

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

徐耀铭¹, 齐晓飞¹, 张国锋¹, 周文静^{1,2}, 李莹¹, 山花¹, 郑哲龙¹, 小荣³

1. 通辽市医院 神经内科, 内蒙古 通辽 028000
2. 内蒙古医科大学附属人民医院, 内蒙古 呼和浩特 010020
3. 通辽市医院 科教科, 内蒙古 通辽 028000

摘要: **目的** 探讨阿加曲班注射液联合阿司匹林肠溶片治疗前循环急性脑梗死早期进展的临床疗效。**方法** 选择2017年10月—2018年9月在通辽市医院治疗的60例前循环急性脑梗死早期进展患者作为研究对象, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各30例。对照组口服阿司匹林肠溶片, 100 mg/次, 首剂300 mg, 1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上前2 d持续微量控制泵入阿加曲班注射液60 mg/d, 其余5 d早晚分次微量控制泵入阿加曲班注射液10 mg, 泵入间时3 h/次。两组患者均治疗7 d。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS)和Barthel指数评定量表(BI)评分。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为86.67%, 显著高于对照组的63.33%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组NIHSS评分明显降低, BI指数明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组NIHSS、BI评分显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 阿加曲班注射液联合阿司匹林肠溶片治疗前循环急性脑梗死早期进展具有较好的临床疗效, 可降低神经功能损伤, 改善生活能力, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 阿加曲班注射液; 阿司匹林肠溶片; 前循环急性脑梗死早期进展; 美国国立卫生研究院卒中量表; Barthel指数

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)07-1968-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.07.007

Clinical observation of argatroban combined with aspirin in treatment of early progression of anterior circulatory acute cerebral infarction

XU Yao-ming¹, QI Xiao-fei¹, ZHANG Guo-feng¹, ZHOU Wen-jing^{1,2}, LI Ying¹, SHAN Hua¹, ZHENG Zhe-long¹, XIAO Rong³

1. Department of Neurology, Tongliao City Hospital, Tongliao 028000, China
2. The Affiliated People's Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010020, China
3. Department of Science and Education, Tongliao City Hospital, Tongliao 028000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Argatroban Injection combined with Aspirin Enteric-coated Tablets in treatment of early progression of anterior circulatory acute cerebral infarction. **Methods** Patients (60 cases) with early progression of anterior circulatory acute cerebral infarction in Tongliao City Hospital from October 2017 to September 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 30 cases. Patients in the control group were *po* administered with Aspirin Enteric-coated Tablets 100 mg/time, and the first dose was 300 mg, once daily. Patients in the treatment group were continuously pumped Argatroban Injection 60 mg/d for 2 d, and were pumped 10 mg of Argatroban Injection in the morning and evening for 5 d, and the pumping time was 3 h each time. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the NIHSS and BI scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the treatment group was 86.67%, which was significantly higher than 63.33% in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS scores in two groups were significantly decreased, but the BI scores were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS and BI scores in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference

收稿日期: 2019-06-12

基金项目: 内蒙古自治区科技计划项目(201702130)

作者简介: 徐耀铭(1979—), 男, 副主任医师, 硕士研究生导师, 医学博士, 研究方向为脑血管病的基础与临床。E-mail: xuyaoming9803@163.com

between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Argatroban Injection combined with Aspirin Enteric-coated Tablets has a good clinical effect in treatment of early progression of anterior circulatory acute cerebral infarction, can reduce neurological impairment and improve living ability, which has a certain clinical application value.

Key words: Argatroban Injection; Aspirin Enteric-coated Tablets; early progression of anterior circulatory acute cerebral infarction; NIHSS score; BI score

前循环进展性脑梗死是前循环急性脑梗死的一种临床过程,占全部急性脑梗死的16%~40%^[1]。急性脑梗死早期进展为脑梗死发病72 h以内的临床症状进展,因为受到时间窗等限制多数患者不能采取血管再通治疗,预后较差^[1]。前循环急性脑梗死早期进展在临床上最常采用抗血小板聚集药物阿司匹林进行二级预防,效果不理想。阿加曲班是凝血酶的直接抑制剂,属于新型抗凝药物,抗凝作用较强,可减少缺血半暗带内的次级微血栓、减少缺血损伤、改善神经功能缺损,在急性脑梗死患者中疗效可靠^[2]。本研究选取通辽市医院治疗的60例前循环急性脑梗死早期进展患者作为研究对象,采用阿加曲班注射液联合阿司匹林肠溶片治疗,探讨其安全性和疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年10月—2018年9月通辽市医院治疗的60例前循环急性脑梗死早期进展患者作为研究对象。患者入院时均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》中的相关诊断标准^[3],并符合前循环急性脑梗死早期进展的临床特点。其中男30例,女30例;年龄46~78岁,平均(62.7±1.43)岁;平均发病时间(26.56±4.21)h;平均美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分(13.12±3.84);基础疾病:吸烟史38例,饮酒史57例,高血压病史33例,糖尿病史13例,冠心病15例,脑梗死病史44例。

纳入标准:确诊为前循环急性脑梗死早期进展患者在发病72 h内经规范化药物治疗病情仍进展加重,并符合:瘫痪肢体肌力较入院时下降2级及以上或NIHSS评分增加2分及以上;入院时意识清楚;年龄≤80岁;经头颅CT排除颅内出血;血压控制在180 mmHg/110 mmHg(1 mmHg=133 Pa)以下;患者或家属签订知情同意书。

排除标准:患者头部CT/MRI显示颅内出血、大面积梗死(NIHSS≥25分);后循环梗死;短暂性脑缺血发作;患有严重心、肝肾功能不全者;有血液系统疾病、近期手术史。

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1708006、1710025;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BJ33529、BJ36086。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各30例。对照组男14例,女16例;年龄46~78岁,平均(61.5±1.78)岁;平均发病时间(28.15±3.31)h;平均NIHSS评分(15.91±2.48);基础疾病:吸烟史18例,饮酒史21例,高血压病史11例,糖尿病史7例,冠心病8例,脑梗死病史21例。治疗组男16例,女14例;年龄52~76岁,平均(63.4±1.35)岁;发病时间(26.35±3.11)h;NIHSS评分(13.38±3.60)分;基础疾病:吸烟史20例,饮酒史26例,糖尿病史6例,高血压史12例,冠心病7例,脑梗死病史23例。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

入院后所有患者均积极控制脑血管病危险因素、强化降脂、稳定斑块、防止并发症。对照组患者口服阿司匹林肠溶片,100 mg/次,首剂300 mg,1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上前2 d持续微量控制泵入阿加曲班注射液60 mg/d,其余5 d早晚分次微量控制泵入阿加曲班注射液10 mg,泵入时间3 h/次。两组患者治疗7 d后进行疗效比较。

1.4 疗效评判标准^[4]

基本痊愈:NIHSS评分减少91%~100%,病残程度为0级; **显著进步:**NIHSS评分减少46%~90%,病残程度为1~3级; **进步:**NIHSS评分减少18%~45%; **无变化:**NIHSS评分减少17%左右; **恶化:**NIHSS评分减少或增多18%以上; **死亡:**未达到上述标准。

总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 NIHSS评分 观察治疗前后患者NIHSS评分。NIHSS评分内容包括肢体感觉、运动、语言、共济、忽视等神经功能缺损情况,以0~42分计,

分数越高提示神经功能缺损越重^[5]。

1.5.2 Barthel 指数评定量表 (BI) 评分 观察治疗前后患者 BI 评分。BI 评价包括上下楼、自己穿衣、进食等日常生活能力, 满分为 100 分, 分数越低表明自主生活能力越差^[6]。

1.6 不良反应观察

用药期间需观察患者有无下列症状或体征: 恶心、呕吐、腹泻、皮疹、胃肠道出血、血尿和其他部位出血包括颅内出血等。

1.7 统计学方法

本研究中的数据均采用 SPSS 23.0 软件包进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组基本痊愈 2 例, 显著进步 9 例, 进步 8 例, 总有效率为 63.33%; 治疗组基本痊愈 6 例, 显著进步 13 例, 进步 7 例, 总有效率为 86.67%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 NIHSS 评分、BI 指数比较

治疗后, 两组 NIHSS 评分明显降低, BI 指数明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 NIHSS、BI 评分显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

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	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	死亡/例	总有效率/%
对照	30	2	9	8	8	3	0	63.33
治疗	30	6	13	7	3	1	0	86.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS、BI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	NIHSS 评分		BI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	16.53 ± 1.84	11.26 ± 2.37*	43.41 ± 1.36	49.38 ± 1.61*
治疗	30	16.44 ± 2.31	9.39 ± 2.84* [▲]	44.82 ± 1.79	56.44 ± 1.43* [▲]

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

2.3 两组不良反应情况比较

治疗期间, 患者均未出现内脏出血、颅内出血、肝肾功能急性损害等不良事件及过敏反应。治疗组患者发生牙龈出血 2 例, 双侧足踝部小片微小出血点 1 例, 采取阿加曲班减半量输注后自行好转。

3 讨论

急性脑梗死早期进展的发病率为 16%~40%, 致残率和致死率均较高, 是临床治疗难点^[1]。早期进展多在发病后 48~72 h 神经系统缺损症状逐渐加重, 3~5 d 达到高峰, 在临床上前循环脑梗死在发病比例上占绝对优势, 所以前循环脑梗死早期进展成为临床医生关注的热点。病因中以大动脉粥样硬化型居多, 考虑与存在颅内外动脉不稳定斑块、高血压控制不良、高血糖状态、脑卒中病史相关, 这

些被认为是急性脑梗死早期进展的重要因素^[7]。前循环急性脑梗死早期进展的血管因素主要考虑为原位血栓末端延长, 脑动脉侧支不能迅速建立, 脑循环储备力不足, 引起脑梗死区域低灌注区域增大导致病情进展, 临床表现为神经功能渐进性恶化^[8-9]。积极抑制栓体蔓延、抢救缺血半暗带、防止梗死区扩大是改善脑梗死早期进展不良预后的关键。急性脑梗死的特异性治疗是血管再通治疗, 但由于时间限制等因素, 多数患者错过时机。栓体延长、血小板聚集率增加、纤溶系统功能减弱, 凝血系统被激活等与前循环脑梗死早期进展密切相关, 据此理论抗凝与抗血小板聚集联合治疗在此类脑梗死患者中需要进行研究探讨。

尽管前循环脑梗死早期进展患者经严格评估部

分患者可以采取血管再通治疗，但真实世界中多数患者仍不能从中受益，此类患者只能采取二级预防。经典抗血小板聚集药物阿司匹林作为二级预防用药在临床上应用最为广泛，用以预防动脉粥样硬化斑块增长的目的^[10]。阿加曲班是新型抗凝药物，对局部血栓具有抗凝、辅助溶栓作用。阿加曲班可延长活化部分凝血酶时间（APTT）或活化凝血时间（ACT），半衰期仅为 39~51 min^[11]；停药 2~4 h 后，APTT 可恢复至基线水平，抑制凝血酶的作用可持续 12~24 h。阿加曲班在肝脏代谢，肝功能不全患者应适当调整药物剂量，而年龄、性别、肾功能对药动学参数影响不明显。研究表明，阿加曲班在改善神经功能缺损方面起效快，疗效显著，在发病 6 个月时能够明显提高患者的日常生活能力，减少致残性^[12]。阿司匹林和阿加曲班联合抗栓治疗理论上既能控制白色血栓的形成，又能抑制红色血栓的发展，能更有效地阻止血栓性事件的发生。

本研究中，治疗后，两组患者的 NIHSS 评分显著降低，BI 指数明显升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；治疗后，治疗组患者 NIHSS 评分、BI 指数显著优于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。治疗后，对照组患者的总有效率为 63.33%，显著低于治疗组的 86.67%，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），提示阿加曲班联合阿司匹林治疗前循环进展性脑梗死疗效显著。

出血风险一直是抗凝联合抗血小板聚集在临床应用受限的主要原因。本研究结果显示，两者联合应用并未出现恶性出血事件、药物相关不良反应，治疗组患者发生牙龈出血 2 例，双侧足踝部小片微小出血点 1 例，采取阿加曲班减量输注后自行好转，提示两药联合使用具很好的安全性。

综上所述，阿加曲班注射液联合阿司匹林肠溶片治疗前循环脑梗死早期进展具有较好的临床疗

效，可降低神经功能损伤，改善生活能力，具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [2] 脑卒中规范治疗专家组. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的应用建议 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2010, 12(9): 785-788.
- [3] 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 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [4] 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.
- [5] 美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)简介 [J]. 临床荟萃, 2009, 24(8): 685.
- [6] 赵晓晶, 李群喜, 张 丽, 等. 八种量表对急性脑梗死近期死亡的预测价值 [J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27(3): 172-175.
- [7] Vila N, Castillo J, Daralos A, et al. Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsening in acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2003, 34(3): 671-675.
- [8] 张迎生, 汪 凯. 病灶部位的影像学特征对进展性脑梗死的预测作用 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41(6): 326-330.
- [9] 王 惠, 董万利, 马先军, 等. 影响进展性卒中的相关因素分析 [J]. 中华脑血管病杂志: 电子版, 2014, 8(1): 51-54.
- [10] 李小鹰. 阿司匹林在动脉粥样硬化性心血管疾病中的临床应用: 中国专家共识(2016)解读 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(1): 4-6.
- [11] 吉 智, 范秀博. 注射用红花黄色素联合阿加曲班治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(2): 158-162.
- [12] 沈明强, 吴冠会, 董晓峰. 阿加曲班抗凝治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 临床神经病学杂志, 2017, 30(2): 141-143.