

阿加曲班治疗急性缺血性卒中的疗效及对血清 Gal-3、CTRP9 表达的影响

胡绍福, 朱 江, 张志敏, 陈启航, 王 星

(承德医学院附属医院神经内科, 河北 承德 067000)

摘要:目的 探讨阿加曲班治疗急性缺血性卒中(AIS)的疗效及对血清半乳糖凝集素-3(Gal-3)、C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 9 (CTRP9)表达的影响。方法 选取 2021 年 11 月-2022 年 7 月承德医学院附属医院收治的 AIS 患者 120 例作为研究对象。按照随机数字表法分为治疗组、对照组,各 60 例。对照组行常规治疗,治疗组在对照组治疗基础上联合阿加曲班治疗。比较两组病情严重程度、血清 Gal-3 和 CTRP9 水平及预后情况。结果 两组治疗后 NIHSS 评分低于治疗前($P<0.05$),但组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后 Gal-3 水平低于治疗前,CTRP9 水平高于治疗前,且治疗组 Gal-3 水平低于对照组,CTRP9 水平高于对照组($P<0.05$);治疗组 90 d 后 mRS 优于对照组($P<0.05$)。结论 阿加曲班治疗 AIS 可能通过调控 Gal-3、CTRP9 水平变化改善其神经功能缺损及预后。

关键词:阿加曲班;急性缺血性卒中;Gal-3;CTRP9

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.23.026

文章编号:1006-1959(2023)23-0103-04

Efficacy of Argatroban in the Treatment of Acute Ischemic Stroke and its Effect on Serum Gal-3 and CTRP9 Expression

HU Shao-fu, ZHU Jiang, ZHANG Zhi-min, CHEN Qi-hang, WANG Xing

(Department of Neurology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of argatroban in the treatment of acute ischemic stroke (AIS) and its effect on the expression of serum galectin-3 (Gal-3) and C1q/tumor necrosis factor-related protein 9 (CTRP9). Methods A total of 120 AIS patients admitted to the Affiliated Hospital of Chengde Medical University from November 2021 to July 2022 were selected as the study subjects. According to the random number table method, they were divided into treatment group and control group, with 60 patients in each group. The control group was treated with routine treatment, and the treatment group was treated with argatroban on the basis of the control group. The severity of the disease, serum Gal-3 and CTRP9 levels and prognosis were compared. Results The NIHSS score of the two groups after treatment was lower than that before treatment ($P<0.05$), but there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the level of Gal-3 in the two groups was lower than that before treatment, and the level of CTRP9 was higher than that before treatment, while the level of Gal-3 in the treatment group was lower than that in the control group, and the level of CTRP9 was higher than that in the control group ($P<0.05$). The mRS after 90 days of the treatment group was better than that of the control group ($P<0.05$). Conclusion Argatroban may improve the neurological deficit and prognosis of AIS patients by regulating the changes of Gal-3 and CTRP9 levels.

Key words: Argatroban; Acute ischemic stroke; Gal-3; CTRP9

急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)具有高死亡率和致残率的特点,严重威胁患者生命安全^[1]。早期静脉溶栓(IVT)和机械血栓切除术(MT)已被推荐为 AIS 的标准治疗^[2]。然而,由于时间延迟和技术限制,大量 AIS 患者可能会错过 IVT 或

EVT。因此,脑梗死的治疗多采用常规疗法,但预后较差,治疗后仍易复发^[3]。阿加曲班注射液是一种新型的小分子直接凝血酶抑制剂,在日本指南中被推荐用于动脉粥样硬化性卒中患者,在中国也被批准用于缺血性脑卒中发作 48 h 内 AIS 患者^[4]。Gal-3 是一种属于凝集素家族的多效性蛋白质^[5],它可在多种组织(皮肤、大脑、肠、肝脏、肾脏、心脏、肿瘤)和细胞(上皮细胞、内皮细胞、活化的小胶质细胞、炎症细胞等)中表达^[6],并且参与细胞生长、血管生成、肿瘤发生和炎症反应等多种生理和病理过程^[7]。CTRP 家族(CTRP9)是由脂肪组织和心脏内皮细胞分泌的生物活性心脏因子,其有 15 种不同的成分,

作者简介:胡绍福(1995.8-),男,河北霸州人,硕士研究生,主要从事脑血管病相关研究

通讯作者:朱江(1981.1-),女,河北承德人,硕士,副主任医师,副教授,硕士生导师,主要从事脑血管病学组、神经康复学组、颅脑损伤危重症学组、高压氧医学学组等相关研究

包括CTRP1~15,均为脂联素(APN)的副产物^[8]。CTRP9是CTRP家族的一员,由脂肪细胞产生,但心肌细胞也可以合成这种分子,在心血管疾病中发挥着调节能量代谢、调节血管运动、保护内皮细胞、抑制血小板活化、抑制病理性血管重塑、稳定动脉粥样硬化斑块和保护心脏等重要作用^[9,10]。本研究旨在观察阿加曲班治疗AIS的疗效及对血清Gal-3、CTRP9表达的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年11月–2022年7月承德医学院附属医院收治的120例AIS患者作为研究对象。纳入标准:①按《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[11]确诊为首次AIS;②经MRI或CT检查确诊;③入院时间在发病48 h内;④未应用其他抗凝药物;⑤年龄18~80岁。排除标准:①合并恶性肿瘤、血液系统、免疫系统疾病、心力衰竭、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛、心房颤动、主动脉夹层及严重肝、肾功能不全者;②入组前1周存在不易压迫的止血;③近期应用华法林、利伐沙班等抗凝药物;④近期有活动性内脏出血。根据随机数字表法将患者分为治疗组和对照组,每组60例。两组性别、年龄、高血压病、冠心病、糖尿病、血脂、吸烟史、饮酒史比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

表1 两组一般资料比较[n(%), $\bar{x}\pm s$]

项目	治疗组(n=60)	对照组(n=60)	统计值	P
性别			$\chi^2=4.385$	0.056
男	44(73.33)	33(55.00)		
女	16(26.67)	27(45.00)		
年龄(岁)	59.53±9.18	62.83±9.76	$t=1.908$	0.059
高血压病	41(68.33)	41(68.33)	$\chi^2=0.000$	0.843
冠心病	7(11.67)	8(13.33)	$\chi^2=0.076$	0.783
糖尿病	8(13.33)	16(26.67)	$\chi^2=3.333$	0.068
高血脂	21(35.00)	20(33.33)	$\chi^2=0.037$	0.847
吸烟	37(61.67)	26(43.33)	$\chi^2=4.043$	0.067
饮酒	33(55.00)	22(36.67)	$\chi^2=4.062$	0.066

1.2 方法 对照组采取抗血小板聚集、调脂稳斑、改善循环及降压、降糖、维持电解质平衡等药物治疗。治疗组在对照组基础上加用阿加曲班注射液(天津药物研究院药业有限公司,国药准字H20050918,规格:20 ml:10 mg)治疗,在患者入院前2 d时,每日

60 mg+NS 500 ml 24 h持续静脉泵入,后5 d每日2次,每次10 mg+NS 100 ml 3 h持续静脉泵入。

1.3 观察指标

1.3.1 病情严重程度 分别于入院当天和1周采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评估神经功能缺损情况,包括意识水平、眼球运动、视野、语言、构音、面瘫、肢体运动、共济运动、感觉、忽视方面,评分范围为0~42分,0分为正常,分数越高表明神经功能受损程度越严重。

1.3.2 血清Gal-3、CTRP9水平 所有入组的缺血性卒中患者在入院当天及1周分别采取空腹静脉血,将其置于正常室温下,自然凝固30 min,使用低温高速离心机(2600 rpm,15 min),提取血清于-80℃冰箱低温保存。采用酶联免疫吸附法测定Gal-3、CTRP9。所有操作均严格按照操作说明书。

1.3.3 预后评估 根据改良Rankin评分(mRS)评估AIS患者发病90 d后神经功能恢复情况。mRs评分范围为0~5分,依据患者的日常生活能力进行评估,0分为完全无症状,mRS≤2分为预后良好,mRS>2为预后不良,分数越高表明残障程度越严重。

1.4 统计学方法 采用SPSS 27.0统计学软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验或秩和检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后NIHSS评分比较 两组治疗后NIHSS评分低于治疗前($P<0.05$),但组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 两组治疗前后NIHSS评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗后1周
治疗组	60	5.17±3.14	3.70±2.91
对照组	60	4.90±3.85	3.70±3.67
t		-0.416	-0.110
P		0.678	0.913

2.2 两组治疗前后血清标志物水平比较 两组治疗后Gal-3水平低于治疗前,CTRP9水平高于治疗前,且治疗组Gal-3水平低于对照组,CTRP9水平高于对照组($P<0.05$),见表3。

2.3 两组90 d后mRS比较 治疗组90 d后mRS优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表 3 两组治疗前后血清 CTRP9、Gal-3 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/ml)

组别	n	Gal-3		CTRP9	
		治疗前	治疗后 1 周	治疗前	治疗后 1 周
治疗组	60	4.61±0.57	2.89±0.52	81.89±11.89	110.98±11.56
对照组	60	4.73±0.64	3.46±0.55	79.06±11.02	101.20±11.81
t		1.135	5.818	-1.352	-4.585
P		0.259	0.000	0.179	0.000

表 4 两组 90 d mRS 比较[n(%)]

组别	n	预后良好	预后不良
治疗组	60	52(86.67)	8(13.33)
对照组	60	42(70.00)	18(30.00)

注: Z=4.910, P=0.027

3 讨论

近几十年来,直接凝血酶抑制剂(DTIs)已被开发出来,其疗效与华法林相当,且出血并发症显著减少^[12]。在 DTIs 中,阿加曲班通过直接抑制凝血酶催化或诱导发生反应,不需要辅助因子抗凝血酶Ⅲ来发挥抗凝血作用^[13],且凝血酶抑制剂具有阻断血小板信号通路的抗血小板作用,因此阿加曲班也可以作为抗血小板药物抑制动脉粥样硬化斑块的生长^[14]。Gal-3 是一种强效炎症蛋白,参与炎症反应的启动和扩增,与急性和慢性炎症都有关系^[15]。Gal-3 可以通过关键促炎分子的扩增,同时也可以通过激活 $\beta 1$ -RhoA-JNK 信号通路来加剧动脉粥样硬化的炎症过程,最终加重内皮损伤,是动脉粥样硬化斑块进展病理的主要贡献者^[16,17]。CTRP9 是 C1q/TNF 超家族的一个新成员,于 2009 年被发现^[18,19]。近年来,越来越多的研究表明^[20,21],CTRP9 可以通过抑制炎症反应、调节脂质代谢、改善内皮功能障碍等多种机制对动脉粥样硬化起到保护作用,是预防和治疗动脉粥样硬化相关疾病的一种新的、有前景的靶点。

本研究结果显示,两组治疗后 Gal-3 水平低于治疗前,CTRP9 水平高于治疗前,且治疗组 Gal-3 水平低于对照组,CTRP9 水平高于对照组($P<0.05$),提示与常规治疗相比,阿加曲班组治疗后 1 周血清 Gal-3 水平较治疗前下降,血清 CTRP9 水平较治疗前升高,考虑阿加曲班对 Gal-3 的生成可能起到抑制作用,对 CTRP9 的生成可能起到提升作用,可能通过抑制 AIS 的血清 Gal-3 水平,升高 CTRP9 水

平,从而减轻 AIS 的炎症反应及内皮损伤,抑制动脉粥样硬化进展,发挥血管修复和神经保护作用。治疗 1 周后,治疗组 NIHSS 评分低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组 90 d 后 mRS 优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),结合 Gal-3、CTRP9 水平变化,提示阿加曲班可能通过降低 Gal-3 水平、升高 CTRP9 水平来改善神经功能缺损及预后。此外,阿加曲班可以直接作用于内皮细胞和血管系统,上调一氧化氮(NO)的生成,还抑制凝血酶介导的内皮微粒释放^[22]。有报道表明^[23],阿加曲班可减轻由炎症反应造成的血管内皮细胞损伤,保护脑血管,促进脑部微循环,进而为脑组织修复提供有利条件,改善神经功能缺损。但因本研究观察时间较短,未来需扩大样本量进一步探究证实。

综上所述,阿加曲班治疗 AIS 可能通过调控 Gal-3、CTRP9 水平变化改善神经功能缺损及预后。

参考文献:

[1]From the American Association of Neurological Surgeons (AANS),American Society of Neuroradiology (ASNR),Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE),et al.Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke[J].Int J Stroke,2018,13(6):612-632.
[2]Powers WJ,Rabinstein AA,Ackerson T,et al.Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke:A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke

Association[J].Stroke,2019,50(12):e344-e418.

[3]Tsvigoulis G,Zand R,Katsanos AH,et al.Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke and High Cerebral Microbleed Burden:A Meta-analysis [J].JAMA Neurol,2016,73(6): 675-683.

[4]Chen L,Cao S,Yang J.Argatroban plus aspirin versus aspirin in acute ischemic stroke[J].Neurol Res,2018,40(10):862-867.

[5]Lyden P,Pereira B,Chen B,et al.Direct thrombin inhibitor argatroban reduces stroke damage in 2 different models[J].Stroke, 2014,45(3):896-899.

[6]Sayed A,Munir M,Nabet MS,et al.Galectin-3:A Novel Marker for the Prediction of Stroke Incidence and Clinical Prognosis [J].Mediators Inflamm,2022,2022:2924773.

[7]Ramakrishnan P.Could Galectin-3 be a key player in the etiology of neuromyelitis optica spectrum disorder? [J].Med Hypotheses,2021,146:110450.

[8]Dong R,Zhang M,Hu Q,et al.Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review) [J].Int J Mol Med,2018,41(2):599-614.

[9]Appari M,Breitbart A,Brandes F,et al.C1q-TNF-Related Protein-9 Promotes Cardiac Hypertrophy and Failure [J].Circ Res,2017,120(1):66-77.

[10]Su H,Yuan Y,Wang XM,et al.Inhibition of CTRP9,a novel and cardiac-abundantly expressed cell survival molecule,by TNF- α -initiated oxidative signaling contributes to exacerbated cardiac injury in diabetic mice [J].Basic Res Cardiol,2013,108(1): 315.

[11]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.

[12]Klijn CJ,Paciaroni M,Berge E,et al.Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation:A European Stroke Organisation guideline[J].Eur Stroke J,2019,4(3):198-223.

[13]Li G,Fan RM,Chen JL,et al.Neuroprotective effects of argatroban and C5a receptor antagonist (PMX53) following intracerebral haemorrhage [J].Clin Exp Immunol,2014,175 (2):285-

295.

[14]Oguro H,Mitaki S,Takayoshi H,et al.Retrospective Analysis of Argatroban in 353 Patients with Acute Noncardioembolic Stroke[J].J Stroke Cerebrovasc Dis,2018,27(8):2175-2181.

[15]Hara A,Niwa M,Noguchi K,et al.Galectin-3 as a Next-Generation Biomarker for Detecting Early Stage of Various Diseases[J].Biomolecules,2020,10(3):389.

[16]Papaspnyridonos M,Mcneill E,De Bono JP,et al.Galectin-3 is an amplifier of inflammation in atherosclerotic plaque progression through macrophage activation and monocyte chemoattraction[J].Arterioscler Thromb Vasc Biol,2008,28(3):433-440.

[17]Chen X,Lin J,Hu T,et al.Galectin-3 exacerbates ox-LDL-mediated endothelial injury by inducing inflammation via integrin β 1-RhoA-JNK signaling activation [J].J Cell Physiol, 2019,234(7):10990-11000.

[18]Wong GW,Krawczyk SA,Kitidis-Mitrokostas C,et al.Identification and characterization of CTRP9,a novel secreted glycoprotein,from adipose tissue that reduces serum glucose in mice and forms heterotrimers with adiponectin[J].FASEB J,2009,23(1): 241-258.

[19]Yang G,Song Q,Sun C,et al.Ctrp9 and adiponectin receptors in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*):Molecular cloning, tissue distribution and effects on reproductive genes [J].Gen Comp Endocrinol,2018,265:160-173.

[20]Yang Y,Li Y,Ma Z,et al.A brief glimpse at CTRP3 and CTRP9 in lipid metabolism and cardiovascular protection [J].Prog Lipid Res,2016,64:170-177.

[21]Shibata R,Ohashi K,Murohara T,et al.The potential of adipokines as therapeutic agents for cardiovascular disease[J].Cytokine Growth Factor Rev,2014,25(4):483-487.

[22]Ueki Y,Matsumoto K,Kizaki Y,et al.Argatroban increases nitric oxide levels in patients with peripheral arterial obstructive disease:placebo-controlled study [J].J Thromb Thrombolysis, 1999,8(2):131-137.

[23]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.

收稿日期:2023-01-05;修回日期:2023-01-28

编辑/杜帆