

## 论 著

(临床研究)

# 阿加曲班对后循环梗死患者脑血流动力学的影响

吴 平, 王 念, 秦 磊

**【摘要】 目的** 观察阿加曲班对后循环梗死患者脑血流动力学的影响。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月至 2018 年 7 月在泰州市中医院脑病科住院的 80 例后循环梗死患者临床资料,按治疗方法不同分为对照组和阿加曲班组各 40 例。对照组采用抗血小板聚集、降脂、稳定斑块、调控血压、改善循环治疗。阿加曲班组在对照组治疗基础上加用阿加曲班联合治疗。比较 2 组治疗前和治疗后 14 d 患者的左右椎动脉、基底动脉在收缩期峰值血流速度(Vs)、舒张期血流速度(Vd)及平均血流速度(Vm),采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对治疗前和治疗 14 d 后患者的神经功能缺损评分进行对比,分析 2 组治疗 28 d 后的临床疗效。**结果** 治疗 14 d 后阿加曲班患者的脑血流动力学较对照组明显改善( $P<0.05$ ),治疗 14 d 后阿加曲班患者的 NIHSS 评分较对照组明显下降[(10.33±3.41)分 vs (12.33±3.53)分,  $P<0.05$ ]。治疗 28 d 后阿加曲班组较对照组临床有效率明显提高(80.00% vs 57.50%,  $P<0.05$ )。**结论** 阿加曲班能改善后循环梗死患者脑血流动力学,改善神经功能障碍,在临床值得推广。

**【关键词】** 阿加曲班;脑梗死;血流动力学;美国国立卫生研究院卒中量表

**【中图分类号】** R743.32

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-271X(2019)06-0612-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.06.013

## Effect of argatroban on cerebral hemodynamics in patients with posterior circulation infarction

WU Ping, WANG Nian, QIN Lei

(Department of Encephalopathy, Taizhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Taizhou 225300, Jiangsu, China)

**【Abstract】 Objective** To observe the effect of argatroban on cerebral hemodynamics in patients with posterior circulation infarction. **Methods** The clinical data of 80 patients with posterior circulation infarction who were hospitalized in the Department of encephalopathy of Taizhou Hospital of traditional Chinese medicine from January 2014 to July 2018 were analyzed retrospectively. According to different treatment methods, they were divided into control group and argatroban group with 40 cases each. The control group was treated with antiplatelet aggregation, lipid-lowering, plaque stabilization, blood pressure regulation and circulation improvement. Argatroban group was treated with argatroban combined with argatroban on the basis of the control group. The peak systolic velocity (VS), diastolic velocity (VD) and mean velocity (VM) of left and right vertebral artery and basilar artery were compared before and 14 days after treatment. The NIHSS was used to compare the neurological deficit scores of the patients before and after treatment for 14 days, and the clinical effects of the two groups after treatment for 28 days were analyzed. **Results** After 14 days of treatment, the hemodynamics of the patients in argatroban group was significantly improved than that in the control group ( $P<0.05$ ). After 14 days of treatment, the NIHSS score of the patients in argatroban group was significantly lower than that in the control group [(10.33±3.41) vs (12.33±3.53),  $P<0.05$ ]. After 28 days of treatment, the clinical effective rate of argatroban group was significantly higher than that of the control group (80.00% vs 57.50%,  $P<0.05$ ). **Conclusion** Argatroban can improve cerebral hemodynamics and neurological dysfunction in patients with posterior circulation infarction, which is worth popularizing in clinic.

**【Key words】** argatroban; cerebral infarction; hemodynamics; National Institute of Health stroke scale(NIHSS)

作者单位: 225300 泰州, 泰州市中医院脑病科(吴 平、王 念、秦 磊)

0 引 言

急性脑梗死是脑部血管突然中断供血所致的疾病,是一种致残率、致死率高的疾病,且后循环梗死尤为突出,对人民的生活质量及生命健康造成很大的影响<sup>[1]</sup>。发病 4.5 h 内的脑梗死患者进行阿替普酶溶栓治疗已达成共识。大部分急性脑梗死患者因为时间窗的问题失去溶栓机会。阿加曲班是一种凝血酶抑制剂,可用于发病 48 h 内的急性脑梗死患者。阿加曲班对于血管内皮功能、炎性因子及凝血指标的影响已经有所研究,阿加曲班改善脑血流动力学方面的研究主要针对血液流变学,关于血流速度方面涉及不多。我们对应用阿加曲班治疗后循环梗死患者脑血流动力学及神经功能改善情况进行观察,现报道如下。

1 资料与方法

**1.1 对象** 回顾性分析 2014 年 1 月至 2018 年 7 月在我院脑病科住院的发病 48 h 内的 80 例后循环梗死患者临床资料,按治疗方法不同分为对照组和阿加曲班组各 40 例。阿加曲班组 40 例,其中脑干梗死 15 例,枕叶梗死 15 例,丘脑梗死 7 例,小脑梗死 2 例,脑干小脑联合梗死 1 例;对照组 40 例,其中脑干梗死 14 例,枕叶梗死 14 例,丘脑梗死 9 例,小脑梗死 1 例,小脑丘脑联合梗死 2 例。入选标准:①符合 2010 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南制定的脑梗死诊断标准<sup>[2]</sup>及牛津郡社区卒中研究分型(Oxfordshire community stroke project, OCSP)标准分型中的后循环梗死;②未经溶栓治疗,发病 48 h 内经过 MRI 证实脑梗死,不合并脑出血;③既往脑卒中未留严重的后遗症。排除标准:①近 3 周内内有内脏器官活动性出血病史;②近 2 周内内有手术外伤史;③严重的肝肾心功能不全;④严重的凝血机制功能障碍;⑤心源性脑卒中及结缔组织病所致卒中;⑥头颅磁共振血管造影(MRA)参照 Samuels 标准提示椎基底动脉严重狭窄或闭塞的患者。2 组患者的性别、年龄、体重指数、基础疾病、头颅 MRA 评估后循环血管状况等方面比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

**1.2 方法** 对照组采用拜阿司匹林(0.2 每晚\*7 天,第 8 天始 0.1 每晚)抗血小板聚集,瑞舒伐他汀(10 mg 每晚)降脂、稳定斑块,调控血压、丹参活血化瘀改善循环治疗。阿加曲班组在对照组治疗基础上

加用阿加曲班联合治疗。开始 2 日内给予等渗盐水 100 mL+阿加曲班 60 mg 每日持续静脉滴注 24 h,第 3 至 7 天给予等渗盐水 50 mL+阿加曲班 10 mg 持续静脉滴注 3 h,每日 2 次。

表 1 入组后循环梗死患者一般资料比较

项目	对照组 (n=40)	阿加曲班组 (n=40)
男/女(n)	20/20	19/21
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	63.8 $\pm$ 7.53	63.5 $\pm$ 7.82
体重指数( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	26.01 $\pm$ 5.43	25.41 $\pm$ 5.81
高血脂(n)	17	18
高血压(n)	14	13
糖尿病及糖耐量异常(n)	19	20
椎基底动脉轻度狭窄(n)	6	6
椎基底动脉中度狭窄(n)	7	6

1.3 观察指标

**1.3.1 脑血流动力学** 2 组研究对象在治疗前及治疗 14 d 后采用经颅多普勒彩超检测左右侧椎动脉、基底动脉的收缩期峰值血流速度( $V_s$ )、舒张期血流速度( $V_d$ )及平均血流速度( $V_m$ ),检测频率为 2~4 MHz。

**1.3.2 神经功能障碍评定** 治疗前和治疗 14 d 后评定神经功能缺损评分,采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)进行评分。

**1.3.3 疗效评定** 治疗 28 d 后进行疗效评定<sup>[3]</sup>,患者的 NIHSS 评分减少 91%~100% 为基本痊愈,减少 46%~90% 为显著有效,减少 18%~45% 为有效,减少<18% 或增加 18% 以上为无效。比较 2 组的有效率,计算公式为:

$$\text{有效率} = (\text{基本痊愈} + \text{显著有效} + \text{有效}) / \text{总例数} \times 100\%$$

**1.3.4 安全性观察** 比较 2 组患者治疗过程中及治疗后凝血功能、血常规、肝肾肾功能情况,是否有解黑便、皮肤黏膜出血等。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,非正态分布者经对数转换成正态分布数据后再进行统计分析,组间均数比较采用  $t$  检验,计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验,以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 脑血流动力学比较** 治疗前 2 组患者左右椎动脉、基底动脉的  $V_s$ 、 $V_d$  及  $V_m$  比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。治疗 14 d 后 2 组患者的脑部血流参数较治疗前均有所改善,且阿加曲班组较对照组改善更明显 ( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 入组后循环梗死患者治疗前后脑血流动力学比较 ( $\bar{x} \pm s$ , cm/s)

项目	对照组 ( $n=40$ )		阿加曲班组 ( $n=40$ )	
	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后
$V_s$				
基底动脉	35.51±2.57	40.23±6.76 <sup>*</sup>	34.57±12.65	42.77±5.26 <sup>*#</sup>
右侧椎动脉	31.00±6.30	38.63±3.17 <sup>*</sup>	30.75±5.26	42.77±5.22 <sup>*#</sup>
左侧椎动脉	30.82±8.65	37.95±4.63 <sup>*</sup>	31.1±8.93	40.08±4.73 <sup>*#</sup>
$V_d$				
基底动脉	14.57±5.30	18.9±3.48 <sup>*</sup>	14.98±5.17	21.6±3.11 <sup>*#</sup>
右侧椎动脉	12.85±1.92	17.35±2.14 <sup>*</sup>	13.13±2.33	21.60±3.10 <sup>*#</sup>
左侧椎动脉	13.20±4.49	17.95±2.70 <sup>*</sup>	13.48±4.58	19.65±3.03 <sup>*#</sup>
$V_m$				
基底动脉	21.10±7.70	25.98±4.37 <sup>*</sup>	21.83±7.56	28.65±3.59 <sup>*#</sup>
右侧椎动脉	18.45±3.38	24.47±2.08 <sup>*</sup>	19.35±3.70	28.65±3.60 <sup>*#</sup>
左侧椎动脉	19.2±5.71	24.85±2.85 <sup>*</sup>	19.38±5.82	26.30±3.16 <sup>*#</sup>

$V_s$ :收缩期峰值血流速度; $V_d$ :舒张期血流速度; $V_m$ :平均血流速度  
与本组治疗前比较, \* $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较, # $P<0.05$

**2.2 NIHSS 评分比较** 治疗前 2 组患者的 NIHSS 评分比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),治疗 14 d 后阿加曲班组较对照组 NIHSS 改善 ( $P=0.01$ ),见表 3。

表 3 入组后循环梗死患者治疗前后 NIHSS 比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	$n$	NIHSS	
		治疗前	治疗 14 d 后
对照组	40	14.27±3.61	12.33±3.53
阿加曲班组	40	15.05±4.21	10.33±3.41 <sup>*</sup>

与对照组比较, \* $P<0.05$

**2.3 临床疗效比较** 2 组患者治疗过程中及治疗后凝血功能、血尿常规、肝肾功能未发现异常。治疗 28 d 后,阿加曲班组的有效率 (80.00%) 高于对照组 (57.50%), 差异有统计学意义 ( $P=0.03$ ), 见表 4。

表 4 入组后循环梗死患者临床疗效比较 ( $n$ )

组别	$n$	基本痊愈	显著有效	有效	无效
对照组	40	2	4	17	17
阿加曲班组	40	3	8	21	8

## 3 讨 论

后循环梗死患者的椎基底动脉系统血管分支狭窄或闭塞,导致脑组织缺血缺氧性病变坏死,进而产生相应功能区的神经功能缺损。本病发病快,诊治时效性要求高,很多患者因为认识不足失去超早期溶栓机会,早期有效改善脑缺血状态可降低神经功能缺损程度,通过经颅多普勒超声 (TCD) 可以方便了解缺血半暗带的侧枝循环改善状况<sup>[4-6]</sup>。

急性脑梗死的抗凝治疗目前未形成定论,但越来越多的临床研究显示抗凝治疗对于改善脑梗死缺血半暗带的血流及减轻患者的神经功能缺损方面很有价值。低分子肝素抗凝治疗有增加颅内出血的风险,故不常规推荐。阿加曲班的使用在中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014<sup>[7]</sup>中提及。阿加曲班是一种直接凝血酶抑制剂,具有起效快、半衰期短、不良反应少等优点。能够与凝血酶催化活性位点可逆的结合,直接抑制凝血酶<sup>[8]</sup>。在动物局灶性缺血模型实验<sup>[9-10]</sup>中发现,凝血酶介导了血管源性损伤,导致微血管内血栓形成,凝血酶抑制剂可以部分抑制这种反应。有研究表明<sup>[11]</sup>,阿加曲班能降低急性缺血性脑卒中患者体内 D-二聚体含量,改善脑部供血。吉智等<sup>[12]</sup>研究表明,阿加曲班可调节内皮素 1 和一氧化氮、内皮细胞的功能,下调白介素及肿瘤坏死因子等炎症因子的表达,抑制血小板聚集,减少血管内血栓形成,改善血液高凝状态,增加脑部供血,预防远端血管堵塞继发的血栓形成,促使侧支循环形成,有助于神经功能恢复。高志强等<sup>[13]</sup>研究发现,脑梗死早期抗凝联合抗血小板聚集治疗效果优于单纯的抗血小板治疗,可以控制脑梗死急性期的病情恶化,且并未增加出血风险。Sieg-munda 等<sup>[14]</sup>研究表明,阿加曲班可有效抢救发病超过 24 h 脑梗死半暗带组织,且疗效优于尿激酶。有研究发现,阿加曲班治疗后循环脑梗死有较好的临床疗效<sup>[15]</sup>,阿加曲班不干扰血小板功能,不引起血小板下降,也不引起出血时间延长,具有良好的剂量耐受性<sup>[16]</sup>。

本研究显示阿加曲班组治疗 14 d 后较对照组

NIHSS 评分明显下降,治疗 14 d 后 2 组患者的脑部血流参数较治疗前均有所改善,且阿加曲班组较对照组改善更明显,差异有统计学意义。治疗 28 d 后阿加曲班组的临床疗效有效率明显提高。这表明阿加曲班能够改善脑梗死缺血半暗带的血流、改善神经功能缺损。阿加曲班通过以下途径发挥作用:①不仅抑制结合的凝血酶,而且抑制游离状态的凝血酶,还能阻断凝血瀑布样反应,抑制凝血酶产生。②抑制凝血酶诱导的血管收缩、血小板黏附、聚集及释放。③抑制炎症粘附因子 E-选择素、P-选择素和细胞间黏附分子-1 的表达,从而防止血栓形成,改善缺血半暗带血流,阻止梗死区进展<sup>[17]</sup>。

阿加曲班最常见的不良反应是各种出血,如便血、牙龈出血、甚至梗死后渗血。一项关于阿加曲班治疗急性缺血性卒中的安全性的多中心试验研究,结果发现各剂量组均未增加出血风险<sup>[18]</sup>。有研究显示,阿加曲班联合治疗急性脑梗死安全有效<sup>[19]</sup>。周楚瑶等<sup>[20]</sup>研究发现阿加曲班与低分子肝素抗凝疗效相当,但导致出血的不良反应明显减少。本研究 2 组患者均未出现各种出血、凝血功能、血尿常规、肝肾功能异常等不良反应。

综上所述,阿加曲班联合抑制血小板聚集治疗后循环梗死可以改善缺血半暗带的血流,改善神经功能缺损的程度,值得在临床上推广。

#### [参考文献]

- [1] 王 彬,杨丽丽,贾红娟,等.阿加曲班注射液治疗急性脑梗死患者 55 例的疗效观察[J].中国伤残医学,2015,23(1):107-108.
- [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疗指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊疗指南 2010 [J].中华神经科杂志,2010,43(9):146-148.
- [3] 周 斌,陆丽芬,王杭芳.急诊室急性脑梗塞 rtPA 溶栓治疗体会[J].按摩与康复医学,2014,30(9):125-126.
- [4] 孔玉明.MRI 与 CT 在老年多发性脑梗死病人诊断中的临床结果比较[J].临床和实验医学杂志,2016,15(22):2267-2269.
- [5] 温玲玲.脑梗死采用脑电图和经颅多普勒诊断的早期诊断价值解析[J].中国医学工程,2015,23(4):104.
- [6] 张忠敏,郭艳芹,韩 璆,等.急性脑梗死侧支循环建立的神经营影像学评估[J].医学研究生学报,2015,28(1):85-86.
- [7] 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):246-247.
- [8] Escolar G,Bozzo J,Maragall S.Argatroban: a direct thrombin inhibitor with reliable and predictable anticoagulant actions [J].Drugs Today,2006,42(2):223-225.
- [9] Chen B,Friedman B,Whitney MA,et al. Thrombin activity associated with neuronal damage during acute focal ischemia [J].J Neurosci,2012,32(5):7622-7624.
- [10] De La Rosa X,Cervera A,Kristoffersen AK,et al. Mannose-Binding lectin promotes local microvascular thrombosis after transient brain ischemia in mice [J].Stroke,2014,45(8):1453-1456.
- [11] Maruki Y,Onoda A,Matsuzaki M,et al.A specific thrombin inhibitor (argatroban) ameliorated cerebral blood flow in the patients with acute cerebral infarction [J].Keio J Med,2000,49(Suppl 1):A138-140.
- [12] 吉 智,范秀博.注射用红花黄色素联合阿加曲班治疗急性脑梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2016,31(2):158-162.
- [13] 高志强,张 鹏,戴 瑛,等.联合抗栓治疗急性缺血性脑卒中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.
- [14] Siegmunda R,Boera K,Poeschel K,et al.Comparison of the ecar in chromogenic assay and different APTT assays for the measurement of argatroban concentrations in plasma from healthy individuals and from coagulation factor deficient patients [J].Thromb Res,2008,123(1):159-165.
- [15] 王彦云,王 珩.阿加曲班治疗急性脑梗死的临床研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(8):995-997.
- [16] 许俊堂.阿加曲班临床应用的进展[J].血栓与止血学,2007,13(4):180-182.
- [17] 沈明强,吴冠会,董晓峰,等.阿加曲班抗凝治疗急性脑梗死的疗效观察[J].临床神经病学杂志,2017,30(2):141-143.
- [18] Hua Y,Tang LL,Fewel ME,et al.Systemic use of argatroban reduces tumor mass, attenuates neurological deficits and prolongs survival time in rat glioma models [J].Acta Neurochir Suppl,2005,95(95):403-406.
- [19] 董薇薇.阿加曲班治疗急性脑梗死疗效观察[J].中国实用医药,2013,8(5):70-71.
- [20] 周楚瑶,薛 凡.阿加曲班在连续性肾脏替代治疗中的疗效观察[J].东南国防医药,2013,15(6):594-595.

(收稿日期:2019-04-18; 修回日期:2019-06-11)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)