

# 小剂量阿加曲班对比阿司匹林治疗急性脑梗死的临床观察

樊云峰\*(天津市武清区中医院,天津 301700)

中图分类号 R283.62 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)21-2933-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.21.20

**摘要** 目的:对比观察小剂量阿加曲班与阿司匹林治疗急性脑梗死患者的疗效与安全性。方法:136例急性脑梗死患者随机分为观察组和对照组。两组患者均给予抗颅内压增高、抗氧化应激、脑神经保护、吸氧、控制血压血糖、抗感染、调节水电解质酸碱平衡等常规治疗。在此基础上,对照组患者给予注射用精氨酸阿司匹林100 mg,加入0.9%氯化钠注射液250 ml,静脉滴注,每日1次。观察组患者给予阿加曲班注射液40 mg,加入0.9%氯化钠注射液500 ml中,24 h持续静脉滴注,连用2 d;2 d后剂量减至10 mg,加入0.9%氯化钠注射液100 ml中,静脉滴注,每日1次,连用5 d。两组患者疗程均为7 d。观察两组患者的临床疗效,治疗前后美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分、Bathel指数评分及不良反应发生情况,并随访2年观察脑梗死复发情况。结果:观察组患者总有效率显著高于对照组,1年、2年脑梗死复发率均显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者NIHSS评分显著低于同组治疗前,观察组低于对照组;Bathel指数评分显著高于同组治疗前,观察组高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:在常规治疗的基础上,小剂量阿加曲班较阿司匹林可显著改善急性脑梗死患者的神经功能、降低脑梗死复发率,且安全性较好。

**关键词** 阿加曲班;阿司匹林;急性脑梗死;复发率;神经功能

## Clinical Observation of Small-dose Argatroban vs. Aspirin in the Treatment of Acute Cerebral Infarction

FAN Yun-feng(Tianjin Wuqing District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301700, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the effect and safety of small-dose argatroban vs. aspirin in the treatment of acute cerebral infarction. METHODS: 136 patients with acute cerebral infarction were randomly divided into observation group and control group. All patients were given routine treatment, such as anti-intracranial pressure, oxidative stress, brain protection, oxygen, blood pressure, blood sugar control, anti-infective, water and electrolyte acid-base balance, etc. Based on it, control group was treated with Arginine aspirin for injection 100 mg, adding into 0.9% Sodium chloride injection 250 ml, iv, once a day. Observation group was treated with Argatroban injection 40 mg, adding into 0.9% Sodium chloride injection 500 ml, 24 h continuous infusion for continuous 2 d, iv; then dose was decreased to 10 mg, adding into 0.9% Sodium chloride injection 100 ml, iv, once a day, for continuous 5 d. The course of both was 7 d. The clinic data was observed, including clinical efficacy, NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) score, Bathel index scores before and after treatment, and incidence of adverse reactions. The recurrence rate of cerebral infarction during the 2-year follow-up period was observed. RESULTS: The total effective rate in observation group was significantly higher than control group, the recurrence rates of cerebral infarction in observation group within 1 and 2 year(s) were significantly lower than control group, with significant difference ( $P<0.05$ ). After treatment, the NIHSS score in 2 groups were significantly lower than before, observation group was lower than control group; Bathel score was significantly higher than before, and observation group was higher than control group, with significant differences ( $P<0.05$ ). There were no significant differences in the incidence of adverse reactions between 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Based on the conventional treatment, compared with aspirin, small-dose argatroban can significantly commute the nerve function of acute cerebral infarction, and reduce the recurrence rate of cerebral infarction, with good safety.

**KEYWORDS** Argatroban; Aspirin; Acute cerebral infarction; Recurrence rate; Nerve function

多中心研究进一步证实。

### 参考文献

- [1] 李焰生.中国后循环缺血的专家共识[J].中华内科杂志, 2006,45(9):786.
- [2] 王维治.神经病学[M].北京:人民卫生出版社,2002:127.
- [3] Haupt WF, Pawlik G, Thiel A. Initial and serial evoked potentials in cerebrovascular critical care patients [J]. *J*

*Clin Neurophysiol*, 2006,23(5):389.

- [4] Drake ME, Pakalnis A, Padamadan H, et al. Auditory evoked potentials in vertebrobasilar transient ischemic attacks [J]. *Lin Electroencephalogr*, 1990,21(2):96.
- [5] 韩璞,黄平.前列地尔注射液治疗大脑后循环缺血发作68例临床观察[J].浙江临床医学,2011,13(3):311.
- [6] 刘欣,许俊业,工素娟,等.碟脉灵治疗脑梗塞184例疗效分析[J].中国药学杂志,2000,35(2):126.

\*副主任医师。研究方向:神经内科脑血管疾病。电话:022-82125806。E-mail:yffan\_2008@sina.com

(收稿日期:2015-02-09 修回日期:2015-05-19)  
(编辑:陈宏)

脑梗死为神经内科常见脑血管疾病,多因动脉粥样硬化斑块不稳定而诱导形成血栓,使脑动脉血流量中断或减少,导致患者局部脑组织出现严重供血不足,引起缺血区域脑组织受到不同程度损伤<sup>[1]</sup>。该病具有发病率、致残率、复发率均较高等特点,严重危及患者生命安全<sup>[2]</sup>。溶栓、抗凝是治疗脑梗死的常规方法,但神经功能损伤和复发问题仍是神经内科当前的主要研究课题之一。阿司匹林、阿加曲班均为治疗脑梗死的抗凝药物,可改善脑梗死患者的临床症状,但鲜有两者对比的临床报道。为探索更为安全有效的治疗脑梗死的方法,笔者在常规治疗的基础上,对比观察了小剂量阿加曲班与阿司匹林对急性脑梗死患者神经功能的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选择2010年9月—2012年11月我院收治的136例急性脑梗死患者。纳入标准:(1)年龄<80岁;(2)首次发病,且均符合中华医学会全国第4次脑血管病会议通过的脑梗死诊断标准;(3)经MRI或CT确诊为急性脑梗死;(4)欧洲脑卒中量表(ESS)评分<8分,神经功能缺损评分 $\geq$ 8分。排除标准:(1)近期大创伤或大手术患者及有出血倾向者;(2)合并严重心、肝、肾、肺、血液疾病及躯体疾病者;(3)凝血功能异常者;(4)颅内出血者;(5)血压>180/120 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);(6)心房纤颤者;(7)对阿司匹林或阿加曲班过敏者;(8)1周内使用过溶栓、抗凝、抗纤溶药物者。按随机数字表法将所有患者均分为观察组与对照组。观察组男性43例,女性25例,平均年龄(62.57 $\pm$ 4.71)岁,椎动脉系统血栓31例,颈内动脉系统血栓37例;对照组男性46例,女性22例,平均年龄(60.43 $\pm$ 4.58)岁,椎动脉系统血栓28例,颈内动脉系统血栓40例。两组患者性别、年龄、血栓部位等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者家属均签署了知情同意书。

### 1.2 治疗方法

两组患者均给予抗颅内压增高、抗氧化应激、脑神经保护、吸氧、控制血压血糖、抗感染、调节水电解质酸碱平衡等常规治疗。在此基础上,对照组患者给予注射用精氨酸阿司匹林(黑龙江省泰格药业有限公司,规格:0.5 g)100 mg,加入0.9%氯化钠注射液250 ml中,静脉滴注,每日1次。观察组患者给予阿加曲班注射液(天津药物研究院药业有限责任公司,规格:2 ml:10 g)40 mg,加入0.9%氯化钠注射液500 ml中,静脉滴注,连用2 d;2 d后剂量减至10 mg,加入0.9%氯化钠注射液100 ml中,静脉滴注,每日1次,连用5 d。两组患者疗程均为7 d。用药期间严密检测患者的凝血功能,当发现有出血现象或出血倾向时立即停药。

### 1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后美国国立卫生院卒中量表

(NIHSS)评分、Bathel指数评分及不良反应发生情况。Bathel指数评分<2分为完全依赖,2~4分为重度依赖,5~6分为中度依赖,7~9分为轻度依赖,10分为独立。随访2年观察患者脑梗死复发情况。

### 1.4 疗效判定标准<sup>[3]</sup>

基本治愈:治疗后NIHSS评分较治疗前减少91%~100%;显效:治疗后NIHSS评分较治疗前减少46%~90%;有效:治疗后NIHSS评分较治疗前减少18%~45%;无效:治疗后NIHSS评分较治疗前减少<17%或增加。总有效率=(基本治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times$ 100%。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	<i>n</i>	基本治愈	显效	有效	无效	总有效率, %
对照组	68	1(1.47)	34(50.00)	13(19.12)	20(29.41)	70.59
观察组	68	7(10.29)	41(60.29)	14(20.59)	6(8.83)	91.17

### 2.2 两组患者治疗前后NIHSS评分、Bathel指数评分比较

治疗前,两组患者NIHSS评分、Bathel指数评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者NIHSS评分显著低于同组治疗前,观察组低于对照组;Bathel指数评分显著高于同组治疗前,观察组高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者治疗前后NIHSS评分、Bathel指数评分比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,分)

Tab 2 Comparison of NIHSS scores and Bathel scores between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ , score)

组别	<i>n</i>	NIHSS评分		Bathel指数评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	68	10.13 $\pm$ 3.55	5.98 $\pm$ 2.69*	4.39 $\pm$ 1.31	5.77 $\pm$ 1.16*
观察组	68	10.62 $\pm$ 3.17	4.74 $\pm$ 2.81**	4.45 $\pm$ 1.24	6.62 $\pm$ 1.05**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \*\* $P<0.05$

### 2.3 不良反应

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

### 2.4 随访

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of incidences of adverse reactions between 2 groups[case(%)]

组别	n	药物不良反应		疑似药物相关不良反应		总发生率,%
		血尿	牙龈出血	颅内出血	消化道出血	
对照组	68	0(0)	3(4.41)	1(1.47)	1(1.47)	7.35
观察组	68	1(1.47)	2(2.94)	0(0)	1(1.47)	5.88

对照组患者有4例失访,失访率为5.88%;观察组患者有6例失访,失访率为8.82%。观察组患者1年、2年脑梗死复发率均显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表4。

表4 两组患者复发率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the recurrence rates between 2 groups [case(%)]

组别	n	1年内复发	2年内复发
对照组	64	6(9.38)	13(20.31)
观察组	62	1(1.61)	3(4.84)

### 3 讨论

脑梗死患者多继发高脂血症、高血压等症,具有血液黏稠度大、血流缓慢、微血栓形成等特点。因此,降低血液黏稠度、改善血液流变学是治疗脑梗死的重要措施之一,常用抗凝药物有阿司匹林、肝素、阿加曲班、氯吡格雷等。

阿司匹林具有抑制血小板聚集、清除自由基的作用,可显著降低复发率和病死率,现已广泛应用于脑梗死等缺血性脑血管疾病的治疗<sup>[1]</sup>。周兆宾等<sup>[2]</sup>观察发现阿司匹林能降低脑梗死患者血清超敏C反应蛋白和白介素-6水平,显著降低脑梗死患者神经功能缺损程度评分,改善临床症状。徐方芳等<sup>[6]</sup>研究显示,阿司匹林治疗脑梗死临床总有效率近90%,神经功能和日常生活能力均得到明显改善,随访1年内脑梗死复发率显著降低。

阿加曲班为一种凝血酶抑制剂,对凝血酶具有高度选择性,能可逆地与凝血酶活性位点结合,抑制凝血酶催化或诱导反应<sup>[7]</sup>,从而发挥抗凝作用。阿加曲班不仅可抑制凝血酶活性,减少纤维蛋白的形成,而且还可与微血栓中凝血酶结合,抑制其凝血功能<sup>[8]</sup>。因此,阿加曲班治疗脑梗死,不仅能显著改善患者血液流变学指标,增加脑部供血,预防血栓形成,还可清除微血栓,从根本上预防脑梗死复发。付洪伟等<sup>[9]</sup>观察发现阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中2周、4周后,患者改良爱丁堡-斯堪的纳维亚评分显著降低,日常生活能力评分显著增高,血小板聚集率显著降低,而凝血功能无明显变化。刘峻峰等<sup>[10]</sup>系统评价了阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的疗效和安全性,发现阿加曲班能显著改善神经功能缺损,但偶有颅内出血和血尿、消化道出血、牙龈出血等不良反应发生。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义;治疗后,两组患者NIHSS评分显著低于同组治疗前,观察组低于对照组;Bathel指数评分显著高于同组

治疗前,观察组高于对照组,差异均有统计学意义。这表明,阿加曲班和阿司匹林均可显著改善脑梗死患者神经功能异常,提高患者生活自主能力,但阿加曲班临床疗效优于阿司匹林。阿加曲班为强抗凝药,因此应用时需小剂量使用,且使用过程中应严密监测患者的凝血功能。在安全性方面,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义,表明小剂量阿加曲班安全性较好。本研究结果还显示,观察组患者1年、2年脑梗死复发率均显著低于对照组,差异有统计学意义。这表明,阿加曲班可预防脑梗死复发,降低其复发率,推测可能与阿加曲班能清除微血栓有关。

综上所述,在常规治疗的基础上,小剂量阿加曲班较阿司匹林可显著改善急性脑梗死患者的神经功能,降低脑梗死复发率,安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

### 参考文献

- [1] 张晖,李建香.脉血康胶囊对脑梗死急性期患者凝血功能、血液流变学的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(6):681.
- [2] 曾令斌,谭晓梅,刘铮,等.氯吡格雷对比阿司匹林预防缺血性脑梗死再发的临床观察[J].中国药房,2014,25(44):4157.
- [3] 饶明利.中国脑血管病防治指南:试行版[M].北京:人民卫生出版社,2007:81-84.
- [4] 马寿民.急性脑梗死的治疗进展[J].中国现代医生,2010,48(8):14.
- [5] 周兆宾,王黎,刘文进,等.阿司匹林与硫酸镁治疗脑梗死的效果及对血清hs-CRP及IL-6水平的影响分析[J].临床合理用药杂志,2014,7(28):37.
- [6] 徐方芳,赵伟.阿司匹林对78例脑梗死患者认知神经功能及再发缺血性脑卒中的影响[J].四川医学,2012,33(8):1419.
- [7] 戴晓岚.阿加曲班联合依达拉奉治疗房颤合并脑梗塞的临床疗效评价[J].中国药房,2011,22(22):2075.
- [8] 许俊堂.阿加曲班临床应用的进展[J].血栓与止血学,2007,12(4):180.
- [9] 付洪伟,李嫚.阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中疗效观察及对血小板功能的影响[J].海南医学院学报,2014,20(8):1129.
- [10] 刘峻峰,林森,周红清,等.阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中有效性和安全性的系统评价[J].中国循证医学杂志,2014,14(7):859.

(收稿日期:2015-01-21 修回日期:2015-05-17)

(编辑:陈宏)