

【临床评价】

阿加曲班联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的疗效及对患者抑郁相关指标的影响

吴力娟¹, 李 皓², 王京满¹, 李晓强¹, 魏玉清^{1*}

1. 邢台市第三医院 神经内科, 河北 邢台 054000

2. 北京市中关村医院 神经内科, 北京 100000

摘要: 目的 基于核转录因子- κ B (NF- κ B) p65 信号通路探讨阿加曲班联合阿替普酶对急性缺血性脑卒中的疗效及对患者抑郁相关指标的影响。方法 前瞻性选取邢台市第三医院2019年11月—2020年6月收治的164例发病4.5 h之内的无溶栓禁忌的急性缺血性脑卒中患者为研究对象, 患者随机分为对照组和试验组, 每组82例。两组患者均给予阿替普酶静脉溶栓治疗, 溶栓24 h后均给予硫酸氢氯吡格雷, 试验组患者在对照组基础上于溶栓24 h后给予阿加曲班静脉滴注治疗, 连续治疗4周。分别于治疗前、注射用阿替普酶溶栓治疗完成即刻、溶栓治疗结束3 h、溶栓治疗结束48 h测定两组患者的活化部分凝血活酶时间 (APTT) 水平。采用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)、汉密尔顿抑郁量表 (HAMD)、简易智力状态检查量表 (MMSE)、日常生活能力量表 (ADL) 对两组患者进行疗效评价。分别于治疗前及治疗后采用实时荧光定量PCR (qRT-PCR) 检测两组患者血清NF- κ B p-p65与p65、p-I κ B α 与I κ B α 的mRNA表达。治疗期间及治疗后, 观察两组患者脑出血、血红蛋白下降 ($<100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)、APTT延长 ($>53 \text{ s}$) 等并发症发生情况。结果 治疗前, 两组患者APTT比较, 差异不显著 ($P>0.05$); 与治疗前比较, 溶栓治疗结束即刻和溶栓治疗结束3 h, 两组患者APTT均显著延长 ($P<0.05$); 与治疗前比较, 溶栓治疗结束48 h试验组APTT基本恢复正常, 但对照组仍显著延长 ($P<0.05$); 相比于对照组, 试验组的总有效率更高 ($P<0.05$); 与对照组比较, 治疗后, 试验组血红蛋白下降以及APTT延长发生例数略低于对照组, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗前, 两组患者NIHSS、HAMD、MMSE、ADL评分比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗1周以及4周后, 对照组和试验组NIHSS、HAMD评分显著降低 ($P<0.05$), 且试验组患者的NIHSS、HAMD评分低于对照组 ($P<0.05$), 同时MMSE、ADL评分显著升高 ($P<0.05$), 且试验组患者的MMSE、ADL评分高于对照组 ($P<0.05$); 治疗后, 两组血清NF- κ B p-p65、NF- κ B p65、NF- κ B p-I κ B α 、NF- κ B I κ B α 表达水平较治疗前均显著降低 ($P<0.05$), 且治疗后两组比较, 试验组NF- κ B p-p65、NF- κ B p65、NF- κ B p-I κ B α 、NF- κ B I κ B α 表达水平明显低于对照组 ($P<0.05$)。结论 急性缺血性脑卒中患者应用阿替普酶静脉溶栓24 h后联合阿加曲班抗凝治疗, 疗效显著, 并发症少, 阿加曲班通过对NF- κ B p65信号通路的调控, 可控地影响患者的凝血功能, 改善患者的神经功能以及认知功能, 减少卒中后抑郁的发生。

关键词: 阿加曲班; 溶栓治疗; 急性缺血性脑卒中; 核转录因子- κ B; p65 信号通路; 抑郁

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 08-1627-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.08.022

Efficacy of agatrobaban combined with alteplase in treatment of acute ischemic stroke and its effect on depression-related indicators

WU Lijuan¹, LI Hao², WANG Jingman¹, LI Xiaoqiang¹, WEI Yuqing¹

1. Department of Neurology, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, China

2. Department of Neurology, Beijing Zhongguancun Hospital, Beijing 100000, China

Abstract: Objective Based on nuclear transcription factors- κ B (NF- κ B) p65 signaling pathway to explore the efficacy of argatroban combined with alteplase in treatment of acute ischemic stroke and its impact on depression related indicators. **Methods**

收稿日期: 2022-01-27

第一作者: 吴力娟(1985—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为脑血管疾病的诊治。E-mail: wlj173@126.com

*通信作者: 魏玉清(1965—), 女, 硕士, 主任医师, 研究方向为脑血管疾病的诊治。E-mail: xtyuqing@126.com

A total of 164 patients with acute ischemic stroke without thrombolytic contraindication treated in Xingtai Third Hospital from November 2019 to June 2020 were prospectively selected as the research objects. The patients were randomly divided into control group and experimental group, with 82 cases in each group. Patients in both groups were given intravenous thrombolysis with alteplase, and Clopidogrel Bisulfate was given 24 hours after thrombolysis. Patients in the experimental group were given intravenous infusion of Argatroban Injection 24 hours after thrombolysis on the basis of the control group, and the treatment lasted for four weeks. The levels of activated partial thromboplastin time (APTT) were measured before treatment, immediately after the completion of thrombolytic therapy with alteplase for injection, three hours after the end of thrombolytic therapy, and 48 hours after the end of thrombolytic therapy. The National Institutes of Health stroke scale (NIHSS), Hamilton depression scale (HAMD), mini mental state examination scale (MMSE) and activity of daily living scale (ADL) were used to evaluate the efficacy of two groups. Serum mRNA expression of NF- κ B p-p65 and p65, p-I κ B α and I κ B α were detected by real-time fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR) before and after treatment. During and after treatment, cerebral hemorrhage, decreased hemoglobin ($< 100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$), prolonged APTT ($> 53 \text{ s}$) and other complications were observed in two groups. **Results** Before treatment, there was no significant difference in APTT between two groups ($P > 0.05$). Compared with before treatment, APTT was significantly prolonged in both groups immediately after the end of thrombolytic therapy and three hours after the end of thrombolytic therapy ($P < 0.05$). Compared with that before treatment, APTT in experimental group basically returned to normal 48 hours after thrombolytic treatment, but it was still significantly prolonged in the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the total effective rate of the experimental group was higher ($P < 0.05$). Compared with the control group, the number of cases of decreased hemoglobin and prolonged APTT in experimental group was slightly lower than that in control group after treatment, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in NIHSS, HAMD, MMSE and ADL scores between two groups ($P > 0.05$). After one and four weeks of treatment, NIHSS and HAMD score in control group and experimental group decreased significantly ($P < 0.05$), and NIHSS and HAMD score in experimental group were lower than those in control group ($P < 0.05$), while MMSE and ADL score increased significantly ($P < 0.05$), and MMSE and ADL score in experimental group were higher than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, The expression level of serum NF- κ B p-p65, NF- κ B p65, NF- κ B p-I κ B α , NF- κ B I κ B α of two groups was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), and after treatment, the expression level of NF- κ B p-p65, NF- κ B p65, NF- κ B p-I κ B α , NF- κ B I κ B α in experimental group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** 24 hours after intravenous thrombolysis with alteplase combined with argatroban anticoagulation in patients with acute ischemic stroke, the curative effect is significant and the complications are less. Argatroban can controllably affect the coagulation function of patients, improve the neurological function and cognitive function of patients, and reduce the occurrence of post-stroke depression by regulating on NF- κ B p65 signaling pathway.

Key words: argatroban; thrombolytic therapy; acute ischemic stroke; nuclear transcription factor- κ B; p65 signal pathway; depression

缺血性脑卒中又称脑梗死,是各种原因导致脑动脉血流中断,局部脑组织缺氧、缺血性坏死,而出现相应的神经功能缺损的脑血管疾病,其发病率逐年增加,具有较高的致残率和致死率^[1-2]。缺血性脑卒中发生会严重影响患者神经功能,患者还易发生卒中后抑郁以及认知功能障碍等并发症,且复发性率比较高,威胁患者的身心健康。目前阿替普酶静脉溶栓是时间窗内缺血性脑卒中的首选治疗方法,可在一定程度上控制病情进展,减轻神经功能损伤,但多中心临床研究显示总有效率为50%~70%,且溶栓后再次出现症状加重亦较为常见^[3]。因此,仍需探究新的治疗手段。阿加曲班是一种合成的直接凝血酶抑制剂,具有起效快、作用时间短、出血倾向小、无免疫原性等优点。对于在体外膜肺氧和(ECMO)支持下发生血小板减少症的确诊或疑似肝素诱导性血

小板减少(HIT)患者,阿加曲班可用作治疗性抗凝剂。国内外研究表明,阿加曲班用于急性脑卒中治疗中,可明显改善神经功能同时未增加出血风险^[4]。临床前研究表明,脑室内给予阿加曲班可缓解出血后的神经细胞凋亡,推测阿加曲班可能减轻炎症反应、细胞凋亡,从而改善卒中后抑郁症状,但其机制仍未知^[5]。核转录因子- κ B(NF- κ B) p65是经典的炎症信号通路,相关文献研究显示,抗凝药物的抗凝作用,能够抑制NF- κ B炎症信号通路,进而调控大鼠的抑郁行为^[6]。本研究旨在基于NF- κ B p65信号通路探讨阿加曲班抗凝联合阿替普酶溶栓治疗急性脑卒中的临床效果及对卒中患者抑郁症状的影响,为探索缺血性脑卒中更高效疗法提供依据,以期最大程度降低卒中引起的致残率和致死率,减少卒中后抑郁的发病率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年11月—2020年6月邢台市第三医院收治的164例发病4.5 h之内的无溶栓禁忌的缺血性脑卒中患者为研究对象进行前瞻性临床研究,其中男79例,女85例;年龄44~77岁,平均年龄(59.88 ± 5.41)岁;从发病至治疗时间2.2~4.5 h,平均发病时间(3.341 ± 0.39)h。本研究通过邢台市第三医院医学伦理委员会审查(编号2019-KY-13),所有患者或家属均签订知情同意书。

1.2 纳排标准

1.2.1 纳入标准 ①具有符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》中的缺血性卒中导致的神经功能缺损症状^[7];②再次发病距前次发病时间 ≥ 3 个月;③年龄 ≥ 18 岁;④家属同意静脉溶栓治疗及溶栓24 h后抗凝治疗,且签署知情同意书;⑤对本研究用药无过敏史;⑥病历资料完整。

1.2.2 排除标准 ①颅内出血(包括脑实质出血、蛛网膜下腔出血、硬膜下/外血肿等);②近3个月有重大头颅外伤或卒中史;③活动性内脏出血;④颅内肿瘤,巨大颅内动脉瘤;⑤48 h内使用凝血酶抑制剂或Xa因子抑制剂,各种敏感的实验室检查异常[如活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)、血小板计数、优球蛋白溶解时间(ECT);凝血酶时间(TT)或恰当的Xa因子活性测定等];⑥血糖 $< 2.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 或血糖 $> 22.22 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$;⑦影像学提示梗死面积较大(梗死面积 $> 1/3$ 大脑半球);⑧合并严重心、肾、肝功能不全;⑨阿替普酶或阿加曲班过敏。

1.3 治疗方法

两组患者均给予注射用阿替普酶(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 国药准字:S20160055,规格:每支50 mg,批号:ALT190372)静脉溶栓治疗,注射用阿替普酶50 mg,加50 mL注射用水,静脉滴注。溶栓治疗后24 h均给予硫酸氢氯吡格雷片(Sanofi Winthrop Industrie, 国药准字:J20180029,规格:每片75 mg,批号:20191528、20201245),每次1片,每天1次,连续7 d。试验组于上述治疗方式基础上,在溶栓24 h后,静脉滴注阿加曲班注射液(天津药物研究院药业有限责任公司,国药准字H20050918,规格:20 mL:10 mg,批号:20190712),10 mg阿加曲班加100 mL 0.9%氯化钠注射液溶解,静脉滴注,溶栓治疗后的前2 d剂量为每4小时1次,每次10 mg;2 d后的剂量为每日10 mg。治疗持续4周。

1.4 观察指标

1.4.1 两组患者治疗不同时间点APTT测定 分别于治疗前、注射用阿替普酶溶栓治疗完成即刻、溶栓治疗结束3 h、溶栓治疗结束48 h,采用法国STA-Compact全自动血凝仪测定两组患者的APTT水平。

1.4.2 两组患者疗效判定 依据《急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识(2018版)》^[8]判定疗效。治愈:美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分降低幅度大于90%,症状消失,生活完全自理;显效:NIHSS评分降低50%~89%,症状基本消失,生活部分自理;有效:NIHSS评分降低20%~49%,症状好转,生活不能自理;无效:NIHSS评分降低或升高20%以内,症状无明显改善,生活不能自理。

总有效率=(治愈+显效+有效)例数/总例数

1.4.3 两组患者并发症发生情况 治疗期间及治疗后,观察两组患者脑出血、血红蛋白下降($< 100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)、APTT延长($> 53 \text{ s}$)等并发症发生情况。

1.4.4 NIHSS、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、简易精神状态检查量表(MMSE)以及日常生活能力量表(ADL)评分 分别于治疗前、治疗1周、治疗4周对两组患者进行NIHSS、HAMD、MMSE及ADL评分。HAMD评分设置17个条目,总分35分,分值 ≥ 17 分诊断为抑郁。NIHSS评分设置11个条目,得分最高为42,分数越高代表神经损伤越重。MMSE、ADL得分越高代表患者生活自主生活能力越强。

1.4.5 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测NF- κ B p-p65与p65、p-I κ B α 与I κ B α 的mRNA表达 采用qRT-PCR法检测NF- κ B p-p65与p65、p-I κ B α 与I κ B α 的mRNA表达情况。所有患者在入组研究后,均进行静脉采血4 mL,以Trizol试剂进行总RNA提取,以PCR方法进行扩增,NF- κ B p-p65的上游引物为5'-TCACCAAAGACCCACCTCACC-3',下游引物为5'-GGACCGCATTCAAGTCATAGTCCC-3';p65的上游引物:5'-CCTGGAGCAGGCTATCAGTC-3',下游引物:5'-ATCTTGAGCTCGGCAGTGTT-3';p-I κ B α 上游引物为5'-ACATCTGGAA TCGCCTCAGC-3',下游引物为5'-GGCTCTGCTCCGTCTTGATT-3';I κ B α 上游引物为5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGC ACTGGATACGACCGACCATG-3',下游引物为:5'-CAGTGCAGGGTCCGAGG-3',以U6作为内参基因,使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算mRNA的相对表达量。反应条件设定为95℃、5 min,95℃、40 s,60℃、20 s,72℃、

15 s。检测试剂盒均来自上海罗氏生物有限公司,操作流程严格按照说明书进行。

1.5 统计学分析

通过SPSS 20.0软件进行数据分析。计量连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示。不连续或异常分布的变量以中位数(范围)表示,并通过Mann-Whitney U检验进行比较。所有连续变量采用独立样本 t 检验进行比较。采用 χ^2 检验来比较分类变量。 $P < 0.05$ 为显著有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

将164例患者采用信封法随机分为对照组和试验组,每组82例。对照组男40例,女42例,年龄47~76岁,平均年龄(59.64 ± 4.83)岁;从发病至治疗时间2.6~4.5 h,平均接受治疗时间(3.35 ± 0.36)h;试验组男39例,女43例,年龄44~77岁,平均年龄(60.12 ± 5.97)岁;从发病至治疗时间2.2~4.5 h,平均接受治疗时间(3.46 ± 0.41)h,两组患者的一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组患者治疗不同时间点APTT比较

治疗前,两组患者APTT比较,差异不显著($P > 0.05$);与治疗前比较,溶栓治疗结束即刻和溶栓治疗结束3 h,两组患者APTT均显著延长($P < 0.05$);与治疗前比较,溶栓治疗结束48 h试验组APTT基本恢复正常,但对照组仍显著延长($P < 0.05$)。见表1。

2.3 两组患者的疗效比较

相比于对照组,试验组的总有效率更高($P < 0.05$)。见表2。

表1 两组患者治疗不同时间点APTT比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of APTT at different time points after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	APTT/s			
		治疗前	溶栓治疗 结束即刻	溶栓治疗 结束3 h	溶栓治疗 结束48 h
对照	82	37.75 $\pm$ 5.02	63.86 $\pm$ 7.15*	64.53 $\pm$ 6.14*	64.16 $\pm$ 5.98*
试验	82	40.12 $\pm$ 4.96	63.21 $\pm$ 6.89*	64.01 $\pm$ 6.57*	39.48 $\pm$ 4.72#

与同组治疗前比较:* $P < 0.05$;与对照组同一时间点比较:# $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group at same time point

2.4 两组患者并发症比较

与对照组比较,治疗后,试验组血红蛋白下降以及APTT延长发生例数略低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表2 两组疗效比较

Table 2 Comparison of therapeutic efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/ 例	显效/ 例	有效/ 例	无效/ 例	总有效 率/%
对照	82	49	9	8	16	80.49
试验	82	60	7	9	6	92.68*

与对照组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组并发症比较

Table 3 Comparison of complication between two groups

组别	n/例	脑出血/ 例	血红蛋白 下降/例	APTT延 长/例	总发生 率/%
对照	82	3	4	3	12.20
试验	82	4	2	0	7.32

2.5 两组患者NIHSS、HAMD、MMSE、ADL评分比较

脑卒中后抑郁是脑卒中的常见并发症,治疗4周后,对照组和试验组卒中后发生抑郁的患者分别为34例和13例,抑郁发生率分别为41.46%和15.85%,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组患者NIHSS、HAMD、MMSE、ADL评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗1周以及4周后,对照组和试验组NIHSS、HAMD评分显著降低($P < 0.05$),且试验组患者的NIHSS、HAMD评分低于对照组($P < 0.05$),同时对照组和试验组MMSE、ADL评分显著升高($P < 0.05$),试验组患者的MMSE、ADL评分高于对照组($P < 0.05$)。见表4。

2.6 两组患者的NF- κ B p-p65、NF- κ B p65、NF- κ B p-I κ B α 、NF- κ B I κ B α 的mRNA表达比较

治疗前,两组患者血清NF- κ B p-p65、NF- κ B p65、NF- κ B p-I κ B α 、NF- κ B I κ B α 表达水平比较差异不显著($P > 0.05$);治疗后,两组血清NF- κ B p-p65、NF- κ B p65、NF- κ B p-I κ B α 、NF- κ B I κ B α 表达水平较治疗前均显著降低($P < 0.05$),且治疗后两组比较,试验组NF- κ B p-p65、NF- κ B p65、NF- κ B p-I κ B α 、NF- κ B I κ B α 表达水平明显低于对照组($P < 0.05$)。见表5。

3 讨论

脑卒中的高发病率、高致残率、高复发率及卒中后抑郁,严重影响患者的生活质量,给社会和家庭造成沉重负担,脑卒中急性期的治疗效果决定着

表4 两组患者NIHSS、HAMD、MMSE、ADL评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of NIHSS, HAMD, MMSE, and ADL scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS			HAMD		
		治疗前	治疗1周后	治疗4周后	治疗前	治疗1周后	治疗4周后
对照	82	17.88±1.52	16.42±1.98 [*]	12.41±1.02 [*]	19.15±1.99	18.09±2.98	16.09±1.92 [*]
试验	82	17.79±1.56	16.05±1.84 [*]	8.03±1.58 ^{*#}	19.20±1.58	16.52±2.57 ^{*#}	10.62±1.05 ^{*#}

组别	n/例	MMSE			ADL		
		治疗前	治疗1周后	治疗4周后	治疗前	治疗1周后	治疗4周后
对照	82	11.59±2.03	12.03±2.01	17.04±3.02 [*]	50.12±5.21	54.36±6.46 [*]	62.31±5.48 [*]
试验	82	11.50±2.11	12.34±1.83	21.37±3.18 ^{*#}	50.15±5.11	54.42±6.21 [*]	74.56±7.03 ^{*#}

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组同一时间点比较: # $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group at same time point表5 两组患者的NF- κ B p-p65、NF- κ B p65、NF- κ B p-I κ B α 、NF- κ B I κ B α 的mRNA表达比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 mRNA expression of NF- κ B p-p65, NF- κ B p65, NF- κ B p-I κ B α and NF- κ B I κ B α in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NF- κ B p-p65		NF- κ B p65		NF- κ B p-I κ B α		NF- κ B I κ B α	
		治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后
对照	82	1.02±0.22	0.77±0.22 [*]	1.05±0.16	0.84±0.28 [*]	1.03±0.45	0.78±1.47 [*]	1.14±0.48	0.79±0.19 [*]
试验	82	1.01±0.32	0.57±0.11 ^{*#}	1.07±0.12	0.64±0.21 ^{*#}	1.04±0.08	0.54±0.17 ^{*#}	1.12±0.52	0.68±0.27 ^{*#}

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组同一时间点比较: # $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group at same time point

患者的预后。卒中后抑郁是最常见的心理健康问题,约33%的卒中患者面临着卒中后抑郁的问题,对于卒中后运动和认知缺陷的康复、恢复有负面影响,并显著增加神经血管事件复发的机会^[9]。我国卒中后抑郁诊断识别率低,治疗率更低,严重影响卒中患者的康复,增加了卒中复发率和死亡率^[10]。本研究旨在基于NF- κ B p65信号通路探索阿加曲班联合阿替普酶对脑卒中患者的疗效,最大限度提高早期治疗效果,降低致残率、致死率,使更多的脑梗死患者回归社会和家庭。

阿加曲班为抗凝药,临床主要用于缺血性脑卒中患者的治疗,抗凝效果良好^[11]。本研究中,在对患者的溶栓治疗后3 h,两组患者的溶栓效果一致,而在对患者应用抗凝药物后,试验组患者的APTT显著低于对照组,提示在对患者完成溶栓治疗后进一步采取阿加曲班抗凝治疗,可进一步对前24小时治疗的溶栓效果进行控制,进一步改善机体弥散性出血的风险,对于机体的预后具有积极的意义。相比于对照组,试验组的总有效率更高;且试验组血红蛋白下降以及APTT延长并发症发生率上,无明显统计学差异。有报道显示,抗凝药物在抑制凝血、升高抗凝血酶时,能够抑制肿瘤炎症因子的表达,使得炎症因子信号通路NF- κ B家族下游蛋白表达,从而保护血管内皮功能。已有研究表明,发生

脑卒中患者的周围组织显现出炎症反应,可能由多种机制造成的细胞凋亡,且受多种信号通路调控,而NF- κ B信号通路是关键的通路之一^[12-14]。本研究观察发现,与对照组相比,试验组的NF- κ B p-p65、NF- κ B p-I κ B α 表达水平明显降低,既往的研究指出,NF- κ B p-p65、NF- κ B p-I κ B α 表达水平的降低提示其局部病灶部位的TNF- α 、IL-1 β 释放呈现显著的下降水平,对于病灶部位血管的改善具有积极的意义^[15-17]。已有文献报道,阿加曲班可以减轻脑出血后血肿周围的炎性细胞浸润^[18]。随着试验组APTT的可控性升高,进一步降低了在对患者的治疗中周边血管的医源性损害,在对患者完成溶栓治疗后,及时有效对其凝血指标进行控制,降低过度溶栓造成的局部出血,以及由此造成的炎症反应,减低脑组织细胞的凋亡。脑出血后血肿周围存在细胞凋亡被许多研究证实。另外,有研究显示,NF- κ B炎症信号通路与抑郁有关^[19]。本研究观察发现,治疗4周后,试验组的HAMD评分低于对照组。表明阿加曲班可通过抑制NF- κ B信号通路,减少下游炎症因子的表达,进而改善抑郁情况,这一结果有待于进一步的研究验证。

本研究结果表明,缺血性脑卒中患者采用阿替普酶静脉溶栓24 h后联合阿加曲班抗凝治疗,疗效较好,安全性较高,阿加曲班通过对NF- κ B p65信号

通路的调控,对患者的凝血功能的影响具有更好的可控性,患者的神经功能以及认知功能得到改善,减少卒中后抑郁的发生,建议开展更多临床研究进行验证并在临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Esenwa C, Gutierrez J. Secondary stroke prevention: Challenges and solutions [J]. Vasc Health Risk Manag, 2015, 11: 437-450.
- [2] Mozaffarian D, Benjamin E J, Go A S, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Heart disease and stroke statistics-2015 update: A report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2015, 131(4): e29-e322.
- [3] 李 聪, 代英杰, 郭 东, 等. 银杏内酯注射液联合阿替普酶治疗大动脉粥样硬化性缺血性脑卒中的临床观察研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34(8): 729-731.
Li C, Dai Y J, Guo D, et al. Clinical observation of Ginkgolide Injection combined with alteplase in treatment of atherosclerotic ischemic stroke [J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2017, 34(8): 729-731.
- [4] Sacco R L, Kasner S E, Broderick J P, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2013, 44(7): 2064-2089.
- [5] Das J, Rajanikant G K. Post stroke depression: The sequelae of cerebral stroke [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2018, 90: 104-114.
- [6] Gu J F, Su S L, Guo J M, et al. Anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of the combination of *Ligusticum* Chuanxiong and *Radix Paeoniae* against focal cerebral ischaemia via TLR4/MyD88/MAPK/NF- κ B signalling pathway in MCAO rats [J]. J Pharm Pharmacol, 2018, 70(2): 268-277.
- [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, 彭 斌, 等. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018(9): 666-682.
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society, Peng B, et al. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018(9): 666-682.
- [8] 中国老年医学学会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会卒中组, 中国卒中学会急救医学分会. 急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识2018 [J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(09): 956-967.
Emergency Medicine Branch of Chinese Geriatrics Society, Stroke Group of Chinese Society of Emergency Medicine, Chinese Society of Emergency Medicine of Stroke. Chinese Expert Consensus on emergency treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Stroke, 2018, 13(09): 956-967.
- [9] Huang P, He X Y, Xu M. Effect of argatroban injection on clinical efficacy in patients with acute cerebral infarction: Preliminary findings [J]. Eur Neurol, 2021, 84(1): 38-42.
- [10] Otake S, Tajima Y, Hayasaka M, et al. Acute ischemic stroke due to internal carotid artery dissection in a 10-year-old child [J]. Asian J Neurosurg, 2020, 15(3): 716-718.
- [11] 孙秀娟. 阿加曲班治疗脑梗死的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(9): 1801-1805.
Sun X J. Progress research on argatroban in treatment of cerebral infarction [J]. Drugs Clin, 2017, 32(9): 1801-1805.
- [12] Sunaga T, Higashino M, Kimura A, et al. Examination of the relationship between worse symptom and differences route during administration of argatroban in acute ischemic stroke patients [J]. Yakugaku Zasshi, 2020, 140(11): 1373-1380.
- [13] Singh N, Singh Lubana S, Tsai H M. Myocardial infarction with limb arterial and venous thrombosis in a patient with enoxaparin-induced thrombocytopenia [J]. Am J Case Rep, 2020, 21: e922498.
- [14] Hu M Z, Wang A R, Zhao Z Y, et al. Antidepressant-like effects of paeoniflorin on post-stroke depression in a rat model [J]. Neurol Res, 2019, 41(5): 446-455.
- [15] Rensma S P, van Sloten T T, Launer L J, et al. Cerebral small vessel disease and risk of incident stroke, dementia and depression, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2018, 90: 164-173.
- [16] 田 晔, 贾 欢, 田 晖, 等. 脂蛋白相关磷脂酶A2、颈动脉斑块内新生血管与颈动脉粥样硬化及缺血性脑卒中的相关性研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(11): 989-995.
Tian Y, Jia H, Tian H, et al. The association of Lipoprotein associated phospholipase A2, Carotid plaque neovascularization and carotid atherosclerosis as well as ischemic stroke [J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2018, 35(11): 989-995.
- [17] Li X Y, Zhang C X. Comparative efficacy of nine antidepressants in treating Chinese patients with post-stroke depression: A network Meta-analysis [J]. J Affect

- Disord, 2020, 266: 540-548.
- [18] 潘海燕, 张涛, 郭立军, 等. 尿激酶溶栓后超早期联合应用阿加曲班治疗进展性脑梗死5例疗效分析 [J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(7): 398-400.
- Pan H Y, Zhang T, Guo L J, et al. Clinical analysis of 5 cases of progressive cerebral infarction treated with ultra-early combined application of agatroban after urokinase thrombolytic therapy [J]. Neural Inj Funct Reconstr, 2021, 16(7): 398-400.
- [19] 刘进, 周杰, 李王文, 等. 不同剂量银杏叶提取物对血管性认知功能障碍大鼠认知功能和神经递质水平的影响 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(2): 182-186.
- Liu J, ZHOU J, Li W W, et al. Effects of different doses of *Ginkgo biloba* extracts on cognitive function and neurotransmitter levels in rats with vascular cognitive dysfunction [J]. Chin J Intract Diseases, 2021, 20(2): 182-186.

[责任编辑 刘东博]