统脑梗死患者仍有间断头晕症状发作,与既往急性梗死初期症状高度契合,但行头CT或头MRI检查(甚至含多次复查)后未发现急性脑梗死,经耳鼻喉科会诊亦可除外前庭相关疾病。部分患者被诊为PPPD并予改善脑循

环代谢及二类精神药物治疗,但症状仍有反复发作,治疗效果不佳,患者生活质量明显下降。对椎基底动脉系统供血不足的治疗应以解除动脉痉挛、恢复脑细胞功能为主。另有研究,头晕的发作亦与血清炎症因子水平相关^[4]。

阿加曲班的主要成分为低分子左旋精氨酸衍生物,其可以与凝血酶的催化位点可逆性结合,从而达到抑制凝血酶的目的。阿加曲班不仅能抑制游离的凝血酶,还能抑制与血凝块结合的凝血酶,降低后循环再发梗死可能。其次,阿加曲班还可有效抑制凝血酶诱导的血小板聚集、黏附和释放,并对收缩的血管有舒张作用^[4-5],从而改善椎基底动脉系统血供。因阿加曲班在具体的作用位点上具有明显的特异点,当其凝血酶共同作用时,并不会抑制血纤维蛋白溶解酶、激肽释放酶、胰蛋白酶的作用^[6-7],因此其作用单一,鲜少造成其他不良反应。阿加曲班可明显调节患者机体血脂水平、血液流变学和血清炎症因子水平^[8],通过这些机制改善缺血部位神经功能。由于阿加曲班与凝血酶位点结合的可逆性,治疗过程中患者出血风险低,应用安全,起效迅速。因此,将阿加曲班与常规改善脑循环代谢治疗方案联合用于治疗陈旧性椎基底动脉系统

脑梗死患者头晕症状能够获得更理想的效果。

本研究表明,常规改善脑循环代谢治疗陈旧性椎基底动脉系统脑梗死患者头晕症状具有一定疗效,在常规治疗基础上加用阿加曲班,改善患者头晕症状的效果更好且不增加出血风险,进一步改善患者生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨丹晓, 吴绍惠, 彭海聪. 阿加曲班联合尤瑞克林对急性进展性脑卒中患者NIHSS评分和ADL评分的影响[J]. 药物评价研究, 2021, 44(10): 2125-2129.
- Yang D X, Wu S H, Peng H C. Effect of argatroban combined with uraclin on NIHSS score and ADL score in patients with acute progressive stroke [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(10): 2125-2129.
- [2] 贾建平, 陈生弟. 神经病学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- Jia J P, Chen S D. *Neurology* [M]. 7th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013.
- [3] 高琳, 曾瀛, 邓歆波, 等. 抗血小板聚集联合抗凝治疗对大动脉狭窄所致急性后循环脑梗死的临床疗效及安全性[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(11): 2625-2628.
- Gao L, Zeng Y, Deng X B, et al. Clinical efficacy and safety of anti-platelet aggregation combined with anticoagulation in the treatment of acute posterior circulation cerebral infarction caused by aortic stenosis [J]. Chin J Gerontol, 2022, 42(11): 2625-2628.
- [4] 朱晓冬, 王景华, 程焱. 阿加曲班治疗急性脑梗死的有效性和安全性研究[J]. 天津医药, 2006, 34(6): 376-378.
- Zhu X D, Wang J H, Cheng Y. Clinical study on the efficacy and safety of argatroban on acute cerebral infarction [J]. Tianjin Med J, 2006, 34(6): 376-378.
- [5] 郭晓芳, 范田, 许瑞丽. 苏合香丸联合阿加曲班治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(6): 1334-1337.
- Guo X F, Fan T, Xu R L. Clinical study on Suhexiang Pills combined with argatroban in treatment of acute ischemic stroke [J]. Drugs Clin, 2022, 37(6):1334-1337.
- [6] 吴洪毅, 罗礼文, 温月红. 阿加曲班联合硫酸氢氯吡格雷治疗急性后循环缺血性脑卒中的临床疗效及其对患者凝血功能、神经功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(27): 66-69.
- Wu H Y, Luo L W, Wen Y H. Clinical efficacy of argatroban combined with clopidogrel bisulfate in the treatment of acute posterior circulation ischemic stroke and its influence on coagulation function and neurological function of patients [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2022, 15(27): 66-69.
- [7] 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.
- Han C X, Wang N. Advances in pharmacology and clinical application of argatroban [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(10): 2088-2096.
- [8] 王刚, 王欢欢, 张晓敏, 等. 长春西汀联合阿加曲班治疗椎-基底动脉供血不足性眩晕症的疗效[J]. 中国临床研究, 2021, 34(12): 1655-1657.
- Wang G, Wang H H, Zhang X M, et al. Effect of vinpocetine combined with argatroban on vertebrobasilar insufficiency vertigo [J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(12): 1655-1657.

[责任编辑 刘东博]