

# 急性脑梗死联合抗栓治疗的疗效分析

沈明强 吴冠会 董晓峰 冯红选

**【摘要】 目的** 评价急性脑梗死联合抗栓治疗的疗效。**方法** 收集 2014 年 1 月~2015 年 10 月本院神经内科收治急性脑梗死病例 227 例,发病 48 h 内;使用阿司匹林治疗的患者 48 例为阿司匹林组;早期使用阿加曲班的患者 72 例为阿加曲班组;早期联合使用阿加曲班和阿司匹林的患者 107 例为联合组;3 组均采用他汀类药物调脂、血压血糖控制等治疗;阿加曲班注射液使用方法为首日和次日以 60 mg 剂量+生理盐水 500 mL 于 24 h 内滴完,自第 3 d 起用药剂量调整为 10 mg+生理盐水 250 mL 分早晚 2 次滴注,每次于 3 h 内滴完,连续 5 d;使用 NIHSS 评分和 mRS 评分对两组患者在治疗前、疾病高峰时、14 d、6 月进行评定,比较 3 组疗效。**结果** 阿司匹林组、阿加曲班组和联合组入院基线资料比较,性别构成、年龄、入院血压、入院血糖、LDL-C、入院初始 NIHSS 评分比较无显著差异( $P>0.05$ ),具有可比性。3 组患者 14 d 时 NIHSS 评分较峰值 NIHSS 评分均有显著下降;3 组 NIHSS 评分改善度有显著差异,联合组显著大于其余 2 组,而阿司匹林组和阿加曲班组比较无明显差异( $F=15.379, P<0.05$ );3 组患者病程 6 月时 mRS 比较联合组要显著低于阿司匹林组,其余组间比较无明显差异( $F=2.376, P>0.05$ )。**结论** 急性脑梗死患者阿加曲班抗凝治疗有效,联合抗栓治疗显示具有更好的效果和预后。

**【关键词】** 脑梗死 阿加曲班 抗凝治疗 联合抗栓治疗 预后

**【中图分类号】** R743.32 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2017)03-0223-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.03.013

**The clinical study on the efficacy of combined antithrombotic therapy of acute cerebral infarction** Shen Mingqiang, Wu Guanhui, Dong Xiaofeng, et al. Department Of Neurology, Suzhou Hospital Affiliated Nanjing Medical University, Suzhou 215002

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy of combined antithrombotic therapy of acute cerebral infarction. **Methods** 227 patients with acute cerebral infarction were collected within 48 hours after onset from January 2014 to October 2015, the patients were divided into the aspirin group(the aspirin therapy, 48 cases), the argatroban group(the argatroban therapy, 72 cases), the combined antithrombotic group(the argatroban and aspirin therapy, 107 cases). Three groups were treated by the basic therapy such as stains lipid lowering, blood pressure and blood sugar controlling. the argatroban group and combined antithrombotic group were treated with venous argatroban in 1<sup>st</sup> week. It was 60 mg/d within the first 2 days and 24 h continuous drip. From the beginning of the 3<sup>rd</sup> day, the dosage was changed to 10 mg each time, twice a day for 5 days. The degree of neurological deficit was compared by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) Scoring and the rehabilitation condition was evaluated by modified Rankin Scale (mRS) scoring among 3 groups before treatment, at the peak time of disease course and 14 d, 6 months after treatment respectively. **Results** There was no significant difference in sex composition, age, blood pressure, blood glucose, LDL-C, admission NIHSS score among three groups. 14d NIHSS score of each group was significantly lower than that at the peak time of disease course. There were significant differences at the degree of improvement in NIHSS scores among the three groups. NIHSS score improvement was significantly higher in the combined antithrombotic group than those in the other two groups, while there was no difference between the aspirin group and the argatroban group ( $F=15.379, P<0.05$ ). mRS score was significantly lower in the combined antithrombotic group 6 months after treatment than that in the aspirin group, while there was no difference among the other groups ( $F=2.376, P>0.05$ ). **Conclusion** Argatroban anticoagulant treatment is effective on the patients with acute

cerebral infarction within 48 hours after onset. The combined antithrombotic treatment showed better effect and prognosis.

**【Key words】** Cerebral infarction Argatroban Injection Anticoagulation therapy Combined antithrombotic therapy Prognosis

急性脑梗死是神经内科临床的常见疾病,对发病4.5 h以后的患者早期应用阿司匹林抗血小板聚集治疗是目前世界公认的治疗方法。阿加曲班作为一种新型的直接凝血酶抑制剂,2005年在我国获准用于发病48 h内缺血性脑卒中的治疗。本研究通过近2年的对照研究,比较阿加曲班抗凝与阿司匹林抗血小板聚集及联合两药治疗的效果。

## 1 材料与方法

1.1 一般资料 收集2014年1月~2015年10月在本院住院治疗的急性脑梗死患者227例,入选标准:(1)符合2010年中国急性缺血性脑卒中诊疗指南制定的缺血性脑血管病的诊断标准<sup>[1]</sup>;(2)发病48 h以内,4分 $\leq$ NIHSS评分 $<25$ 分;(3)头颅CT或MRI证实并除外脑出血;(4)首次脑卒中或既往脑卒中未遗留明显后遗症;(5)签署知情同意书。排除标准:(1)合并严重心、肺、肝、肾功能不全及血液系统疾病;(2)难以控制的高血压病,血压 $>180/110$  mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);(3)实验室检查提示凝血功能异常;(4)3个月之内有脑出血病史;(5)任何近期(30 d内)活动性出血;(6)近2周内接受过大手术;(7)精神疾病、痴呆患者。本研究经过医院伦理委员会批准。治疗前2组患者在性别、年龄、危险因素、入院时神经功能缺损程度等方面均无明显差异( $P<0.05$ ),具有可比性(表1)。

### 1.2 治疗分组、给药方法及疗程

按治疗药物不同分组,使用阿司匹林治疗的患者48例为阿司匹林组,早期使用阿加曲班的患者72例为阿加曲班组,早期联合使用阿加曲班和阿司匹林的患者107例为联合组。3组均采用他汀类药物调脂、血压血糖控制等治疗。阿加曲班注射液使用方法为首日和次日以60 mg剂量+生理盐水500 mL于24 h内滴完,自第3 d起用药剂量调整为10 mg+生理盐水250 mL分早晚2次滴注,每次于3 h内滴完,连续5 d。

### 1.3 神经功能缺损评定及近期远期预后判断

采用NIHSS量表每天评估患者神经功能障碍程度,记录3组入院时、疾病峰值时、病程14 d NIH-

SS评分。采取病程14 d时从峰值回落的程度作为近期治疗神经功能缺损恢复的评价指标;治疗6月后电话随访患者,采用mRS评分进行综合生活能力评估,评价患者远期预后。疾病峰值是指患者神经功能缺损程度最严重的节点,NIHSS较入院时增高,提示有疾病进展。

1.4 统计学处理 采用SPSS 13.0软件。计量资料符合正态分布,采用均数 $\pm$ 标准差表示,3组均数比较应用方差分析,多重组间比较采用 $q$ 检验,率的比较用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

阿司匹林组、阿加曲班组和联合组入院基线资料比较,3组患者年龄、性别、入院血压、血糖、LDL-C、入院NIHSS评分均无明显差异( $P>0.05$ )(表1)。病程中病情进展变化,3组患者峰值NIHSS水平均有上升,但无显著差异( $P>0.05$ );采取病程14 d时NIHSS评分从峰值回落的程度作为近期治疗神经功能缺损恢复的评价指标,14 d时NIHSS评分较峰值NIHSS比较均有显著下降( $P<0.05$ );3组NIHSS评分改善度有显著差异( $P<0.05$ ),联合组显著大于其余2组( $P<0.05$ ),而阿司匹林组和阿加曲班组无明显差异( $P>0.05$ )。3组患者病程6月时mRS比较,联合组要显著低于阿司匹林组( $P<0.05$ ),其余组间比较无明显差异( $P>0.05$ )(表2)。

## 3 讨论

急性缺血性脑卒中是最常见的脑卒中类型,早期的正确诊治对改善患者预后至关重要。溶栓时间窗外抗血小板聚集治疗是急性缺血性脑卒中治疗的基石,众多研究证实阿司匹林在脑梗死一级和二级预防的确切疗效<sup>[2]</sup>。但在临床实践中常有一大部分患者病情持续进展,除外合并感染发热、高血糖、电解质紊乱等因素,其原因可能是低灌注、脑水肿、血栓延展或再梗死<sup>[3]</sup>。理论上抗凝治疗能抑制斑块破损处组织因子激活的外源性凝血途径,阻止血栓性事件的再发<sup>[4]</sup>。但普通肝素抗凝治疗由于其增加颅内出血并发症并不为指南推荐,低分子肝素抗凝治

表 1 3 组患者基线资料比较

指标	阿司匹林组	阿加曲班组	联合组	F	P
n	48	72	107		
年龄(岁)	72.69±11.30	68.61±9.56	69.59±11.38	1.964	0.143
性别比(男/女例)	32/16	43/29	61/46	1.288	0.525
收缩压(mmHg)	151.44±23.58	158.24±23.33	153.93±21.90	1.429	0.242
舒张压(mmHg)	84.98±14.07	85.38±15.20	85.07±11.70	0.016	0.984
空腹血糖(mmol/L)	6.53±2.51	6.34±2.35	6.10±1.94	1.179	0.309
LDL-c(mmol/L)	3.08±0.92	3.05±1.00	3.05±1.08	0.018	0.982
入院时 NIHSS(分)	7.35±4.60	7.57±3.63	8.47±4.80	1.441	0.239

表 2 3 组患者治疗前后 NIHSS、mRS 评分比较

分组	例数	入院时 NIHSS	峰值 NIHSS	14 d NIHSS	NIHSS 改善值	6 月 mRS 评分
阿司匹林组	48	7.35±4.60	8.04±5.21	7.0±5.35*	1.04±1.69	2.93±1.80
阿加曲班组	72	7.57±3.63	8.03±4.41	6.75±3.83*	1.15±1.95	2.43±1.37
联合组	107	8.47±4.80	9.36±5.10	6.57±4.17*	2.78±2.64△	2.38±1.47▲
F 值		1.441	2.044	0.165	15.379	2.376
P 值		0.239	0.132	0.848	0	0.095*

注：与峰值 NIHSS 比较，\* P<0.05；与阿司匹林组及阿加曲班组比较，△P<0.05；与阿司匹林组比较，▲P<0.05

疗被 TOAST 研究、HAEST 研究、TAIST 研究证实不能改善脑梗死患者 3 月或 6 月的结局<sup>[5]</sup>。阿加曲班是一种新型的直接凝血酶抑制剂，具有起效快、作用时间短、出血倾向小、无免疫原性等优点，它能够有选择地、可逆地与凝血酶催化活性位点结合，不依赖体内抗凝血酶水平，直接抑制凝血酶<sup>[6-7]</sup>。用其治疗急性脑梗死的研究在国内外逐渐被报道。动物实验表明，在局灶性脑缺血模型中凝血酶介导了严重的血管源性损伤，促进微血管血栓形成，凝血酶抑制剂可以部分减轻这种损伤，改善预后<sup>[8-10]</sup>。有国外临床报道，对于延迟就诊发病时间>24 h 脑梗死患者，大剂量的阿加曲班治疗是一种有效的治疗方法<sup>[11]</sup>。有荟萃分析，在两项阿加曲班前瞻性研究中阿加曲班抗凝治疗能显著减少脑梗死再发率，降低脑梗死相关的病死率，但并没有增加颅内出血<sup>[12]</sup>。国内天津的任丽、吴伟等<sup>[13]</sup>研究表明阿加曲班可能改善进展性脑梗死患者预后、减轻残疾，具有较高的安全性。本研究根据临床实际需求，探讨脑梗死急性期阿司匹林抗血小板聚集治疗、阿加曲班抗凝治疗及早期阿司匹林和阿加曲班合用联合抗栓治疗的疗效。理论上联合抗栓治疗既能控制白色血栓的形成，又能抑制红色血栓的发展，将能更有效地阻止血栓性事件的发生。担心抗凝治疗和抗血小板聚集治疗合用的风险是正常的，近期的各类指南也未作推荐，但在临床应用上早有联合抗栓的先例。国外学者有阿加曲班联合血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 拮抗剂用于急性心梗患者冠脉介入治疗时的研究，显示出足够的抗凝效果，认为抗凝剂可阻止动脉损伤部位

血栓形成，特别是撕裂的动脉粥样硬化斑块及剥脱的血管内膜的部位，并未增加出血的风险<sup>[14]</sup>。南京高志强、张鹏等<sup>[15]</sup>的研究发现，脑梗死联合抗栓的早期治疗效果优于单纯的抗血小板聚集治疗，能阻止脑梗死急性期的病情进展，未增加出血转化的风险。北京李静、张薇薇等<sup>[16]</sup>的研究发现，急性脑梗死患者应用阿加曲班抗凝治疗时血小板计数未有影响，二磷酸腺苷诱导的血小板聚集率反而是增加的，这让我们思考抗凝治疗时抗血小板聚集治疗的禁忌是否还是强烈，这就需要更多的临床研究来进行验证。

本研究依据 NIHSS 评分标准选择了病情为中度的脑梗死患者，研究结果显示 3 组患者治疗后 14 d 时 NIHSS 评分较峰值 NIHSS 比较均有显著下降；3 组 NIHSS 评分改善度有显著差异，且联合组显著大于其余 2 组，而阿司匹林组和阿加曲班组无明显差异。病程 6 月时 3 组 mRS 评分行组间比较，联合组要显著低于阿司匹林组，其余组间比较无明显差异。这表明 3 组不同治疗方法的脑梗死患者均有良好的治疗效果，其中早期联合抗栓治疗在改善神经功能缺损方面起效更快，疗效更显著，在病程 6 月时能够明显提高患者的日常生活能力，减少致残，预后相对较好。

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疗指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊疗指南 2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.

(上接第 225 页)

- [2] Field TS, Benavente OR. Current status of antiplatelet agents to prevent stroke[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2011, 11(1): 6-14.
- [3] 付海龙, 吕晓红. 进展性缺血性脑卒中诊断与相关因素的研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2008, 25(1): 123-125.
- [4] 王振义, 李家增, 阮长耿. 血栓与止血基础理论与临床[M]. 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 102-110.
- [5] 田成林, 蒲传强. 抗凝治疗在缺血性脑血管病防治中的应用[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(14): 1231-1232.
- [6] Tanaka KA, Szlam F, Katori N, et al. The effects of argatroban on thrombin Generation and hemostatic activation in vitro[J]. Anesth Analg, 2004, 99(5): 1283-1289.
- [7] Escolar G, Bozzo J, Maragall S. Argatroban: a direct thrombin inhibitor with reliable and predictable anticoagulant actions [J]. Drugs of Today, 2006, 42(4): 223-236.
- [8] Chen B, Friedman B, Whitney MA, et al. Thrombin activity associated with neuronal damage during acute focal ischemia[J]. J Neurosci, 2012, 32(22): 7622-7631.
- [9] Chen B, Cheng Q, Yang K, et al. Thrombin mediates severe neurovascular injury during ischemia [J]. Stroke, 2010, 41(10): 2348-2352.
- [10] De La Rosa X, Cervera A, Kristoffersen AK, et al. Mannose-binding lectin promotes local microvascular thrombosis after transient brain ischemia in mice[J]. Stroke, 2014, 45(5): 1453-1459.
- [11] Ishibashi H, Koide M, Obara S, et al. High-dose Argatroban Therapy for Stroke: Novel Treatment for Delayed Treatment and the Recanalization Mechanism[J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, 2013, 22(5): 656-660.
- [12] Lamonte MP, Brown PM, Hursting MJ. Stroke in patients with heparin-induced thrombocytopenia and the effect of argatroban therapy[J]. Crit Care Med, 2004, 32(4): 976-980.
- [13] 任丽, 吴伟, 赵伟, 等. 阿加曲班治疗进展性脑梗死的有效性与安全性[J]. 中华神经科杂志, 2013, 46(8): 551-554.
- [14] Jang IK, Lewis BE, Matthai WJ, et al. Argatroban anti-coagulation in conjunction with glycoprotein II b/III a inhibition in patients undergoing percutaneous coronary intervention; an open-label nonrandomized pilot study[J]. J Thromb Thrombolysis, 2004, 18(1): 31-37.
- [15] 高志强, 张鹏, 戴瑛, 等. 联合抗栓治疗急性缺血性脑卒中的近期疗效和安全性[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2015, 35(8): 1152-1154.
- [16] 李静, 张微微, 李莹. 阿加曲班对急性脑梗死患者血小板功能的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13(6): 541-543.

(2016-09-19 收稿)