

阿加曲班治疗频发短暂性脑缺血发作的疗效观察

陈 念, 王春茹, 陈文刚, 黄志伟, 聂小娟

天津市宁河区医院 神经内科, 天津 301500

摘要: **目的** 观察阿加曲班治疗频发短暂性脑缺血发作的疗效。**方法** 选取2019年1月—2021年1月在天津市宁河区医院治疗的68例频发短暂性脑缺血发作患者, 随机分为对照组(34例)和治疗组(34例)。对照组静脉滴注注射用血塞通, 400 mg加入生理盐水500 mL, 1次/d, 每次滴注时间>3 h。治疗组静脉滴注阿加曲班注射液, 60 mg溶于生理盐水500 mL持续滴注24 h, 连续2 d, 此后5 d以10 mg加入生理盐水250 mL滴注, 2次/d, 每次滴注时间>3 h, 2次间隔>8 h。两组治疗7 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者脑梗死转化和神经功能评分。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为97.1%。明显高于对照组的79.4% ($P<0.05$)。治疗后, 治疗组脑梗死转化率为11.8%, 明显低于对照组的41.2% ($P<0.05$)。治疗后, 治疗组美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分和90 d改良Rankin残疾量表(mRS)评分明显低于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 阿加曲班可有效、安全控制频发短暂性脑缺血发作, 降低其脑梗死转化率, 具有一定临床推广应用价值。

关键词: 阿加曲班注射液; 注射用血塞通; 频发短暂性脑缺血发作; 脑梗死转化; 神经功能评分; 改良Rankin残疾量表
中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)10-2132-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.10.028

Clinical observation of argatroban in treatment of frequent transient ischemic attack

CHEN Nian, WANG Chun-ru, CHEN Wen-gang, HUANG Zhi-wei, NIE Xiao-juan

Department of Neurology, Tianjin Ninghe Hospital, Tianjin 301500, China

Abstract: **Objective** To observe the efficacy of argatroban in treatment of frequent transient ischemic attack. **Methods** Patients (68 cases) with frequent transient ischemic attack in Ninghe Hospital from January 2019 to January 2021 were randomly divided into control (34 cases) and treatment (34 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Xuesaitong for injection, 400 mg added into normal saline 500 mL and continuously dropped for more 3 h, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Argatroban Injection, 60 mg added into normal saline 500 mL for 24 h, and they were treated for 2 d, then dropped with 10 mg added into normal saline 250 mL for 5 d, twice daily, the time of each infusion more than 3 h, and the interval time was more 8 h. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, the cerebral infarction transformation and neurological function scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 97.1%, which was significantly higher than 79.4% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the conversion rate of cerebral infarction in the treatment group was 11.8%, which was significantly lower than 41.2% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the scores of NIHSS and mRS in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Argatroban can effectively and safely control frequent transient ischemic attacks and reduce the conversion rate of cerebral infarction, which has a certain clinical application value.

Key words: Argatroban Injection; Xuesaitong for injection; frequent transient ischemic attack; cerebral infarction transformation; neurological function score; mRS

短暂性脑缺血发作属于急性脑缺血事件, 若处理及时、得当, 可预防或推迟短暂性脑缺血发作演变为脑梗死, 而频发短暂性脑缺血发作属于高危短暂性脑缺血发作, 约45.8%患者最终进展为脑梗死^[1]。

阿加曲班是新型抗凝药物, 为直接凝血酶原抑制剂, 可快速抑制血栓中与纤维蛋白结合的凝血酶活性, 从而预防血栓形成^[2]。临床研究显示, 阿加曲班不仅能控制短暂性脑缺血发作的次数, 还能降低其脑

收稿日期: 2021-04-14

作者简介: 陈 念, 研究方向为神经病学。E-mail: cn_1000@163.com

梗死转化率^[3]。本研究旨在探讨阿加曲班治疗频发短暂性脑缺血发作的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2019年1月—2021年1月在天津市宁河区医院住院的68例频发短暂性脑缺血发作患者,其中男47例,女21例,平均年龄(61.63 ± 11.62)岁,平均病程(18.75 ± 3.25)h,卒中风险量表(ABCD2)评分(4.75 ± 0.95)分,并发疾病:高血压病48例,2型糖尿病34例、高脂血症51例。

纳入标准:(1)符合短暂性脑缺血发作的诊断标准^[4],且24h发作 ≥ 2 次、最近发作之后的头颅磁共振成像无责任血管闭塞的急性梗死病灶;(2)既往无卒中史;(3)生命体征平稳,无心、肝、肾等重要脏器功能衰竭。

排除标准:(1)住院前已应用抗凝或抗血小板聚集的药物;(2)肝功能异常;(3)对研究药物成分过敏者;(4)资料不全患者。

1.2 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1901021、2011032、2021120;注射用血塞通(冻干)由哈尔滨珍宝制药有限公司生产,规格100 mg/支,产品批号F012006、F012105、F022001。

1.3 分组及治疗方法

采用随机数字表法将入组患者分为对照组和治疗组,每组各34例,其中对照组男24例,女10例;平均年龄(62.09 ± 10.91)岁;平均病程(19.50 ± 6.08)h;平均ABCD2(4.65 ± 1.23)分,并发疾病:高血压病23例、2型糖尿病19例、高脂血症24例。治疗组患者男23例,女11例;平均年龄(61.18 ± 12.44)岁;平均病程(18.65 ± 5.23)h;平均ABCD2(4.50 ± 1.08)分,并发疾病:高血压病25例、2型糖尿病15例、高脂血症27例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予常规抗血小板聚集、调脂、控制高危因素等治疗。对照组静脉滴注注射用血塞通,400 mg加入生理盐水500 mL,1次/d,每次滴注时间 > 3 h。治疗组静脉滴注阿加曲班注射液,60 mg溶于生理盐水500 mL持续滴注24 h,连续2 d,此后5 d以10 mg加入生理盐水250 mL滴注,2次/d,每次滴注时间 > 3 h,2次间隔 > 8 h。两组均连续治疗7 d。

1.4 疗效判定标准^[5]

显效:治疗7 d内,无神经功能缺损症状和体征,且头颅MRI无急性梗死病灶;有效:治疗7 d内,头颅MRI有急性梗死病灶,但无神经功能缺损症状和体征;无效:治疗7 d内,头颅MRI有急性梗死病灶,且有明显神经功能缺损症状和体征。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 脑梗死转化 治疗7 d后复查头颅MRI,若存在与症状相符的责任血管闭塞导致的急性梗死病灶,则判定为脑梗死转化,计算脑梗死转化率。

1.5.2 随访 随访出院后90 d内是否有短暂性脑缺血发作,计算复发率。

1.5.3 神经功能评分 记录两组治疗7 d后美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)评分、治疗90 d后改良Rankin量表(MRS)评分。NIHSS评分包括15个项目:意识状态、凝视、视野、面瘫、运动、共济失调、感觉、语言、构音障碍、忽视等,分值为0~42分,分值越高说明神经功能受损越严重^[6]。mRS评分分值为0~6分,0分(正常):完全没有症状;1分(无残障):尽管有症状,但未见明显残障,能完成所有以前从事的活动;2分(轻度残障):不能完成所有以前从事的活动,但能处理个人事务而不需帮助;3分(中度残障):需要一些协助,但行走不需要协助;4分(重度残障):离开协助不能行走,以及不能照顾自己的需求;5分(严重残障):长期卧床、二便失禁、需持续护理和照顾;6分:死亡^[7]。

1.6 不良反应观察

观察两组治疗7 d后不良反应发生情况,包括出血事件(颅内出血、非颅内出血等)、过敏反应(药疹、血压降低、呼吸困难等)、肝功能异常等。

1.7 统计学方法

数据处理采用SPSS 22.0软件包,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;分类资料以百分比表示,行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组患者总有效率为97.1%,明显高于对照组的79.4%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组脑梗死转化和复发情况比较

治疗后,治疗组脑梗死转化率明显低于对照组,

差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗组治疗 90 d 内复发率低于对照组, 差异无统计学意义, 见表 2。

2.3 两组神经功能评分比较

治疗 7 d 后, 治疗组 NIHSS 评分明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 90 d 后, 治疗组 mRS 评分明显低于对照组, 差异有统计学意义

($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗 7 d 内, 对照组发生出血 1 例, 过敏反应 1 例, 肝功能异常 3 例, 不良反应发生率是 8.8%; 治疗组发生出血 3 例, 肝功能异常 5 例, 不良反应发生率为 14.7%, 两组比较差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	34	18	9	7	79.4
治疗	34	31	2	1	97.1*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组脑梗死转化和复发情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on cerebral infarction transformation and recurrence between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	7 d 脑梗死转化率/%	90 d 内复发率/%
对照	34	41.2	23.5
治疗	34	11.8*	11.8

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组神经功能评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on neurological function scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	7 d NIHSS 评分	90 d mRS 评分
对照	34	1.59 $\pm$ 2.23	0.50 $\pm$ 0.90
治疗	34	0.47 $\pm$ 1.38*	0.12 $\pm$ 0.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

频发短暂性脑缺血发作指的是 24 h 内发作超过 2 次且 ABCD2 ≥ 4 分的短暂性脑缺血发作^[8], 占短暂性脑缺血发作的 40%~70%^[9-10]。临床研究发现, 频发短暂性脑缺血发作在首次发作后的 48 h 内是治疗的关键时期, 约 50% 频发短暂性脑缺血发作在此时期进展为急性脑梗死, 其病因多为颅内大血管狭窄或闭塞、微栓子形成及栓塞等^[11]。

阿加曲班是单靶点、多机制的直接凝血酶抑制剂, 属于新型抗凝药物。阿加曲班抗凝的同时, 也可阻断血小板聚集、减少纤维蛋白形成、抑制血管收缩。研究发现^[3], 高危短暂性脑缺血发作患者连续泵入阿加曲班 48 h 后纤维蛋白原 (FIB) 明显降

低, 凝血酶原时间 (PT) 和活化部分凝血酶原时间 (APTT) 升高, 进而改善血液高凝状态, 降低短暂性脑缺血发作的复发率和恶化率, 提高频发短暂性脑缺血发作患者的治疗有效率。且阿加曲班 48 h 内序贯泵入与频发短暂性脑缺血发作 48 h 内脑梗死转化风险较高相契合, 可以有效控制此时期频发短暂性脑缺血发作进展为急性脑梗死。除了抗凝外, 阿加曲班可与微栓子中的微凝血栓酶进行二次结合, 促进微栓子溶解, 抑制栓子形成, 可有效预防栓塞性血管再闭塞^[12]。此外, 阿加曲班具有抗血小板聚集及抑制血管收缩作用, 可减少颅内大血管狭窄再闭塞, 以及促进穿支动脉闭塞后再通, 从而降低急性脑梗死发生风险^[13]。另外, 阿加曲班具有改善血管内皮功能, 减轻血管闭塞后炎症应激反应, 改善急性脑梗死患者的神经功能缺损的症状^[14]。在安全性上, 阿加曲班所致出血转化率低, 其出血风险与替罗非班、阿替普酶相似^[15]; 由于阿加曲班由肝脏代谢, 对肝脏有损害, 用药期间需要监测肝功能变化。研究发现^[16], 阿加曲班在急性脑梗死治疗 1 周后, 其肝功能指标升高与替罗非班治疗组相似; 因阿加曲班无免疫源性, 其所致的过敏反应较低, 陈晓东等^[17]研究发现, 虽然阿加曲班过敏反应发生率与阿司匹林组比较差异无统计学意义。

本研究结果显示, 治疗组治疗 7 d 后总有效率 (97.1%) 明显高于对照组 (79.4%) ($P < 0.05$), 而且治疗组治疗 7 d 后脑梗死转化率明显低于对照组 ($P < 0.01$), 说明短期内应用阿加曲班不仅能控制短暂性脑缺血发作, 还能控制其转化为急性脑梗死。虽然治疗组治疗 90 d 内短暂性脑缺血发作复发率

(11.8%) 低于对照组 (23.5%), 但差异无统计学意义, 说明阿加曲班控制短暂性脑缺血发作的短期效果好于远期, 而对于频发短暂性脑缺血发作患者, 出院后还需要加强二级预防的管理。此外, 研究结果显示, 治疗组治疗 7 d 后 NIHSS 评分明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明阿加曲班可改善脑梗死转化患者的神经功能缺损的症状; 治疗组治疗 90 d 后 mRS 评分明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明阿加曲班可提高脑梗死转化患者的远期日常生活能力。本研究结果显示, 治疗组出血和肝功能异常发生率虽高于对照组, 但差异无统计学意义; 治疗组未发生过敏反应, 说明阿加曲班治疗频发短暂性脑缺血发作的不良反应用少, 安全性较好。

综上所述, 阿加曲班可有效控制频发短暂性脑缺血发作及脑梗死转化, 而且安全性高, 值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 田丽环, 郭华梅, 安宇坤. 奥扎格雷治疗频发短暂性脑缺血发作的疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(8): 5-6.
- [2] 孙秀娟. 阿加曲班治疗脑梗死的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(9): 1801-1805.
- [3] 陈丹丹. 阿加曲班联合氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(12): 82-92.
- [4] Coutts S B. Diagnosis and management of transient ischemic attack [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2017, 23(1): 82-92.
- [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.
- [6] Lyden, Patrick. Using the National Institutes of Health Stroke Scale [J]. *Stroke*, 2017, 48(2): 513.
- [7] York S N. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* [M]. New York: Springer-Verlag, 2011: 438.
- [8] 张庆涛, 耿德勤. 频发短暂性脑缺血发作患者的血管病变和临床特点分析 [J]. 徐州医学院学报, 2016, 3(12): 802-804.
- [9] Yamada L, Ozark S, Ovbiagele B. Ischemic Stroke and Transient Events, TIA [M]. New York: John Wiley & Sons Ltd, 2016: 13.
- [10] Lu M, Peng P, Cui Y, et al. Association of progression of carotid artery wall volume and recurrent transient ischemic attack or stroke: A magnetic resonance imaging study [J]. *Stroke*, 2018, 49(3): 614-620.
- [11] 李春, 黄波, 韦朝阳. 短暂性脑缺血发作病因研究进展 [J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(2): 279-282.
- [12] 潘建萍, 郭 岩. 阿加曲班联合依达拉奉治疗房颤合并脑栓塞的临床疗效 [J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(33): 39-40.
- [13] 徐耀铭, 齐晓飞, 张国锋, 等. 阿加曲班联合阿司匹林治疗前循环急性脑梗死早期进展的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(7): 1968-1971.
- [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] Jeeyong, Kim, Ho, et al. Safety and feasibility of using argatroban immediately after mechanical thrombectomy for large artery occlusion [J]. *World Neurosurg*, 2019, 132: e341-e349.
- [16] 杨 斌, 石秋艳, 屈 征, 等. 阿加曲班和替罗非班治疗急性缺血性脑卒中的有效性和安全性对比 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(11): 2261-2263.
- [17] 陈晓东, 任旭东, 魏俊妮. 阿加曲班注射液与阿司匹林联合治疗短暂性脑卒中的疗效评价 [J]. 中国药物与临床, 2017, 17(3): 398-399.

[责任编辑 金玉洁]