

· 学术交流 ·

阿加曲班联合阿司匹林及氯吡格雷治疗对急性脑梗死患者神经功能缺损及生活能力的影响

平蕾 刘雷婧 刘薇薇 李晓宾

221009 徐州市中心医院神经内科

通信作者: 李晓宾, Email: xiaobinlixiaobinli@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.08.015

【摘要】目的 评价阿加曲班联合阿司匹林及氯吡格雷双联抗血小板治疗急性脑梗死的临床疗效,探讨治疗急性脑梗死积极有效的方法。**方法** 将徐州市中心医院神经内科的急性脑梗死住院患者80例随机分为两组,即治疗组(40例)和对照组(40例)。治疗组同时给予阿加曲班及阿司匹林、氯吡格雷治疗;对照组不用阿加曲班,其他治疗同治疗组。两组患者在治疗前与治疗7 d、14 d进行美国国立卫生院卒神经功能缺损(NIHSS)评分,治疗前与治疗14 d进行日常生活能力(ADL)评分,以评价治疗效果。**结果** 治疗后14 d治疗组NIHSS评分明显低于对照组($P < 0.05$),ADL评分明显高于对照组(均 $P < 0.01$)。两组均无明显不良反应。**结论** 急性进展性脑梗死应用阿加曲班联合阿司匹林、氯吡格雷治疗安全有效,较阿司匹林及氯吡格雷治疗有效,值得临床推广。

【关键词】 脑梗死; 阿司匹林; 阿加曲班; 氯吡格雷; 神经功能缺损; 日常生活能力

Effects of argatroban combined with aspirin and clopidogrel on neurological deficits and life ability in patients with acute cerebral infarction

Ping Lei, Liu Leijing, Liu Weiwei, Li Xiaobin

Neurology Department, Central Hospital of Xuzhou, Xuzhou 221009, China

Corresponding author: Li Xiaobin, Email: xiaobinlixiaobinli@126.com

【Abstract】Objective To evaluate the clinical efficacy of argatroban combined with aspirin and clopidogrel on the treatment of antiplatelet therapy in acute cerebral infarction, and explore the active and effective treatment of acute cerebral infarction. **Methods** A total of 80 patients with acute cerebral infarction were recruited and randomly divided into two groups. One is argatroban with aspirin and clopidogrel group (the treatment group, 40 cases) and the other is aspirin and clopidogrel group (the control group, 40 cases). To evaluate the therapeutic effect, NIHSS scores were performed 7 and 14 days before and after treatment in both two groups, ADL scores were performed before and 14 days after treatment. **Results** The NIHSS score of the treatment group was significantly lower than that of the control group 14 days after treatment ($P < 0.05$); The ADL score of treatment group was significantly higher than that of the control group 14 days after treatment ($P < 0.01$); There was no obvious adverse reaction in both groups. **Conclusions** It is safe and effective to treat acute progressive cerebral infarction with argatroban combined with aspirin and clopidogrel. It is more effective than aspirin and clopidogrel treatment and to be worthy of clinical promotion.

【Key words】 Cerebral infarction; Aspirin; Argatroban; Clopidogrel; Neurological deficit; Daily life ability

急性脑梗死是致残、致死率极高的神经科疾病,恢复脑梗死缺血半暗带有效灌注及抢救残存神经元是急性脑梗死治疗成功的关键。目前急性脑梗死首选超早期溶栓治疗,但受时间窗限制,因此,寻求窗口期之外更为积极的治疗方案尤为重要^[1]。急性脑梗死的发生与血小板功能和凝血功能密切相关,阿加曲班是一种新型直接凝血酶抑制剂,有效改善患者的高凝状态,改善侧支循环^[2],对发病48 h内的

急性脑梗死患者,可以改善预后。本研究采用阿加曲班注射液联合阿司匹林、氯吡格雷对急性脑梗死患者进行治疗,效果显著,报道如下。

一、对象与方法

1. 研究对象: 收集2016年3月—2018年3月徐州市中心医院神经内科的急性脑梗死住院患者80例。本研究为前瞻性研究,入组患者随机单盲分为两组,即阿加曲班联合阿司匹林及氯吡格雷治疗组(治疗

组)和阿司匹林及氯吡格雷治疗组(对照组)。治疗组40例,其中男19例,女21例,年龄49~79岁,平均(63.26±12.3)岁。对照组40例,其中男22例,女18例,年龄51~85岁,平均(66.27±15.1)岁。两组患者的性别构成比、年龄差异均无统计学意义。

入选标准:(1)诊断标准按照全国第四届脑血管病学术会议通过的诊断标准,并经头颅CT或MRI检查证实。(2)发病48 h内的急性脑梗死患者。(3)年龄>35岁。(4)美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIH Stroke Scale, NIHSS)5~20分。(5)首次发病或过去发病未留有肢体瘫痪等后遗症者。(6)可住院治疗,并签署患者知情同意书。

排除标准:(1)短暂性脑缺血发作患者。(2)有严重心、肝、肾功能不全患者。(3)血液疾病患者及有出血倾向者。(4)有严重意识障碍、痴呆等不能配合的患者。

2.方法:(1)用药方法:所有入组患者按脑梗死常规治疗原则进行治疗,给予一般活血化瘀中成药,如伴有颅内压升高,酌情加用甘露醇,伴高血压及高血糖者予以控制血压、血糖。治疗组用阿加曲班60 mg,输液泵维持48 h泵入,之后阿加曲班10 mg静脉泵入,每隔12 h一次,连用5 d,每次滴注3 h;同时给予阿司匹林(商品名:拜阿司匹灵)100 mg及氯吡格雷(商品名:波立维)75 mg,1次/d。对照组给予阿司匹林100 mg及氯吡格雷75 mg,1次/d;不用阿加曲班,其他治疗同治疗组。治疗组应用阿加曲班前急查血常规、凝血功能及血生化。(2)有效性评价:两组患者在治疗前与治疗后7 d、14 d行NIHSS评分;治疗前与治疗后14 d行日常生活能力(activities of daily living, ADL)评分,进行疗效判断,根据1995年全国第四届脑血管病学术会议制定的临床神经功能缺损程度评分标准判断疗效。基本痊愈:NIHSS减少91%~100%,病残程度0级;显著有效:NIHSS减少46%~90%,病残程度1~3级;有效:NIHSS减少18%~45%;无变化或恶化:NIHSS减少不足17%或增加18%以上。

3.统计学方法:采用SPSS 22.0统计软件进行处理,计量资料的数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不同时间点NIHSS比较采用重复测量的方差分析,组间两两比较采用LSD法;相同时间点两组间比较采用两独立样本t检验。病情转归采用两独立样本Mann-Whitney秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. NIHSS评分比较:见表1。两组脑梗死组患

者在梗死后不同时间点的NIHSS评分相比,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);梗死后7 d、14 d患者的NIHSS评分均明显低于治疗前(均 $P < 0.05$);治疗前及治疗后7 d两组NIHSS评分比较,差异差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后14 d,治疗组NIHSS评分明显低于对照组($P < 0.05$)。

表1 两组患者脑梗死后不同时间NIHSS评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后7 d	治疗后14 d	F值	P值
对照组	40	11.65±1.86	10.79±1.93 ^a	8.11±1.92 ^a	45.006	<0.05
治疗组	40	12.06±2.00	10.77±1.79 ^a	7.26±1.66 ^a	38.000	<0.05
t值		0.955	0.049	2.150		
P值		0.343	0.961	0.035		

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$

2.临床疗效比较:见表2。治疗后14 d治疗组的临床疗效明显优于对照组($P < 0.01$)。

表2 两组患者治疗14 d后临床疗效比较(例)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无变化	恶化
对照组	40	2	8	16	10	4
治疗组	40	5	21	8	5	1

注:与对照组比较, $Z = -3.334, P = 0.001$

3. ADL评分比较:见表3。治疗前两组间ADL评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后14 d的ADL评分治疗组明显高于治疗前,且高于对照组($P < 0.01$)。

4.安全性评价:治疗组患者治疗后血常规、肝肾功能检查结果皆在正常值范围内。治疗后颅脑CT或MRI检查未发生出血性脑卒中和脑出血等严重不良事件。仅有1例患者出现一过性皮肤紫癜,1例出现输液中恶心,均在治疗过程中自行缓解。

表3 两组患者治疗前后ADL评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后14 d	t值	P值
对照组	40	20.95±7.11	49.15±8.91	15.644	<0.001
治疗组	40	21.38±4.74	64.53±13.69	18.833	<0.001
t值		0.321	5.955		
P值		0.749	<0.001		

讨论 脑梗死又称缺血性脑卒中,大动脉粥样硬化目前仍是急性脑梗死的首要病因,溶栓及抗血小板治疗是急性脑梗死治疗的基础,但受时间窗限制,患者往往在溶栓有效时间窗内难以就医,延误治疗,因此寻求急性脑梗死窗口期之外更为积极的

治疗仍可使大多数患者受益,循证医学证实阿司匹林对脑梗死治疗有确切疗效^[3]。国内外研究进一步表明,阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗脑梗死疗效优于阿司匹林单药治疗^[4-5],然而,血栓形成后继发的凝血功能障碍,进一步导致血栓扩大及缺血半暗带血液循环障碍,使临床症状加重难以纠正^[6],因此,纠正脑梗死患者的凝血功能障碍,改善半暗带侧支血运循环是治疗急性脑梗死的有效手段。

阿加曲班是一种新型凝血酶抑制剂,直接与凝血酶(因子 II a)结合和灭活,对凝血酶所致的纤维蛋白形成和血小板聚集作用有较强的抑制作用,有效改善患者的高凝状态。阿加曲班通过静脉用药后 1~3 h 可达到稳态血药浓度,停药后 2~4 h 凝血功能恢复正常,半衰期短,体内代谢快^[6-7]。担心抗凝治疗和抗血小板聚集治疗合用的风险是正常的,研究表明,抗凝治疗与阿司匹林药理作用互不影响,不引起出血时间延长和血小板下降^[8-9]。众多研究表明,急性脑梗死患者在应用抗血小板治疗过程中,可以联合使用阿加曲班抗凝治疗,并具有安全性。北美对 171 例急性脑梗死患者进行随机双盲安慰剂对照研究表明,阿加曲班可以有效延长活化部分凝血活酶时间,并没有增加颅内出血和其他部位大出血的风险^[10]。日本对 2 289 例患者的全国性研究表明,阿加曲班联合抗血小板治疗对急性脑梗死的治疗是安全的,尤其是对大动脉粥样硬化血栓形成的脑梗死,得到日本指南的推荐^[11]。Nagakane 等^[12]对 341 例患者进行双联抗血小板联合阿加曲班治疗中得到了同样积极的结果。另有研究证明,阿加曲班可以降低急性脑梗死患者内皮损伤,调节炎症状态^[13],这是阿加曲班临床治疗有效的可能机制。

本研究根据国内脑梗死患者治疗的临床实际需求,探讨溶栓时间窗外应用阿加曲班联合阿司匹林及氯吡格雷双联抗血小板治疗急性脑梗死的疗效。结果表明,阿加曲班联合阿司匹林、氯吡格雷双抗治疗急性脑梗死能明确改善患者神经功能缺损及生活能力,疗效确切,所有患者均未发生出血现象,提示该方法可控制病情进展,改善预后,是一种安全有效的治疗方法。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计为平蕾、李晓宾,研究实施、资料收集为平蕾、刘雷婧、刘薇薇,论文撰写为平蕾,论文修订为李晓宾

参 考 文 献

[1] Morris DC, Zhang L, Zhang ZG, et al. Extension of the therapeutic

window for recombinant tissue plasminogen activator with argatroban in a rat model of embolic stroke[J]. Stroke, 2001, 32(11): 2635-2640. DOI: 10.1161/hs1101.097390.

- [2] Tamao Y, Kikumoto R. Effect of argatroban, a selective thrombin inhibitor, on animal models of cerebral thrombosis[J]. Semin Thromb Hemost, 1997, 23(6): 523-530. DOI: 10.1055/s-2007-996130.
- [3] Field TS, Benavente OR. Current Status of Antiplatelet Agents to Prevent Stroke[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2011, 11(1): 6-14. DOI: 11(1): 6-14.10.1007/s11910-010-0162-y.
- [4] Wong KS, Chen C, Fu J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(5): 489-497. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70060-0.
- [5] Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack[J]. N Engl J Med, 2013, 369(1): 11-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1215340.
- [6] Chen B, Friedman B, Whitney MA, et al. Thrombin activity associated with neuronal damage during acute focal ischemia[J]. Neurosci, 2012, 32(22): 7622-7631. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0369-12.2012.
- [7] Arnold RJ, Kim R, Tang B. The cost-effectiveness of argatroban treatment in heparin-induced thrombocytopenia: the effect of early versus delayed treatment[J]. Cardiol Rev, 2006, 14(1): 7-13. DOI: 10.1097/01.crd.0000164011.17381.6f.
- [8] Okamoto S, Hijikata A, Kikumoto R, et al. Potent inhibition of thrombin by the newly synthesized arginine derivative No. 805. The importance of stereo-structure of its hydrophobic carboxamide portion[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1981, 101(2): 440-446. DOI: 10.1016/0006-291X(81)91279-1.
- [9] Clarke RJ, Mayo G, Fitzgerald GA, et al. Combined administration of aspirin and a specific thrombin inhibitor in man[J]. Circulation, 1991, 83(5): 1510-1518. DOI: 10.1161/01.CIR.83.5.1510.
- [10] LaMonte MP, Nash ML, Wang DZ, et al. Argatroban anticoagulation in patients with acute ischemic stroke (ARGIS-1): a randomized, placebo-controlled safety study[J]. Stroke, 2004, 35(7): 1677-1682. DOI: 10.1161/01.STR.0000131549.20581.ba.
- [11] Wada T, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Outcomes of Argatroban Treatment in Patients With Atherothrombotic Stroke: Observational Nationwide Study in Japan[J]. Stroke, 2016, 47(2): 471-476. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011250.
- [12] Nagakane Y, Tanaka E, Ashida S, et al. Safety of Dual Antiplatelet Therapy with Argatroban in Patients with Acute Ischemic Stroke[J]. Brain Nerve, 2018, 70(5): 557-562. DOI: 10.11477/mf.1416201038.
- [13] 车楠.阿加曲班辅助治疗对急性脑梗死患者神经功能、内皮损伤、炎症状态的影响[J].海南医学院学报, 2016, 22(15): 1745-1748. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20160614.002.
- Che N. Effect of adjuvant argatroban therapy on neurological function, endothelial injury and inflammation state in patient with acute cerebral infarction[J]. Journal of Hainan Medical University, 2016, 22(15): 1745-1748.

(收稿日期: 2018-05-30)

(本文编辑: 戚红丹)