

阿加曲班联合依达拉奉右莰醇、丁苯酞治疗急性脑梗死的回顾性研究

Retrospective study of edalavondol and bupthalide in treatment of acute cerebral infarction

王升涛 Wang Shengtao; 李冬雪 Li Dongxue; 杨楠 Yang Nan

普洱市人民医院神经内科 云南 普洱 665000

Department of Neurology, Pu'er Municipal People's Hospital; Pu'er, Yunnan Province; 665000

【摘要】为了研究阿加曲班与依达拉奉右莰醇、丁苯酞联合用药对急性脑梗死患者的治疗效果,本研究按照相关纳入及排除标准选取2022年1月至2022年6月共计72例入住本院患者,分为应用依达拉奉右莰醇联合丁苯酞的二联用药甲组,以及在此基础上加用阿加曲班的三联用药乙组,两组人数均为36例,且相关一般资料无统计学差异。本研究以NIHSS评分指标、氧化应激指标、炎症反应指标三个方面评定两治疗组的治疗效果差异。结果显示乙组的NIHSS评分改善显著优于甲组($p < 0.05$),但两组总有效率差异无显著性($p > 0.05$)。而氧化应激指标显示在治疗的第7天及第14天,乙组的MAO、SOD以及MDA改善情况均显著优于同时时间点的甲组($p < 0.05$)。在炎症反应研究中,本研究发现乙组在第7天及第14天的IL-6及hs-CRP水平显著优于同时时间点的甲组($p < 0.05$),乙组在第7天的TNF- α 水平显著优于甲组($p < 0.05$),但第14天时两组水平又趋于接近($p > 0.05$)。而甲乙两组在第7天及第14天的IL-10水平均较为接近,两组间同一时间比较不具备显著性($p > 0.05$),但两组分别与自身组治疗前相比,结果改善具有显著性($p < 0.05$)。最终本研究通过三个方面评价阿加曲班与依达拉奉右莰醇联合丁苯酞的三联用药方法的临床可行性与对急性脑梗死的治疗及预后的积极作用。

【Abstract】In order to study the treatment effect of drug administration and edalone and bupthalide in patients with acute cerebral infarction, this study selected 72 patients from January 2022 to June 2022 of secondary drug group A, and group B, both groups were 36 cases, and there is no statistical general difference in relevant data. In this study, the difference in the treatment effect between the two treatment groups was evaluated by three aspects: NIHSS score index, oxidative stress index, and inflammatory response index. The results showed that the improvement in NIHSS score in group B was significantly better than that in group A ($p < 0.05$), but the total response rate difference between the two groups was not significant ($p > 0.05$). The oxidative stress index showed that the MAO, SOD and MDA improved conditions in group B were significantly better than those in group A at the same time point ($p < 0.05$). In the inflammatory response study, group B found that the IL-6 and hs-CRP levels on days 7 and 14 were significantly better than group A at the same time point ($p < 0.05$), and group B had significantly better TNF- α levels at day 7 ($p < 0.05$), but both groups were closer on day 14 ($p > 0.05$). However, the IL-10 levels of the party A and B groups on days 7 and 14 were similar at the same time ($p > 0.05$), but the improved results were significant compared with the pre-treatment group ($p < 0.05$). Finally, this study evaluated the clinical feasibility and positive effect of the triple combination of agatban and edalavonendol in the treatment and prognosis of acute cerebral infarction through three aspects.

【关键词】阿加曲班; 依达拉奉右莰醇; 丁苯酞; 急性脑梗死

【Key words】 agatban; edalazine; bupthalide; acute cerebral infarction

1. 引言

急性脑梗死具有发病迅速、预后棘手、后遗症严重的特征。在高血脂及具有动脉斑块硬化的患者中具有较高的危险性。但目前针对急性脑梗死的溶栓、取栓手段因就诊时间、医疗条件等限制,风险较高[1]。因此目前的治疗手段多以抗凝、抗氧化、抗炎三者联合用药较多[2]。因此本文以抗凝药阿加曲班联合常用药依达拉奉右莰醇及丁苯酞,研究三联用药与常用二联用药的效果作用差别。

2. 临床资料

2.1 纳入标准

(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》[3]中所注明的诊断标准。(2)需经过颅脑CT或核磁共振手段证实。(3)患者应为首次发病,且发病后两天内入院。(4)临床资

料完整,无遗漏,不存在模糊性数据。(5)签署知情同意书。

2.2 排除标准

(1)因脑部肿瘤、脑出血、外伤及其他相关病因而脑卒中患者。(2)非首次发病者。(3)具有免疫系统疾病或自身代谢性疾病的患者。(4)冠心病、心律失常、严重高血压所致心肌肥厚等心脏具有疾病的患者;(5)肝肾功能严重不足或受损患者。(6)具有精神疾病的患者。(7)过敏体质、研究过程中频繁接触过敏原及频繁服用激素类等抗过敏药物的患者。

2.3 一般性资料

选取2022年1月至2022年6月至我院就诊患者,完成纳入和排除后共入选患者72例,依据随机数字表法分为甲组与乙组,各36例。甲组中男性20例,女性16例,其中平均年龄 53.11 ± 7.26 岁,最小41岁,最大72岁,发病至入院平均时间为 18.19 ± 3.17 小时,体质量指数 $22.12 \pm 2.33\text{kg/m}^2$ 。乙组男性22例,女性14例,其中平均年龄 54.25 ± 7.81 岁,最小41岁,最大76岁,发病至入院平均时间为 19.02 ± 3.38 小时,体质量指数为 $22.28 \pm$

2.67 kg/m²。两组一般资料经统计学比较后,发现组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),可知两组资料在后续研究中具有可比性。

3. 研究方法

3.1 治疗方法

两组入院后采用常规治疗方法稳定病情后,甲组采用依达拉奉右莰醇注射液(先声药业有限公司,国药准字H20200007,规格:5 mL,其中依达拉奉10 mg、右莰醇2.5 mg)15 mL,稀释于生理盐水100 mL中,静脉滴注,每日2次。同时甲组采用丁苯酞氯化钠注射液100 mL(石药集团恩必普药业有限公司,国药准字H20100041),静脉滴注,每日2次。乙组在采用与甲组同样的依达拉奉右莰醇与丁苯酞的联合治疗之外,同时应用阿加曲班注射液(天津药物研究院药业有限责任公司,国药准字H20050918),10 mg/支,开始的2日内1日6支以适当量的生理盐水稀释,经24小时持续静脉滴注;其后的5日中1日2支以适当量的生理盐水稀释,每日早晚各1次,每次1支,1次以3小时静脉滴注。

3.2 观察指标

治疗有效性指标采用美国国立卫生研究院卒中量表[4,5](National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS),比较甲乙两组在院治疗14天时的总有效率。疗效评价标准分为四档,其中基本痊愈指标为NIHSS评分较治疗前降低90%以上,显著进步指标为NIHSS评分降低46%~90%,有效指标为NIHSS评分降低18%~46%,无效指标为NIHSS评分降低小于18%或升高,或出现死亡。总有效率[6](%)=(基本痊愈+显著进步+有效)/总例数×100%。

3.3 血清氧化应激指标

入院治疗的甲乙两组在入院时(0d),治疗7天后(7d)以及治疗14天后(14d)适量取血,采用酶联免疫吸附法或比色法检测血清氧化应激相关指标单胺氧化酶(MAO)、超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)。

3.4 血清炎症及细胞因子指标

入院治疗的甲乙两组在入院时(0d),治疗7天后(7d)以及治疗14天后(14d)适量取血,采用全自动生化分析仪检测血清中相关炎症因子及细胞因子,包括白介素6(IL-6)、白介素10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)以及超敏C反应蛋白(hs-CRP)。

3.5 统计学方法

本研究采用软件SPSS 22.0进行统计学分析,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,研究中,计数资料采用卡方检验,等级资料采用秩和检验,计量资料采用独立样本t检验。检验结果若 $P < 0.05$ 则认为二者间差异具有显著性,反之则认为差异不具备统计学显著性。

表3 甲乙两组治疗过程中氧化应激相关指标水平检测结果

指标	甲组			乙组		
	0 d	7 d	14 d	0 d	7 d	14 d
MAO(U/mL)	54.21 ± 3.36	66.31 ± 2.76c	85.37 ± 2.65c	55.93 ± 2.18	73.28 ± 1.95cd	93.21 ± 2.24cd
SOD(U/mL)	164.31 ± 2.26	192.11 ± 3.24c	261.83 ± 1.37c	163.97 ± 2.76	232.86 ± 1.99cd	296.34 ± 3.21cd
MDA(μ mol/L)	16.33 ± 1.31	11.37 ± 1.42c	8.65 ± 1.18c	16.56 ± 1.77	9.97 ± 1.11cd	5.98 ± 1.18cd

注:°同组之间与治疗前(0d)相比,具有统计学差异($p < 0.05$)。°同一时间点下甲乙两组组间比较,结果具有统计学差异($p < 0.05$)。

4.3 炎症因子及细胞因子指标结果

根据甲乙两组治疗前后的炎症因子及细胞因子的指标

4. 临床效果及结果

4.1 观察指标结果

本研究所观察到的总72例患者均按照医嘱完成治疗,甲乙两组治疗前后NIHSS评分均具有显著性改善($p < 0.05$),同时甲乙两组治疗前的NIHSS评分组间比较并不具有显著性差异($p > 0.05$),这表明两组患者在治疗前发病程度一致,并且表明治疗前后的效果具有可比性。经14天治疗后甲乙两组组间NIHSS评分比较产生统计学差异($p < 0.05$),这表明在宏观观察评分中,联用阿加曲班的治疗对患者病程改善具有显著作用。

然而,在总有效率比较方面(表2)可以看出,甲乙两组的总有效率接近,经统计学检验发现两者之间不具备统计学差异($p > 0.05$),这表明虽然增加了阿加曲班的联合治疗对于个体的症状改善及恢复程度具有显著促进作用,但对于总体患者的有效率提升并未见显著促进作用。

表1 甲乙两组治疗前后NIHSS评分比较

分组	治疗前	治疗后
甲组	14.21 ± 2.25	6.23 ± 1.97a
乙组	14.82 ± 2.63	4.98 ± 2.06a,b

注:°同组治疗前后比较统计学差异显著($p < 0.05$)。°甲乙两组治疗后比较统计学差异显著($p < 0.05$)。

表2 甲乙两组治疗后总有效率比较

分组	痊愈	显著有效	有效	无效	总有效率
甲组	11	9	12	4	88.89%
乙组	12	10	11	3	91.67%

4.2 氧化应激指标结果

本研究总72例患者均取得足够的血清样本以完成氧化应激指标检测(表3),检测结果显示单胺氧化酶、超氧化物歧化酶以及丙二醛的血清含量在14天的治疗中均出现明显的改善($p < 0.05$),并且在甲乙两组各自组内的比较显示,第7天的血清检测结果与治疗前相比已具有明显改善($p < 0.05$),而经过14天的治疗,三个指标不仅与治疗前相比具有明显改善($p < 0.05$),与第7天相比仍具有显著性改善($p < 0.05$)。这说明在14天的治疗中患者的血清抗氧化水平的恢复与改善具有时间依赖性。

而在组间的研究比较中发现,在治疗前甲乙两组组间的三种氧化应激指标均不具备显著性差异($p > 0.05$),这说明在治疗开始前两组患者抗氧化水平相一致,研究结果具有可比性。而在第7天以及第14天的血清指标检测结果中发现,增加阿加曲班的联合用药组的抗氧化水平相比于甲组具有显著的改善($p < 0.05$),这说明阿加曲班对急性脑梗死患者治疗及预后具有积极的治疗作用。

检测结果(表4)可发现在治疗的第7天及第14天,IL-6、TNF- α 以及hs-CRP均有显著的下降($p < 0.05$),并且第14天与第7天相比仍具有统计学差异($p < 0.05$)。对于IL-10而言,第7天及第14天结果均具有显著的上升($p < 0.05$),而且第14天与第7天相比也具有显著性差异($p < 0.05$)。这

说明两组治疗方法在 14 天的治疗过程中对患者的炎症相关指标均具有显著性的改善,而这对于急性脑梗死治疗及预后具有重要作用。

而对于甲乙两组的炎症相关指标的组间比较可以发现,对于 IL-6 及 hs-CRP, 在第 7 天及第 14 天时, 增加阿加曲班的三联用药组对炎症相关指标的控制和改善要显著优于仅用依达拉奉右莰醇及丁苯酞的二联用药组 ($p < 0.05$)。然而对于 IL-10, 甲乙两组在第 7 天及第 14 天的检测结果相

近, 相比较之下不具备统计学差异 ($p > 0.05$), 因此认为增加了阿加曲班的三联用药组对白介素-10 的改善作用并不显著。而对于 TNF- α 可以看到, 尽管在第 7 天, 增加阿加曲班的三联用药组相较于二联用药组, 对此指标的降低和改善具有显著性 ($p < 0.05$), 但在第 14 天时, 二者相比显著性改善消失 ($p > 0.05$)。即在治疗前期增加阿加曲班可促进急性脑梗死患者的恢复, 加速机体炎症反应的抑制, 但在整个治疗过程来看, 这种促进作用并不能带来最终结果的显著性改善。

表 4 甲乙两组治疗前后炎症因子及细胞因子结果

组别		IL-6 ng/L	IL-10 ng/L	TNF- α ng/L	hs-CRP mg/L
甲组	0 d	80.11 \pm 2.17	49.15 \pm 2.23	142.88 \pm 2.17	10.22 \pm 1.66
	7 d	64.23 \pm 1.98e	58.12 \pm 1.34e	99.12 \pm 2.04e	8.31 \pm 1.87e
	14 d	58.13 \pm 2.17e	69.32 \pm 1.33e	64.33 \pm 1.56e	6.32 \pm 1.65e
	0 d	80.32 \pm 2.13	48.89 \pm 2.16	142.24 \pm 2.43	10.35 \pm 1.78
乙组	7 d	59.66 \pm 2.01ef	59.04 \pm 1.77e	89.34 \pm 1.87ef	7.24 \pm 1.04ef
	14 d	43.23 \pm 1.78ef	68.98 \pm 1.46e	63.47 \pm 1.47e	4.97 \pm 1.32ef

注: °同组之间与治疗前 (0 d) 相比, 具有统计学差异 ($p < 0.05$)。†同一时间点下甲乙两组组间比较, 结果具有统计学差异 ($p < 0.05$)。

5. 讨论

本研究从三个方面论述了阿加曲班联合依达拉奉右莰醇及丁苯酞的三联用药方法对急性脑梗死患者的临床治疗效果的促进作用。与以往常用的依达拉奉右莰醇及丁苯酞的二联用药相比, 阿加曲班对 NIHSS 评分的改善具有显著的促进作用[7]。而这与其对抗血小板的抗凝作用密切相关, 并且有研究显示, 这种抗凝作用可以在与阿司匹林的联用当中进一步增加[8]。然而, 尽管阿加曲班在本研究中体现出了较为理想的改善作用, 但其并不是适用于所有情况下的急性脑梗死, 有研究显示在低 BMI 患者及高血糖患者的脑梗死治

疗中, 应用阿加曲班会增加治疗后出血的风险[9]。但在安全范围下及安全情况下将阿加曲班与丁苯酞联合应用[10]可以有效改善脑梗死患者神经功能的恢复及血液流变学指标。

本研究显示在增加阿加曲班的三联用药下, 患者的血清抗氧化指标及炎症指标均得到显著性的进一步改善, 而这在许多类似的研究中易诱发现。如将其与奥拉西坦联合使用[11]也可显著降低血清中 IL-6 及 TNF- α 水平。另一项研究显示阿加曲班联合脑络通胶囊[12]可显著改善包括 MPO、SOD、GSH-Px 等氧化应激指标, 这与本研究的结果相类似, 进一步证实了增加阿加曲班的联合用药可以进一步改善患者抗氧化活性。

因此, 本研究表明在急性脑梗死患者的治疗中使用阿加曲班联合依达拉奉右莰醇及丁苯酞可显著改善患者 NIHSS 评分、进一步改善患者抗氧化水平及炎症反应, 为患者的治疗及预后产生显著的积极作用。

参考文献

- [1]顾光超, 郑月宏. 糖尿病足感觉性神经病变的评估与治疗[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(1): 70-73.
- [2]李晓彤, 吕祥兄. 芪血通络片联合依达拉奉右莰醇治疗急性脑梗死的疗效及对患者氧化应激和炎症因子水平影响[J]. 中国临床药学杂志, 2022, 31(03): 206-209.
- [3]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 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [4]中华医学会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[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381.
- [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 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246.
- [6]宋爱玲. 依达拉奉联合阿加曲班治疗老年急性脑梗死的疗效[J]. 慢性病学杂志, 2022, 23(04): 587-589+593.
- [7]陈佳, 陈向宇, 骆嵩. 阿加曲班联合丁苯酞软胶囊对穿支动脉脑梗死患者 NIHSS 评分与生活质量的影响[J]. 中华全科医学, 2022, 20(07): 1135-1138.
- [8]王卫胜, 王伟, 郭富山. 阿加曲班联合阿司匹林治疗进展性脑梗死的疗效[J]. 西北药学杂志, 2022, 37(04): 145-148.
- [9]马胜男, 张建红, 史海雯, 等. 进展性脑梗死患者应用阿加曲班后出血的危险因素分析及风险预测模型构建[J]. 山东医药, 2022, 62(22): 6-10.
- [10]张俊伟, 方立, 乔月. 丁苯酞联合阿加曲班对进展性脑梗死患者神经功能及血液流变学指标的影响[J]. 临床医学, 2022, 42(06): 92-94.
- [11]何大伟, 黎宇华, 陈如冲, 等. 阿加曲班联合奥拉西坦对急性脑梗死血清炎症因子水平的影响[J]. 广州医科大学学报, 2022, 50(03): 76-80.
- [12]符绩军, 刘志勇, 张德杰. 脑络通胶囊联合阿加曲班治疗老年气虚血瘀证急性脑梗死的效果及对高凝和氧化应激的影响[J]. 药物生物技术, 2022, 29(03): 276-279.