

中图分类号: R969.4; R971<sup>+</sup>.43 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)03-0105-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.03.025



# 艾司唑仑联合阿加曲班治疗急性脑梗死抑郁伴失眠临床观察\*

王小琴, 宋爱霞<sup>△</sup>, 常 青, 孙 炎, 王欢欢

(河北北方学院附属第一医院, 河北 张家口 075000)

**摘要:**目的 探讨艾司唑仑联合阿加曲班治疗急性脑梗死抑郁伴失眠的临床疗效。方法 回顾性选取医院2020年8月至2022年8月收治的急性脑梗死患者50例,按治疗方法的不同分为联合组(28例)和单一组(22例)。两组患者均予阿加曲班,联合组患者加用艾司唑仑,两组患者均连续治疗4周。结果 联合组治疗总有效率为92.86%,显著高于单一组的68.18%( $P < 0.05$ );治疗后,两组患者的汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分均显著降低( $P < 0.05$ ),血清5-羟色胺(5-HT)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平均显著升高( $P < 0.05$ ),且联合组均显著优于单一组( $P < 0.05$ );联合组和单一组不良反应发生率相当(3.57%比22.73%, $P > 0.05$ )。结论 艾司唑仑联合阿加曲班治疗急性脑梗死抑郁伴失眠的临床疗效良好,能改善患者的抑郁情绪,提高睡眠质量与血清5-HT和BDNF水平,且安全性良好。

**关键词:**艾司唑仑;阿加曲班;急性脑梗死;抑郁;失眠;临床疗效

## Clinical Observation of Estazolam Combined with Argatroban in the Treatment of Acute Cerebral Infarction Complicated with Depression and Insomnia

WANG Xiaolin, SONG Aixia, CHANG Qing, SUN Yan, WANG Huanhuan

(The First Hospital Affiliated to Hebei North College, Zhangjiakou, Hebei, China 075000)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of estazolam combined with argatroban in the treatment of acute cerebral infarction complicated with depression and insomnia. **Methods** Fifty patients with acute cerebral infarction admitted to the hospital from August 2020 to August 2022 were retrospectively selected and divided into the combined group (28 cases) and the single group (22 cases) according to different treatment methods. The patients in the two groups were treated with argatroban, on this basis, the patients in the combined group received additional treatment with estazolam. Both groups were continuously treated for four weeks. **Results** The total effective rate in the combined group was 92.86%, which was significantly higher than 68.18% in the single group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the Hamilton Depression Scale (HAMD) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) scores in the two groups significantly decreased ( $P < 0.05$ ), while the levels of serum 5-hydroxytryptamine (5-HT) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the two groups significantly increased ( $P < 0.05$ ), and those in the combined group were significantly better than those in the single group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions was comparable between the combined group and the single group (3.57% vs. 22.73%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Estazolam combined with argatroban in the treatment of acute cerebral infarction complicated with depression and insomnia has good clinical efficacy and safety, which can improve patients' depressive mood, sleep quality, and serum 5-HT and BDNF levels.

**Key words:** estazolam; argatroban; acute cerebral infarction; depression; insomnia; clinical efficacy

急性缺血性脑卒中尤其是由颅内大动脉和颅内动脉阻塞引起的大面积脑梗死,给患者及其家庭带来了巨大痛苦<sup>[1]</sup>。脑梗死抑郁症患者常伴抑郁、伤心、自杀等精神症状及焦虑相关睡眠问题,尤以失眠最突出,主要表现为日间嗜睡、夜间易醒。研究表明,艾司唑仑治疗脑卒中后的睡眠障碍效果显著<sup>[2]</sup>;阿加曲班是一种新型抗凝药物,能有效抑制凝血功能,是目前临床用于治疗急性脑卒中的重要药物<sup>[3]</sup>。因此,本研究中探讨了艾司唑仑联合阿加曲班治疗急性脑梗死抑郁伴失眠的临床疗效。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合临床急性脑梗死的诊断标准<sup>[4]</sup>;符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》<sup>[5]</sup>中抑郁的诊断标准,以及《中国失眠障碍诊断和治疗指南》中失眠症的诊断标准<sup>[6]</sup>;数字减影血管造影(DSA)或CT血管成像(CTA)可见颅内大血管闭塞;发病时间短于6h。本研究方案经我院医学伦理委员会批准(伦理编号:K2020235),患者或其家属签署知情同意书。

排除标准:合并恶性肿瘤、凝血功能障碍、肝肾功能

\*基金项目:河北省卫生健康委员会科研项目医学科学研究课题计划[202105189];河北省张家口市重点研发计划项目[2021025D]。

第一作者:王小琴,女,硕士,主治医师,研究方向为脑血管、神经重症疾病的诊治,(电子信箱)wangxiaolin0418@163.com。

<sup>△</sup>通信作者:宋爱霞,女,硕士,副主任医师,研究方向为脑血管疾病的诊治,(电子信箱)yfysax@163.com。

异常、严重器官功能障碍、恶性肿瘤；精神疾病或认知功能障碍；颅内出血史，明显出血倾向；对阿加曲班注射液、艾司唑仑过敏；中途转院或失访。

病例选择与分组：回顾性选取我院2020年8月至2022年8月收治的急性脑梗死患者50例，按治疗方法的不同分为联合组(28例)和单一组(22例)。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )，具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

指标	单一组(n=22)	联合组(n=28)	$\chi^2/t$ 值	P值
性别(男/女,例)	14/8	16/12	0.216	0.642
年龄( $\bar{X} \pm s$ ,岁)	47.9 ± 10.2	45.8 ± 11.0	0.692	0.493
体质量指数( $\bar{X} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	26.4 ± 6.5	27.8 ± 4.9	0.869	0.389
病程( $\bar{X} \pm s$ , d)	10.12 ± 2.41	10.14 ± 2.35	0.030	0.977
每日睡眠时间(<2h/2~3h/4~5h,例)	3/11/8	5/14/9	0.014	0.217

## 1.2 方法

两组患者均予抗血小板聚集、血管扩张、改善脑代谢、脑保护和康复治疗。单一组患者予阿加曲班注射液(Mitsubishi Tanabe Pharma Factory Ltd., Onoda Plant, 国药准字J20170024, 规格为每支2 mL: 10 mg), 静脉滴注, 第1天、第2天的剂量为60 mg/d(24 h内输注), 第3天剂量减至20 mg/d(早、晚2次给药)。联合组患者在单一组治疗基础上加用艾司唑仑片(济川药业集团有限公司, 国药准字H32021079, 规格为每片1 mg), 睡前口服, 每日1次, 每次1 mg。两组患者均连续治疗4周。

## 1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标: 1) 抑郁症状。采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)<sup>[7]</sup>评估, 分值越高表明抑郁状态越严重。2) 睡眠障碍。采用匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)<sup>[8]</sup>评估, 满分为21分, 分值越高表明睡眠障碍越严重。3) 血清5-羟色胺(5-HT)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平。分别采集患者空腹静脉血各5 mL, 离心(转速为3 000 r/min) 10 min, 取上清液, 采用高效液相色谱法检测5-HT水平, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测BDNF水平。4) 安全性。记录两组患者治疗期间的消化道出血、泌尿系统出血、便秘、呕吐等不良反应发生情况。

疗效判定<sup>[4]</sup>: 神经功能恢复 ≥ 90%, 伤残程度 < I级, 能自主活动, 失眠症状基本消失, 为显效; 神经功能恢复至51%~89%, 伤残程度II-III级, 大部分可进行自主活动, 失眠症状改善, 为有效; 神经功能恢复 ≤ 50%, 伤残程度 > III级, 不能自主活动, 失眠症状无好转, 为无效。总有效 = 显效 + 有效。

## 1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 行t检验; 计数资料以率(%)表示, 行 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表5。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
单一组(n=22)	9(40.91)	6(27.27)	7(31.82)	15(68.18)
联合组(n=28)	16(57.14)	10(35.71)	2(7.14)	26(92.86)
$\chi^2$ 值				5.082
P值				0.024

表3 两组患者HAMD和PSQI评分比较( $\bar{X} \pm s$ , 分)

组别	HAMD评分		PSQI评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单一组(n=22)	35.57 ± 4.28	20.20 ± 5.35*	13.75 ± 4.50	8.25 ± 2.70*
联合组(n=28)	35.22 ± 4.40	13.78 ± 6.58*	13.65 ± 4.48	5.45 ± 1.75*
t值	0.283	3.807	0.078	4.214
P值	0.779	<0.001	0.938	<0.001

注: 与本组治疗前比较, \* $P < 0.05$ 。表4同。

Note: Compared with those before treatment, \* $P < 0.05$  (for Tab. 3 - 4).

表4 两组患者血清5-HT和BDNF水平比较( $\bar{X} \pm s$ )

组别	5-HT(ng/mL)		BDNF(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单一组(n=22)	76.65 ± 8.80	111.30 ± 10.35*	23.10 ± 4.13	34.20 ± 7.48*
联合组(n=28)	76.07 ± 7.70	135.72 ± 11.12*	23.14 ± 5.11	42.60 ± 7.48*
t值	0.231	7.944	0.030	3.942
P值	0.818	<0.001	0.976	<0.001

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	消化道出血	泌尿系统出血	便秘	呕吐	合计
单一组(n=22)	1(4.55)	0(0)	2(9.09)	2(9.09)	5(22.73)
联合组(n=28)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.57)	1(3.57)
$\chi^2$ 值					2.067
P值					0.150

## 3 讨论

脑梗死为常见心脑血管疾病, 其死亡率和致残率都很高<sup>[9]</sup>, 临床表现为失眠、焦虑、抑郁等。失眠可引起机体功能下降、精神状态进一步恶化及情感障碍, 表现

为睡眠质量、入睡质量、睡眠时间、睡眠效率紊乱,其发病机制可能与脑损伤引起的睡眠觉醒系统功能障碍相关<sup>[10-12]</sup>。焦虑和抑郁为常见精神疾病,通常会出现反应迟钝、意识丧失、认知障碍、睡眠障碍等,严重时还会出现食欲减退和自杀行为。有研究表明,脑梗死后失眠患者可能与多种神经递质如5-HT、 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)和多巴胺(DA)的表达失调,以及神经激素分泌异常和社会心理因素有关<sup>[13]</sup>,但具体机制尚不明确。阿加曲班能可逆性地与凝血酶的催化位点结合,并直接抑制凝血酶,对凝血酶有高度选择性,但不抑制其他丝氨酸蛋白酶,如Xa因子、胰蛋白酶、奎宁释放酶和血纤维蛋白溶酶<sup>[14-15]</sup>;且阿加曲班的抗凝活性强,不需要辅助因子,治疗窗口期宽,不会引起血小板减少等不良反应<sup>[16]</sup>。艾司唑仑能抑制中枢神经系统,起到镇静、抗焦虑、抗抑郁等作用,通过对中枢边缘系统苯二氮革受体的影响,可减少非快速动眼睡眠期,抑制网状结构的激活,起到镇静作用。但长时间持续使用艾司唑仑患者可能会产生依赖性和撤药症状,引起口干、疲劳等不良反应,一般症状均较轻,可自行消除<sup>[2]</sup>。

本研究结果显示,联合组的总有效率显著高于单一组( $P < 0.05$ ),表明艾司唑仑联合阿加曲班治疗急性脑梗死抑郁伴失眠的临床疗效良好。联合组治疗后的HAMD和PSQI评分均显著低于单一组( $P < 0.05$ ),表明艾司唑仑联合阿加曲班可改善患者的神经功能,通过对神经的直接作用,阻断神经元,控制下丘脑的兴奋性中枢,减轻焦虑、抑郁情绪,促进神经功能恢复,从而提高睡眠质量<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,联合组患者治疗后的血清5-HT和BDNF水平均显著高于单一组( $P < 0.05$ ),表明艾司唑仑联合阿加曲班能减弱下丘脑膜突触后膜上5-HT受体的敏感性,促进5-HT和BDNF的合成或释放,提高其血药浓度,影响抗抑郁反应,改善抑郁状态。5-HT是一种抑制性神经递质,对人类的焦虑和抑郁有重要作用,可调控脑功能(情感、记忆、能量及人生观),与失眠关系密切。因此,艾司唑仑联合阿加曲班不仅能上调脑色氨酸含量,还能上调5-HT浓度,从而促进脑内5-HT生成,改善睡眠质量。BDNF在周围神经和中枢神经系统中有着广泛的作用谱,在维持神经元生长、存活、分化和生理功能方面发挥着关键作用。脑梗死后,缺血区BDNF表达显著上调,对缺血区神经元起到保护作用,延缓神经元坏死,缩小梗死范围,改善神经功能<sup>[18-20]</sup>。另外,两组不良反应发生率相当,表明艾司唑仑联合阿加曲班的安全性良好。

综上所述,艾司唑仑联合阿加曲班治疗急性脑梗死抑郁伴失眠的临床疗效良好,能改善患者的抑郁情

绪,提高睡眠质量与血清5-HT和BDNF水平,且安全性良好。

#### 参考文献

- [1] 冯玉华. 急性缺血性脑卒中损伤机制及其治疗研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2024, 45(2): 140-143.
- [2] 吴仕福, 韦启志. 黄连温胆汤加味联合艾司唑仑片对脑梗死合并失眠患者神经功能及睡眠质量的影响评价78例分析[J]. 北方药学, 2021, 18(9): 73-74.
- [3] 王英霞, 周世玲, 程飞, 等. 奥扎格雷钠联合阿加曲班治疗急性脑梗死的临床效果[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(5): 192-196.
- [4] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 中国脑梗死中西医结合诊治指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 136-144.
- [5] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2012: 1.
- [6] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(24): 1844-1856.
- [7] 薛超, 李娟, 方茜, 等. 急性脑梗死患者认知功能与抑郁情绪、疲劳程度及睡眠质量的关系[J]. 贵州中医药大学学报, 2023, 45(4): 39-44.
- [8] 沈亚平, 郑慧, 沈娟莉, 等. 音乐疗法联合艾司唑仑在脑卒中患者睡眠障碍中的临床应用[J]. 按摩与康复医学, 2018, 24(13): 42-44.
- [9] KONG E, PARK D, CHANG MC. Prediction of Motor Outcome Based on Brain Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography in Corona Radiata Infarct [J]. The International Journal of Neuroscience, 2024, 134(12): 1470-1476.
- [10] WANG XY, CHEN J, LIU YE, et al. The Effect of Acceptance and Commitment Therapy on Psychological Nursing of Acute Cerebral Infarction with Insomnia, Anxiety, and Depression [J]. Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2022, 2022: 8538656.
- [11] YANG XH, ZHANG BL, CHENG Y, et al. Association of the Coexistence of Somniphathy and Diabetes with the Risks of Cardiovascular Disease Events, Stroke, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Journal of the American Heart Association, 2022, 11(14): e024783.
- [12] KOJIC B, DOSTOVIC Z, VIDOVIC M, et al. Sleep Disorders in Acute Stroke [J]. Mater Sociomed, 2022, 34(1): 14-24.
- [13] 戴萍, 周志明. 脑卒中后睡眠障碍及治疗[J]. 医学综述, 2007, 13(17): 1315-1317.
- [14] 狄美琪, 胡玲玲, 桂树华, 等. 阿加曲班治疗对急性脑梗死患者神经功能的影响及机制研究[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(3): 213-216.
- [15] 张俊红. 通心络胶囊联合阿加曲班治疗轻中度急性脑梗死的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(3): 465-468.
- [16] 解建国, 刘峰. 阿加曲班联合阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死的疗效及脑血管储备功能的影响[J]. 河北医学,