

## · 论著 ·

## 普通肝素微量持续抗凝治疗进展性脑梗死的对照研究

王志勇 王利春 陈超 戈杰英 高印升 林树芬 闫瑞萍 李宝栋

**【摘要】 目的** 探讨普通肝素微量持续抗凝治疗急性进展性脑梗死的方法。**方法** 采用完全随机、平行对照的前瞻性研究方法,选择急性进展性脑梗死患者 351 例,按随机数字表法分为 3 组。A 组 119 例采用普通肝素以  $18 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  持续 24 h 静脉泵入,并根据每 8 h 活化部分凝血活酶时间 (APTT) 的变化调整剂量;B 组 115 例采用普通肝素 12 500 U 以  $18 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  静脉滴注,每日 1 次;C 组 117 例采用低分子肝素钙 5000 U 皮下注射,每日 2 次。14 d 后观察患者的神经功能缺损程度[用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分]和出血事件(颅内出血、皮下出血、牙龈出血、尿潜血和粪潜血),随访 6 个月观察复发率及日常生活质量[Barthel 指数 (BI)]。**结果** A 组总有效率 (95.80%) 明显高于 B 组 (85.22%) 和 C 组 (85.47%),复发率 (1.68%) 明显低于 B 组 (8.70%) 和 C 组 (8.33%),差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );B 组与 C 组比较差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。A 组 BI ( $89.27 \pm 8.56$ ) 明显高于 B 组 ( $72.57 \pm 9.77$ ) 和 C 组 ( $71.66 \pm 9.37$ ),差异均有统计学意义 (均  $P < 0.01$ );B 组与 C 组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。A 组患者出血事件发生率 (5.88%) 高于 B 组 (3.48%) 和 C 组 (4.27%),但差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。**结论** 普通肝素微量持续静脉泵入可显著减轻进展性脑梗死患者的神经功能缺损程度,增加治愈好转率,降低复发率,提高患者的远期生活质量,出血风险并未增高。

**【关键词】** 普通肝素; 抗凝; 脑梗死,进展性

**A controlled study on the treatment of acute progressive cerebral infarction by continuous anticoagulation with small doses of heparin** WANG Zhi-yong, WANG Li-chun, CHEN Chao, GE Jie-ying, GAO Yin-sheng, LIN Shu-fen, YAN Rui-ping, LI Bao-dong. Cangzhou Medical College of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine of Hebei Medicine University, Cangzhou 061001, Hebei, China

Corresponding author: WANG Zhi-yong, Email: zhiyongw59@163.com

**【Abstract】 Objective** To discuss the treatment of acute progressive cerebral infarction by continuous anticoagulation with small doses of heparin. **Methods** A prospective, randomized, and controlled clinical research was conducted. Three hundred and fifty-one patients were randomly divided into three groups. Group A ( $n=119$ ) was treated with heparin, which was controlled by an infusion pump with a speed of  $18 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  for 24 hours, and the dosage was regulated according to the changes in activated partial thromboplastin time (APTT) which was determined every 8 hours. Group B ( $n=115$ ) was treated with intravenous drip of 12 500 U of heparin with a speed of  $18 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  once a day. Group C ( $n=117$ ) was treated with 5000 U of low-molecular-weight heparin calcium injection twice a day. After 14 days, nerve function defect according to the National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) score was determined, the adverse events (e.g. intracranial hemorrhage, subcutaneous ecchymosis, gingival bleeding, hematuria and occult blood in stools) were observed. After 6 months, the recurrence rate and Barthel index (BI) would be determined. **Results** The total efficiency in group A (95.80%) was significantly higher than that in group B (85.22%) and group C (85.47%). Recurrence rate in group A (1.68%) was significantly lower than group B (8.70%) and group C (8.33%) with significant differences ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), while there was no significant difference between group B and group C (both  $P > 0.05$ ). The BI of group A ( $89.27 \pm 8.56$ ) was significantly higher than group B ( $72.57 \pm 9.77$ ) and group C ( $71.66 \pm 9.37$ ) with significant difference (both  $P < 0.01$ ), while there was no significant difference between group B and group C ( $P > 0.05$ ). Adverse event rate in group A (5.88%) was slightly higher than that of group B (3.48%) and group C (4.27%), but the difference was not significant (both  $P > 0.05$ ). **Conclusions** Continuous infusion of low dosage of heparin could significantly reduce neurologic impairment score in patients with progressive cerebral infarction, increase cure rate, reduce the recurrence rate, and raise the BI of patients, and it dose not increase the risk of intracranial and extracranial hemorrhage.

**【Key words】** Heparin; Anticoagulation; Cerebral infarction, progressive

关于普通肝素和低分子肝素治疗急性缺血性卒中一直存在着争论。在缺血性卒中发生 48 h 内应

用普通肝素治疗,对降低早期卒中复发是有效的,但出血并发症的增加抵消了这一效果<sup>[1]</sup>。许多应用低分子肝素治疗急性缺血性卒中的研究结果基本也是阴性的<sup>[2]</sup>。中国和欧美国家的缺血性卒中早期治疗指南中,对超早期动静脉溶栓和抗血小板治疗

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.05.009

基金项目:河北省科技计划项目(09276101D-18)

作者单位:061001 河北医科大学沧州中西医结合临床医学院

通信作者:王志勇,Email: zhiyongw59@163.com

作为 A 级证据、I 级推荐,其他疗法均为 B 级证据<sup>[3-4]</sup>。但指南并未明确提出超出溶栓时间窗和进展性脑梗死的治疗问题。本课题组前期采用普通肝素微量持续静脉泵入治疗进展性脑梗死(发病 6~48 h)的结果表明,只要使用方法规范和得当,疗效是确切的,与常规治疗相比总体疗效是肯定的,并没有增加颅内出血并发症,表明该疗法是安全的<sup>[5]</sup>。本研究中进一步对比观察微量持续泵入普通肝素抗凝治疗进展性脑梗死的疗效,报告如下。

### 1 资料和方法

**1.1 病例入选标准:**符合第 4 次全国脑血管病学术会议关于急性脑梗死的诊断标准<sup>[6]</sup>;年龄 35~70 岁;发病 6~48 h;血压 180/100 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)以下;瘫痪肌力 0~IV 级;意识清醒至中度昏迷,无脑疝发生;发病后数小时至 1 周内经常规治疗后神经功能缺损程度继续加重;凝血功能无异常,血小板计数(PLT) $>10 \times 10^9/L$ ;颅脑 CT 或 MRI 证实并排除出血;受试者签署知情同意书。

**1.2 病例排除标准:**有颅内出血史;梗死面积大于半球的 1/3;有出血倾向或 PLT $<10 \times 10^9/L$ ;有严重心、肝、肾功能不全或严重糖尿病史;妊娠。

**1.3 剔除与脱落标准:**因药物过敏或不良反应而终止试验者;不符合入选标准被误入的病例;未按规定用药者;资料不全影响疗效或安全性判断者;失访者视为脱落。

**1.4 研究设计及病例分组:**采用完全随机、平行对照的前瞻性研究方法,选择 2003 年 5 月至 2009 年 10 月符合上述入选标准的急性进展性脑梗死患者。本研究经医院伦理委员会批准。351 例患者按照随机数字表法分为 3 组:A 组 119 例,B 组 115 例,C 组 117 例。3 组基线情况见表 1,组间比较差异无统计学意义(均  $P>0.05$ ),有可比性。

**1.5 治疗方法:**各组均根据患者病情及并发症给予相应治疗,连用 14 d。

**1.5.1 A 组:**用普通肝素钠(天津生物化学制药厂)加生理盐水,以  $18 U \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$  用输液泵 24 h 持续静脉泵入。治疗前检测凝血功能,以后每 8 h 测定 1 次

活化部分凝血活酶时间 (APTT)。具体调整方案: APTT $<45 s$  时,普通肝素钠增加 200 U/h(8 ml/h); APTT $>45 s$  而 $<1.5$  倍入院时 APTT( $APTT_{\lambda}$ ),则增加 100 U/h(4 ml/h); APTT 为 1.5~2.0 倍  $APTT_{\lambda}$ ,则维持目前的速度; APTT 为 2.0~2.5 倍  $APTT_{\lambda}$ ,则减少 100 U/h(4 ml/h); APTT 为 2.5~3.0 倍  $APTT_{\lambda}$ ,则减少 200 U/h(8 ml/h); APTT $>3.0$  倍  $APTT_{\lambda}$ ,则用鱼精蛋白 50 mg 缓慢静脉注射(静注)。停用肝素 2 h 后复查 APTT,并以此为标准重新调节肝素用量。7 d 后改用拜阿司匹林 100 mg 口服,每日 1 次。

**1.5.2 B 组:**用普通肝素钠 12 500 U 加生理盐水 500 ml,以  $18 U \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$  静脉滴注(静滴),每日 1 次,连用 7 d 后改用拜阿司匹林 100 mg 口服,每日 1 次。每日监测 1 次 APTT。

**1.5.3 C 组:**给低分子肝素钙 5000 U(海南通用同盟药业有限公司)脐周皮下注射,12 h 1 次。7 d 后改用拜阿司匹林 100 mg 口服,每日 1 次。

**1.6 疗效评定:**神经功能缺损程度评分标准采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分。疗效标准:①基本治愈:NIHSS 评分减少 $>90\%$ ,病残程度 0 级;②显著进步:NIHSS 评分减少 46%~89%,病残程度 1~3 级;③进步:NIHSS 评分减少 18%~45%;④无效:NIHSS 评分减少 $<18\%$ 。总有效=基本治愈+显著进步+进步。

**1.7 观察指标:**于治疗前及治疗 14 d 后按统一标准进行神经功能缺损程度评分与评价临床疗效。不良终点事件包括颅内出血、皮下出血、牙龈出血、尿潜血及粪潜血等。随访 6 个月观察复发率和 Barthel 指数(BI)。

**1.8 统计学方法:**应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,否则以中位数(四分位数)[ $M(Q_L, Q_U)$ ]表示;计数资料以率表示。采用秩和检验、 $\chi^2$  检验、方差分析,检验标准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 各组疗效比较(表 2):**经秩和检验分析,A 组总有效率明显高于 B、C 组(均  $P<0.01$ );B、C 组间比

表 1 3 组急性进展性脑梗死患者基线情况比较

组别例数	性别		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	既往史[例(%)]							入院 NIHSS 评分 [ $M(Q_L, Q_U)$ , 分]	梗死类型[例(%)]	
	男	女		高血压	糖尿病	冠心病	高脂血症	吸烟	饮酒	卒中		前循环	后循环
A 组 119	78	41	62.45 $\pm$ 13.92	87(73.1)	29(24.4)	40(33.6)	19(16.0)	22(18.5)	18(15.1)	9(7.6)	7(4,12)	82(68.9)	37(31.1)
B 组 115	71	44	62.30 $\pm$ 10.73	77(67.0)	21(18.3)	39(33.9)	20(17.4)	26(22.6)	18(15.6)	8(7.0)	6(3,11)	71(61.7)	44(38.3)
C 组 117	72	45	61.78 $\pm$ 10.37	80(68.4)	26(22.2)	38(32.5)	22(18.8)	24(20.5)	18(15.4)	11(9.4)	5(3,11)	67(57.3)	50(42.7)

注:A 组:普通肝素钠持续微量静脉泵入,B 组:普通肝素钠静脉滴注,C 组:低分子肝素钙皮下注射;NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表

表 2 3 组急性进展性脑梗死患者临床疗效、复发率、BI 及出血并发症比较

组别	例数	临床疗效[例(%)]					总有效	出血发生率[% (例)]	复发率 [% (例)]	BI ( $\bar{x} \pm s$ )
		基本治愈	显著进步	进步	无变化	恶化或死亡				
A 组	119	68(57.14)	40(33.61)	6( 5.04)	1( 0.84)	4(3.36)	114(95.80)	5.88(7)	1.68( 2)	89.27 ± 8.56
B 组	115	42(36.52)	39(33.91)	17(14.78)	14(12.17)	3(2.61)	98(85.22) <sup>a</sup>	3.48(4)	8.70(10) <sup>b</sup>	72.57 ± 9.77 <sup>a</sup>
C 组	117	49(41.88)	35(29.91)	16(13.68)	13(11.11)	4(3.42)	100(85.47) <sup>a</sup>	4.27(5)	8.33( 9) <sup>b</sup>	71.66 ± 9.37 <sup>a</sup>

注:BI:Barthel 指数,A 组:普通肝素钠微量持续静脉泵入,B 组:普通肝素钠静脉滴注,C 组:低分子肝素钙皮下注射;与 A 组比较,

<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$

较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。说明 A 组疗效优于 B、C 组,而 B、C 组疗效相当。

2.2 各组出血事件比较(表 2~3):经  $\chi^2$  检验, A、B、C 3 组间出血发生率差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。提示 3 组出血风险无差异。

表 3 3 组急性进展性脑梗死患者不良终点事件比较

组别	例数	不良终点事件(例)				
		颅内出血	皮下出血	牙龈出血	尿潜血	粪潜血
A 组	119	1	3	0	1	2
B 组	115	1	1	1	0	1
C 组	117	0	2	1	2	0

注:A 组:普通肝素钠微量持续静脉泵入,B 组:普通肝素钠静脉滴注,C 组:低分子肝素钙皮下注射

2.3 各组复发率和 BI 比较(表 2):随访 6 个月,经  $\chi^2$  检验,A 组复发率明显低于 B、C 组(均  $P < 0.05$ ),而 B、C 组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。经方差分析,各组间 BI 比较, $F = 145.807, P = 0.000$ ,认为各组总体 BI 评分不同;经 LSD 检验,A 组 BI 明显高于 B、C 组(均  $P < 0.01$ ),而 B、C 组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。说明 A 组复发率和日常生活质量优于 B、C 组,而 B、C 两组复发率和日常生活质量相当。

### 3 讨论

缺血性卒中早期的病理生理变化涉及多个方面,包括缺血半暗带形成、侧支循环建立、自由基“瀑布”反应、兴奋性氨基酸毒性等。进展性脑梗死除血容量不足外,上述改变可使血栓延长和梗死面积扩大,所以在血栓进展期迅速阻止血栓形成是最有效的治疗方案,超早期静脉或动脉溶栓就是根据这一理论建立的<sup>[7]</sup>。而对于 6~72 h 失去溶栓机会的进展性缺血性脑梗死患者,临床缺少直接有效的治疗方案,大多以控制并发症为主。而抗血小板和降纤药物均是控制血栓形成的某一个环节,并不能快速、有效地控制血栓进展,所以目前缺血性脑梗死患者进展率达到 30%以上<sup>[8]</sup>。尤其对于存在颈部动脉斑块反复脱落而导致前循环反复出现短暂性

脑缺血发作的患者,进展为脑梗死的机会非常高<sup>[9]</sup>。

肝素类药物抗凝活性取决于分子质量,普通肝素较低分子肝素具有强大的抗凝血和抑制血栓形成的作用。对于进展性脑梗死,普通肝素作用环节包括:①发挥多靶点抗凝血效力,在 72 h 内控制了动脉血栓的延长,阻断了血栓进展,减小了梗死面积;②有效控制了 72 h 内脑卒中复发;③24 h 内应用普通肝素还可能挽救缺血半暗带;④抑制脑栓塞栓子脱落部位动脉内膜再发血栓,阻止血栓生成的始动环节。肝素半衰期最长只有 4~5 h,起效时间与给药方式有关,静注即刻即可发挥最大抗凝效应,提示肝素抗凝的效果与应用肝素时间及血药浓度有关。但大剂量、波动的血药浓度会导致出血风险增加。根据我们多年临床经验发现,肝素抗凝导致不良出血风险与单次应用肝素剂量有关<sup>[5]</sup>。本研究表明,给予微量持续静脉泵入普通肝素,稳定的血药浓度不但可以有效改善神经功能,又可减少出血事件的发生率,较皮下注射低分子肝素和常规静滴普通肝素治疗更能显著提高患者治愈率,降低复发率,且改善患者的远期生活质量。说明普通肝素微量持续抗凝治疗只要方法规范、得当,疗效是确切的;但每日 1 次静滴普通肝素的疗效相对减低。

肝素的使用应严格遵守以下原则:①24 h 内达到肝素化,否则会因抗凝强度不够、血栓不断延伸而使肝素用量增加,延长达肝素化的时间,影响抗凝效果,且易引发出血并发症<sup>[10]</sup>;采用微量持续静脉泵入给药的方法较间断静滴给药能快速达到肝素化,且作用恒定。②定时监测 APTT 以调整肝素的滴速,是判定肝素抗凝时能否尽快达肝素化和不良事件发生的关键<sup>[11]</sup>。③肝素半衰期与一次给药剂量相关,维持肝药用 5~7 d 即可在体内发挥强大的抗凝作用,减缓血栓形成。本研究中采用普通肝素小剂量、缓慢持续给药方式,使其在体内的半衰期更短,这就要求达肝素化后必须维持一段时间直至血管内皮修复、血栓完全溶解、失调的血管神经调节系统恢复正常时才可停药,然后改用其他方式后

续治疗。这种效果是普通肝素每日 1 次静滴给药或低分子肝素间断皮下注射所不能达到的。只要重视上述关键环节,普通肝素微量持续静脉泵入治疗脑梗死是安全而有效的。

药物溶栓治疗脑梗死后出现严重的出血并发症是限制溶栓治疗的主要原因<sup>[12]</sup>。许多回顾性和前瞻性研究推测心源性卒中致梗死后出血的发病率达到 6%~30%,而这一比例在经头颅 MRI 检测后可能高达 50%~60%<sup>[13]</sup>。李斗和雷燕妮<sup>[14]</sup>的研究发现,有 18.3% 的患者采用静脉溶栓后会出现自发性脑出血,7.3% 为出血性梗死;溶栓前较低的神经功能缺损评分、CT 早期缺血改变和心房颤动是溶栓后脑出血的危险因素。肝素抗凝后颅内自发性出血是阻碍肝素应用的最大障碍,有可能增加肝素抗凝后的出血率。Chamorro<sup>[15]</sup>观察了 725 例脑梗死患者使用全量普通肝素治疗的临床结局发现:使用肝素过程中监测 APTT 水平变化并使之延长 1.5~2.5 倍,仅有 1.6% 的患者发生出血,出院时结局良好率能达到 69%。说明肝素抗凝治疗脑梗死的出血并发症发生率较其他溶栓药物低。本研究中 A、B 两组出血发生率分别为 5.88% 和 3.48%,高于 Chamorro 的结果,经对症处理后均很快消失,不影响整体疗效。应用肝素微量持续静脉泵入与肝素钠静滴及低分子肝素皮下注射相比,出血率无统计学上的差异,说明没有增加出血风险。分析其原因可能为:①单位时间内肝素以微量持续泵入的方式进入循环系统,避免了一次大剂量应用肝素所致的出血风险;②严格监测 APTT,及时调整肝素输液速度,避免了凝血功能异常波动;③24 h 内达到肝素化,在保证抗凝强度的前提下尽量减少肝素总用量。

参考文献

[1] Bath PM, Lindstrom E, Boysen G, et al. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet*, 2001, 358: 702-710.

[2] Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, et al. Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the TOPAS trial. *Stroke*, 2001, 32: 22-29.

[3] European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25: 457-507.

[4] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010. *中华神经科杂志*, 2010, 43: 146-153.

[5] 王志勇,王利春,陈超,等.普通肝素治疗急性脑梗死肝素化的影响因素. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18: 225-227.

[6] 中华神经科学会,中华神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点. *中华神经科杂志*, 1996, 29: 379-380.

[7] 李建生,刘敬霞.关于急性脑梗死溶栓治疗研究中的几个关键问题. *中国危重病急救医学*, 2007, 19: 插 1.

[8] Garde E, Lassen NA. Apoplexy with rapidly deteriorating symptoms—"stroke in progression", hemodynamic and clinical aspects. *Ugeskr Laeger*, 1995, 157: 4234-4239.

[9] 杜秋明,王存选.缺血性脑血管疾病与颈动脉斑块形成危险因素的关系. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17: 364-366.

[10] International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*, 1997, 349: 1569-1581.

[11] Zabel KM, Granger CB, Becker RC, et al. Use of bedside activated partial thromboplastin time monitor to adjust heparin dosing after thrombolysis for acute myocardial infarction: results of GUSTO-I: global utilization of streptokinase and TPA for occluded coronary arteries. *Am Heart J*, 1998, 136: 868-876.

[12] 贾翔,黄燕,孙景波.急性脑梗死溶栓后出血转化机制的研究进展. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17: 382-384.

[13] Tong DC, Adami A, Moseley ME, et al. Relationship between apparent diffusion coefficient and subsequent hemorrhagic transformation following acute ischemic stroke. *Stroke*, 2000, 31: 2378-2384.

[14] 李斗,雷燕妮.急性脑梗死静脉溶栓后脑出血的危险因素分析. *中国危重病急救医学*, 2003, 15: 631-633.

[15] Chamorro A. Heparin in acute ischemic stroke: the case for a new clinical trial. *Cerebrovasc Dis*, 1999, 9 Suppl 3: 16-23.

(收稿日期:2011-08-11)

(本文编辑:李银平)

• 广告目次 •

①深圳迈瑞: Bene View T8 病人监护仪 ..... (封二)

②天津生化制药: 琥珀氢可 ..... (插页)

③珠海健帆: 血液灌流器 ..... (插页)

④烟台万利: 便携式智能心脏复苏机 ..... (插页)

⑤德尔格: 重症监护室内我们在您左右 ..... (插页)

⑥恩华药业: 力月西 ..... (插页)

⑦广东天普药业: 天普洛安 ..... (插页)

⑧南京臣功: 特苏尼®托拉塞米注射液 ..... (插页)

⑨天津红日药业: 血必净注射液 ..... (插页)

⑩罗氏诊断产品(上海)有限公司:  
血气分析仪 ..... (插页)

⑪第一制药: 克倍宁 ..... (封三)

⑫江苏新晨: 艾贝宁®盐酸右美托咪定注射液 ..... (封四)