

阿加曲班配合高压氧对老年缺血性脑卒中患者的 Barthel 指数、神经认知功能评分及血液流变学的影响

江志滨 卢 峰 李 波 谭庆晶 李 婧 季 兴

摘 要 **目的** 探讨阿加曲班配合高压氧疗对老年缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)的临床效果及其对 Barthel 指数、神经认知功能评分及血液流变学的影响。**方法** 以 2009 年 4 月~2012 年 10 月期间于笔者医院神经内科住院就诊的 86 例 IS 患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 43 例,其中对照组仅给予阿加曲班,观察组则在此基础上加用高压氧疗。比较两组患者的临床疗效、Barthel 指数、神经认知功能评分及血液流变学指标。**结果** 观察组患者在平均住院天数和平均住院费用均显著低于对照组($P < 0.05$);治疗前两组患者的 HDS 评分、NIHSS 评分、Barthel 指数和血液流变学指标全血黏度切变率、血浆黏度、相对血液黏度切变率、血细胞比容、纤维蛋白原比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);但治疗结束后,两组患者的 HDS 评分和 Barthel 指数显著增高,NIHSS 评分、全血黏度切变率、血浆黏度、相对血液黏度切变率和纤维蛋白原均明显下降($P < 0.05$);而且,观察组患者的改善程度明显优于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 阿加曲班配合高压氧对老年 IS 患者具有显著临床疗效,并能改善其自理生活能力、认知功能,降低血液黏度。

关键词 缺血性脑卒中 Barthel 指数 神经认知功能 血液流变学

中图分类号 R743

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.07.037

Combined Effects of Argatroban and Hyperbaric Oxygen Therapy on the Barthel Index, Neurocognitive Function and Blood Rheology in Aged Patients with Ischemic Stroke. Jiang Zhibin, Lu Feng, Li Bo, et al. Department of Internal Neurology, No 303 Hospital of Chinese People's Liberation Army, Guangxi 530021, China

Abstract **Objective** To investigate the combination of argatroban and hyperbaric oxygen therapy on the Barthel index, neurocognitive function and blood rheology in elderly patients with ischemic stroke (IS). **Methods** The 86 cases with IS obtained from 2009 April to 2012 October in our hospital at department of internal neurology were selected as the research object and randomly divided into control group and observation group, with 43 cases in each group. Patients in the control group received argatroban, while the patients in observation group were given hyperbaric oxygen therapy combined with argatroban. Barthel index, neurocognitive function score and blood rheology were compared between two groups. **Results** In the observation group, the average hospitalization days and the average hospitalization expenses were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). Before treatment, HDS score, NIHSS score, Barthel index and hemorheology blood viscosity shear rate, plasma viscosity, relative viscosity of blood shear rate, hematocrit, fibrinogen showed no significant difference between two groups ($P > 0.05$). However, at the end of treatment, HDS score and the Barthel index were significantly increased, NIHSS score, blood viscosity, plasma viscosity, shear rate, shear rate relative blood viscosity and fibrinogen were significantly decreased ($P < 0.05$). Moreover, the improvements of the patients in observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Argatroban combined with hyperbaric oxygen has a significant therapeutic effect on elderly patients with IS, and can improve their self-care ability, cognitive function, reduce blood viscosity.

Key words Ischemic stroke; Barthel index; Neurocognitive function; Blood rheology

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是临床上老年人常见的脑血管急重症,具有高发生率、高病死率和高致残率的特点,严重危害人类生命健康^[1]。据统计资料显示,IS 在各类疾病死因顺序中仅次于恶性肿瘤,高居第 2 位^[2]。IS 的发病多由脑血管阻塞

而引起的脑部血流受阻,脑实质缺血缺氧和坏死的病理生理改变,进而损伤患者的认知等神经功能。目前针对 IS 的治疗方式主要从溶栓、抗凝、降低血液黏稠度等方面展开。阿加曲班是一种直接凝血酶抑制剂,可在急性 IS 的早期防治再栓塞的发生和降低高凝的风险性,从而控制 IS 病情^[3]。而高压氧疗则是 20 世纪 70 年代建立的一种新型治疗阻塞性血管疾病的技术,其对 IS 的疗效尚未得以明确^[4]。据此,本研究拟

作者单位:530021 南宁,中国人民解放军第 303 医院神经内科

通讯作者:季兴,副主任医师,电子信箱:xingji303@yeah.net

以笔者科室诊治的 86 例老年 IS 患者为研究对象,揭示阿加曲班配合高压氧疗的临床效果及其对 Barthel 指数,神经认知功能评分及血液流变学的影响。现总结报道如下。

对象与方法

1. 研究对象:选取 2009 年 4 月~2012 年 10 月期间于笔者医院神经内科住院就诊的 IS 患者 86 例为研究对象,其中,男性 46 例,女性 42 例;患者年龄 60~79 岁,平均年龄 62.42 ± 7.16 岁。所有患者均依据 1995 年全国第 4 届脑血管疾病会议修订的诊断标准,且经 CT 或 MRI 学检查后由两名副主任以上医师确诊为 IS^[5]。纳入标准为:①首次发病,无溶栓治疗

史,且均为发病后 48h 内入院;②无合并冠心病、糖尿病、恶性肿瘤、甲状腺功能异常、周围血管病和慢性感染性疾病等,心电图、肝肾功能检查均未发现明显异常;③近期无创伤或激素类等药物使用史,对阿加曲班无禁忌证;④知情同意本研究,并愿意配合治疗。本研究经笔者医院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。利用随机数字表法,将纳入的患者分为对照组和观察组,每组各 43 例,其中对照组仅给予阿加曲班,观察组则在此基础上加用高压氧疗。两组患者均具备完整的病史资料,且在性别、年龄、格拉斯哥昏迷量表评分、文化程度等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),资料均衡可比,详见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料比较

组别	n	年龄(岁)	男性比例(%)	格拉斯哥昏迷 量表评分	文化程度(n)		
					小学及以下	初中	高中及以上
对照组	43	61.24 ± 6.92	47.83(22/46)	8.41 ± 1.59	11	18	14
观察组	43	62.98 ± 7.01	52.17(24/46)	8.17 ± 1.58	10	20	13
t/χ^2		1.194	0.174	0.893	0.190		
P		0.526	0.667	0.672	0.909		

2. 治疗方案:两组患者的治疗方案均严格按照《脑卒中综合规范临床内科诊治方案》执行,给予甘露醇、肠溶阿司匹林、丹参等常规治疗^[6]。对照组患者给予阿加曲班注射液(商品名达贝,由天津药物研究院药业责任有限公司提供,国药准字 H20050918),入院 48h 内以生理盐水稀释并每 4h 持续泵入 10mg,之后改为每 12h 1 次,每次 10mg,持续 5 天,总疗程 1 周。而观察组患者则在对照组治疗方式基础之上,采用空气加压面罩吸氧 30min 2 次,中间间隔 10min,每次 1 次,以 10 次为 1 个疗程,持续 2 个疗程。

3. 长谷川智能量表评分:采用长谷川简易智能量表(Hasegawa dementia scale, HDS)量表评估两组患者认知功能的改变情况。HDS 量表共包括 11 个问题:2 个定向力问题,4 个记忆力问题,2 个常识问题,1 个计算题,2 个物体铭记命名回忆题。总分 ≥ 30 分为认知功能正常, ≥ 20 分且 <30 分为轻度认知功能障碍, ≥ 10 分且 <20 分为中度认知功能障碍, <10 分以下为重度认知功能障碍。

4. 脑卒中量表评分:采用美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIH stroke scale, NIHSS)对所有患者予进行评分,评价项目包括意识水平、凝视、视野、面瘫、上下肢运动、肢体共济失调、感觉、语言、构音障碍等。

5. 日常生活能力(Barthel 指数)的测定:采用日

常生活自理能力量表(activity of daily living scale, ADL)评估两组患者预后的情况。评分项目包含大小便、进食、修饰、转移、活动、穿衣、上下楼梯等基本指标。根据 Barthel 指数分为:① >60 分,轻度功能障碍,能独立完成部分日常活动,需要部分帮助;② $60 \sim 41$ 分,中度功能障碍,需要极大的帮助方能完成日常生活活动;③ ≤ 40 分为差,重度功能障碍,大部分日常生活活动不能完成或需他人帮助。

6. 血液流变学指标检测:分别于治疗前后采集患者清晨空腹静脉血,室内 2h 以内由专业检验人员测定各项血液流变学指标,包括全血黏度切变率、血浆黏度、相对血液黏度切变率、血细胞比容、纤维蛋白原。检测仪器为北京中帝世勤公司 LG-R-80A Viscometer 型全自动血液流变仪。

7. 统计学方法:利用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计量数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,利用独立样本的 Student-t 检验比较两组间差异,计数资料的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者平均住院天数和平均住院费用比较:如表 2 所示,观察组患者在平均住院天数和平均住院费用均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组患者平均住院时间和费用比较

组别	<i>n</i>	平均住院时间(天)	平均住院费用(元)
观察组	43	20.42 ± 4.25	6952.35 ± 315.85
对照组	43	28.13 ± 5.86	8029.48 ± 422.16
<i>t</i>		4.023	6.195
<i>P</i>		0.014	<0.001

2. 两组患者治疗前后 HDS 评分结果比较:如表 3 所示,治疗前两组患者的 HDS 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前相比,治疗后两组患者的 HDS 评分均显著增高($P < 0.05$),且观察组治疗后的 HDS 评分显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 两组患者 HDS 评分结果比较

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	43	16.21 ± 3.85	32.08 ± 3.94	5.601	0.002
对照组	43	16.78 ± 3.64	25.36 ± 3.81	11.465	<0.001
<i>t</i>		1.152	4.475		
<i>P</i>		0.368	0.008		

3. 两组患者治疗前后 NIHSS 评分结果比较:如表 4 所示,治疗前两组患者的 NIHSS 评分比较,差异均无统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前相比,治疗后两组患者的 NIHSS 评分均显著下降($P < 0.05$)。而且,观察组患者的 NIHSS 得分明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 6 两组患者治疗前后血液流变学指标比较

组别	全血黏度切变率		相对血液黏度切变率		血浆黏度		血细胞比容		纤维蛋白原	
	(mPa/s)		(mPa/s)		(mPa/s)		(L/L)		(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	4.72 ± 1.27	3.92 ± 1.40 *	2.92 ± 0.58	2.45 ± 0.52 *	1.78 ± 0.38	1.50 ± 0.61 *	0.48 ± 0.11	0.44 ± 0.12	3.91 ± 1.32	3.02 ± 1.17 *
对照组	4.80 ± 1.35	4.38 ± 1.11 *	2.89 ± 0.61	2.77 ± 0.64 *	1.72 ± 0.41	1.66 ± 0.52 *	0.47 ± 0.06	0.45 ± 0.09	3.88 ± 1.20	3.56 ± 1.29 *
<i>t</i>	0.884	4.401	1.439	2.051	1.112	3.792	0.519	0.826	1.108	4.201
<i>P</i>	0.571	0.008	0.351	0.128	0.306	0.036	0.782	0.492	0.465	0.018

与治疗前相比, * $P < 0.05$

讨 论

研究发现,IS 的病理改变发生的基础是由于脑组织大血管粥样硬化而引发的血管管腔狭窄或痉挛,同时伴有血流动力学的改变(如血液凝聚性和黏稠度的增加等),使患者的脑内局部供血出现不足,继而发生缺血、缺氧或坏死等组织损伤,导致了一系列的全身性临床症状,由此可见,溶栓抗凝、降低血液黏

表 4 两组患者治疗前后 NIHSS 评分结果比较

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	43	7.71 ± 4.24	5.67 ± 2.54	4.002	0.024
对照组	43	7.52 ± 3.98	4.89 ± 3.62	6.365	0.001
<i>t</i>		1.061	3.963		
<i>P</i>		0.485	0.031		

4. 两组患者治疗前后 Barthel 指数结果比较:如表 5 所示,治疗前两组患者的 Barthel 指数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前相比,治疗后两组的 Barthel 指数均显著增加($P < 0.05$),且观察组患者的 Barthel 指数显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 5 两组患者治疗前后 Barthel 指数比较

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	43	28.02 ± 9.24	66.56 ± 10.61	12.412	<0.001
对照组	43	28.76 ± 8.95	52.85 ± 11.52	10.960	<0.001
<i>t</i>		0.861	7.145		
<i>P</i>		0.652	0.000		

5. 两组患者治疗前后血液流变学指标比较:如表 6 所示,治疗前两组患者的全血黏度切变率、血浆黏度、相对血液黏度切变率、血细胞比容、纤维蛋白原比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。但治疗结束后,两组患者的全血黏度切变率、血浆黏度、相对血液黏度切变率和纤维蛋白原均呈现明显下降($P < 0.05$),而且,观察组患者的全血黏度切变率、血浆黏度和纤维蛋白原的下降趋势更为显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

度、防止血小板聚集是临床上治疗 IS 的关键所在^[7,8]。阿加曲班是一类经典的直接凝血酶抑制剂,能够防止血栓的形成和迁延以及小血管继发性血栓的形成,具有促进建立侧支循环的作用^[9]。本研究结果显示,仅给予阿加曲班的对照组 IS 患者,在治疗结束后,NIHSS 评分出血显著下降,提示阿加曲班能够有效控制和改善 IS 的病情,并促进患者的康复。

同时,笔者还发现 IS 患者的 HDS 评分和 Barthel 指数都较治疗前有明显改善,提示阿加曲班不仅对于缓解急性期 IS 的临床症状有较好的疗效,对于患者的预后,即认知功能的恢复和生活自理能力的提高也有显著的促进作用,这与既往的报道结论基本一致^[10,11]。值得注意的是,本研究结果还充分显示,阿加曲班可以显著降低血液的黏度,表现为血液流变学指标全血黏度切变率、血浆黏度、相对血液黏度切变率和纤维蛋白原水平的降低。该结果也再一次印证阿加曲班对血小板积聚的抑制和降低血液黏度的药理机制。同时,在本研究的治疗过程中,IS 患者也无出现明显的不良反应或毒性不良反应,表明阿加曲班不仅临床疗效佳,其药物使用安全性也相对较高。

高压氧疗作为一种新兴的治疗阻塞性血管疾病(如 IS 等)的新技术,同样被证实能够抑制血小板的聚积和降低血液黏稠度,国内外也有相关临床研究报道这一结论^[12,13]。但是由于目前尚缺乏高压氧疗对凝血、抗凝和抗纤溶系统方面的机制研究,因而高压氧疗对人体的影响机制和疗效分析也没有得到广泛的认同。有观点认为,高压氧疗是通过增加脑内局部组织的氧分压和氧含量,扩大氧的有效弥散半径,从而使 IS 周围组织缺氧环境得以改善,这不仅有利于脑内血管侧支循环的建立,也可在一定程度上缓解动脉粥样硬化所导致的血管内皮损伤^[14]。也有研究者认为,高压氧疗能够抑制血小板的活化,产生外源性凝血抑制物等纤溶活性物质,促进抗凝作用和血栓的溶解,从而达到抗凝血和纤溶系统平衡的目的^[15]。本研究结果显示,高压氧疗配合阿加曲班,相比单独药用阿加曲班而言,具备更为有效的临床效果,表现为 NIHSS 评分的降低幅度更大,HDS 和 Barthel 指数的增加更明显等。这些结果充分表明,高压氧疗与阿加曲班能够协同对抗 IS 的病理改变,促进患者症状的缓解和疾病的康复。而且,联合组的患者平均住院时间和住院费用也显著降低,可有效减轻 IS 患者的疾病负担。在对血液流变学指标的影响方面,联合治疗组也表现出更显著的改善作用,提示高压氧疗和阿加曲班可能协同通过抗凝、降低血液黏度的机制达到缓解 IS 的病情的作用。

综上所述,本研究结果显示,相比单独使用阿加曲班而言,阿加曲班配合高压氧疗的临床效果更佳,

而且其对 Barthel 指数、神经认知功能及血液流变学指标的改善也更为明显,值得在临床中推广应用。

参考文献

- 1 Chrońin DN, Asplund K, Åsberg S, *et al.* Statin therapy and outcome after ischemic stroke systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials[J]. *Stroke*, 2013, 44(2): 448-456
- 2 Vaartjes I, O'Flaherty M, Capewell S, *et al.* Remarkable decline in ischemic stroke mortality is not matched by changes in incidence[J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 591-597
- 3 Lyden P, Pereira B, Chen B, *et al.* Direct thrombin inhibitor argatroban reduces stroke damage in 2 different models[J]. *Stroke*, 2014, 45(3): 896-899
- 4 Ding Z, Tong W C, Lu X X, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: a review[J]. *Interventional Neurology*, 2013, 2(4): 201-211
- 5 王兵,姜玉章,沈冲,等. 血脂与缺血性脑卒中危险因素的相关分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(1): 92-92
- 6 王伊龙,赵凡. 脑卒中诊疗技术规范研究——首都十大疾病科技攻关工作重大项目[J]. *科技成果管理与研究*, 2013(011): 83-84
- 7 Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: an overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis[J]. *Pathophysiology*, 2010, 17(3): 197-218
- 8 Manzanero S, Santoro T, Arumugam TV. Neuronal oxidative stress in acute ischemic stroke: sources and contribution to cell injury[J]. *Neurochem Int*, 2013, 62(5): 712-718
- 9 Ishibashi H, Koide M, Obara S, *et al.* High-dose argatroban therapy for stroke: novel treatment for delayed treatment and the recanalization mechanism[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(5): 656-660
- 10 Dhillon S. Argatroban[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2009, 9(4): 261-282
- 11 Jeske W P, Fareed J, Hoppensteadt D A, *et al.* Pharmacology of argatroban[J]. *Exp Rev Hematol*, 2010, 3(5): 527-539
- 12 Matchett GA, Martin RD, Zhang JH. Hyperbaric oxygen therapy and cerebral ischemia: neuroprotective mechanisms[J]. *Neurol Res*, 2009, 31(2): 114-121
- 13 Thom SR. Hyperbaric oxygen - its mechanisms and efficacy[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2011, 127(Suppl 1): 131
- 14 Poli S, Veltkamp R. Oxygen therapy in acute ischemic stroke - experimental efficacy and molecular mechanisms[J]. *Curr Mol Med*, 2009, 9(2): 227-241
- 15 Edwards ML. Hyperbaric oxygen therapy. Part 1: history and principles[J]. *J Vet Emerg Crit Care*, 2010, 20(3): 284-288

(收稿日期:2014-08-18)

(修回日期:2014-09-24)