doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2020.20.028

阿加曲班联合丁苯酞治疗急性脑梗死临床评价*

牛亚妹,刘 丽
(河北省石家庄市鹿泉区中医院,河北 石家庄 050200)

摘要:目的 探讨阿加曲班联合丁苯酞治疗急性脑梗死的临床疗效及对患者微栓子、炎性因子与颈动脉硬化斑块的影响。**方法** 选取医院2017年4月至2019年4月收治的急性脑梗死患者96例,随机分为观察组和对照组,各48例。两组患者均予抗血小板、改善微循环、控制血压、补充电解质平衡等基础治疗,并给予依达拉奉注射液、阿托伐他汀钙片及丁苯酞氯化钠注射液治疗,观察组患者加用阿加曲班注射液,均治疗2周。**结果** 观察组总有效率为89.58%,显著高于对照组的72.92%($P<0.05$);治疗后,与对照组比较,观察组患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及肿瘤坏死因子－α(TNF－α)、超敏C反应蛋白(hs－CRP)、白细胞介素6(IL－6)水平均显著降低,简易精神状态评价量表(MMSE)评分和日常生活能力(ADL)评分均显著升高($P<0.05$),微栓子个数显著减少($P<0.05$);斑块体积显著缩小($P<0.05$);观察组和对照组不良反应发生率相当(14.58%比8.33%,$P>0.05$)。**结论** 阿加曲班联合丁苯酞治疗急性脑梗死,能改善患者的神经功能、认知功能和生活质量,降低炎性因子水平,并能减少微栓子个数,缩小颈动脉硬化斑块体积。

关键词:急性脑梗死;阿加曲班;丁苯酞;微栓子;炎性因子;颈动脉硬化斑块;疗效

中图分类号:R969.4;R973+.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1006－4931(2020)20－0086－03

Agartroban Combined with Butylphthalide in Treating Acute Cerebral Infarction

NIU Yamei, LIU Li
(*Luquan District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei, China 050200*)

Abstract: Objective To investigate the effects of agartroban combined with butylphthalide on microemboli, inflammatory factors and carotid atherosclerosis plaque in patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 96 patients with acute cerebral infarction admitted to the hospital from April 2017 to April 2019 were selected and randomly divided into the observation group and control group, 48 cases in each group. Both groups were given basic treatments such as anti－platelet aggregation, improvement of microcirculation, control of blood pressure, and supplement of electrolyte balance, and were given edaravone injection, atorvastatin calcium tablets and butylphthalide sodium chloride injection. The observation group was added with argatroban injection. All patients were treated for 2 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 89.58%, which was significantly higher than 72.92% in the control group($P<0.05$); after treatment, the National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS) score, the levels of tumor necrosis factor－α(TNF－α), high－sensitivity C－reactive protein(hs－CRP), interleukin 6(IL－6) in the observation group were significantly lower than those of the control group, and the scores of the Mini Mental State Evaluation Scale(MMSE) and the ability of daily living(ADL) were significantly higher than those of the control group($P<0.05$); the number of microemboli was significantly less than that of the control group($P<0.05$); the plaque volume was significantly smaller than that of the control group($P<0.05$); the incidence of adverse reactions in the observation group and the control group was equal(14.58% *vs.* 8.33%, $P>0.05$). **Conclusion** Argatroban combined with butylphthalide in the treatment of acute cerebral infarction can improve the patient's neurological function, cognitive function and quality of life, reduce the level of inflammatory factors, reduce the number of microemboli, and reduce the volume of carotid atherosclerotic plaques.

Key words: acute cerebral infarction; agartroban; butylphthalide; microemboli; inflammatory factors; carotid atherosclerosis plaque; efficacy

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20171042]。

第一作者:牛亚妹,女,大学本科,主治医师,研究方向为临床内科学,(电子信箱)jiaodang735225@163.com。

[10] SAVALIA D, WESTBLADE LF, GOEL M, et al. Genomic and Proteomic Analysis of phiEco32, a Novel Escherichia coli Bacteriophage[J]. J Mol Biol, 2008, 377(3): 774－789.
[11] 黄 祺,田李星,周晓英,等. 多重耐药菌现状及临床治疗策略研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志,2017,24(3):328－332.
[12] 张凤怡. 临床药师参与泛耐药鲍曼不动杆菌重症肺炎患者的药学监护[J]. 中南药学,2018,16(8):22－24.
[13] 李婷华,郭晓奎. 噬菌体在控制细菌感染中的临床应用[J]. 中国抗生素杂志,2018,43(8):939－945.
[14] 任宇哲,李竹英,李 靖. 头孢克肟联合盐酸氨溴索对老年社区获得性肺炎患者血清指标的影响[J]. 中华保健医学杂志,2018,20(1):25－27.
[15] 李冬玉. 阿奇霉素联合头孢克肟对AECOPD患者肺炎支原体IgG抗体的影响[J]. 西藏医药,2019,40(2):95－96.
[16] WRIGHT A, HAWKINS C H, ANGGÅRD EE, et al. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic－resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy[J]. Clin Otolaryngol, 2010, 34(4): 349－357.

(收稿日期:2019－09－27;二次修回日期:2020－05－21)

急性脑梗死伴有神经细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞的损伤，是有严重危害的中枢神经系统血管事件，严重威胁患者的生命健康[1]。目前，临床对其以药物治疗为主，同时抗血小板、改善微循环、控制血压、补充电解质平衡等基础治疗也发挥着重要作用。早期的溶栓治疗对于缓解患者的脑梗死症状及提升预后效果有重要意义[2]。常规的溶栓治疗药物以肝素及其分子衍生物为主，但受限于溶栓治疗窗、治疗安全性等因素的影响，多数患者溶栓效果欠佳[3]。阿加曲班为新型抗凝药，溶栓效果较强[4]。本研究中观察了在常规治疗基础上给予阿加曲班联合丁苯酞治疗急性脑梗死的临床效果，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：符合《中国急性缺血性脑卒中中西医急诊诊治专家共识》诊断标准[5]，经头颅 CT、血管造影检查确诊；对本研究拟用药物无过敏反应和禁忌证；发病至入院时间不超过 48 h；配合治疗。研究方案符合《赫尔辛基宣言》伦理学要求，患者家属签署知情同意书。

排除标准：脑出血倾向；严重心、肝、肾功能不全；全身性疾病，恶性肿瘤，精神障碍。

脱落/剔除标准：中途自愿退出本研究；基础资料、临床资料缺失或不完善；未按本治疗方案服药；随访期间失访。

病例选择与分组：选取医院 2017 年 4 月至 2019 年 4 月收治的急性脑梗死患者 96 例，随机分为观察组和对照组，各 48 例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较（$n=48$）

组别	性别（男/女，例）	年龄（$\bar{X}\pm s$，岁）	发病至入院时间（$\bar{X}\pm s$，h）	合并症（例）		
				高血压	糖尿病	高脂血症
观察组	28/20	56.29±11.97	20.36±6.18	8	9	9
对照组	23/25	57.91±11.65	21.95±6.54	7	6	10
χ^2/t 值	1.046	0.672	1.224		0.538	
P 值	0.306	0.503	0.224		0.764	

1.2 方法

两组患者均予抗血小板、改善微循环、控制血压、补充电解质平衡等基础治疗，并给予依达拉奉注射液（西安利君制药有限责任公司，国药准字 H20120042，规格为每支 20 mL∶30 mg）20 mL，加入 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注，每日 2 次；阿托伐他汀钙片（辉瑞制药有限公司，国药准字 H20051407，规格为每片 20 mg）口服，每次 1 片，每日 1 次；丁苯酞氯化钠注射液（石药集团恩必普药业有限公司，规格为每支 100 mL∶丁苯酞 25 mg 与氯化钠 0.9 g）100 mL 静脉滴注，每日 1 次。观察组患者加用阿加曲班注射液（天津药物研究院药业有限责任公司，国药准字 H20050918，规格为每支 20 mL∶10 mg）60 mL，加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注，每日 1 次。两组患者均连续治疗 2 周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标：1）相关量表评分。于治疗前后采用美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评估患者神经功能缺损程度，满分 42 分，得分越高表明神经功能缺损越严重；采用简易精神状态评价量表（MMSE）评估患者认知功能，满分 30 分，分值越高表明认知功能越好；采用日常生活能力量表（ADL）评估患者生活质量，满分 100 分，分值越高表明生活能力越好。2）炎性因子水平。分别采集患者入院时、治疗结束后空腹静脉血各约 3 mL，离心、分离得血清，采用 KPS－I 型放射免疫分析仪（石家庄康普生科技有限公司），以放射免疫分析法检测血清肿瘤坏死因子－α（TNF－α）、超敏 C 反应蛋白（hs－CRP）、白细胞介素 6（IL－6）水平，试剂盒购自上海罗氏诊断试剂公司，按仪器操作规程及试剂盒说明书操作。3）影像学检查。于患者治疗前后采用 ACUSON X150 型彩色多普勒超声诊断仪（德国西门子公司）探查微栓子个数及颈动脉硬化斑块体积。

疗效判定[6]：显效，临床症状及体征完全缓解，NIHSS 评分下降幅度不低于 80%；有效，临床症状及体征大部分消失，NIHSS 评分下降 30%～80%；无效，临床症状及体征无改善，NIHSS 评分下降幅度低于 30%。总有效＝显效＋有效。

安全性：观察患者治疗期间恶心呕吐、消化道出血、皮疹、腹泻等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计数资料以率（%）表示，行 χ^2 检验；计量资料以 $\bar{X}\pm s$ 表示，行 t 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。

表 2 两组患者临床疗效比较[例（%），$n=48$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	25（52.08）	18（37.50）	5（10.42）	43（89.58）#
对照组	20（41.67）	15（31.25）	13（27.08）	35（72.92）

注：与对照组比较，$\chi^2=4.376$，#$P=0.036<0.05$。

表 3 两组患者相关评分比较（$\bar{X}\pm s$，分，$n=48$）

组别	NIHSS		MMSE		ADL	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	31.28±5.97	13.27±2.92*	22.13±3.02	28.19±1.76*	63.28±6.70	89.73±9.13*
对照组	30.67±5.89	16.02±3.91*	21.68±3.13	26.05±1.73*	62.54±6.91	83.81±9.01*
t 值	0.504	3.904	0.717	6.008	0.533	3.197
P 值	0.615	0.000	0.475	0.000	0.596	0.001

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$。表 4、表 5 同。

表4 两组患者炎性因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=48$)

组别	TNF-α(ng/L)		hs-CRP(mg/L)		IL-6(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	39.57±5.54	21.38±3.97*	14.54±3.76	6.72±2.12*	54.12±6.13	28.90±4.03*
对照组	39.01±5.45	24.75±4.35*	15.29±3.53	9.02±2.24*	53.64±6.24	32.09±4.23*
t值	0.499	3.965	1.008	5.167	0.380	3.783
P值	0.619	0.000	0.316	0.000	0.705	0.000

表5 两组患者微栓子个数及颈动脉斑块体积比较($\bar{X} \pm s$, $n=48$)

组别	微栓子数(个)		硬化斑块体积(mm^3)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	6.89±2.09	2.17±0.74*	323.37±47.29	97.93±15.17*
对照组	6.96±2.12	2.84±0.85*	329.14±48.91	118.14±19.83*
t值	0.163	4.119	0.588	5.608
P值	0.871	0.000	0.558	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=48$]

组别	恶心呕吐	消化道出血	皮疹	腹泻	合计
观察组	2(4.17)	2(4.17)	2(4.17)	1(2.08)	7(14.58)#
对照组	1(2.08)	1(2.08)	1(2.08)	1(2.08)	4(8.33)

注:与对照组比较,$\chi^2=0.924$,#$P=0.336>0.05$。

3 讨论

急性脑梗死治疗的关键是迅速疏通脑内的堵塞血管,恢复血流再灌注,从而挽救缺血半暗带,改善脑梗死症状。其主流治疗方法包括溶栓、改善脑内能量代谢和缺血脑区的微循环和血流量等[7]。丁苯酞可改善脑能量代谢和缺血脑区的微循环和血流量,抑制神经细胞凋亡,具有抗脑血栓形成和抗血小板聚集的作用[8],对急性脑梗死有一定的治疗作用。

本研究中,观察组临床疗效比对照组显著提升,原因为阿加曲班属低分子精氨酸衍生物,溶栓作用较强,进入机体后能与凝血酶催化位点有机结合,直接抑制凝血酶的活性(可逆),直接与凝血因子Ⅱa结合和灭活,从而达到抗凝作用[9]。治疗后,观察组患者NIHSS评分显著低于对照组,MMSE评分、ADL评分均显著高于对照组,表明阿加曲班能进一步改善神经功能缺损症状,提高认知功能,改善生活质量。阿加曲班通过发挥抗凝作用,对脑内血管内栓塞性物质有较强的溶栓作用,从而显著改善脑梗死各项症状及相关评分[10]。治疗后,观察组患者的TNF-α,hs-CRP,IL-6水平均显著低于对照组,表明阿加曲班能进一步改善患者的炎性状态。急性脑梗死的发病过程也是炎性反应的过程,阿加曲班有抗炎作用,能降低急性脑梗死患者体内炎性因子水平。治疗后,观察组微栓子个数显著少于对照组,斑块体积显著小于对照组,表明阿加曲班有助于减少患者颅内血管的微栓子个数,缩小颈动脉斑块[11]。两组不良反应发生率相当,表明加用阿加曲班不会明显增加不良反应。

综上所述,阿加曲班联合丁苯酞治疗急性脑梗死,能改善神经功能缺损、认知功能及生活质量评分,降低患者体内的各项炎性因子水平,减少微栓子个数,缩小颈动脉硬化斑块体积。

参考文献:

[1] 张 峰,李 鹏,井山泉,等. 急性脑梗死机械取栓治疗的研究进展[J]. 中国全科医学,2017,20(27):3332-3337.
[2] 向 林. 脑栓通对急性脑梗死恢复期患者运动功能的影响研究[J]. 中国药业,2017,26(1):66-68.
[3] 王 允,代大伟,范宇威,等. 急性脑梗死溶栓治疗的临床进展[J]. 现代生物医学进展,2017,17(26):5194-5196.
[4] 蒋 锋,崔小丽,程仙送,等. 丁苯酞注射液联合阿加曲班治疗进展性脑梗死的疗效及对血管内皮功能的影响[J]. 医学临床研究,2017,34(11):2242-2245.
[5] 方邦江,李志军,李银平,等. 中国急性缺血性脑卒中中西医急诊诊治专家共识[J]. 中华危重病急救医学,2018,30(3):193-197.
[6] 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2014[J]. 中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
[7] AROUS S, HABOUB M, BENOUNA MEG, et al. Ischemic stroke complicating thrombolytic therapy with tenecteplase for ST elevation myocardial infarction: two case reports[J]. Journal of Medical Case Reports, 2017, 11(1): 154-159.
[8] 王 威,赵维纳,杨印东,等. 丁苯酞对脑梗死患者侧支循环作用的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2018,38(23):246-248.
[9] KONSTANTINIDES SV, BARCO S. Systemic Thrombolytic Therapy for Acute Pulmonary Embolism: Who Is a Candidate? [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2017, 38(1): 56-65.
[10] 魏广宽,庄 源. 阿加曲班联合丁苯酞治疗进展性脑梗死疗效分析[J]. 中国现代药物应用,2017,11(22):74-75.
[11] KHORVASH F, HEIDARY F, SAADATNIA M, et al. Tissue plasminogen activator; identifying major barriers related to intravenous injection in ischemic acute cerebral infraction[J]. Journal of Research in Medical Sciences, 2017, 22(1): 19-23.

(收稿日期:2019-10-03;二次修回日期:2020-05-13)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊
《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!
邮发代号:78-130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565
网上投稿:http://www.zhongguoyaoye023.com 或 中国药业在线投稿系统