

阿加曲班对急性缺血性脑卒中患者侧支血流、炎症因子及血管内皮功能的影响

李法强¹, 朱敏^{2*}

1. 徐州市肿瘤医院 神经内科, 江苏 徐州 221005

2. 徐州市肿瘤医院 重症医学科, 江苏 徐州 221005

摘要: 目的 探究阿加曲班对急性缺血性脑卒中患者侧支血流、炎症因子及血管内皮功能以及预后的影响。方法 回顾性选取2018年2月—2020年3月徐州市肿瘤医院收治的96例急性缺血性脑卒中患者为研究对象, 根据治疗方法不同将患者分为对照组和试验组, 每组各48例, 对照组采用常规治疗方法治疗, 试验组患者在常规治疗的基础上加用阿加曲班注射液, 第1~2天, 阿加曲班注射液60 mg加入500 mL 0.9%氯化钠注射液中, 24 h由输注泵持续泵入; 第3~5天, 10 mg阿加曲班注射液加入100 mL 0.9%氯化钠注射液中, 输注泵3 h内输注完毕, 每天2次, 第6~10天改为每天1次; 10 d后予以常规治疗, 两组患者均共治疗30 d。分别于治疗前及治疗后检测血管内皮功能的指标内皮素-1 (ET-1)、一氧化氮 (NO) 及炎症因子白细胞介素-6 (IL-6)、超敏C反应蛋白 (hs-CRP) 水平。分别于治疗前和治疗后采用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 进行神经功能缺损评估, 按照美国介入和治疗神经放射学学会/介入放射学学会 (ASITN/SIR) 制定的侧支血流分级标准评估患者治疗后侧支血流状况。结果 治疗前, 两组患者的炎症因子 (hs-CRP、IL-6) 及血管内皮功能指标 (NO、ET-1) 指标比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 两组NO水平均显著升高 ($P<0.05$), ET-1水平均显著降低 ($P<0.05$), 对照组炎症因子 hs-CRP、IL-6水平较治疗前无明显改善 ($P>0.05$), 试验组炎症因子 hs-CRP、IL-6水平均较治疗前显著降低 ($P<0.05$); 治疗后试验组患者的炎症因子 (hs-CRP、IL-6) 及血管内皮功能指标 (NO、ET-1) 指标水平较对照组明显改善 ($P<0.05$); 治疗前两组NIHSS评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 经过30 d的治疗, 试验组和对照组的NIHSS评分均显著低于治疗前 ($P<0.05$), 且试验组患者的NIHSS评分较对照组显著降低 ($P<0.05$)。治疗30 d后, 试验组患者侧支血流代偿情况较对照组改善明显 ($P<0.05$); 治疗过程中未发现阿加曲班的不良反应。结论 急性缺血性脑卒中患者应用阿加曲班治疗后, 炎症反应程度降低, 血管内皮功能的损伤减轻, 阿加曲班在一定程度上可改善患者侧支血流代偿情况, 进一步改善神经功能恢复, 从而提升治疗效果。

关键词: 急性缺血性脑卒中; 阿加曲班; 侧支血流; 血管内皮功能; 炎症因子

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 04-0740-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.04.018

Effect of argatroban on collateral blood flow and inflammatory factors and endothelial function in patients with acute cerebral infarction

LI Faqiang¹, ZHU Min²

1. Department of Internal Neurology, Xuzhou Tumor Hospital, Xuzhou 221005, China

2. Intensive Care Unit, Xuzhou Tumor Hospital, Xuzhou 221005, China

Abstract: Objective To investigate the effects of argatroban on cerebral collateral blood flow, inflammatory factors, vascular endothelial function and prognosis in patients with acute ischemic stroke. **Methods** A total of 96 patients with acute ischemic stroke treated in Xuzhou Cancer Hospital from February 2018 to March 2020 were selected retrospectively. According to different treatment methods, the patients were divided into control group and experimental group, with 48 cases in each group. Patients in the control group were treated with routine treatment. The patients in the experimental group were treated with Argatroban Injection on the basis of routine treatment. On the first to second days, Argatroban Injection 60 mg + 0.9% Sodium Chloride Injection 500 mL, which was continuously pumped by the infusion pump for 24 h, On the 3rd to 5th days, 10 mg of Argatroban Injection was added to

收稿日期: 2021-09-04

第一作者: 李法强(1977—),男,本科,副主任医师,研究方向为脑血管疾病的诊治。E-mail: lifaqqiang815@126.com

*通信作者: 朱敏(1981—),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为脑保护。E-mail: zhumin200726@163.com

100 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection. The infusion pump completed the infusion within three hours, twice a day, and changed to once a day on the 6th to 10th days. Routine treatment was given after 10 days. Both groups were treated for 30 days. Endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO), inflammatory factor interleukin-6 (IL-6) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were measured before and after treatment. The neurological deficit was assessed with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) before and after treatment, and the blood flow of the treated posterior branch was evaluated according to the collateral blood flow classification standard formulated by the American Society of interventional and Therapeutic Neuroradiology/Society of interventional radiology (ASITN/SIR). **Results** Before treatment, there was no significant difference in inflammatory factors (hs-CRP, IL-6) and vascular endothelial function (NO, ET-1) between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of inflammatory factors (hs-CRP, IL-6) and vascular endothelial function (NO, ET-1) in the experimental group were significantly improved compared with those in the control group ($P < 0.05$). After 30 d of treatment, the collateral blood flow compensation in the experimental group was better than that in the control group ($P < 0.05$), and the NIHSS score was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). No adverse reactions of argatroban were found during the treatment. **Conclusion** After the treatment of acute ischemic stroke patients with argatroban, the degree of inflammatory reaction is reduced and the damage of vascular endothelial function is reduced. Argatroban can improve the collateral blood flow compensation of patients to a certain extent, further improve the recovery of neurological function, and improve the treatment effect.

Key words: acute ischemic stroke; argatroban; collateral blood flow; vascular endothelial function; inflammatory factor

临床研究发现,脑卒中为我国居民死亡的首要病因之一,急性缺血性脑卒中也称为急性脑梗死,为脑卒中主要临床类型,具有较高致死率及致残率^[1]。有效治疗对急性缺血性脑卒中预后非常重要,目前,抗凝治疗为急性缺血性脑卒中临床治疗的重要手段,及时有效的抗凝治疗在改善患者预后方面具有一定作用,但仅有40%患者可获得显著临床疗效^[2]。近年来,有学者指出,在急性缺血性脑卒中发病早期,侧支循环建立良好者能形成半暗带,缓解病情进一步发展,且随着卒中时间的延长,脑侧支血管供血更为丰富,不仅增加了脑血管通几率,也有益于维持缺血半暗带^[3]。故侧支循环的形成能通过改善半暗带,增加缺血半球的供血,而改善预后。临床研究已证实^[4-5],阿加曲班作为新型的直接凝血酶抑制剂,治疗效果好,不良反应较其他药物更少,常被大家应用于肝素诱导的血小板减少症的患者中替代其他药物抗凝治疗。经研究表明,血管内皮功能及超敏C反应蛋白与急性脑缺血性疾病的发生、发展有很显著相关性。本研究探讨急性缺血性脑卒中患者应用阿加曲班治疗对脑侧支血流与血管内皮功能及炎症因子的影响以及患者预后情况,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2018年2月—2020年3月徐州市肿瘤医院收治的96例急性缺血性脑卒中患者为研究对象,其中男性50例,女性46例;年龄44~75岁,平均年龄(63.91±9.05)岁。

1.2 纳入标准与排除标准

1.2.1 纳入标准 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》制定的急性缺血性脑卒中的诊断标准^[6],首次发病或者再次发病的患者,但首次发病未遗留神经功能缺损,发病时间为12~72 h,没有经过溶栓药物治疗,且有明显的神经系统定位体征的患者;经CT或MRI证实单个梗死灶,且与神经系统定位体征相一致,排除脑占位、脑出血等其他诊断;对阿加曲班不过敏;Glass-gow coma scale(GCS)昏迷评分量表达到15分;签订知情同意书。

1.2.2 排除标准 年龄<18岁或>85岁;存在脑外伤、脑出血等病史;合并恶性肿瘤或血液疾病;伴肝、肾等重要器官功能障碍;孕妇及哺乳期妇女。

1.3 方法

对照组患者入院后予常规药物治疗:每晚口服阿司匹林肠溶片,每次100 mg,每天1次;30 mg依达拉奉注射液+250 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注,每天2次;0.5 g血栓通注射液+250 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注,每天1次;口服瑞舒伐他汀钙片,每次10 mg,每天1次,连续治疗30 d。在上述治疗措施的基础上,试验组加用阿加曲班注射液(天津药物研究院药业责任有限公司,国药准字H20050918;规格:10 mg:20 mL,生产批号:1804031、1810073、1909108)治疗,第1~2天,阿加曲班注射液60 mg+0.9%氯化钠注射液500 mL,24 h由输注泵持续泵入;第3~5天,10 mg阿加曲班注射液加入100 mL 0.9%氯化钠注射液中,输注泵3 h内输注完毕,每天2次,第6~10天改为每天1次;10 d后

予以常规治疗,共治疗30 d。

1.4 观察指标

治疗前及治疗后分别采集两组患者5 mL空腹外周静脉血,在4 °C、3 000 rmin⁻¹条件下离心10 min,取上清液,置于-70 °C冰箱中保存,用于检测反映血管内皮功能的指标内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)和反映炎症水平的指标白细胞介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、ET-1水平采用放射免疫法测定,NO水平采用硝酸还原酶法测定,IL-6、hs-CRP采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)测定,检测步骤均按照试剂盒说明书严格执行(上述试剂盒均购自上海邦奕生物科技有限公司)。按照NIHSS量表^[7]进行神经功能缺损评估,按照美国介入和治疗神经放射学学会/介入放射学学会(ASITN/SIR)制定的侧支血流分级标准,评估患者治疗后侧支血流状况:0级(无可见侧支血流),1级(缓慢部分的侧支血流至缺血区域周边),2级(快速部分的侧支血流至缺血区域周边和部分缺血区),3级(静脉期见缓慢完全的侧支血流分布于缺血区血管床),4级(快速完全的侧支血流灌注至全部缺血区血管床);侧支血流0~2级为侧支循环代偿差,3~4级为侧支循环代偿好。

1.5 统计学方法

数据分析使用SPSS 22.0统计软件。对于计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,对于非正态分布的数据,经对数转换成正态分布,然后再进行统计学分析,所有组间均数的比较,均采用 t 检验的方法;以百分率表示计数资料,均采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

按治疗方法将患者分为对照组和试验组,每组各48例。两组患者的性别、年龄、吸烟史、饮酒史及合并高血压、糖尿病、高脂血症等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

2.2 两组NO、ET-1水平比较

治疗前两组患者的血管内皮功能指标NO、ET-1比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组NO水平均显著升高($P < 0.05$),ET-1水平均显著降低($P < 0.05$),且试验组患者的血管内皮功能改善均较对照组明显($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组hs-CRP、IL-6水平比较

治疗前,两组患者的炎症因子hs-CRP、IL-6水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,对照

表1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

因素	对照组($n=48$)	试验组($n=48$)
年龄/岁	64.31±8.15	62.89±8.27
男性/例(占比/%)	26(54.16)	27(56.25)
女性/例(占比/%)	22(45.83)	21(43.75)
吸烟史/例(占比/%)	10(20.83)	5(10.42)
饮酒史/例(占比/%)	5(10.42)	6(12.5)
高血压/例(占比/%)	22(45.83)	16(33.33)
糖尿病/例(占比/%)	11(22.92)	6(12.5)
高脂血症/例(占比/%)	16(33.33)	11(22.92)

表2 两组NO、ET-1水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of NO and ET-1 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n /例	NO/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)		ET-1/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	49.2±14.4	52.6±12.1*	77.0±12.2	72.8±11.1*
试验	48	45.6±13.6	56.5±11.4**	72.6±10.5	64.8±9.9**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

组炎症因子hs-CRP、IL-6水平较治疗前无明显改善($P > 0.05$),试验组炎症因子hs-CRP、IL-6水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$);治疗后,试验组患者的炎症因子水平均较对照组改善明显($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组侧支循环代偿情况及NIHSS比较

治疗前两组NIHSS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),经过30 d的治疗,试验组和对照组的NIHSS评分均显著低于治疗前($P < 0.05$),且试验组患者的NIHSS评分较对照组显著降低($P < 0.05$)。试验组侧支循环代偿情况较对照组良好,侧支循环代偿评级3~4级患者比例明显增多($P < 0.05$),见表4。

表3 两组hs-CRP和IL-6水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of hs-CRP and IL-6 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n /例	hs-CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)		IL-6/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	6.7±1.5	6.0±1.3	32.5±7.5	29.1±6.5
试验	48	6.3±1.4	3.9±1.1**	34.3±7.1	11.7±4.9**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组NIHSS及侧支循环代偿情况比较

Table 4 Comparison of NIHSS and collateral circulation compensation between two groups

组别	n/例	NIHSS评分		侧支循环代偿/例	
		治疗前	治疗后	0~2级	3~4级
对照	48	13.1±1.9	5.4±0.8*	40	8
试验	48	12.7±2.1	4.2±0.6 [#]	10	38

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

急性缺血性脑卒中的发生、发展的演变与血管炎症反应及血管的内皮功能具有密切的关系。脑卒中在急性期的病理生理机制是由于动脉粥样硬化斑块的破裂、血管内皮功能的损伤,从而导致血管内微栓子的形成,进而出现了脑部缺血的症状。因此,改善血管内皮损伤及炎症反应,改善局部循环等可有效促进患者侧支循环的形成,改善半暗带,增加缺血半球的供血,改善急性缺血性脑卒中患者神经功能的恢复及预后。

内皮功能受损通过多种机制参与急性缺血性脑卒中的发生、发展。NO是一种血管舒张因子,具有作用强、效果短的特征,它可引起血管扩张、具有血管平滑肌松弛的作用;有稳定溶酶体膜和细胞膜、抗氧自由基、抑制白细胞黏附于内皮、抑制平滑肌细胞增殖作用,增加血管的致密性,同时具有抗动脉粥样硬化的作用,具有与前列环素 I_2 (PGI_2)一起拮抗血小板聚集的作用。NO水平越低,表明血管内皮损伤越严重。ET-1是一种缩血管活性多肽,其由血管内皮细胞分泌,具有持续时间最长、作用强的特性,具有损害内皮功能、同时刺激血管平滑肌细胞增殖的作用,它可以促进动脉粥样硬化的形成和发展。因此,检测到ET-1水平越高,反映血管内皮损伤越严重。

在血管内皮功能受损的情况下,血管壁可出现炎症细胞黏附,并释放炎症因子,甚至可以通过激活体内凝血机制,形成血栓,在缺血状态下,高浓度的促炎性细胞因子,诱发了炎症级联反应,从而促进了脑内缺血性神经功能的损伤^[8]。当机体发生损伤或炎症反应时,hs-CPR作为一种急性时相反应的蛋白,此时其血清浓度急速升高。因此,hs-CPR浓度的变化,可为脑梗死急性期的诊断提供依据。据研究报道^[9],hs-CPR水平升高可诱导血管内皮功能的损伤,促进动脉粥样硬化的发生,从而促进局部

血栓形成。因此,hs-CPR浓度越高,炎症反应越重,急性缺血性脑卒中的病情越严重。IL-6作为一种促炎性细胞因子,通过促进血管内皮细胞表达黏附分子,以及其他炎症递质,从而加重了血管内皮的炎症反应;促进平滑肌细胞增生;可导致不稳定血管斑块的破裂,继而引起血管内血栓的形成,从而可促进血管内皮细胞释放第III凝血因子,开始启动凝血过程;干扰介导细胞凋亡以及脂质代谢。通过多种途径参与了炎症反应的IL-6,其水平的高低,成为预测急性缺血性脑卒中严重程度的重要指标。

研究发现,高血压、糖尿病、高脂血症等疾病均能影响侧支循环建立,高血压能刺激血管内皮细胞死亡,血管生成受到抑制,增加侧支循环建立难度;在高血糖、高血脂浸润下,血管内皮细胞功能易受损,且血液黏度显著增加,血流速度降低,抑制侧支循环建立。侧支循环代偿血流能保证一定脑血流量,使脑组织缺血性损伤减轻;且侧支循环代偿好时,低血容量缺血区域灌注量可显著增加,使抗凝剂输送至缺血区更容易,而增强抗凝疗效有关^[10-11]。也有学者^[12]指出,侧支循环良好,能够发挥出逆向充盈血流的作用,从而增加缺血区域的血液灌注,降低梗死组织以及梗死核心的进展,从而降低出血转化风险。

阿加曲班是一种凝血酶抑制剂,能够可逆地与凝血酶活性位点相结合,然后通过诱导或抑制凝血酶催化的反应,发挥抗凝血作用。除此之外,阿加曲班对血小板的聚集也有一定的抑制作用,其对游离的以及与血凝块相连的凝血酶都有一定的抑制作用。本研究结果显示,应用阿加曲班治疗后不仅使NO水平升高,ET-1降低,hs-CPR、IL-6均显著降低,并且明显改善了患者侧支循环代偿及NIHSS,进一步改善脑缺血后的神经功能,改善预后,为临床应用阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中提供了一个新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang W Z, Jiang B, Sun H X, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: Results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [2] Lin Z J, Qiu H Y, Tong X X, et al. Evaluation of efficacy and safety of reteplase and alteplase in the treatment of hyper-acute cerebral infarction [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(1): BSR20170730.

- [3] Vogelgesang A, Lange C, Blümke L, et al. Ischaemic stroke and the recanalization drug tissue plasminogen activator interfere with antibacterial phagocyte function [J]. *J Neuroinflam*, 2017, 14(1): 140.
- [4] Jing R R, Cui M, Wang H M, et al. Evaluation of argatroban as a potential anticoagulant for clinical laboratory analysis: Precision, stability and interference study [J]. *Clin Lab*, 2016, 62(4): 621-630.
- [5] 张国锋, 徐耀铭, 周文静, 等. 阿加曲班和尤瑞克林治疗进展性脑梗死的比较研究 [J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(2): 229-233.
Zhang G F, Xu Y M, Zhou W J, et al. Comparative study on agatroban and urinary kallidinogenase in treatment of progressive cerebral infarction [J]. *Drugs Clin*, 2020, 35(2): 229-233.
- [6] 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2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
Cerebrovascular Diseases Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(9): 666-682.
- [7] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中病人神经功能缺损程度评分标准及临床疗效评价标准 [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 381-383.
The Fourth National Academic Conference on Cerebrovascular Diseases. Evaluation criteria of neurological defect degree and clinical efficacy in patients with cerebral apoplexy [J]. *Chin J Neurol*, 1996, 29(6): 381-383.
- [8] Wada T, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Outcomes of argatroban treatment in patients with atherothrombotic stroke [J]. *Stroke*, 2016, 47(2): 471-476.
- [9] 范冬梅, 任晓英, 张明, 等. β -七叶皂甙钠对急性脑梗死患者血管内皮功能、同型半胱氨酸、超敏C反应蛋白及临床疗效的影响研究 [J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(9): 127-129.
Fan D M, Ren X Y, Zhang M, et al. Study on effect of β -sodium aescinate on vascular endothelial function, homocysteine, hypersensitive C-reactive protein and clinical efficacy in patients with acute cerebral infarction [J]. *Chin J Biochem Pharm*, 2015, 35(9): 127-129.
- [10] 张亮, 程立, 刘桂花, 等. 阿加曲班治疗急性脑梗死对患者血管内皮功能Hcy及炎症状态的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(8): 17-19.
Zhang L, Cheng L, Liu G H, et al. Effect of argatroban on vascular endothelial function, Hcy and inflammatory state for acute cerebral infarction [J]. *Chin J Pract Nerv Dis*, 2017, 20(8): 17-19.
- [11] 孔令胜, 刘丽艳, 常焕显, 等. 阿加曲班联合阿替普酶治疗急性脑卒中的疗效及其对氧化应激和炎症因子的影响 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(10): 2119-2124.
Kong L S, Liu L Y, Chang H X, et al. Efficacy of argatroban combined with alteplase in treatment of acute stroke and its effects on oxidative stress and inflammatory factors [J]. *Drug Eval Res*, 2021, 44(10): 2119-2124.
- [12] 皮成慧, 王君, 张荣举, 等. 颅内侧支循环对急性脑梗死患者预后影响的研究进展 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2018, 15(4): 212-215.
Pi C H, Wang J, Zhang R J, et al. Research progress of the effect of intracranial collateral circulation on the prognosis of patients with acute cerebral infarction [J]. *Chin J Cerebrovasc Dis*, 2018, 15(4): 212-215.

[责任编辑 刘东博]