

阿加曲班联合阿司匹林序贯治疗对进展性脑卒中的疗效观察

杨信举, 赵涌琪*

重庆市巴南区第二人民医院 神经内科, 重庆 400054

摘要: **目的** 观察阿加曲班注射液联合阿司匹林肠溶片序贯治疗对进展性脑卒中的疗效。**方法** 选取2019年1月1日—2021年4月1日重庆市巴南区第二人民医院神经内科收治的91例进展性脑卒中患者为研究对象, 进行回顾性研究。根据治疗方法将患者分为对照组($n=54$)和观察组($n=37$)。两组患者均予以改善循环、稳定斑块等常规治疗; 对照组给予阿司匹林肠溶片100 mg/次, 1次/d; 观察组予以阿加曲班注射液60 mg/次, 1次/d, 24 h持续静脉泵入, 第3~7天改为10 mg/次, 2次/d, 静脉滴注, 7 d后予以阿司匹林肠溶片100 mg/次, 1次/d, 两组均治疗14 d。观察两组患者的临床疗效, 比较两组患者治疗及出院后3个月美国国立卫生研究院脑卒中(NIHSS)量表评分及改良Rankin量表(mRS)评分, 并观察出血、神经功能恶化、过敏等不良事件发生情况。**结果** 两组治疗14 d后, 观察组总有效率为81.08%, 显著高于对照组的57.41%($P<0.05$)。治疗14 d后, 观察组NIHSS评分较对照组显著降低($P<0.05$); 出院3个月后观察组NIHSS评分也显著低于对照组($P<0.05$), 且mRS评分较对照组显著降低($P<0.05$)。观察组和对照组的总药物不良反应发生率分别为8.1%和9.2%, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 阿加曲班注射液联合阿司匹林肠溶片序贯治疗能减轻进展性脑卒中患者的神经功能缺损, 并能有效改善3个月后的日常独立生活能力, 且不增加出血等不良事件的发生率。

关键词: 阿加曲班; 阿司匹林肠溶片; 急性缺血性脑卒中; 进展性脑卒中

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)10-2130-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.10.013

Effect of sequential treatment of argatroban combined with aspirin on progressive stroke

YANG Xinju, ZHAO Yongqi

Department of Neurology, The Second People's Hospital of Banan District, Chongqing 400054, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of sequential treatment of Argatroban Injection combined with aspirin on progressive stroke. **Methods** a retrospective study was conducted on 91 patients with progressive stroke treated in the Department of Neurology of the Second People's Hospital of Banan District, Chongqing from January 1, 2019 to April 1, 2021. According to the treatment methods, the patients were divided into control group ($n=54$) and experimental group ($n=37$). Patients in both groups were given routine treatment such as improving circulation and stabilizing plaque. Patients in the control group was given Aspirin Enteric Coated Tablets 100 mg/time, once a day. Patients in the experimental group were given Argatroban Injection 60 mg/time, once a day, continuously pumped intravenously for 24 h, changed to 10 mg/time, twice a day, intravenously on the 3rd — 7th day, and Aspirin Enteric Coated Tablets 100 mg/time, once a day after seven days. Patients in both groups were treated for 14 days. The clinical efficacy of the two groups was observed. The scores of NIHSS and mRS were compared between the two groups after treatment and three months after discharge, and the incidence of adverse events such as bleeding, deterioration of neurological function and allergy were observed. **Results** After 14 days of treatment, the total effective rate in the observation group was 81.08%, which was significantly higher than 57.41% in the control group ($P<0.05$). After 14 days of treatment, the NIHSS score in the experimental group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). Three months after discharge, the NIHSS score of the experimental group was also significantly lower than that of the control group ($P<0.05$), and the mRS score was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). The total incidence of adverse drug reactions in the experimental group and the control group were 8.1% and 9.2% respectively, with no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** The sequential treatment of

收稿日期: 2021-06-28

第一作者: 杨信举(1990—), 女, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为急性脑血管病、睡眠障碍。E-mail: yang414007709@163.com

*通信作者: 赵涌琪(1979—), 女, 本科, 副主任医师, 主要研究方向为急性脑血管疾病、变性疾病。E-mail: 541850257@qq.com

Argatroban Injection combined with Aspirin Enteric Coated Tablets can reduce the neurological deficit of patients with progressive stroke, effectively improve the ability of independent daily living after three months, and does not increase the incidence of adverse events such as bleeding.

Key words: argatroban; Aspirin Enteric Coated Tablets; acute ischemic stroke; progressive stroke

急性卒中后早期神经功能恶化目前尚无标准的名称与定义,现有的文献中常将此过程称为进展性卒中,欧洲急性卒中合作研究(ECASS)I组在试验中将进展性卒中定义:在急性脑卒中24 h后出现意识水平、运动功能评分下降 ≥ 2 分,或语言功能评分下降 > 3 分^[1]。Tei等^[2]将进展性卒中定义:在前循环梗死、后循环梗死或腔隙性脑梗死的患者中加拿大神经功能量表评分或Rankin评分下降 ≥ 1 分。最近的一项研究使用的进展性卒中的标准:入院5 d内出现美国国立卫生研究院卒中(NIHSS)量表评分增加 ≥ 2 分^[3]。Choi等^[4]在研究中使用的进展性卒中标准为运动功能NIHSS评分增加 ≥ 1 分,或总NIHSS评分 ≥ 2 分。依据不同的定义,统计出的进展性卒中发病率不同,但可以明确的是进展性卒中的发生与不良预后密切相关,增加了缺血性卒中患者的致残率、死亡率。因此,早期识别及积极有效地干预进展性卒中对挽救患者生命、降低致残率、改善患者预后至关重要。针对进展性卒中可选择溶栓、血管内治疗、抗血小板聚集、抗凝等治疗。由于时间窗及经济条件等原因,使静脉溶栓、血管内取栓等治疗率低,因此大部分进展性卒中患者仍是以抗血小板治疗为主。阿加曲班作为一种凝血酶抑制剂,可以同时抑制凝血酶所诱导的纤维蛋白生成和血小板活化聚集^[5],同时其具有相对分子质量小、半衰期短、安全性高等优点。因此,本研究观察阿加曲班联合阿司匹林治疗进展性卒中的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月1日—2021年4月1日重庆市巴南区第二人民医院神经内科收治急性进展性脑卒中患者为研究对象,进行回顾性研究。本试验共纳入91例患者,其中男性50例,女性41例,平均年龄67岁,初发脑卒中时间均在48 h内,入院时NIHSS评分在1~11分,卒中进展后NIHSS评分在3~16分。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合急性缺血性脑卒中诊断标准的入院患者^[6]急性缺血性脑卒中具体诊断标准:

①急性起病;②神经功能缺损(一侧面部或肢体无力、或麻木、语言障碍等),少数为全面神经功能缺损;③影像学出现责任病灶或体征/体征持续24 h以上;④排除非血管性病因;⑤脑CT/MRI排除脑出血],并且在7 d内出现神经功能恶化表现,NIHSS评分增加 ≥ 2 分。(2)有MRI等影像学证据;(3)所有患者及其家属均签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1)合并脑出血、脑肿瘤、脑外伤患者;(2)严重肝肾功能及凝血功能障碍患者;(3)心源性卒中患者;(4)药物过敏患者;(5)已服用达比加群、华法林等抗凝药物者。

1.3 治疗方法

两组患者均予以改善循环、稳定斑块等常规治疗。对照组给予阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20130078,规格:100 mg/片,批号:BJ57850、BJ51223、BJ57850),100 mg/次,1次/d。观察组先给予阿加曲班注射液(天津药物研究院药业有限责任公司,国药准字H20050918,20 mL:10 mg,批号:1910121、2003015、2103047),60 mg/次,1次/d,24 h持续静脉泵入,第3~7天改为10 mg/次,2次/d,静脉滴注,7 d后予以阿司匹林肠溶片100 mg/次,1次/d。两组均治疗14 d。

1.4 疗效评价标准^[7]

依据神经功能缺损评分进行疗效评价。基本痊愈:NIHSS评分减少91%~100%;显著进步:NIHSS评分减少46%~90%;进步:NIHSS评分减少18%~45%;无效:NIHSS评分减少17%以下;恶化:评分增加18%以上或死亡。

总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)例数/总例数

1.5 观察指标

分别于治疗前、治疗后14 d、出院后3个月进行NIHSS评分^[8-9]判断患者神经功能受损程度;出院后3个月用改良Rankin量表(mRS)评分^[10]评价两组患者的日常独立生活能力及预后。并观察有无出血、神经功能恶化、过敏等不良事件发生情况。

1.6 统计学处理

数据采用SPSS 17.0统计软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,不满足方差齐性时选择 U 检验,组内治疗前后对比

采用配对样本 t 检验, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 基线资料

根据治疗方法将患者分为对照组 54 例和观察组 37 例, 两组患者基线资料(性别、年龄、血压、血糖、血脂、NIHSS 评分)比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床疗效比较

两组治疗 14 d 后, 观察组总有效率为 81.08%, 显著高于对照组的 57.41% ($P < 0.05$)。见表 2。对照组出现 2 例由于病情恶化后死亡的患者。

2.3 两组 NIHSS 评分和 mRS 评分比较

治疗 14 d 后, 两组 NIHSS 评分均显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组 NIHSS 评分显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。出院 3 个月后, 观察组 NIHSS 评分明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且 mRS 评分较对照组低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应情况比较

观察组发生牙龈出血 1 例、消化道出血 1 例、脑出血 1 例, 总不良反应发生率为 8.1%; 对照组发生消化道出血 2 例、脑卒中后出血 1 例, 恶心、呕吐 2 例, 总不良反应发生率为 9.2%。两组比较差异无统计学意义。

表 1 两组患者的一般资料

Table 1 General information of patients of two groups

指标	观察组($n=37$)	对照组($n=54$)
性别		
男性/例	24	26
女性/例	13	28
年龄/岁	65.30±11.49	69.00±11.69
高血压/例	14	19
糖尿病/例	27	36
高脂血症/例	31	48
NIHSS 评分	8.36±2.72	7.92±3.76

3 讨论

进展性缺血性卒中可严重危及患者生命及影响临床预后。目前关于进展性缺血性卒中国内尚无明确的诊断标准。半数以上的患者发生进展性卒中的病因未能明确阐述, 其发生有多种因素导致, 如糖尿病、房颤、大血管闭塞、电解质紊乱、低血压等。未溶栓患者较溶栓后患者进展性卒中发生率高, 其中未溶栓的患者发生率为 16.3%~

表 2 两组疗效比较

Table 2 Comparison of therapeutic effect between two groups

组别	n /例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无效/例	恶化/例	总有效率/%
对照	54	0	17	14	15	8	57.41
观察	37	2	13	15	5	2	81.08*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 NIHSS 评分及 mRS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of NIHSS scores and mRS scores between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n /例	NIHSS 评分		出院 3 个月 mRS 评分
		治疗后	出院 3 个月	
对照	54	5.43±3.58	3.72±2.99	1.98±1.55
观察	37	3.94±2.35*	2.36±1.93*	1.33±1.01*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

17.6%^[11], 在溶栓患者中发生率为 13.8%^[12]。但进展性卒中的发生率也因地域不同而不同, 如 1 项研究发现澳大利亚进展性卒中发生率为 19%^[13]。在巴塞罗那登记的卒中人群中进展性卒中发生率高达 37%^[13]。瑞士和日本的进展性卒中发生率分别为 29%^[14]或 25%^[2]。1 项 Meta 分析显示 24 h 内发生进展性卒中的患者死亡率为 24 h 以后发生进展性卒中患者的 4 倍^[12]。由于定义不统一, 评分量表和评价时间不一致, 病例数相对较少, 故其发病率及影响因素报道差异较大。

发生进展性缺血性卒中后首先推荐溶栓及血管内治疗, 但由于患者对病情认识不足、经济条件有限等、错过溶栓时间窗等因素导致溶栓及血管内治疗率低。阿加曲班是一种凝血酶抑制剂, 能可逆地与凝血酶活性位点结合, 抑制凝血酶催化或诱导反应, 发挥其抗凝作用, 具有相对分子质量小、半衰期短、安全性高等优点, 还可增加病变区域血流量, 减少微血栓的形成^[15]。1 项随机、双盲、安慰剂对照试验显示急性缺血性卒中发病 12 h 内使用阿加曲班抗凝治疗, 症状性颅内出血无显著增加^[16]。Barreto 等^[17]通过多中心、随机试验研究发现, 静脉溶栓后 1 h 内直接给予阿加曲班抗凝(抗凝期间不予以抗栓治疗), 不增加脑出血风险。同时有研究显示增加急性脑室周围缺血性卒中的静脉引流, 从而改善脑水肿及预后^[18]。

本研究分别用阿司匹林肠溶片和阿加曲班注射液联合阿司匹林序贯对进展性脑卒中患者进行治疗,结果显示阿加曲班联合阿司匹林能减轻进展性脑卒中患者的神经功能缺损,并能有效改善3个月后的日常独立生活能力。同时,与对照组相比,观察组未增加出血等不良事件的发生率。阿加曲班注射液联合阿司匹林序贯治疗对进展性脑卒中具有良好的疗效及安全性。但本研究为单中心、小样本研究,后期可进行多中心、大样本试验进一步研究其疗效及安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dávalos A, Toni D, Iweins F, et al. Neurological deterioration in acute ischemic stroke: potential predictors and associated factors in the European cooperative acute stroke study (ECASS) I [J]. *Stroke*, 1999, 30(12): 2631-2636.
- [2] Tei H, Uchiyama S, Ohara K, et al. Deteriorating ischemic stroke in 4 clinical categories classified by the Oxfordshire Community Stroke Project [J]. *Stroke*, 2000, 31(9): 2049-2054.
- [3] Kwan J, Hand P. Early neurological deterioration in acute stroke: clinical characteristics and impact on outcome [J]. *QJM*, 2006, 99(9): 625-633.
- [4] Choi K H, Park M S, Kim J T, et al. Lipic acid use and functional outcomes after thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and diabetes [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163484.
- [5] Imiya M, Matsuo T. Inhibition of collagen-induced platelet aggregation by argatroban in patients with acute cerebral infarction [J]. *Thromb Res*, 1997, 88(2): 245-250.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(9): 666-682.
- [7] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995) [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 381-383.
The fourth national academic conference on cerebrovascular diseases. Scoring standard of clinical neurological deficit in stroke patients (1995) [J]. *Chin J Neurol*, 1996, 29(6): 381-383.
- [8] Josephson S A, Hills N K, Johnston S C. NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 22(5/6): 389-395.
- [9] Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group [J]. *Stroke*, 1994, 25(11): 2220-2226.
- [10] Quinn T J, Dawson J, Walters M R, et al. Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review [J]. *Stroke*, 2009, 40(10): 3393-3395.
- [11] Grotta J C, Welch K M A, Fagan S C, et al. Clinical deterioration following improvement in the NINDS rt-PA stroke trial [J]. *Stroke*, 2001, 32(3): 661-668.
- [12] Seners P, Turc G, Oppenheim C, et al. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(1): 87-94.
- [13] Martí -Vilalta J L, Arboix A. The Barcelona stroke registry [J]. *Eur Neurol*, 1999, 41(3): 135-142.
- [14] Yamamoto H, Bogousslavsky J, van Melle G. Different predictors of neurological worsening in different causes of stroke [J]. *Arch Neurol*, 1998, 55(4): 481.
- [15] 张国锋, 徐耀铭, 周文静, 等. 阿加曲班和尤瑞克林治疗进展性脑梗死的比较研究 [J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(2): 229-233.
Zhang G F, Xu Y M, Zhou W J, et al. Comparative study on agatroban and urinary kallidinogenase in treatment of progressive cerebral infarction [J]. *Drugs Clin*, 2020, 35(2): 229-233.
- [16] LaMonte M P, Nash M L, Wang D Z, et al. Argatroban anticoagulation in patients with acute ischemic stroke (ARGIS-1): a randomized, placebo-controlled safety study [J]. *Stroke*, 2004, 35(7): 1677-1682.
- [17] Barreto A D, Ford G A, Shen L, et al. Randomized, multicenter trial of ARTSS-2 (argatroban with recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke) [J]. *Stroke*, 2017, 48(6): 1608-1616.
- [18] Liu S F, Liu P P, Wang P, et al. Argatroban increased the basal vein drainage and improved outcomes in acute paraventricular ischemic stroke patients [J]. *Med Sci Monit*, 2020, doi: 10.12659/msm.924593.

[责任编辑 刘东博]