

# 阿加曲班与纤溶酶治疗进展性穿支动脉病变型脑梗死的安全性及疗效评价

胡素娟<sup>1</sup>, 孙 慧<sup>1</sup>, 徐丽芳<sup>2</sup>, 李灵玲<sup>1</sup>, 周 搏<sup>1</sup>, 郭晓玲<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>中国人民解放军联勤保障部队第九八一医院神经内科, 河北 承德

<sup>2</sup>承德医学院, 河北 承德

收稿日期: 2022年3月12日; 录用日期: 2022年4月5日; 发布日期: 2022年4月15日

## 摘 要

目的: 观察阿加曲班治疗进展性穿支动脉病变型脑梗死的临床疗效及安全性。方法: 将发病48 h内的95例急性穿支动脉病变型脑梗死患者随机分为试验组和对照组。试验组在常规抗血小板治疗基础上, 予以阿加曲班注射液(初始48小时, 60 mg/日, 24小时持续泵入, 后5日, 2次/日, 每次10 mg, 3 h静脉滴注); 后者在常规抗血小板治疗基础上, 给予纤溶酶静脉滴注共10日。评价患者治疗前及治疗后1周、2周时美国国立卫生院脑卒中(NHSS)量表评分及3个月随访时改良Rankin (mRS)评分, 了解神经功能改变情况及预后。同时行治疗前后的颅脑CT/MRI及血生化、凝血等检查排除不良事件发生(包括症状性颅内出血及其他脏器出血)。结果: 阿加曲班组AIS患者治疗1周前后NHSS评分差值明显高于对照组治疗前后NHSS差值; 随访3个月后mRS均显著降低( $P < 0.05$ )。阿加曲班组治疗3个月后临床基本痊愈率显著高于对照组。两组治疗1周后复查颅脑CT及凝血等相关化验指标提示均未出现不良事件( $P > 0.05$ )。结论: AIS患者早期应用阿加曲班与纤溶酶均可改善神经系统功能缺损, 且两组均不增加不良事件的发生, 阿加曲班临床疗效更好。

## 关键词

脑梗死, 穿支动脉病变, 阿加曲班, 抗血小板, 出血事件

# Efficacy and Safety Evaluation of Argatroban and Fibrinolytic Enzyme in the Treatment of Progressive Perforator Artery Lesion Type Cerebral Infarction

Sujuan Hu<sup>1</sup>, Hui Sun<sup>1</sup>, Lifang Xu<sup>2</sup>, Lingling Li<sup>1</sup>, Bo Zhou<sup>1</sup>, Xiaoling Guo<sup>1\*</sup>

\*通讯作者。

文章引用: 胡素娟, 孙慧, 徐丽芳, 李灵玲, 周搏, 郭晓玲. 阿加曲班与纤溶酶治疗进展性穿支动脉病变型脑梗死的安全性及疗效评价[J]. 临床医学进展, 2022, 12(4): 2764-2768. DOI: 10.12677/acm.2022.124396

<sup>1</sup>Department of Neurology, 981 Hospital of PLA Joint Logistic Support Force, Chengde Hebei

<sup>2</sup>Chengde Medical University, Chengde Hebei

Received: Mar. 12<sup>th</sup>, 2022; accepted: Apr. 5<sup>th</sup>, 2022; published: Apr. 15<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Purpose:** To observe the clinical efficacy and safety of argatroban in the treatment of progressive perforator artery lesion type cerebral infarction. **Methods:** Ninety-five patients with acute perforator artery lesion cerebral infarction within 48 h of onset were randomly divided into experimental group and control group. In addition to conventional antiplatelet therapy, the experimental group was given argatroban injection (60 mg/day for the first 48 hours, pumped continuously for 24 hours, twice a day for the last 5 days, 10 mg for each 3 h intravenously); the latter was given intravenous plasminase for 10 days in addition to conventional antiplatelet therapy. The national Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores at 1 and 2 weeks before and after treatment and modified Rankin (mRS) scores at 3 months follow-up were evaluated to understand the changes in neurological function and prognosis. At the same time, brain CT/MRI, blood biochemistry and coagulation tests before and after treatment were performed to exclude adverse events (including symptomatic intracranial hemorrhage and other organ bleeding). **Results:** The NIHSS score difference of AIS patients in argatroban group and conventional treatment group was significantly higher than that of control group before and after treatment for 1 week. mRS was significantly decreased after 3 months of follow-up ( $P < 0.05$ ). After 3 months treatment, the clinical basic recovery rate of argatroban group was significantly higher than that of conventional treatment group. After 1 week of treatment, brain CT and biochemical tests showed no adverse events in both groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The early application of argatroban and fibrinolytic enzyme in AIS patients can improve the neurological deficit, and the occurrence of adverse events is not increased in both groups, and the clinical efficacy of argatroban is better.

## Keywords

Cerebral Infarction, Perforating Artery Lesion, Argatroban, Antiplatelet, Bleeding Events

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

穿支动脉供血区域发生的梗死称为穿支动脉梗死，发病机制为穿支动脉被载体动脉斑块堵塞或穿支动脉本身发生病变。穿支动脉梗死最常见类型是腔隙性脑梗死。早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END)在穿支动脉梗死病例中发生的比率高达 17%~75% [1] [2]，导致患者神经功能预后差。穿支动脉梗死发病机制不同，对静脉溶栓治疗反应的异质性大。另外此种类型梗死患者中相当一部分对单纯溶栓治疗无明显效果，或静脉溶栓后易发生再闭塞[3] [4] [5]，还有一部分患者得到治疗时已超出静脉溶栓时间窗，因此针对穿支动脉梗死患者怎样安全地实施有效治疗引起临床关注。研究报道阿加曲班可明显改善穿支动脉型脑梗死的早期神经功能恶化，并改善远期预后，且不增加出血风险[6]。本研究观察进展性穿支动脉病变型脑梗死在常规抗血小板的基础上联用阿加曲班抗凝治疗的安全性及临床疗效，以改善患者临床预后。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究对象

收集 2018-10~2020-10 中国人民解放军联勤保障部队第九八一医院神经内科收治进展性穿支动脉病变型脑梗死患者 95 例, 男 60 例, 女 35 例。随机分为对照组 48 例, 试验组 47 例。2 组一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性(见表 1)。

**Table 1.** Baseline data of two groups

**表 1.** 2 组基线资料

| 组别                 | 年龄 <sup>a</sup> | 性别<br>(男/女) <sup>c</sup> | 高脂血症 <sup>c</sup> | 高血压 <sup>c</sup> | 糖尿病 <sup>c</sup> | 吸烟 <sup>c</sup> | 饮酒 <sup>c</sup> | NIHSS<br>评分 <sup>b</sup> | mRS<br>评分 <sup>b</sup> |
|--------------------|-----------------|--------------------------|-------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|------------------------|
| 试验组                | 62.62 ± 10.65   | 27/20                    | 19/47             | 37/47            | 15/47            | 23/47           | 18/47           | 6 (4~9.5)                | 4 (2~4)                |
| 对照组                | 67.06 ± 10.55   | 33/15                    | 15/48             | 40/48            | 15/48            | 19/48           | 16/48           | 5 (3~7)                  | 2 (1~2)                |
| T/Z/X <sup>2</sup> | 0.198           | 1.304                    | 0.870             | 1.264            | 0.005            | 0.842           | 0.255           | -1.939                   | -1.890                 |
| P                  | 0.658           | 0.254                    | 0.351             | 0.261            | 0.944            | 0.359           | 0.614           | 0.052                    | 0.059                  |

注: a 为 t 检验; b 为秩和检验; c 为卡方检验, 计量资料, 正态分布用均数 ± 标准差表示, 非正态用中位数(四分位距); 计数资料用率表示。

### 2.2. 治疗方案

#### 2.2.1. 阿加曲班组治疗方案

在常规抗血小板治疗基础上, 予以阿加曲班注射液(初始 48 小时, 60 mg/日, 24 小时持续泵入, 后 5 日, 2 次/日, 每次 10 mg, 3 h 静脉滴注)。

#### 2.2.2. 纤溶酶组治疗方案

在常规抗血小板治疗基础上, 纤溶酶组给予纤溶酶 100 U, 静脉滴注 10 日。

### 2.3. 观察指标

治疗前采用 NIHSS 评分评估 AIS 患者神经功能缺损情况, 分别于治疗 1 周、2 周时复查 NIHSS 评分评估短期内神经功能改善状况; 3 个月随访进行改良 Rankin (mRS)评分评估 3 个月的治疗效果, mRS 0~1 分表示基本治愈, mRS 2~3 分表示进步, mRS 4~5 分表示无效。记录出血发生事件。

### 2.4. 统计学方法

收集数据均运用 SPSS26.0 统计学软件进行统计分析, 若计量资料为正态分布则以均数 ± 标准差( $X \pm S$ )表示, 采用独立样本 t 检验比较; 若为非正态分布以中位数(四分位数间距)表示, 采用秩和检验比较; 计数资料采用卡方检验比较。两组治疗前后比较采用两配对样本非参数检验法; 两组组间评分、疗效比较均采用两独立样本秩和检验法 Mann-Whitney U 或者 Kruskal-Wallis 检验; 两组间预后比较采用卡方检验。以  $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 2 组治疗前及治疗后 1 周、2 周时 NIHSS 评分和 mRS 评分比较

2 组治疗前 NIHSS 评分比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 研究组治疗 1 周时 NIHSS 评分 3 (2~5.5),

较治疗前明显降低,跟对照组比较虽然  $P > 0.05$ ,但明显低于对照组 NIHSS 评分 3.5 (2.5~5.7),说明治疗 7 天时效果优于对照组;治疗 2 周时虽然  $P = 0.05$ ,但治疗 2 周时试验组 NIHSS 评分 2 (1~3.5),明显低于对照组 NIHSS 评分 3 (2~4),说明治疗 2 周时疗效优于观察组(见表 2)。

**Table 2.** Comparison of NIHSS scores and mRS scores between the two groups before treatment and at 1 and 2 weeks after treatment

**表 2.2 组治疗前及治疗后 1 周、2 周 NIHSS 评分和 mRS 评分比较**

| 组别                 | NIHSS 评分<br>治疗前<br>b | NIHSS 评分<br>治疗后 7 d<br>b | NIHSS 评分<br>治疗后 14 d<br>b | mRS 评分 b<br>治疗前 | mRS 评分 b<br>治疗后 |
|--------------------|----------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|
| 试验组                | 6 (4~9)              | 3 (2~5.5)                | 2 (1~3.5)                 | 4 (2~4)         | 0 (0~2.5)       |
| 对照组                | 5 (3~7)              | 3.5 (2.5~5.7)            | 3 (2~4)                   | 3 (1.5~4)       | 2 (1~2)         |
| T/Z/X <sup>2</sup> | -1.939               | -1.280                   | -1.962                    | -1.890          | -4.045          |
| P                  | 0.052                | 0.201                    | 0.050                     | 0.059           | 0.001           |

注: a 为 t 检验; b 为秩和检验; c 为卡方检验, 计量资料, 正态分布用均数  $\pm$  标准差表示, 非正态用中位数(四分位距); 计数资料用率表示。

2 组治疗 3 个月后疗效比较, 研究组基本痊愈 34 (34/47)人, 研究组治愈率 72%, 对照组基本治愈 22 (22/48)人, 对照组治愈率 46%, 研究组治愈率高于对照组(见表 3)。

**Table 3.** Comparison of clinical efficacy between the two groups

**表 3.2 组临床疗效比较**

| 组别  | 基本痊愈     | 进步       | 无效      |
|-----|----------|----------|---------|
| 试验组 | 34 (72%) | 6 (13%)  | 7 (15%) |
| 对照组 | 22 (46%) | 20 (42%) | 6 (13%) |

### 3.2. 不良事件

两组均不增加不良事件的发生。

## 4. 讨论

穿支动脉梗死通常由穿支血管本身病变或载体动脉斑块阻塞穿支口引起。穿支动脉梗死急性期易发生神经功能恶化, 研究发现早期神经功能恶化的机制可能与血流动力学因素、血栓扩展、兴奋毒性和炎症等因素有关[6]。在最近的一项研究中, 穿支动脉梗死患者中早期神经功能恶化的发生率更高[7]。微血栓的形成有助于早期缺血性病变的进展。血栓性血管闭塞后产生的凝血酶可能通过促进微血栓的形成而促进缺血性病变的进展。阿加曲班可早期减少微血栓和缺血性病变的形成。以往动物模型研究中, 在给药后, 通过颅窗照射绿光在大脑中动脉的 y 形分叉处产生血栓。通过腹腔内植入渗透压泵给予阿加曲班, 结果证实阿加曲班在第 1 天减少微血栓的产生, 并在第 1 天提高局部脑血流量。在第 3 天减少梗死面积和神经功能缺陷, 阿加曲班的作用主要是通过抑制微血栓形成来挽救缺血半暗区的神经元细胞, 并通过保持血管的正常来抑制梗死向半暗区的延伸[8]。

本研究分析发现, 在穿支动脉梗死患者急性期, 常规抗血小板治疗联合阿加曲班治疗 1 周、2 周时患者 NIHSS 评分较治疗前明显降低, 且明显低于纤溶酶组 NIHSS 评分, 说明阿加曲班组治疗 1 周、2 周时效果均优于纤溶酶组; 治疗 3 个月后阿加曲班组 mRS 0~1 所占比例明显高于纤溶酶组, 基本痊愈率优于纤溶酶组。且两组均不增加不良事件的发生。但由于本研究为单中心样本, 同时样本量较少, 所得研究结论的可靠性还需多中心、大样本数据来进一步验证, 从而为临床治疗提供更多参考。

## 基金项目

承德市科技局项目(编号 201804A046)。

## 参考文献

- [1] Peguchi, I., Hayashi, T. and Kato, Y. (2013) Treatment Outcomes of Tissue Plasminogen Activator Infusion for Branch Atheromatous Disease. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, **22**, E168-E172. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.10.012>
- [2] Jeong, H.G., Kim, B.J., Yang, M.H., *et al.* (2015) Neuroimaging Markers for Early Neurologic Deterioration in Single Small Subcortical Infarction. *Stroke*, **46**, 687-691. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007466>
- [3] Wang, Y.J., Wang, Y.L., Zhao, X., *et al.* (2013) Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *The New England Journal of Medicine*, **369**, 11-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215340>
- [4] Powers, W.J., Rabinstein, A.A., Ackerson, T., *et al.* (2019) Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **50**, e344-e418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000215>
- [5] Johnston, S.C., Easton, J.D., Farrant, M., *et al.* (2013) Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) Trial: Rationale and Design. *International Journal of Stroke*, **8**, 479-483. <https://doi.org/10.1111/ijis.12129>
- [6] Serena, J., Leira, R., Castillo, J., Pumar, J.M., Castellanos, M. and Davalos, A. (2001) Neurological Deterioration in Acute Lacunar Infarctions: The Role of Excitatory and Inhibitory Neurotransmitters. *Stroke*, **32**, 1154-1161. <https://doi.org/10.1161/01.STR.32.5.1154>
- [7] Yamamoto, Y., Ohara, T., Hamanaka, M., Hosomi, A., Tamura, A. and Akiguchi, I. (2011) Characteristics of Intracranial Branch Atheromatous Disease and Its Association with Progressive Motor Deficits. *Journal of the Neurological Sciences*, **304**, 78-82. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.02.006>
- [8] Major, T.C., Brisbois, E.J., Jones, A.M., *et al.* (2014) The Effect of a Polyurethane Coating Incorporating Both a Thrombin Inhibitor and Nitric Oxide on Hemocompatibility in Extracorporeal Circulation. *Biomaterials*, **35**, 7271-7285. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.05.036>