

## ·临床研究·

## 阿加曲班治疗超溶栓时间窗分水岭脑梗死4例

覃政芳<sup>1,2</sup>, 钟玉秦<sup>2</sup>, 鲍兵<sup>1</sup>, 陈志颖<sup>1</sup>, 殷小平<sup>1</sup>

## 作者单位

1. 九江学院附属医院神经内科  
江西 九江 3320002. 南昌大学第二附属医院神经内科  
南昌 330000

## 收稿日期

2018-08-30

## 通讯作者

殷小平

xiaopingbuxiao@  
126.com

**摘要 目的:**探讨阿加曲班治疗超溶栓时间窗分水岭脑梗死的疗效及安全性。**方法:**通过总结我院神经内科收治的4例分水岭脑梗死患者的救治过程和效果,结合相关文献分析,探讨超溶栓时间窗分水岭脑梗死患者抗凝治疗的疗效及安全性。**结果:**4例患者,男2例,女2例;年龄63~72岁;高血压3例,糖尿病1例;4例均存在大脑中动脉狭窄或闭塞;入院时间距首发症状时间均>4.5 h,4例早期使用双抗治疗后均有不同程度的进展,3例后续桥接阿加曲班治疗后神经功能缺损均得到有效改善。4例均未出现出血并发症。**结论:**阿加曲班治疗超溶栓时间窗分水岭脑梗死患者能有效改善患者的神经功能缺损症状,且不增加出血风险。

**关键词** 分水岭脑梗死;阿加曲班;桥接;时间窗

**中图分类号** R741;R741.05;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.01.010

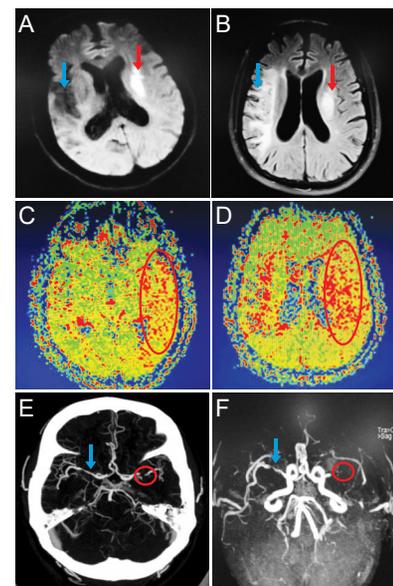
覃政芳, 钟玉秦, 鲍兵, 等. 阿加曲班治疗超溶栓时间窗分水岭脑梗死4例[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(1): 36-38.

分水岭脑梗死(cerebral watershed infarction, CWSI)是指发生在脑的两条主要动脉分布区交界处的脑梗死,分为皮质型(cortical watershed infarction, CWI)和内侧型(internal watershed infarction, IWI),IWI分为部分型和融合型,主要原因为:体循环低血压、低血容量、脑的大动脉狭窄或闭塞、心脏疾患、血液流变学异常、血管微栓塞、后交通动脉的解剖变异、动脉粥样硬化等<sup>[1]</sup>。体循环低血压及低血容量是最常见的原因。最近研究表明脑低灌注与微栓塞共同作用是引起CWSI的主要发病机制,且IWI与颅内外大动脉狭窄或闭塞密切相关,早期处理不当极易进展为大面积脑梗死。超溶栓时间窗的患者双联抗血小板药物治疗因药代动力学特点及存在高血小板反应性等因素,无法有效阻止CWSI的进展。溶栓治疗因其时间窗窄,出血风险高,能接受溶栓治疗的人数很少,因此一种用于治疗超溶栓时间窗CWSI的安全有效方法非常急需。阿加曲班是一种直接型凝血酶抑制剂,在日本从1991年起被用于治疗急性非心脏栓塞性缺血性卒中。在2015年日本卒中管理指南中,阿加曲班被推荐用于治疗非栓塞性脑梗死卒中发病后48 h内的患者<sup>[2]</sup>。但目前关于阿加曲班治疗CWSI的研究尚未见相关报道。九江医学院附属医院和南昌大学第二附属医院神经内科先后收治4例CWSI患者,其中3例桥接阿加曲班治疗,现总结如下。

## 1 临床资料

病例1,男,65岁,因“右侧肢体偏瘫2 d”入院。有原发性高血压病多年,2年前脑梗死,发病2 h入外院美国国立卫生院卒中量表(NIH Stroke Scale, NIHSS)评分6分,未溶栓,急查颅脑CT无出血。给予双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT),发病20 h评分11分,42 h 23分。发病49 h

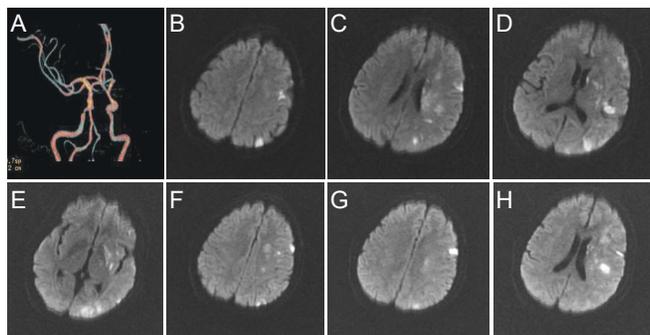
转入我科,无急诊溶栓、取栓指征,MR显示核心梗死区明显小于左侧大脑半球低灌注区、右侧陈旧性大面积脑梗死、右侧大脑中动脉近段中重度狭窄;ASL可见左侧核心梗死区并左侧大脑半球低灌注,并左侧大脑中动脉近段闭塞,临床诊断为左侧进展性卒中,右侧陈旧性大面积脑梗死,见图1。考虑大动脉狭窄性CWSI,予以继续双抗、强化降脂、补充容量,同时加用阿加曲班抗凝治疗(第1、2天,每日给予阿加曲班60 mg持续静脉泵入24 h,第3~7天每次给予阿加曲班10 mg持续静脉滴注3 h,每日2次)。入院第14天NIHSS评分4分。



注:A:蓝色箭头所指区域示右侧陈旧性大面积脑梗死,红色箭头所指区域示左侧核心梗死区;B:蓝色箭头所指示右侧陈旧性大面积脑梗死,红色箭头所指白色区域示左侧核心梗死区;C、D:红色椭圆区示左侧大脑低灌注区;E、F:红色椭圆区示左侧大脑中动脉近段闭塞,蓝色箭头所指右侧大脑中动脉近段中重度狭窄

图1 病例1的头颅影像学资料

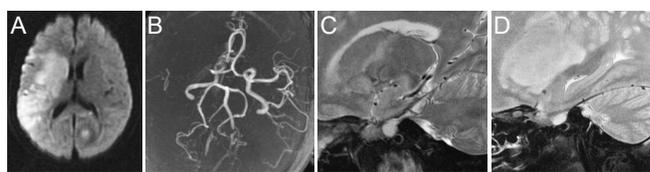
病例2,女,72岁,因“右偏瘫6h”入急诊科,有原发性高血压病、糖尿病史多年。查体:嗜睡、右侧中枢性面舌瘫,混合性失语,右侧肢体肌力1级。急诊MRI+MRA示:左大脑中动脉供血区多发急性缺血改变,左MCA未显影,见图2。诊断左侧分水岭脑梗死,予以DAPT、改善侧支循环等治疗。发病14h查体:昏睡,右侧肢体肌力0级。第3天仍然加重。1周意识状态逐渐好转,能模仿动作。2周神志清楚,仍失语,右侧肌力4级左右。入院时、第2天、第3天、1周及2周NIHSS评分分别为11分、20分、19分、16分、6分。



注:A:MRA示左MCA未显影,提示左大脑中动脉严重狭窄或闭塞。B~H:DWI显示左大脑中动脉供血区多发急性缺血改变

图2 病例2的头颅影像学资料

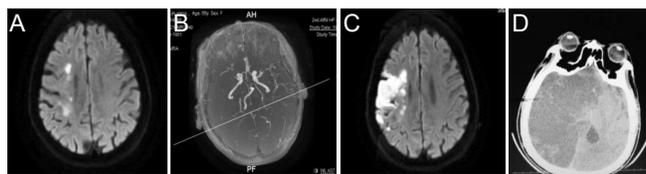
病例3,男,63岁,因“左偏瘫进行性加重伴行为错乱14h”由县医院转入,有原发性高血压病10余年。查体:左手手、胡言乱语(伴混合性失语)、左上肢肌力1级。MRI+MRA示:右侧大面积脑梗死,右侧MCA起始段闭塞,见图3。HR-MRI示:右侧MCA管壁增厚,管腔重度狭窄,见图3。诊断为右侧分水岭脑梗死;予阿加曲班抗凝治疗(第1、2天,每日给予阿加曲班60mg持续静脉泵入24h,第3~7天每次给予阿加曲班10mg持续静脉滴注3h,每日2次);余予改善侧支循环等治疗。14d左上肢肌力5级,下肢4级,遗留混合性失语。



注:A:右侧大面积脑梗死;B:右侧MCA起始段闭塞;C、D:右侧MCA管壁增厚,管腔重度狭窄

图3 病例3的头颅影像学资料

病例4,女,66岁,因“左侧肢体轻偏瘫5h”转入我科,MR示右分水岭脑梗死,查体:神志清楚,言语稍含糊,左侧肢体肌力4级,NIHSS评分3分。予DAPT、改善侧支循环等治疗,于入院第6天进行性加重,查体:嗜睡,言语含糊,左侧肢体肌力2级,NIHSS评分13分。复查MRI示:大面积脑梗死,见图4。改用阿加曲班(10mg bid)联合氯吡格雷(75mg qd)抗栓治疗。入院第9天NIHSS评分14分;入院第14天NIHSS评分9分;入院第20天NIHSS评分9分。



注:A:治疗前MRI示右侧皮质下型分水岭脑梗死;B:治疗前MRA示:右侧大脑中动脉闭塞;C:入院第6天进展为大面积脑梗死。D:第9天颅脑CT示右侧大面积脑梗死伴出血转化,中线移位,侧脑室受压变形

图4 病例4的头颅影像学资料

## 2 讨论

CWSI如早期处理不当可进展成大面积脑梗死。进展性脑梗死是指发病后6h至1周内神经功能损害呈进行性加重,占所有脑梗死患者的26%~43%,发生后致残率和死亡率均高于一般脑卒中,预后较差<sup>[3]</sup>。研究报道,在进展性脑梗死中以CWSI多见<sup>[4]</sup>,因此对CWSI治疗的研究具有重要的临床意义。

新指南指出抗血小板药应在患者危险因素、费用、耐受性、药物已知的相对疗效和其他临床特性的基础上进行个体化选择(I级推荐,C级证据)<sup>[5]</sup>,对CWSI没有明确指导建议,因为没有相关的循证医学证据,CHANCE研究的入选标准决定双抗治疗不一定是CWSI最佳方案。

溶栓治疗被认为是最有效的治疗措施,但客观上能够接受溶栓治疗的仅1%的患者,大多数患者到达医院都已经超过时间窗。后续的DAPT对急性脑梗死的早期进展的价值及其与降纤维蛋白原、抗凝治疗的对照研究也颇具争议。氯吡格雷必须经生物转化才能抑制血小板聚集,每天重复给药抑制作用在3~7d达到稳态。阿司匹林口服后经胃肠道完全吸收,吸收后迅速降解为主要代谢产物水杨酸,阿司匹林和水杨酸血药浓度的达峰时间分别为10~20min和0.3~2h。阿司匹林肠溶片具有抗酸性,在酸性胃液不溶解而在碱性肠液溶解,较普通片来说其吸收延迟3~6h。因此急性期口服抗血小板药不能在6h内发挥作用。

近年来高血小板反应性(High On-Treatment Platelet Reactivity, HTPR)的治疗是新近心血管缺血事件二级预防的主要障碍和研究热点,缺血性脑血管病同样也存在HTPR。Meta分析纳入52项研究共8364例患者,HTPR总发生率为24%(95%CI 20%~27%),其中阿司匹林为23%(95%CI 20%~28%)、氯吡格雷为27%(95%CI 22%~32%)、DAPT为7%(95%CI 5%~10%),DAPT明显降低HTPR的发生率,缺血性脑血管病复发率升高的原因是HTPR<sup>[6]</sup>。最新研究表明,三联强化抗血小板(联合阿司匹林、氯吡格雷和双密达莫)治疗发病48h内的缺血性卒中或TIA并不能获益,作者认为对于近期脑缺血的患者,三抗治疗未降低复发性卒中或TIA的发生率和严重程度,但显著增加严重出血的风险<sup>[7]</sup>。SPS3研究中,3020例新近发生的腔梗患者随机双盲予以单抗与双抗随访3.4年,2组卒中复发无明显差异,DAPT组脑出血发生率翻倍<sup>[8]</sup>。故缺血性脑血管病的治疗不能仅仅依赖联合抗血小板药物的策略。

目前对大动脉狭窄导致CWSI引起的进展性脑梗死没有

大样本多中心随机对照临床研究,更没有发病超溶栓时间窗患者入院急性期72 h内使用低分子肝素或阿加曲班抗凝的数据。Froio等<sup>[9]</sup>比较分析14项不同抗凝治疗的临床试验,没有证据支持早期使用肝素、肝素钠、低分子肝素,口服华法林和新型抗凝剂的证据不一致,只有阿加曲班对早期大血管性缺血性卒中有明显阳性结果。Kern等<sup>[2]</sup>比较欧洲和日本缺血性指南的差异,日本推荐发病1~2 d内抗血小板联合静脉使用阿加曲班、神经保护剂,而欧洲指南未提到阿加曲班。日本卒中标准注册研究组回顾性研究3 113例心源性栓塞性脑梗死使用肝素或阿加曲班抗凝,剔除联合抗血小板或其它抗凝治疗患者,分析2 529例使用肝素或阿加曲班与非抗凝治疗患者,多变量回归分析提示与非抗凝治疗相比相对严重的患者抗凝治疗血肿显著降低、戏剧性提高预后、肝素使用组死亡率升高,建议阿加曲班可用于心源性栓塞性卒中,提高预后,不增加出血风险<sup>[10]</sup>。新近非血管内介入治疗的患者接受标准剂量的rt-PA溶栓治疗结束后随机分别予以非阿加曲班、阿加曲班100 μg/kg立即静脉注射,紧接着再分别以小剂量1 μg/(kg·min)泵入、大剂量3 μg/(kg·min)维持48 h,观察症状性颅内出血及第1天和90 d的mRS,结果发现溶栓后添加阿加曲班可以改善3月预后,且不增加出血风险<sup>[11]</sup>。这些数据说明超溶栓时间窗使用阿加曲班的疗效确切、不增加出血风险。本研究结果也支持上述结论,4例患者早期使用DAPT治疗后均有不同程度的进展,3例后续桥接阿加曲班治疗后神经功能缺损均得到改善,且均未出现相关出血并发症。

IWI多存在颅内大动脉的狭窄或闭塞,尤其是大脑中动脉,这符合Caroline等<sup>[12]</sup>的研究结果,DAPT治疗对于部分CWSI疗效欠佳或导致进展性加重。可能CWSI尤其是IWI大都存在颅内动脉狭窄,狭窄血管远端血流速度下降,易于使凝血因子、凝血酶聚集,进而形成以纤维蛋白、红细胞为主的混合血栓、红色血栓,此时抗凝效果更佳。

进展性脑梗死是脑梗死急性期治疗的难题,也是容易导致医患纠纷的一个不可忽略方面,导致CWI的进展性因素复杂,

如何提高认识、争取有效地控制病情进展、避免导致不良预后值得思考。已有的临床数据支持阿加曲班使用获益且不增加出血的风险。或许可以开展超溶栓时间窗抗凝药的大宗临床研究,得出循证医学依据、改写指南,为CWI的治疗提供依据。

### 参考文献

- [1] 许辉, 陈建, 云宗金, 等. 分水岭脑梗死36例临床分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2011, 6: 230-231.
- [2] 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: 402-418.
- [3] Gajin P, Radak Dj, Tanaskovic S, et al. Urgent carotid endarterectomy in patients with acute neurological ischemic events within six hours after symptoms onset [J]. *Vascular*, 2014, 22: 167-173.
- [4] Kim JT, Kim HJ, Yoo SH, et al. MRI findings may predict early neurologic deterioration in acute minor stroke or transient ischemic attack due to intracranial atherosclerosis [J]. *Eur Neurol*, 2010, 64: 95-100.
- [5] Furie KL, Jayaraman MV. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49: 509-510.
- [6] Fiolaki A, Katsanos AH, Kyritsis AP, et al. High on treatment platelet reactivity to aspirin and clopidogrel in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 376: 112-116.
- [7] Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, et al. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial [J]. *Lancet*, 2018, 391: 850-859.
- [8] SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367: 817-825.
- [9] Froio NL, Montgomery RM, David-Neto E, et al. Anticoagulation in acute ischemic stroke: A systematic search [J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2017, 63: 50-56.
- [10] Hosomi N, Naya T, Kohno M, et al. Efficacy of anti-coagulant treatment with argatroban on cardioembolic stroke [J]. *J Neurol*, 2007, 254: 605-612.
- [11] Barreto AD, Ford GA, Shen L, et al. Randomized, Multicenter Trial of ARTSS-2 (Argatroban With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke) [J]. *Stroke*, 2017, 48: 1608-1616.
- [12] Weill C, Suissa L, Darcourt J, et al. The Pathophysiology of Watershed Infarction: A Three-Dimensional Time-of-Flight Magnetic Resonance Angiography Study [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26: 1966-1973.

(本文编辑:王晶)

·消息·

### 更正

本刊第14卷第11期作者崔琴发表的文章《非空腹甘油三酯与急性脑梗死预后的关系》作者单位更正为武汉大学人民医院。特此声明。