

阿加曲班联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效及对脑血管储备功能的影响

赵东慧,王楠,杨思远

(佳木斯市中心医院神经内二科,黑龙江 佳木斯 154002)

摘要:目的 分析急性脑梗死患者采用阿加曲班联合阿替普酶静脉溶栓治疗的临床疗效及对脑血管储备功能的影响。方法 选取2019年4月-2022年4月我院诊治的90例急性脑梗死患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各组45例。对照组采用阿替普酶静脉溶栓治疗,观察组在对照组基础上联合应用阿加曲班,比较两组临床治疗疗效、大脑动脉血流动力学指标[舒张末期流速(Vd)、收缩期峰值流速(Vp)、平均流速(Vm)]、神经功能缺损评分(NIHSS)、格拉斯哥昏迷(GCS)评分、日常生活能力(ADL)以及临床不良反应发生率。结果 观察组治疗总有效率为95.56%,高于对照组的80.00%($P<0.05$);两组治疗后Vd、Vp、Vm均高于治疗前,且观察组高于对照组($P<0.05$);两组治疗后NIHSS评分均低于治疗前,GCS、ADL评分均高于治疗前,且观察组NIHSS评分低于对照组,GCS、ADL评分高于对照组($P<0.05$);观察组不良反应发生率为6.67%,与对照组的8.89%比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 阿加曲班联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效确切,可有效改善脑血管储备功能,促进神经功能恢复,提升患者日常生活能力,且联合治疗不增加不良反应发生几率,具有良好的应用有效性和安全性。

关键词:阿加曲班;阿替普酶;静脉溶栓;急性脑梗死;脑血管储备功能

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.13.033

文章编号:1006-1959(2023)13-0151-04

Effect of Argatroban Combined with Alteplase Intravenous Thrombolysis on Acute Cerebral Infarction and its Effect on Cerebrovascular Reserve Function

ZHAO Dong-hui, WANG Nan, YANG Si-yuan

(The Second Department of Neurology, Jiamusi Central Hospital, Jiamusi 154002, Heilongjiang, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical efficacy of argatroban combined with alteplase intravenous thrombolysis in patients with acute cerebral infarction and its effect on cerebrovascular reserve function. **Methods** A total of 90 patients with acute cerebral infarction diagnosed and treated in our hospital from April 2019 to April 2022 were selected as the research objects. They were divided into control group and observation group by random number table method, with 45 patients in each group. The control group was treated with alteplase intravenous thrombolysis, and the observation group was combined with argatroban on the basis of the control group. The clinical efficacy, cerebral artery hemodynamics indexes [end-diastolic velocity (Vd), peak systolic velocity (Vp), mean velocity (Vm)], neurological deficit score (NIHSS), Glasgow coma score (GCS), daily living ability (ADL) and incidence of clinical adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of treatment in the observation group was 95.56%, which was higher than 80.00% in the control group ($P<0.05$). After treatment, Vd, Vp and Vm in the two groups were higher than those before treatment, and those in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the NIHSS scores of the two groups were lower than those before treatment, and the GCS and ADL scores were higher than those before treatment, while the NIHSS score of the observation group was lower than that of the control group, and the GCS and ADL scores were higher than those of the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 6.67%, which was compared with 8.89% in the control group, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Argatroban combined with alteplase intravenous thrombolysis is effective in the treatment of acute cerebral infarction, which can effectively improve the cerebrovascular reserve function, promote the recovery of neurological function, and improve the daily living ability of patients. Meanwhile, the combined treatment does not increase the incidence of adverse reactions, and has good application effectiveness and safety.

Key words: Argatroban; Alteplase; Intravenous thrombolysis; Acute cerebral infarction; Cerebrovascular reserve function

急性脑梗死(acute cerebral infarction)是临床常见的脑血管疾病,多发于老年人群,具有发病急、进展快,多数患者会合并后遗症,严重者甚至会导致永

久性残障、死亡^[1]。因此,临床应给予及时有效地静脉溶栓、抗血小板等治疗。阿替普酶是临床常用静脉溶栓药物,可一定程度减轻患者临床症状,控制病情进展^[2]。但相关研究显示^[3],约有30%的急性脑梗死患者在静脉溶栓治疗后仍然存在缺血性再灌注后脑损伤发生风险,患者预后相对较差。对此,临床提出在早期静脉溶栓治疗基础上联合用药,以降低急性

作者简介:赵东慧(1984.7-),女,辽宁凌源人,硕士,主治医师,主要从事神经内科疾病的诊治工作

脑梗死患者血管再闭塞风险^[4]。阿加曲班属于新型直接抑制凝血酶药物,具有抗凝、保护脑血管、促进脑组织修复的作用^[5,6]。本研究结合2019年4月–2022年4月我院诊治的90例急性脑梗死患者临床资料,观察阿加曲班联合阿替普酶静脉溶栓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 选取2019年4月–2022年4月佳木斯市中心医院诊治的90例急性脑梗死患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各组45例。对照组男24例,女21例;年龄47~80岁,平均年龄(54.19±3.02)岁。观察组男26例,女19例;年龄48~79岁,平均年龄(55.42±2.85)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经过医院伦理委员会批准,患者自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①均符合急性脑梗死临床诊断标准^[7];②均经MRI、CT等诊断确诊^[8];③发病时间均小于5 h。排除标准:①合并严重颅脑外伤史;②研究药物过敏者^[9];③合并颅内肿瘤,动静脉畸形,动脉瘤;④纳入前均未进行相关抗凝、溶栓治疗。

1.3 方法

1.3.1 对照组 采用阿替普酶(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,批准文号S20020034,规格:20 mg)静脉溶栓治疗,1次/d,0.9 mg/(kg·d),首次将10%阿替普酶加入10 ml的0.9%氯化钠注射液中静滴,其余90%阿替普酶加入100 ml的0.9%氯化钠注射液中60 min滴注完毕,用药期间及用药24 h内严密监护患者,连续治疗7 d。

1.3.2 观察组 在对照组基础上联合应用阿加曲班(天津药物研究院药业有限责任公司,国药准字H20050917,规格:20 ml:10 mg)治疗,第1、2天将

60 mg阿加曲班加入500 ml的0.9%氯化钠注射液中24 h内滴注,第3天开始将10 mg阿加曲班加入100 ml的0.9%氯化钠注射液中静滴4 h,2次/d,疗程同对照组一致。

1.4 观察指标 比较两组临床疗效、大脑动脉血流动力学指标(V_d 、 V_p 、 V_m)、NIHSS评分、GCS评分、ADL评分以及临床不良反应(恶心、呕吐、腹泻、皮疹)发生率。临床疗效^[10,11]:显效为患者治疗后NIHSS评分降低90%;有效为患者治疗后NIHSS评分降低40%;无效为患者治疗后NIHSS评分降低不足15%。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。NIHSS评分^[12]:总分42分,评分越高表明患者神经功能缺损越严重。GCS评分^[13]:包括睁眼、语言、运动,总分15分,评分越低表明患者意识越差。ADL评分^[14]:包括日常进食、修饰、厕所等日常活动,总分100分,评分越高表明患者独立性越高,日常生活能力越高。

1.5 统计学方法 采用统计软件包SPSS 21.0版本对本研究数据进行处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组治疗总有效率高于对照组($P<0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	45	24(53.33)	19(42.22)	2(4.44)	43(95.56)*
对照组	45	21(46.67)	15(33.33)	9(20.00)	36(80.00)

注:*与对照组比较, $\chi^2=2.896$, $P=0.032$

2.2 两组大脑动脉血流动力学指标比较 两组治疗后 V_d 、 V_p 、 V_m 均高于治疗前,且观察组高于对照组($P<0.05$),见表2。

表2 两组大脑动脉血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$, cm/s)

组别	n	V_d		V_p		V_m	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	43.45±3.67	50.28±4.15*	56.15±5.04	64.15±5.67*	50.23±3.65	56.84±4.89*
对照组	45	43.60±4.11	47.56±4.30*	56.40±5.02	60.22±5.46*	49.87±4.01	53.09±4.91*
t		0.732	6.294	0.845	4.895	0.911	3.876
P		0.332	0.016	0.418	0.021	0.487	0.027

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$

2.3 两组 NIHSS、GCS、ADL 评分比较 两组治疗后 NIHSS 评分均低于治疗前,GCS、ADL 评分均高于治疗前,且观察组 NIHSS 评分低于对照组,GCS、ADL 评分高于对照组($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组临床不良反应发生情况比较 观察组不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 3 两组 GCS、ADL 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	NIHSS 评分		GCS		ADL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	15.74±3.45	6.12±1.09*	6.34±0.36	12.33±1.53*	51.34±8.49	73.20±2.50*
对照组	45	15.90±3.60	9.26±1.19*	6.40±0.42	9.02±0.78*	51.38±9.03	57.04±2.04*
t		0.765	5.335	1.428	2.954	1.072	4.885
P		0.350	0.018	0.945	0.042	0.784	0.022

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$

表 4 两组临床不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	感染	针孔渗血	水肿	发生率
观察组	45	1(2.22)	1(2.22)	1(2.22)	3(6.67)*
对照组	45	2(4.44)	1(2.22)	1(2.22)	4(8.89)

注:*与对照组比较, $\chi^2=1.302$, $P=0.911$

3 讨论

脑梗死主要是由于多种因素导致的脑动脉血流中断,局部组织发生缺血、缺氧,最终导致脑组织坏死,从而发生相应的神经功能缺损^[15]。因此,如何有效挽救缺血性脑组织,改善脑组织血液循环,是促进神经功能恢复、治疗急性脑梗死的关键。常规静脉溶栓治疗可一定改善临床症状,但是仍然有部分患者出现不良后遗症,日常生活能力受到严重影响^[16]。抗血小板药物可抑制血小板聚集,改善血液循环,预防血栓的发生,从而预防再灌注损伤^[17]。阿加曲班具有抗血小板作用,可与凝血酶活性位点结合,抑制凝血酶发生不良反应,例如诱导或催化反应,改善脑血管血流状态,进而减小神经缺血、缺氧造成的损伤^[18,19]。但是阿加曲班联合阿替普酶静脉溶栓治疗无统一标准,缺乏大样本、多中心研究结论。

本研究结果显示,观察组治疗总有效率高于对照组($P<0.05$),提示采用阿加曲班联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死可提高临床治疗总有效率,实现相对较理想的治疗效果,是一种有效、可行的联合用药治疗方案。同时研究结果显示,两组治疗后 Vd、Vp、Vm 均高于治疗前,且观察组高于对照组($P<0.05$),表明急性脑梗死患者应用阿加曲班联合

阿替普酶静脉溶栓治疗可改善 Vd、Vp、Vm 水平,提高脑血流速度,进一步表明联合治疗可有效改善脑血管储备功能,该结论与吴娟等^[20]的研究结果显示相似。分析认为,在阿替普酶静脉溶栓基础上,联合应用阿加曲班可抑制血小板,改善毛细血管代偿性扩张或收缩状态,有效促进脑血流速度的恢复^[21-23]。治疗后,两组 NIHSS 评分低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$),提示阿加曲班联合阿替普酶静脉溶栓治疗可降低 NIHSS 评分,促进神经功能恢复,从而改善患者临床症状,考虑原因为阿加曲班和阿替普酶联合应用可以发挥相辅相成的作用,在溶栓的同时预防血栓发生,提高阿替普酶溶栓的血管再通,进而促进神经功能的有效恢复。治疗后,两组 GCS、ADL 评分均高于治疗前,且观察组高于对照组($P<0.05$),表明阿加曲班联合阿替普酶治疗可改善急性脑梗死患者昏迷程度,提高患者日常生活能力水平,从而改善患者预后。此外,观察组不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示以上联合用药方案的临床不良反应少,应用安全性良好。

综上所述,阿加曲班联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效确切,可有效改善脑血管储备

功能,促进神经功能恢复,提升患者日常生活能力,且联合治疗不增加不良反应发生几率,具有良好的应用有效性和安全性。

参考文献:

- [1]吴霜,楼文胜,顾建平,等.阿加曲班联合置管溶栓治疗肝素诱导的血小板减少症及继发性血栓[J].中国介入影像与治疗学,2016,13(1):16-20.
- [2]Wang S, Ma T, Wang L, et al. Effect of acupuncture on cerebrovascular reserve in patients with acute cerebral infarction: protocol for a randomized controlled pilot study [J]. *Trials*, 2017, 18(1):292.
- [3]王娜,李鼎,陈丽霞,等.尤瑞克林对脑梗死急性期患者脑血管储备能力及临床疗效的影响[J].中国脑血管病杂志,2016,13(11):584-587.
- [4]沈明强,吴冠会,董晓峰,等.阿加曲班抗凝治疗急性脑梗死的疗效观察[J].临床神经病学杂志,2017,30(2):141-143.
- [5]吴强,衣学伟,张永梅,依达拉奉联合阿加曲班治疗急性脑梗死的疗效及对炎症因子与神经功能的影响[J].中国地方病防治杂志,2016,31(11):1294,1303.
- [6]王姝瑾,孙志东,吴邦理,等.消栓肠溶胶囊联合阿加曲班对急性脑梗死患者血流变及内皮功能的影响[J].中华中医药学刊,2016,34(9):2181-2184.
- [7]Zhang T, Xiang L. Elevated Plasma Haptoglobin Level as a Potential Marker for Poor Prognosis in Acute Cerebral Infarction [J]. *Eur Neurol*, 2018, 79(3-4):154-160.
- [8]解建国,刘峰.阿加曲班联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效及脑血管储备功能的影响 [J]. 河北医学, 2018, 24(10):1602-1606.
- [9]欧阳强.阿加曲班联合阿替普酶对急性脑梗死患者血流动力学及血清脑钠肽、C反应蛋白、同型半胱氨酸水平的影响 [J]. 广西医学, 2017, 39(5):645-648.
- [10]王燕.阿加曲班联合阿替普酶溶栓对急性脑梗死的神经功能和血流动力学的影响 [J]. 白求恩医学杂志, 2019, 17(4):354-356.
- [11]路小薇.急性脑梗死患者血清炎症因子及血流动力学变化及意义 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(1):93-95.
- [12]Dong XL, Xu SJ, Zhang L, et al. Serum resistin levels may contribute to an increased risk of acute cerebral infarction [J]. *Molecular Neurobiology*, 2017, 54(3):1919-1926.
- [13]车楠.阿加曲班辅助治疗对急性脑梗死患者神经功能、内皮损伤、炎症状态的影响 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(15):1745-1748.
- [14]陆俊杰,张洋,张清清,等.经微导管注射替罗非班联合 Solitaire 支架取栓治疗急性脑梗死 21 例临床研究 [J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(6):740-743.
- [15]王艳旭,李智文.急性脑梗死患者血清 C-反应蛋白与瘀痰证关系初探 [J]. 中医药学刊, 2006, 24(2):313-314.
- [16]张莉.替罗非班桥接治疗急性缺血性脑卒中阿替普酶溶栓后的疗效分析 [J]. 黑龙江医药, 2018, 31(6):1236-1237.
- [17]卢方理,周经霞,贝宁.阿替普酶联合丁苯酞治疗急性脑梗死的效果及机制分析 [J]. 山东医药, 2020, 60(2):77-79.
- [18]Hou X, Jin C, Pan C, et al. Effects of argatroban therapy for stroke patients: A meta-analysis [J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 90:225-232.
- [19]Chen L, Cao S, Yang J. Argatroban plus aspirin versus aspirin in acute ischemic stroke [J]. *Neurol Res*, 2018, 40(10):862-867.
- [20]吴娟,刘爱东,蒋娟莉,等.阿加曲班联合阿替普酶治疗缺血性脑卒中的疗效及其对 Lp-PLA2、FIB 和神经相关因子水平的影响 [J]. 医学研究杂志, 2017, 46(1):67-70.
- [21]骆志坚,闰杰.替罗非班桥接双联抗血小板治疗急性脑梗死临床观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22 (15):1656-1661.
- [22]Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al. Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits: The PRISMS Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2018, 320(2):156-166.
- [23]孔令胜,刘丽艳,常焕显,等.阿加曲班联合阿替普酶治疗急性脑卒中的疗效及其对氧化应激和炎症因子的影响 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(10):2119-2124.

收稿日期:2022-08-11;修回日期:2022-08-26

编辑/杜帆