

依达拉奉联合低分子肝素治疗进展性脑梗死的临床疗效及其对凝血功能的影响研究

高跃强, 杨 杰

【摘要】 目的 探讨依达拉奉联合低分子肝素 (LMWH) 治疗进展性脑梗死 (PCI) 的临床疗效及其对凝血功能的影响。方法 选取 2014—2015 年如皋市人民医院收治的 PCI 患者 80 例, 随机分为 A 组与 B 组, 每组 40 例。两组患者均予以常规治疗, A 组患者予以依达拉奉联合 LMWH 治疗, B 组患者予以 LMWH 治疗; 两组患者均连续治疗 15 d。比较两组患者临床疗效, 治疗前及治疗 7 d 凝血功能指标 [纤维蛋白原 (FIB)、凝血酶时间 (TT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、国际标准化比值 (INR)], 治疗前及治疗 7、15 d 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分, 随访 3 个月时 Barthel 指数 (BI) 及治疗期间不良反应发生情况。**结果** A 组患者临床疗效优于 B 组 ($P < 0.05$)。治疗前、治疗 7 d 两组患者 FIB、TT、APTT、PT、INR 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前两组患者 NIHSS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 7、15 d A 组患者 NIHSS 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。随访 3 个月时 A 组患者 BI 评分高于 B 组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗期间均未发生严重不良反应。**结论** 依达拉奉联合 LMWH 治疗 PCI 的临床疗效确切, 对凝血功能影响小, 可有效改善患者神经功能并提高患者日常生活能力, 且安全性较高。

【关键词】 脑梗死; 肝素, 低分子量; 依达拉奉; 治疗结果

【中图分类号】 R 743.33 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.08.009

高跃强, 杨杰. 依达拉奉联合低分子肝素治疗进展性脑梗死的临床疗效及其对凝血功能的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (8): 36-38, 49. [www.syxnf.net]

GAO Y Q, YANG J. Clinical effect of edaravone combined with low molecular weight heparin on progressive cerebral infarction and the impact on coagulation function [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (8): 36-38, 49.

Clinical Effect of Edaravone Combined with Low Molecular Weight Heparin on Progressive Cerebral Infarction and the Impact on Coagulation Function GAO Yue - qiang, YANG Jie. Department of Neurology, the People's Hospital of Rugao, Rugao 226500, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effect of edaravone combined with low molecular weight heparin on progressive cerebral infarction and the impact on coagulation function. **Methods** A total of 80 patients with progressive cerebral infarction were selected in the People's Hospital of Rugao from 2014 to 2015, and they were randomly divided into A group and B group, each of 40 cases. Based on conventional treatment, patients of A group were given edaravone combined with low molecular weight heparin, while patients of B group were given low molecular weight heparin only; both groups continuously treated for 15 days. Clinical effect, index of coagulation function (including FIB, TT, APTT, PT and INR) before treatment and after 7 days of treatment, NIHSS score before treatment, after 7 and 15 days of treatment, BI score at the third month of follow-up, and incidence of adverse reactions during the treatment were compared between the two groups. **Results** Clinical effect of A group was statistically significantly better than that of B group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of FIB, TT, APTT, PT or INR was found between the two groups before treatment or after 7 days of treatment ($P > 0.05$). No statistically significant differences of NIHSS score was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$), while NIHSS score of A group was statistically significantly lower than that of B group after 7 days, 15 days of treatment, respectively ($P < 0.05$). BI score of A group was statistically significantly higher than that of B group at the third month of follow-up ($P < 0.05$). No one of the two groups occurred any severe adverse reactions during the treatment. **Conclusion** Edaravone combined

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81471199)

作者单位: 226500 江苏省如皋市人民医院神经内科 (高跃强); 南京医科大学第一附属医院神经内科 (杨杰)

with low molecular weight heparin has certain clinical effect in treating progressive cerebral infarction without obvious impact on the coagulation function, can effectively improve the patients' neurological function and activity of daily living, and is relatively safe.

【Key words】 Brain infarction; Heparin, low - molecular - weight; Eदारवone; Treatment outcome

随着社会经济的飞速发展,人们的生活环境发生了巨大变化,生活水平得到了很大提高,但不良的生活方式和饮食习惯导致了多种疾病(如高血压、糖尿病等)的发生^[1]。近年来,心脑血管疾病的发病率越来越高,呈逐年上升趋势^[2]。进展性脑梗死(PCI)是心脑血管疾病的常见类型,国内外研究表明,血栓形成和血液高凝状态是导致 PCI 的主要因素,故防治血栓形成已成为目前临床研究热点之一。依达拉奉是一种脑保护剂,其可通过清除自由基,抑制脂质过氧化而达到抑制脑细胞、血管内皮细胞、神经元氧化损伤的目的。低分子肝素(LMWH)是采取生物技术将肝素分级分离、收集免疫调节和抗炎活性最强的组分,同时保留一定的抗凝和抗血栓活性而制成的注射液。LMWH 的作用机制为通过与抗凝血酶 III(AT III)及其复合物结合而加强对 Xa 因子和凝血酶的抑制作用。本研究旨在探讨依达拉奉联合 LMWH 治疗 PCI 的临床疗效及其对凝血功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014—2015 年如皋市人民医院收治的 PCI 患者 80 例,均于发病 6~72 h 内入院,无脑出血症状,神经功能正常,无严重并发症。排除合并严重意识障碍患者;有严重心、肺等脏器疾病患者;对本研究所用药物过敏患者。其中男 50 例,女 30 例;平均年龄(63.4±8.7)岁。将所有患者随机分为 A 组与 B 组,每组 40 例。A 组中男 28 例,女 12 例;年龄 39~82 岁,平均年龄(61.5±7.7)岁。B 组中男 22 例,女 18 例;年龄 39~82 岁,平均年龄(64.5±8.2)岁。两组患者性别($\chi^2=0.036$)、年龄($t=0.020$)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 两组患者均予以常规治疗,并根据患者临床症状予以对症治疗。在此基础上,A 组患者予以依达拉奉(国药集团国瑞药业有限公司生产,国药准字 H20080056)联合 LMWH(齐鲁制药有限公司生产,国药准字 H20030429)治疗,依达拉奉 300 mg+0.9% 氯化钠溶液 100 ml 静脉滴注,2 次/d,连续治疗 14 d;腹部皮下注射 LMWH 5 000 U,2 次/d,连续治疗 9 d。B 组患者予以 LMWH 治疗,用法及用量同 A 组。两组患者均连续治疗 15 d,后随访 3 个月。治疗期间监测患者血脂、血糖、心电图、血常规、尿常规及肝肾功能。

1.3 观察指标 比较两组患者临床疗效,治疗前及治

疗 7 d 凝血功能指标〔纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)],治疗前及治疗 7、15 d 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,随访 3 个月时 Barthel 指数(BI)及不良反应发生情况。

1.3.1 凝血功能指标 采用 ACI Futura 全自动凝血分析仪检测患者的凝血功能指标,仪器由美国 Instrumentation Laboratory 公司提供。

1.3.2 NIHSS 评分^[2] NIHSS 评分总分 42 分,共 13 项,包括意识水平、意识水平提问、意识水平指令、凝视、视野、面谈、上肢运动、下肢运动、共济失调、感觉、语言、构音障碍、忽视症。评分越低表明神经功能越好。

1.3.3 BI 评分 BI 评分总分 100 分为无依赖,无需他人照顾;61~99 分为轻度依赖,少部分需要他人照顾;41~60 分为中度依赖,大部分需要他人照顾;≤40 分为重度依赖,全部需要他人照顾。

1.4 临床疗效判定标准 参照全国第四届脑血管病会议修订的神经功能缺损程度评分标准,基本治愈:神经功能缺损程度评分减少 90%~100%;显著有效:神经功能缺损程度评分减少 46%~89%;进步:神经功能缺损程度评分减少 18%~45%;无变化:神经功能缺损程度评分减少 17%;恶化:神经功能缺损程度评分减少 <17% 或增加。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 A 组患者临床疗效优于 B 组,差异有统计学意义($u=0.543$, $P<0.05$,见表 1)。

表 1 两组患者临床疗效比较(例)

Table 1 Comparison of clinical effect between the two groups

组别	例数	基本治愈	显著有效	进步	无变化	恶化
A 组	40	10	16	11	2	1
B 组	40	4	10	15	8	3

2.2 凝血功能指标 治疗前、治疗 7 d 两组患者 FIB、TT、APTT、PT、INR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$,见表 2)。

表2 两组患者治疗前、治疗7 d凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of index of coagulation function between the two groups before treatment and after 7 days of treatment

组别	例数	FIB(g/L)		TT(s)		APTT(s)		PT(s)		INR	
		治疗前	治疗7 d	治疗前	治疗7 d	治疗前	治疗7 d	治疗前	治疗7 d	治疗前	治疗7 d
A组	40	3.4 ± 0.8	3.2 ± 0.8	18.1 ± 1.9	19.1 ± 3.6	27.1 ± 3.5	19.1 ± 3.5	13.3 ± 1.2	13.7 ± 1.1	1.2 ± 0.3	1.1 ± 0.4
B组	40	3.5 ± 0.9	3.2 ± 0.5	17.9 ± 1.8	18.1 ± 1.7	27.3 ± 3.2	28.8 ± 3.5	13.4 ± 1.2	13.8 ± 1.2	1.3 ± 0.6	1.1 ± 0.5
t值		0.024	0.045	0.073	0.085	0.065	0.053	0.095	0.086	0.054	0.068
P值		0.821	0.726	0.243	0.117	0.157	0.710	0.241	0.165	0.374	0.412

注: FIB = 纤维蛋白原, TT = 凝血酶时间, APTT = 活化部分凝血活酶时间, PT = 凝血酶原时间, INR = 国际标准化比值

2.3 NIHSS评分 治疗前两组患者 NIHSS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗7、15 d A组患者 NIHSS 评分低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表3)。

表3 两组患者治疗前及治疗7、15 d NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3 Comparison of NIHSS score between the two groups before treatment, after 7 days and 15 days of treatment

组别	例数	治疗前	治疗7 d	治疗15 d
A组	40	22.4 ± 7.1	11.9 ± 4.2	8.6 ± 3.2
B组	40	23.7 ± 7.8	15.9 ± 4.1	11.4 ± 5.8
t值		0.074	2.250	5.210
P值		0.623	0.021	0.013

2.4 BI评分 随访3个月时 A组患者 BI 评分为 (80.3 ± 16.0) 分, B组患者 BI 评分为 (60.3 ± 14.2) 分。A组患者 BI 评分高于 B组, 差异有统计学意义 ($t = 0.038$, $P < 0.05$)。

2.5 不良反应 两组患者治疗期间均未发生严重不良反应。A组患者出现腹壁皮下淤血2例, 牙龈出血1例; B组患者出现腹壁皮下淤血5例, 牙龈出血1例。两组患者出现的不良反应均在停药后自行恢复。

3 讨论

PCI 是临床常见的脑血管疾病之一, 其致残率、病死率较高, 且治疗难度较大。有研究表明, PCI 占有脑梗死的 26% ~ 43%^[3-4], >50% 的脑梗死患者发病 24 h 内病情出现加重^[5]。目前临床研究表明, 急性脑梗死是因缺血造成的病灶 (由缺血中心区 + 缺血半暗带区组成) 范围不断扩大, 最终引发不可逆的梗死^[6-8]。多数学者认为, 血栓形成及血液系统高凝状态或血液系统凝固性增加是 PCI 发生的重要因素, 但大多数脑梗死进展是由血栓形成所致。

依达拉奉含有亲脂性基团, 其血-脑脊液屏障的通透率约为 60%^[9], 可有效到达梗死部位。有研究表明, LMWH 能促进血管内皮细胞释放纤维蛋白酶激活剂, 有较强的溶栓作用, 同时其可抑制凝血系统的过度激活, 改善血液凝滞引起的血管微循环障碍, 降低血液中的血小板及 FIB 水平^[10-14]。LMWH 不影响凝血因子的凝血

功能及血管内皮细胞功能, 故对出血和血小板功能影响较小^[15-19]。依达拉奉不通过纤溶系统发挥作用, 不会造成出血、血小板计数减少等, 分型不明确的急性脑血管病患者可放心使用。LMWH 可选择性作用于 Xa, 与肝素相比, 其对 AT-III 的作用较弱。LMWH 抗血栓作用较强, 能改善血液高凝状态, 有效降低血栓素诱导的血小板聚集和 FIB 水平。

本研究结果显示, A组患者临床疗效优于 B组; 治疗前、治疗7 d 两组患者 FIB、TT、APTT、PT、INR 间无差异; 治疗前两组患者 NIHSS 评分间无差异, 治疗7、15 d A组患者 NIHSS 评分低于对照组; A组患者随访3个月时 BI 评分高于 B组; 两组患者治疗期间均未发生严重不良反应。提示依达拉奉联合 LMWH, 可改善 PCI 患者神经功能缺损症状, 对凝血功能影响小, 且不良反应少。

综上所述, 依达拉奉联合 LMWH 治疗 PCI 的临床疗效确切, 对凝血功能影响小, 可有效改善患者神经功能并提高患者日常生活能力, 且安全性较高, 值得临床推广应用。但本研究样本量较小, 且未监测患者体内自由基水平及组织过氧化程度指标, 缺乏直接证据阐明依达拉奉的作用机制, 有待进一步研究探讨。

作者贡献: 高跃强进行实验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责; 高跃强、杨杰进行实验实施、评估、资料收集; 高跃强进行质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 孙成铭, 韩文玲, 李国建. 依达拉奉治疗急性脑梗死 50 例临床分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13 (3): 34-36.
- [2] 蒋嘉能, 刘倩, 赵锋. 急性脑梗死与 NIHSS 评分、MRA 的相关性研究 [J]. 中国现代医生, 2014, 52 (5): 31-32.
- [3] 李继英, 赵杨, 张臻年, 等. 通脑活络针刺疗法对急性脑梗死患者 BI、NIHSS 评分的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31 (1): 28-32.
- [4] BARBER M, STOTT D J, LANGHORNE P. An internationally agreed definition of progressing stroke [J]. Cerebrovasc Dis, 2004, 18 (3): 255-256.