

神经介入联合阿加曲班对急性缺血性脑卒中患者血清 FIB, D-D 表达水平的影响

宗彦武 蔡柳燕 张岩

【摘要】 目的 探讨神经介入联合阿加曲班对急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)患者血清 D-二聚体(D-Dimer, D-D)、纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)表达水平的影响。**方法** 将 2019 年 7 月 - 2021 年 7 月本院收治的 96 例 AIS 患者按随机数字表法划分成 A 组($n=48$)、B 组($n=48$)；A 组实施神经介入治疗, B 组在 A 组基础上加用阿加曲班治疗；于治疗前、治疗 2 周后采用美国国立卫生研究院卒中量表(National institute of health stroke scale, NIHSS)对 2 组神经功能进行评定, 计算梗死体积, 检测 2 组凝血功能指标[D-D, FIB、凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)]及血清神经元特异性烯醇化酶(Neuron specific enolase, NSE)、可溶性细胞间粘附分子 1(Soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)水平, 并于治疗 3 个月后采用改良 Rankin 量表(Modified rankin scale, MRS)对预后进行评价。**结果** 治疗 2 周后 2 组 NIHSS 评分、D-D, FIB 和同组治疗前比较均明显降低(P 均 <0.05), 且治疗 2 周后 B 组均明显较 A 组低(P 均 <0.05)；治疗 2 周后 2 组梗死体积和同组治疗前比较均明显缩小(P 均 <0.05), 且治疗 2 周后 B 组明显较 A 组小($P<0.05$)；治疗 2 周后 2 组 PT 和同组治疗前比较均明显延长(P 均 <0.05), 且治疗 2 周后 B 组明显较 A 组长($P<0.05$)；治疗 2 周后 2 组血清 NSE, sICAM-1 水平和同组治疗前比较均明显降低(P 均 <0.05), 且治疗 2 周后 B 组较 A 组低(P 均 <0.05)；治疗 3 个月后 B 组预后明显较 A 组优($P<0.05$)。**结论** 对 AIS 患者实施神经介入联合阿加曲班治疗可有效改善凝血功能, 明显降低血清 NSE, sICAM-1 水平, 显著减轻神经功能损伤, 从而使患者获得良好预后。

【关键词】 神经介入 阿加曲班 急性缺血性脑卒中 凝血功能

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2022)04-0365-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.04.012

急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)在脑血管病中较为常见, 是指脑动脉粥样硬化或堵塞致颅内血流受限, 进而出现缺血性病变。该病发生时主要表现为肢体无力、感觉异常等神经损伤症状, 患者如未获及时救治, 可遗留偏瘫等后遗症, 甚至病死。AIS 治疗关键是早期开通堵塞血管, 恢复缺血病灶血运。既往促血管再通的主要方法为溶栓治疗, 但有严格的适应症及时间限制, 且血管再通率仅在 60% 左右, 无法使多数患者受益^[1]。近年来, 以机械取栓为代表的神经介入技术被应用于 AIS 血管再通治疗中。有研究表明, 机械取栓对于提高 AIS 血管开通率极为有利^[2]。但 AIS 患者血管再通后血液高凝状况并未解除, 仍存在血栓形成的风险, 故临床建议在神经介入术后实施有效的抗

凝治疗^[3]。阿加曲班作为直接凝血酶抑制剂(Direct thrombin inhibitor, DTI), 可通过影响凝血酶活性而产生较强的抗凝效应, 且具有起效迅速、安全性好等特点^[4]。本研究选取 96 例 AIS 患者, 1 组给予神经介入治疗, 另 1 组实施神经介入联合阿加曲班, 探讨其应用效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入对象为本院 2019 年 7 月 - 2021 年 7 月救治的 96 例 AIS 患者, 纳入标准: (1) 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》有关 AIS 的诊断标准^[5]; (2) 年龄 40~75 岁; (3) 既往无脑卒中史, 发病不超过 6 h; (4) 入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIH stroke scale, NIHSS)评分为 4~22 分; (5) 近 3 个月内无头颅外伤、手术史; (6) 患者或其家属知情同意。排除标准: (1) 脑出血者; (2) 合并其他器官机能严重异常、肿瘤者; (3) 凝血功能异常者; (4) 深昏迷者; (5) 对抗凝剂过敏者; (6) 病历资料缺失

基金项目: 国家卫生计生委卒中防治工程委员会项目(编号为 GN-2016R0006)

作者单位: 471002 河南省洛阳市第三人民医院神经内科(宗彦武 张岩), 心血管内科(蔡柳燕)

者。将纳入对象按随机数字表法划分入 A 组($n=48$)、B 组($n=48$)，2 组基线资料比较均无明显差异(P 均 >0.05) (表 1)。

1.2 治疗

A 组实施神经介入治疗，即入院后将患者送往介入室，在行局麻后用 Seldinger 法将 6F 置入股动脉内，通过猪尾导管造影明确责任血管；将 6F 于导丝引导下置入，使其头端处于拟选定侧的颈内动脉处；在闭塞血管位置置入 Solitaire 支架并释放，5 min 后撤回，根据造影时血管再通情况确定是否二次取栓；B 组在神经介入技术上应用阿加曲班，即入院明确诊断后将 10 mg 阿加曲班注射液 (规格 20 mL:10 mg) 加入 250 mL 生理盐水中行静脉滴注，3 h 滴完，2 次/d，连续治疗 2 周。2 组术后 24 h 服用阿司匹林肠溶片 (规格 50 mg)，100 mg/次，1 次/d，终身用药；服用氯吡格雷片 (规格 25 mg)，3 片/次，1 次/d，用药 6 个月。

1.3 观察指标

(1) 神经功能：于治疗前、治疗 2 周后采用 NIHSS 进行评定^[6]。NIHSS 共计 42 分，得分越高，神经功能受损越重；(2) 梗死体积：于治疗前、治疗 2 周后行头颅 CT 扫描，并根据 Pullcino 公式对梗死体积进行计算，梗死体积(cm^3) = $\pi/6 \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{片中出现梗死的层面数}$ ；(3) 凝血功能检测：采集 2 组治疗前、治疗 2 周后空腹静脉血 4 mL，采用全自动凝血分析仪 (型号 Coatron 5000) 检测 2 组 D-二聚体 (D-Dimer, D-D)、纤维蛋白原 (Fibrinogen, FIB) 水平、凝血酶原时间 (Prothrombin time, PT) 水平；(3) 血清学指标：将 2 组治疗前、治疗 2 周后采集的血液标本在 3500 r/min 下离心 15 min，获得血清后以酶联免疫吸附法检测神经元特异性烯醇化酶 (Neuron specific enolase, NSE)、可溶性细胞间粘附分子 1 (Soluble intercellular adhesion molecule-1,

slCAM-1) 水平，试剂盒均购自武汉菲恩生物科技有限公司；(4) 预后：治疗 3 个月后采用改良 Rankin 量表 (Modified rankin scale, MRS) 对 2 组预后进行评价^[7]，MRS 评分范围为 0~6 分， ≤ 2 分视为预后良好，反之视为预后不良。

1.4 统计学处理

运用 SPSS19.0 软件，NIHSS 评分、梗死体积、凝血功能指标及血清指标水平等计量资料符合正态分布，以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 t 检验；计数资料以例数、频数 (n) 或百分比 (%) 表示，采用 χ^2 检验；以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 NIHSS 评分、梗死体积比较

2 组治疗前 NIHSS 评分、梗死体积比较均无明显差异 (P 均 >0.05)；治疗 2 周后 2 组 NIHSS 评分均明显低于治疗前 (P 均 <0.05)，梗死体积均明显小于治疗前 (P 均 <0.05)；治疗 2 周后 B 组 NIHSS 评分低于 A 组 ($P<0.05$)，梗死体积小于 A 组 ($P<0.05$) (表 2)。

2.2 2 组凝血功能指标水平比较

2 组治疗前 FIB、D-D 水平、PT 比较均无明显差异 (P 均 >0.05)；治疗 2 周后 2 组 FIB、D-D 水平均明显低于治疗前 (P 均 <0.05)，PT 均明显长于治疗前 (P 均 <0.05)，且治疗 2 周后 B 组 FIB、D-D 水平明显低于 A 组 (P 均 <0.05)，PT 明显长于 A 组 ($P<0.05$) (表 3)。

2.3 血清学指标水平比较

2 组治疗前血清 NSE、slCAM-1 水平比较均无明显差异 (P 均 >0.05)；治疗 2 周后 2 组血清 NSE、slCAM-1 水平均明显低于治疗前 (P 均 <0.05)，且治疗 2 周后 B 组上述血清学指标水平均明显低于 A 组 (P 均 <0.05) (表 4)。

表 1 2 组基线资料比较

组别	<i>n</i>	性别 [$n(\%)$]		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	发病时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	病变部位 [$n(\%)$]		
		男	女			大脑半球	脑干	小脑
B 组	48	27(56.25)	21(43.75)	61.58 \pm 6.35	3.21 \pm 0.47	31(64.58)	12(25.00)	5(10.42)
A 组	48	25(52.08)	23(47.92)	62.40 \pm 6.19	3.34 \pm 0.51	34(70.83)	11(22.92)	3(6.25)

表 2 2 组治疗前、治疗 2 周后 NIHSS 评分、梗死体积比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NIHSS 评分 (分)		梗死体积 (mm^3)	
		治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
B 组	48	17.49 \pm 3.16	8.31 \pm 1.36 Δ	10.37 \pm 2.51	3.08 \pm 0.83 Δ
A 组	48	16.86 \pm 2.94	10.24 \pm 1.82 Δ^*	10.13 \pm 2.39	4.61 \pm 1.26 Δ^*

注：与同组治疗前比较， $\Delta P<0.05$ ；与 B 组治疗 2 周后比较， $^* P<0.05$

表 3 2 组治疗前、治疗 2 周后凝血功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FIB(g/L)		D-D(mg/L)		PT(s)	
		治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
B 组	48	4.79 ± 0.47	2.53 ± 0.28 [△]	0.75 ± 0.26	0.37 ± 0.12 [△]	10.59 ± 1.60	14.29 ± 1.16 [△]
A 组	48	4.67 ± 0.42	3.07 ± 0.36 ^{△*}	0.71 ± 0.23	0.49 ± 0.15 ^{△*}	10.35 ± 1.48	13.18 ± 1.03 ^{△*}

注:与同组治疗前比较,[△] $P < 0.05$;与 B 组治疗 2 周后比较,^{*} $P < 0.05$

表 4 2 组治疗前、治疗 2 周后血清学指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

组别	n	NSE		sICAM-1	
		治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
B 组	48	26.51 ± 3.64	18.26 ± 2.07 [△]	586.16 ± 109.23	315.38 ± 83.35 [△]
A 组	48	26.29 ± 3.17	21.51 ± 2.83 ^{△*}	583.82 ± 107.64	369.52 ± 89.12 ^{△*}

注:与同组治疗前比较,[△] P 均 < 0.05 ;与 B 组治疗 2 周后比较,^{*} $P < 0.05$

2.4 2 组治疗 3 个月后预后情况比较

治疗 3 个月后 B 组预后情况明显优于 A 组($P < 0.05$)(表 5)。

表 5 2 组治疗 3 个月后预后情况比较 [$n(\%)$]

组别	n	预后良好	预后不良
B 组	48	43(89.58)	5(10.42)
A 组	48	35(72.92) [*]	13(27.08) [*]

注:与 B 组比较,^{*} $P < 0.05$

3 讨 论

AIS 为一种对中老年人具有较大危害的神经系统疾病,近年来随着救治程序的不断优化,其病死率显著降低,但残障率仍处于较高水平。对于此病的治疗方法众多,其中通过早期血运重建以开通病变血管被认为是最为有效的疗法。溶栓是既往较常采用的一种血运重建方法,但溶栓用时较长,促血管再通效果不稳定,部分患者无法从中受益,尤其是大血管堵塞患者^[8]。神经介入技术是新型的血运重建方法,是采用微创方法,并于透视监测的精准定位下将 Solitaire 支架送至血栓部位,当支架和血栓充分接触后拽出体外。对于导管多次进退仍无法开通的堵塞血管,可利用球囊扩张对血管内的血栓实施挤压处理^[9]。有研究表明,神经介入技术的血管再通率可达 90%以上,可快速开通病变血管,使脑缺血区在短时间内恢复血液供应,从而有助于缓解脑损伤^[10]。但实施神经介入治疗并不能改善 AIS 患者血液高凝状态,上述病理环节仍持续存在,可继续诱导新血栓形成,导致脑卒中复发,使患者预后受到影响^[11]。因此,对 AIS 患者实施抗凝治疗极为必要。

阿加曲班为一种新型抗凝药,亦属于 DTI,可和凝血酶发生相互作用,致凝血酶失去活性,进而可对凝血酶诱导的有关反应如血小板凝聚、血纤维蛋白

块形成等发挥抑制效应,从而能够阻止血栓形成^[12]。有研究发现,该药和传统抗凝药相比抗凝效果更强,且无需辅助因子帮助,增加 AIS 患者半暗带微循环形成方面的优势显著^[13]。本研究在对 AIS 患者进行神经介入治疗基础上加用阿加曲班,并对其治疗前、治疗 2 周后 FIB、D-D 水平、PT 进行观察。FIB 为一种肝细胞生成的糖蛋白,有研究表明血中 FIB 水平升高可诱导血液高凝,加速血栓形成。D-D 为交联纤维蛋白凝块,可在一定程度上反映机体的凝血功能^[14]。PT 可反映外源性凝血途径,其异常缩短可表示该凝血途径受到激活,血液呈高凝状态。本研究结果显示,治疗 2 周后 B 组 FIB、D-D 水平均明显低于治疗前及同期 A 组,PT 明显长于治疗前及同期 A 组。究其原因是在既往多在神经介入后实施双抗治疗(阿司匹林 + 氯吡格雷),两药可通过作用于前列腺环氧酶、二磷酸腺苷等环节而发挥抗血小板凝聚效应,但部分患者对双抗治疗存在抵抗作用^[15],而联合阿加曲班可产生协同效果,使患者局部高凝状况得到有效缓解。本研究结果还显示,治疗 2 周后 B 组 NIHSS 评分低于治疗前及同期 A 组,梗死体积小于治疗前及同期 A 组;治疗 3 个月后 B 组预后优于 A 组;其机制是由于加用阿加曲班可有效预防脑微血栓形成,改善局部微循环,并能抑制炎症因子的表达,减轻脑组织损伤,从而有利于病情转归。

在 AIS 进展过程中由于脑组织持续缺血损害,可诱导神经细胞、血管内皮细胞凋亡,促使 NSE、ICAM-1 等因子大量释放入血中,致使血清中 NSE、ICAM-1 水平增高。相关研究表明,血清 NSE、ICAM-1 水平和 AIS 患者脑损伤程度密切相关^[16-17]。本研究中治疗 2 周后 B 组血清 NSE、ICAM-1 水平明显低于治疗前及同期 A 组,提示本

研究治疗方法还可能通过下调血清 NSE, ICAM-1 水平而保护患者脑组织。

综上所述,神经介入联合阿加曲班在 AIS 治疗中的应用,可有效下调血清 NSE, sICAM-1 水平,明显改善局部高凝状况,显著降低神经功能损伤程度,从而有利于患者获得良好预后。

参 考 文 献

[1] 梁永,唐红宇,王爱民,等. 桥接治疗急性缺血性脑卒中患者的血管再通率及远期神经功能恢复分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(1): 94-98.

[2] 陈付文,刘金朝,康孝理,等. Solumbra 技术在急性大动脉闭塞性脑梗死机械取栓中的初步应用观察[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(6): 515-520.

[3] 方锋. 丁苯酞联合阿司匹林和氯吡格雷对神经介入手术治疗后老年脑血管疾病患者的疗效[J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(7): 111-113, 117.

[4] 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.

[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 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.

[6] Josephson SA, Hills NK, Johnston SC. NIH stroke scale reliability in ratings from a large sample of clinicians[J]. Cerebrovasc Dis, 2006, 22(5/6): 389-395.

[7] Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, et al. Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review[J]. Stroke, 2009,

40(10): 3393-3395.

[8] 吕尤,张清秀,荣良群,等. 重组组织型纤溶酶原激活剂动脉溶栓联合血管内治疗对早期急性脑梗死的疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(23): 66-71.

[9] 汪宁,张保朝,温昌明. 血管内介入治疗急性脑梗死的临床疗效及对患者血清神经元特异性烯醇化酶、脑钠肽及神经生长因子的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(7): 798-800.

[10] 陆小波,肖国栋,肖章红,等. 神经介入取栓术治疗脑梗死的疗效研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(10): 523-524.

[11] 石磊. 利伐沙班联合血管内机械取栓治疗房颤合并急性缺血性脑卒中患者的临床观察[J]. 国际医药卫生导报, 2020, 26(19): 2949-2952.

[12] 白如玉,郭晓贤,郝美美,等. 阿加曲班联合乌司他丁对急性缺血性脑卒中病人血清 Lp-PLA2 和 ADAMTS-1 水平的影响[J]. 实用老年医学, 2020, 34(5): 434-438.

[13] 屈征,王瑞,李艳玲,等. 小剂量阿加曲班联合阿司匹林治疗急性进展性卒中的临床研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(6): 552-554.

[14] 涂秀,戴学庆. 凝血系统在急性脑卒中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(3): 419-421.

[15] 任洁明. 丁苯酞联合阿司匹林和氯吡格雷治疗进展性缺血性脑梗死的临床疗效及安全性分析[J]. 中国民康医学, 2019, 31(2): 23-25.

[16] Onatsu J, Vanninen R, Jäkälä P, et al. Tau, S100B and NSE as blood biomarkers in acute cerebrovascular events[J]. In Vivo, 2020, 34(5): 2577-2586.

[17] 刘书芳,汪琳,彭聪,等. 急性脑梗死患者血清 sICAM-1、VS-2、D-二聚体水平的变化及意义[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(6): 1319-1321.

(2021-12-02 收稿)

(上接第 364 页)

[21] Yamada Y, Metoki N, Yoshida H, et al. Genetic factors for ischemic and hemorrhagic stroke in Japanese individuals[J]. Stroke, 2008, 39(8): 2211-2218.

[22] Yi X, Zhang B, Wang C, et al. CYP2C8 rs17110453 and EPHX2 rs751141 two-locus interaction increases susceptibility to ischemic stroke[J]. Gene, 2015, 565(1): 85-89.

[23] Marcianti KD, Totah RA, Heckbert SR, et al. Common variation in cytochrome P450 epoxigenase genes and the risk of incident nonfatal myocardial infarction and ischemic stroke[J]. Pharmacogenet Genomics, 2008, 18(6): 535-543.

[24] Li XQ, Ma N, Li XG, et al. Association of PON1, P2Y12 and COX1 with recurrent ischemic events in patients with extracranial or intracranial stenting[Z], 2016; e0148891.

[25] Zee RY, Michaud SE, Diehl KA, et al. Purinergic receptor P2Y₁₂, G-protein coupled, 12 gene variants and risk of incident ischemic stroke, myocardial infarction, and venous thromboembolism[J]. Atherosclerosis, 2008, 197(2): 694-699.

[26] Floyd CN, Ellis BH, Ferro A. The PLA1/A2 polymorphism of

glycoprotein IIIa as a risk factor for stroke: a systematic review and meta-analysis[Z], 2014: 27.

[27] Larsen BT, Gutterman DD, Hatoum O. Emerging role of epoxyeicosatrienoic acids in coronary vascular function[J]. Eur J Clin Invest, 2006, 36(5): 293-300.

[28] Han SW, Kim SH, Lee JY, et al. A new subtype classification of ischemic stroke based on treatment and etiologic mechanism[J]. Eur Neurol, 2007, 57(2): 96-102.

[29] Yi XY, Wang C, Liu P, et al. Antiplatelet drug resistance is associated with early neurological deterioration in acute minor ischemic stroke in the Chinese population[J]. J Neurol, 2016, 263(8): 1612-1619.

[30] Wang S, Zhao H. Sample size needed to detect gene-gene interactions using association designs [J]. Am J Epidemiol, 2003, 158(9): 899-914.

[31] He J, Wang MY, Qiu LX, et al. Genetic variations of mTORC1 genes and risk of gastric cancer in an eastern chinese population[J]. Mol Carcinog, 2013, 52(S1): E70-79.

(2021-11-23 收稿)