

阿加曲班联合阿司匹林治疗后循环进展性脑梗死急性期疗效观察

李丹丹, 李鑫华, 赵红念*

大理大学第一附属医院 神经内科, 云南 大理 671000

摘要: **目的** 评价阿加曲班联合阿司匹林治疗后循环进展性脑梗死急性期的临床疗效。**方法** 选取2017年1月—2017年9月大理大学附属医院收治的后循环进展性脑梗死急性期患者80例,随机分为对照组(40例)和治疗组(40例)。对照组口服阿司匹林肠溶片,1片/次,每晚一次;治疗组在对照组的基础上静脉泵注阿加曲班注射液,60 mg加入生理盐水25 mL,持续48 h,治疗2 d后10 mg加入25 mL生理盐水中,2次/d。两组均治疗14 d。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)和BI评分。**结果** 治疗后,对照组和治疗组临床有效率分别为67.5%和87.5%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗7、14 d后,两组患者NIHSS评分明显降低,BI评分明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗7、14 d后,治疗组NIHSS评分和BI评分明显优于同期对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 阿加曲班联合阿司匹林治疗急性脑梗死后循环进展性卒中急性期疗效显著,可促进神经功能恢复,有利于改善日常活动能力。

关键词: 阿加曲班注射液;阿司匹林肠溶片;后循环进展性脑梗死急性期;NIHSS评分;BI评分

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)06-1338-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.010

Clinical observation of argatroban combined with aspirin in treatment of progressive infarcts in posterior circulation

LI Dan-dan, LI Xin-hua, ZHAO Hong-nian

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Dali University, Dali 671000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy of argatroban combined with aspirin in treatment of progressive infarcts in posterior circulation. **Methods** Patients (80 cases) with progressive infarcts in posterior circulation in the First Affiliated Hospital of Dali University from January 2017 to September 2017 were randomly divided into control (40 cases) and treatment (40 cases) groups. Patients in the control group were administered with Aspirin Enteric-coated Tablets, 1 tablet/time, once every night. Patients in the treatment group were intravenous pumping administered with Argatroban Injection on the basis of the control group, 60 mg added into normal saline 25 mL, maintained for 48 h, and 10 mg added into normal saline 25 mL after treatment for 2 d, twice daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, the NIHSS and BI scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 67.5% and 87.5% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 7 d and 14 d, the NIHSS scores in two groups were significantly decreased, but BI scores were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the NIHSS and BI scores in the treatment group after treatment for 7 d and 14 d were significantly better than those in the control group in the same period, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Argatroban combined with aspirin in treatment of progressive infarcts in posterior circulation has an accurate curative effect, which can promote the recovery of nerve function and improve the ability of daily activities.

Key words: Argatroban Injection; Aspirin Enteric-coated Tablets; progressive infarcts in posterior circulation; NIHSS scores; BI scores

急性脑梗死一直以来均位于神经科疾病发病率首位。而起病后经抗血小板聚集、抗凝等常规治疗后神经系统症状体征仍在进行性加重的脑梗死为后循环进展性脑梗死,是急性脑梗死发病后的一种临

收稿日期: 2018-01-15

作者简介: 李丹丹,女,研究方向为神经重症。E-mail: 630182390@qq.com

*通信作者 赵红念 E-mail: wdzhn68@163.com

床过程,后循环进展性脑梗死在急性脑梗死中占有一定比例^[1]。急性脑梗死具有发病率高、致残率高、致死率高的特点,而后循环进展性脑梗死导致患者神经功能缺损加重、日常生活能力明显降低,具有严重的不良后果,明显增加了患者远期致死率和致残率^[2]。后循环进展性脑梗死明显增加了患者的致残率和致死率。急性脑梗死一般于发病后6 h~1周内进展,而大多数后循环进展性脑梗死患者在起病后4~8 h发生^[1]。阻止脑梗死的进展能改善患者的致死率和致残率。目前对于后循环进展性脑梗死的发病机制不太明确,其中包括血栓扩展在内的多种机制共同参与了进展性脑梗死的病理生理过程。而目前对超过溶栓时间窗的患者只能进行脑卒中二级预防。二级预防药物中的阿司匹林是临床上使用最为常见的抗血小板聚集药物,主要通过抑制体内血小板环氧酶来阻断血栓素A₂合成以实现抗血小板聚集的目的,以此达到预防动脉粥样硬化斑块以及稳定动脉粥样硬化斑块的疗效^[3]。阿加曲班作为新型的抗凝药物是一种低分子的直接抑制凝血酶的制剂,与传统抗凝剂相比不仅具备抗凝效果好、起效迅速的优势,同时其安全性高^[4]。本文对阿加曲班联合阿司匹林治疗循环进展性脑梗死急性期的临床疗效和安全性进行考察。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取大理大学附属医院神经内科2017年1月—2017年9月收治的80例后循环进展性脑梗死急性期患者为研究对象,男48例,女32例;年龄32~79岁,平均年龄(52±9.5)岁,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分(12.43±3.22)分,Barthel指数(50.23±17.19)分。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)起病48 h以内(溶栓时间窗内存在溶栓禁忌症或超过溶栓时间窗),均有典型症状和体征,NIHSS评分≥4分;(2)发病后6 h~7 d出现神经功能恶化,NIHSS评分较发病时增加≥2分;(3)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》诊断标准^[5],经头颅MRI检查明确诊断后循环脑梗死,且临床表现与头颅MRI所示病灶统一;(4)神志清楚者本人签订知情同意书,意识障碍者由其法定代理人签订知情同意书。

排除标准:(1)血小板计数 $<100 \times 10^9/L$;(2)严重的高血压($>180/110 \text{ mmHg}$, $1 \text{ mmHg}=133$

Pa);(3)长期使用激素药物的患者;(4)近期有消化道出血、尿路出血等活动性出血病史;(5)有严重心肝肾及血液疾病;(6)凝血功能异常者;(7)有恶性肿瘤或颅内肿瘤者。

1.3 药物

阿加曲班注射液由天津药物研究院药业有限责任公司生产,规格20 mL:10 mg,产品批号1609006、1612025;阿司匹林肠溶片由拜耳医药保健有限公司生产,规格100 mg/片,产品批号BJ33525、BJ36082。

1.4 分组及给药方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,两组各40例,其中对照组男25例,女15例,年龄32~79岁,平均年龄(52±9.5)岁,NIHSS评分(13.15±3.22)分,Barthel指数(50.23±20.34)分。治疗组患者男23例,女17例,年龄32~79岁,平均年龄(52±9.5)岁,NIHSS评分(12.43±3.13)分,Barthel指数(51.21±17.19)分。两组一般资料比较差异无统计学意义,有可比性。

两组患者均给予常规控制血压、血糖、他汀类药物稳定斑块等基础治疗。对照组口服阿司匹林肠溶片,1片/次,每晚一次;治疗组在对照组的基础上静脉泵注阿加曲班注射液,60 mg加入生理盐水25 mL,持续48 h,治疗2 d后10 mg加入25 mL生理盐水中,2次/d。两组均治疗14 d。

1.5 疗效评判标准^[6]

基本痊愈:功能缺损评分减少91%~100%,病残程度为0级;显著进步:功能缺损评分减少46%~90%,病残程度为1~3级;进步:功能缺损评分减少18%~45%;无变化:功能缺损评分减少17%左右;恶化:功能缺损评分减少或增多18%以上;死亡:未达到上述标准。

总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数

1.6 观察指标

观察治疗后7、14 d时的NIHSS评分^[7]和Barthel指数评定量表(BI)^[8]。NIHSS评价患者肢体感觉、运动、言语功能、共济失调、忽视等神经功能缺损情况,以0~42分计,分数越高代表神经功能缺损越重。BI评价自己上下楼、自己穿衣、进食等日常生活能力,满分为100分,分数越低代表生活能力越差。

1.7 不良反应

观察治疗过程中的是否出现梗死区内出血和

(或)远隔器官出血等不良反应。

1.8 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较进行 t 检验, 率的比较进行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组基本痊愈 10 例, 显著进步 17 例, 进步 8 例, 总有效率为 67.5%; 治疗组基本痊愈 15 例, 显著进步 20 例, 进步 3 例, 总有效率为

87.5%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 NIHSS 和 BI 评分比较

治疗 7、14 d 后, 两组患者 NIHSS 评分明显降低, BI 评分明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗 7、14 d 后, 治疗组 NIHSS 评分明显低于同期对照组, BI 评分明显高于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	死亡/例	总有效率/%
对照	40	10	17	8	2	3	0	67.5
治疗	40	15	20	3	1	1	0	87.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS 和 BI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

Table 2 Comparison on NIHSS and BI scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	NIHSS 评分			BI 评分		
	治疗前	治疗 7 d	治疗 14 d	治疗前	治疗 7 d	治疗 14 d
对照	13.15 $\pm$ 3.22	11.40 $\pm$ 3.00*	10.10 $\pm$ 3.05*	50.23 $\pm$ 20.34	57.45 $\pm$ 13.22*	63.11 $\pm$ 15.57*
治疗	12.43 $\pm$ 3.13	8.84 $\pm$ 3.50* [▲]	7.56 $\pm$ 3.15* [▲]	51.21 $\pm$ 17.19	59.61 $\pm$ 18.19* [▲]	73.02 $\pm$ 15.34* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.01$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.01$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after the treatment in the same period

2.3 两组不良反应比较

治疗期间, 两组均未出现梗死区内及皮下、牙龈、泌尿系等远隔器官出血的不良反应。

3 讨论

进展性脑梗死是指缺血性脑梗死临床症状在发病 1 周内逐渐进展或呈阶梯式加重。进展性脑梗死的发病率为 26%~43%, 且致残率和致死率均较高, 是缺血性脑梗死中治疗较为困难的疾病类型^[9]。而目前大量临床研究证明, 后循环系统动脉闭塞主要累及丘脑、中脑、桥脑、延髓等部位神经核团, 极易累及呼吸、循环等生命中枢, 因此相对于前循环系统动脉闭塞具有更高的致残率及致死率^[10]。目前缺血性脑卒中急性期针对血栓的治疗原则主要为卒中单元、超早期溶栓或取栓等再灌注治疗以挽救缺血半暗带、抑制血栓进展、二级预防卒中复发、侧支循环开放、神经保护、早期康复等^[11]。

由于院前及院内延迟等原因导致急性脑梗死患者开展超早期溶栓成为难题, 目前急性脑梗死患者

溶栓率很低。而近期研究显示, 约 20% 患者于发病 3 h 之内到达急诊室, 12.6% 患者适合溶栓治疗, 只有 2.4% 的患者进行了溶栓治疗^[12]。此部分患者只能采取脑卒中二级预防。二级预防药物中的阿司匹林是临床上使用最为常见的抗血小板聚集药物, 主要通过抑制体内血小板环氧化酶来阻断血栓素 A₂ 合成以实现抗血小板聚集的目的, 以此达到预防动脉粥样硬化斑块以及稳定动脉粥样硬化斑块的目的^[3]。阿加曲班作为一种新型凝血酶抑制剂, 作用机制为通过与凝血酶催化位点可逆性结合, 达到直接抑制凝血酶的作用。它是一种选择性凝血酶抑制剂, 在直接作用于凝血酶的同时并不抑制其他丝氨酸蛋白酶如胰蛋白酶、Xa 因子、血纤维蛋白溶解酶和激肽释放酶等。阿加曲班的抗凝作用不需要辅助因子抗凝血酶 III, 经静脉给药, 在血浆中的半衰期为 39~51 min, 在治疗过程中通过检测活化部分凝血活酶时间, 当活化部分凝血活酶时间到达基线水平的 1.5~3 倍时, 发挥抗凝作用^[13], 由于阿加曲班不需

要通过辅助因子抗凝血酶III发挥作用,对相关的丝氨酸蛋白酶(胰蛋白酶、因子Xa、血浆酶和激肽释放酶)影响不大,并且与凝血酶活性位点结合可逆保证了其在发挥最大抗凝作用的同时具备安全性。作为新型抗凝剂阿加曲班与肝素类、维生素K拮抗剂等传统抗凝剂及新型口服抗凝药比较,其不依赖抗凝血酶III,因此起效快,同时阿加曲班除作用于血浆中游离的凝血酶外,具备越过纤维蛋白框架作用于凝血栓中的凝血酶的优势。阿加曲班不仅具有强效抗凝作用,治疗时间窗宽,无需辅助因子协助的优势,而且不会导致血小板减少等不良反应^[14]。

本实验对后循环进展性卒中急性期的治疗中,阿加曲班联合阿司匹林治疗组与单用阿司匹林组比较,患者神经功能缺损明显改善,日常生活功能有所改善,明确阿加曲班联合阿司匹林治疗有效。在后循环进展性卒中急性期的治疗中,阿加曲班抗凝联合阿司匹林抗血小板聚集治疗不仅能阻止卒中进展,并能有效改善急性期患者神经功能缺损情况,改善患者日常生活活动能力。此外,治疗后,对照组的临床有效率为67.5%,显著低于对照组的87.5% ($P<0.05$)。说明阿加曲班联合阿司匹林治疗后循环进展性卒中急性期疗效显著。同时治疗期间两组均未出现药物相关不良反应,说明阿加曲班联合阿司匹林安全性高。

综上所述,阿加曲班联合阿司匹林治疗急性脑梗死后循环进展性卒中急性期疗效显著,可促进神经功能恢复,有利于改善日常活动能力,有着很好的应用价值。

参考文献

- [1] Dávalos A, Cendra E, Teruel J, *et al.* Deteriorating ischemic stroke: risk factors and prognosis [J]. *Neurology*, 1990, 40(12): 1865-1910.
- [2] Sumer M, Ozdemir I, Erturk O. Progression in acute ischemic stroke: frequency, risk factors and prognosis [J]. *J Clin Neurosci*, 2003, 10(2): 177-1780.
- [3] 李小鹰. 阿司匹林在动脉粥样硬化性心血管疾病中的临床应用: 中国专家共识(2016)解读 [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(1): 36-39.
- [4] 朱润秀, 袁 军, 萨如拉. 阿加曲班注射液治疗急性进展性脑梗死的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(11): 1287-1290.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)简介 [J]. *临床荟萃*, 2009, 24(8): 685.
- [8] 赵晓晶, 李群喜, 张 丽, 等. 八种量表对急性脑梗死近期死亡的预测价值 [J]. *临床神经病学杂志*, 2014, 27(3): 172-175.
- [9] 马 莉, 张苏明. 进展性脑卒中的研究进展 [J]. *卒中与神经疾病*, 2006, 13(3): 12-14.
- [10] 孔 伟, 王 新, 王 平, 等. 前循环与后循环缺血性卒中的危险因素比较——回顾性病例系列研究 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2011, 19(10): 776-780.
- [11] 陈 彪. 缺血性脑卒中的治疗研究进展 [J]. *中华神经科杂志*, 1998, 31(3): 188-189.
- [12] 张小雪, 张京芬. 国内急性期缺血性脑卒中的溶栓治疗现状分析 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(2): 222-224.
- [13] Jeske W, Walenga J M, Lewis B E, *et al.* Pharmacology of argatroban [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 1999, 8(5): 625-654.
- [14] 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.