

阿加曲班联合阿替普酶治疗缺血性脑卒中的疗效及其对 Lp - PLA₂、FIB 和神经相关因子水平的影响

吴 娟 刘爱东 蒋娟莉 陈 力 陈 灿

摘 要 **目的** 探讨阿加曲班联合阿替普酶治疗缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 的疗效及其对脂蛋白磷脂酶 A₂ (lipoprotein associated phospholipase A₂, Lp - PLA₂)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、S100 钙结合蛋白 A8/A9 (S100A8/A9) 和神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 水平的影响。**方法** 选取 2012 年 9 月 ~ 2015 年 12 月期间于成都医学院附属第一医院神经内科诊治的 78 例 IS 患者为研究对象, 依据治疗方法的不同将患者分为单独组 (阿替普酶组) 和联合组 (阿加曲班 + 阿替普酶组), 每组各 39 例。分别利用脑卒中量表评分、Barthel 指数和长谷川简易智能量表 (Hasegawa dementia scale, HDS) 评估两组患者的治疗效果, 比较两组患者 S100A8/A9、NPY、Lp - PLA₂ 和 FIB 的变化水平。**结果** 治疗后, 两组患者的 NIHSS 评分均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 而 Barthel 指数和 HDS 量表得分值则均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$); 并且, 联合组患者的 NIHSS 得分、Barthel 指数和 HDS 量表评分的变化幅度均显著优于单独组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 S100A8/A9、NPY、Lp - PLA₂ 和 FIB 含量均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 而且, 联合组患者 NPY 和 FIB 水平的下降幅度明显高于单独组 ($P < 0.05$), 但其余指标与单独组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 阿加曲班联合阿替普酶对 IS 患者具有显著临床疗效, 可改善其自理生活能力和认知功能, 促进 NPY 和 FIB 水平的恢复。

关键词 阿加曲班 阿替普酶 缺血性脑卒中 脂蛋白磷脂酶 A₂ 纤维蛋白原

中图分类号 R743.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.01.019

Clinical Effects of the Combination of Argatroban and Alteplase in the Treatment of Ischemic Stroke and Their Influence on the Levels of Lp - PLA₂, FIB and Nerve Related Factors. Wu Juan, Liu Aidong, Jiang Juanli, et al. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Sichuan 610500, China

Abstract Objective To explore the clinical effects of the combination of argatroban and alteplase in the treatment of ischemic stroke (IS) and their influence on the levels of lipoprotein associated phospholipase A₂ (Lp - PLA₂), fibrinogen (FIB), S100 calcium binding protein A8/A9 (S100A8/A9) and neuropeptide Y (NPY). **Methods** The 78 cases of IS in the Department of Neurology of the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College were selected as the research objective from September 2012 to December 2015, and they were randomly divided into single group (alteplase group) and combined group (argatroban plus alteplase group) according to different treatments, with 39 cases in each group. The clinical effects of two groups were evaluated by stroke scale score, Barthel index and hasegawa mini mental (HDS) scale and the levels of S100A8/A9, NPY, Lp - PLA₂ and FIB were compared between two groups. **Results** After treatment, the NIHSS of two groups were significantly decreased as compared with those before treatment ($P < 0.05$), while Barthel index and HDS were significantly increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$). Moreover, the changes of NIHSS, Barthel index and HDS in the combined group were significantly superior to those in the single group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of S100A8/A9, NPY, Lp - PLA₂ and FIB of two groups were significantly reduced as compared with those before treatment ($P < 0.05$). Moreover, the changes of NPY and FIB in the combined group were significantly higher than those of single group ($P < 0.05$). However, the other indicators showed no significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of argatroban and alteplase in the treatment of patients with IS had significant clinical effects, and they can improve the self - care ability and cognitive function of patients, and promote the recovery of NPY and FIB.

Key words Argatroban; Alteplase; Ischemic stroke; Lipoprotein associated phospholipase A₂; Fibrinogen

基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研项目(150048)

作者单位:610500 成都医学院第一附属医院药剂科(吴娟、陈力、陈灿),神经内科(刘爱东、蒋娟莉)

通讯作者:刘爱东,副主任医师,电子信箱:aidongliued@sina.com

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是临床上常见的脑血管疾病,约占所有类型脑卒中的70%~80%,具有高发生率、高致残率和致死率的特点,严重危害人类生命健康^[1]。研究表明,IS多因脑血管栓塞所致,可引发颅内血流受阻,出现缺血、缺氧性病理改变,进而导致患者认知等多种神经功能缺损^[2]。当前,针对IS的治疗策略主要包括溶栓、抗凝和降低血液黏度等。阿加曲班是一种直接凝血酶抑制剂,可迅速与凝血块结合并溶解凝血酶,常用于急性IS的抗凝治疗^[3]。而阿替普酶是一种可与纤维蛋白结合,选择性激活循环中纤溶酶的溶栓药物,对血管的再通率可达46%^[4]。本研究拟以笔者医院诊治的78例IS患者为受试对象,探讨阿加曲班联合阿替普酶对缺血性脑卒中的疗效及其对脂蛋白磷脂酶A₂(lipoprotein associated phospholipase A₂, Lp-PLA₂)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、S100钙结合蛋白A8/A9(S100A8/A9)和神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)水平的影响。现总结报道如下。

资料与方法

1. 临床资料:选取2012年9月~2015年12月间

于成都医学院附属医院神经内科诊治的78例IS患者为研究对象,其中,男性42例,女性36例;患者年龄60~79岁,平均年龄 62.36 ± 7.10 岁。所有病例均严格根据1995年全国第4届脑血管疾病会议修订的IS诊断标准^[5],并经CT或MRI影像学检查后确诊。入选标准:①首次发病,发病后24h内入院接受治疗;②无溶栓治疗史,未罹患冠心病、先天性心脏病或心律失常等心脑血管疾病;③未患有恶性肿瘤、严重感染、甲状腺功能低下或亢进、周围血管疾病、精神异常等其他疾病;④心、肺、肝、肾功能无明显异常,且血液、尿液、粪便等常规生化检查未发现显著异常;⑤无脑部外科创伤史,未有激素类药物使用史,无阿加曲班、阿替普酶使用禁忌证者。本研究经成都医学院附属医院伦理委员会审核批准,且所有IS患者及其家属均签署知情同意书,依从性良好。依据治疗方法的不同将患者分为单独组(阿替普酶组)和联合组(阿加曲班+阿替普酶组),每组各39例。两组患者均有完整的病史资料,在性别、年龄、脑梗死类型、文化程度等方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),资料均衡可比(表1)。

表1 两组患者一般临床资料比较

组别	n	年龄(岁)	男性比例 [n(%)]	受教育程度(n)			脑梗死类型(n)	
				小学及以下	初中、高中	大专及以上	前循环梗死	后循环梗死
单独组	39	61.88 ± 7.46	22(56.41)	12	20	7	27	12
联合组	39	62.94 ± 6.87	20(51.28)	13	21	5	25	14
t/χ^2		0.653	0.206		0.398		0.231	
P		0.216	0.650		0.820		0.631	

2. 治疗方案:两组IS患者的详细治疗方案均严格按照《脑卒中综合规范临床内科诊治方案》执行^[6],其中单独组患者予以0.9mg/kg阿替普酶(由德国勃林格殷格翰药业有限公司生产,国药准字:S20110052,IS症状发作4.5h内给药);而联合组患者则在此基础上加用阿加曲班(由天津药物研究院药业责任有限公司提供,国药准字H20050918),以生理盐水稀释并每4h持续泵入10mg,之后改为每12h1次,疗程持续5天。

3. 脑卒中量表评分和Barthel指数测定:分别于治疗前后两个时间点,采用美国国立卫生研究院脑中量表(NIH stroke scale, NIHSS)对两组患者的意识水平、凝视、视野、面瘫、上下肢运动、肢体共济失调、感觉、语言、构音障碍和忽视方面的状况进行评分,得分越高表示神经受损越严重。利用日常生活自理能

力量表(activity of daily living scale, ADL)评估两组患者Barthel指数,评估项目包括:二便、进食、修饰、转移、活动、穿衣、上下楼梯,分为:①>60分,可独立完成部分日常活动,但需要部分帮助;②41~60分,需要极大的帮助才能完成日常生活活动;③<40分,大部分日常生活活动都无法完成或需他人照顾。

4. 长谷川智能量表评分:分别于治疗前后两个时间点,运用长谷川简易智能量表(Hasegawa dementia scale, HDS)量表评估两组患者认知功能的变化。其中,量表包括2个定向力问题,4个记忆力问题,2个常识问题,1个计算题,2个物体铭记命名回忆题,共11个问题:①总分≥30分,认知功能正常;②≥20分且<30分,轻度认知功能障碍;③≥10分且<20分,中度认知功能障碍;④<10分,重度认知功能障碍。

5. S100A8/A9、NPY、Lp - PLA₂ 和 FIB 水平检测:治疗前后两个时间点分别采集两组患者清晨空腹静脉血,利用酶联免疫吸附实验检测患者血清中 S100A8、S100A9、NPY、Lp - PLA₂ 和 FIB 的含量。其中,S100A8 和 S100A9 检测试剂盒购于上海博湖生物科技有限公司,NPY 和 Lp - PLA₂ 分别购于上海信然实业有限公司和上海裕平生物科技有限公司。FIB 水平则利用 ACL - TOPC 全自动血凝分析仪(由西班牙沃芬公司生产)测定。所有检验操作由专业技术人员严格参照说明书要求执行。

6. 统计学方法:研究数据采用 EpiData3.0 双轨核查录入,数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量数据采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较运用独立样本的 Student - *t* 检验比较,同组的治疗前后比较采用配对 *t* 检验;计数资料利用构成比或率(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者治疗前后 NIHSS 评分比较:如图 1 所示,治疗后,两组患者的 NIHSS 评分均较治疗前明显降低($t_{\text{单独}} = 4.842, P = 0.000; t_{\text{联合}} = 6.854, P = 0.000$),且联合组患者的 NIHSS 得分明显低于单独组,差异有统计学意义($t = 2.416, P = 0.028$)。

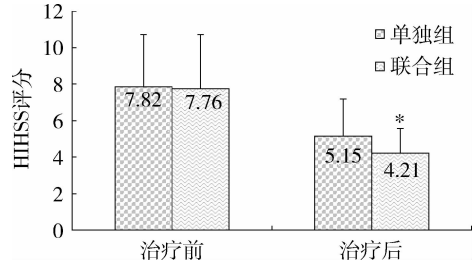


图 1 两组患者治疗前后 NIHSS 评分比较
与单独组比较,* $P < 0.05$

2. 两组患者治疗前后 Barthel 指数比较:如图 2

所示,治疗后,两组患者 Barthel 指数均较治疗前明显升高($t_{\text{单独}} = 18.563, P = 0.000; t_{\text{联合}} = 16.758, P = 0.000$),而且,联合组患者 Barthel 指数显著高于单独组,差异有统计学意义($t = 5.318, P = 0.000$)。

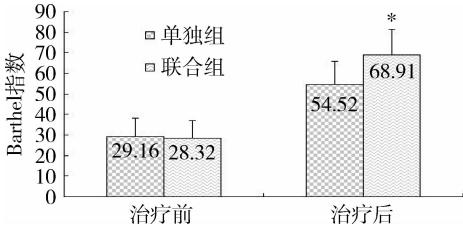


图 2 两组患者治疗前后 Barthel 指数比较
与单独组比较,* $P < 0.05$

3. 两组患者治疗前后 HDS 评分比较:如图 3 所示,治疗后,两组患者 HDS 评分均较治疗前显著升高($t_{\text{单独}} = 5.984, P = 0.000; t_{\text{联合}} = 19.480, P = 0.000$);并且,联合组患者治疗后 HDS 评分值明显高于单独组,差异有统计学意义($t = 12.356, P = 0.000$)。

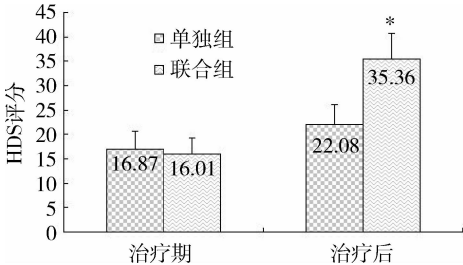


图 3 两组患者治疗前后 HDS 评分比较
与单独组比较,* $P < 0.05$

4. 两组患者治疗前后 S100A8/A9、NPY、Lp - PLA₂ 和 FIB 水平比较:如表 2 所示,治疗后,两组患者 S100A8/A9、NPY、Lp - PLA₂ 和 FIB 含量均较治疗前显著降低;而且,联合组患者 NPY 和 FIB 水平的下降幅度明显高于单独组($P < 0.05$),但其余指标与单独组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后 S100A8/A9、NPY、Lp - PLA ₂ 和 FIB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)										
组别	Lp - PLA ₂ ($\mu\text{g/L}$)		S100A8(ng/ml)		S100A9(pg/ml)		NPY($\mu\text{g/L}$)		FIB(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单独组	131.58 ± 20.48	105.48 ± 16.10 *	0.59 ± 0.11	0.25 ± 0.07 *	211.63 ± 43.14	175.86 ± 35.41 *	184.18 ± 53.22	152.63 ± 30.13 *	4.19 ± 0.41	3.89 ± 0.35 *
联合组	133.23 ± 21.25	102.82 ± 18.48 *	0.61 ± 0.14	0.27 ± 0.09 *	215.27 ± 42.60	163.51 ± 33.35 *	188.06 ± 51.34	114.74 ± 28.65*#	4.10 ± 0.48	2.76 ± 0.36*#
<i>t</i>	0.349	0.678	0.702	1.095	0.375	1.586	0.328	5.691	0.890	14.055
<i>P</i>	0.728	0.500	0.485	0.277	0.709	0.117	0.744	0.000	0.376	0.000

与治疗前比较,* $P < 0.05$;与单独组比较,# $P < 0.05$

讨 论

IS 的病死率高居我国城市死因顺位的第 3 位,已

成为危害国民健康的重大疾病之一^[7]。IS 临床治疗主要从抗凝、溶栓、扩充血流量和神经保护等方面展

开,其中溶栓药物是 IS 急性期最有效的治疗措施之一^[8]。阿替普酶是第 2 代溶栓药物,也是首个获得公认用于 IS 急性期治疗的溶栓药物^[9]。本研究也显示,阿替普酶溶栓治疗可显著改善患者的临床症状,促进神经认知和自理能力的康复。但阿替普酶溶栓的“时间窗”问题是一直是影响其临床疗效的关键因素,当前临床溶栓推荐的“时间窗”仅为 3.0h^[10],国外最新的临床研究结果发现发病后 4.5h 内的静脉溶栓治疗依旧有效^[11]。除了溶栓治疗之外,积极采取抗凝治疗也是急性期 IS 的主要治疗策略,其目的均是溶解血栓和预防血栓的再发生。阿加曲班是一种经典的凝血酶抑制剂,可通过抑制凝血酶的催化反应,发挥抑制血小板聚集的作用^[12]。本研究结果显示,阿替普酶与阿加曲班两种药物的联合应用同样可以取得良好的临床效果,可改善患者的自理生活能力和认知功能。

S100A8 和 S100A9 是细胞内钙离子结合的蛋白,主要参与脑血管细胞骨架的建立、钙离子的稳态和血管酶类活性物质的调控、缺血性损伤的修复等多种神经生理功能,而 Lp-PLA₂ 则是一个经典的炎性标志物,也是 IS 的一个独立危险因素^[13]。本研究结果发现,两组患者 S100A8/A9 和 Lp-PLA₂ 在治疗后均明显降低,但两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),提示 S100A8/A9 和 Lp-PLA₂ 虽然可能对指示 IS 的治疗效果有一定作用,但在反映 IS 疗效和预后方面仍欠缺高效的特异性。NPY 是人体内产生的一类神经低分子多肽,具有调节脑血管的收缩及血管活性物质含量的作用,FIB 则主要是在凝血过程中于凝血酶的作用下生成纤维蛋白单体^[14,15]。本研究结果显示,不论是阿加曲班还是阿替普酶,都可通过溶栓或抗凝作用调节 NPY 和 FIB 的含量,而且联合组患者的 FIB 的改善幅度明显优于单独组,提示 NPY 和 FIB 可能对指示 IS 的疗效和预后有积极指导作用。

综上所述,阿加曲班联合阿替普酶可显著提高 IS 的临床疗效,改善患者自理生活能力和认知功能,促进 NPY 和 FIB 水平的恢复。但由于研究纳入的样本数量有限,收集病例周期偏长,导致研究结论可能存在一定的局限性,因此,该结果仍有待于今后开展多中心临床试验加以验证。

参考文献

1 Vaartjes I, O'Flaherty M, Capewell S, *et al.* Remarkable decline in

- ischemic stroke mortality is not matched by changes in incidence [J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 591-597
- 2 Woodruff TM, Thundiyil J, Tang SC, *et al.* Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke [J]. *Mol Neurodegener*, 2011, 6(3):1-19
- 3 Barreto AD, Alexandrov AV, Lyden P, *et al.* The Argatroban and tPA Stroke Study: final results of a pilot safety study [J]. *Stroke*, 2012, 43(3):770-775
- 4 Mazya M, Egido JA, Ford GA, *et al.* Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score [J]. *Stroke*, 2012, 43(6):1524-1531
- 5 王兵,姜玉章,沈冲,等. 血脂与缺血性脑卒中危险因素的相关分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(1): 92
- 6 王伊龙,赵凡. 脑卒中诊疗技术规范研究——首都十大疾病科技攻关工作重大项目[J]. *科技成果管理与研究*, 2013, 11: 83-84
- 7 Polívka J, Rohan V, Ševčík P, *et al.* Personalized approach to primary and secondary prevention of ischemic stroke [J]. *EPMA J*, 2014, 5(1):9
- 8 Meng L, Saver J L, Keun - Sik H, *et al.* Risk - benefit profile of long - term dual - versus single - antiplatelet therapy among patients with ischemic stroke: a systematic review and meta - analysis [J]. *Ann Inter Med*, 2013, 159(7):463-470
- 9 A Shaun R, Greene CL, Snider CC, *et al.* Thromboelastographic changes in patients experiencing an acute ischemic stroke and receiving alteplase. [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(6):1307-1311
- 10 SECG. Intravenous alteplase in ischemic stroke patients not fully adhering to the current drug license in Central and Eastern Europe [J]. *Int J Stroke*, 2012, 7(8):615-622
- 11 Yoshimasa S, Naohisa H, Miwako T, *et al.* Effects of meteorological conditions on the risk of ischemic stroke events in patients treated with alteplase - HEWS - tPA [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(7):1500-1505
- 12 Bath PMW. The argatroban and tissue - type plasminogen activator stroke study: final results of a pilot safety study [J]. *Stroke*, 2012, 43(3):623-624
- 13 Averill MM, Kerkhoff C, Bornfeldt KE. S100A8 and S100A9 in cardiovascular biology and disease [J]. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(2):223-229
- 14 Coiro V, Volpi R, Cataldo S, *et al.* Glucocorticoids located in the brain mediate NPY release induced by hypoglycemia in normal men [J]. *Regulat Pept*, 2011, 172(1-3):41-43
- 15 Ryu J K, McLarnon J G. A leaky blood - brain barrier, fibrinogen infiltration and microglial reactivity in inflamed Alzheimer's disease brain [J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(9A):2911-2925

(收稿日期:2016-05-05)

(修回日期:2016-06-16)