

超溶栓时间窗后阿加曲班治疗急性脑梗死的疗效观察

赵琪 段尉梅 俞璐 雷春艳*

昆明医科大学第一附属医院神经内科 云南昆明 650031

摘要:目的 临床资料探讨阿加曲班治疗超溶栓时间窗急性脑梗死的临床疗效及安全性。方法 回顾性分析研究2019年10月至2021年10月就诊于我院神经内科超溶栓时间窗后应用阿加曲班抗凝治疗的46例患者,在治疗总有效率、NIHSS评分、mRS评分、APTT延长时间及不良反应(皮疹、消化道出血及脑出血)方面,探讨阿加曲班超溶栓时间窗治疗急性脑梗死的临床疗效及安全性。结果 治疗总有效率达87%, NIHSS评分($P<0.05$),具有统计学意义,患者神经功能缺损明显改善。mRS评分($P<0.05$),具有统计学意义,患者日常生活能力显著提高,预后良好。APTT时间变化比较, $P<0.05$,具有统计学意义,提示能显著改善患者高凝状态。仅有1例并发消化道出血,说明药物安全性较高,出血风险较小。结论 阿加曲班能明显恢复超溶栓时间窗急性脑梗死患者的神经功能缺损状态,提高患者日常生活能力,改善预后且用药安全性良好。

关键词:超溶栓时间窗;阿加曲班;急性脑梗死;临床疗效;安全性

中图分类号: R741 文献标识码: A

据2008年第3次全国死因调查研究发现脑血管病已严重危害我国中老年人的身体健康,其中卒中死亡率成为所有疾病之首^[1]。而急性缺血性脑卒中,即急性脑梗死是脑血管病中最常见的类型,其发病率高达脑卒中的60%~80%^[2],由此可见脑梗死急性期治疗的重要性。目前被公认治疗急性脑梗死最有效的临床措施是时间窗内溶栓治疗及血管内介入治疗两种手段,能在有效时间窗内改善患者的脑血流灌注及可逆性恢复神经功能缺损,减少致残率,改善预后;但客观上能够接受溶栓及血管内介入治疗的患者比较少,可能占急性脑梗死的1%左右^[2],大多数患者到达医院时都已经超过溶栓时间窗或因为溶栓禁忌不能进行溶栓治疗,针对此类患者后续是否积极抗凝治疗在神经领域仍存在一定的争议,因此本文就超溶栓时间窗后积极应用阿加曲班抗凝治疗急性脑梗死的临床疗效进行回顾性分析评价。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年10月至2021年10月就诊于我院神经内科的46例超溶栓时间窗的急性脑梗死患者。纳入标准:①依据《中国脑血管病防治指南》(2014年)的诊断标准进行筛选^[3],并经头颅CT及MRI+DWI+MRA检查证实为新发急性脑梗死,并排除出血性脑梗死及大血管病变所致脑梗死;②从发病到入院时间不超过48h;③年龄18~80岁之间;④签署知情同意书。排除标准:①NIHSS

评分 ≥ 3 分, ≤ 25 分;②入院时已昏迷或存在呼吸困难的病危患者;③入院前存在抗凝治疗的患者;④入院前3周内脑出血、大动脉穿刺、深静脉穿刺、外伤手术史、胃肠道出血史及泌尿系统出血史病史;⑤既往存在自身免疫性疾病、血液系统疾病、妊娠、恶性肿瘤、痴呆、精神疾患、重度心脏瓣膜病变、脑血管疾病并遗留神经功能缺损的患者。

1.2 方法 所有患者治疗疗程均为1周,在开始治疗的2日内,给予阿加曲班注射液60mg(60ml)加等量0.9%氯化钠注射液60ml稀释,经24小时静脉微量泵入,随后5日予阿加曲班注射液10mg(10ml)加0.9%氯化钠注射液20ml稀释后静脉微量泵入,2次/d,每次持续时间3h。治疗期间常规使用抗血小板聚集药物阿司匹林肠溶片(100mg/d po qd)、他汀降脂、营养神经及改善脑部血流动力学等对症治疗。

1.3 疗效评价指标 所有病例使用阿加曲班抗凝治疗1周后,比较治疗总有效率,治疗前后美国国立卫生研究院中量表(NIHSS)评分、改良Rankin量表(mRS)评分及凝血筛选活化部分凝血酶时间(APTT)数值变化情况,观察有无皮疹、皮下出血点、消化道出血及脑出血等不良反应。临床疗效判定标准参照1995年中华神经科学会制定的《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》^[4]进行神经功能缺损程度评价。

1.4 数据处理分析 应用统计学软件 SPSS 25.0 对数据进行分析处理，其中计数资料以率应用百分比【n(%)】表示，计量资料采用 X² 检验以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用配对 t 检验，以 P<0.05 为存在差异，提示具有统计学意义。

2 结果

表 1 阿加曲班治疗前后 NIHSS 评分和 mRS 评分变化的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NIHSS 评分(分) 差异检验			mRS 评分(分) 差异检验		
		$\bar{x} \pm s$	t 值	P 值	$\bar{x} \pm s$	t 值	P 值
治疗前	46	7.70 ± 3.175	-24.772	0.000	2.93 ± 0.904	-16.197	0.000
治疗后	46	5.09 ± 3.21			1.26 ± 0.773		

2.2 治疗前后凝血筛选 APTT 指标比较 治疗前后凝血筛选 APTT 数值变化比较，P<0.05，具有统计学意义，提示超溶栓时间窗外应用阿加曲班治疗急性脑梗死，凝血筛选活化部分凝血酶时间延长，有效改善患者血液高凝状态(表 2)。

表 2 阿加曲班治疗前后凝血筛选 APTT 时间变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	APTT 时间(s) 差异检验		
		$\bar{x} \pm s$	t 值	P 值
治疗前	46	28.65	19.710	0.000
治疗后	46	38.30		

2.3 治疗前后不良反应比较 治疗后仅有 1 例(2.2%)患者并发消化道出血，未出现并发皮疹、皮下出血及脑出血的病例发生，提示超溶栓时间窗急性脑梗死患者在严格掌握适应证下应用阿加曲班抗凝治疗脑出血风险比较低，安全性良好。

3. 讨论

脑血管病的高致残率、致死率及复发率目前已得到世界的公认，据 2017 年 Ness-China 中国卒中流行病学调查研究，我国卒中发病率为 345.1/10 万人年，死亡率为 159.2/10 万人年，患病率为 1596.0/10 万人年，每年新发病例约 240 万，死亡病例约 110 万^[1]，导致卒中中疾病如此高发的关键因素主要是血小板聚集，而抗血小板聚集治疗能显著降低卒中病死率、致残率及复发率，已被 CAST 和 IST 两个大型研究所证实^[5,6]，由此可见抗血小板聚集治疗的关键作用，在急性脑梗死治疗中具有重要的临床意义。

阿加曲班作为一种凝血酶抑制剂，在不需辅因子抗凝血酶Ⅲ的参与下，就能高选择性地直接与凝血酶活性位点可逆性结合，抑制血小板的聚集，迅速对游离血凝块及非游离凝血酶结合，产生抗凝作用，且起效时间迅速，能在 30min

2.1 NIHSS 评分和 mRS 评分变化比较 超溶栓时间窗予阿加曲班治疗急性脑梗死前后比较治疗总有效率达 87%，NIHSS 评分(P<0.05)，具有统计学意义，显示患者神经功能缺损得到明显改善；mRS 评分(P<0.05)，具有统计学意义，提示患者日常生活能力显著提高，预后良好。(表 1)。

迅速达到有效血药浓度，起到抗血栓、改善血液循环的目的^[7]。停药后快速进入半衰期，1h 后抗凝作用消失，从而有效地保证了用药的安全性^[8,9]。阿加曲班这种有效的抗凝作用及药物使用安全性已被相关研究所证实^[10]，鉴于阿加曲班的药理机制 2010 年脑卒中治疗专家组指南推荐阿加曲班可用于发病 48h 内的急性脑梗死患者^[11]。

于是本文利用阿加曲班可逆性抑制血小板聚集、快速达峰及短半衰期的作用，回顾性研究探讨该药超溶栓时间窗治疗急性脑梗死的疗效和安全性，研究结果显示阿加曲班对于超溶栓时间窗急性脑梗死患者，无论是治疗总有效率，NIHSS 评分，还是 mRS 评分及不良反应方面，统计学数据均提示阿加曲班能有效改善患者神经功能缺损状态，提高患者日常生活能力。并且阿加曲班能显著延长 APTT 时间，有效抑制凝血酶活性，改善患者高凝状态，尽管并发 1 例消化道出血患者(2.2%)，但未并发脑出血及出现皮疹等过敏反应，可见药物安全性良好。该研究结果为超溶栓时间窗是否积极抗凝治疗急性脑梗死提供了有利的临床依据，鼓励大家去进行临床大样本、多中心的观察研究，对其疗效和安全性获取更多可信的临床循证依据。不足之处在于样本量小、治疗周期短、疾病相关因素、危重患者及后期随访未纳入研究等原因可能存在结果的偏倚，后续还需努力收集更详尽的资料进行验证为临床提供更有说服性的实验数据。

参考文献：

- [1] 贾建平, 陈生弟. 神经病学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018, 11(2):186.
- [2] 郑东梅, 张建斌, 胡欣慧. 阿加曲班联合阿司匹林治疗急性脑梗死的疗效 [J]. 实用医学杂志, 2020, 3(37): 204-206.

[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通过. 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] ELLUL J. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST(Chinese Acute Stroke Trial) collaborative group[J]. The Lancet, 1997, 349(9066):1641-1649.

[6] SWAHNBERG K. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke[J]. The Lancet, 1997, 349(9065):1569-1581.

[7] 王雅美. 阿加曲班治疗急性缺血性卒中的疗效和安全性评价[J]. 中国医药指南, 2018, 16(27): 139-140.

[8] LEI C, SHANSHAN C, JUNXIU Y. Argatroban plus aspirin versus aspirin in acute ischemic stroke[J]. Neurol

Res. 2018 Oct;40(10):862-867.

[9] 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.

[10] CAPLAN LR. Anticoagulants to prevent stroke occurrence and worsening[J]. Isr Med Assoc J. 2006,8(11):773-778.

[11] 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): 785-787.

作者简介:

1、赵琪, 第一作者, 生于1976年12月, 女, 汉族, 云南·昆明, 硕士研究生, 昆明医科大学第一附属医院, 副主任医师, 研究方向: 脑血管病, 帕金森病, 肉毒素注射治疗面肌痉挛、梅杰综合征及痉挛性斜颈及高压氧治疗。

2、雷春艳*, 通讯作者, 生于1987年3月, 女, 汉族, 医学博士, 博士研究生导师, 副主任医师, 研究方向: 脑血管病。