

阿加曲班治疗脑梗死的研究进展

孙秀娟

天津市民政局老年病医院, 天津 300111

摘要: 传统抗凝剂由于安全性等原因, 在脑梗死的治疗中受到较多限制。阿加曲班作为新型抗凝剂的典型代表之一, 具有单靶点、半衰期短、量效稳定等特点, 从而全面提高了临床抗凝的安全性。阿加曲班在脑梗死治疗方面积累了大量的研究和证据, 但尚缺乏系统的梳理。按照 TOAST 分型、OCSP 分型以及不同的治疗时机, 对阿加曲班治疗脑梗死的研究进行分类介绍, 以期为脑梗死的抗凝治疗和阿加曲班的临床应用提供更多依据和建议。

关键词: 阿加曲班; 脑梗死; 抗凝治疗; 新型抗凝剂; 研究进展

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)09-1801-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.045

Progress research on argatroban in treatment of cerebral infarction

SUN Xiu-juan

Geriatric Hospital of Tianjin Municipal Civil Affairs Bureau, Tianjin 300111, China

Abstract: Traditional anticoagulants are limited in treatment of cerebral infarction due to safety reasons. As one of the typical representatives of the new anticoagulant, argatroban has the characteristics of single target, short half-life, and stable quantity, thus improving the safety of clinical anticoagulation comprehensively. Argatroban has accumulated a great deal of research and evidence in the treatment of cerebral infarction, but it lacks systematic combing. According to the TOAST classification, OCSP classification, and different treatment timing, the study on argatroban in treatment of cerebral infarction is discussed in this paper, in order to provide more evidence and suggestion for the anticoagulant therapy of cerebral infarction and the clinical application of argatroban.

Key words: argatroban; cerebral infarction; anticoagulation therapy; new anticoagulant; research progress

急性脑梗死患者改善脑血循环的特异性治疗主要有溶栓、抗血小板和抗凝等^[1]。研究显示, 抗凝治疗在合并房颤的短暂性脑缺血发作和卒中患者的二级预防方面优于抗血小板治疗^[2], 因此卒中治疗的相关指南对抗凝的推荐多在上述领域^[3-4]。脑梗死的急性期是否可以使用抗凝治疗, 一直存在争议。这种争议主要是由于以往的抗凝治疗虽然能降低脑卒中的复发率、肺栓塞和深静脉血栓形成, 但被症状性出血所抵消^[5]。因此, 脑梗死急性期抗凝治疗的关键在于提高抗凝的安全性。

传统抗凝剂(肝素、华法林)的抗凝靶点较多, 因而伴有较高的出血风险。随着单靶点的新型抗凝剂的出现, 抗凝治疗的安全性有了明显的改善^[6-7], 为脑卒中抗凝治疗的发展迈出了重要的一步。

在新型抗凝剂中, 阿加曲班是直接凝血酶抑制

剂的典型代表之一, 也是国内目前唯一具有脑卒中急性期治疗适应症的注射类抗凝剂^[8-9]。阿加曲班自 2005 年在我国上市以来, 在急性脑梗死的治疗方面积累了大量的研究和证据, 但尚缺乏系统的梳理。

目前急性脑梗死分型方法很多, 较常用的是以病因和临床表现进行分型的办法。TOAST 分型是 1993 年由美国 Adams 等^[10]在类肝素药物 Org10172 治疗急性缺血性卒中多中心临床试验时制定, 此后陆续有德国、瑞典、韩国等国采用 TOAST 分型标准进行临床研究^[11-12], 目前该分型已成为按病因进行缺血性卒中分型的代表。Bamford 等^[13]提出的 OCSP 临床分型在 CT、MRI 等影像学检查尚不能发现病灶时, 就可根据临床表现简单快速地区分出有明确特征的 4 个亚型, 这在临床研究和治疗, 尤其是时间窗内选择溶栓治疗适应症方面很有实际意

收稿日期: 2017-09-05

作者简介: 孙秀娟, 工作于天津市民政局老年病医院。

义, 因此得到广泛应用。

本文将依据 TOAST 分型、OCSP 分型以及不同的治疗时机, 对阿加曲班在不同亚型、不同发病阶段的脑梗死患者的疗效进行分类介绍, 希望能够为脑梗死的抗凝治疗以及阿加曲班的临床应用提供更多理论依据和建议。

1 基于 TOAST 分型阿加曲班治疗脑梗死的疗效

对脑梗死患者进行发病机制的分型有助于判断预后、指导治疗和选择二级预防措施。当前国际广泛使用的 TOAST 病因分型, 将脑梗死分为大动脉粥样硬化型 (LAA)、心源性栓塞型 (CE)、小动脉闭塞型 (SAO)、其他明确病因型以及不明原因型等 5 种^[10]。目前关于阿加曲班的研究主要集中在前两种亚型。

1.1 对大动脉粥样硬化型脑梗死的疗效

在一项关于阿加曲班治疗进展性卒中的研究中^[14], 共纳入 300 例发病在 6~48 h, NIHSS 评分 4~21 分, 且均为局灶性神经功能缺损症状逐渐进展或呈阶梯式加重的患者。分为对照组 (氯吡格雷, $n=150$) 和治疗组 (阿加曲班联合氯吡格雷, $n=150$)。经磁共振血管造影或脑血管造影检查, 治疗组 50 例和对照组 46 例存在大动脉中重度狭窄。对这部分患者比较发现, 与单用氯吡格雷相比, 联合给予阿加曲班治疗使患者的 NIHSS 评分在第 3 天即表现出明显降低, 30 d 时 Barthel 指数显著升高, 90 d 时 mRS 评分明显降低, 两组比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。研究认为, 这可能是因为阿加曲班的相对分子质量较小, 使其能够穿越纤维蛋白网状结构, 灭活血栓内结合态凝血酶的活性, 从而对局部血栓起到抗凝、间接溶栓, 减少脑动脉血栓的二次形成, 促进了血管再通^[15]。

1.2 对心源性脑梗死的疗效

在一项关于阿加曲班治疗心源性脑梗死的回顾性研究中, Hosomi 等^[16]对 2001 年 3 月—2004 年 3 月日本卒中学会 JSSRS 项目登记的急性脑梗死患者进行鉴别, 最终筛选出 2 529 例适宜的心源性脑栓塞患者进行分析。根据 NIHSS 评分将患者分为轻度 (0~10)、中度 (11~22) 和重度 (23~42)。结果显示, 与未抗凝组相比, 在中度脑卒中患者亚组中, 阿加曲班组获得良好结果 ($mRS\leq 2$ 分) 的患者比例显著增加 ($P<0.001$), 在中、重度患者中, 死亡率明显下降 ($P<0.01$ 、 0.05)。本研究表明, 阿加曲班能促进脑卒中症状的改善, 并且未增加出血风

险, 可能是心源性卒中的有效治疗方法。

1.3 对动脉粥样硬化型脑梗死和心源性卒中患者的疗效

既然阿加曲班对于动脉粥样硬化型脑梗死以及心源性脑栓塞患者均表现出优于对照的结果, 那么对哪种亚型的脑梗死患者疗效更为显著呢?

在韩国进行的一项阿加曲班治疗急性脑梗死的研究中^[17], 共纳入 80 例发病在 48 h 内, 且超过 6 h 溶栓时间窗的患者。以 NIHSS 评分下降 ≥ 4 分或评分为 0~1 分作为好转的标准。研究发现, 阿加曲班治疗使动脉粥样硬化型和心源性脑梗死患者的好转率在出院时分别为 82% (50/61)、79% (15/19), 在 3 个月后好转率分别为 89% (54/61)、89% (17/19), 均没有明显的差异。研究表明阿加曲班对于发病超过 6 h 的急性脑梗死患者的疗效, 不受卒中亚型 (动脉粥样硬化型和心源性脑梗死) 的影响。但此项研究病例数量有限, 结论尚需大样本研究做进一步验证。

2 基于 OCSP 分型阿加曲班治疗脑梗死的疗效

由于 TOAST 分型侧重于脑梗死的病因, 很大程度上依赖影像学和其他辅助检查, 因此对急性脑梗死早期治疗的指导意义有限。OCSP 分型是以原发的脑血管病所引起的最大功能缺损时的临床表现为依据, 在临床研究和治疗中有较大实用价值。OCSP 分型分为完全前循环 (TACI)、部分前循环 (PACI)、后循环梗死 (POCI) 和腔隙性梗死^[18]。

2.1 对前、后循环梗死患者的疗效

在任丽等^[14]的研究中, 纳入发病在 6~48 h, NIHSS 评分 4~21 分的进展性脑梗死患者进行研究。在治疗组内将患者分为前循环梗死组 ($n=89$) 和后循环梗死组 ($n=61$), 均采用阿加曲班联合氯吡格雷进行治疗。结果显示与前循环梗死组相比, 该疗法使后循环梗死患者第 3 天时 NIHSS 评分、30 d 时 Barthel 指数, 以及 90 d 时 mRS 评分均有更明显的改善 ($P<0.05$)。这可能与后循环梗死患者缺血耐受时间较长有关。这种抗凝联合抗血小板疗法使得后循环梗死患者改善更为明显。

2.2 在前、后循环梗死患者中与抗血小板治疗的疗效

在刘梦婵等^[19]的研究中, 选取了发病在 48 h 内, 但不符合溶栓条件或错过溶栓时间窗的急性缺血性脑梗死患者 67 例, 将阿加曲班与双抗治疗进行了初步的随机、开放研究。对照组 ($n=36$) 给予阿司匹林联合氯吡格雷的双抗治疗, 治疗组 ($n=31$) 给予阿加曲班治疗。治疗 1 周时, 前循环梗死患者

的总有效率,两组比较差异无统计学意义,但后循环梗死患者的总有效率,阿加曲班组显著优于双抗治疗组($P<0.05$)。

付建忠等^[20]在其研究中,共纳入 92 例急性后循环梗死患者,随机分为 3 组:单抗治疗组(阿司匹林 100 mg/d, $n=29$),双抗治疗组(阿司匹林 100 mg/d+氯吡格雷 75 mg/d, $n=32$),阿加曲班组($n=31$,按说明书治疗 7 d)。研究发现,治疗 1 周后,阿加曲班组 NIHSS 评分明显低于单抗组和双抗组,30 d 时 Barthel 指数显著高于单抗组和双抗组。研究表明,与单用阿司匹林,和阿司匹林联合氯吡格雷相比,阿加曲班联合阿司匹林治疗急性后循环梗死的效果更为显著,且安全性较好。

尽管现有研究的病例数量有限,但阿加曲班对于后循环梗死患者的疗效却已初步显现。这可能是由于,一方面,阿加曲班通过直接作用于凝血酶催化位点,改善局部高凝状态,加强微栓子的清除力度,减少侧支循环闭塞;另一方面,后循环梗死半暗带脑组织对缺血耐受性较强,出血风险小,因而使得抗凝治疗比抗血小板治疗的效果更好。

3 阿加曲班治疗脑梗死的应用时机

以上基于 TOAST 分型和 OCSP 分型对阿加曲班的疗效进行了讨论,至少有研究提示 OCSP 分型对阿加曲班的疗效可能有一定影响。在急性脑梗死的治疗中,发病时间也是影响治疗效果的一个重要因素。下面按照阿加曲班不同的应用时机进行讨论。

3.1 用于发病 48 h 以内和以外的疗效

在日本进行的一项由 52 个中心参与的,随机、双盲、安慰剂对照试验中^[21],共纳入 119 例急性脑梗死患者(发病 5 d 内),分为治疗组(阿加曲班, $n=60$)和安慰剂对照组(山梨醇, $n=59$),两组均给予甘油作为基础治疗。结果发现,28 d 时,48 h 内使用阿加曲班的患者总体改善率明显优于对照组($P<0.01$),发病超过 48 h 使用阿加曲班的患者总体改善率有升高趋势,但不如 48 h 内使用的患者差异显著。

3.2 用于发病 24~48 h 的疗效

日本学者 Ishibashi 等^[22]对 4 例发病超过 24 h 的脑梗死患者,尝试采用大剂量的阿加曲班进行治疗,给药方法如下,初始于 15 min 内静脉给予 30 mg 阿加曲班,接下来分别于 60 min 内静脉给药 90 mg,60 min 内给药 60 mg。通过磁 MRA 评估血管再通情况。结果发现 4 例患者闭塞血管的再通率达

100%。研究人员认为,这可能是由于凝血酶被完全抑制之后,内皮细胞释放出组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)来重新建立平衡,进而引起自溶。此外,在不受凝血酶影响的情况下,内皮细胞可以重新形成紧密的连接,合成并释放出血管保护物质,使得血管的张力和弹性得以恢复。因此,在自溶和血管再通之后,即使血压增加,出血的风险性也较小。具体的分子机制有待于进一步研究。

3.3 用于发病 24 h 以内的疗效

在一项关于阿加曲班治疗急性脑梗死治疗时机的研究中^[23],共纳入 80 例发病 24 h 以内的患者,经阿加曲班治疗后,7 d 时 NIHSS 评分与治疗前相比有了明显下降($P<0.05$)。根据发病时间分为 A 组(发病 6~12 h, $n=28$)和 B 组(发病 13~24 h, $n=52$)做进一步讨论,发现两组治疗前后 HINSS 评分的差值相比无明显差异。研究表明对发病 6~24 h 的急性脑梗死患者,不同的时间应用对阿加曲班的临床疗效无明显影响。

3.4 用于发病 4.5 h 以内的疗效

阿加曲班对发病超过溶栓时间窗的急性脑梗死患者是有效的,那么对于符合溶栓指征的患者,阿加曲班能否有助于提高溶栓后的再通效果呢?国外已有学者开展了积极的尝试和探讨。

ARTSS-1 研究是美国开展的一项关于阿加曲班与 rt-PA 联合治疗脑梗死患者的安全性预备试验^[24]。该研究共纳入 65 例发病在 4.5 h 内的急性脑梗死患者,平均 NIHSS 评分 13 分,平均年龄 63 岁,其中包括了大脑中动脉梗死 59 例,颈内动脉末端梗死 5 例,椎动脉梗死 1 例。在开始给予 rt-PA 的 1 h 内,静脉给予阿加曲班首剂量 100 $\mu\text{g/kg}$ 静推 3~5 min,之后以 1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续静滴 48 h,活化部分凝血活酶时间(aPTT)平均维持在基础值的 1.75 倍,rt-PA 与阿加曲班重叠用药时间平均为 17 min。结果显示,在 rt-PA 应用 2 h 后,总再通率达 55%,完全再通率为 30%,基于以往的报道,这种再通效果可能优于以往单用 rt-PA 治疗。治疗期间出现 3 例症状性颅内出血,这与以往单用 rt-PA 的出血发生率类似。研究认为,对于因近端颅内动脉闭塞而导致中度神经功能缺损的患者,阿加曲班和静脉给予 rt-PA 联合应用,可能是安全的,并且可能比单独使用 rt-PA 能更好地提高患者的完全再通率。

基于 ARTSS-1 研究的初步结论,该研究团队进一步开展了 ARTSS-2 研究,该研究是一项多中心、

随机、盲法终点评价的探索性 IIb 期临床试验^[25]。共纳入来自美国和英国 16 个中心的 90 例急性脑梗死患者,随机分为单用 rt-PA 对照组(29 例),rt-PA 联合阿加曲班高剂量组(31 例),rt-PA 联合阿加曲班低剂量组(30 例)。对照组给予 rt-PA 0.9 mg/kg 的标准方案,高、低剂量的联合治疗组分别在此基础上,给予阿加曲班首剂量 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静推,之后以 3 或 1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续静滴 48 h, aPTT 平均维持在基础值的 2.25、1.75 倍。研究发现,3 组 90 d mRS 评分达 0~1 的患者比例分别为 32% (高剂量组)、30% (低剂量组)、21% (对照组),两个联合治疗组疗效优于单用 rt-PA 的可能性分别为 74%、67%。3 组症状性脑出血的发生率分别为 7% (高剂量组)、13% (低剂量组)、10% (对照组)。研究认为,在使用 rt-PA 治疗的患者中,联合阿加曲班没有增加症状性颅内出血的风险,并且提供了明确有效的证据。

通过本部分的探讨可见,在不同发病时间的脑梗死患者中,48 h 以内应用阿加曲班能够获得比 48 h 以外更明显的改善;对于发病在 24~48 h 的患者,采用大剂量的阿加曲班治疗可能使血管获得良好的再通;对于发病在 24 h 之内但超过溶栓时间窗的患者,12 h 以内和以外的治疗效果无明显差异;而对于发病在 4.5 h 之内的溶栓患者,在溶栓快结束时联合给予阿加曲班可能使患者获得比单用 rt-PA 更好的再通效果,且未增加症状性颅内出血的风险。

4 结语

综述了国内外关于阿加曲班治疗急性脑梗死的最新进展。从这些研究中发现阿加曲班的应用并不局限于对合并房颤的卒中患者进行二级预防,在脑梗死急性期也发挥了独特的治疗作用。这与阿加曲班安全性的提高有着密切的关系。基于 TOAST 分型的研究表明,阿加曲班对于大动脉粥样硬化型脑梗死以及心源性卒中均能使患者 NIHSS 评分和 mRS 评分得到明显改善,并且未增加出血风险。基于 OCSF 分型的研究提示,阿加曲班对于后循环梗死患者的疗效可能优于前循环梗死,并且优于抗血小板治疗。在不同发病时间的脑梗死患者中,48 h 以内应用阿加曲班使患者获益可能更为显著,并且对于发病在 4.5 h 内的溶栓患者,联合给予阿加曲班可能使溶栓再通率比单用 rt-PA 有所提高,且未增加症状性颅内出血的风险。

这些研究带给新的启示的同时,也注意到一些

现象暂没有得到很好解释,如高剂量阿加曲班用药安全性可能比低剂量更佳,阿加曲班对于后循环梗死患者的改善更为明显,此外,由于凝血与抗凝,纤维蛋白的生成与溶解,几个系统间是相互影响的,阿加曲班的疗效是否与其抑制凝血酶从而可能间接促进体内纤溶系统有关等,这些现象都值得在细胞和分子层面上进行更深入的分析 and 探讨。另外,目前的研究中,病例数量也有一定的局限,今后需要开展更多大规模多中心的随机对照研究,以进一步验证和发现其疗效特点,为脑梗死的抗凝治疗及阿加曲班更精准的应用提供更多指导和依据。

参考文献

- [1] 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 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [2] Hart R G, Pearce L A, Aguilar M I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146(12): 857-867.
- [3] 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. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 258-273.
- [4] Kernan W N, Ovbiagele B, Black H R, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2014, 45(7): 2160-2236.
- [5] Sandercock P A, Counsell C, Kamal A K. Anticoagulants for acute ischaemic stroke [J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008: CD000024.
- [6] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38): 2893-2962.
- [7] Jauch E C, Saver J L, Adams H P, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 870-947.
- [8] 肖桂芝, 胡雅萍, 邵文, 等. 阿加曲班的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(S): 12-23.
- [9] 张微微, 魏微, 尹维民. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(S): 1-5.
- [10] Adams H P Jr, Bendixen B H, Kappelle L J, et al.

- Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. trial of Org10172 in acute stroke treatment [J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35-41.
- [11] Kristensen B, Malm J, Carlberg B, *et al.* Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden [J]. *Stroke*, 1997, 28(9): 1702-1709.
- [12] Kolominsky-Rabas P L, Weber M, Gefeller O, *et al.* Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study [J]. *Stroke*, 2001, 32(12): 2735-2540.
- [13] Bamford J, Sandercock P, Dennis M, *et al.* Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction [J]. *Lancet*, 1991, 337(8756): 1521-1526.
- [14] 任 丽, 吴 伟, 赵 伟, 等. 阿加曲班治疗进展性脑梗死的有效性与安全性 [J]. 中华神经科杂志, 2013, 46(8): 551-554.
- [15] Fareed J, Jeske W P. Small-molecule direct antithrombins argatroban [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2004, 17(1): 127-138.
- [16] Hosomi N, Naya T, Kohno M, *et al.* Efficacy of anti-coagulant treatment with argatroban on cardioembolic stroke [J]. *J Neurol*, 2007, 254(5): 605-612.
- [17] Park J S, Park S S, Koh E J, *et al.* Treatment for patients with acute ischemic stroke presenting beyond six hours of ischemic symptom onset: effectiveness of intravenous direct thrombin inhibitor, argatroban [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2010, 47(4): 258-264.
- [18] Bamford J, Sandercock P, Dennis M, *et al.* Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction [J]. *Lancet*, 1991, 337(8756): 1521-1526.
- [19] 刘梦婵, 李凤鹏, 韩雅玲, 等. 阿加曲班对比阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性缺血性卒中的初步随机开放研究 [J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(6): 433-439.
- [20] 付建忠, 黄开梅, 王 锋, 等. 阿加曲班联合阿司匹林治疗急性后循环脑梗死的临床效果和安全性评估 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2016, 8(12): 89-93.
- [21] Kobayashi S, Tazaki Y. Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis [J]. *Semin Thromb Hemost*, 1997, 23(6): 531-534.
- [22] Ishibashi H, Koide M, Obara S, *et al.* High-dose argatroban therapy for stroke: novel treatment for delayed treatment and the recanalization mechanism [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(5): 656-660.
- [23] 赵智江, 张微微, 赵秀欣, 等. 阿加曲班治疗急性脑梗死疗效及应用时机的临床研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(2): 181-182.
- [24] Barreto A D, Alexandrov A V, Lyden P, *et al.* The argatroban and tissue-type plasminogen activator stroke study: final results of a pilot safety study [J]. *Stroke*, 2012, 43(3): 770-775.
- [25] 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.