

阿加曲班注射液治疗急性脑梗死的疗效及对血清 VEGF、GLUT-1 水平的影响

陈建新

(山东省济南市第一人民医院神经内科, 山东 济南 250011)

摘要:目的 探讨阿加曲班注射液治疗急性脑梗死的临床疗效及对血清血管内皮生长因子、葡萄糖转运体 1 水平的影响。方法 选取 2017 年 3 月~2018 年 3 月我院收治的 ACI 患者 120 例,随机分为阿加曲班组和对照组。对照组给予常规治疗,阿加曲班组在对照组基础上加用阿加曲班治疗。治疗前及治疗后 10 d 分别用 NIHSS 量表和改良的 MBI 量表评测神经缺失程度和日常生活能力,并检测血清 VEGF 及 GLUT-1 的水平。结果 治疗 10 d 后,对照组和阿加曲班组的 NIHSS 评分分别为 (12.38 ± 2.02) 分, (10.19 ± 1.93) 分, MBI 评分分别为 (66.64 ± 3.66) 分, (74.23 ± 4.81) 分。与对照组相比,阿加曲班组患者的 NIHSS 评分降低 ($P < 0.05$),而 MBI 评分升高 ($P < 0.05$);治疗 10 d 后,与对照组相比,阿加曲班组患者的血清 VEGF、GLUT-1 水平升高 ($P < 0.05$);治疗过程中,两组患者均未见明显不良反应,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 阿加曲班对 ACI 的治疗效果显著,可能与提高血清 VEGF 及 GLUT-1 的水平有关。

关键词:急性脑梗死;阿加曲班;VEGF;GLUT-1

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.19.002

文章编号:1006-1959(2018)19-0005-03

Effect of Argatroban Injection on Acute Cerebral Infarction and Its Effect on Serum VEGF and GLUT-1 Levels

CHEN Jian-xin

(Department of Neurology, the First People's Hospital of Jinan, Jinan 250011, Shandong, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of argatroban injection in the treatment of acute cerebral infarction and its effect on serum vascular endothelial growth factor and glucose transporter-1 levels. Methods A total of 120 ACI patients admitted to our hospital from March 2017 to March 2018 were randomly divided into the argatroban group and the control group. The control group was given conventional treatment, and the argatroban group was treated with argatroban on the basis of the control group. The degree of neurological deficit and daily living ability were evaluated by NIHSS scale and modified MBI scale before and 10 d after treatment, and serum VEGF and GLUT-1 levels were measured. Results After 10 d of treatment, the NIHSS scores of the control group and the argatroban group were (12.38 ± 2.02) points, (10.19 ± 1.93) points, and the MBI scores were (66.64 ± 3.66) points and (74.23 ± 4.81) points, respectively. Compared with the control group, the NIHSS score was lower in the argatroban group ($P < 0.05$), and the MBI score was higher ($P < 0.05$). After 10 d of treatment, serum VEGF and GLUT-1 levels were elevated in the argatroban group compared with the control group ($P < 0.05$). There were no significant adverse reactions in the two groups during the treatment, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). Conclusion Therapeutic effect of argatroban on ACI is significant, which may be related to the increase of serum VEGF and GLUT-1 levels.

Key words: Acute cerebral infarction; Argatroban; VEGF; GLUT-1

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是神经内科的常见病和多发病,临床主要表现为头痛、头晕、偏瘫、失语等,严重者可危及生命。ACI 的病因复杂,高血压、糖尿病、高脂血症及高同型半胱氨酸血症是其最常见的致病因素。ACI 具有发病率高、患病率高、致残率高及死亡率高的特点^[1]。因此,探讨急性脑梗死的病因并寻找安全有效的药物十分重要。临床研究表明^[2],新型抗凝剂阿加曲班比传统的肝素、低分子肝素的抗凝效果更佳,且不良反应更少,但目前阿加曲班治疗急性脑梗死的临床研究相对较少。当前研究探讨阿加曲班对 ACI 的安全性及疗效,并观察其对血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、葡萄糖转运体 1(glucose transporter 1, GLUT-1)水平的影响,旨在为 ACI 的临床治疗提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月~2018 年 3 月山东省济南市第一人民医院神经内科收治的 ACI 患者 120 例,本研究遵循赫尔辛基宣言,所有程序均经济南市第一人民医院伦理委员会批准。纳入标准:①符合 2014 年版中国急性缺血性脑卒中诊治指南 ACI

的诊断标准,首次发病,有明确的神经定位体征;②经颅脑磁共振检查证实为急性脑梗死患者,且发病在 24 h 内;③年龄 60~80 岁;④签署知情同意书。排除标准:①对阿加曲班过敏;②严重自身免疫病及肿瘤病史;③经颅脑 CT 或 MRI 证实合并脑出血的患者;④严重精神疾病;⑤合并严重肝肾功能障碍等的器质性疾病患者。按照随机数字表法将患者分为阿加曲班组和对照组,每组 60 例。

1.2 方法

1.2.1 临床基线资料采集 收集两组患者的临床基线资料,包括年龄、性别、脑梗死类型(颈动脉系统脑梗死或椎基底动脉系统脑梗死)、有无糖尿病、高血压及高血脂症等。

1.2.2 治疗方法 对照组患者入院后给予常规治疗:①抗血小板治疗:阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,批号:J20080078,规格:100 mg)100 mg 早晨口服,1 次/d;②降脂治疗:阿托伐他汀钙(辉瑞制药有限公司,批号:H20051408,规格:20 mg)20 mg 晚上口服,1 次/d;③改善循环治疗:长春西汀注射液(湖南五洲通药业有限责任公司,批号:H20143091,规格:20 ml:30 mg)20 ml+0.9%氯化钠注射液 250 ml 静脉滴注,1 次/d;④抗自由基治疗:依达拉奉注射液(国药集团国瑞药业有限公司,批号:H20080056,规格:20 ml:30 mg)30 mg+0.9%氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注,2 次/d;⑤根据病情需要加用抗感染、降颅压、降血压药及降糖类药物对症治疗,维持水电解质平衡。阿加曲班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,批号:H20050918,规格:20 ml:10 mg)10

mg+0.9%氯化钠注射液 50 ml 输液泵输注,泵速为 17 ml/h,2 次/d,共用 10 d。

1.3 观察指标 治疗前及治疗后 10 d 分别用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)和改良的 Barthel 指数量表(MBI)评测患者神经缺失程度和日常生活能力,对比两组患者不良反应发生情况。两组患者分别于入院 24 h 内及治疗 10 d 后清晨空腹采集外周静脉血 5 ml,室温放置 2 h 后以 3000 r/min 速度离心,取上清液,用酶联免疫吸附法测定血清 VEGF 及 GLUT-1 的水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS22.0 软件包进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以(%)表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料比较 两组间的年龄、性别、脑梗死类型、糖尿病、高血压及高血脂等临床基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 临床疗效的比较 治疗前,对照组与阿加曲班组的 NIHSS 评分及 MBI 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,与对照组相比,阿加曲班组的 NIHSS 的评分降低,MBI 评分升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 血清 VEGF、GLUT-1 水平的比较 治疗前,对照组与阿加曲班组的血清 VEGF、GLUT-1 的水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,对照组与阿加曲班组的血清 VEGF、GLUT-1 的水平比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组患者临床基线资料的比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 男/女 | 年龄(岁) | 颈动脉系统脑梗死/椎基底动脉系统脑梗死 | 糖尿病 | 高血压 | 高血脂 |
|-------|----|-------|------------|---------------------|-----|-----|-----|
| 对照组 | 60 | 32/28 | 67.89±2.76 | 42/18 | 23 | 27 | 33 |
| 阿加曲班组 | 60 | 33/27 | 67.95±2.61 | 41/19 | 22 | 28 | 35 |

注: $P > 0.05$

表 2 两组患者临床疗效的比较($\bar{x} \pm s$,分)

| 组别 | n | NIHSS | | MBI | |
|-------|----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 60 | 15.24±2.65 | 12.38±2.02 | 59.36±3.17 | 66.64±3.66 |
| 阿加曲班组 | 60 | 15.31±2.72 [*] | 10.19±1.93 [#] | 59.51±3.28 [*] | 74.23±4.81 [#] |

注:治疗前与对照组比较, $^*P > 0.05$;治疗后与对照组比较, $^{\#}P < 0.05$

表 3 两组患者血清 VEGF、GLUT-1 水平的比较($\bar{x} \pm s$,ug/ml)

| 组别 | n | VEGF | | GLUT-1 | |
|-------|----|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 60 | 0.76±0.05 | 1.02±0.13 | 1.57±0.22 | 2.14±0.34 |
| 阿加曲班组 | 60 | 0.74±0.06 [*] | 1.39±0.17 [#] | 1.53±0.23 [*] | 2.98±0.41 [#] |

注:治疗前与对照组比较, $^*P > 0.05$;治疗后与对照组比较, $^{\#}P < 0.05$

2.4 不良反应的比较 在治疗过程中,两组患者均未见脑出血、明显的过敏反应及其他严重的不良反应,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗前后两组患者的血常规及血生化无异常改变,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

ACI 是临床最常见的急性脑血管病,多发于中老年人,具有发病率高、患病率高、致残率高及死亡率高的特点,社会和家庭负担沉重。目前 ACI 的治疗主要包括抗凝、抗血小板、改善循环代谢等,其中抗凝治疗是 ACI 治疗的主要策略之一。阿加曲班是一种新型抗凝剂,来源于精氨酸的衍生物,可逆性的与凝血酶活性位点结合,发挥抗凝血酶活性,抑制血纤维蛋白形成,降低凝血因子活性,从而发挥抗凝作用^[9]。本次研究结果表明,阿加曲班联合常规治疗可有效改善 ACI 的预后,即降低 NIHSS 评分,升高 MBI 评分,而无明显的不良反应,从而证明阿加曲班是治疗 ACI 的安全有效的药物。

阿加曲班具有神经保护作用。王以翠等^[4]研究表明,阿加曲班可改善内皮功能,并减少炎症因子的表达。张金霞等^[5]研究表明,阿加曲班可通过影响血清 N 末端脑钠肽前体、神经肽 Y、S-100B 水平及血液流变学指标有关。上海交通大学的一项研究表明^[6],copeptin 及 NT-proBNP 是参与阿加曲班神经保护作用的重要因子。总之,阿加曲班对 ACI 的治疗作用确切,但具体机制不清。

ACI 的病因复杂,探讨 ACI 的病因十分重要。研究表明,VEGF 在正常脑中的表达量较少,但在急性脑缺血时,VEGF 在脑组织中的表达可明显增加,从而促进血管内皮增生,参与缺血脑组织微循环的重建,发挥神经再生作用^[7]。本次研究表明,阿加曲班治疗可增加 VEGF 的表达,后者可参与神经再生,进而改善临床预后。在急性脑缺血时,脑内代谢异常及能量耗竭,是引起脑组织损伤及神经元不可逆性坏死的重要原因。葡萄糖易的化扩散需在 GLUT 的介导下完成的。GLUT 是一类镶跨膜的葡萄糖转运蛋白,广泛分布于神经元及胶质细胞的胞浆和胞膜,其中 GLUT-1 是脑组织转运葡萄糖的主要载体,因此 GLUT-1 与神经元的能量代谢密切相关,可影响神经元的存活^[8]。本次研究表明,阿加曲班治疗可增加 GLUT-1 的表达,后者可参与葡萄糖转运,进而

改善神经元的能量代谢,维持神经元的正常生理功能。既往研究表明,脑缺血预处理能明显改善急性脑梗死大鼠的神经功能缺损,并增加大鼠脑组织 VEGF、GLUT-1 的表达,提示缺血预处理的保护作用与 VEGF 及 GLUT-1 的表达密切相关^[9],而本次研究中证实了 VEGF 及 GLUT-1 的表达水平与急性脑梗死相关。

综上所述,除抗凝作用外,阿加曲班促进 VEGF 及 GLUT-1 表达的机制,为临床阿加曲班治疗 ACI 开辟了一个全新的思路,同时本实验也是一项重要的循证医学依据。当前的研究也有一些不足,本研究是单中心的小样本研究,且治疗观察时间较短。阿加曲班改善 ACI 的作用机制复杂,有待于未来大样本多中心的进一步深入研究,为临床治疗 ACI 提供理论参考。

参考文献:

- [1]单敏,常燕燕,赵大鹏,等.急性前循环脑梗死患者梗死体积与血清 NSE 水平相关性研究[J].医学信息,2018,31(10):1-3.
- [2]冯湧.新一代抗凝血药阿加曲班的临床应用进展[J].医学信息,2018,31(02):43-45.
- [3]王明,陈建明.阿加曲班与低分子肝素钙治疗急性脑梗死的疗效研究[J].临床神经病学杂志,2014,27(04):320.
- [4]王以翠,常焕显,孔令胜.阿加曲班对急性脑梗死患者血管内皮功能及炎症因子的影响[J].中山大学学报(医学科学版),2015,36(06):870-876.
- [5]张金霞,徐建银,宫临征,等.阿加曲班对急性脑梗死患者血清 N 末端脑钠肽前体、神经肽 Y、S-100B 水平及血液流变学指标的影响[J].中国临床医生杂志,2018,46(01):27-30.
- [6]陈胜会,李春鹏,俞娟,等.阿加曲班注射液对急性脑梗死患者血清 copeptin、NT-proBNP 水平及临床疗效的影响[J].中国生化药物杂志,2015,35(03):150-152.
- [7]Shen SW,Duan CL,Chen XH,et al.Neurogenic effect of VEGF is related to increase of astrocytes transdifferentiation into new mature neurons in rat brains after stroke[J].Neuropharmacology,2015,19(11):451-461.
- [8]Barros LF,San Martin A,Ruminot I,et al.Near-critical GLUT1 and Neurodegeneration[J].J Neurosci Res,2017,95(11):2267-2274.
- [9]韩巨,陈建新,朱梅佳,等.缺血预处理对大鼠局灶性脑梗死后 VEGF、GLUT1 及 BAI1 表达的影响[J].山东大学学报(医学版),2012,50(04):61-65,75.

收稿日期:2018-7-2;修回日期:2018-7-12

编辑/杨倩