

阿加曲班联合阿司匹林治疗早期进展性缺血性脑卒中的疗效观察

周 济, 尹霄霄, 刘 洋, 金 旻*

火箭军特色医学中心 神经介入科, 北京 100088

摘要: **目的** 探讨阿加曲班联合阿司匹林在早期进展性缺血性脑卒中治疗中的应用效果。**方法** 纳入2019年1月—2022年1月火箭军特色医学中心收治的发病24 h内、未接受静脉溶栓治疗和血管内介入治疗的急性进展性缺血性脑卒中患者120例为对象进行回顾性研究。根据治疗方案的不同分为对照组(阿司匹林联合氢硫酸氯吡格雷)及试验组(阿加曲班联合阿司匹林), 每组各60例。对照组口服阿司匹林肠溶片每次100 mg, 每天1次, 同时联合口服硫酸氢氯吡格雷片每次75 mg, 每天1次, 共3周。试验组予以阿司匹林肠溶片, 用法用量同对照组, 在此基础上联合阿加曲班注射液, 治疗前48 h给予阿加曲班注射液60 mg, 每天1次, 24 h持续静脉泵入, 第3~7天予以阿加曲班注射液每次10 mg, 每天2次, 3 h静脉滴注。两组住院治疗时间均 ≥ 14 d。分别采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及根据Barthel指数(BI)评分比较治疗前后两组患者神经功能缺损情况及日常生活能力改善情况, 并观察两组的症状性脑出血及消化道出血等不良反应情况。**结果** 试验组与对照组治疗的总有效率分别为82.67%和65.00%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前两组NIHSS比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者NIHSS评分均较治疗前显著降低($P < 0.05$), 试验组降低程度更加明显, 治疗后两组NIHSS评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前, 试验组BI评分低于对照组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者BI评分均较同组治疗前显著增加($P < 0.05$), 且试验组BI评分显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗期间出现消化道出血的患者对照组有3例, 试验组有2例; 两组患者均无症状性脑出血出现。两组间主要不良反应比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 阿加曲班联合阿司匹林较常规双抗治疗更有助于改善早期急性进展性缺血性脑卒中患者的神经功能预后, 同时不增加不良反应风险。

关键词: 阿加曲班; 阿司匹林; 缺血性脑卒中; 早期神经功能恶化; 不良反应

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2023)04-0856-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.04.021

Efficacy of argatroban combined with aspirin in treatment of acute ischemic stroke with early progression

ZHOU Ji, YIN Xiaoxiao, LIU Yang, JIN Ming

The PLA Rocket Force Characteristic Medical Center, Beijing 100088, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of argatroban combined with aspirin in treatment of acute ischemic stroke with early progression. **Methods** A total 120 patients with early progressive acute ischemic stroke treated in The PLA Rocket Force Characteristic Medical Center from January 2019 to January 2022 without intravenous thrombolysis and endovascular interventional therapy were retrospectively studied. According to the different treatment strategies, the patients were divided into two groups: the control group (aspirin combined with clopidogrel hydrosulfate, $n = 60$) and the experimental group (argatroban combined with aspirin, $n = 60$). The patients in the control group received oral Aspirin Enteric Coated Tablets of 100 mg once a day, while taking Clopidogrel Sulfate Tablets of 75 mg once a day for a total of three weeks. The patients in the experimental group were given Aspirin Enteric Coated Tablets in the same dosage as those in the control group. On this basis, they were combined with Argatroban Injection. Argatroban Injection was given 60 mg, once a day, and continuously pumped intravenously for 24 h after 48 hours before treatment. Argatroban Injection was given 10 mg, twice a day, and intravenously for three hours from the 3rd to 7th days. The duration of hospitalization in both groups was ≥ 14 days. NIHSS score and Barthel index (BI) score were used to compare the neurological deficit and the improvement of activities of daily living between the two groups before and after treatment, and the adverse reactions such as symptomatic cerebral hemorrhage and gastrointestinal hemorrhage were observed. **Results** The total

收稿日期: 2022-11-19

第一作者: 周 济(1985—),男,博士,主治医师,研究方向为脑血管疾病的介入及外科治疗。E-mail:zhoujiasd@126.com

*通信作者: 金 旻,副主任医师,研究方向为脑血管疾病的介入治疗。E-mail: jinmin2nd@163.com

effective rates of treatment in the experimental group and the control group were 82.67% and 65.00%, respectively, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). There was a statistically significant difference in NIHSS score between the two groups before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS scores of patients in both groups were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$). The degree of reduction in the experimental group was more significant, and there was no statistically significant difference in NIHSS scores between the two groups after treatment ($P > 0.05$). Before treatment, the BI score of the experimental group was lower than that of the control group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). After treatment, the BI scores of patients in both groups were significantly higher than those in the same group before treatment ($P < 0.05$), and the BI scores in the experimental group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment period, there were three patients with gastrointestinal bleeding in the control group and two patients in the experimental group, and no symptomatic cerebral hemorrhage occurred in both groups. There was no statistically significant difference in the main adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Argatroban combined with aspirin is more helpful than conventional dual antiplatelet therapy in improving the neurological prognosis of patients with early acute progressive ischemic stroke without increasing the risk of adverse reactions.

Key words: argatroban; aspirin; ischemic stroke; early neurological deterioration; adverse reactions

早期进展性缺血性脑卒中是指缺血性脑卒中发病后,神经功能缺损在24~72 h内仍呈渐进性或阶梯式加重的临床现象,占急性脑卒中的16.3%~41%,明显增加了患者致残率及致死率^[1-2]。目前临床对早期进展性缺血性脑卒中的治疗效果不理想,治疗方案有待于进一步的探索。阿加曲班是一种新型直接凝血酶抑制剂,其能够选择并可逆性结合凝血酶催化位点,进而抑制凝血酶阻断血栓形成,达到抗栓效果,且在用于治疗缺血性脑卒中的抗凝药物中,阿加曲班具有出血事件少的优势^[3]。故本研究着重观察阿加曲班联合阿司匹林治疗早期进展性缺血性脑卒中患者对神经功能的早期改善情况,为临床进展性缺血性脑卒中的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2019年1月—2022年1月火箭军特色医学中心收治的进展性急性缺血性脑卒中患者120例为研究对象,其中男性81例,女性39例;年龄35~80岁,平均(60.74±9.38)岁;美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分(9.43±3.52)分。

1.2 纳入标准

①发病在24 h以内(存在溶栓禁忌证或超过溶栓时间窗),均有急性缺血性脑卒中的典型症状和体征;②起病后临床症状及体征在72 h内出现进行性加重,NIHSS评分较发病时增加≥4分;③符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》诊断标准^[4],经头颅MRI检查明确诊断为急性脑梗死,且头颅MRI所示病灶为导致本次症状的责任病灶;④年龄20~80岁,且为首次发病或过去发病但未遗留致残性神经功能障碍;⑤患者本人或其法定代理人签

订知情同意书。

1.3 排除标准

①大面积脑梗死或有严重意识障碍的脑卒中患者(NIHSS评分≥20分);②近3个月内有脑出血、蛛网膜下腔出血、出血性脑卒中;③合并严重心、肺功能不全,肝、肾功能异常及血液疾病;④凝血功能异常、血小板减少或有出血倾向者;⑤近期有消化道出血、尿路出血等活动性出血病史;⑥恶性肿瘤或颅内肿瘤患者;⑦痴呆、精神病患者;⑧对阿司匹林或阿加曲班成分过敏或过敏体质患者。

1.4 治疗方法

对照组:予以阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,规格:每片100 mg,国药准字HJ20160685,生产批号:BJ57850)每次100 mg,每天1次,同时联合口服硫酸氢氯吡格雷[赛诺菲(杭州)制药有限公司,规格:每片75 mg,国药准字H20056410,生产批号:CA989]每次75 mg,每天1次,共3周。试验组:予以阿司匹林肠溶片,用法用量同对照组,在此基础上联合阿加曲班注射液(天津药物研究院药业有限责任公司,国药准字H20050918,规格:每支20 mL:10 mg,生产批号1603006、1910121),用法依据说明书:治疗前48 h给予阿加曲班注射液60 mg,每天1次,24 h持续静脉泵入,第3~7天予以阿加曲班注射液每次10 mg,每天2次,3 h静脉滴注。两组均予以控制脑血管病危险因素、稳定斑块、清除自由基、营养神经等基础治疗,两组住院治疗时间均≥14 d。

1.5 观察指标

观察两组患者治疗前和治疗14 d后的神经功能缺损情况及日常生活能力改善情况,分别采用

NIHSS评分及Barthel指数(BI)评分对患者神经功能缺损及日常生活能力进行评价。BI评分包括大便、小便、修饰、如厕、吃饭、转移、活动、穿衣、上楼梯及洗澡,共计10个项目,总分为100分。BI指数评分 ≥ 60 表示有轻度功能障碍,能独立完成部分日常活动,需要一定帮助; ≤ 40 分表示有重度功能障碍,多数日常生活活动不能完成或需人照料。

1.6 疗效判定^[5-7]

根据临床神经功能缺损程度评分标准判断疗效。基本痊愈:NIHSS评分减少91%~100%;显著有效:NIHSS评分减少46%~90%;好转:NIHSS评分减少18%~45%;无效:NIHSS评分减少 $\leq 17\%$;恶化:NIHSS评分增加 $\geq 8\%$ 。

总有效率=(基本痊愈+显著有效+好转)例数/总例数

1.7 不良反应发生情况

主要观察并记录治疗7 d内有无消化道出血、症状性脑出血等不良事件。

1.8 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析,计量资料符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例数(百分率)表示。采用 t 检验比较患者年龄、治疗前后NIHSS评分、BI评分变化情况,用 χ^2 检验比较患者性别构成比、梗死灶特征、消化道出血、症状性脑出血等计数资料。 $P <$

0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

根据治疗方案将患者分成对照组和试验组,每组各60例。两组患者在年龄、性别、吸烟、糖尿病、梗死部位及TOAST分型方面无明显差别($P > 0.05$)。但两组患者在治疗前NIHSS评分方面,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组患者疗效比较

试验组的总有效率为82.67%,显著高于对照组的65.00%($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者BI和NIHSS评分比较

治疗前,两组患者BI评分比较,试验组低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者BI评分均较同组治疗前显著增加($P < 0.05$),且治疗后,试验组BI评分显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗前,两组患者NIHSS评分比较,试验组高于对照组($P < 0.05$),说明试验组患者病情较对照组严重,治疗后两组患者NIHSS评分均较治疗前显著降低($P < 0.05$),试验组降低程度更加明显,治疗后两组NIHSS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

2.4 两组患者主要不良反应发生情况比较

对照组治疗期间有3例患者出现消化道出血,

表1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of general information between two groups

基线资料	对照组($n=60$)	试验组($n=60$)	P 值
年龄/岁($\bar{x} \pm s$)	59.74 $\pm$ 11.38	61.94 $\pm$ 9.73	0.257
性别/例(男/女)	43/17	38/22	0.330
吸烟/例	25	17	0.126
糖尿病/例	32	29	0.584
高血压病/例	38	34	0.456
梗死部位/例(前/后循环)	42/18	35/25	0.183
治疗前NIHSS评分	8.35 $\pm$ 4.21	11.43 $\pm$ 4.67	0.002*
TOAST分型/例(大动脉粥样硬化型/小血管病型)	37/23	42/18	0.336

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n /例	基本痊愈/例	显著有效/例	好转/例	无效/例	恶化/例	总有效率/%
对照	60	9	13	17	14	7	65.00
试验	60	12	18	19	7	4	82.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组患者BI及NIHSS评分比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of BI and NIHSS score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	BI评分		NIHSS评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	48.35±9.24	65.76±10.52 [*]	8.35±0.21	6.23±3.17 [*]
试验	60	43.21±7.63	79.26±5.52 ^{*#}	11.43±4.67 [▲]	6.85±2.74 [*]

与对照组治疗前比较:▲ $P < 0.05$;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 control group before treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group after treatment

试验组治疗期间有2例患者出现消化道出血,两组患者均无症状性脑出血出现。两组间主要不良反应,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

缺血性脑卒中占我国所有脑卒中的80%左右,是中老年人致残的首要原因。早期进展性缺血性脑卒中是缺血性脑卒中发病后患者病情进行性加重,甚至出现较严重神经功能缺失的一种临床常见类型,具有发病率高、临床预后差、易导致严重神经系统功能缺损等特点。这类患者往往因为超过了溶栓甚至血管内治疗的时间窗,只能给予常规阿司匹林、氯吡格雷等抗血小板治疗,但仍有较多的患者的病情进展不能得到较好的控制,症状持续恶化。因此,探索并寻找更有效的治疗方法,改善患者的预后尤为重要。

抗凝治疗在缺血性脑卒中的作用已被证实,但其较高的出血风险值得临床医生的关注,也限制了其应用。阿加曲班是一种新型抗凝剂,具有相对分子质量小、安全性高、半衰期短等优点。阿加曲班较单一的阿司匹林或氯吡格雷,能够显著改善进展性缺血性脑卒中患者的症状及远期预后,且阿加曲班联合双抗治疗进展性脑卒中也是安全且有效^[8-12]。杨信举等^[13]的研究结果显示:阿加曲班序贯联合阿司匹林较单一的抗血小板组,能够改善进展性脑卒中患者的神经功能缺损及3个月后的日常独立生活能力。此外,阿加曲班联合阿司匹林治疗有助于改善早期进展性脑卒中患者的功能预后^[14]。以上的研究表明阿加曲班无论是单独使用还是联合阿司匹林均具有良好的治疗效果及安全性。黄文立等^[15]的研究表明,阿加曲班联合抗血小板药物治疗静脉溶栓后24 h内的进展性脑卒中患者,可显著改善患者的神经功能状态,且不增加药物不良反应的发生率。孙凯等^[16]研究表明,阿加曲班联合阿司匹林治疗穿支动脉病变型进展性脑梗死具有良好的疗效,可改善患者的神经功能和血液高凝状态,提高患者的生活能力,且安全性高。然而目前关于阿加曲班联合阿司匹林与目前指

南推荐的双抗血小板治疗在早期进展性缺血性脑卒中对比较的研究尚不多见。

本研究结果表明,在早期进展性急性缺血性脑卒中的治疗中,阿加曲班联合阿司匹林的试验组与氯吡格雷联合阿司匹林的对照组比较,临床总有效率显著提高(82.67% vs 65%, $P < 0.05$),提示阿加曲班联合阿司匹林能够明显改善早期神经功能缺损及日常生活功能。在本研究中两组患者治疗前的NIHSS评分和BI评分有一定差异,相较对照组而言,试验组具有更高的NIHSS评分和更低的BI评分,这可能与笔者所在中心更倾向于将阿加曲班应用于病情相对严重患者的治疗有关。这也进一步显示了阿加曲班联合阿司匹林能够改善早期进展性缺血性脑卒中患者的预后。另外,本研究也初步观察了两种治疗方案的安全性。研究发现两组共出现5例消化道出血(对照组3例,试验组2例),但均未出现症状性颅内出血及药物相关的不良反应,说明阿加曲班联合阿司匹林与氯吡格雷联合阿司匹林在安全性上无明显差别。

本研究结果表明,阿加曲班联合阿司匹林治疗早期进展性急性缺血性脑卒中,能够改善患者的早期神经功能缺损及预后,有利于提高患者日常生活能力。由于本研究为回顾性研究,存在样本量小、观察时间短等局限性,需要开展多中心、大样本的随机临床对照试验研究,进一步明确阿加曲班联合阿司匹林在早期进展性急性缺血性脑卒中治疗中的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Seners P, Baron J C. Revisiting 'progressive stroke': Incidence, predictors, pathophysiology, and management of unexplained early neurological deterioration following acute ischemic stroke [J]. J Neurol, 2018, 265(1): 216-225.
- [2] Seners P, Turc G, Oppenheim C, et al. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: A systematic review with pathophysiological implications

- [J]. J Neurol Neurosurg Psych, 2015, 86(1): 87-94.
- [3] 北京神经科学学会血管神经病学专业委员会, 阿加曲班治疗急性缺血性卒中中国专家共识组. 阿加曲班治疗急性缺血性卒中中国专家共识2021 [J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(9): 946-953.
- Vascular Neurology Committee, Beijing Neuroscience Society, Experts Group of Chinese Consensus on Argatroban for Treatment of Acute Ischemic Stroke. Chinese consensus on argatroban for treatment of acute ischemic stroke 2021 [J]. Chin J Stroke, 2021, 16(9): 946-953.
- [4] 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2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.
- [5] 吴海威, 隋丽, 吴萌萌. 超溶栓时间窗进展性卒中患者应用替罗非班治疗的有效性及其安全性研究 [J]. 河北医药, 2022, 44(5): 747-750.
- Wu H W, Sui L, Wu M M. Effectiveness and safety of tirofiban in advanced stroke patients with hyperthrombolytic time window [J]. Hebei Med J, 2022, 44(5): 747-750.
- [6] 韩璐. 阿加曲班联合丁苯酞氯化钠注射液治疗进展性脑卒中的疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(8): 86-88.
- Han L. Observation of the efficacy of argatroban combined with butylphthalide sodium chloride injection in the treatment of progressive stroke [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2022, 16(8): 86-88.
- [7] 杨丹晓, 吴绍惠, 彭海聪. 阿加曲班联合尤瑞克林对急性进展性脑卒中患者NIHSS评分和ADL评分的影响 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(10): 2125-2129.
- Yang D X, Wu S H, Peng H C. Effect of argatroban combined with urecolin on NIHSS score and ADL score in patients with acute progressive stroke [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(10): 2125-2129.
- [8] 车景华. 阿加曲班对进展性缺血性脑卒中患者神经功能及日常生活活动能力的影响 [J]. 中国实用医药, 2022, 17(6): 9-12.
- Che J H. Effect of argatroban on neurological function and activities of daily living in patients with progressive ischemic stroke [J]. China Pract Med, 2022, 17(6): 9-12.
- [9] 苏建民, 庄碧如, 黄冬梅. 阿加曲班治疗早期进展性脑卒中的效果研究 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(22): 158-160.
- Su J M, Zhuang B R, Huang D M. Effect of argatroban on early progressive stroke [J]. Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med, 2020, 30(22): 158-160.
- [10] 岳弘伟, 王丽华. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的临床进展 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(7): 458-460.
- Yue H W, Wang L H. Clinical progress of argatroban in the treatment of acute ischemic stroke [J]. J Brain Nerv Dis, 2020, 28(7): 458-460.
- [11] 屈征, 王瑞, 李艳玲, 等. 小剂量阿加曲班联合阿司匹林治疗急性进展性卒中的临床研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(6): 552-554.
- Qu Z, Wang R, Li Y L, et al. Clinical study of low-dose argatroban combined with aspirin in the treatment of acute progressive stroke [J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2019, 36(6): 552-554.
- [12] 王煜婷. 阿加曲班治疗进展性脑卒中的相关研究 [D]. 沈阳: 沈阳医学院, 2022.
- Wang Y T. A related study of argatroban in the treatment of progressive stroke [D]. Shenyang: Shenyang Medical College, 2022.
- [13] 杨信举, 赵涌琪. 阿加曲班联合阿司匹林序贯治疗对进展性脑卒中的疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(10): 2130-2133.
- Yang X J, Zhao Y Q. Effect of sequential treatment of argatroban combined with aspirin on progressive stroke [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(10): 2130-2133.
- [14] 屈征, 王瑞, 石秋艳, 等. 阿加曲班注射液静滴治疗早期进展性脑卒中效果观察 [J]. 山东医药, 2019, 59(30): 54-56.
- Qu Z, Wang R, Shi Q Y, et al. Observation on the effect of argatroban injection in the treatment of early progressive stroke [J]. Shandong Med J, 2019, 59(30): 54-56.
- [15] 黄文立, 宫淑杰, 洪全龙. 阿加曲班注射液治疗静脉溶栓后24h内进展性卒中患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(19): 2965-2967, 2975.
- Huang W L, Gong S J, Hong Q L. Clinical trial of argatroban injection in the treatment of patients with progressive stroke within 24 h after intravenous thrombolysis [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(19): 2965-2967, 2975.
- [16] 孙凯, 王棚, 王漫, 等. 阿加曲班联合阿司匹林治疗穿支动脉病变型进展性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(3): 576-581.
- Sun K, Wang X, Wang M, et al. Clinical study of argatroban combined with aspirin in treatment of progressive cerebral infarction with perforator artery lesions [J]. Drugs Clin, 2022, 37(3): 576-581.

[责任编辑 刘东博]