

# 贝前列素钠联合阿加曲班治疗急性脑梗死的疗效及对认知功能、血清炎症因子的影响<sup>△</sup>

张静\*, 钱倩, 王森, 许士民 (保定市第一中心医院神经内科, 河北保定 071000)

中图分类号 R973<sup>+</sup>.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)09-1046-05  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.09.005



**摘要** 目的:探讨贝前列素钠联合阿加曲班治疗急性脑梗死(ACI)患者的疗效及对认知功能、血清炎症因子水平的影响。方法:选取2022年12月至2023年11月该院收治的ACI患者126例,按照随机数字表法分为联合治疗组和阿加曲班组,每组63例。阿加曲班组患者采用常规对症+阿加曲班治疗,联合治疗组患者在阿加曲班组的基础上联合贝前列素钠治疗。记录两组患者的临床疗效和不良反应发生情况,并比较两组患者认知功能、炎症因子、氧化应激指标以及脑血流动力学指标水平。结果:联合治疗组患者的临床总有效率为88.89%(56/63),显著高于阿加曲班组的74.60%(47/63),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者的蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、简易精神状态检查量表(MMSE)评分均升高,且联合治疗组患者的MoCA、MMSE评分显著高于阿加曲班组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者的肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)1 $\beta$ 、IL-6和C反应蛋白(CRP)水平均降低,且联合治疗组患者的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6和CRP水平显著低于阿加曲班组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者的丙二醛(MDA)水平显著降低,超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力(T-AOC)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平显著升高;且联合治疗组患者的MDA水平较阿加曲班组明显降低,SOD、T-AOC和GSH-Px水平明显升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者的平均血流速度( $V_{mean}$ )显著加快,平均血流量( $Q_{mean}$ )显著升高,脑血管外周阻力( $R_v$ )和特性阻抗( $Z_{cv}$ )显著降低;与阿加曲班组比较,联合治疗组患者的 $V_{mean}$ 加快更显著, $Q_{mean}$ 升高更显著, $R_v$ 、 $Z_{cv}$ 降低更显著,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗过程中,联合治疗组与阿加曲班组患者的不良反应总发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:贝前列素钠联合阿加曲班治疗ACI患者,能够有效提高治疗效果,降低患者炎症反应和氧化应激反应,提高患者认知功能并改善脑血流动力学指标,用药安全性较高。

**关键词** 贝前列素钠;阿加曲班;急性脑梗死;认知功能;炎症因子

## Efficacy of Beraprost Sodium Combined with Agatrobaban in the Treatment of Patients with Acute Cerebral Infarction and Its Effects on Cognitive Function and Serum Inflammatory Factors<sup>△</sup>

ZHANG Jing, QIAN Qian, WANG Sen, XU Shimin (Dept. of Neurology, Baoding No. 1 Central Hospital, Hebei Baoding 071000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of beraprost sodium combined with agatrobaban in the treatment of patients with acute cerebral infarction (ACI) and its effects on cognitive function and serum inflammatory factors. **METHODS:** From Dec. 2022 to Nov. 2023, a total of 126 patients with ACI admitted into the hospital were extracted to be divided into the combined treatment group and agatrobaban group *via* the random number table method, with 63 cases in each group. The agatrobaban group was treated with routine symptomatic therapy and agatrobaban, while the combined treatment group received beraprost sodium on the basis of agatrobaban group. The clinical efficacy and adverse drug reactions of two groups were recorded, and the cognitive function, levels of inflammatory factors, oxidative stress indicators, and cerebral hemodynamic indicators were compared between two groups. **RESULTS:** The total clinical effective rate of the combined treatment group was 88.89% (56/63), significantly higher than 74.60% (47/63) in the agatrobaban group, with statistically significant difference ( $P<0.05$ ). After treatment, the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Mini-Mental State Examination (MMSE) scores in both groups increased, and the scores MoCA and MMSE in the combined treatment group were significantly higher than those in the agatrobaban group, with statistically significant difference ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), and C-reactive protein (CRP) in both groups decreased, and the levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and CRP in the combined treatment group were significantly lower than those in the agatrobaban group, with statistically significant difference ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of malondialdehyde (MDA) in both groups decreased, while the levels of superoxide dismutase (SOD), total antioxidant capacity (T-AOC) and glutathione peroxidase (GSH-Px) increased significantly, the MDA level in the combined treatment group was significantly lower than that in the agatrobaban group, while the levels of SOD, T-AOC, and GSH-Px were

△ 基金项目:河北省卫生健康委科研基金项目(No. 20220288)

\* 主治医师。研究方向:脑血管病相关研究。E-mail:ZhaJing1986@163.com

significantly higher than those in the agatrobaban group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). After treatment, the mean velocity of blood flow ( $V_{\text{mean}}$ ) and mean blood flow ( $Q_{\text{mean}}$ ) of two groups increased significantly, while the vascular resistance (Rv) and characteristic impedance of cerebrovascular net (Zcv) decreased significantly; compared with agatrobaban group,  $V_{\text{mean}}$  and  $Q_{\text{mean}}$  increased more significantly, Rv and Zcv decreased more significantly in the combined treatment group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse drug reactions between two groups ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: Ceraprost sodium combined with agatrobaban in the treatment of patients with acute cerebral infarction can effectively improve the efficiency, reduce inflammatory and oxidative stress reactions, improve cognitive function and cerebral hemodynamic indicators, with higher medication safety.

**KEYWORDS** Beraprost sodium; Agatrobaban; Acute cerebral infarction; Cognitive function; Inflammatory factors

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)为脑血管疾病,主要是由于脑血管堵塞导致脑组织缺血缺氧,从而引发脑组织损伤和功能障碍。ACI多发于中老年人,发病率约占急性脑血管病的80%,且随着人口老龄化加剧,ACI的发病率逐年升高<sup>[1-2]</sup>。此外,ACI具有高致死率、高致残率以及高复发率的特点,对患者生命健康造成严重危害<sup>[3]</sup>。阿加曲班为凝血酶抑制剂,通过可逆性抑制凝血酶催化或诱导的反应,发挥抗凝血作用,在临床上常被用于治疗发病48 h内的ACI<sup>[4-5]</sup>。贝前列素钠片是抗血栓形成的药物,可抑制血小板聚集和血小板黏附,从而发挥抗血小板的作用,已成功用于治疗闭塞性动脉硬化等外周动脉疾病<sup>[6-7]</sup>。目前尚未发现贝前列素钠片联合阿加曲班治疗ACI的报道。因此,本研究旨在探讨贝前列素钠片联合阿加曲班对ACI患者的临床疗效、认知功能以及炎症因子水平的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取2022年12月至2023年11月于我院就诊的ACI患者126例作为研究对象。纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》<sup>[8]</sup>中关于ACI的诊断标准;经头颅CT、磁共振成像等影像学检查确诊为颅内大动脉粥样硬化型ACI;首次发病,且发病时间 $\leq 48$  h;患者及家属知晓本研究事项并自愿签署知情同意书;临床资料完整。排除标准:其他原因引起的ACI者;对本研究使用药物过敏或不耐受者;各种原因引起的脑出血、脑血管畸形者;其他原因引起的认知功能障碍或中枢神经严重受损者;合并心、肝、肾、肺等重要器官功能不全者;合并免疫系统、血液系统和内分泌系统疾病者;合并凝血功能障碍者;合并恶性肿瘤者;近3个月有抗凝血药服用史者。本研究经我院伦理委员会审核通过(伦理批号:202208012)。

按照随机数字表法将患者分为联合治疗组和阿加曲班组,每组63例。联合治疗组患者中,年龄为51~73岁,发病时间为10~43 h,美国国立卫生院卒中神经功能缺损评分量表(NIHSS)评分为5~26分。阿加曲班组患者中,年龄为52~74岁,发病时间为9~44 h,NIHSS评分为5~24分。两组患者的基线资料具有可比性,见表1。

### 1.2 方法

两组患者入院后均接受降压,调节血脂、血糖和抗感染等常规对症治疗,治疗期间保持低脂、低盐、低糖规律饮食,并进行适当康复训练。(1)阿加曲班组患者在常规对症治疗的基础上给予阿加曲班注射液(规格:20 mL:10 mg),起始2 d内,以0.9%氯化钠注射液250 mL稀释阿加曲班注射液

表1 两组患者基线资料比较

| 项目                                 | 联合治疗组(n=63) | 阿加曲班组(n=63) | $\chi^2/t$ | P     |
|------------------------------------|-------------|-------------|------------|-------|
| 年龄/(\bar{x}±s,岁)                   | 61.58±7.64  | 62.43±7.19  | 0.643      | 0.521 |
| 性别/例(%)                            |             |             | 0.127      | 0.722 |
| 男性                                 | 33(52.38)   | 31(49.21)   |            |       |
| 女性                                 | 30(47.62)   | 32(50.79)   |            |       |
| BMI/(\bar{x}±s,kg/m <sup>2</sup> ) | 24.96±2.41  | 25.07±2.28  | 0.263      | 0.793 |
| 发病时间/(\bar{x}±s,h)                 | 26.05±6.73  | 25.84±6.56  | 0.177      | 0.860 |
| 梗死部位/例(%)                          |             |             | 0.297      | 0.862 |
| 腔隙性脑梗死                             | 25(39.68)   | 27(42.86)   |            |       |
| 中等面积脑梗死                            | 27(42.86)   | 24(38.10)   |            |       |
| 大面积脑梗死                             | 11(17.46)   | 12(19.05)   |            |       |
| NIHSS评分/(\bar{x}±s,分)              | 15.81±4.63  | 15.27±4.45  | 0.667      | 0.506 |
| 基础疾病/例(%)                          |             |             |            |       |
| 高血压                                | 42(66.67)   | 45(71.43)   | 0.334      | 0.563 |
| 糖尿病                                | 33(52.38)   | 31(49.21)   | 0.127      | 0.722 |
| 高血脂                                | 27(42.86)   | 28(44.44)   | 0.032      | 0.857 |
| 冠心病                                | 15(23.81)   | 18(28.57)   | 0.370      | 0.543 |

10 mg,静脉滴注,共给予阿加曲班注射液60 mg,经24 h持续静脉滴注;后续治疗,1次给予阿加曲班注射液10 mg+0.9%氯化钠注射液250 mL,3 h静脉滴注,每日早晚各1次;治疗期间依据患者年龄、症状适当增减给药剂量。(2)联合治疗组患者在阿加曲班组的基础上口服贝前列素钠片[规格:40 μg(以贝前列素钠计)],1次40 μg,1日3次。两组患者均连续治疗14 d。

### 1.3 观察指标

(1)认知功能:采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)和简易精神状态检查量表(MMSE)评估两组患者治疗前后的认知功能。MoCA量表总分为30分,得分越低则认知障碍越严重;MMSE评分总分为30分,得分越低则认知障碍越严重。(2)炎症因子:分别于治疗前后采集两组患者空腹静脉血10 mL,检测血清肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素6(IL-6)和C反应蛋白(CRP)水平。(3)氧化应激指标:采用酶联免疫吸附试验检测两组患者治疗前后的血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力(T-AOC)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平。(4)脑血流动力学指标:采用经颅多普勒血流分析仪检测两组患者治疗前后的平均血流速度( $V_{\text{mean}}$ )、平均血流量( $Q_{\text{mean}}$ )、脑血管外周阻力(Rv)和特性阻抗(Zcv)水平。(5)不良反应发生情况:观察并记录两组患者治疗过程中出现的不良反应,包括头晕、恶心、呕吐、牙龈出血、乏力和心律不齐等。

### 1.4 疗效评定标准

NIHSS评分降低 $>90.00\%$ ,病残等级为0级,为基本痊愈;NIHSS评分降低 $>45.00\% \sim 90.00\%$ ,病残等级为1—3级,为显

效;NIHSS 评分降低 18.00%~45.00%,病残等级为 1—3 级,为有效;NIHSS 评分降低<18%,为无效<sup>[9]</sup>。总有效率=(基本痊愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

### 1.5 统计学方法

应用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,认知功能、炎症因子、氧化应激指标和脑血流动力学指标等计量资料符合正态分布,采用  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较行独立样本  $t$  检验,组内比较行配对样本  $t$  检验;临床疗效、不良反应等计数资料用率(%)表示,行  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

联合治疗组患者的临床总有效率为 88.89%,显著高于阿加曲班组的 74.60%,差异有统计学意义( $\chi^2=4.308, P=0.038$ ),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

| 组别          | 基本痊愈      | 显效        | 有效       | 无效        | 总有效       |
|-------------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|
| 联合治疗组(n=63) | 28(44.44) | 19(30.16) | 9(14.29) | 7(11.11)  | 56(88.89) |
| 阿加曲班组(n=63) | 23(36.51) | 18(28.57) | 6(9.52)  | 16(25.40) | 47(74.60) |

### 2.2 两组患者认知功能比较

治疗前,两组患者 MoCA、MMSE 评分的差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者的 MoCA、MMSE 评分较治疗前显著升高,联合治疗组患者的 MoCA、MMSE 评分显著高于阿加曲班组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

### 2.3 两组患者炎症因子水平比较

治疗前,两组患者 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 CRP 水平的差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 CRP 水平均较治疗前降低,联合治疗组患者的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 CRP 水平显著低于阿加曲班组,差异均

表 3 两组患者治疗前后 MoCA 和 MMSE 评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

| 组别          | MoCA 评分    |             | MMSE 评分    |             |
|-------------|------------|-------------|------------|-------------|
|             | 治疗前        | 治疗后         | 治疗前        | 治疗后         |
| 联合治疗组(n=63) | 17.82±4.39 | 24.65±4.87* | 19.72±3.91 | 25.60±4.37* |
| 阿加曲班组(n=63) | 18.03±4.16 | 22.49±4.71* | 19.46±3.88 | 23.74±4.25* |
| $t$         | 0.276      | 2.531       | 0.375      | 2.422       |
| $P$         | 0.783      | 0.013       | 0.709      | 0.017       |

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ 。

有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

### 2.4 两组患者氧化应激指标水平比较

治疗前,两组患者 MDA、SOD、T-AOC 和 GSH-Px 水平的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与治疗前比较,两组患者治疗后的 MDA 水平均降低,SOD、T-AOC 和 GSH-Px 水平均升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,联合治疗组患者的 MDA 水平较阿加曲班组显著降低,SOD、T-AOC 和 GSH-Px 水平显著升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 5。

### 2.5 两组患者脑血流动力学指标水平比较

治疗前,两组患者  $V_{mean}$ 、 $Q_{mean}$ 、 $R_v$  和  $Z_{cv}$  的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与治疗前比较,两组患者治疗后的  $V_{mean}$ 、 $Q_{mean}$  显著升高, $R_v$ 、 $Z_{cv}$  显著降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,联合治疗组患者的  $V_{mean}$ 、 $Q_{mean}$  较阿加曲班组显著升高, $R_v$ 、 $Z_{cv}$  显著降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 6。

### 2.6 两组患者不良反应发生情况比较

治疗过程中,联合治疗组患者的不良反应总发生率为 7.94%,与阿加曲班组(11.11%)比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.368, P=0.544$ ),见表 7。

## 3 讨论

ACI 患者初期一般意识清醒,没有特定的症状,等出现意识障碍、偏瘫、感觉障碍和共济失调等症状时,病情进展已经

表 4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别          | TNF- $\alpha$ /( $\mu$ g/L) |            | IL-1 $\beta$ /(pg/mL) |            | IL-6/(pg/L)   |               | CRP/(mg/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        |
| 联合治疗组(n=63) | 6.28±2.25                   | 3.27±1.32* | 9.34±2.15             | 6.48±1.53* | 864.17±163.09 | 420.68±63.92* | 12.85±3.24 | 5.67±2.41* |
| 阿加曲班组(n=63) | 6.65±2.13                   | 4.76±2.04* | 9.61±2.07             | 7.96±1.72* | 828.50±154.46 | 463.45±67.33* | 12.26±3.18 | 8.19±2.63* |
| $t$         | 0.948                       | 4.867      | 0.718                 | 5.103      | 1.260         | 3.657         | 1.032      | 5.607      |
| $P$         | 0.345                       | <0.001     | 0.474                 | <0.001     | 0.210         | <0.001        | 0.304      | <0.001     |

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ 。

表 5 两组患者治疗前后氧化应激指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别          | MDA/( $\mu$ mol/L) |            | SOD/(U/L)    |               | T-AOC/(U/mL) |             | GSH-Px/(U/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           |
| 联合治疗组(n=63) | 8.16±3.45          | 4.42±1.51* | 175.34±40.59 | 237.16±46.28* | 8.81±2.53    | 15.49±4.68* | 74.85±19.40  | 105.66±27.18* |
| 阿加曲班组(n=63) | 8.32±3.17          | 5.25±2.03* | 169.73±40.15 | 203.42±43.61* | 8.45±2.72    | 13.11±3.62* | 73.13±20.67  | 89.51±24.32*  |
| $t$         | 0.271              | 2.604      | 0.780        | 4.211         | 0.769        | 3.193       | 0.482        | 3.515         |
| $P$         | 0.787              | 0.010      | 0.437        | <0.001        | 0.443        | 0.002       | 0.631        | 0.001         |

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ 。

表 6 两组患者治疗前后脑血流动力学指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别          | $V_{mean}$ /(cm/s) |             | $Q_{mean}$ /(mL/s) |            | $R_v$ /(kPa·s/m) |              | $Z_{cv}$ /(kPa·s/m) |             |
|-------------|--------------------|-------------|--------------------|------------|------------------|--------------|---------------------|-------------|
|             | 治疗前                | 治疗后         | 治疗前                | 治疗后        | 治疗前              | 治疗后          | 治疗前                 | 治疗后         |
| 联合治疗组(n=63) | 11.97±2.94         | 17.94±3.85* | 6.52±1.81          | 9.04±2.13* | 113.26±23.59     | 76.73±15.16* | 23.54±7.16          | 14.95±4.07* |
| 阿加曲班组(n=63) | 12.26±3.05         | 15.53±3.76* | 6.68±1.59          | 8.02±1.77* | 117.05±25.81     | 91.64±18.62* | 22.28±7.43          | 17.28±4.62* |
| $t$         | 0.543              | 3.555       | 0.527              | 2.923      | 0.860            | 4.929        | 0.969               | 3.004       |
| $P$         | 0.588              | 0.001       | 0.599              | 0.004      | 0.391            | <0.001       | 0.334               | 0.003       |

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ 。

表 7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

| 组别          | 头痛头晕    | 恶心      | 呕吐      | 牙龈出血    | 乏力      | 心律不齐    | 合计       |
|-------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| 联合治疗组(n=63) | 1(1.59) | 1(1.59) | 1(1.59) | 1(1.59) | 1(1.59) | 0(0)    | 5(7.94)  |
| 阿加曲班组(n=63) | 2(3.17) | 1(1.59) | 0(0)    | 2(3.17) | 1(1.59) | 1(1.59) | 7(11.11) |

较为严重,对患者身心健康造成严重负担。临床治疗 ACI 主要包括溶栓、恢复血供、改善循环和保护神经等,以抑制病情进展,减少神经细胞坏死,促进神经功能恢复,改善预后<sup>[10-13]</sup>。

阿加曲班作为直接凝血酶抑制剂,具有可逆性和选择性的特点,可有效灭活血液中凝血酶的活性,较好地抑制血栓形成<sup>[4]</sup>。本研究中,阿加曲班组患者的临床总有效率为 74.60%,提示阿加曲班对改善 ACI 具有良好的效果;而联合治疗组患者的临床总有效率显著高于阿加曲班组,则与加用贝前列素钠片有关。贝前列素钠能够与前列腺素受体靶向结合,从而激活腺苷酸环化酶,发挥抗血小板凝集和扩张血管的作用<sup>[7]</sup>。上述结果提示,贝前列素钠片联合阿加曲班可以有效提高 ACI 患者的治疗效果。本研究中,联合治疗组患者治疗后的 MoCA、MMSE 评分显著高于阿加曲班组,且两组患者的 MoCA、MMSE 评分较治疗前均有所升高,说明贝前列素钠片可改善患者的认知功能。Cai 等<sup>[14]</sup>研究发现,采用贝前列素钠片和阿司匹林治疗的急性缺血性脑卒中患者,其肾小球滤过率、胱氨酸 C 水平较单纯给予阿司匹林治疗的患者明显升高,日常生活能力得到改善,与本研究结果一致。另一项研究结果也表明,采用贝前列素钠片联合阿司匹林治疗的 ACI 患者,其神经功能和肾功能优于单纯阿司匹林治疗的患者<sup>[15]</sup>。本研究还发现,治疗过程中联合治疗组与阿加曲班组患者不良反应总发生率的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明贝前列素钠联合阿加曲班治疗 ACI 不会增加不良反应,用药安全性较高。

炎症反应在 ACI 中起重要作用。当大脑血管被阻断时,小胶质细胞和星形胶质细胞迅速被激活,随即释放大促炎因子,加剧 ACI 后神经元损伤<sup>[16]</sup>。有研究发现,贝前列素钠联合西地那非治疗左心衰竭合并肺动脉高压,可有效改善肺动脉高压,减轻左心衰竭,降低 TNF- $\alpha$  水平,从而获得更好的临床疗效<sup>[17]</sup>。与该结果一致,本研究发现,两组患者治疗后的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 CRP 水平均降低,且联合治疗组患者的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 CRP 水平显著低于阿加曲班组,说明贝前列素钠联合阿加曲班治疗 ACI 能够有效降低患者的炎症反应,以减轻神经元损伤。ACI 发生缺氧/再灌注时,神经元产生过多活性氧,而引起机体氧化应激反应<sup>[18]</sup>。谷胱甘肽(GSH)和 GSH-Px 是细胞抗氧化系统的组成部分。有研究发现,贝前列素钠治疗糖尿病周围神经病变,可显著升高患者的 SOD 和 GSH 水平<sup>[19]</sup>。本研究中,两组患者治疗后的 MDA 水平显著降低,SOD、T-AOC 和 GSH-Px 水平显著升高;且联合治疗组患者的 MDA 水平较阿加曲班组明显降低,SOD、T-AOC 和 GSH-Px 水平明显升高,说明贝前列素能够有效缓解 ACI 患者的氧化应激反应。本研究还发现,两组患者治疗后的  $V_{mean}$ 、 $Q_{mean}$  显著升高, $R_v$ 、 $Z_{cv}$  显著降低;且联合治疗组患者的  $V_{mean}$ 、 $Q_{mean}$  较阿加曲班组升高更显著, $R_v$ 、 $Z_{cv}$  降低更显著,说明贝前列素钠联合阿加曲班能够有效改善 ACI 患者的脑血流动力学,缓解梗阻症状。

综上所述,贝前列素钠联合阿加曲班治疗 ACI 患者,能够有效改善患者的临床疗效和认知功能,降低炎症反应和氧化应激反应,改善脑血流动力学,用药安全性较高。但是,本研究也存在一定的不足,如随访观察时间短,无法确定贝前列素钠联合阿加曲班的长期效果以及对 ACI 患者复发率的影响,后续需要进一步跟踪随访以确定长期疗效。

## 参考文献

[1] 陈圣君,李波,陈国柱,等.血清视锥蛋白样蛋白 1 和 CXC 型趋化

因子配体 16 及抗心磷脂抗体水平与急性脑梗死患者病情及预后的关系研究[J].中国全科医学,2021,24(27):3464-3468,3476.

- [2] LIANG F F, LIU X X, LIU J H, et al. Effect of infarct location and volume on cognitive dysfunction in elderly patients with acute insular cerebral infarction[J]. World J Psychiatry, 2024, 14(8): 1190-1198.
- [3] NIE X M, LENG X Y, MIAO Z R, et al. Clinically ineffective reperfusion after endovascular therapy in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2023, 54(3): 873-881.
- [4] CHEN H S, CUI Y, ZHOU Z H, et al. Effect of argatroban plus intravenous alteplase vs intravenous alteplase alone on neurologic function in patients with acute ischemic stroke: the ARAIS randomized clinical trial[J]. JAMA, 2023, 329(8): 640-650.
- [5] XU S, ZHANG W J, ZHANG Y, et al. Efficacy and prognosis of adjuvant argatroban treatment in acute ischemic stroke patients with early neurological deterioration[J]. Discov Med, 2023, 35(175): 185-192.
- [6] SUZUKI R, YUCHI Y, SAITO T, et al. Beraprost sodium for pulmonary hypertension in dogs: effect on hemodynamics and cardiac function[J]. Animals (Basel), 2022, 12(16): 2078.
- [7] WANG Z S, BENNETT S H, KICIN B, et al. De novo synthesis of dihydrobenzofurans and indolines and its application to a modular, asymmetric synthesis of beraprost[J]. J Am Chem Soc, 2023, 145(25): 14124-14132.
- [8] 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.
- [9] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:101-104.
- [10] TSIVGOULIS G, KATSANOS A H, SANDSET E C, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(5): 418-429.
- [11] WANG X, MINHAS J S, MOULLAALI T J, et al. Associations of early systolic blood pressure control and outcome after thrombolysis-eligible acute ischemic stroke: results from the ENCHANTED study [J]. Stroke, 2022, 53(3): 779-787.
- [12] ZHAO Y F, ZHANG X J, CHEN X Y, et al. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: from mechanisms to treatment (review)[J]. Int J Mol Med, 2022, 49(2): 15.
- [13] CHEN H S, CUI Y, LI X Q, et al. Effect of remote ischemic conditioning vs usual care on neurologic function in patients with acute moderate ischemic stroke: the RICAMIS randomized clinical trial[J]. JAMA, 2022, 328(7): 627-636.
- [14] CAI D, CHEN X P, WEI D C, et al. Combination therapy with beraprost sodium and aspirin for acute ischemic stroke: a single-center retrospective study[J]. J Int Med Res, 2019, 47(7): 3014-3024.
- [15] CHEN S Q, XIE S S, HE W Z, et al. Beneficial effect of beraprost sodium plus aspirin in the treatment of acute ischemic stroke[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 4401-4407.
- [16] MAO R, ZONG N N, HU Y J, et al. Neuronal death mechanisms and therapeutic strategy in ischemic stroke [J]. Neurosci Bull, 2022, 38(10): 1229-1247.
- [17] SUN D Y, YANG W L, WANG Z W, et al. Efficacy of beraprost sodium combined with sildenafil and its effects on vascular endothelial function and inflammation in patients experiencing left heart failure complicated with pulmonary arterial hypertension[J]. Med Sci Monit, 2021, 27: e928413.

(下转第 1053 页)