

• 临床研究 •

丹奥联合低分子肝素治疗进展性脑梗死疗效观察

高乐虹

[摘要] 目的 观察丹奥和低分子肝素联合治疗进展性脑梗死的疗效及安全性。方法 80 例急性进展性脑梗死患者随机分为治疗组和对照组,每组 40 例。治疗组予丹奥及克赛。对照组应用丹奥。在给药前、给药后 14 d,检测血小板聚集率和凝血 4 项。对 2 组患者进行神经功能缺失评分。结果 用药 14 d 后,治疗组活化部分凝血活酶时间(APTT)较治疗前升高($P < 0.05$),对照组则无显著性差异($P > 0.05$)。治疗组总有效率为 89.7%,优于对照组的 77.5%。用药 14 d 后,治疗组神经功能缺失评分较对照组改善($P < 0.05$)。结论 丹奥和克赛联合治疗进展性脑梗死临床疗效更佳。

[关键词] 丹奥;低分子肝素;进展性脑梗死

Effects of Sodium Ozagrel and Low Molecular Heparin on Progressive Cerebral Infraction GAO Le-hong. Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100053, China

[Abstract] Objective To observe the combined effect and safety of Sodium Ozagrel and Low Molecular Heparin in the treatment of progressive cerebral infraction. Methods 80 patients with progressive cerebral infraction were divided into experiment group and control group with 40 patients in each group. Sodium Ozagrel and Clexane both were used in the experimental group, but only Sodium Ozagrel was used in the control group. Platelet packing fraction and 4 items of blood clotting were examined before and 14 d after treatment. Neurofunctional defect was evaluated at the same time in the 2 groups. Results Platelet packing fractions were significantly different when examined before treatment and 14 d after treatment both in 2 groups ($P < 0.05$), but no difference between the 2 groups. The value of APTT 14 d after treatment in the experimental group was significantly increased ($P < 0.05$), while this was not observed in the control group. Total effective power in experimental group was 89.7%, which was much higher than that in control group (77.5%). Neurofunctional defect evaluation in experimental group was significantly improved after treatment ($P < 0.05$) compared with that in control. Conclusion Sodium Ozagrel combined with Clexane is more effective on progressive cerebral infraction.

[Key words] Sodium Ozagrel; Low Molecular Heparin; progressive cerebral infraction

中图分类号:R743.32 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2006)05-0410-02

[本文著录格式] 高乐虹.丹奥联合低分子肝素治疗进展性脑梗死疗效观察[J].中国康复理论与实践,2006,12(5):410-411.

进展性脑梗死是指发病后神经功能缺失症状在 48h 内逐渐加重或呈阶梯式加重的缺血性脑血管病,约占脑梗死 20%~40%。常无有效方法阻止其发展。本研究观察丹奥和低分子肝素联合治疗进展性脑梗死的疗效及安全性。

1 资料和方法

1.1 一般资料 2004 年 1 月~2005 年 10 月我院收治的 80 例患者,全部均符合全国第四届脑血管病学术会议制定的脑血管病诊断标准^[1]。首次发病,病程在 3 d 以内,有脑功能缺损症状和体征,经头颅 CT 或 MRI 扫描证实为急性脑梗死,并排除出血、排除昏迷、有明显出血倾向、过敏体质、严重肝肾功能不全者,血压 $> 180/120$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 者,近期(< 1 个月)服用抗血小板药物、抗凝等药物或有丹奥、低分子肝素应用禁忌者。治疗组:男 27 例,女 13 例,年龄 45~76 岁,平均(62.5±7.2)岁;前循环梗死 24 例,后循环 16 例。对照组:男 25 例,女 15 例,年龄 43~72 岁,平均(61.8±8.1)岁;前循环梗死 27 例,后循环 13 例。两组病例的年龄、性别、既往疾病史、入组时血小板聚集率、各项凝血指标、神经功能缺失评分均无显著性差异($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 两组均用血栓通 175 mg 加入生理盐水 250 ml 中静脉注射,1 次/d;川芎嗪 80 mg 加入生理盐水 250 ml 中静脉滴注,1 次/d。共 14 d。并酌情给予降颅压、降血压、降血脂、降血糖治疗。治疗组加应用丹奥(丹东医创药业有限责任公司生产)80 mg 加入生理盐水 250 ml 中静脉滴注,2 次/d,共 14 d;克赛(法国 Aventis 公司生产)4000 U,1 次/12 h,共 10 d。对照组仅应用丹奥治疗,方法同治疗组。观察期间禁用其他抗血小板制剂、其他降纤酶、抗凝药物等影响凝血纤溶系统功能的药物。

1.3 疗效评定 在给药前、给药后 14 d,用 MPG-3E 多能双通道血液凝聚仪检测血小板聚集率(ADP),用 STA Compact-CT 全自动血凝仪凝血 4 项[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)]。按第四届全国脑血管病要求会议制定的临床神经功能缺损程度评分标准^[2]对两组患者给药前、给药后 14 d 的病残程度和疗效进行评定。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 10.0 统计软件进行 χ^2 检验和 t 检验。

2 结果

2.1 实验室检查 两组用药前后,血小板聚集率均下降,但两组间无显著性差异。用药后,治疗组 APTT 较治疗前升高,也较对照组升高(均 $P < 0.05$)。见表 1。

作者单位:首都医科大学宣武医院神经内科,北京市 100053。作者简介:高乐虹(1973-),女,北京市人,硕士研究生,医师,主要从事神经电生理的研究。

表 1 两组治疗前后实验室检查指标比较

组别	时间	ADP(%)	PT(s)	FIB(g/L)	APTT(s)
治疗组	治疗前	66.15±19.37	13.07±0.81	3.32±1.34	34.45±3.08
	治疗后	59.74±18.47 ^a	14.89±2.37	2.97±1.05	41.14±3.56 ^{a,b}
对照组	治疗前	65.67±20.26	13.11±1.76	3.15±1.52	34.19±2.73
	治疗后	60.05±19.20 ^a	13.24±1.63	3.19±1.30	35.22±2.69

注:a:与治疗前比较,P<0.05;b:与对照组比较,P<0.05。

2.2 临床疗效 治疗组基本痊愈 11 例,显著进步 15 例,进步 9 例,无变化 3 例,恶化 1 例,总有效率为 89.7%;对照组基本痊愈 7 例,显著进步 10 例,进步 14 例,无变化 6 例,恶化 3 例,总有效率 77.5%。治疗组总有效率优于对照组(P<0.05)。

两组治疗后神经功能缺失评分较治疗前均有改善(P<0.05);治疗组比对照组改善更明显(P<0.05)。见表 2。

表 2 两组治疗前后神经功能缺损评分比较

组别	治疗前	治疗后
治疗组	21.32±8.64	15.06±7.12 ^{a,b}
对照组	20.96±9.81	17.91±6.58 ^a

注:a:与治疗前比较,P<0.05;b:与对照组比较,P<0.05。

2.3 不良反应 治疗组镜下血尿 2 例,皮下瘀斑 8 例,其中 1 例后循环梗死患者瘀斑达 10×6 cm,家属要求停止肝素治疗,患者脑梗死病情加重,于 2 周后死亡,退出研究。余患者停药后均好转。

3 讨论

脑梗死进展性加重的机制目前尚不完全清楚。在其相关因素的研究中发现,进展性脑梗死可能与血压降低及血糖升高有关。血压降低时脑灌注压下降,缺血半暗带区域脑组织供血恶化,向梗死方向转化^[3];脑细胞缺血时,正常葡萄糖氧化机制破坏,血糖增高,无氧酵解活跃,导致细胞内乳酸堆积,加重的酸中毒促使神经损伤恶化,使脑缺血进展^[4];同时,高血糖导致渗透性利尿、脱水、血液粘稠度增高及血流减慢,也使脑梗死病变区域进一步扩大^[5-6]。也有研究表明,全身的血液动力学改变和脑血管病的危险因素(高血压、糖尿病、高脂血症)与卒中进展无明显相关性,而微循环的损伤在动脉梗死加重过程中起主要作用^[7]。

目前大多数学者认为,进展性脑梗死的发病机理主要为血栓继续发展和再生成^[8]。磷脂膜降解可产生大量的血栓素 A₂(TXA₂),强烈地收缩血管^[9],导致患者体内血栓形成和纤溶系统的失平衡,表现为高凝、低纤溶、高粘状态,从而使脑梗死加重^[10]。

TXA₂是促进血小板凝集和收缩血管最强的物质,与脑缺血、脑梗死密切相关;而前列腺环素(PGI₂)能够有效地对抗 TXA₂,防止血栓形成,并且可使血栓溶解^[11]。丹奥是血栓素合成酶抑制剂,能选择性地阻断 TXA₂合成酶,抑制生成 TXA₂,抑制血小板聚集,使脑血栓平衡向解凝方向转化。同时能够促进 PGI₂的生成,抑制血小板聚集,扩张脑血管,增加局部脑血流量,降低血液粘度,加速血栓溶解^[9]。它对出、凝血时间,血小板计数,凝血酶时间等凝血功能无明显影

响,且无明显副作用。

肝素为动物肝脏、肺脏、肠粘膜中提取的物质,是以氨基葡萄糖为单位组成的链式结构。肝素与抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)结合形成复合物,加速凝血酶(FⅡa)的灭活,同时灭活凝血因子 Xa,而起到强有力的抗凝作用。其不良反应主要是出血,包括消化道、泌尿道、皮肤粘膜以及颅内出血,治疗过程中需严密观察出血倾向,监测凝血指标^[12]。有研究表明,使 APTT 较正常对照延长 1.5~2.5 倍可取得最佳抗凝效果,且出血风险最小^[13]。低分子肝素是由肝素经分解或降解而得到的小分子量的组分或碎片,分子结构中氨基葡萄糖以短链结构为主。其抗 Xa 的作用与肝素相同而抗凝血酶Ⅱ的活性大大降低,减少了出血危险性^[14-16];低分子肝素还可通过内皮细胞介导作用,使血液、血管内皮和组织中的纤溶酶原激活物及前环纤素样物质释放而作用于纤溶系统,使纤溶酶原激活,转化为纤溶酶,故具有促纤溶作用;因其不影响血小板聚集,也不影响纤维蛋白原与血小板的结合,故出血副作用减少^[17]。本研究结果表明,丹奥和低分子肝素联合治疗进展性脑梗死可抑制血小板聚集,促进神经功能恢复,降低致残率。由于二药作用机制不同,合用后 1 例出现较严重不良出血反应,并退出研究。本研究表明二药合用临床疗效较可靠。

[参考文献]

[1]李文惠. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.

[2]陈清堂. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-382.

[3]Toni D, Fiorelli M, Gentile M, et al. Progressing neurological deficit secondary to acute ischemic stroke[J]. Arch Neurol, 1995, 52(7): 670-675.

[4]Davalos A, Cendra E, Teruel J, et al. Deteriorating ischemic stroke: risk factors and prognosis[J]. Neurology, 1990, 40(12): 1865-1869.

[5]黄岱坤, 朱继红, 崔晓丽, 等. 糖尿病合并急性脑梗死患者血糖水平对预后的影响[J]. 中国综合临床, 2000, 16(5): 351-352.

[6]王玉书, 董惠, 关宏钢. 进展性脑梗死相关危险因素临床分析[J]. 延边大学医学学报, 2005, 28(2): 145-146.

[7]Terai S. Clinical course of acute deep infarcts in carotid system-pathogenesis of progressing stroke[J]. Nippon Ronen Igakkai Zasshi, 1999, 36(11): 811-816.

[8]王丽琴, 王太平. 降纤治疗对进展性脑梗死预后的影响[J]. 中国新医药, 2003, 2(4): 62.

[9]安跃进, 张怀亮, 刘群霞, 等. 奥扎格雷钠治疗急性脑梗塞的疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2005, 26(12): 58-60.

[10]Tohgi H, Kawashima M, Tamura K, et al. Coagulation-fibrinolysis abnormalities in acute and chronic phases of cerebral thrombosis and embolism[J]. Stroke, 1990, 21(12): 1663-1667.

[11]刘太平, 陈观明. 不同剂量奥扎格雷钠治疗急性脑梗死 191 例[J]. 中国新药与临床杂志, 2003, 22(10): 609-610.

[12]龙洁. 缺血性脑血管病的抗凝及抗血小板治疗[J]. 医师进修杂志, 1999, 22(7): 11-12.

[13]王丹, 王庆山, 王静, 等. 凝血 4 项的临床应用体会[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2002, 19(4): 244-245.

[14]陈中锋. 低分子肝素治疗进展性脑梗塞临床疗效分析[J]. 临床医学, 2002, 22(8): 36.

[15]黄一宁, 高山, 叶健, 等. 低分子肝素治疗短暂性脑缺血临床研究[J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(5): 368-369.

[16]段海平. 低分子肝素治疗颈内动脉系统 TIA 的疗效与安全性观察[J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(10): 800.

[17]凌敏. 低分子肝素及其临床应用指南[J]. 岭南心血管杂志, 1997, 3: 48-51.