**“阿加曲班联合乌司他丁对急性缺血性脑卒中患者的临床研究 ”项目成果拟申报2023年陕西省科学技术奖公示材料**

**一、项目名称**

阿加曲班联合乌司他丁对急性缺血性脑卒中患者的临床研究

**二、提名者**

延安市人民政府

**三、提名意见**

经认真严格地阅读该项目的提名书及全部附件材料，确认该项目符合陕西省科学技术奖励规定的提名条件，全部材料真实有效，完成人、完成单位排序无异议，提名书相关栏目均符合填写要求。

急性缺血性脑卒中是脑部突然血供中断所导致的脑组织坏死疾病，属于神经系统临床常见疾病，具有高发病率、高复发率、高致残率和高病死率，经济负担重的特点。虽然超早期静脉溶栓及动脉取栓是最直接有效的治疗手段，但是受时间等各种因素的限制，能够接受静脉溶栓及动脉取栓的病人只有很少一部分，大多数病人多实施个体化治疗方案，以抗血小板、降脂稳斑、抗自由基、改善循环等常规药物为主，但预后不佳，无法及时有效地改善脑组织坏死后所造成的神经功能缺损，而且其中还有一部分病人病情会进行性恶化、发展，严重时致重残甚至致死。故使得缺血性脑卒中的治疗一直备受关注。阿加曲班不同于传统的抗血小板聚集药物，它是一种新型的直接凝血酶抑制剂，凝血酶是病理情况下主要的血小板激动剂，其活性同神经功能损伤呈线性关系，阿加曲班既能抑制游离的凝血酶，又能抑制与血凝块结合的凝血酶，有效抑制凝血酶诱导的血小板黏附、聚集和释放及血管收缩并下调各种导致炎症和血栓的细胞因子，从而防止血栓再形成，保护缺血半暗带，改善神经损害症状。阿加曲班2005年在我国获准用于发病48小时内缺血性卒中的治疗，给发病6小时以上无法溶栓的脑梗死患者治疗上增加了更多的选择，它具有起效快，作用时间短，出血倾向小，无免疫源性等优点，可明显改善脑梗死的预后，在大动脉狭窄及后循环梗死患者中效果更为显著，无严重不良反应发生，既提高疗效又未增加出血风险。急性缺血性脑卒中患者脑缺血后由于氧、能量供应不足导致缺血区神经组织受损产生炎性细胞因子增多这些局部增高的炎性细胞因子可诱导粘附分子表达及炎细胞在缺血区的浸润、聚集产生缺血区的炎症反应。加重微循环紊乱同时引起血管内皮的损伤。缺血区聚集的中性粒细胞尚能释放蛋白溶解酶自由基及细胞因子加重能量衰竭等而产生细胞损伤，这也是脑缺血后缺血区无再流现象的主要原因。乌司他丁是从人尿中提取精制的糖蛋白分子量为67 000。由143个氨基酸组成的能显著抑制多种蛋白质、糖、脂水解酶活性的糖蛋白，同时还能稳定溶酶体膜，抑制溶酶体酶和炎症介质释放，从而减轻缺血脑组织再灌注后炎症反应和脑组织损伤。在于联合用药，可防止血栓再形成，调节体内的炎性反应，降低Lp‐PLA2、ADAMTS‐1水平，改善预后，在临床上中起到1+1＞2的效果，可广泛使用，相信可给急性缺血性脑卒中患者带来更好的福音，减轻家庭负担、社会负担。

自课题获批之日起选取 2016 年 6 月至 2018年1月在本院就诊的急性缺血性脑卒中病人90例，按随机数字表法分为观察组和对照组，每组各45例，对照组给予阿加曲班治疗，观察组在对照组的基础上联合乌司他丁治疗。治疗 7 d 后，观察并比较 2 组病人的疗效、炎性因子以及Lp‐PLA2、ADAMTS‐1水平，并观察不良反应发生情况。研究发现，治疗前，2组病人的NIHSS评分、 日常生活活动能力（ADL）评分，IL‐6、IL‐8、TNF‐α、hs‐CRP、人基质金属蛋白酶‐9（MMP‐9）、Lp‐PLA2、ADAMTS‐1 水平差异均无统计学意义（P > 0. 05）。治疗后，2组病人的 NIHSS评分均显著下降，且观察组下降更显著；ADL 评分均显著升高，且观察组升高更显著，差异均有统计学意义（P < 0. 05或P < 0. 01）。治疗后，2组病人的IL‐6、 IL‐8、hs‐CRP、TNF‐α和MMP‐9、Lp‐PLA2、ADAMTS‐1水平均显著下降，且观察组下降更加显著，差异均有统计学意义（P < 0. 05或 P < 0. 01）。2组病人均未发生严重的不良反应。总之，阿加曲班联合乌司他丁治疗急性缺血性脑卒中病人的疗效较好，可调节体内的炎性反应，降低Lp‐PLA2、ADAMTS‐1水平，改善预后，在临床上中起到1+1＞2的效果，可广泛使用，相信可给急性缺血性脑卒中患者带来更好的福音，减轻家庭负担、社会负担。

本项目的开展，通过阿加曲班及乌司他丁联合用药对急性缺血性脑卒中的治疗，比常规治疗更能降低脑梗死的致残率、致死率、为急性缺血性脑卒中治疗提供良好的循证医学，提高临床疗效，降低医疗成本，减少医疗费用，改善患者的生活质量，减轻家庭、社会负担，推动神经病学学术发展。具有很好的应用前景，将会取得非常好的社会和经济效应。该项目共发表论文3篇，产生了一定的学术影响。

从上述项目的主要科学发现、科学价值和国内外同行的关注及引用情况，对照陕西省科学技术奖励条件，拟提名该项目陕西省科学技术进步奖三等奖。

**四、项目简介**

（一）：本研究所属科学技术领域

临床医学

（二）：主要创新成果

采用了阿加曲班可防止血栓再形成，保护缺血半暗带，改善神经损害症状的优点，结合乌司他丁能显著抑制多种蛋白质、糖、脂水解酶活性的糖蛋白，同时还能稳定溶酶体膜，抑制溶酶体酶和炎症介质释放，从而减轻缺血脑组织再灌注后炎症反应和脑组织损伤的优点。比常规治疗更能降低脑梗死的致残率、致死率、为急性缺血性脑卒中治疗提供良好的循证医学，提高临床疗效，降低医疗成本，减少医疗费用，改善患者的生活质量，减轻家庭、社会负担，推动神经病学学术发展。

**五、客观评价**

阿加曲班一种新型的直接凝血酶抑制剂，防止血栓再形成，保护缺血半暗带，改善神经损害症状已经有了很好的临床疗效并在临床得到广泛推广。乌司他丁能显著抑制多种蛋白质、糖、脂水解酶活性的糖蛋白，同时还能稳定溶酶体膜，抑制溶酶体酶和炎症介质释放，从而减轻缺血脑组织再灌注后炎症反应和脑组织损伤。乌司他丁已广泛用于急性胰腺炎的抑制炎症反应的临床治疗措施。但是阿加曲班联合乌司他丁治疗急性缺血性脑卒中目前临床报道较为少见。本研究的创新点在于联合用药，可防止血栓再形成，调节体内的炎性反应，降低Lp‐PLA2、ADAMTS‐1水平，改善预后，在临床上中起到1+1＞2的效果，可广泛使用，相信可给急性缺血性脑卒中患者带来更好的福音，减轻家庭负担、社会负担。

**六、代表性论文目录**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 论文名称 | 发表刊物 | 发表时间 | 影响因子 | 作者 |
| 1 | 《阿加曲班联合乌司他丁对急性缺血性脑卒中病人血清Lp-PLA2和ADAMTS-1水平的影响》 | 实用老年医学 | 2020.05 | 中国科技核心期刊 | 李晨曦、白如玉 |
| 2 | 《丹参多酚酸治疗急性脑梗死的临床研究》 | 现代药物与临床 | 2016.09 | 中国科技核心期刊 | 李晨曦、贺亚龙 |
| 3 | 《急性脑梗死患者脑白质疏松程度与静脉溶栓治疗后日常生活能力恢复的关系 》 | 血栓与止血学 | 2017.11 | 中国科技核心期刊 | 李晨曦、范百亚 |

**七、主要完成人情况**

1.姓 名：李晨曦 排 名：1

行政职务：无 技术职称：副主任医师

工作单位：延安市人民医院

完成单位：延安市人民医院

对本项目技术创造性贡献：项目总负责人。负责项目总体构思、相关背景文献知识的查阅及学习；负责项目的总体设计，包括研究对象的选择、标准的设定、观察指标的设定、结果的归纳及判读；负责技术向临床的推动转化，包括项目推进过程中与各相关部门的协作关系；是论文的主要完成人。

2.姓 名：贺亚龙 排 名：2

行政职务：副主任 技术职称：主任医师

工作单位：延安市人民医院

完成单位：延安市人民医院

对本项目技术创造性贡献：本项目的完成中，在课题设计、数据处理、论文撰写等方面做了重要贡献。

3.姓 名：白如玉 排 名：3

行政职务：无 技术职称：主治医师

工作单位：延安市人民医院

完成单位：延安市人民医院

对本项目技术创造性贡献：在病例收集方面、项目申报、结题验收工作做了主要贡献；是论文的合作作者。

4.姓 名：范百亚 排 名：4

行政职务：科主任 技术职称：主任医师

工作单位：延安市人民医院

完成单位：延安市人民医院

对本项目技术创造性贡献：在指导项目实施过程中的学术问题、项目管理、学术研讨等工作；负责项目推进过程中各部门关系的协调；指导项目配套经费的分配；是论文的合作作者。

**八、主要完成单位情况**

完成单位：延安市人民医院

法定代表人：李晖 所在地：陕西 延安

单位性质：医疗机构

通讯地址：陕西省延安市宝塔区七里铺大街16号

联系人：张晓燕 联系电话：13772270000

对本项目技术创造性贡献：项目的主要依托单位，为项目的开展提供实验设备、人员、资料查询、实验场地等支持。

**九、完成人合作关系说明**

项目完成人之间都有着长期的、良好的合作关系，李晨曦、贺亚龙、白如玉及范百亚同属延安市人民医院神经内科人员，他们一直致力于急性缺血性脑卒中临床治疗的相关研究，顺利合作完成本项目课题研究，发表代表性论文。