

阿加曲班治疗轻型急性缺血性脑卒中的疗效及安全性

梅 麒，谢伟坚，郑佳欣，李晓婷

南方医科大学附属何贤纪念医院 神经内科，广东 广州 511000

摘要：目的 观察阿加曲班在治疗轻型缺血性脑卒中的疗效和安全性。方法 回顾性选择 2022 年 1 月—2022 年 12 月于南方医科大学附属何贤纪念医院神经内科因急性缺血性脑卒中住院的分类为轻型卒中 [美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 小于 9 分] 患者 61 例为研究对象，根据治疗期间有无规范使用阿加曲班药物治疗分为试验组和对照组，对照组按照常规急性缺血性脑卒中诊疗方案治疗，即在时间窗内对于符合静脉溶栓和机械取栓的患者进行急性期治疗，在非时间窗内就诊的患者进行抗血小板、改善循环、监控血压、血糖等支持治疗；试验组在常规治疗基础上给予阿加曲班注射液治疗，即发病 48 h 内的患者在入院后 24 h 内以 $5 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续静脉泵入，随后以每天 20 mg，分 2 次以 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 稀释后静脉滴注，疗程 7 d。分别记录患者出院时 NIHSS 评分及入院与出院 NIHSS 评分差值，同时记录入院和出院时的改良 Rankin (mRS) 评分，所有患者均进行系统性检查并进行 TOAST 分型。记录住院期间的血小板减少、便血或颅内出血等不良事件发生情况。结果 试验组患者住院期间 NIHSS 评分较对照组改善明显 ($P < 0.05$)；但出院时 mRS 评分良好率 (mRS 评分为 0~2 分患者占比) 两组比较差异不明显 ($P > 0.05$)；两组患者均无不良事件发生。结论 阿加曲班可以改善轻型缺血性卒中患者的临床症状并安全性较高。

关键词：急性缺血性脑卒中；阿加曲班；轻型卒中；治疗效果

中图分类号：R971 文献标志码：A 文章编号：1674-6376 (2023) 09-1982-04

DOI：10.7501/j.issn.1674-6376.2023.09.020

Efficacy and safety observation of argatroban in treatment of mild ischemic stroke

MEI Qi, XIE Weijian, ZHENG Jiaxin, LI Xiaoting

HeXian Memorial Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 511000, China

Abstract: **Objective** To analyze the efficacy and safety of argatroban in patients with mild ischemic stroke to provide more effective treatments and to improve prognosis. **Methods** Retrospective analysis of 61 patients hospitalized for acute cerebral infarction and classified in mild stroke (NIHSS score is less than 9) in the Department of Neurology of HeXian Memorial Affiliated Hospital of Southern Medical University, from January 2022 to December 2022. All patients had imaging diagnostic supports and were evaluated by attending specialists. According to the standard use of argatroban during the treatment period, the patients were divided into argatroban group (experimental group) and non-argatroban group (control group). Patients in the control group were treated according to the conventional acute ischemic stroke diagnosis and treatment plan, that is, patients who meet the requirements of intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy were treated in the acute phase within the time window, while patients who seek treatment outside the time window were treated with antiplatelet therapy, improved circulation, monitoring blood pressure, blood glucose, and other supportive treatments. On the basis of routine treatment, patients in the experimental group were treated with Agatroban Injection. Patients within 48 hours of onset were continuously pumped $5 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$ intravenously within 24 hours of admission, followed by 20 mg daily, diluted with 250 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection twice, and intravenous drip for seven days. The age, gender, history of hypertension, diabetes, NIHSS score and difference of NIHSS score from admission to discharge was recorded respectively, and the modified Rankin scale (mRS) at admission and discharge was recorded, and all patients were systematically examined and TOAST typed. Any occurrence of thrombocytopenia, hematochezia or intracranial hemorrhage during hospitalization was considered an adverse event. **Results** The improvement in NIHSS score in experimental group was better than control group ($P = 0.022$); However, the good discharge rate (proportion of patients with mRS 0—2) was not significantly different between two groups ($P = 0.449$), and no adverse events occurred in all enrolled cases. **Conclusion** Argatroban can improve

收稿日期：2023-05-01

第一作者：梅 麒，女，硕士研究生，副主任医师，研究方向脑血管疾病诊治。E-mail: 13116266@qq.com

clinical symptoms and has high safety in patients with mild ischemic stroke.

Key words: acute ischemic stroke; argatroban; mild stroke; therapeutic effect

急性缺血性脑卒中是一种常见的高致残性、致死性疾病。《中国卒中报告2020》显示^[1],我国脑卒中年患病率为202.20/万,年发病率为39.4/万,年死亡率为21.9/万。我国已经成为脑卒中终身风险最高和疾病负担最重的国家。在急性期对有适应症患者进行静脉溶栓及大血管机械取栓治疗仍不能满足所有脑卒中患者的需求。有研究表明,经机械取栓治疗后闭塞血管的再通率可高达90%左右,但术后90 d的预后良好率仍不理想^[2],而且仍有较大比例的患者因为时间上的延误或责任血管非大血管病变不能接受急性期取栓治疗,药物治疗的选择及功能监测等较多问题仍亟待解决。

阿加曲班是一种短效的凝血酶抑制剂,直接作用于凝血酶发挥抗凝作用,是一种新型的抗凝药物^[3]。同时阿加曲班具有较高的有效性和安全性。2021年《阿加曲班治疗急性缺血性卒中中国专家共识》^[4]中,对阿加曲班治疗大动脉粥样硬化型的急性脑卒中的疗效给予了充分的肯定,但对于小动脉闭塞型和心源性梗死型等其他类型急性脑卒中的治疗效果尚未获得较高级别的证据支持。由于轻型脑卒中患者多归属于小动脉闭塞型脑卒中和部分心源性栓塞脑卒中类型,因此本研究通过对轻型缺血性脑卒中患者急性期使用阿加曲班治疗,观察阿加曲班治疗轻型缺血性脑卒中的疗效及其安全性,为临床轻型急性缺血性脑卒中的治疗提供更多选择。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集2022年1月—2022年12月期间于南方医科大学附属何贤纪念医院神经内科住院的轻型急性缺血性脑卒中患者61例为研究对象,其中男性41例,女性20例;年龄50~81岁,平均年龄(67.45±11.33)岁;合并疾病高血压病49例,糖尿病23例;入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分2~8分,四分位数(3.0,6.0);入院时改良Rankin量表(mRS)评分2~4分,四分位数(2.0,3.0);TOAST分型^[5]:大动脉粥样硬化型(LAA)11例,小动脉闭塞型(SAO)40例,心源性梗死型(CE)、其他明确原因型(SOE)、不明原因型(SUE)合并为其他类型共10例,其中SUE型的病因均为卵圆孔未闭。

1.2 纳入标准

年龄大于18岁;入院根据影像学和临床表现诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018)》^[6],确诊为急性缺血性脑卒中,发病24 h内,且NIHSS评分小于9分。

1.3 排除标准

入院时血小板计数小于 $100\times 10^9\cdot L^{-1}$;合并低氧血症、呼吸衰竭、较严重心肺功能不全等系统性疾病;合并肿瘤或其他需要激素类药物治疗的疾病。

1.4 治疗方法

所有收集病例按照是否在治疗期间规范使用阿加曲班分为对照组和试验组。对照组按照常规急性缺血性脑卒中诊疗方案治疗,即在时间窗内对于符合静脉溶栓和机械取栓的患者进行急性期治疗,在非时间窗内就诊的患者进行抗血小板、改善循环、监控血压、血糖等支持治疗;试验组在常规治疗基础上给予阿加曲班注射液(天津药物研究院药业有限公司,国药准字H20050918,规格20 mL:10 mg,生产批号30220993)治疗,即发病24 h内的患者在入院后24 h内以 5mLh^{-1} 持续静脉泵入,随后以每天20 mg,分2次以0.9%氯化钠注射液250 mL稀释后静脉滴注,疗程7 d。

1.5 疗效及安全性评估

分别于患者入院及出院时评定NIHSS评分^[7]和mRS评分^[8],并计算NIHSS评分出院与入院分值的差值。记录任何在住院期间发生的血小板减少、便血或颅内出血的情况,这些均视为发生不良事件。

1.6 统计学分析

应用SPSS 17.0软件进行数据统计分析,对计量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本t检验;非正态分布的计量资料以中位数和四分位数[M(P25,P75)]表示,两组间比较采用Mann-Whitney U秩和检验;计数资料以例数和百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。符合正态分布并方差齐性,使用单因素方差分析来判断,否则使用非参数检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

患者按照是否在治疗期间规范使用阿加曲班分为对照组(30例)和试验组(31例)。两组各项基

线资料比较,除年龄方面试验组较对照组稍高($t=1.539, P=0.044$)之外,两组患者在性别、合并基础疾病占比、入院时 NIHSS 评分、mRS 评分以及 TOAST 分型等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 两组 NIHSS 评分及 mRS 评分比较

治疗前,两组患者 NIHSS 评分及 mRS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者入院与出院 NIHSS

评分的差值比较,试验组较对照组变化显著($Z=-2.286, P=0.022$),表明试验组 NIHSS 评分改善更显著;两组出院时 mRS 评分良好率(评分 0~2 分占比)无明显差异($\chi^2=0.574, P=0.449$)。见表 2。

2.3 安全性观察

所有入组患者中,两组各有 1 例为静脉溶栓后患者,术后复查头颅 CT 证实无出血转换;无患者进行机械取栓治疗。两组患者均未发生不良事件。

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of general information between two groups

项目	对照组(n=30)	试验组(n=31)	P 值
年龄/岁($\bar{x} \pm s$)	71.47±10.22	64.97±14.09	0.044
性别/例(男/女)	17/13	24/7	0.084
高血压病/例(占比/%)	26(86.67)	23(74.19)	0.106
糖尿病/例(占比/%)	11(36.69)	12(38.71)	0.782
入院时 NIHSS 评分[M(P25,P75)]	4.0(3.0,4.0)	3.0(2.0,7.0)	0.302
入院时 mRS 评分[M(P25,P75)]	2.5(2.0,3.0)	2.0(1.0,4.0)	0.138
TOAST 分型			0.750
LAA 型/例(占比/%)	5(16.7)	6(19.4)	
SAO 型/例(占比/%)	19(63.3)	21(67.7)	
CE+SOE+SUE 型/例(占比/%)	6(20)	4(12.9)	

表 2 两组 NIHSS 评分及 mRS 评分比较

Table 2 Comparison of NIHSS and mRS score between two groups

组别	n/例	入院与出院 NIHSS 评分差值[M(P25,P75)]	出院 mRS 0~2 分/例(占比/%)
对照	30	1.0(0.0,2.0)	26(83.9)
试验	31	2.0(1.0,2.0)*	28(93.3)

与对照组比较:^{*} $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

3 讨论

轻型急性缺血性脑卒中发生率占卒中病人的 50% 以上^[9],这类患者多伴有语言、运动、认知等方面的障碍,造成长期的生活质量下降。国际上对“轻型卒中”的判定尚无明确的标准,Jaclyn^[9]等进行的 1 项 Meta 分析表明,轻型卒中的 NIHSS 评分界定多以 1~17 分波动,国内学者多以 NIHSS 评分 0~8 分为标准^[10~12]。同时有 10.6%~39.4%^[13]的轻型卒中患者存在进行性加重的风险。因此,早期的药物治疗显得尤为关键。

阿加曲班作为一种抗凝药物可以直接高选择性地与凝血酶发生完全性可逆性结合并灭活凝血酶的活性,进而抑制凝血酶在凝血过程中的催化级联反应^[4,14]。早在 20 世纪日本学者 KOBAYASHI 的 1 项大型双盲随机对照研究已证实阿加曲班在大动脉粥样硬化型急性缺血性脑卒中治疗中的疗效^[15];另 1 项关于心源性脑卒中患者使用阿加曲班的回顾

性研究显示,阿加曲班可以降低中度卒中(NIHSS 11~22 分)患者的病死率和严重程度^[16]。而小血管闭塞脑卒中使用阿加曲班的相关研究较少。有回顾性研究表明双抗血小板与阿加曲班联合治疗轻型卒中(NIHSS 评分 <9 分)可以有效预防患者早期神经功能恶化^[17]。几乎上述所有的临床研究在 mRS 改善方面均无明显差异。此结果与本研究结果一致。本研究中排除年龄的影响,两组入院与出院 NIHSS 评分差值比较,差异有统计学意义,可认为试验组在治疗中有改善症状的作用,但两组的良好 mRS 评分占比无统计学差异。考虑到本研究系回顾性研究,且样本量较小,存在选择偏倚可能。另外本研究所收集病例 NIHSS 评分偏低,因此对 mRS 的影响较小亦是出院 mRS 无统计学差异的可能原因之一。

阿加曲班作为一种直接凝血酶抑制剂在轻型卒中早期治疗中有改善患者临床症状的作用,同时

安全性较高。但此结论需要更多大样本、前瞻性、双盲对照临床研究进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王拥军, 李子孝, 谷鸿秋, 等. 中国卒中报告 2020(1) [J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(5): 433-447.
- [2] Wang Y J, Li Z X, Gu H Q, et al. China stroke statistics 2020(1) [J]. Chin J Stroke, 2022, 17(5): 433-447.
- [3] Papanagiotou P, Ntaios G. Endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2018, 11(1): e005362.
- [4] 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.
- [5] Han C X, Wang N. Advances in pharmacology and clinical application of argatroban [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(10): 2088-2096.
- [6] 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.
- [7] Vascular Neurology Professional Committee of Beijing Neuroscience Society, Chinese Expert Consensus Group on the Treatment of Acute Ischemic Stroke with Agatroban. Chinese consensus on argatroban for treatment of acute ischemic stroke 2021 [J]. Chin J Stroke, 2021, 16(9): 946-953.
- [8] Adams Jr H P, Bendixen B H, Kappelle L J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment [J]. Stroke, 1993, 24(1): 35-41.
- [9] 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.
- [10] Neurology Branch of Chinese Medical Association, Cerebrovascular Disease Group of Neurology Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.
- [11] Wityk R J, Pessin M S, Kaplan R F, et al. Serial assessment of acute stroke using the NIH Stroke Scale [J]. Stroke, 1994, 25(2): 362-365.
- [12] Quinn T J, Dawson J, Walters M R, et al. Reliability of the modified rankin scale: A systematic review [J]. Stroke, 2009, 40(10): 3393-3395.
- [13] Schwartz J K, Capo-Lugo C E, Akinwuntan A E, et al. Classification of mild stroke: A mapping review [J]. PM&R, 2019, 11(9): 996-1003.
- [14] 刘露, 陈春, 刘玉峰, 等. 机械取栓治疗急性轻型缺血性卒中合并大血管闭塞患者的临床分析 [J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19(7): 433-442.
- [15] Liu L, Chen C, Liu Y F, et al. Clinical analysis of mechanical thrombectomy in the treatment of acute mild ischemic stroke with large vessel occlusion [J]. Chin J Cerebrovasc Dis, 2022, 19(7): 433-442.
- [16] 李佳树, 方瑞乐, 刘改芬, 等. 急性轻型卒中相关前庭症状的临床特征及其持续存在的危险因素分析 [J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(7): 780-785.
- [17] Li J S, Fang R L, Liu G F, et al. Clinical features and risk factors of persistent vestibular symptoms associated with acute mild stroke [J]. Chin J Stroke, 2022, 17(7): 780-785.
- [18] 陈旺, 刘岩, 王蒙恩, 等. 急性大血管闭塞性轻型卒中血管内治疗有效性和安全性的系统评价 [J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19(5): 306-314.
- [19] Chen W, Liu Y, Wang M E, et al. Effectiveness and safety of endovascular therapy in the treatment of acute large vessel occlusion with minor stroke: A systematic review and Meta-analysis [J]. Chin J Cerebrovasc Dis, 2022, 19(5): 306-314.
- [20] 梁玉婵, 韩小妍, 李素娟, 等. 非再灌注的轻型卒中早期神经功能恶化预测 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(8): 713-718.
- [21] Liang Y C, Han X Y, Li S J, et al. Predictive model for early neurological deterioration in minor ischemic stroke without reperfusion therapy [J]. J Appl Nerv Dis, 2022, 39(8): 713-718.
- [22] 陈念, 王春茹, 陈文刚, 等. 阿加曲班治疗频发短暂性脑缺血发作的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(10): 2132-2135.
- [23] Chen N, Wang C R, Chen W G, et al. Clinical observation of argatroban in treatment of frequent transient ischemic attack [J]. Drugs Clin, 2021, 36(10): 2132-2135.
- [24] Kobayashi S, Tazaki Y. Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis [J]. Semin Thromb Hemost, 1997, 23(6): 531-534.
- [25] Hosomi N, Naya T, Kohno M, et al. Efficacy of anti-coagulant treatment with argatroban on cardioembolic stroke [J]. J Neurol, 2007, 254(5): 605-612.
- [26] Zhou L S, Li X Q, Zhou Z H, et al. Effect of argatroban combined with dual antiplatelet therapy on early neurological deterioration in acute minor posterior circulation ischemic stroke [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2020, 26: 107602962090413.

[责任编辑 刘东博]