

阿加曲班联合依达拉奉对后循环急性脑梗死患者神经功能恢复及血清 Hcy、CXCL16 和 TGF- β 1 的影响

张雄智, 丁彦博, 贾燕燕

(南阳市中心医院神经内科一病区, 河南省南阳市 473000)

[关键词] 后循环急性脑梗死; 阿加曲班; 依达拉奉; 神经功能; 血流动力学; 脑神经损伤标志物

[摘要] **目的** 探究阿加曲班联合依达拉奉对后循环急性脑梗死患者神经功能恢复及血清同型半胱氨酸(Hcy)、CXC 趋化因子配体 16(CXCL16)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1) 的影响。**方法** 选取本院 2017 年 1 月—2019 年 3 月收治的后循环急性脑梗死患者 123 例作为研究对象, 按照随机数字表法分为联合治疗组、阿加曲班组和依达拉奉组, 各 41 例。吸氧、预防感染、抗凝、稳定斑块等常规对症治疗基础上, 阿加曲班组给予阿加曲班治疗, 依达拉奉组给予依达拉奉治疗, 联合治疗组给予阿加曲班联合依达拉奉治疗。治疗 14 天后, 比较三组治疗效果、治疗前和治疗 14 天后后循环血流动力学指标[大脑后动脉、椎动脉、基底动脉收缩期峰血流速度(V_s)、阻力指数(RI)]、血清脑神经损伤标志物[神经元特异性烯醇化酶(NSE)、多胺氧化酶(PAO)、S-100 β 蛋白]、血清炎症因子(Hcy、CXCL16、TGF- β 1) 水平、神经功能(NIHSS 评分)、日常生活能力(ADL 评分)及不良反应。**结果** 联合治疗组总有效率高于阿加曲班组和依达拉奉组, 治疗 14 天后 NIHSS 评分、ADL 评分优于阿加曲班组和依达拉奉组($P < 0.05$), 三组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 14 天后三组大脑后动脉、椎动脉、基底动脉 V_s 升高, 且联合治疗组高于阿加曲班组和依达拉奉组, RI 降低, 且联合治疗组低于阿加曲班组、依达拉奉组。治疗 14 天后三组血清 NSE、PAO、S-100 β 水平降低, 联合治疗组降低幅度最高($P < 0.05$)。治疗 14 天后, 三组血清 Hcy、CXCL16、TGF- β 1 水平降低, 联合治疗组低于阿加曲班组、依达拉奉组($P < 0.05$)。**结论** 阿加曲班联合依达拉奉治疗后循环急性脑梗死临床疗效显著, 可有效改善脑血流状态, 抑制神经损伤, 同时缓解机体炎症状态, 提高患者神经功能及日常生活能力, 保证治疗安全性。

[中图分类号] R74

[文献标识码] A

Effect of argatroban combined with edaravone on neurological function recovery and serum Hcy, CXCL16 and TGF- β 1 in patients with posterior circulation acute cerebral infarction

ZHANG Xiongzi, DING Yanbo, JIA Yanyan

(First Department of Neurology, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473000, China)

[KEY WORDS] acute cerebral infarction in posterior circulation; argatroban; edaravone; nerve function; hemodynamics; markers of cerebral nerve injury

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of argatroban combined with edaravone on the recovery of neurological function and serum homocysteine (Hcy), CXC chemokine ligand 16 (CXCL16), and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in patients with posterior circulation acute cerebral infarction. **Methods** A total of 123 patients with acute cerebral infarction of the posterior circulation who were admitted to our hospital from January 2017 to March 2019 were selected as the research objects. According to the random number table, they were divided into combined treatment group, argatroban group, and edaravone group, with 41 cases in each group. On the basis of routine symptomatic treatment such as oxygen inhalation, infection prevention, anticoagulation, and plaque stabilization, the argatroban group was given argatroban, the edaravone group was given edaravone, and the combined treatment group was given argatroban and edaravone. After 14 days of treatment, comparing the therapeutic effect, hemodynamic index of the posterior circulation (post-cerebral

[收稿日期] 2020-06-03

[修回日期] 2020-08-27

[基金项目] 河南省科技发展计划项目(192102310349)

[作者简介] 张雄智, 硕士, 主治医师, 研究方向为神经内科, E-mail 为 370781269@qq.com。

artery, vertebral artery, basilar artery systolic peak blood flow velocity (Vs), resistance index (RI)), serum brain injury markers (neuron-specific enolase (NSE), polyamine oxidase (PAO), S-100 β protein), serum inflammatory factors (Hcy, CXCL16, TGF- β 1) levels, nerve function (NIHSS scores), daily living ability (ADL scores) before and after 14 days of treatment and adverse reactions of the three groups.

Results The total effective rate of the combined treatment group was higher than that of argatroban group and the edaravone group. After 14 days of treatment, the NIHSS scores and ADL scores were better in combined treatment group than those of the argatroban group and edaravone group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the three groups ($P > 0.05$).

After 14 days of treatment, the Vs of the posterior cerebral artery, vertebral artery, and basilar artery of the three groups increased, and it was higher in combined treatment group than that in argatroban group and edaravone group, and the RI decreased, and it was lower in combined treatment group than that in argatroban group and edaravone group. After 14 days of treatment, serum NSE, PAO, and S-100 β levels in the three groups decreased, and the combined treatment group decreased the most ($P < 0.05$). After 14 days of treatment, the levels of serum Hcy, CXCL16 and TGF- β 1 in three groups decreased, they were lower in combined treatment group than those in argatroban group and edaravone group ($P < 0.05$).

Conclusion Argatroban combined with edaravone is effective in the treatment of posterior circulation acute cerebral infarction, which can effectively improve the state of cerebral blood flow, suppress nerve damage, at the same time ease the body's inflammation, improve the patient's nerve function and daily life ability, and ensure the safety of treatment.

后循环急性脑梗死属急性脑梗死临床分型之一,所占比例约为 20%,其供血区域主要涉及呼吸、循环中枢,导致患者出现一定程度椎基底动脉综合征,具有病情重、致残、致死率高等特点^[1]。溶栓治疗虽可有效改善脑部循环,但其应用易受时间窗等诸多因素限制,大多患者仍以抗凝、改善微循环、营养脑神经等治疗为主^[2]。阿加曲班属新型抗凝药物,具有良好抗血小板聚集作用,对患者神经功能改善具有积极作用,且不增加出血风险^[3]。依达拉奉属临床治疗急性脑梗死常用脑神经保护剂,具有清除自由基、抑制脂质过氧化等作用,可抑制神经细胞氧化损伤,缓解神经功能障碍^[4]。为全面提高临床治疗效果,本研究将阿加曲班、依达拉奉联合应用于后循环急性脑梗死患者的临床治疗,并首次

尝试分析两者联合对多种血清炎性因子的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取本院 2017 年 1 月—2019 年 3 月收治的后循环急性脑梗死患者 123 例作为研究对象,按照随机数字表法分为联合治疗组、阿加曲班组和依达拉奉组,各 41 例。三组性别、年龄、病程、吸烟史、饮酒史、合并慢性疾病、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)等基础资料均衡可比($P > 0.05$, 表 1),且研究征得本院伦理委员会审核批准。

表 1. 三组一般资料比较

Table 1. Comparison of general information of three groups

资料	阿加曲班组($n=41$)	依达拉奉组($n=41$)	联合治疗组($n=41$)	t/χ^2 值	P 值
男/女/例	26/15	26/15	25/16	0.070	0.966
年龄/岁	48 ~ 69(58.37 \pm 5.12)	48 ~ 70(58.75 \pm 5.16)	46 ~ 68(57.91 \pm 5.03)	0.279	0.757
病程/h	6 ~ 30(17.72 \pm 5.24)	6 ~ 29(18.06 \pm 5.34)	6 ~ 28(17.33 \pm 5.31)	0.195	0.823
吸烟史/[例(%)]	18(43.90)	16(39.02)	16(39.02)	0.270	0.874
饮酒史/[例(%)]	13(31.71)	13(31.71)	12(29.27)	0.076	0.963
合并慢性疾病/[例(%)]					
高血压	28(68.29)	30(73.17)	29(70.73)	0.236	0.889
糖尿病	20(48.78)	23(56.10)	22(53.66)	0.457	0.796
冠心病	15(36.59)	13(31.71)	14(34.15)	0.217	0.897
APTT/s	25.67 \pm 3.24	25.78 \pm 3.29	25.42 \pm 3.30	0.130	0.878
INR	1.12 \pm 0.18	1.11 \pm 0.16	1.10 \pm 0.17	0.142	0.868

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 诊断标准 符合急性脑梗死诊断标准^[5];于活动中或安静状态下起病,存在动脉粥样硬化等脑梗死危险因素,语言功能障碍及面部、肢体麻木等症状发展迅速,查体存在神经系统定位体征,头颅 CT、MRI 等影像学检查可见低密度病灶。

1.2.2 纳入标准 符合上述诊断标准,且经头颅 CT、MRI 等影像学检查证实为后循环梗死病灶;均为首次发病;病程 ≤ 48 h;均无法行溶栓治疗;生命体征稳定;近 1 个月内未使用过抗凝药物;临床资料完整;可有效配合治疗及相关检查;患者家属均知情本研究并签署同意书。

1.2.3 排除标准 短暂性脑缺血发作;其他类型急性脑梗死;合并颅内出血、脑肿瘤等其他脑部疾病;存在出血倾向;合并严重肝肾疾病;近 6 个月内有脑出血或其他脏器出血史;对本研究所用药物存在使用禁忌证;恶性肿瘤;凝血功能障碍;严重感染性疾病;近期重大外伤、手术史。

1.3 治疗方法

入院后及时予以低氧流吸氧,保持水电解质酸碱平衡,预防感染,降颅压;予以常规抗血小板、调脂治疗,根据患者情况予以降压、降糖等干预。(1)阿加曲班组给予阿加曲班(天津药物研究院药业有限责任公司,国药准字 H20050918)治疗:第 1~2 天将 60 mg 阿加曲班加至 500 mL 注射用生理盐水中,24 h 持续静脉泵注,每天 1 次;第 3~7 天将 10 mg 阿加曲班加至 150 mL 注射用生理盐水中,静脉滴注 3 h,每天 2 次;第 8~14 天将 10 mg 阿加曲班加至 150 mL 注射用生理盐水中,静脉滴注 3 h,每天 1 次。(2)依达拉奉组给予依达拉奉(吉林省辉南长龙生化药业股份有限公司,国药准字 H20080591)治疗:将 30 mg 依达拉奉加至 100 mL 注射用生理盐水中静脉滴注,30 min 内滴完,每天 2 次。(3)联合治疗组给予阿加曲班联合依达拉奉治疗:阿加曲班用法及剂量同阿加曲班组,依达拉奉用法及剂量同依达拉奉组。三组均治疗 14 天,疗程结束后,若无禁忌,则予以长期抗血小板维持治疗。

1.4 疗效评估标准^[5]

根据治疗前、治疗 14 天后美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分变化情况实施疗效评估。基本痊愈:NIHSS 评分减少 90% 以上;显著进步:NIHSS 评分减少 46%~90%;进步:NIHSS 评分减少 18~45%;无效:NIHSS 评分减少不足 18%,或增加 18% 及以

下;恶化:NIHSS 评分增加 18% 以上。总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 观察指标

(1)疗效。(2)治疗前、治疗 14 天后后循环血流动力学指标水平:采用彩色多普勒超声诊断仪(日本东芝, Aplio300 型)行经颅超声检查,探头频率设定为 7.5 MHz,测定并记录大脑后动脉、椎动脉、基底动脉收缩期峰血流速度(Vs)、阻力指数(RI)。(3)治疗前、治疗 14 天后血清神经损伤标志物、炎症因子水平:采集早晨空腹静脉血约 10 mL,以 3 000 r/min 离心 12 min,分离上层血清,采用全自动生化分析仪(日本奥林巴斯, AU2700)以酶联免疫吸附法测定血清神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、S-100 β 蛋白、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、CXC 趋化因子配体 16(CXC chemokine ligand 16, CXCL16)、转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)水平,以化学发光法测定多胺氧化酶(polyamineoxidase, PAO)水平。(4)采用 NIHSS 评分评估治疗前、治疗 14 天后神经功能,共 11 个条目,总分 0~42 分,评分越高神经功能越差。(5)采用日常生活能力量表(activity of daily living scale, ADL)评分评估治疗前、治疗 14 天后日常生活能力,总分 100 分,评分越高日常生活能力越高。(6)治疗期间不良反应发生情况。

1.6 统计学处理

通过 SPSS22.0 软件进行数据处理,计数资料以例数和百分比表示,组间比较行 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较行 LSD-*t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果

三组总有效率差异有显著性($\chi^2=6.426$, $P=0.040$),联合治疗组总有效率高于阿加曲班组和依达拉奉组($P<0.05$),阿加曲班组总有效性与依达拉奉组比较,差异无统计学意义($P>0.05$, 表 2)。

2.2 后循环血流动力学变化

治疗前三组大脑后动脉、椎动脉、基底动脉的 Vs 和 RI 相比,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 14 天后三组大脑后动脉、椎动脉、基底动脉 Vs 升高,且联合治疗组高于阿加曲班组和依达拉奉组,

阿加曲班组高于依达拉奉组, RI 降低, 且联合治疗组低于阿加曲班组和依达拉奉组, 阿加曲班组低于依达拉奉组 ($P < 0.05$, 表 3)。

表 2. 三组治疗效果比较

Table 2. Comparison of treatment effects of three groups

单位: 例 (%)

分组	<i>n</i>	基本痊愈	显著进步	进步	无效	恶化	总有效率
阿加曲班组	41	9(21.95)	11(26.83)	10(24.39)	10(24.39)	1(2.44)	30(73.17)
依达拉奉组	41	10(24.39)	12(29.27)	8(19.51)	9(21.95)	2(4.88)	30(73.17)
联合治疗组	41	13(31.71)	8(19.51)	17(41.46)	3(7.32)	0(0.00)	38(92.68)

表 3. 三组后循环血流动力学比较

Table 3. Comparison of posterior circulation hemodynamics in three groups

时间点	分组	<i>n</i>	Vs/(cm/s)			RI		
			大脑后动脉	椎动脉	基底动脉	大脑后动脉	椎动脉	基底动脉
治疗前	阿加曲班组	41	44.51±4.08	40.11±3.85	29.01±3.44	0.72±0.13	0.69±0.09	0.71±0.10
	依达拉奉组	41	44.54±4.22	40.18±4.02	29.10±3.09	0.74±0.15	0.68±0.08	0.69±0.09
	联合治疗组	41	44.48±4.17	39.92±3.76	28.84±3.21	0.73±0.14	0.67±0.10	0.70±0.11
	<i>F</i>		0.002	0.049	0.068	0.209	0.502	0.407
	<i>P</i>		0.998	0.952	0.935	0.812	0.607	0.666
治疗 14 天后	阿加曲班组	41	54.53±4.29 ^a	48.26±4.37 ^a	40.07±4.10 ^a	0.58±0.07 ^a	0.52±0.06 ^a	0.55±0.05 ^a
	依达拉奉组	41	50.21±4.03 ^{ab}	44.90±3.39 ^{ab}	36.18±3.28 ^{ab}	0.65±0.08 ^{ab}	0.59±0.07 ^{ab}	0.60±0.07 ^{ab}
	联合治疗组	41	59.27±5.36 ^{abc}	53.10±6.01 ^{abc}	45.82±5.53 ^{abc}	0.50±0.06 ^{abc}	0.43±0.05 ^{abc}	0.47±0.04 ^{abc}
	<i>F</i>		39.856	31.331	49.752	46.503	71.936	58.767
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: a 为 $P < 0.05$, 与本组治疗前比较; b 为 $P < 0.05$, 与阿加曲班组治疗 14 天后比较; c 为 $P < 0.05$, 与依达拉奉组治疗 14 天后比较。

2.3 脑神经损伤标志物

治疗前, 三组血清 NSE、PAO、S-100β 蛋白水平相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 14 天后三

组血清 NSE、PAO、S-100β 蛋白水平降低, 且联合治疗组低于阿加曲班组和依达拉奉组, 依达拉奉组低于阿加曲班组 ($P < 0.05$, 表 4)。

表 4. 三组脑神经损伤标志物比较

Table 4. Comparison of brain nerve injury markers in three groups

时间点	分组	<i>n</i>	NSE/(μg/L)	PAO/(IU/L)	S-100β 蛋白/(μg/L)
治疗前	阿加曲班组	41	13.18±2.30	8.93±2.05	1.82±0.43
	依达拉奉组	41	13.27±2.09	9.10±2.44	1.86±0.40
	联合治疗组	41	13.42±2.17	9.05±2.26	1.90±0.51
	<i>F</i>		0.126	0.062	0.325
	<i>P</i>		0.882	0.940	0.723
治疗 14 天后	阿加曲班组	41	8.02±1.52 ^a	6.06±1.27 ^a	1.26±0.28 ^a
	依达拉奉组	41	6.46±1.19 ^{ab}	4.81±1.08 ^{ab}	0.84±0.22 ^{ab}
	联合治疗组	41	4.71±1.03 ^{abc}	3.48±1.01 ^{abc}	0.42±0.10 ^{abc}
	<i>F</i>		70.450	53.890	158.605
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注: a 为 $P < 0.05$, 与本组治疗前比较; b 为 $P < 0.05$, 与阿加曲班组治疗 14 天后比较; c 为 $P < 0.05$, 与依达拉奉组治疗 14 天后比较。

2.4 炎症因子

治疗前,三组血清 Hcy、CXCL16、TGF- β 1 水平相比,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 14 天后,三组血清 Hcy、CXCL16、TGF- β 1 水平降低,且联合

治疗组低于阿加曲班组和依达拉奉组($P<0.05$),依达拉奉组与阿加曲班组相比,差异无统计学意义($P>0.05$,表 5)。

表 5. 三组炎症因子比较

Table 5. Comparison of inflammatory factors in three groups

时间点	分组	<i>n</i>	Hcy/($\mu\text{mol/L}$)	CXCL16/($\mu\text{g/L}$)	TGF- β 1/($\mu\text{g/L}$)
治疗前	阿加曲班组	41	23.95 \pm 3.31	2.79 \pm 0.68	55.93 \pm 5.81
	依达拉奉组	41	24.08 \pm 2.95	2.87 \pm 0.73	56.42 \pm 6.58
	联合治疗组	41	24.41 \pm 3.26	2.84 \pm 0.71	56.29 \pm 6.24
	<i>F</i>		0.228	0.134	0.068
	<i>P</i>		0.796	0.875	0.934
治疗 14 天后	阿加曲班组	41	17.64 \pm 3.14 ^a	2.08 \pm 0.52 ^a	43.65 \pm 4.51 ^a
	依达拉奉组	41	17.21 \pm 3.06 ^a	2.04 \pm 0.50 ^a	43.20 \pm 4.23 ^a
	联合治疗组	41	13.18 \pm 2.73 ^{abc}	1.57 \pm 0.44 ^{abc}	38.12 \pm 3.17 ^{abc}
	<i>F</i>		27.909	13.856	24.027
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:a 为 $P<0.05$,与本组治疗前比较;b 为 $P<0.05$,与阿加曲班组治疗 14 天后比较;c 为 $P<0.05$,与依达拉奉组治疗 14 天后比较。

2.5 神经功能和日常生活能力

三组治疗前 NIHSS 评分、ADL 评分相比,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 14 天后,三组 NIHSS 评分降低,且联合治疗组低于阿加曲班组和依达拉

奉组,ADL 评分升高,且联合治疗组高于阿加曲班组和依达拉奉组($P<0.05$),阿加曲班组与依达拉奉组 NIHSS 评分和 ADL 评分相比,差异无统计学意义($P>0.05$,表 6)。

表 6. 三组神经功能和日常生活能力比较

Table 6. Comparison of nerve function and ability of daily living in three groups

单位:分

分组	<i>n</i>	NIHSS 评分		ADL 评分	
		治疗前	治疗 14 天后	治疗前	治疗 14 天后
阿加曲班组	41	13.08 \pm 2.25	6.20 \pm 1.59 ^a	39.02 \pm 6.10	54.41 \pm 5.33 ^a
依达拉奉组	41	13.01 \pm 2.07	6.07 \pm 1.43 ^a	38.86 \pm 5.81	55.07 \pm 5.52 ^a
联合治疗组	41	13.12 \pm 2.14	4.63 \pm 1.22 ^{abc}	38.71 \pm 5.44	62.23 \pm 6.29 ^{abc}
<i>F</i>		0.027	15.407	0.029	24.129
<i>P</i>		0.973	<0.001	0.971	<0.001

注:a 为 $P<0.05$,与本组治疗前比较;b 为 $P<0.05$,与阿加曲班组治疗 14 天后比较;c 为 $P<0.05$,与依达拉奉组治疗 14 天后比较。

2.6 不良反应发生情况

三组不良反应发生率相比,差异无统计学意义($\chi^2=0.719$, $P=0.698$,表 7)。

表 7. 三组不良反应发生情况比较

Table 7. Comparison of adverse reactions among the three groups

单位:例(%)

分组	<i>n</i>	牙龈出血	结膜出血	鼻出血	总发生率
阿加曲班组	41	2(4.88)	0(0.00)	1(2.44)	3(7.32)
依达拉奉组	41	1(2.44)	1(2.44)	0(0.00)	2(4.88)
联合治疗组	41	2(4.88)	1(2.44)	1(2.44)	4(9.76)

3 讨论

后循环包括大脑后动脉、椎动脉、基底动脉及其分支,此类血管支配的脑组织发生的梗死称为后

循环脑梗死^[6]。既往研究表明,后循环急性脑梗死临床症状存在多样性,预后不良率较高^[7],患者机体多处于血小板激活状态,可刺激炎症因子释放,引起后循环血管收缩痉挛,升高局部阻力,进而加重血流动力学异常及脑神经损伤,威胁患者生命安全^[8]。

后循环急性脑梗死治疗原则与其他类型脑梗死基本一致,多以抗凝、改善脑局部血流状态、脑保护为主^[9],因此,本研究采用阿加曲班、依达拉奉联合方式实施治疗。其中阿加曲班是由 L-精氨酸合成的哌啶羧酸衍生物,属小分子药物,可通过纤维蛋白屏障,和循环中游离的凝血酶结合,在凝血酶催化部位产生可逆性作用,直接产生抗凝效果,具有选择性高、治疗时间窗长、出血倾向小的特点^[10]。阿加曲班属单靶点、短半衰期药物,其抗凝作用无需通过抗凝血酶等辅助因子产生,在微循环紊乱状态下可更好发挥抗血栓形成作用^[11]。依达拉奉是临床治疗脑梗死神经病变常用药物,属脑保护剂,清除自由基是其主要药理作用^[12]。相关临床研究显示,采用依达拉奉治疗急性脑梗死可有效抑制梗死病灶周围脑血流量减少,提升脑中 N-乙酰门冬氨酸(N-aspart-acetyl, NAA)含量,进而有效阻止迟发性神经元死亡,缓解神经缺损症状^[13]。曹谔涵等^[14]临床研究发现,在阿司匹林、依达拉奉治疗基础上加用阿加曲班可明显改善后循环急性脑梗死患者神经功能及远期预后,安全性良好,且于发病 48 h 内应用均有明显治疗效果。本研究结果中,阿加曲班、依达拉奉联合治疗方案临床疗效显著,可有效提升后循环急性脑梗死患者神经功能及日常生活能力,且不增加不良反应风险,与上述结论相符,充分证明了两药联合治疗后循环急性脑梗死患者的良好临床效果及安全性。因此认为,阿加曲班、依达拉奉两药作用机制不同,联用具有疗效相加作用,进而快速控制患者神经缺失症状发展,促进神经功能恢复;此外,阿加曲班在治疗剂量下不引起血小板下降,与凝血酶的结合作用是可逆、短暂的,起效迅速,且代谢较快,无体内蓄积效应,抗凝治疗容易控制,不易增加出血等不良反应风险^[15]。

在此基础上,本研究深入分析阿加曲班、依达拉奉联合治疗方案在后循环血流动力学、脑神经损伤等方面的作用。脑血流动力学异常是急性脑梗死典型性特征之一,经颅多普勒超声检查结果显示,后循环急性脑梗死患者大脑后动脉、椎动脉、基底动脉 V_s、RI 均存在一定程度异常现象,这是引起

病灶局部缺血缺氧的直接原因^[16]。脑梗死可造成脑细胞继发性损伤,血脑屏障通透性升高,进而使大量酶类物质、特异性蛋白释放入血液或脑脊液,NSE、PAO、S-100 β 蛋白均是反映脑神经损伤的生化标志物,其水平可用于评估患者神经损伤程度及预后康复情况,其中 NSE 属脑细胞内烯醇化酶二聚体同工酶,具有调节脑细胞增殖、凋亡作用^[17],PAO 属脑细胞内多巴胺代谢的限速酶,可有效调节多巴胺含量,而 S-100 β 蛋白主要参与神经元分化及轴索生长^[18]。

本研究结果显示,阿加曲班在改善后循环血流动力学状态方面具有明显优势,而依达拉奉可显著下调血清 NSE、PAO、S-100 β 蛋白等脑神经损伤标志物水平,两者联合应用后,可有效提升整体治疗效果。其原因在于,阿加曲班可与凝血酶活性位点高选择性、可逆性结合,抑制血凝块中凝血酶活性,阻断其催化的凝血过程,减弱血凝块作用,增强颅内动脉管腔顺畅性,进而有效改善脑血管血流状态,缓解局部缺血现象,但不直接参与脑细胞的保护,在神经功能缺损改善方面作用不明显。依达拉奉是相对分子质量较小的强效自由基清除剂、抗氧化剂,具有清除高度细胞毒性自由基、抑制脂质过氧化反应等多方面作用,可有效抑制脑内花生四烯酸及其代谢中间体所引起的脑水肿及脑细胞损伤,阻止迟发性神经元死亡,对脑细胞功能具有良好保护及改善作用,进而减轻神经功能障碍,且具有一定的改善缺血区血液循环功能^[19]。两者联合应用可充分发挥各自优势,弥补治疗中的不足,同时产生协同增效作用,进而提高整体治疗效果。

此外,以慢性炎症为主要特征的脑动脉粥样硬化是急性脑梗死基本发病因素,炎症反应在发病后神经元损伤中也具有重要作用,且梗死部位脑组织存在炎症病理性改变^[20],因此,血清炎症因子水平也是评估患者预后的重要指标。Hcy 属蛋氨酸代谢中间产物,可增强凝血活性^[21],CXCL16 是具有促进炎症作用的趋化因子,与急性脑梗死患者机体炎症反应呈正相关,而 TGF- β 1 属无活性前体蛋白,可在血脑屏障受到破坏后经血液大量转移至炎症部位^[22]。高聚等^[23]既往研究发现,在常规基础治疗的同时配合阿加曲班可明显改善短暂性脑缺血发作患者脑血流动力学状况,同时降低 TGF- β 1 表达。本研究结果中,阿加曲班、依达拉奉联合治疗可有效缓解后循环急性脑梗死患者机体炎症反应。由此分析,联合治疗方案可通过抑制机体炎症反应组织脑细胞、血管内皮细胞继发性损伤,进而对脑细

胞及脑血管发挥良好保护作用,为神经功能恢复提供有利条件,继而促进整体病情改善。

综上所述,阿加曲班联合依达拉奉具有抑制炎症反应、改善局部血流状态、减少神经元损伤等多重作用,整体治疗效果显著,可有效促进后循环急性脑梗死患者神经功能及日常生活能力提升,且安全性良好。

[参考文献]

- [1] 吴文琴,皮海菊,秦雪琴,等. 动脉溶栓术治疗后循环急性脑梗死的短期疗效及对预后的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(13): 1913-1915.
- [2] WEBER J, EBINGER M, AUDEBERT H J. Prehospital stroke care: telemedicine, thrombolysis and neuroprotection [J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(7): 753-761.
- [3] 李丹丹,李鑫华,赵红念. 阿加曲班联合阿司匹林治疗后循环进展性脑梗死急性期疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(6): 1338-1341.
- [4] 张淑芬. 尤瑞克林联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床疗效分析[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(21): 149-150.
- [5] 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 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [6] HAN J, JI Y, MA G, et al. Recurrent cerebral infarction in anterior and posterior circulation territories associated with persistent primitive hypoglossal artery and carotid artery dissection: a case report[J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128(10): 1003-1005.
- [7] 顾玉梅,杨旭. 血栓通注射液对后循环脑梗死病人血小板参数、神经功能相关因子及神经功能评分的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(19): 2460-2462.
- [8] 李丽灵,马青峰. 急性脑梗死患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的影响因素分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2019, 16(12): 628-632.
- [9] DONG X L, XU S J, ZHANG L, et al. Serum resistin levels May contribute to an increased risk of acute cerebral infarction[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3): 1919-1926.
- [10] 徐向东,黄贞,邢秋芳,等. 阿加曲班治疗急性脑梗死患者的疗效及对血清和肽素 N 末端脑钠肽前体的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(7): 113-115.
- [11] 王宇,赵珊珊,郑玉敏,等. 红花黄色素联合阿加曲班治疗急性脑梗死的疗效及对血清 IL-8, ET-1, NO 水平和血液流变学的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(1): 86-89.
- [12] LI X, LU F, LI W, et al. Edaravone injection reverses learning and memory deficits in a rat model of vascular dementia [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2017, 49(1): 83-89.
- [13] 胡华,杨元元,刘晶,等. 丹红注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效和安全性系统评价[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10): 4683-4689.
- [14] 曹謨涵,郭岩,于若梅,等. 阿加曲班联合阿司匹林治疗急性后循环脑梗死疗效观察[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(9): 542-546.
- [15] KURABE S, OKAMOTO K, SUZUKI K, et al. The posterior limb of the internal capsule as the subcortical transitional Zone of the anterior and posterior circulations: insights from human 7T MRI[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 41(5/6): 256-264.
- [16] 秋军峰,郭峰. 熄风化痰通络汤配合通督调神针刺法对后循环脑梗死患者脑血流、神经损伤标记物、心率变异性及近期预后的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(14): 1514-1518, 1577.
- [17] 李军,刘存勇. 天丹通络胶囊联合华佗再造丸对急性脑梗死患者 NSE、AIP 及 NIHSS 的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(1): 61-63.
- [18] 刘雅芳,石云琼,戴军,等. 丹红注射液辅助治疗对急性脑梗死患者神经损伤、血小板活化标志物的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(10): 1049-1052.
- [19] WANG P, CAO J, LIU N, et al. Protective effects of edaravone in adult rats with surgery and lipopolysaccharide administration-induced cognitive function impairment[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153708.
- [20] NAI Y, LIU H, BI X Z, et al. Protective effect of astaxanthin on acute cerebral infarction in rats[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2018, 37(9): 929-936.
- [21] 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.
- [22] 杜波,程言博,李海亮,等. 阿加曲班对急性脑梗死患者脑血流及 CXCL16、hsCRP 水平的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2018, 27(3): 318-322.
- [23] 高聚,姜华,肖展翅. 阿加曲班对短暂性脑缺血发作病人脑血流动力学指标和血清转化生长因子- β 1 表达水平的影响[J]. 安徽医药, 2017, 21(4): 714-717.

(此文编辑 许雪梅)