

阿加曲班联合阿司匹林和氯吡格雷治疗急性进展性脑梗死的临床研究

杨丹晓, 陈晓珊, 徐玉冰, 黄晓新, 吴绍惠, 彭海聪
揭阳市人民医院 神经内科, 广东 揭阳 522095

摘要: **目的** 探讨阿加曲班联合阿司匹林和氯吡格雷治疗急性进展性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 7 月—2022 年 6 月揭阳市人民医院神经内科诊治的急性进展性脑梗死患者 80 例, 根据随机数字表法分成对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组口服阿司匹林肠溶片 100 mg/次, 1 次/d, 口服硫酸氢氯吡格雷片, 75 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注阿加曲班注射液, 阿加曲班注射液 60 mg 加入生理盐水 380 mL, 输液泵维持 24 h, 用药 2 d; 第 3~7 天, 阿加曲班注射液 10 mg 加入生理盐水 250 mL 输液泵维持 3 h 静脉滴注, 每 12 小时 1 次。两组患者均治疗 2 周。观察两组的临床疗效, 比较两组美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)、巴氏指数 (BI)、血清炎症因子和凝血三项的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组患者总有效率 92.5%, 显著高于对照组的 72.5% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 NIHSS 评分均较治疗前明显降低, BI 指数均较治疗前明显升高 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 NIHSS 评分低于对照组, BI 指数显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前后同组患者凝血酶时间 (TT)、凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血酶原时间 (APTT) 水平比较差异无统计学意义; 治疗后, 两组患者凝血三项指标比较差异无统计学意义。**结论** 阿加曲班联合阿司匹林和氯吡格雷双抗治疗急性进展性脑梗死具有较好的临床疗效, 能减轻血管炎症反应, 降低炎症反应, 有较高的临床推广应用价值。

关键词: 阿司匹林肠溶片; 硫酸氢氯吡格雷片; 阿加曲班注射液; 急性进展性脑梗死; 美国国立卫生研究院卒中量表评分; 巴氏指数; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; 超敏 C 反应蛋白

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)03-0620-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.022

Clinical study of argatroban combined with aspirin and clopidogrel in treatment of acute progressive cerebral infarction

YANG Dan-xiao, CHEN Xiao-shan, XU Yu-bing, HUANG Xiao-xin, WU Shao-hui, PENG Hai-cong
Department of Neurology, Jieyang People's Hospital, Jieyang 522095, China

Abstract: Objective To investigate the effect of argatroban combined with aspirin and clopidogrel in treatment of acute progressive cerebral infarction. **Methods** A total of 80 patients with acute progressive cerebral infarction diagnosed and treated in the Department of Neurology of Jieyang People's Hospital from July 2021 to June 2022 were selected and divided into control group and treatment group according to random number table method, with 40 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Aspirin Enteric Coated Tablets, 100 mg/time, once daily, Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets 75 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Agatuban Injection, adding 60 mg Agatuban Injection to 380 mL normal saline, maintained for 24 h with infusion pump, and treated for 2 d. On days 3 to 7, 10 mg of Agatuban Injection was added to 250 mL normal saline infusion pump for 3 h of intravenous infusion, once every 12 h. Both groups were treated for 2 weeks. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the changes of the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Barthel Index (BI), serum inflammatory factors and coagulation were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 92.5%, which was significantly higher than that of the control group (72.5%, $P < 0.05$). After treatment, NIHSS score in 2 groups was significantly lower than before treatment, but BI index was significantly higher than before treatment ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS score in the treatment group was lower than that in the control group, but BI index was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and

收稿日期: 2022-12-20

作者简介: 杨丹晓, 副主任医师, 研究方向是神经内科疾病的诊疗。E-mail: dxyang1210@163.com

hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) in two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$), and after treatment, the levels of IL-6, TNF- α , and hs-CRP in treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of thrombin time (TT), prothrombin time (PT) and activated partial prothrombin time (APTT) before and after treatment. After treatment, there was no significant difference in the three indexes of blood coagulation between the two groups. **Conclusion** Argatroban combined with aspirin and clopidogrel has good clinical efficacy in treatment of acute progressive cerebral infarction, and can reduce vascular inflammatory response and reduce inflammatory response, which has high clinical application value.

Key word: Aspirin Enteric Coated Tablets; Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets; Argatroban Injection; acute progressive cerebral infarction; NIHSS score; BI score; IL-6; TNF- α ; hs-CRP

进展性脑梗死是指发病后经过积极治疗,局部脑组织缺血、神经功能缺损仍呈阶梯式进展,具有较高致残致死率。急性缺血性脑梗死的发生发展与血小板聚集、凝血功能异常、动脉粥样硬化等因素密切相关。阿司匹林肠溶片和氯吡格雷是经典的抗血小板药物。阿司匹林能够抑制血栓素 A₂ 的生成、抑制二磷酸腺苷或肾上腺素引起的 II 相聚集而起到较强的抗血小板聚集作用^[1]。氯吡格雷通过不可逆地、选择性地抑制二磷酸腺苷与受体结合而起到抗血小板聚集的作用^[2]。这两个药物已经广泛用于急性脑梗死的治疗,但血栓形成后引发的局部病理性高凝状态促使脑梗死范围扩大,使神经功能缺损症状和体征持续加重^[3]。阿加曲班是新一代凝血酶抑制剂,可以直接抑制凝血酶,并融入凝血酶中抑制血小板聚集、降低血栓素水平,具有起效快、代谢快的特点^[4]。本研究以 2021 年 7 月—2022 年 6 月揭阳市人民医院神经内科诊治的急性进展性脑梗死患者 80 例作为研究对象,探讨阿加曲班联合阿司匹林和氯吡格雷双抗治疗急性进展性脑梗死患者血清炎症因子、凝血功能和神经功能评分的影响,以期为临床治疗急性进展性脑梗死提供更好的选择。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 7 月—2022 年 6 月揭阳市人民医院神经内科诊治的急性进展性脑梗死患者 80 例作为研究对象,其中男 43 例,女 37 例;年龄 46~81 岁,平均年龄 (60.42±2.45) 岁;发病到入院时间 8~72 h,平均发病时间 (15.78±10.34) h;国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分 3~16 分,平均 (8.38±1.24) 分。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (2021047)。

纳入标准 (1) 符合《中国脑血管病防治指南 (节选)》^[5]急性进展性脑梗死诊断标准;(2) 患者神

经功能缺损的症状、体征与头颅核磁共振成像 (MRI) 所示的病灶相符合;(3) 发病时间≤48 h;(4) 患者或家属签订知情同意书。

排除标准 (1) 2 周内活动性出血史;(2) 意识障碍患者;(3) 栓塞型脑梗死患者;(4) 肝功能衰竭患者。

1.2 药物

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 BJ60862、BJ61165、BJ61667、BJ64716、BJ65687;硫酸氢氯吡格雷片由赛诺菲 (杭州) 制药有限公司生产,规格 75 mg/片,产品批号 CA989、DA493、DA440;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 2004039、2103049。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法将所有患者分成对照组和治疗组,每组各 40 例。其中,对照组男 21 例,女 19 例;年龄 48~81 岁,平均年龄 (61.34±2.38) 岁,发病到入院时间 8~72 h,平均发病时间 (15.93±10.12) h,NIHSS 评分 3~16 分,平均 (8.39±1.46) 分。治疗组男 22 例,女 18 例;年龄 46~79 岁,平均年龄 (59.79±2.58) 岁;发病到入院时间 9~71 h,平均发病时间 (15.46±10.46) h;NIHSS 评分 4~15 分,平均 (8.47±1.64) 分。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者都严格依照急性缺血性脑卒中治疗指南予以监测管理血压、血糖,同时使用稳定斑块等药物。对照组口服阿司匹林肠溶片 100 mg/次,1 次/d;口服硫酸氢氯吡格雷片,75 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注阿加曲班注射液,阿加曲班注射液 60 mg 加入生理盐水 380 mL,输液泵维持 24 h,用药 2 d;第 3~7 天,阿加曲班注射液 10 mg 加入生理盐水 250 mL 输液泵维持 3 h 静脉滴注,每 12 小时 1 次。两组患者均治疗 2 周。

1.4 临床疗效判定标准^[6]

基本痊愈: NIHSS 评分降低幅度 $\geq 90\%$; 显效: NIHSS 评分降低幅度 50%~89%; 有效: NIHSS 评分降低幅度 20%~49%; 无效: NIHSS 评分降低幅度 20%以下。

总有效率 = (基本痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 检测指标

1.5.1 NIHSS 评分 分别于治疗前后采用 NIHSS 评分评价患者的神经功能缺损严重程度, 包括意识、凝视、视野、面瘫、上、下肢体运动情况、共济失调、感觉、语言、构音障碍、忽视等 11 个项目, 计分范围为 0~42 分, 分数越高表示病残程度越高^[6]。

1.5.2 日常生活自理能力评分 分别于治疗前后采用 BI 指数评价患者的日常生活自理能力, 满分 100 分, 分数越高, 日常独立生活能力越强, 越不需要依赖于他人^[7]。

1.5.3 血清炎症因子 治疗前后空腹采集 EDTA 抗凝静脉血 2 mL, 无需离心, 应用万孚 FS-301 免疫荧光分析仪检测超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP); 空腹采集静脉血 2 mL, 4 000 r/min 离心 5 min, 分离血清, 应用罗氏 Cobase602 电化学发光分析仪检测白细胞介素-6 (IL-6); 空腹采集 EDTA 抗凝静脉血 2 mL, 4 000 r/min 离心 5 min, 分离血浆, 应用贝克曼 DXFLEX 流式微球阵列术检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。

1.5.4 凝血三项 空腹采集枸橼酸钠抗凝静脉血 2 mL, 1 500 r/min 离心 15min, 分离血浆, 应用希森

美康 CS5100 全自动凝血分析仪检测凝血三项, 包括凝血酶时间 (TT)、凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血酶原时间 (APTT)。

1.6 不良反应观察

观察记录用药过程中两组患者阿加曲班、阿司匹林和氯吡格雷相关不良反应的发生情况。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 20.0 统计学软件处理及分析数据, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组间比较采用 t 检验; 计数资料用例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率 92.5%, 显著高于对照组的 72.5% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 NIHSS 评分及 BI 指数比较

治疗后, 两组患者 NIHSS 评分均较治疗前明显降低, BI 指数均较治疗前明显升高 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 NIHSS 评分低于对照组, BI 指数显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平比较

治疗后, 两组患者 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组凝血三项比较

治疗前后同组患者凝血三项水平比较差异无统计学意义; 治疗后, 两组患者凝血三项指标比较差异无统计学意义, 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	7	14	8	11	72.5
治疗	40	11	17	9	3	92.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者 NIHSS 评分与 BI 指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on NIHSS score and BI index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 评分		BI 指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	10.35 \pm 1.45	5.32 \pm 0.76*	53.16 \pm 6.45	72.12 \pm 4.12*
治疗	40	10.47 \pm 1.48	4.19 \pm 0.14* [▲]	52.74 \pm 6.49	88.14 \pm 4.16* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

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

表 3 两组 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on IL-6, TNF- α , and Hs-CRP level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-6/(ng·L ⁻¹)		TNF- α /(μ g·L ⁻¹)		hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	357.89 \pm 62.48	169.64 \pm 41.37*	4.31 \pm 0.36	3.19 \pm 0.46*	5.62 \pm 0.49	2.78 \pm 0.42*
治疗	40	365.17 \pm 65.56	123.85 \pm 34.64* \blacktriangle	4.32 \pm 0.34	2.12 \pm 0.26* \blacktriangle	5.67 \pm 0.56	1.23 \pm 0.15* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组凝血三项比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on blood clotting three indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TT/s		PT/s		APTT/s	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	18.37 \pm 3.32	18.28 \pm 3.16	11.1 \pm 1.28	11.2 \pm 1.21	26.17 \pm 4.39	27.19 \pm 4.12
治疗	40	18.19 \pm 3.25	18.27 \pm 3.31	11.2 \pm 1.37	11.4 \pm 1.57	26.22 \pm 4.38	26.33 \pm 4.13

2.5 安全性评价

两组患者在治疗期间均未发生胃肠道症状如恶心、呕吐、腹泻等常见的不良反应,也未发生消化道出血、皮肤黏膜出血和颅内出血等不良反应。

3 讨论

进展性脑梗死占急性缺血性脑卒中的 26%~43%,是脑血管病中治疗较为棘手的类型。脑血栓情况进一步扩大导致进展性脑梗死患者在治疗期间出现持续性恶化现象,因此,挽救缺血半暗带是治疗的重点。阿司匹林通过抑制环氧化酶的活性来减少血栓素 2 的合成,达到抑制血小板聚集和释放的作用^[8]。氯吡格雷通过高选择性抑制二磷酸腺苷与受体结合及继发的糖蛋白 GP II b/IIIa 复合物的活化而达到抗血小板的作用^[9]。阿司匹林联合氯吡格雷双抗比单抗能增强抑制血小板聚集的效果^[10]。除了血小板活化,血栓形成后诱发的凝血功能障碍也是急性缺血性脑梗死发生发展的重要因素,因而抗凝治疗是进展性脑梗死治疗的核心。阿加曲班是新型抗凝药,通过高选择性、可逆地与凝血酶活性位点结合,有效抑制凝血酶活性,抑制纤维蛋白形成和血小板聚集而达到抗凝效应^[11],抑制闭塞血管内及周围处于高凝状态血液的血栓形成及发展,可有效减少缺血半暗带的微血栓,具有强效的抗凝作用及较强微栓子清除能力,提高缺血区域的有效循环血量^[12]。

临床研究已经证实,炎症反应推动急性缺血性脑梗死的发生发展。IL-6 是重要的炎症因子之一,参与机体的免疫与炎症反应,当脑组织发生缺血缺

氧后,即可发现早期其水平在血浆和脑脊液升高,且与神经功能缺损和梗死面积呈正相关^[13]。TNF- α 是炎症活性调节因子,可损伤血管内皮细胞或通过激活凝血系统的活性,将凝血酶原活化为凝血酶,导致纤维蛋白原沉积在血管壁上,促进血小板聚集,局部血液的高凝状态,加速血栓形成,导致脑梗死进展^[14]。hs-CRP 是由肝细胞受到细胞因子刺激而分泌的急性期反应蛋白,在创伤、炎症、血栓性疾病等情况下均会明显升高,且其升高的幅度可以反映炎症、组织损伤的严重程度。hs-CRP 能够促进终末蛋白及复合物产生,引起血管内膜损伤,还能与低密度脂蛋白胆固醇结合,从而影响动脉粥样硬化的发展^[15]。本研究中,治疗后治疗组炎症因子显著低于对照组 ($P < 0.05$),证实了阿加曲班通过直接抑制凝血酶活性,阻止脑梗死进展,进而减轻血管炎症反应,抑制炎症因子的产生。

本研究结果表明,在阿加曲班用药前和阿加曲班停药第 2 天,两组患者的凝血三项无明显差异,但治疗组总有效率、神经功能改善情况均显著优于对照组 ($P < 0.05$),说明阿加曲班能够改善局部脑组织的病理性高凝状态,有效抑制血栓形成而不影响正常的凝血功能。两组患者在治疗期间未发生与阿加曲班、阿司匹林和氯吡格雷相关的不良反应,安全性好。

综上所述,阿加曲班联合阿司匹林和氯吡格雷双抗治疗急性进展性脑梗死具有较好的临床疗效,能减轻血管炎症反应,降低炎症反应,有较高的临床推广应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 魏小兰. 阿司匹林辅助治疗进展性脑梗死的临床疗效探讨 [J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(1): 109-110.
- [2] 董亭方, 闫海清, 贵永堃, 等. 氯吡格雷治疗进展性脑梗死对炎症因子 hs-CRP 的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(12): 55-56.
- [3] 乔煦, 孙欢地. 阿加曲班联合阿司匹林、氯吡格雷双抗治疗急性进展性脑梗死的临床研究 [J]. 黑龙江医药科学, 2019, 42(3): 178-179.
- [4] 郭娜, 王德亮, 李鸿梅, 等. 阿加曲班治疗急性进展性脑梗死的临床疗效观察 [J]. 当代医学, 2020, 26(35): 77-79.
- [5] 卫生部疾病控制司. 中国脑血管病防治指南(节选) [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2006, 7(3): 17
- [6] 中华医学会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] Mahoney H, Barthel D W. Functional evaluation: Barthel Index [J]. *Med State Med J*, 1965, 14: 61-65.
- [8] 张旭光, 刘进普. 阿司匹林在缺血性脑血管病防治中的合理应用 [J]. 医药导报, 2010, 29(1): 117-118.
- [9] 杜希. 氯吡格雷的药理作用与临床评价 [J]. 首都医药, 2002, 7: 44.
- [10] 蒲应香, 邢成文, 李玉鹏, 等. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的临床疗效 [J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11(2): 161-162.
- [11] 刘晶, 闫永红, 练娜, 等. 氯吡格雷联合阿加曲班治疗大动脉粥样硬化性脑梗死患者的有效性研究 [J]. 山西医药杂志, 2022, 51(9): 1010-1012.
- [12] 韩春晓, 王娜. 阿加曲班药理作用和临床应用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(10): 2088-2096.
- [13] 谭昌锐, 谢江霞, 伍明. 急性脑梗死患者血清炎症因子水平与神经功能评分的相关性研究 [J]. 宁夏医科大学学报, 2015, 37(7): 809-811
- [14] 路小微. 急性脑梗死患者血清炎症因子及血流动力学变化及意义 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(1): 93-95.
- [15] 鲁礼明, 吴艳丽, 张洪欣, 等. 血清同型半胱氨酸、高密度脂蛋白胆固醇、高敏C反应蛋白及血浆D-二聚体、纤维蛋白原在急性脑梗死患者中的检测价值 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2021, 13(7): 94-98.

[责任编辑 金玉洁]