

奥扎格雷钠治疗短暂性脑缺血发作的临床观察及对预后的影响

赵青¹, 张丽君², 李俊武², 王翠兰¹

(1. 山东大学齐鲁医院, 山东省济南市 250031; 2. 济南钢铁集团总医院内科, 山东省济南市 250101)

[关键词] 神经病学; 奥扎格雷钠; 短暂性脑缺血发作; 预后; 内膜—中膜厚度

[摘要] 目的 探讨奥扎格雷钠治疗短暂性脑缺血发作的疗效及安全性。方法 将70例短暂性脑缺血发作患者随机分为治疗组与治疗对照组, 治疗组35例应用奥扎格雷钠注射液80 mg溶于0.9%氯化钠注射液250 mL中静脉滴注, 早晚各1次, 连用14天, 同时加用川芎嗪80 mg, 1次/d静滴, 连用14天; 治疗对照组应用川芎嗪80 mg, 1次/d静滴, 连用14天。两组患者同时应用低分子肝素钙5 000 u, 皮下注射, 2次/d, 连用14天, 阿司匹林100 mg, 1次/d。所有短暂性脑缺血发作患者及正常对照组行颈动脉超声检测内膜—中膜厚度及斑块。观察治疗组与治疗对照组患者治疗前后血小板聚集率和纤维蛋白原水平, 并观察30天内脑血管事件发生率。结果 短暂性脑缺血发作患者与正常对照组内膜—中膜厚度分别为 1.30 ± 0.15 mm和 0.88 ± 0.21 mm, 斑块检出率分别为40.3%和8.7%, 差异有显著性($P < 0.01$)。两个治疗组血小板聚集率和纤维蛋白原水平治疗后比较差异有显著性($P < 0.05$), 脑血管事件发生率差异也有统计学意义($P < 0.05$)。结论 奥扎格雷钠治疗短暂性脑缺血发作安全有效。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

The Therapeutic Effect and Prognosis of Sodium Ozagrel on Treatment of Transient Ischemic Attack

ZHAO Qing, ZHANG Li-Jun, LI Jun-Wu, and WANG Cui-Lan

(Department of Neurology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250031, China)

[KEY WORDS] Sodium Ozagrel; Transient Ischemic Attack; Prognosis; Internal-Media Thickness

[ABSTRACT] Aim To evaluate the therapeutic effect of sodium ozagrel on treatment of transient ischemic attack (TIA).

Methods 70 cases of TIA patients were allocated randomly into treatment group and treated control group (35 cases in every group). The treatment group was given 80 mg of sodium ozagrel intravenously twice a day and Ligustrazine 80 mg intravenously once a day, the treated control group was given 80 mg Ligustrazine once a day, both groups were given 5 000 u low molecular weight heparin subcutaneously twice a day and 100 mg aspirin once a day. Carotid internal-media thickness (IMT) and arterial plaque of all patients and normal controls were measured by carotid ultrasonography. The platelet aggregation rate and fibrinogen level were observed in both treatment groups before and after 14 d treatment. The cerebrovascular events were observed in 30 d.

Results The difference of fibrinogen level and platelet aggregation rate in the treatment group was significant compared with the treated control group ($P < 0.05$). The difference of IMT and percentage of carotid arterial plaque in the 70 cases of TIA was significant compared with the normal controls ($P < 0.01$). Compared with the treated control group, the cerebrovascular events in the treatment group decreased ($P < 0.01$).

Conclusion Sodium ozagrel is effective and safe in treatment of TIA and progress the prognosis.

短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)是急性脑血管病的一个特殊类型,从TIA发作到发展成缺血性卒中是一个连续渐变的过程,其发病机制至今尚未完全明确。目前认为,微栓塞或血栓栓塞、低灌注是TIA发病的主要机制。TIA与缺血性卒中具有相同的病理生理学基础,也是缺血性卒中的直接危险因素。最近的汇总分析^[1-3]表明,

TIA患者90天内出现卒中的风险超过10%,其中以发病后最初2天的风险最高,前3个月TIA的复发、心肌梗死和死亡总的风险高达25%。短期内频繁发作(即24 h发作2次以上或72 h发作3次以上)或发作持续时间超过60 min者,TIA的早期发生脑梗死的机率高^[4],故治疗TIA就显得格外重要。奥扎格雷钠(ozagrel sodium)为特异性血栓素A₂(thromboxane A₂, TXA₂)合成酶抑制剂,能降低体内TXA₂的浓度,同时能促进前列环素I₂(PGI₂)的生成,改善TXA₂和PGI₂的平衡关系,选择性地扩张病变血管,增加脑血流量,改善脑微循环和能量代谢,能有效抑

[收稿日期] 2007-06-19

[修回日期] 2007-11-26

[作者简介] 赵青,硕士研究生,副主任医师,研究方向为脑血管病, E-mail为zhaoqing0201@126.com。通讯作者王翠兰,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为脑血管病及中枢性感染疾病, E-mail为qlyywl@163.com。张丽君,副主任医师,研究方向为糖尿病。

制血栓形成过程。我院对频繁发作的 TIA 患者在应用阿司匹林和低分子量肝素治疗的基础上加用奥扎格雷钠取得了一定的疗效, 现予报道。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2004 年 2 月至 2005 年 8 月于我院住院的 70 例 TIA 患者为研究对象, 根据详细病史、神经系统检查, 均符合 1995 年中华医学会第四次全国脑血管病学术会议诊断标准^[5], 且均为短期内发作频繁的 TIA 患者, 发作次数不少于 2 次。当前有活动性出血、基线血小板计数 $< 75 \times 10^9/L$ 、对奥扎格雷钠过敏、严重糖尿病性视网膜病变、心脏扩大、心功能衰竭、心肌梗死、房颤、妊娠期及哺乳期妇女均被除外。将符合入选的 70 例患者随机分为两组: 治疗组 35 例, 男 28 例, 女 7 例, 年龄 39~64 岁, 平均 52.0 ± 11.7 岁, TIA 发作次数 4.8 ± 2.3 次/d, 病程 36.7 ± 23.8 h, 血小板聚集率 $81.0\% \pm 11.2\%$, 纤维蛋白原 440.0 ± 92.2 mg/L; 治疗对照组 35 例, 男 27 例, 女 8 例, 年龄 42~68 岁, 平均 52.0 ± 10.9 岁, TIA 发作次数 5.1 ± 1.6 次/d, 病程 35.8 ± 20.1 h, 血小板聚集率 $80.0\% \pm 11.3\%$, 纤维蛋白原 435.0 ± 97.6 mg/L。两组治疗组吸烟、高血压、糖尿病、冠心病、高盐饮食、呼吸系统病史差异无显著性, 具有可比性。另选本院健康体检者 20 名作为正常对照组, 年龄 40~65 岁, 平均 50.0 ± 10.2 岁, 血小板聚集率 ($44.0\% \pm 6.3\%$) 和纤维蛋白原 (370.0 ± 58.9 mg/L) 明显高于 TIA 患者 ($P < 0.01$)。

1.2 治疗方法

所有 TIA 患者入院后即给予基础治疗: 阿司匹林 100 mg qd; 低分子量肝素钙 5 000 u, 皮下注射, q12 h, 连用 7 天; 川芎嗪 80 mg, 静滴, qd, 连用 14 天。治疗组入院后 24 h 内在基础治疗上加用奥扎格雷钠(长春精优药业股份有限公司生产, 商品名洲邦) 80 mg, 加入生理盐水 250 mL 中静滴, 早晚各一次, 连用 14 天。其他合并用药两组差异无显著性。

1.3 颈动脉超声检查

所有受试者入院后 48 h 内行颈动脉超声检测。

采用美国 ATL-HDI5000 型彩色多普勒超声心动仪, 探头中心频率 7.5 MHz, 轴分辨率 0.1 mm, 颈动脉内膜—中膜厚度 (internal-media thickness, IMT) 为颈动脉管腔内膜与中层外膜界面相对较低回声分隔之间的两条平行亮线的距离, 测定时病人取仰卧位, 头偏向一侧, 由多年工作经验的医生专人操作, 分别于双颈总动脉远端 2 cm、分叉处、颈内和颈外动脉近端 1 cm 处 8 个部位, 测量 3 次取平均值。颈动脉粥样硬化判断标准: $1.0 \text{ mm} \leq \text{IMT} \leq 1.5 \text{ mm}$ 为颈动脉内膜增厚, $\text{IMT} \geq 1.5 \text{ mm}$ 为粥样硬化斑块形成^[6]。

1.4 纤维蛋白原和血小板聚集率检测

患者在入院第 1 天和第 14 天清晨抽空腹静脉血检测纤维蛋白原和血小板聚集率, 血小板聚集率用 MG-176 型血小板聚集仪测定, 纤维蛋白原采用比浊法, 试剂由美国德灵公司提供。

1.5 临床观察

观察 TIA 患者 30 天内血管事件发生情况(脑出血、TIA 和脑梗死)以及不良反应发生情况。

1.6 统计学处理

计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组数据比较采用 t 检验, 频数的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 颈动脉超声检测结果

颈动脉超声发现, TIA 患者 IMT 及斑块检出率均明显高于正常对照者 ($P < 0.01$, 表 1)。

表 1. 短暂性脑缺血患者与正常对照者内膜—中膜厚度及斑块检出率比较

组别	<i>n</i>	IMT(mm)	斑块检出率
TIA 组	70	1.30 ± 0.15^a	$40.3\%^a$
正常对照组	20	0.88 ± 0.21	8.7%

a 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较。

2.2 纤维蛋白原水平和血小板聚集率的变化

治疗组及治疗对照组治疗后纤维蛋白原水平和血小板聚集率均比治疗前下降 ($P < 0.05$), 且治疗组比治疗对照组下降更明显 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2. 纤维蛋白原水平和血小板聚集率的变化 ($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗组		治疗对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血小板聚集率	$81.0\% \pm 11.2\%$	$45.0\% \pm 5.3\%^{bc}$	$80.0\% \pm 11.3\%$	$56.0\% \pm 12.1\%^a$
纤维蛋白原(mg/L)	440.0 ± 92.2	318.0 ± 78.5^{bc}	435.0 ± 97.6	376.0 ± 66.7^a

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与本组治疗前比较; c 为 $P < 0.05$, 与治疗对照组治疗后比较。

2.3 临床观察结果

治疗组有 1 例患者 TIA 再发作,经继续治疗未再出现 TIA 发作,1 例患者出现局灶性神经功能缺损,颅脑 CT 证实有责任灶形成;治疗对照组有 8 例患者 TIA 再发作,7 例患者出现局灶性神经功能缺损,颅脑 CT 证实有责任灶形成,两组患者 30 天内血管事件发生率差异有统计学意义($\chi^2 = 5.08, P < 0.05$)。治疗组有 3 例患者出现头胀、头痛,调整输液速度后症状消失,无出血现象;治疗对照组无不良反应发生。

3 讨论

目前认为 TIA 的病因主要是动脉粥样硬化,由于病变血管的调节能力下降,当一些因素引起低血压时,病变血管支配区域的血流就会显著下降,同时又可能存在全血粘度增高,红细胞变形能力下降和血小板功能亢进等血流流变学改变促进微循环障碍的发生,表现出 TIA 症状。陈安强等^[7]通过全脑血管数字减影造影检查结果进行回顾分析,得到颅内动脉病变占 51%,颅外动脉病变占 49%,年龄 > 50 岁的占 65%,以颈内动脉颅外段病变为主,与老年人动脉硬化有关。2001 年 5 月第 10 届欧洲卒中会议提出,应把 TIA 看作全身动脉粥样硬化的一个指征。对 TIA 患者,除应进行脑部检查外还应积极进行心脏和颈动脉超声检查。

我们通过检测颈动脉 IMT 和粥样硬化斑块,发现 TIA 患者与正常对照组比较有统计学意义。多数学者认为^[8,9],微栓塞或血栓栓塞是 TIA 发病的主要机制。微栓子的形成是在动脉粥样硬化的基础上,血小板聚集形成白色血栓,同时激活的血小板启动凝血机制,使纤维蛋白原变成纤维蛋白,与红细胞一起形成牢固的红色血栓,栓子随血流到达微血管并将其栓塞,最终导致脑梗死。目前认为导致心脑血管事件的常见病因是动脉粥样斑块的性质而不是斑块所致的狭窄程度^[10]。近年来,有人发现高纤维蛋白原血症和纤维溶解能力的下降亦是 TIA 的独立危险因素^[11]。故我们认为频繁发作的 TIA 应积极正规抗凝和抗血小板治疗,使脱落栓子所在血管壁内膜的溃疡面得到修复并不再形成微血栓,达到减少 TIA 再发和预防脑梗死的目的。

奥扎格雷钠为血栓素合成酶抑制剂,能抑制 TXA₂ 生成和血小板聚集,促进 PGI₂ 生成,因而具有

扩张血管、增加血流量和供氧量的作用,能直接作用于纤维蛋白原 α 链,降低纤维蛋白原浓度和血栓形成基质,抑制血栓形成。多项研究^[12,13]表明奥扎格雷钠确实能抑制血栓形成。本研究结果表明,奥扎格雷钠治疗组纤维蛋白原水平和血小板聚集率较治疗对照组明显下降。

传统上认为,TIA 的转归情况分为 3 种,即 1/3 的患者将发生梗死,1/3 的患者反复发生 TIA,1/3 的患者不再出现临床症状。本研究观察的 TIA 均为发作频繁的患者,奥扎格雷钠治疗组 30 天内脑血管事件发生率显著下降,改善了预后,因为病例数较少,统计结果可能有偏差,须进一步临床观察。

[参考文献]

- [1] Johnston SC, Gross DR, Browne WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA [J]. *JAMA*, 2000, **284** (12): 2 901-906.
- [2] Alexandrov AV, Feberg RA, Demehuk AM, Christou I, Burgin WS, Malkoff M, et al. Deterioration following spontaneous improvement: sonographic findings in patients with acutely resolving symptoms of cerebral ischemic [J]. *Stroke*, 2000, **31** (4): 915-919.
- [3] Panagos PD, Pancioli AM, Khoury J, Ahwell K, Miller R, Kissela B, et al. Short-term prognosis after emergency department diagnosis and evaluation of transient ischemic attack(TIA) [J]. *Acad Emerg Med*, 2003, **10** (3): 432-433.
- [4] 饶宜光, 吕志强, 陈实. 近期易发展为脑梗死的短暂脑缺血发作[J]. *广东医学*, 2000, **21** (7): 564-565.
- [5] 中华神经科学会全国第四届脑血管病学术会议. 脑血管疾病分类、诊断要点、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**: 379-381.
- [6] 华杨. 实用颈动脉与颅脑血管超声诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002; 142-201.
- [7] 陈安强, 缪中荣. 短暂性脑缺血发作 165 例血管病变探讨[J]. *贵州医学*, 2005, **29** (4): 340-341.
- [8] Valton L, Larue V, Le Traon AP, Massabauup, Geraud G. Microembolic signals and early recurrence in patients with stroke or transient ischemic attack [J]. *Stroke*, 1999, **30** (6): 1 290.
- [9] Abbott AL, Chambers BR, Stork JL, Levi CR, Bladin CF, Donnan GA, et al. Embolic signals prediction of ipsilateral stroke or transient ischemic attack in a symptomatic carotid stenosis: a multicenter cohort study [J]. *Stroke*, 2005, **36** (6): 1 128-161.
- [10] Eliasziw M, Kennedy J, Hill MP, Buchan AM, Barnett HJ, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease [J]. *CMAJ*, 2004, **170** (7): 1 105-109.
- [11] Rothwell PM, Howard SC, Power DA, Gutnikov SA, Algra A, Van Gijn J, et al. Fibrinogen concentration and risk of ischemic stroke and acute coronary events in 5311 patients with transient ischemic attack and minor ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2004, **35** (10): 2 300-305.
- [12] Fukuuchi Y. Recent advance in pathophysiology and treatment of acute ischemic stroke [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 1998, **38** (12): 1 001-005.
- [13] Imamura T, Kiguchi K, Ichikawa K, Ichikawa K, Yamazaki Y, Kojima M, et al. Effect of ozagrel, a selective thromboxane A₂-synthetase inhibitor, on cerebral infarction in rats: comparative study with norephedrine, a free-radical scavenger [J]. *Arzneimittelforschung*, 2003, **53** (10): 688-694.

(此文编辑 许雪梅)