

阿加曲班与急性轻中度缺血性脑卒中早期神经系统功能改变的相关性研究

张为良, 董闽慧, 任 军, 潘玉慧, 焦 岩, 王 荣, 杨 俊*

新疆军区总医院 神经内科, 新疆 乌鲁木齐 830000

摘要: **目的** 探讨阿加曲班对轻中度急性缺血性脑卒中患者的早期神经功能恢复的改善情况; 并对不同卒中亚型的疗效进行比较, 对阿加曲班疗效的影响因素进行相关性分析。**方法** 根据纳入及排除标准收集2019年12月1日—2021年6月1日新疆军区总医院收治的急性非心源性轻中度急性缺血性脑卒中患者, 按照患者是否使用阿加曲班治疗作为分组的依据, 390例入选患者分为阿加曲班组(285例)和未使用阿加曲班的对照组(105例), 收集两组患者性别、年龄、高血压、糖尿病、冠心病、既往卒中史、吸烟史等基线资料, 收集治疗前后患者低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、抗血小板药物使用情况、入院时及治疗7 d时美国国家卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分和改良Rankin量表(mRS)评分及卒中病因分型等数据。卒中分型诊断标准按中国缺血性卒中亚型(CISS)分型。以住院第7天时NIHSS评分和mRS评分为疗效指标, 进行相关性分析。**结果** 阿加曲班组与对照组患者年龄、高血压、糖尿病、既往卒中、冠心病患病人数, 吸烟史, LDL-C、HDL-C、TC、TG水平, 入院时NIHSS评分, 服用抗血小板药物种类等基线资料组间比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 两组间治疗7 d时NIHSS评分、治疗7 d时NIHSS评分变化、治疗7 d时mRS评分、大动脉粥样硬化型例数、穿支动脉病变型例数差异有统计学意义($P<0.05$), 在大动脉粥样硬化型亚组中, 两组间年龄、入院时NIHSS评分、治疗7 d时NIHSS评分变化差异有统计学意义($P<0.05$); 在穿支动脉病变型亚组中, 两组间入院时NIHSS评分、治疗7 d时NIHSS评分差异有统计学意义($P<0.05$), 治疗7 d时NIHSS评分改变与使用阿加曲班呈正相关, 差异有统计学意义($P<0.05$); 患有高血压与治疗7 d时NIHSS评分, 冠心病史、LDL-C水平与治疗7 d时mRS评分均呈正相关, 差异有统计学意义($P<0.05$); 既往卒中病史与治疗7 d时NIHSS评分改变呈负相关, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 阿加曲班可以改善非心源性轻中度急性缺血性脑卒中患者的早期预后, 卒中分型、合并高血压、冠心病史、既往卒中病史等因素对阿加曲班疗效有影响。

关键词: 阿加曲班; 急性缺血性脑卒中; 抗血小板; 病因分型; 相关性分析

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)04-0733-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.04.017

Correlation between argatroban and early changes of nervous system function in patients with acute mild to moderate ischemic stroke

ZHANG Weiliang, DONG Minhui, REN Jun, PAN Yuhui, JIAO Yan, WANG Rong, YANG Jun

Department of Neurology, General Hospital of Xinjiang Military Region, Urumqi 830000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of argatroban on the early recovery of neurological function in patients with mild to moderate acute ischemic stroke. The curative effects of different subtypes of stroke were compared, and the influencing factors of the curative effect of argatroban were analyzed. **Methods** According to the inclusion and exclusion criteria, the patients with acute non cardiogenic mild to moderate acute ischemic stroke treated in the General Hospital of Xinjiang Military Region from December 1, 2019 to June 1, 2021 were collected. According to whether the patients were treated with argatroban or not, 390 patients were divided into argatroban (285 cases) and control group without argatroban (105 cases). Baseline data of two groups of patients were collected from gender, age, hypertension, diabetes, coronary heart disease, past stroke history and smoking history. Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), three glycerol (TG), cholesterol (TC) and antiplatelet drugs were collected before and after treatment. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, modified Rankin Scale (mRS) score and stroke etiology classification at admission and seven days after treatment. Stroke was classified

收稿日期: 2021-09-01

第一作者: 张为良, 硕士, 副主任医师, 主要研究方向为脑血管疾病的诊治。E-mail: weiliang19821108@163.com

*通信作者: 杨 俊, 博士, 副主任医师, 主要研究方向为脑血管疾病的诊治、癫痫的诊治。E-mail: junyang0919@163.com

according to the Chinese ischemic stroke subtype (CISS). The NIHSS score and mRS score on the 7th day of hospitalization were used as efficacy indicators for correlation analysis. **Results** There were no statistically significant differences in the age, hypertension, diabetes, past stroke, coronary heart disease, smoking history, LDL-C, HDL-C, TC, TG levels, NIHSS score at admission, and the type of antiplatelet drugs used in two group ($P > 0.05$). There were significant differences in NIHSS score, change of the NIHSS score after seven days of treatment, mRS score, the number of cases of large atherosclerosis disease and the number of cases of perforating artery disease in two groups ($P < 0.05$). In the subgroup of large atherosclerosis disease, there were significant differences in age, NIHSS score at admission and NIHSS score at seven days of treatment between two groups ($P < 0.05$). In the subgroup of perforating artery disease, there was significant difference between the two groups in NIHSS score at admission and NIHSS score at seven days of treatment ($P < 0.05$). The change of NIHSS score at seven days of treatment was positively correlated with the use of argatroban ($P < 0.05$). The history of coronary heart disease and the level of LDL-C were positively correlated with the mRS score at seven days of treatment ($P < 0.05$), and the history of previous stroke was negatively correlated with the change of NIHSS score at seven days of treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Argatroban can improve the early prognosis of patients with non cardiogenic mild to moderate acute ischemic stroke. Stroke classification, combined hypertension, history of coronary heart disease, history of previous stroke and other factors have an impact on the efficacy of argatroban.

Key words: argatroban; acute ischemic stroke; antiplatelet; etiological classification; correlation analysis

早期静脉溶栓治疗和血管内治疗是目前急性缺血性脑卒中最有效的治疗方法^[1];但是,大多数的急性缺血性脑卒中患者由于就医时间延迟和技术上的限制等常常错过静脉溶栓或血管内治疗的最佳时机。对于未接受再灌注治疗的患者,目前均推荐抗血小板治疗^[2],但是对于急性进展性卒中,效果差强人意,早期神经系统功能恶化(END)的发生率较高,预后差^[3]。抗凝治疗也是急性缺血性脑卒中患者的治疗手段之一^[4],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,因此卒中治疗的相关指南对抗凝的推荐多在上述领域^[5-6]。阿加曲班是一种直接凝血酶抑制剂,起效快、作用时间短、出血风险低,已被证明有神经保护作用^[7]。本研究以回顾性队列研究设计,分析在阿加曲班干预情况下,轻中度急性缺血性脑卒中患者的早期神经功能恢复改善情况;并对不同卒中亚型的疗效进行比较,对阿加曲班疗效的影响因素进行相关性分析,为临床更精准地使用抗凝药物及急性缺血性脑卒中的个体化治疗提供参考和借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2019年12月1日—2021年6月1日新疆军区总医院连续登记入院的发病48 h内的急性非心源性轻至中度脑卒中但未接受动、静脉溶栓和血管内治疗的患者病历进行队列研究。共纳入390例患者,未分组时男性208例,女性182例,平均年龄为 (9.55 ± 11.4) 岁,均为发病48 h内开始接受药物治疗的轻-中度卒中患者,入院时美国国家卫生

研究院卒中量表(NIHSS)评分0~14分,主要合并疾病为高血压病(229例)、糖尿病(94例)、既往卒中(57例)、冠心病(39例)。

1.2 纳入标准

(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)头颅CT检查排除脑出血,头颅核磁共振检查明确为急性缺血性脑卒中;(3)发病48 h内,未接受动、静脉溶栓和血管内治疗;(4)NIHSS评分 < 15 分;(5)无抗栓治疗禁忌症。

1.3 排除标准

(1)接受动、静脉溶栓和血管内治疗的患者;(2)有房颤病史,入院前口服抗凝药,如华法林、达比加群、利伐沙班等;(3)严重的心、肾、肝功能不全患者;(4)有活动性出血的证据;(5)临床资料不完整。

1.4 方法

按照患者是否使用阿加曲班治疗作为分组的依据,390例入选患者分为阿加曲班组(285例)和未使用阿加曲班的对照组(105例),对不符合溶栓或血管内治疗的患者,尽快给予抗血小板药物(阿司匹林、氢氯吡格雷、阿司匹林联合氢氯吡格雷)治疗。对照组治疗方案包括:①阿司匹林肠溶片每次100 mg口服,每天1次;②氢氯吡格雷片每次75 mg口服,每天1次;③阿司匹林肠溶片每次100 mg口服,每天1次,同时口服氢氯吡格雷片每次75 mg,每天1次。阿加曲班组治疗方案包括:①阿加曲班每天60 mg持续泵入,连续2 d,后5 d给予每次10 mg持续泵入,每天2次,同时口服阿司匹林肠溶片,每次100 mg,每天1次;②阿加曲班每天60 mg持续泵入,连续2 d,后5 d给予每次10 mg持续泵入,每天2次,同时口

服氢氯吡格雷,每次75 mg,每天1次,③阿加曲班每天60 mg持续泵入,连续2 d,后5 d给予每次10 mg持续泵入,每天2次,同时口服阿司匹林肠溶片,每次100 mg,每天1次,口服氢氯吡格雷片,每次75 mg,每天1次。

收集两组患者性别、年龄、高血压、糖尿病、冠心病、既往卒中史、吸烟史等基线资料,收集治疗前后患者低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、抗血小板药物使用情况、入院时及治疗7 d时NIHSS评分和改良Rankin量表(mRS)评分及卒中病因分型等数据。卒中分型诊断标准按中国缺血性卒中亚型(Chinese ischemic stroke subclassification, CISS)分型^[8]。

1.5 疗效判定

本研究以住院第7天时NIHSS评分和mRS评分为疗效指标^[9],进行相关性分析。

1.6 统计学方法

使用SPSS 17.0 统计分析软件对所收集的数据进行统计描述和分析,对服从正态分布的计量资料,使用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,对不服从正态分布的计量资料,使用中位数和四分位数间距M(P25, P75)进行描述,组间差异性分析使用 t 检验或非参数秩和检验。对于计数资料,使用例数和百分率进行统计描述,组间差异性分析使用 χ^2 检验。指标关联性分

析使用Spearman非参数检验,检验标准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

共纳入390例非心源性急性缺血性脑卒中患者,其中阿加曲班组285例,对照组105例。两组患者年龄、高血压、糖尿病、既往卒中、冠心病患病人数、吸烟史、LDL-C、HDL-C、TC、TG水平,入院时NIHSS评分,服用抗血小板药物种类等基线资料对比,组间差异均无统计学意义($P>0.05$),两组基线资料均衡可比。见表1。

2.2 阿加曲班组与对照组脑卒中患者早期神经功能改变比较

两组间治疗7 d时NIHSS评分、治疗7 d NIHSS评分变化、治疗7 d时mRS评分差异有统计学意义($P<0.05$),阿加曲班组治疗7 d时NIHSS评分、治疗7 d时mRS评分均显著低于对照组,治疗7 d NIHSS评分变化显著高于对照组;见表2。

2.3 阿加曲班组与对照组按CISS分型卒中亚型分析

入组的390例非心源性急性缺血性卒中患者,按CISS分型,其中大动脉粥样硬化型178例,穿支动脉病变型155例;阿加曲班组与对照组间大动脉粥样硬化型、穿支动脉病变型例数差异有统计学差异($P<0.05$),见表3。

在大动脉粥样硬化型亚组分析中,两组间年龄、

表1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of general baseline data between two groups

基线资料	对照组	阿加曲班组	$t/Z/\chi^2$	P 值
年龄/岁*	60.8±11.9	58.3±10.9	2.993	0.084
男性/例(占比/%)	36(34.3)	172(60.4)	0.935	0.334
高血压/例(占比/%)	63(60.0)	166(58.2)	0.097	0.755
糖尿病/例(占比/%)	22(21.0)	72(25.3)	0.779	0.755
既往卒中/例(占比/%)	17(16.2)	40(14.0)	0.286	0.593
冠心病/例(占比/%)	8(7.6)	31(10.9)	0.905	0.341
吸烟/例(占比/%)	31(30.0)	60(21.1)	3.078	0.079
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)*	2.34±0.45	2.38±0.56	2.851	0.059
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.05(0.86, 1.27)	0.97(0.81, 1.23)	-1.875	0.061
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.09(3.98, 4.34)	4.46(4.35, 4.62)	-2.724	0.006
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.67(1.26, 2.43)	1.76(1.28, 2.36)	-0.024	0.981
入院时NIHSS评分#	7(5, 9)	7(5, 9)	-0.166	0.869
使用阿司匹林肠溶片/例(占比/%)	50(47.6)	131(45.7)	0.84	0.771
使用氢氯吡格雷片/例(占比/%)	32(30.5)	90(31.6)	0.043	0.835
使用阿司匹林+氢氯吡格雷/例(占比/%)	23(21.9)	64(22.5)	0.013	0.908

*- t 检验, #-秩和检验, 其余为 χ^2 检验

*- t test, #-Wilcoxon test, others were χ^2 test

表2 两组早期神经功能改变比较

Table 2 Comparison of neurological changes between two groups

临床资料	对照组	阿加曲班组	Z/χ^2	P 值
治疗7 d时NIHSS评分 [#]	5(3,6)	3(2,5)	-2.691	0.007
治疗7 d NIHSS评分变化 [#]	-3(-4,-1)	-3(-5,-2)	-2.438	0.015
出院NIHSS评分 [#]	1(0,2)	1(0,2)	-1.431	0.152
入院mRS评分 [#]	2(2,3)	2(1,3)	-0.484	0.629
治疗7 d时mRS评分 [#]	1(0,2)	0(0,2)	-3.035	0.002
出院mRS评分 [#]	1(0,1)	0(0,1)	-1.945	0.052

#-秩和检验

#-Wilcoxon test

表3 患者CISS分型情况

Table 3 CISS classification of patients

CISS分型	对照组	阿加曲班组	χ^2	P 值
大动脉粥样硬化型/例(占比/%)	58(55.2)	120(42.1)	5.334	0.021
穿支动脉病变型/例(占比/%)	32(30.5)	123(43.2)	5.153	0.023
其他原因型/例(占比/%)	7(6.7)	17(6.0)	0.065	0.798
原因不明型/例(占比/%)	8(6.2)	25(8.8)	0.101	0.751

治疗7 d NIHSS评分变化差异有统计学意义($P<0.05$);在穿支动脉病变型亚组分析中,两组间治疗7 d时NIHSS评分差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.4 使用阿加曲班与急性缺血性脑卒中早期神经功能改变的相关性分析

相关性分析结果显示:治疗7 d NIHSS评分改变与使用阿加曲班呈正相关,差异有统计学意义($P<0.05$),见表5。

2.5 阿加曲班疗效影响因素的相关性分析

分别以阿加曲班组患者NIHSS评分及mRS评分为因变量,以基线资料为自变量进行相关性分

析,结果显示伴有高血压与治疗7 d时NIHSS评分、冠心病史与治疗7 d时mRS评分、LDL-C水平与出院时mRS评分均呈正相关,差异有统计学意义($P<0.05$),既往卒中病史与治疗7 d时NIHSS评分改变呈负相关,差异有统计学意义($P<0.05$),见表6。

3 讨论

进展性脑卒中是指缺血性卒中发病后神经功能缺失症状较轻微,但呈渐进性加重,直至出现较严重的神经功能缺失。而在急性缺血性卒中患者中常出现END,且多发生于卒中后48~72 h。END一旦发生,通常导致患者早期和远期预后不良^[10],

表4 大动脉粥样硬化型和穿支动脉病变型亚组分析

Table 4 Subgroup analysis of major atherosclerotic subtypes and perforator lesions

临床资料	大动脉粥样硬化型				穿支动脉病变型			
	对照组	阿加曲班组	Z/χ^2	P 值	对照组	阿加曲班组	Z/χ^2	P 值
年龄/岁 [#]	66.5(54,74)	58(47,66)	-3.369	0.001	55.5(45,25)	59(52,68)	-1.396	0.163
男性/例(占比/%)	39(67.2%)	66(55%)	2.422	0.12	23(71.9%)	82(66.7%)	0.315	0.574
入院NIHSS评分 [#]	6(5,8)	7(5,9)	-1.877	0.06	8(6,10)	7(5,9)	-1.808	0.071
治疗7 d时NIHSS评分 [#]	4(2,6)	4(2,5)	-0.517	0.605	5(3,6)	3(2,6)	-2.656	0.008
治疗7 d NIHSS评分变化 [#]	-2(-4,-1)	-3(-5,-2)	-2.512	0.012	-3(-4,-2)	-3(-5,-1)	-0.521	0.602
出院NIHSS评分 [#]	1(0,2)	1(0,2)	-0.223	0.824	1.5(1,3)	1(0,2)	-1.652	0.099
入院mRS评分 [#]	2(2,3)	3(2,3)	-0.270	0.788	2(1,3)	2(1,3)	-0.071	0.944
治疗7 d mRS评分 [#]	1(0,2)	1(0,2)	-1.660	0.097	1(0,2)	0(0,1)	-1.887	0.059
出院mRS评分 [#]	0(0,1)	0(0,1)	-1.281	0.2	0(0,1)	0(0,1)	-1.136	0.256

#-秩和检验,其余为 χ^2 检验#-Wilcoxon test, others were χ^2 test

表5 Spearman相关分析
Table 5 Spearman correlation analysis

变量	使用阿加曲班	
	<i>r</i>	<i>P</i>
治疗7 d时NIHSS评分	-0.083	0.102
治疗7 d NIHSS评分改变	0.106	0.036
出院NIHSS评分	-0.023	0.646
治疗7 d mRS评分	-0.079	0.119
出院mRS评分	-0.059	0.245

表6 阿加曲班疗效影响因素的相关性分析

Table 6 Correlation analysis of factors affecting efficacy of agatroban

变量	治疗7 d时NIHSS评分		治疗7 d NIHSS评分改变		出院时NIHSS评分		治疗7 d时mRS评分		出院时mRS评分	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
性别	-0.091	0.126	0.050	0.405	-0.073	0.219	-0.046	0.441	-0.060	0.312
年龄	0.082	0.167	0.065	0.408	0.021	0.729	0.096	0.106	0.049	0.408
高血压	0.129	0.030	-0.050	0.403	0.078	0.191	0.079	0.182	0.037	0.553
糖尿病	0.030	0.611	0.007	0.903	0	0.988	-0.002	0.972	0.034	0.564
冠心病	0.021	0.720	-0.101	0.088	0.025	0.669	0.107	0.070	0.082	0.166
既往卒中	-0.006	0.916	-0.118	0.046	0.078	0.191	0.146	0.014	0.086	0.148
吸烟	0.031	0.603	0.090	0.131	0.052	0.383	0.047	0.472	-0.030	0.616
LDL-C	0.039	0.510	0.032	0.587	-0.001	0.983	-0.034	0.570	0.122	0.039
HDL-C	0	0.994	-0.052	0.383	-0.011	0.851	0.081	0.171	0.039	0.516
TC	-0.054	0.368	-0.012	0.845	-0.025	0.678	-0.010	0.860	0.012	0.839

和预后方面优于其他定义^[11]。虽然大多数研究基于临床恶化的程度,按照NIHSS评分的改变来衡量,但在定义END的NIHSS评分界限没有共识(目前的定义从NIHSS评分运动项目至少增加1点到NIHSS总评分至少增加4点)。虽然END目前没有明确的发病率和特定的预测因子,但经常发生在动脉粥样硬化、穿支动脉病变的患者中,且预后差,致残率高;目前研究显示,其发病率17%~75%^[12]。虽然目前疾病进展的机制尚不完全清楚,但已经提出了许多假说,包括局部血栓形成、局部血脑屏障破坏、水肿、炎症和兴奋性毒性^[13]。穿支动脉病变患者END发生率高,预后差,且这类患者抗血小板治疗效果不好,穿支动脉病变分型有很重要的临床意义,但缺乏明确的定义。基于此,高山等^[8]于2011年发表了中国缺血性卒中亚型-CISS分型,CISS分型与其他分型不同之处为将穿支动脉病变单独分型,强调穿支动脉病变的重要性。

针对急性缺血性脑卒中,一些研究已经表明抗凝治疗可能带来获益,研究^[14]结果显示低分子肝素对大动脉闭塞性急性缺血卒中患者生活自理能力的改善优于阿司匹林,与阿司匹林相比,低分子肝

素可降低症状性基本动脉狭窄患者的END,改善6个月的预后^[15]。一项回顾性研究显示,阿加曲班联合阿司匹林可以改善急性缺血性卒中患者的早期预后^[16],没有增加出血风险。所以,强化抗栓治疗有利于急性进展性卒中患者预后,且出血风险低,较为安全。阿加曲班是一种选择性凝血酶抑制剂,它可以直接抑制血凝块中的凝血酶,具有起效快、代谢快、出血倾向低等优点^[17]。凝血酶作为血小板激活和聚集在血管内皮上的激动剂,在脑血管壁上产生纤维蛋白,并诱导病变区域内微血管壁的血管通透性增加^[18]。凝血酶抑制剂具有阻断血小板信号通路的抗血小板作用,因此阿加曲班也可以作为抗血小板药物抑制生长的动脉粥样硬化斑块。阿加曲班已证明在治疗急性缺血性卒中患者中安全性较好,日本的一项随机对照试验^[19]表明,阿加曲班在改善神经功能缺损结局方面优于对照组。日本学者报道,阿加曲班联合抗血小板药物在治疗穿支动脉病变的患者中,发病后随访1个月明显改善功能预后^[20]。

本研究回顾性分析了390例非心源性急性缺血性脑卒中患者,其中阿加曲班组285例,对照组105

例,在阿加曲班组NIHSS评分稍高于对照组的情况下,阿加曲班明显改善了患者治疗7 d时NIHSS评分,治疗7 d时使NIHSS下降分数达4分,同时mRS评分、7 d时NIHSS评分的改变与对照组相比改善更为明显,提示其改善了患者的临床预后,降低了卒中早期的伤残程度,这与之前的研究一致,但本研究没有探讨远期的预后情况。

回顾性分析的390例急性非心源性缺血性脑卒中患者,按CISS分型主要为大动脉粥样硬化型和穿支动脉病变型。其中大动脉粥样硬化型178例,穿支动脉病变型155例。进一步进行不同病因使用阿加曲班后的疗效比较,在大动脉粥样硬化型亚组分析中,阿加曲班患者较对照组年轻,但NIHSS评分高,入院时神经功能缺损程度重,经阿加曲班治疗后,NIHSS评分的改善程度更为明显,说明阿加曲班在年轻患者中预后更好;阿加曲班组治疗7 d NIHSS评分改善程度大,早期神经系统恶化程度低,提示其改善了早期预后,这与既往研究中提示阿加曲班对大动脉粥样硬化型有效的研究结果一致^[21]。在穿支动脉病变型患者中,阿加曲班明显降低了治疗7 d时NIHSS评分,表明阿加曲班可以降低穿支动脉病变患者的NIHSS评分,改善穿支动脉病变导致缺血性脑卒中患者的早期预后;但之前的研究中鲜有提及穿支动脉病变型患者的疗效,此次阳性研究结果可对穿支动脉病变型急性缺血性脑卒中患者的临床治疗提供依据,但仍需扩大样本量进一步研究。

同时发现,在两组在使用抗血小板聚集药物种类和数量无统计学差异的情况下,阿加曲班对治疗7 d时NIHSS评分、治疗7 d时mRS评分有明确改善,治疗7 d时NIHSS评分改善更加明显,表明在给予相同抗血小板聚集治疗的情况下,辅以阿加曲班抗凝治疗可改善患者神经功能缺损症状,降低伤残程度。但在与抗血小板聚集药物联用时,出血风险是否增加是临床工作中需要考虑的重要用药风险。

在阿加曲班应用过程中,存在可能影响其疗效的因素,在本研究中,主要分析了性别、年龄,是否患有高血压、糖尿病、冠心病,既往卒中病史,是否吸烟,LDL-C、HDL-C、TC水平等是否与其改善神经功能缺损效果存在相关性,结果发现既往患有高血压的患者治疗7 d时NIHSS评分较高,既往有卒中病史的患者治疗7 d时NIHSS评分改善程度偏低,既往有冠心病史的患者治疗7 d时mRS评分偏高,神经缺损症状更重,LDL-C更高的患者出院时mRS

更高,伤残程度更重,表明高血压、既往卒中史、LDL-C水平与阿加曲班疗效存在相关性,是影响阿加曲班疗效的因素,但仍需扩大样本量来重复验证。

结合其他临床研究中,发现阿加曲班能抑制动脉粥样硬化斑块的进展,特别是在穿支动脉粥样硬化疾病中^[22],阿加曲班可以改善微循环以促进神经功能的恢复,使穿支动脉病变患者的长期生活质量获益^[23]。穿支动脉病变在临床发病率高,且END更常见^[24],平均入院NIHSS评分较其他亚型显著升高^[25]。日本学者在536例急性缺血性脑卒中患者中发现,在病情恶化的患者中,穿支动脉病变的患病率明显更高,他们发现神经系统恶化和病变直径在15~30 mm存在关联性^[26]。在本研究中阿加曲班改善了治疗7 d时的NIHSS评分,降低了缺血性脑卒中的致残可能。本研究中还发现大动脉粥样硬化型亚组中有几例急诊颈动脉支架置入术的患者,术后在双抗治疗情况下,仍有神经功能症状的波动,在联合使用阿加曲班后症状得以控制,说明阿加曲班可能在大动脉狭窄、溃疡性斑块、支架置入的患者中获益更显著,但本研究没有对大动脉粥样硬化患者再具体分析,上述结论仍需大量的临床数据证明。

END在急性缺血性脑卒中患者中常见,穿支动脉疾病在大血管疾病还是小血管疾病的归属问题仍有争议,目前只能依靠高分辨核磁才能更好地观察到载体动脉病变程度。本研究显示阿加曲班可以改善不符合溶栓或血管内治疗的急性非心源性缺血性脑卒中患者的早期预后。由于本研究属于回顾性研究,没有评估长期预后的情况,且在进一步研究中需扩大样本量,避免倚偏。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Powers W J, Rabinstein A A, Ackerson T, et al. 2018 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*, 2018, 49(3): e46-e110.
- [2] Jauch E C, Saver J L, Adams H P J, 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.

- [3] Demirtas B S, Ocek L, Zorlu Y, et al. Factors associated with hemorrhagic transformation in infarctions involving the posterior circulation system [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(8): 2193-2200.
- [4] Whiteley W N, Adams H P, Bath P M, et al. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: An individual patient data Meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(6): 539-545.
- [5] Liu M S, Zheng Y, Li G Q. Safety of recanalization therapy in patients with acute ischemic stroke under anticoagulation: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(9): 2296-2305.
- [6] 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.
- Sun X J. Progress research on argatroban in treatment of cerebral infarction [J]. *Drugs Clin*, 2017, 32(9): 1801-1805.
- [7] Nakase T, Moroi J, Ishikawa T. Anti-inflammatory and antiplatelet effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in acute phase of ischemic stroke patients [J]. *Clin Transl Med*, 2018, 7(1): 2.
- [8] Gao S, Wang Y J, Xu A D, et al. Chinese ischemic stroke subclassification [J]. *Front Neurol*, 2011, 2: 6.
- [9] Kanamaru T, Suda S, Muraga K, et al. Albuminuria predicts early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 372: 417-420.
- [10] Thanvi B, Treadwell S, Robinson T. Early neurological deterioration in acute ischaemic stroke: Predictors, mechanisms and management [J]. *Postgrad Med J*, 2008, 84(994): 412-417.
- [11] Birschel P, Ellul J, Barer D. An internationally agreed definition of progressing stroke-reply [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17: 242-252.
- [12] Deguchi I, Hayashi T, Kato Y, et al. Treatment outcomes of tissue plasminogen activator infusion for branch atheromatous disease [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(7): e168-e172.
- [13] del Bene A, Palumbo V, Lamassa M, et al. Progressive lacunar stroke: Review of mechanisms, prognostic features, and putative treatments [J]. *Int J Stroke*, 2012, 7(4): 321-329.
- [14] Wang Q S, Chen C, Chen X Y, et al. Low-molecular-weight heparin versus aspirin for acute ischemic stroke with large artery occlusive disease: Subgroup analyses from the Fraxiparin in stroke study for the treatment of ischemic stroke (FISS-tris) study [J]. *Stroke*, 2012, 43(2): 346-349.
- [15] Yi X Y, Chi W Z, Wang C, et al. Low-molecular-weight heparin or dual antiplatelet therapy is more effective than aspirin alone in preventing early neurological deterioration and improving the 6-month outcome in ischemic stroke patients [J]. *J Clin Neurol*, 2015, 11(1): 57-65.
- [16] Chen L, Cao S S, Yang J X. Argatroban plus aspirin versus aspirin in acute ischemic stroke [J]. *Neurol Res*, 2018, 40(10): 862-867.
- [17] Ikoma H. Development of argatroban as an anticoagulant and antithrombin agent in Japan [J]. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2002, 32(Suppl 3): 23-28.
- [18] del Zoppo G J, Schmid-Schönbein G W, Mori E, et al. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons [J]. *Stroke*, 1991, 22(10): 1276-1283.
- [19] Kobayashi S, Tazaki Y. Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis [J]. *Semin Thromb Hemost*, 1997, 23(6): 531-534.
- [20] Yamamoto Y, Ohara T, Ishii R, et al. A combined treatment for acute larger lacunar-type infarction [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011, 20(5): 387-394.
- [21] Chen S M, Cai D C, Huang P C, et al. Early and long-term outcomes of argatroban use in patients with acute noncardioembolic stroke [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 198: 106233.
- [22] Petrone L, Nannoni S, del Bene A, et al. Branch atheromatous disease: A clinically meaningful, yet unproven concept [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 41(1/2): 87-95.
- [23] Kong Y, Chen H, Wang Y Q, et al. Direct thrombin inhibitors: Patents 2002-2012 (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(5): 1506-1514.
- [24] Jeong H G, Kim B J, Yang M H, et al. Neuroimaging markers for early neurologic deterioration in single small subcortical infarction [J]. *Stroke*, 2015, 46(3): 687-691.
- [25] Nakase T, Yoshioka S, Sasaki M, et al. Clinical evaluation of lacunar infarction and branch atheromatous disease [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(4): 406-412.
- [26] Miyamoto N, Tanaka Y, Ueno Y, et al. Demographic, clinical, and radiologic predictors of neurologic deterioration in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(3): 205-210.