

## 奥扎格雷钠联合低分子肝素治疗短暂性脑缺血发作的疗效观察

【作者】 罗海龙<sup>1</sup> 张军<sup>2</sup> 安宁<sup>1</sup>

1 牡丹江医学院红旗医院神经内科 (牡丹江 157011)

2 牡丹江医学院附属二院神经内科 (牡丹江 570009)

【摘要】 目的 观察奥扎格雷钠联合低分子肝素治疗短暂性脑缺血发作的临床疗效。方法 将 58 例短暂性脑缺血发作患者随机分为肝素对照组 30 例和联合治疗组 28 例。肝素对照组采用低分子肝素治疗,联合治疗组采用奥扎格雷钠和低分子肝素联合治疗。结果 与肝素对照组比较,治疗后联合治疗组血浆黏度和纤维蛋白原均有明显改善( $P < 0.01$ );联合治疗组总有效率 92.86%,对照组总有效率 76.67%,2 组疗效比较有显著性差异( $P < 0.05$ )。结论 奥扎格雷钠联合低分子肝素治疗短暂性脑缺血发作有良好的疗效。

【关键词】 奥扎格雷钠;低分子肝素;短暂性脑缺血发作

【中图分类号】 R743.31

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-05-0026-03

短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)是急性脑血管疾病中的一个比较特殊的类型,

患者由于颈内动脉系统或者椎-基底动脉系统出现短暂、可逆、发作性的急性脑缺血,常导致临床上出

(上接第 25 页)

- [18] Shi Y, Hua WY, Yue SZ, et al. Interferon and lamivudine combination therapy versus lamivudine monotherapy for hepatitis B e antigen-negative hepatitis B treatment; a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2010, 9: 462-472.
- [19] Nam SW, Bae SH, Lee SW, et al. Short-term overlap lamivudine treatment with adefovir dipivoxil in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14: 1781-1784.
- [20] Tsai MC, Chen YT, Chien YS, et al. Hepatitis B virus infection and renal transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16: 3878-3887.
- [21] Kawagishi N, Takeda I, Miyagi S, et al. Nucleoside analogue therapy following one-year course of hepatitis B immunoglobulin in preventing hepatitis B virus reactivation after living donor liver transplantation[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2010, 222: 275-279.
- [22] Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents[EB/OL]. 2009; 1-168. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- [23] Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United

States; 2008 update[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6: 1315-1341.

- [24] Bourne EJ, Dienstag JL, Lopez VA, et al. Quantitative analysis of HBV ccc-DNA from clinical specimens: correlation with clinical and virological response during antiviral therapy[J]. *Journal of Viral Hepatitis*, 2007, 14: 55-63.
- [25] Kumar M, Sarin SK, Hissar S, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134: 1376-1384.
- [26] Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137: 1-10.
- [27] Yuen MF, Fong DY, Wong DK, et al. Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response[J]. *Hepatology*, 2007, 46: 1695-1703.
- [28] Hui CK, Leung N, Shek WH, et al. Changes in liver histology as a "surrogate" end point of antiviral therapy for chronic HBV can predict progression to liver complications[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42: 533-538.
- [29] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131: 1743-1751.

现短暂性、局限性的大脑神经功能缺失,此症状可以经常反复性的发作。本研究对 TIA 患者应用奥扎格雷钠联合低分子肝素治疗,取得了良好的疗效,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

58 例 TIA 患者均为本院 2008 年 2 月至 2010 年 10 月住院病人,符合 TIA 的诊断标准<sup>[1]</sup>。58 例患者被随机分为两组,肝素对照组:共 30 例,男性 20 例,女性 10 例,平均年龄 61.4 岁(45 ~ 70 岁)。TIA 发作频率为每日(3.3 ± 1.3)次,每次发作平均持续时间为 17.5 ± 5.2min,平均病程 57.9 ± 6.7h,其中颈动脉系统 TIA 10 例,椎 - 基底动脉系统 TIA 20 例;奥扎格雷钠和低分子肝素联合治疗组:28 例,男性 19 例,女性 9 例,平均年龄 62.5 岁(44 ~ 70 岁)。TIA 发作频率为每日(3.4 ± 1.5)次,每次发作持续时间为 18.1 ± 5.3min,平均病程 58.8 ± 7.4h,其中颈动脉系统 TIA 8 例,椎 - 基底动脉系统 TIA 20 例。两组在年龄、性别、病情、发作频度和发作时间等各方面均无显著性差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。

1.2 治疗方法

患者入院后常规检查凝血功能、血常规,患者在常规给予活血化瘀、扩张脑血管、脑保护药、控制血压及血糖的治疗基础上,肝素对照组给予低分子肝素 6150IU 皮下注射, bid;联合治疗组给予奥扎格雷钠, 80mg,加入生理盐水 250mL 中静脉滴注,

早晚各 1 次,和低分子肝素治疗,肝素治疗方法及剂量同肝素对照组。两组的治疗疗程均为 14d。

1.3 观察指标

治疗前后,监测患者血液中的纤维蛋白原含量和血浆黏度。记录患者 TIA 症状发作减少的次数以及 TIA 症状停止发作的时间和治疗期间出现的不良反应。准确及时地填写随访记录,了解有无 TIA 疾病复发或者发生脑梗死。

1.4 疗效评定标准

基本治愈:患者治疗后 3d 内,症状发作完全控制;有效:症状发作在 3 ~ 7d 内完全控制;无效:治疗 7d 后症状发作没有得到有效控制;恶化:疾病转变为脑梗死。

1.5 统计学处理

采用 SPSS13.0 软件进行统计,采用配对  $t$  检验,  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

联合治疗组总有效率 92.86%,肝素对照组总有效率 76.67%,两组有效率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

2.2 两组治疗前后纤维蛋白原含量和血浆黏度比较

联合治疗组治疗后的血浆黏度和纤维蛋白含量较本组治疗前和肝素对照组治疗后明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。而肝素对照组血浆黏度和纤维蛋白原治疗前后无明显的统计学差异( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 1 两组疗效比较[n(%)]

组别	例数	治愈	有效	无效	恶化	总有效率/%
肝素对照组	30	10(33.3)	13(43.3)	5(16.7)	2(6.7)	76.67 <sup>#</sup>
联合治疗组	28	11(39.3)	15(53.6)	2(7.1)	0	92.86

注:与肝素对照组比较,  $^{\#}P < 0.05$ 。

表 2 两组治疗前后纤维蛋白原含量和血液黏度比较

组别	治疗前		治疗后	
	血浆黏度/mPa·s	纤维蛋白原/g·L <sup>-1</sup>	血浆黏度/mPa·s	纤维蛋白原/g·L <sup>-1</sup>
肝素对照组	1.94 ± 0.78	4.71 ± 1.12	1.83 ± 0.66	4.52 ± 0.95
联合治疗组	1.92 ± 0.80	4.67 ± 1.03	1.03 ± 0.72 <sup>**</sup>	2.33 ± 0.51 <sup>**</sup>

注:与肝素对照组治疗后比较,  $^{\#}P < 0.01$ ,与本组治疗前比较,  $^{*}P < 0.01$

### 2.3 不良反应

两组患者治疗过程中均未出现严重的出血现象。

### 3 讨论

TIA 是指颈内动脉系统或椎基底动脉系统的短暂性血液量供应不足所引起的疾病。其发生机制目前认为是,患者的动脉硬化斑块出现脱落,形成微栓子,从而引起脑部微动脉栓塞,而当栓子发生自溶现象或者侧支循环系统开放以后,血流开始恢复,则临床症状会立即消失;或由于脑血管出现痉挛、狭窄或者因颈椎病导致血管受压而最后引致短暂性脑缺血疾病的产生<sup>[2]</sup>。

普通肝素通过解聚作用而形成的低分子肝素是一种糖胺聚糖,较普通肝素具有以下优点,活性作用更强,药物的血浆半衰期时间较长,对血小板的集聚影响较小,患者没有出血倾向,药物使用安全性较高等<sup>[3]</sup>。低分子肝素具有相对高比例的抗因子 Xa 和抗因子 II a 活性作用,能快速和持续地抵抗血栓形成。但是低分子肝素对于血液黏度和纤维蛋白原没有降低的作用。本研究中也发现低分子肝素治疗后血液黏度和纤维蛋白原含量没有明显的降低( $P > 0.05$ )。目前临床治疗 TIA 部分研究仅采用低分子肝素治疗<sup>[4-5]</sup>,疗效尚不十分满意,因此本研究在此基础上加用奥扎格雷钠治疗。

奥扎格雷钠是治疗缺血性脑血管病的药物之一,它能使血栓素  $A_2$  ( $TXA_2$ ) 合成酶特异性受到抑制,并能有效降低体内  $TXA_2$  的浓度,同时还能促进患者体内前列环素  $PGI_2$  的生成,从而改善  $TXA_2$  和  $PGI_2$  两者之间的平衡状态,因而该药物具有扩张血管、增加血流供应量和供氧量的特殊作用,并能直接作用于纤维蛋白原  $\alpha$  链,从而使得纤维蛋白原浓度发生降低,影响血栓形成基质的过程,使得血栓形成受到明显的抑制。经过多项研究结果证实<sup>[6-7]</sup>,奥扎格雷钠还能同时使患者的大脑局部缺血时的微循环和能量代谢过程明显得到改善,使血液黏度大大降低,血流速度迅速加快,血管能较前明显扩张,从而明显减少患者脑血管异常痉挛的发生。

本研究结果表明,奥扎格雷钠和低分子肝素联

合治疗组治疗后的血浆黏度和纤维蛋白含量较本组治疗前和肝素对照组治疗后明显下降( $P < 0.01$ ),联合治疗组总有效率 96.77%,肝素对照组总有效率 81.25%,两组有效率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

国内研究结果显示奥扎格雷钠和低分子肝素钙联合治疗频发 TIA 起效快、疗效好,治疗后血浆黏度、血小板聚集率和凝血时间比治疗前明显改善,复查血小板计数在正常范围<sup>[8]</sup>,此外其他一些研究也显示两种药物联用可起到显著疗效,且未见明显不良反应<sup>[9-10]</sup>,与本研究结果相一致。因此可知,联合运用奥扎格雷钠和低分子肝素治疗 TIA 效果显著,值得临床推广。

### 【参考文献】

- [1] 全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29: 376-377.
- [2] 侯照德. 神经病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 111-112.
- [3] 易兴阳, 张顺开, 潘继豹, 等. 低分子肝素对进展性脑卒中预防作用的探讨[J]. 临床神经病学杂志, 2001, 14: 203-205.
- [4] 刘丽梅, 林永忠, 李宝文, 等. 低分子肝素钙治疗动脉-动脉型短暂性脑缺血发作的疗效观察[J]. 中华脑血管病杂志, 2010, 4: 38-39.
- [5] 杨永密. 低分子肝素联合阿司匹林治疗短暂性脑缺血发作的临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2010, 5: 153-154.
- [6] Fukuuchi Y. Recent advance in pathophysiology and treatment of acute ischemic stroke [J]. Rinsho Shinkeigaku, 1998, 38: 1001-1005.
- [7] Imamura T, Kiguchi K, Ichikawa K, et al. Effect of ozagrel, a selective thromboxane  $A_2$ -synthetase inhibitor, on cerebral infarction in rats; comparative study with norphenazone, a free radical scavenger [J]. Arzneimittelforschung, 2003, 53: 688-694.
- [8] 暴秀颖, 包成月. 奥扎格雷钠和低分子肝素钙联合治疗频发短暂性脑缺血发作 96 例的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2007, 2: 155-166.
- [9] 龚继文, 王占永. 低分子肝素、奥扎格雷钠联合应用治疗 TIA 发作 29 例[J]. 中国社区医师, 2005, 7: 14.
- [10] 张慧敏, 苏爱民. 奥扎格雷钠联合低分子肝素治疗频发 TIA 临床疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2007, 23: 3075-3076.