

阿加曲班联合尤瑞克林治疗急性缺血性脑卒中的疗效观察及对神经损伤标志物的影响

张晓林, 钱丽花, 郭医杰, 刘亚林, 孔咏梅*

邢台市第三医院 神经内四科, 河北 邢台 054000

摘要: **目的** 探讨阿加曲班联合尤瑞克林治疗急性缺血性脑卒中的临床效果及对神经损伤标志物的影响。**方法** 前瞻性选择2018年10月—2021年1月邢台市第三医院收治的202例急性缺血性脑卒中患者, 随机将患者分成对照组和试验组, 每组各101例, 对照组患者在基础治疗的同时加用注射用尤瑞克林, 应用100 mL 0.9%氯化钠注射液稀释0.15 PNA注射用尤瑞克林, 静脉滴注, 每日1次, 疗程为30 d。试验组患者在对照组的基础上应用阿加曲班注射液, 治疗前2 d, 使用60 mg阿加曲班, 稀释液为1 500 mL 0.9%氯化钠注射液, 静脉滴注24 h; 从第3天开始, 阿加曲班剂量更改为10 mg, 100 mL 0.9%氯化钠注射液稀释, 静脉滴注持续3 h, 每日1次, 阿加曲班和尤瑞克林均持续用药30 d。比较两组患者神经功能、日常生活能力、生活质量、临床疗效、炎症因子、血液流变学、神经损伤标志物、安全性及预后等指标。**结果** 治疗后, 两组反映患者神经功能的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分较治疗前均显著降低($P<0.05$), 反映患者日常生活能力的改良版Barthel指数(MBI)评分和反映患者生活质量的世界卫生组织生存质量测定量表(WHOQOL-100)评分均显著升高($P<0.05$)。治疗后, 试验组NIHSS评分明显低于对照组($P<0.01$), 且MBI评分和WHOQOL-100评分明显高于对照组($P<0.01$)。试验组患者临床总有效率(88.12%)明显高于对照组(68.32%), 经 χ^2 检验, 差异具有统计学意义($P<0.01$)。治疗后, 试验组患者血清炎症因子C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-2(IL-2)水平及血小板聚集率、纤维蛋白原、红细胞比容、血浆黏度等血液流变学指标均显著低于对照组($P<0.01$), 试验组血清谷氨酸、S100 β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶等神经损伤标志物水平均显著低于对照组($P<0.01$)。试验组患者不良反应发生率与对照组比较, 差异不显著($P>0.05$)。试验组患者预后良好率(60.00%)显著高于对照组(41.41%), 差异具有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 阿加曲班联合尤瑞克林治疗急性缺血性脑卒中, 可有效改善患者神经功能, 增强日常生活能力, 提高生活质量, 消除炎症反应, 改善血液流变学指标, 降低神经损伤标志物的水平, 临床应用有效。

关键词: 阿加曲班; 尤瑞克林; 急性缺血性脑卒中; 神经损伤标志物; 炎症反应

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)04-0745-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.04.019

Efficacy of argatroban combined with urinary kallidinogenase in treatment of acute ischemic stroke and its effect on nerve injury markers

ZHANG Xiaolin, QIAN Lihua, GUO Yijie, LIU Yalin, KONG Yongmei

Four Departments of Neurology, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of argatroban combined with urinary kallidinogenase in treatment of acute ischemic stroke and its effect on nerve injury markers. **Methods** A total of 202 patients with acute ischemic stroke treated in Xingtai Third Hospital from October 2018 to January 2021 were prospectively selected. The patients were randomly divided into control group and experimental group, with 101 patients in each group. The patients in the control group were treated with Urinary Kallidinogenase for Injection while basic treatment, diluted with 100 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection for 0.15 PNA, intravenous drip once a day, the course of treatment was 30 d. The patients in the experimental group were treated with Argatroban Injection on the basis of the control group. Two days before treatment, 60 mg Argatroban Injection was used, and the diluent was 1 500 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, intravenous drip for 24 h, from the third day, the dose of Argatroban Injection

收稿日期: 2021-11-17

基金项目: 邢台市重点研发计划项目(2020ZC185)

第一作者: 张晓林, 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为脑血管疾病的诊治。E-mail: zhangxl3198@126.com

*通信作者: 孔咏梅, 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为脑血管疾病的诊治。E-mail: xtsykym@126.com

was changed to 10 mg, 100 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection was diluted, intravenous drip lasted for three hours, once a day, and argatroban and urinary kallidinogenase were used for 30 d. The neurological function, activities of daily living, quality of life, clinical efficacy, inflammatory factors, hemorheology, markers of nerve injury, safety and prognosis were compared between the two groups. **Results** After treatment, the NIHSS score reflecting the neurological function of the patients in the two groups was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), and the modified Barthel Index (MBI) score reflecting the ability of daily living and the WHO quality of life scale (WHOQOL-100) score reflecting the quality of life of the patients were significantly higher ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score in the experimental group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.01$), and MBI score and the WHOQOL-100 score were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$). The total clinical effective rate of the experimental group (88.12%) was significantly higher than that of the control group (68.32%), χ^2 test, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). After treatment, the levels of serum inflammatory factor C-reactive protein (CRP), interleukin-2 (IL-2) and hemorheological indexes such as platelet aggregation rate, fibrinogen, hematocrit and plasma viscosity in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). Markers of nerve injury such as glutamic acid, S100 β protein, and neuron specific enolase and were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). The total incidence of adverse reactions in the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). The rate of good prognosis in the experimental group (60.00%) was significantly higher than that in the control group (41.41%). The difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** Argatroban combined with urinary kallidinogenase in treatment of acute ischemic stroke can effectively improve the neurological function, enhance the ability of daily living, improve the quality of life, eliminate inflammatory reaction, improve hemorheological indexes and reduce the level of nerve injury markers. The clinical application is effective.

Key words: argatroban; urinary kallidinogenase; acute ischemic stroke; markers of nerve injury; inflammatory reaction

急性缺血性脑卒中系动脉硬化或血栓形成而中断脑部供血,进而引发脑组织坏死或缺血软化的脑血管疾病,具有起病突然的特点,好发于合并高血压、糖尿病等基础疾病群体,并以昏迷、头痛、半身不遂等为典型临床表现^[1-2]。溶栓是急性缺血性脑卒中公认的最有效的治疗方法,但大部分患者因时间窗和病情等情况无法耐受溶栓,因而临床以抗凝、抗血小板聚集及改善微循环等为主要治疗方式^[3-4]。尤瑞克林即人尿激肽原酶,在促进激肽原生理作用、改善脑血流量、减轻缺血半暗带损伤及抑制血小板聚集等方面具有明显优势,已作为临床指南规定药物,但单一给药临床效果较低,存在局限性^[5]。阿加曲班是临床常见的抗凝药,其可与游离的凝血酶结合,减少肝素诱发的血栓,改善患者生存条件^[6],二者联合应用存在一定的临床价值,但对神经损伤标志物影响的研究相对较少,故本研究探讨阿加曲班与尤瑞克林联用治疗急性缺血性脑卒中的临床效果及对患者神经损伤标志物的影响,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选择2018年10月—2021年1月邢台市第三医院收治的202例急性缺血性脑卒中患者为研究对象,其中男性147例,女性55例;年龄51~78岁,平均年龄为(64.45 $\pm$ 5.06)岁,发病至治疗时间在48 h内,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)

评分11~21分,平均值为(17.03 $\pm$ 1.87)分,本院伦理委员会知情同意本研究(2018-KY-30)。

1.2 纳入标准与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①首次发病,入院经CT和MRI确认为急性缺血性脑卒中,并确认梗死部位等信息,符合2018年版《中国急性缺血性脑卒中诊断指南》^[7];②年龄18~80岁,病历资料齐全,发病48 h内入院治疗,并未经过转院,且入院前未经过溶栓治疗;③NIHSS评分在4~21分。

1.2.2 排除标准 ①存在颅内缺血性或既往发生活动性脑出血疾病者;②患脑部等恶性肿瘤者;③凝血功能障碍、红斑狼疮等自身免疫性疾病者;④心脏、肺等重要器官衰竭者;⑤对阿加曲班或尤瑞克林过敏者;⑥不配合相关检查、治疗或基线资料采集者。

1.3 治疗方法

患者按照随机数表法随机分为对照组和试验组,每组101例。两组患者入院后即开始病情评估和入院治疗,并根据病情进行常规的控制血糖和血压,并行脑保护或脱水等治疗。对照组患者在对症治疗基础上给予注射用尤瑞克林(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字H20052065,规格:每瓶0.15 PNA单位,批号:180601、190101、201001),应用100 mL 0.9%氯化钠注射液稀释0.15 PNA注射用尤瑞克林,静脉滴注,每日1次,疗程为30 d。试验组患者在对照组的基础上应用阿加曲班注射

液(Mitsubishi Tanabe Pharma Factory Ltd., 国药准字 J20170024, 规格: 10 mg: 2 mL, 批号 Y180701、Y190201、Y200901), 治疗前 2 d, 使用 60 mg 阿加曲班, 稀释液为 1 500 mL 0.9% 氯化钠注射液, 静脉滴注 24 h; 从第 3 天开始, 阿加曲班剂量更改为 10 mg, 100 mL 0.9% 氯化钠注射液稀释, 静脉滴注持续 3 h, 每日 1 次, 阿加曲班和尤瑞克林均持续用药 30 d。

1.4 观察指标

1.4.1 神经功能缺损和日常生活能力相关指标检测 分别于治疗前、治疗后应用 NIHSS 评分评估患者神经功能^[8], 具体标准: 0~1 分: 正常; 2~3 分: 轻度损伤; 4~15 分: 中度神经损伤; >15 分: 重度神经损伤, 即 NIHSS 分值越高, 神经功能越差, 缺损越严重。分别于治疗前及治疗后应用改良版 Barthel 指数(MBI)评估患者日常生活能力^[9], 具体标准: 0~20 分, 生活完全依赖; 21~40 分, 存在重度功能障碍, 生活依赖性显著; 41~59 分, 中度功能障碍, 生活能力需要帮助; ≥60 分, 日常生活可自理, 即 MBI 评分越大, 日常生活能力越高。

1.4.2 生活质量评估 本研究于治疗前及治疗后应用世界卫生组织生存质量测定量表(The World Health Organization quality of life assessment, WHOQOL-100)评估患者生活质量^[10], 具体包括心理、生理、独立性、社会关系、环境及信仰等 6 个方面, 共 100 个条目, 分值越高, 生活质量越高。

1.4.3 临床疗效 本研究于治疗 30 d 后评估两组患者临床疗效^[11], 具体标准为基本痊愈: 90% < NIHSS 评分减少幅度 ≤ 100%, 病残 0 级; 显著进步: 46% < NIHSS 评分减少幅度 ≤ 90%, 病残 1~3 级; 进步: 18% < NIHSS 评分减少幅度 ≤ 46%; 无变化: NIHSS 评分减少幅度 ≤ 18% 或 0% < NIHSS 评分增加幅度 ≤ 18%; 恶化: NIHSS 评分增加幅度 > 18%。

总有效率 = (基本痊愈 + 显著进步 + 进步) 例数 / 总例数

1.4.4 炎症因子、血液流变学和神经损伤标志物检测 分别于治疗前、治疗后抽取患者空腹肘静脉血 8 mL, 其中 4 mL 血液应用上海三崑医疗设备有限

公司的 SA-6600 型号全自动血流变分析仪检测纤维蛋白原、红细胞比容、血浆黏度、血小板聚集率。另 4 mL 血液应用 Thermo Micro17 型号微量台式离心机, 具体参数: 3 000 rmin⁻¹ 转速、温度 4 ℃、半径 8 cm 和时间 15 min, 获得目标血清, 应用 Thermo Scientific MK3 酶标仪酶联免疫吸附法测定血清 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-2(IL-2); 酶联免疫吸附法检测血清谷氨酸、神经元特异性烯醇化酶和 S100β 蛋白水平, 所有设备均经验证和计量合格, 试剂盒购自武汉益普生物科技有限公司。

1.4.5 不良反应观察 于治疗期间记录两组患者恶心呕吐、头晕及皮疹等不良反应发生情况。

1.4.6 预后情况观察 对患者进行 3 个月的随访, 以电话和门诊形式随访, 应用格拉斯哥预后量表评估两组患者预后恢复情况^[12], 具体评估标准为: 5 分, 良好, 恢复正常生活, 有轻度缺陷; 4 分, 患者可正常生活, 但伴随轻度残疾或肢体功能障碍; 3 分, 生活需要依靠他人, 存在重度残疾; 2 分, 植物生存; 1 分, 死亡, 临床将 4 分和 5 分为预后良好标准。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 25 软件进行数据统计分析, 年龄、发病至入院时间、神经功能缺损、日常生活能力、生活质量、炎症因子、血液流变学和神经损伤标志物等计量资料均经方差齐性检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较行 t 检验; 性别、临床疗效、不良反应和预后等计数资料以例或百分率表示, 组间比较行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

患者随机分成对照组和试验组, 每组 101 例, 比较分析两组患者的基线资料, 论证随机分组的合理性。两组患者性别($\chi^2 = 0.225, P = 0.635$)、年龄($t = 0.652, P = 0.515$)、发病至治疗时间($t = 0.266, P = 0.791$)、高血压($\chi^2 = 2.397, P = 0.122$)、糖尿病($\chi^2 = 0.095, P = 0.758$)和脂代谢异常($\chi^2 = 0.721, P = 0.396$)等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	发病至治疗时间/h	高血压/例	糖尿病/例	脂代谢异常/例
		男性	女性					
对照	101	72	29	64.87±4.04	18.42±2.32	57	31	42
试验	101	75	26	63.92±4.87	19.35±1.99	46	29	48

2.2 两组患者神经功能缺损和日常活动能力比较

结果见表2,治疗前试验组和对照组患者NIHSS评分和MBI评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者NIHSS评分较治疗前均显著降低($P<0.05$),MBI评分显著升高($P<0.05$);且试验组患者NIHSS评分明显低于对照组($P<0.01$),MBI评分明显高于对照组($P<0.01$)。

2.3 两组患者生活质量比较

结果见表3,治疗前两组患者生活质量WHOQOL-100评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者WHOQOL-100评分均显著提高($P<0.05$),且试验组WHOQOL-100评分显著高于对照组($P<0.01$)。

2.4 两组患者临床疗效比较

结果见表4,经过治疗,对照组临床总有效率为

表2 两组NIHSS评分和MBI评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of NIHSS score and MBI score between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	时间	NIHSS 评分	MBI 评分
对照	101	治疗前	16.98±2.02	53.23±8.58
		治疗后	11.21±1.88*	58.60±7.91*
试验	101	治疗前	17.12±2.09	54.09±9.71
		治疗后	8.95±0.98***	69.71±8.89***

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: *** $P<0.01$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; *** $P<0.01$ vs control group after treatment

表4 两组临床疗效比较

Table 4 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	总有效率/%
对照	101	18	24	27	29	3	68.32
试验	101	29	26	34	11	1	88.12**

与对照组比较: ** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs control group

表5 两组血清炎症因子比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of inflammatory factors in serum between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	时间	CRP/(mmol·L ⁻¹)	IL-2/(pg·mL ⁻¹)
对照	101	治疗前	14.82±3.21	17.12±3.54
		治疗后	11.09±2.02*	14.27±2.01*
试验	101	治疗前	14.73±3.32	16.98±3.71
		治疗后	9.22±1.18***	10.47±1.78***

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: *** $P<0.01$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; *** $P<0.01$ vs control group after treatment

表3 两组WHOQOL-100评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of WHOQOL-100 score between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	WHOQOL-100 评分	
		治疗前	治疗后
对照	101	66.11±4.09	79.32±3.45*
试验	101	65.23±4.21	91.23±3.01***

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: *** $P<0.01$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; *** $P<0.01$ vs control group after treatment

68.32%,试验组患者临床总有效率为88.12%,显著高于对照组($P<0.01$)。

2.5 两组患者炎症因子比较

结果见表5,治疗前两组患者血清中CRP和IL-2水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清中CRP和IL-2水平均显著降低($P<0.05$),且试验组患者CRP和IL-2水平显著低于对照组($P<0.01$)。

2.6 两组患者血液流变学比较

结果见表6,治疗前两组患者血小板聚集率、纤维蛋白原、红细胞比容和血浆黏度水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血小板聚集率、纤维蛋白原、红细胞比容和血浆黏度水平均显著降低($P<0.05$),且试验组患者血液流变学各项指标水平均显著低于对照组($P<0.01$)。

表6 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 6 Comparison of hemorheology index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	血小板聚集率/%	纤维蛋白原/(g·L ⁻¹)	红细胞比容/%	血浆黏度/(mPa·s)
对照	101	治疗前	54.17±5.17	324.98±24.87	42.56±6.66	2.31±0.48
		治疗后	49.76±4.88*	295.87±33.88*	37.76±6.59*	1.79±0.29*
试验	101	治疗前	54.23±5.54	322.78±30.68	42.76±7.13	2.28±0.45
		治疗后	40.42±3.82***	224.98±23.77***	30.37±5.04***	1.21±0.30***

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: *** $P < 0.01$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; *** $P < 0.01$ vs control group after treatment

2.7 两组患者血清神经损伤标志物比较

结果见表7, 治疗前两组患者血清谷氨酸、S100 β 蛋白和神经元特异性烯醇化酶水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者血清谷氨酸、S100 β 蛋白和神经元特异性烯醇化酶水平均显著降低($P < 0.05$), 且试验组患者谷氨酸等神经损伤标志物水平明显低于对照组($P < 0.01$)。

2.8 两组患者不良反应比较

结果见表8, 试验组患者恶心呕吐、头晕及皮疹发生率与对照组比较, 差异不显著($P > 0.05$)。

2.9 两组患者预后情况比较

随访3个月, 因地址迁移或电话失联等因素, 有3例患者失访, 具体随访得到的预后情况见表9, 试验组患者预后良好率为60.00%, 对照组患者预后良好率为41.41%, 两组比较, 差异存在统计学意义($P < 0.01$)。

3 讨论

急性缺血性脑卒中是局部脑组织血液灌注障碍造成的脑组织缺氧、缺血性坏死, 进而诱发神经功能缺损的脑血管疾病, 具有高致残率、高致死率特点, 患者可出现瘫痪、失明或失语等体征或症

表7 两组血清神经损伤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 7 Comparison of nerve injury markers in serum between two group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	谷氨酸/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	S100 β 蛋白/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	神经元特异性烯醇化酶/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	101	治疗前	175.99±14.99	1.51±0.28	39.37±3.90
		治疗后	139.87±13.17*	0.69±0.11*	21.64±3.80*
试验	101	治疗前	178.53±14.74	1.49±0.31	40.38±4.33
		治疗后	124.09±13.29***	0.44±0.10***	15.28±3.49***

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: *** $P < 0.01$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; *** $P < 0.01$ vs control group after treatment

表8 两组不良反应情况比较

Table 8 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	头晕/例	皮疹/例	不良反应总发生率/%
对照	101	3	7	10	19.80
试验	101	4	10	11	24.75

表9 两组预后情况比较

Table 9 Comparison of prognosis between two groups

组别	n/例	格拉斯哥预后量表/例					预后良好率/%
		5分	4分	3分	2分	1分	
对照	99	24	17	39	12	7	41.41
试验	100	40	20	30	7	3	60.00**

与对照组比较: ** $P < 0.01$ ** $P < 0.01$ vs control group

状^[13]。研究表明^[14],急性缺血性脑卒中无法痊愈,治疗以抗血小板聚集、改善微循环及保护半暗带脑组织为主,且脑组织神经功能的恢复情况是近远期临床疗效的关键评估因素。尤瑞克林是大分子药物,在舒张血管、保护神经、增强纤溶活性和抑制血小板聚集方面具有重要作用,是目前临床常用的治疗急性缺血性脑卒中药物^[15];阿加曲班是抗凝药物,能可逆性作用于凝血酶,保护脑组织,研究已证实其临床效果^[16-17],但具体作用机制及其对神经损伤因子的影响尚未阐明。

本研究结果表明,治疗后,试验组患者NIHSS评分明显低于对照组,MBI评分和生活质量评分明显高于对照组,提示阿加曲班联合尤瑞克林可有效恢复患者神经功能,增强日常活动能力,改善生活质量。进一步比较两组患者炎症因子、血液流变学和临床疗效,试验组患者CRP、IL-2、血小板聚集率、纤维蛋白原、红细胞比容和血浆黏度水平明显低于对照组;且试验组患者临床总有效率为88.12%,明显高于对照组的68.32%,提示二者联合可有效消除炎症反应,改善血液流变学,增强临床疗效。尤瑞克林是组织型激肽原酶,可介导激肽原分泌成激肽,舒张血管,促进内皮细胞的增殖,形成新生毛细血管,扩张脑组织血管,提高缺血脑组织血液灌注,此外还可以增强红细胞携氧和变能力,拮抗血小板聚集,并抑制炎症反应,进而保护脑组织;阿加曲班具有起效迅速、作用时间短及出血机率小等优势逐步应用于急性缺血性脑卒中的治疗,该药可直接作用于凝血酶,不受制于体内抗凝血酶的浓度,具有良好的抗凝效果,且不会造成血小板减少,保护脑组织^[18],二者联用,从多种途径消除炎症、改善血液流变学,修复神经缺损,提高临床疗效。

现代研究表明,脑组织神经功能的恢复情况是近远期临床疗效的关键评估因素。谷氨酸是中枢神经兴奋递质,当脑部发生缺血等损伤时,机体大量分泌谷氨酸,造成神经元的兴奋和死亡,存在兴奋性毒性,恶化病情。S100 β 蛋白具有神经毒性,可介导或刺激神经元分泌致炎因子,加重大脑对缺氧、缺血的敏感性。神经元特异性烯醇化酶主要在中枢神经和神经分泌细胞中表达、分布,与脑部应激反应有关,在脑组织坏死时释放入血,三者均与急性缺血性脑卒中神经损伤相关联^[19-21]。本研究结果表明,试验组患者谷氨酸、S100 β 蛋白和神经元特异性烯醇化酶水平明显低于对照组,提示阿加曲班联合尤瑞克林可有效降低神经损伤标志物,修复神

经功能,尤瑞克林刺激脑组织血管舒张,促进血液灌注,改善微循环;阿加曲班是抗凝类药物,有利于侧支循环建立和神经功能恢复,二者作用机制可能与降低神经标志物有关,本研究局限之处在于样本量较低,且未对血清谷氨酸、S100 β 蛋白和神经元特异性烯醇化酶与急性缺血性脑卒中预后的关系进行研究,可作为下一步研究思路。

综上所述,阿加曲班联合尤瑞克林应用于急性缺血性脑卒中患者,可有效改善患者神经功能,增强日常生活能力,增强生活质量,消除炎症反应,改善血液流变学指标,降低神经损伤标志物的表达,安全有效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wen H J, Lv M K. Correlation analysis between serum procalcitonin and infarct volume in young patients with acute cerebral infarction [J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(8): 3189-3196.
- [2] Guan Y, Wang P, Wang Q, et al. Separability of acute cerebral infarction lesions in CT based radiomics: Toward artificial intelligence-assisted diagnosis [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8864756.
- [3] Boers A M M, Berkhemer O A, Slump C H, et al. Topographic distribution of cerebral infarct probability in patients with acute ischemic stroke: Mapping of intra-arterial treatment effect [J]. *J Neurointerv Surg*, 2017, 9(5): 431-436.
- [4] Han M R, Choi J W, Rim N J, et al. Cerebral infarct volume measurements to improve patient selection for endovascular treatment [J]. *Medicine*, 2016, 95(35): e4702.
- [5] Masurier N, Arama D P, El Amri C, et al. Inhibitors of kallikrein-related peptidases: An overview [J]. *Med Res Rev*, 2018, 38(2): 655-683.
- [6] Sun Z W, Lan X Y, Li S, et al. Comparisons of argatroban to lepirudin and bivalirudin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Int J Hematol*, 2017, 106(4): 476-483.
- [7] 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.
Neurology BRanch of Chinese Medical Association, Cerebrovascular Disease Group of 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.

- [8] Chalos V, van der Ende N A M, Lingsma H F, et al. National institutes of health stroke scale: An alternative primary outcome measure for trials of acute treatment for ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2020, 51(1): 282-290.
- [9] Liu F, Tsang R C, Zhou J, et al. Relationship of Barthel Index and its Short Form with the Modified Rankin Scale in acute stroke patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(9): 105033.
- [10] 刘希芳, 马改霞, 干杰, 等. 肺结核患者生存质量量表应用现状及建议 [J]. *中国防痨杂志*, 2020, 42(3): 200-203.
- Liu X F, Ma G X, Gan J, et al. Application status and suggestion of quality of life scale for pulmonary tuberculosis patients [J]. *Chin J Antituberc*, 2020, 42(3): 200-203.
- [11] 司君增, 郭秀玲, 亓勤德. 阿加曲班联合尤瑞克林治疗进展性脑梗死疗效对比研究 [J]. *中国医学装备*, 2016, 13(1): 108-111.
- Si J Z, Guo X L, Qi Q D. Research on effects of argatroban combined with kallikrein on progressive cerebral infarction [J]. *China Med Equip*, 2016, 13(1): 108-111.
- [12] Brody D L. Cementing a cornerstone: Standardization of the Glasgow outcome scale-extended [J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(17): 2335.
- [13] Xu M, He X Y, Huang P. The relationship between the mean platelet volume and carotid atherosclerosis and prognosis in patients with acute cerebral infarction [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6685740.
- [14] 倪小佳, 陈耀龙, 蔡业峰. 中西医结合脑卒中循证实践指南 (2019) [J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(8): 901-912.
- Ni X J, Chen Y L, Cai Y F. Evidence-based practice guideline on integrative medicine for stroke 2019 [J]. *Chin J Evid Based Med*, 2020, 20(8): 901-912.
- [15] 管欣, 张瑶, 李洪超. 注射用尤瑞克林与丁苯酞氯化钠注射液治疗轻-中度急性缺血性脑卒中的成本效用分析 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(6): 715-720.
- Guan X, Zhang Y, Li H C. Cost-utility analysis of human urinary kallidinogenase versus 3-n-butylphthalide for patients with mild or moderate acute ischemic stroke [J]. *Chin J New Drugs*, 2020, 29(6): 715-720.
- [16] 李鑫, 刘雅婷, 武国德, 等. 动静脉溶栓联合机械碎栓术序贯使用阿加曲班治疗静脉窦血栓的安全性和初始疗效观察 [J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(1): 78-80.
- Li X, Liu Y T, Wu G D, et al. Safety and preliminary efficacy of argatroban treatment after arterial-intravenous thrombolysis combined with mechanical fragmentation in venous sinus thrombosis patients [J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2019, 39(1): 78-80.
- [17] 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.
- [18] 韩春晓, 王娜. 阿加曲班药理作用和临床应用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(10): 2088-2096.
- Han C X, Wang N. Advances in pharmacology and clinical application of argatroban [J]. *Drug Eval Res*, 2021, 44(10): 2088-2096.
- [19] 孙翔, 李庆林. 吡拉格雷钠对脑缺血再灌注损伤模型大鼠神经功能的改善作用及机制研究 [J]. *中国药房*, 2019, 30(7): 889-895.
- Sun X, Li Q L. Improvement effects and mechanism study of pyragrel sodium on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *China Pharm*, 2019, 30(7): 889-895.
- [20] Choi J I, Ha S K, Lim D J, et al. S100 β , matrix metalloproteinase-9, D-dimer, and heat shock protein 70 are serologic biomarkers of acute cerebral infarction in a mouse model of transient MCA occlusion [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2018, 61(5): 548-558.
- [21] Haupt W F, Chopan G, Sobesky J, et al. Prognostic value of somatosensory evoked potentials, neuron-specific enolase, and S100 for short-term outcome in ischemic stroke [J]. *J Neurophysiol*, 2016, 115(3): 1273-1278.

[责任编辑 刘东博]