

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- $\beta 1$ 表达水平的影响

高聚^a, 姜华^b, 肖展翅^a

(黄冈市中心医院 a. 神经精神科, b. 神经内科, 湖北 黄冈 438000)

摘要:目的 探究阿加曲班对改善短暂性脑缺血发作病人脑血流动力学的临床效果以及对血清转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 的影响。方法 选取被确诊为短暂性脑缺血发作的 70 例病人作为研究对象, 按随机数表法分成对照组和观察组, 每组 35 例, 观察组给予基础治疗 + 阿加曲班, 对照组给予基础治疗 + 硫酸氢氯吡格雷片, 检测两组病人的脑血流动力学指标和 TGF- $\beta 1$ 表达水平, 比较并分析两组结果的差异。结果 治疗前两组病人的脑血流动力学各项指标和 TGF- $\beta 1$ 表达水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 观察组病人的大脑中动脉血液平均流速、峰流速增高, 流速差值及峰流速差值均降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组病人的 TGF- $\beta 1$ 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 阿加曲班可以改善短暂性脑缺血发作病人的脑血流动力学状况, 降低 TGF- $\beta 1$ 的表达。

关键词: 阿加曲班; 短暂性脑缺血发作; 血流动力学; 转化生长因子- $\beta 1$

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.04.033

Clinical effect of argatroban on improving cerebral hemodynamics and serum TGF- $\beta 1$ in patients with transient ischemic attack

GAO Ju^a, JIANG Hua^b, XIAO Zhanchi^a

(a. Department of Neuropsychiatry, b. Department of Neurology, Huanggang Central Hospital, Huanggang, Hubei 438000, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of argatroban on improving cerebral hemodynamics and serum TGF- $\beta 1$ in patients with transient ischemic attack. **Methods** Seventy patients diagnosed with transient ischemic attack were selected and randomly assigned into control group and observation group, 35 patients in each group. The observation group was treated with initial therapy plus argatroban while the control group was treated with initial therapy plus clopidogrel hydrogen sulfate tablets. Cerebral hemodynamics and serum levels of transforming growth factor- $\beta 1$ were detected and the differences between the results were compared and analyzed. **Results** Before treatment there were no significant differences in cerebral hemodynamics and the expression of serum transforming growth factor- $\beta 1$ in patients ($P > 0.05$). After treatment, in the observation group the average flow velocity of cerebral artery blood and peak flow increased, while the velocity difference and difference between the peak flows were decreased. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). Expression of serum transforming growth factor- $\beta 1$ in the observation group was significantly lower than in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Argatroban can improve the cerebral hemodynamics in patients with transient ischemic attack and reduce the expression of serum transforming growth factor- $\beta 1$.

Key words: Argatroban; Transient ischemic attack patients; Hemodynamics; Serum transforming growth factor- $\beta 1$

短暂性脑缺血发作 (Transient Ischemic Attack, TIA) 是一种常见的神经功能障碍, 其发作原因一般是局部脑血管缺血, 也有部分情况是由于视网膜动脉缺血导致^[1-2]。TIA 的临床症状持续时间一般不会超过 1 h, 并且在 24 h 内一般都会恢复, 但是它具有反复发作的特性, 是临床缺血性卒中最重要、独立危险因素^[3-5]。TIA 若未及时治疗, 有可能会发展成为脑梗死, 给个人、家庭和社会带来沉重的心理、生理和经济负担, 因此 TIA 的及时预防与诊治显得尤为重要。有研究表明^[3] TIA 病人存在脑动脉血流

动力学异常。最近研究证明^[5] 脑梗死病人血清转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 水平降低, TIA 病人是否存在 TGF- $\beta 1$ 表达异常尚不清楚。本研究检测阿加曲班对短暂性脑缺血发作病人脑血流动力学与 TGF- $\beta 1$ 的影响, 为阿加曲班用于 TIA 的诊治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 1 月—2015 年 6 月在黄冈市中心医院被确诊为 TIA 的 70 例病人作为研究对象, 经检查, 所有病人的病症类型均为前循

环 TIA。按随机数字表法分成对照组和观察组,每组 35 例病人,观察组病人年龄 51 ~ 75 岁,平均 (60.7 ± 2.1) 岁,其中男 19 例,女 16 例,发作频率 (2.71 ± 1.1) 次/天,每次平均持续时间 (31.21 ± 1.5) min,病程 11 ~ 31 h,平均 (23.15 ± 7.49) h;对照组病人年龄 50 ~ 78 岁,平均 (59.6 ± 3.5) 岁,其中男 20 例,女 15 例,发作频率 (2.59 ± 1.5) 次/天,每次平均持续时间 (30.22 ± 1.9) min,病程 10 ~ 35 h,平均 (23.22 ± 7.37) h;两组对象在年龄、性别和发作频率及平均持续时间方面差异无统计学意义,具有可比性。两组病人或其近亲属均签署了知情同意书。本研究得到了黄冈市中心医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 两组病人入院后进行血常规和凝血功能等检查,并根据病人情况给予 TIA 基础干预治疗,如调整血脂、血糖、血压、改善循环、抗血小板聚集等。对照组病人在此基础上给予硫酸氢氯吡格雷片(深圳信立泰药业股份有限公司,每片 75 mg,每日 75 mg)治疗;观察组给予阿加曲班注射液(达贝,天津药物研究院药业有限责任公司生产)60 mg,加入 500 mL 的 0.9% 氯化钠溶液,静脉泵 24 h 泵入,连续治疗 2 d。

1.3 观察指标

1.3.1 两组病人的临床疗效比较 疗效评价:(1)基本痊愈:TIA 病人的症状自入院 3 d 到治疗 14 d 期间无再次发作,没有进展为脑梗死。(2)有效:TIA 病人的症状自入院 3 d 到治疗 10 d 期间不再次发作或可能反复发作但未进展为脑梗死,治疗后 10 ~ 14 d 内为再次发作或转为脑梗死。(3)无效:TIA 病人的症状自治疗 10 ~ 14 d 期间反复发作或转为脑梗死。基本痊愈与有效之和为总有效。

1.3.2 两组病人的大脑中动脉血流动力学指标比较 采用经颅多普勒超声(TCD)检查检测病人大脑中动脉血流动力学,测算血流平均速度、峰流速、流速差值、峰流速差值,比较两组结果的差异。此处的研究对象为病人病处周围的大脑动脉血管。在检查中,观察组与对照组分别有 1 例病人因出现颞窗骨化症状,未能检测其血流流速,结果中的比较指标为检测血流速度病人的血流平均值。

1.3.3 两组病人的 TGF- β 1 水平比较 采用酶联免疫吸附双抗体夹心法(ELISA)检测 TGF- β 1 的浓度,比较两组结果的差异。

1.4 统计学方法 采用 SPSS16.0 软件对本次研究数据进行统计分析。计量资料用 t 检验(组内前后比较为配对 t 检验,组间比较为成组 t 检验);计

数资料用 χ^2 检验(普通资料)或秩和检验(等级资料)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人的临床疗效比较 在两组病人的 TIA 临床疗效对比中,观察组病人基本痊愈 10 例,有效 24 例,无效 1 例,总有效率为 97.1% (34/35),对照组病人基本痊愈 6 例,有效 17 例,无效 12 例,总有效率为 65.7% (23/35)。观察组病人的疗效明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组疗效比较/例(%)

组别	例数	基本痊愈	有效	无效	总有效
对照组	35	6(17.1)	17(48.6)	12(34.3)	23(65.7)
观察组	35	10(28.6)	24(68.6)	1(2.9)	34(97.1)
Uc(χ^2)值			7.462		(11.430)
P 值			0.006		0.001

2.2 两组病人的大脑中动脉血流动力学指标比较

与对照组病人治疗后比较,观察组病人治疗后大脑中动脉血液平均流速、峰流速增高,流速差值及峰流速差值均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组病人的 TGF- β 1 水平比较 在两组病人治疗前后的 TGF- β 1 水平的比较中,治疗前,观察组的 TGF- β 1 水平为 $(56.32 \pm 10.35) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,对照组为 $(55.89 \pm 11.34) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,差异无统计学意义($t = 0.166, P = 0.869$);治疗后,观察组的 TGF- β 1 水平为 $(42.15 \pm 3.11) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,对照组为 $(50.24 \pm 3.54) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,差异有统计学意义($t = 10.157, P = 0.000$)。

3 讨论

高血压、糖尿病等均可导致 TIA,其临床治疗方式也在不断发展,其目前的治疗方法为药物治疗、介入或外科手术。1/3 的 TIA 病人发生病情恶化,发展成脑梗死,这种恶化的发生时间一般在 TIA 发作后的 7 d 内,若未及时治疗,发展为脑梗死的概率较大,使病人的病死率有所增加^[6],TIA 发病机制一直困扰着医学界。在药物治疗方面,抗血小板聚集治疗受到大家的一致赞同,被推荐为最基本的干预手段。经过多年的临床研究,已经有一批用来针对 TIA 的新型药物被研制出来,其中包括巴曲酶、尤瑞克林、丁苯酞、阿加曲班等,大多数药物都已经被证实对 TIA 的治疗方面具有良好的疗效^[7-8],但是这些新型药物的临床治疗还需要更多的理论支持,本次研究旨在探究阿加曲班对短暂性脑缺血发作病人脑血流动力学与 TGF- β 1 的影响,为阿加曲班用于治疗 TIA 提供理论依据。

表 2 两组病人的大脑中动脉血流动力学指标比较/($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	组别	平均流速	峰流速	流速差值	峰流速差值
对照组	35	治疗前	33.64 ± 2.31	56.42 ± 3.74	19.15 ± 3.56	29.11 ± 3.47
		治疗后	40.28 ± 3.14	65.27 ± 6.35	14.28 ± 3.41	15.96 ± 4.68
		差值	6.64 ± 2.97	8.85 ± 7.32	4.87 ± 4.93	13.15 ± 7.03
		配对 <i>t</i> 值	13.227	7.153	5.844	11.066
		配对 <i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000
观察组	35	治疗前	33.75 ± 3.21	56.31 ± 3.45	19.21 ± 3.14	28.79 ± 3.85
		治疗后	42.13 ± 2.65	69.25 ± 4.34	11.75 ± 2.35	12.58 ± 2.34
		差值	8.38 ± 3.83	12.94 ± 5.61	7.46 ± 3.72	16.21 ± 4.57
		配对 <i>t</i> 值	12.944	13.646	11.864	20.985
		配对 <i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000
两组比较		治疗前组间 <i>t</i> 值	0.165	0.128	0.075	0.365
		治疗前组间 <i>P</i> 值	0.870	0.899	0.941	0.716
		治疗后组间 <i>t</i> 值	2.664	3.061	3.614	3.822
		治疗后组间 <i>P</i> 值	0.010	0.003	0.001	0.000

注:各组内前后比较为配对 *t* 检验;各组间对应比较为成组 *t* 检验。

本次研究结果显示,在采用阿加曲班进行治疗的观察组病人在治疗后的痊愈、显效和有效病人例数显著多于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),这说明阿加曲班对 TIA 病人的治疗效果非常显著。而在两组病人的大脑中动脉血流动力学指标测定中发现,观察组病人治疗后的指标与对照组病人治疗后比较,大脑中动脉血液平均流速、峰流速增高,流速差值及峰流速差值均降低,原因可能在于阿加曲班能够可逆地、高选择性地与凝血酶活性位点结合,从而阻断由凝血酶催化的一系列凝血过程,特别是能抑制血凝块中的凝血酶活性,改善病人脑部血流状况,其次,病人血液平均流速的增高,表明病人颅内动脉管腔的顺畅性增强,血凝块等阻碍血流的因素作用效果减弱,进而缓解了病人的脑部缺血现象^[9]。TGF- β 1 是一种多功能细胞因子,几乎可以被所有类型的细胞合成并表达相应的受体。在两组病人的 TGF- β 1 水平检测中发现,治疗前,两组病人的 TGF- β 1 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后,观察组病人的 TGF- β 1 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这种结果提示我们,阿加曲班能够有效的抑制 TGF- β 1 的合成和表达,可能的原因在于阿加曲班能抑制血凝块中的凝血酶活性,间接地导致 TGF- β 1 的合成和表达受到一定程度的抑制。出现这种结果更好的解释了阿加曲班能够通过抑制血凝块中的凝血酶活性,从而有效的改善病人脑部血流状况,改变病人机体内的血流动力。

作为一种新型的凝血酶抑制剂,阿加曲班在 TIA 的治疗中具有明显优势。首先,该药物将机体

血浆内的纤维蛋白 A2 链部位作为主要靶点,纤维酶原在刺激下被激活成纤维酶,并且纤维酶的活性得以增加,且纤维酶对血管内血栓的形成具有较好的抑制作用。其次,血液红细胞的变形能力以及血管的通透性也可以在阿加曲班的作用下得以增强,可以抑制血管内红细胞的聚集,血液黏度得以降低。再者,与其他药物相比,阿加曲班不会对病人的血小板功能产生干扰,而且该药物的半衰期较短,性别及年龄对其功能影响较小,因此用药对象的范围较广。因此,阿加曲班在 TIA 的治疗中可以发挥良好的效果。

本研究中将病人的 TGF- β 1 与其脑血流动力学联合研究具有重要意义。首先,TGF- β 1 作为一种无活性前体蛋白,其在缺氧缺血的脑神经细胞中表达明显增加,因此,TGF- β 1 的含量可以用来判定脑神经细胞的缺氧缺血状况,进而反映出病人脑部血流情况^[10]。其次,短暂性脑缺血所造成的损伤,使得人机体的血脑屏障受到破坏,进而出现了局部的炎症反应,而作为重要的抗炎因子,TGF- β 1 通过血液被大量转移到炎症部位,进而使其含量增加^[11]。在对短暂性脑缺血进行治疗后,炎症有所缓解,因此 TGF- β 1 含量出现降低趋势,这与本研究结果一致。

本次研究的不足之处在于研究的对象只有 70 例,有些片面性,不能代表全部情况,而且设计的观察指标有限,也有一定的局限性,这有待在今后的研究里改善,进一步进行探讨研究。

综上所述,对 TIA 病人给予阿加曲班治疗,有很显著的疗效,并且可以很好的改善病人的脑血流动力学状况,并降低病人的 TGF- β 1 水平,值得临床广泛推广。