

## 联合抗栓治疗急性缺血性脑卒中的近期疗效和安全性

高志强, 张 鹏, 戴 瑛, 高俊凤, 贾 鹏, 孙高慧, 段 磊, 刘 玮, 白光芳, 李云涛\*

(南京医科大学第二附属医院神经内科, 江苏 南京 210011)

**[摘要]** 目的: 探讨联合抗栓疗法治疗急性缺血性脑卒中的有效性和安全性。方法: 收集发病在 48 h 内、未经溶栓治疗的急性缺血性脑卒中患者(NIHSS 评分 4~20 分)120 例, 分为治疗组和对照组。两组治疗前神经功能 NIHSS 评分无统计学差异。治疗组用药方案为阿司匹林+阿加曲班+依达拉奉, 对照组治疗方案为阿司匹林+三七总皂苷+依达拉奉。观察治疗前、治疗后 24 h、48 h、7 d 的 NIHSS 评分, 治疗前后 CT 对比有无出血转化, 治疗后 90 d 生活自理能力 mRS 评分。结果: 两组均未发生出血转化, 未发生死亡。治疗组 48 h、7 d 时 NIHSS 评分较对照组改善明显( $P < 0.05$ )。治疗后 90 d 时 mRS 评分治疗组优于对照组( $P < 0.05$ )。结论: 联合抗栓治疗的早期效果优于单纯抗血小板治疗, 能阻止脑梗死急性期的病情进展, 其安全性和单纯抗血小板治疗相同。

**[关键词]** 急性缺血性脑卒中; 抗血小板; 抗凝

**[中图分类号]** R743.3

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2015)08-1152-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20150821

目前国际公认治疗急性缺血性脑卒中的方法是时间窗内阿替普酶静脉溶栓和早期应用抗血小板药阿司匹林<sup>[1-2]</sup>。然而, 这两种方法尚不能满足临床治疗的需求。主要原因在于阿司匹林的抗血小板聚集作用主要是抑制白色血栓的形成, 而血栓事件是在白色血栓的基础上产生的红色血栓引起; 而阿替普酶虽然能有效促进红色血栓的溶解, 但各种原因导致的患者不能在时间窗内到达医院接受溶栓治疗。因此对于超过溶栓时间窗的患者, 共同控制白色血栓和红色血栓发展的治疗措施不失为一个值得临床医师探寻的方法<sup>[3-4]</sup>。

新的静脉用抗凝药阿加曲班能够有效阻止红色血栓形成, 该治疗方法已被 2013 年版美国卒中诊疗指南看好<sup>[5]</sup>。虽然尚缺乏足够的循证医学依据, 但不失为一个前景良好的治疗方法。本研究将抗血小板药阿司匹林和抗凝药阿加曲班联合用于错过溶栓治疗时间窗的急性脑梗死患者, 其有效性和安全性报告如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

发病 48 h 内急性缺血性脑卒中患者, 诊断标准参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》; 年龄

18~80 岁, 性别不限; 美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分 4~24 分; 可住院治疗并签患者知情同意书。

排除标准: 短暂性脑缺血发作者; 有严重心、肝、肾、血液疾病患者及出血倾向患者; 颅内出血者; 合并其他颅内病变, 如动脉瘤、血管畸形、脑囊虫病、脑内血吸虫病、脑炎、脑积水、脑外伤后遗症者; 过敏体质者; 孕妇、哺乳期; 有恶性肿瘤或颅内肿瘤者; 3 个月内手术者, 有创伤史者; 月经期、手术期间、消化道出血、尿路出血、咯血、流产后娩后伴生殖器官出血的孕产妇。

选择 2010 年 6 月至 2013 年 6 月由南京医科大学第二附属医院神经内科收治入院并符合标准的患者 120 例, 男 75 例, 女 45 例, 随机分为治疗组和对照组, 患者资料见表 1。

表 1 研究对象的人口统计学和临床资料比较

指标	治疗组	对照组	P 值
年龄(岁)	65.7 ± 1.3	66.9 ± 1.2	0.45
性别(男/女)	39/21	36/24	0.32
收缩压(mmHg)	148.1 ± 25.4	86.4 ± 13.9	0.73
舒张压(mmHg)	146.5 ± 23.4	85.0 ± 14.7	0.61

### 1.2 方法

治疗组用药: 阿司匹林 100 mg/d 口服+依达拉奉 60 mg/d 静脉滴注+阿加曲班静脉滴注。阿加曲班具体用量, 前 48 h 每日 60 mg 连续静脉滴注, 后 5 d 每日 20 mg 分 2 次静脉滴注, 共 7 d。

对照组用药: 阿司匹林 100 mg/d 口服+依达

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81301313); 江苏省自然科学基金(BK20131015); 南京市医学科技发展专项资金(YKK13174)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: liyuntao78@163.com

拉奉 60 mg/d 静脉滴注+三七总皂苷 400 mg/d 静脉滴注,共 7 d。

安全性观察指标:治疗前和治疗 7 d 后分别检测血常规、血生化、凝血常规、胸片、心电图等常规指标。有效性观察指标:治疗前后颅脑 CT、MRI 等评估指标,评估治疗后的脑梗死面积的变化、有无出血转化等;治疗前、治疗后 24 h、48 h、7 d 未进行 NIHSS 评分;治疗后 90 d 进行随访并采用改良 Rankin 评分(modified Rankin scale,mRS)进行评分。治疗组有 8 例失访,对照组有 11 例失访。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS19.0 统计软件包处理所有实验数据。计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组比较采用 *t* 检验,多组比较采用方差分析;计数资料采用卡方检验。 $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 常规观察指标

血常规和血生化无特殊异常改变,白细胞、肝功能、肾功能等指标改变均无统计学意义。对照组治疗 7 d 后凝血常规 4 项指标[凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血酶原时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、国际标准化比值(INR)]绝对值略有延长,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,图 1)。治疗组治疗 48 h 后 TT 延长最明显( $P < 0.05$ ),APTT 延长较明显( $P < 0.05$ ),PT 和 INR 值的改变不明显( $P > 0.05$ )。治疗 7 d 后停用阿加曲班,24 h 后凝血指标快速恢复,接近治疗前(图 2)。

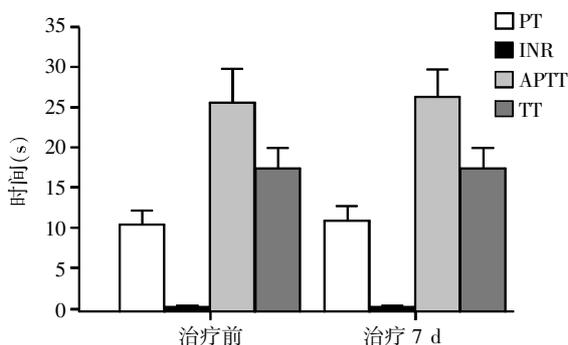


图 1 对照组治疗前和治疗 7 d 后凝血指标对比

### 2.2 复查颅脑 CT 或 MRI

脑梗死病灶未见扩大和水肿,治疗组有 3 例、对照组有 2 例轻度梗死灶小量渗血,但均未出现症状性颅内出血。

### 2.3 NIHSS 评分和 mRS 评分

对照组治疗后 24 h 和 48 h NIHSS 评分较治疗

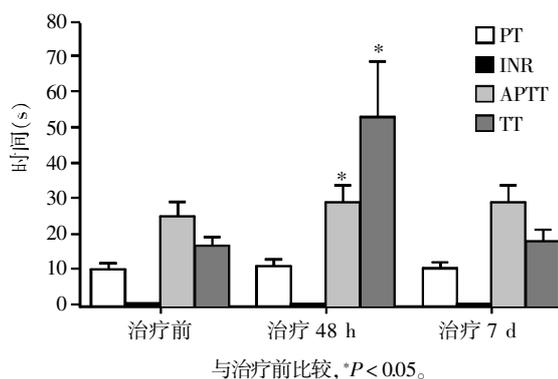


图 2 治疗组治疗前和治疗后凝血指标对比

前有加重,7 d 时 NIHSS 评分减轻,而治疗组 24 h 和 48 h 时 NIHSS 评分已有下降趋势,48 h 时 NIHSS 评分与对照组相比较已有统计学差异( $P < 0.05$ ,表 1)。90 d 时生活自理能力 mRS 评分治疗组明显优于对照组( $P < 0.05$ ,表 2)。

表 2 用药前后 NIHSS 评分和 mRS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$ )

项目	治疗组(n=52)	对照组(n=49)	P 值
NIHSS			
治疗前	14.58 ± 6.39	14.10 ± 6.29	0.697
治疗 24 h	14.28 ± 6.34	15.43 ± 6.40	0.314
治疗 48 h	11.92 ± 5.31	15.25 ± 5.78	0.002
治疗 7 d	10.27 ± 5.19	12.93 ± 5.35	0.014
mRS			
治疗后 90 d	1.67 ± 0.98	2.30 ± 1.23	0.003

## 3 讨论

阿司匹林抗血小板聚集是反复经循证医学证实有效的急性缺血性脑卒中治疗方法,而抗凝治疗的应用却一直存在争议,分析其原因可能在于单纯用抗凝药对于血小板聚集环节缺乏有效作用,且存在引起脑梗死出血转化的风险。探讨新的抗凝药物在脑梗急性期的治疗作用既是理论研究的需要,也是临床工作的需求<sup>[6]</sup>。将阿司匹林与阿加曲班联合应用,既能控制白色血栓的形成,又能控制红色血栓的发展,理论上可以更有效地阻止血栓性事件的发生。目前各国指南只是针对抗血小板和抗凝药分别论述,尚未提出两者联合治疗的概念<sup>[7]</sup>。本组病例发现,将阿司匹林与阿加曲班联合应用能有效阻止急性缺血性脑卒中的进展,具有有效性和安全性。

阿司匹林联用抗凝药,临床医生最担心的就是出血风险,是否会引起出血或加重脑梗死的出血转化。通过本研究的初步临床观察,阿司匹林与阿加曲班联合应用没有增加出血风险,也没有肝肾功能等损伤,具有较高的安全性。分析其原因可能是因

阿加曲班为可逆性的抗凝药,且半衰期短,不易蓄积,所以极少引起出血。而阿司匹林也是半衰期很短的药物,借助血小板代谢的特点起作用,部分抑制血小板功能,而且本研究用药量小,所以也不容易引起出血。起病48 h内阿加曲班持续静脉滴注的主要原因是阿加曲班半衰期只有30 min左右,且该药是可逆性抑制凝血酶,为防止在用药间隙期内血栓进行性加重,故而连续静脉滴注<sup>[8]</sup>。初步临床观察这种连续静脉用药也没有加重出血风险<sup>[9]</sup>。从伦理学和我国医疗现状出发,对照组用三七总皂苷替代阿加曲班,三七总皂苷无直接抗凝和抗血小板聚集作用。虽然阿司匹林和阿加曲班的临床应用均不求定期测定凝血常规,但将两者联合应用是否会导致凝血功能障碍尚不清楚。在本研究中,对照组即单用阿司匹林组,治疗7 d后凝血常规4项指标绝对值略有延长,但无统计学意义,说明阿司匹林主要是抗血小板聚集,对凝血功能影响很小。治疗组是用阿加曲班加用阿司匹林,而阿加曲班只是凝血因子Ⅱ的可逆性抑制剂,所以治疗组治疗前后凝血功能均有改变,但以TT延长最明显,APTT延长较明显,PT和INR值的改变不明显。因此以APTT指标的改变来监测阿加曲班用药的临床意义较大。虽然TT延长明显,但其他凝血指标改变程度较轻,与研究中未发现严重颅内出血和脑梗死的出血转化相吻合。因而临床上用阿加曲班原则上可不监测凝血常规指标,有出血风险者可用凝血指标作参考<sup>[10-11]</sup>。

本研究通过NIHSS评分和mRS评分客观量化评估了治疗组和对照组治疗效果,发现治疗组第7天时NIHSS评分有统计学意义好转,对照组第7天时NIHSS评分改善不明显,治疗后90 d时mRS评分治疗组优于对照组。分析阿司匹林与阿加曲班联合应用的有效机制在于,脑梗死急性期血管内血栓形成因素大于血栓溶解或清除的因素,因此血小板和纤维蛋白聚集,白色血栓和红色血栓进行性加重而导致临床缺血事件加重。而阿司匹林与阿加曲班联合应用正是有效阻断了这种血栓形成机制。

本研究提出的阿司匹林与阿加曲班联合抗栓治疗急性缺血性脑卒中是安全且有效的,该方法简单易行便于临床操作。联合抗栓治疗的早期效果优于单纯抗血小板治疗,安全性和单纯抗血小板治疗相同。由于例数尚少,还需要扩大研究病例来进一

步论证。另外,此方法能否应用于发病超过48 h的患者,能否用于大面积脑梗死患者或用于NIHSS评分>24分的患者,还需要进一步临床探索。

#### [参考文献]

- [1] Diener HC, Foerch C, Riess H, et al. Treatment of acute ischaemic stroke with thrombolysis or thrombectomy in patients receiving anti-thrombotic treatment [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(7): 677-688
- [2] 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]. *中国全科医学*, 2011, 14(35): 4013-4017
- [3] An GH, Sim SY, Jwa CS, et al. Thromboxane A2 synthetase inhibitor plus low dose aspirin; can it be a salvage treatment in acute stroke beyond thrombolytic time window [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2011, 50(1): 1-5
- [4] 赵智江, 张微微, 赵秀欣, 等. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中疗效及应用时机的临床研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14(2): 181-182
- [5] Armstrong MJ, Gronseth G, Anderson DC, et al. Summary of evidence-based guideline: periprocedural management of antithrombotic medications in patients with ischemic cerebrovascular disease; report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2013, 80(22): 2065-2069
- [6] 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
- [7] Kern R, Nagayama M, Toyoda K, et al. Comparison of the European and Japanese guidelines for the management of ischemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(5): 402-418
- [8] 林毅勇, 尹维民. 新型抗凝剂与缺血性脑卒中 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14(10): 1115-1116
- [9] 孔燕, 赵伟佳, 廖杨平, 等. 阿加曲班治疗急性缺血性卒中的系统评价 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2011, 28(9): 800-805
- [10] 赵秀欣, 张微微, 魏亚洲. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的临床研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2010, 12(9): 820-822
- [11] Park JS, Park SS, Koh EJ, et al. Treatment for patients with acute ischemic stroke presenting beyond six hours of ischemic symptom onset: Effectiveness of intravenous direct thrombin inhibitor, argatroban [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2010, 47(4): 258-264

[收稿日期] 2014-12-23