

· 临床研究 ·

阿加曲班联合阿司匹林治疗急性缺血性脑梗死的临床疗效分析

邱峰, 曹辉*

南京医科大学附属脑科医院脑血管病救治中心, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的: 评估阿加曲班联合阿司匹林治疗急性脑梗死的疗效, 比较抗凝联合抗栓治疗对不同类型脑梗死疗效的差异。方法: 选取2017年1月—2018年12月南京脑科医院收治的急性脑梗死患者100例, 分为双抗组(双重抗血小板治疗)和阿加曲班组(阿加曲班联合阿司匹林), 每组各50例, 两组均连续治疗14 d。评估两组治疗前后的临床疗效、各项生化指标检测及颅脑影像学、卒中评分和分级等。结果: 两组患者的美国国立卫生研究院量表(NIHSS)评分在治疗第7、14天均显著下降, Barthel指数(BI指数)显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 两组治疗后比较, 差异也有统计学意义($P < 0.05$)。两组均未出现包括颅内出血及其他脏器出血等明显出血不良反应及肝肾功能损害。两组在前循环脑梗死治疗中疗效相似, 而阿加曲班组在后循环脑梗死治疗中显示出更好的效果, 可明显降低NIHSS评分、升高BI指数。结论: 阿加曲班抗凝联合阿司匹林抗栓与双重抗血小板治疗方案通过两种不同途径干预急性缺血性卒中, 均可有效改善急性期患者神经功能缺损情况, 提高患者日常生活活动能力。阿加曲班联合阿司匹林治疗急性缺血性卒中具有安全性高、疗效显著的特点, 尤其对后循环梗死的患者显示出更好的疗效。

[关键词] 脑梗死; 阿加曲班; 阿司匹林; 抗凝; 后循环**[中图分类号]** R743.3**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2020)08-1214-04**doi:** 10.7655/NYDXBNS20200825

随着老龄化的进程卒中中已经成为第一致死病因, 缺血性脑梗死是由各种原因所致的局部脑组织区域血液供应障碍, 导致脑组织缺血缺氧进而引起神经功能缺失表现, 起病较急, 具有高发病率、高致死率、高致残率的特点, 严重影响患者的生活自理能力, 给社会、家庭带来了沉重负担。脑部血供由前循环和后循环构成, 不同类型及供血部位的脑梗死可导致不同的临床症状, 其中后循环脑梗死约占缺血性脑梗死的20%^[1], 由于椎基底动脉系统梗死会影响小脑脑干等重要神经核团, 常累及生命中枢, 诊断更加困难且治疗效果欠佳。

静脉溶栓治疗在急性脑梗死中的疗效已得到明确肯定, 但对于超时间窗或由于各种原因无法行溶栓治疗的患者, 目前尚缺乏统一的标准治疗方案。一方面抗血小板治疗尤其是早期联合双重抗血小板治疗对轻型卒中防治具有重要作用, 《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[2]同时也提出

凝血酶抑制剂, 如阿加曲班与肝素相比具有多项优点, 如可直接抑制血块中的凝血酶, 起效较快、出血倾向低、安全性较好。但脑梗死的抗凝治疗方案仍存在争议, 其有效性及安全性尚待更多研究证实。本文拟探讨阿加曲班联合阿司匹林治疗不同类型脑梗死的临床效果, 从而初步探究单抗联合抗凝治疗与双抗治疗脑梗死的优劣及安全性。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2017年1月—2018年12月南京医科大学附属脑科医院脑血管病救治中心收治的急性脑梗死患者100例作为研究对象, 其中男56例, 女44例, 年龄39~87岁。纳入标准: 发病2周内(超过溶栓时间窗或不愿意溶栓治疗)的急性脑梗死患者, 诊断标准参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》; 所有患者均为急性起病, 并出现局灶神经功能缺损, 如一侧面部或肢体无力或麻木、语言障碍等, 少数为全面神经功能缺损。所有受试对象均经头颅CT排除脑出血, 并经头颅MRI确诊出现责任病灶或症状体征持续24 h以上。本研究已通过南京医科大学附属脑科医院伦理委员会审核, 患者或其受权委

[基金项目] 十三五南京市卫生青年人才培养工程第二层次项目

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 13951981878@163.com

托人签署医患知情同意书。

排除标准:对凝血酶抑制剂过敏者;入院后凝血功能提示明显异常;血小板计数小于 $100 \times 10^9/L$;半年内有重大手术及创伤史;合并动脉瘤、消化道出血、血液疾病、严重肝肾功能不全、脑出血后遗症等疾病;近期内服用其他抗凝药物或皮下注射低分子肝素的患者。

终止标准:患者病情恶化,出现颅内或其他部位严重出血等不良反应;患者本人或其受权委托人要求终止治疗者。

1.2 方法

1.2.1 分组及治疗方案

所有患者均给予常规降脂稳定斑块、清除自由基、改善循环营养神经等治疗。患者分为双抗组和阿加曲班组,每组各50例,患者一般资料相比差异无统计学意义。双抗组:口服阿司匹林(100 mg)联合硫酸氢氯吡格雷片(75 mg)各1片/次,1次/d。阿加曲班组:使用阿司匹林(100 mg)口服每日1片联合阿加曲班注射液(20 mL:10 mg,2支),持续静脉滴注60 mg/d,持续48 h,48 h后剂量改为10 mg/次,2次/d,持续5 d。抗凝结束后,给予硫酸氢氯吡格雷联合阿司匹林口服,1次/d,继续治疗维持至出院。两组均连续治疗14 d。

1.2.2 疗效评价及观察指标

所有患者依据神经功能缺损评分变化^[3]评估治疗有效性:①基本痊愈,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分减少91%~100%;②显著进步,NIHSS评分减少46%~90%;③进步,评分减少18%~45%;④无效,评分减少17%以下;⑤恶化,评分增加18%以上。以进步、显著进步、基本痊愈为治疗有效。

患者治疗前进行牛津郡社区卒中计划(OCSP)分型评估,完善NIHSS评分、Barthel(BI)指数评分、颅脑影像学、肝肾功能、血常规、凝血等常规生化指标的检测。14 d后复查各项生化指标及颅脑影像学,观察患者治疗期间的用药不良反应、生化指标变化情况,了解新发梗死灶及出血情况。详细评估两组的临床疗效,分别在治疗第7、14天比较两组NIHSS评分、BI指数,出院前完善疾病TOAST病因学分析。

1.3 统计学方法

采用SPSS22.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素和多因素重复测量方差分析和Q检验;计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

本研究共纳入100例患者,其中6例入选后发现未满足疗程出院而终止,最终阿加曲班组46例,双抗组48例。两组年龄、性别、发病到入组治疗时间、既往病史、吸烟饮酒史,治疗前OCSP分型及出院前脑梗死TOAST分型各组比例等基线条件均一致,两组患者治疗前肝肾功能、凝血检测、血尿粪便常规等一般资料差异均无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

表1 阿加曲班组和双抗组患者基线资料

项目	阿加曲班组 (n=46)	双抗组 (n=48)	P值
年龄(岁)	56.67 ± 17.75	57.10 ± 19.05	0.974
发病到治疗时间(h)	14.73 ± 11.04	15.02 ± 11.65	0.362
男性[n(%)]	26(56.5)	30(62.5)	0.721
既往脑梗死[n(%)]	14(30.4)	10(20.8)	0.462
高血压病[n(%)]	28(60.9)	23(47.9)	0.409
糖尿病[n(%)]	11(23.9)	13(27.1)	0.843
冠心病[n(%)]	7(15.2)	5(10.4)	0.805
吸烟[n(%)]	22(47.8)	26(54.2)	0.681
饮酒[n(%)]	15(32.6)	20(41.7)	0.367
OCSP分型[n(%)]			0.839
TACI	5(10.8)	7(14.6)	
PACI	12(26.1)	15(31.2)	
LACI	16(34.8)	13(27.1)	
POCI	13(28.3)	13(27.1)	
TOAST分型[n(%)]			0.661
LAA	22(47.8)	26(54.2)	
SAO	23(50.0)	22(45.8)	
CE	1(2.2)	0(0.0)	
SOE	0(0.0)	0(0.0)	
SUE	0(0.0)	0(0.0)	

TACI:完全前循环梗死;PACI:部分前循环梗死;LACI:腔隙性脑梗死;POCI:后循环梗死;LAA:大动脉粥样硬化型;SAO:小动脉闭塞型;CE:心源性栓塞型;SOE:其他明确病因型;SUE:不明原因型。

2.2 疗效评价

两组患者在入院时NIHSS评分及BI评分比较无明显差异($P > 0.05$)。治疗7 d后组内比较结果显示,同组患者NIHSS评分相比入院时明显下降,而BI指数相比入院时明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗14 d后,同组患者NIHSS评分相比入院时仍明显下降,BI指数明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

治疗7 d后组间比较提示:阿加曲班组NIHSS评分低于双抗组,而BI指数高于双抗组,但两者差

异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗14 d后组间比较结果显示,阿加曲班组NIHSS评分低于双抗组,而BI指数高于双抗组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表2)。

2.3 不良反应发生率

阿加曲班组不良反应包括牙龈出血1例,可能的皮肤过敏1例,出现恶化1例,合计不良反应发生率为6.5%(3/46)。双抗组不良反应包括牙龈出血1

表2 阿加曲班组和双抗组治疗前后NIHSS评分及BI指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	NIHSS评分(分)			BI指数		
	入院时	治疗7 d	治疗14 d	入院时	治疗7 d	治疗14 d
阿加曲班组($n=46$)	15.25 ± 4.27	12.58 ± 4.06*	8.45 ± 2.15** [△]	33.51 ± 12.42	40.25 ± 4.27*	52.25 ± 4.27** [△]
双抗组($n=48$)	15.94 ± 5.02	13.05 ± 4.39*	11.71 ± 3.86**	32.18 ± 15.21	38.72 ± 6.81*	46.63 ± 5.62**

与入院时比较,* $P < 0.05$;与治疗7 d时比较,** $P < 0.05$;与双抗组比较,[△] $P < 0.05$ 。

例,出现恶化1例,合计不良反应发生率为4.2%(2/48)。阿加曲班组与双抗组治疗14 d后复查头颅CT或MRI及相关指标,与治疗前比较,均未出现包括颅内出血及其他脏器出血等不良反应事件及肝肾指标的明显异常($P > 0.05$)。

2.4 不同分型比较

对两组患者OSCP分型进行比较,前循环梗死、

腔隙性脑梗死及后循环梗死3种类型是两组患者的主要OSCP分型,且两组间差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。进一步比较阿加曲班组及双抗组前、后循环梗死患者2周疗效,治疗有效率的组间分析结果提示两组在前循环梗死中无明显差异,阿加曲班组治疗急性后循环缺血性脑梗死具有较好的临床疗效,可明显降低NIHSS评分($P < 0.05$,表3)。

表3 阿加曲班组和双抗组在前后循环治疗有效率中的比较 [$n(\%)$]

分型	分组	治疗有效	治疗无效	P 值
前循环梗死	阿加曲班组($n=17$)	10(58.8)	7(41.2)	0.356
	双抗组($n=22$)	11(50.0)	11(50.0)	
后循环梗死	阿加曲班组($n=13$)	10(76.9)	3(23.1)	0.006
	双抗组($n=13$)	7(53.8)	6(46.2)	

2.5 TOAST病因学分析比较

出院前对两组患者进行TOAST病因分型比较,结果显示,阿加曲班组及双抗组中大动脉粥样硬化型和小动脉闭塞型占两组患者的主要部分,两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

3 讨论

阿司匹林联合氯吡格雷的双抗治疗在急性脑梗死尤其是急性小卒中患者中的疗效已经得到了广泛的认同^[4]。肝素的抗凝作用在急性脑梗死治疗中可能导致出血风险增加等不良反应,国内外各项指南中均未推荐使用^[2,5]。以阿加曲班为代表的新型抗凝药物正在得到越来越多的关注,其具有高选择性,可以直接抑制凝血酶,从而抑制血小板的聚集、黏附,并进一步加强多种凝血因子的活化抑制^[6]。由于阿加曲班对丝氨酸蛋白酶的影响较小,可以快速起效,具有出血风险小、作用时间短等优点,但其在急性脑梗死中的治疗仍存在争议。既往研究提示阿加曲班联合抗血小板治疗的早期效果优

于单纯抗血小板治疗,相比单抗治疗,联合治疗可阻止脑梗死急性期的病情进展,且其安全性和单纯抗血小板治疗相当^[7-8]。但随着双抗应用的扩展,现仍缺乏阿加曲班联合单抗和双抗治疗在急性缺血性卒中治疗效果上的对比性研究。

本研究结果提示,阿加曲班抗凝联合抗血小板治疗以及常规双抗治疗均可以有效改善急性脑梗死患者的临床症状并提高日常活动能力。且相比双抗组,阿加曲班组可以在急性脑梗死7 d后发挥更大的作用,进一步降低NIHSS评分使患者神经功能缺损程度得到持续性改善,日常生活活动能力也得到进一步恢复。由此可见阿加曲班的疗效显著优于普通抗血小板聚集。阿司匹林作为常规抗血小板药,与血小板内花生四烯酸的氨基酸残基结合,其机制在于不可逆地抑制血小板的环氧化酶活性,通过阻止血栓素A2减少脑血栓形成而起到治疗作用^[9]。当阿司匹林联合阿加曲班时,抗血小板与抗凝作用可同时起效,进一步降低凝血酶活性,抑制继发脑微血栓形成,改善脑组织侧支循环。尤其

是在改善缺血半暗带的供血方面,阿加曲班联合阿司匹林可能通过抑制局部凝血酶,进一步增加局部脑血流量,使高凝状态得到逆转,在脑梗死的早期起到持续性的加强作用最终起到保护缺血半暗带的目的^[10]。本研究也发现阿加曲班组和双抗组出血等不良反应事件发生率均较低,由此可见阿加曲班组和双抗组治疗急性缺血性卒中均是安全有效的。

本研究还进一步探讨了阿加曲班联合阿司匹林治疗在不同类型脑梗死的临床效果。通过OSCP分型可以发现,本研究中脑梗死患者主要为前循环梗死、腔隙性脑梗死及后循环梗死3种类型,而TOAST分型分组中,大动脉粥样硬化型和小动脉闭塞型为本研究患者的主要类型,此结果也符合临床中常见的脑梗死分布情况^[9]。本研究结果提示,相比于双抗组,阿加曲班联合阿司匹林对后循环脑梗死患者有更好的疗效,分析原因可能为前后循环解剖和血流动力学的不同。脑部血液循环中前循环系统主要供应眼部及大脑半球前3/5部分的血液;后循环主要供应小脑脑干等部位血液。在解剖特点上后循环以血管走行和分支生理变异较大为特征,其供应脑干的深穿支血管较细,如内听动脉、小脑前下及后下动脉等均为分支动脉,这些动脉一般为终末动脉。因此后循环脑梗死多由血管狭窄及微栓子闭塞此类血管所致,除了血流动力学改变外,最常见的就是粥样硬化斑块脱落所致的动脉闭塞。相比于前循环,后循环虽然起病形式较重,溶栓治疗效果欠佳,但后循环梗死区对缺血耐受性较强、出血风险小^[11-13]。在本研究2周的治疗过程中,抗凝联合抗栓治疗可以在缺血耐受演变过程中对后循环起到更加持续性的作用,显著降低血液黏稠度,增加椎基底动脉的脑血流量,微栓子清除增加,从而进一步减少侧支循环的闭塞,达到加强神经保护的作用。由此,阿加曲班治疗后循环梗死可能具有更大的优势。

综上所述,阿加曲班联合阿司匹林及双抗治疗脑梗死均是安全有效的,其中联合阿加曲班治疗效果显著,尤其对后循环梗死疗效更佳。但由于样本量受限,后期将进一步增加样本量及随访时间深入研究,使得脑梗死患者可以在临床治疗中获得更大益处。

[参考文献]

- [1] 樊福强,刘美萍,刘志辉,等.后循环脑梗死的临床和影像学分析[J].中国卒中杂志,2010,5(9):730-734
- [2] 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
- [3] 中华神经科学会.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
- [4] 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
- [5] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2018, 49(3): e46-e110
- [6] 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
- [7] CHEN L, CAO S, YANG J. Argatroban plus aspirin versus aspirin in acute ischemic stroke [J]. Neurol Res, 2018, 40(10): 862-867
- [8] 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
- [9] 温宏峰,王瑞彤,李继来.缺血性脑卒中患者阿司匹林或氯吡格雷及其联合应用抗血小板治疗的研究[J].临床神经病学,2013,26(3):180-182
- [10] 赵杨,李喜朋,赵瑞杰,等.老年及中青年轻型缺血性脑卒中临床特点及预后对比研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(9):969-971
- [11] 钟洪波,全冠民,袁涛.后循环局限性脑梗死MRI特点、解剖学基础及神经定位表现[J].放射学实践,2013,28(1):13-16
- [12] 柯先金,蔡志荣,孙波,等.中青年和老年患者后循环脑梗死的相关危险因素特点分析[J].南京医科大学学报(自然科学版),2019,39(12):1782-1786
- [13] 陈新建,许开喜,马先军,等.MSCTA评价后循环缺血的椎-基底动脉重度狭窄或闭塞的侧支循环[J].南京医科大学学报(自然科学版),2012,32(8):1154-1157

[收稿日期] 2019-12-14