

· 论著 ·

氯吡格雷联合阿替普酶治疗缺血性脑卒中的疗效分析

林树森*

福建省漳州市人民医院神经内科 (福建 漳州 363000)

【摘要】目的 探讨氯吡格雷联合阿替普酶治疗缺血性脑卒中(IS)的疗效。**方法** 按照随机抽签法将我院于2019年12月至2021年12月收治的96例IS患者分为两组, 每组48例。对照组和观察组分别给予氯吡格雷和氯吡格雷联合阿替普酶治疗, 均连续治疗14天。比较两组治疗前后神经功能、NIHSS、FAM、Barthel评分、凝血功能以及炎症因子水平。**结果** 与对照组相比较, 治疗后观察组NSE、S100 β 、SAA水平和NIHSS评分较低, 且FMA、Barthel评分较高($P<0.05$); 治疗后观察组D-D、FIB、CRP、TNF- α 、Hcy水平低于对照组, 且APTT、PT水平高于对照组($P<0.05$)。**结论** 将氯吡格雷联合阿替普酶应用于IS的治疗中, 有利于改善患者神经功能和凝血功能, 并能有效调提高患者运动功能和日常生活能力, 同时也能减轻机体炎症反应。

【关键词】 缺血性脑卒中; 氯吡格雷; 阿替普酶; 临床疗效

【中图分类号】 R743.3

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.01.012

Efficacy Analysis of Clopidogrel Combined with Alteplase in the Treatment of Ischemic Stroke

LIN Shu-sen*

Department of Neurology, People's Hospital of Zhangzhou City, Zhangzhou 363000, Fujian Province, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of clopidogrel combined with alteplase in the treatment of ischemic stroke (IS). **Methods** 96 patients with IS admitted to our hospital from December 2019 to December 2021 were divided into two groups according to random sampling method, with 48 cases in each group. The control group and the observation group were given clopidogrel and clopidogrel combined with alteplase, respectively, and both were treated for 14 consecutive days. The neurological function, NIHSS, FAM, Barthel score, coagulation function and inflammatory factor levels were compared between the two groups before and after treatment. **Results** Compared with the control group, NSE, S100 β , SAA levels and NIHSS scores were lower and FMA and Barthel scores were higher in the observation group after treatment ($P<0.05$); D-D, FIB, CRP, TNF- α and Hcy levels were lower and APTT and PT levels were higher in the observation group than in the control group after treatment ($P<0.05$). **Conclusion** The application of clopidogrel combined with alteplase in the treatment of IS is beneficial to improve the neurological function and coagulation function of patients, and can effectively regulate and improve the motor function and daily living ability of patients, as well as reduce the inflammatory response of the body.

Keywords: Ischemic Stroke; Clopidogrel; Alteplase; Clinical Efficacy

缺血性脑卒中(IS)是临床上较为常见的神经内科疾病。根据流行病学的调查研究结果显示^[1], 随着我国老龄化程度的日益加剧, IS的发病率呈逐年增长趋势, 并具有较高的致残率和死亡率。其中氯吡格雷是较为常用的抑制血小板聚集药物, 能有效恢复脑血流灌注, 在改善脑缺血方面具有积极意义, 是临床上治疗IS的常用药物。但有报道称^[2], 采用单一用药的方式所取得的疗效有限, 故考虑采用联合用药的方式对IS患者进行治疗。阿替普酶作为一种新型的溶栓类药物, 能和纤维蛋白相结合, 并能选择性地激活纤溶酶原, 促使阻塞的冠状动脉再通, 近年来被逐渐应用于IS的治疗当中^[3]。但目前临床上有关氯吡格雷联合阿替普酶治疗IS患者方面的报道较少, 为了进一步探讨对IS患者采用氯吡格雷联合阿替普酶治疗的临床疗效, 本研究将选取2019年12月至2021年12月我院收治的96例IS患者开展研究, 作如下报道:

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机抽签法将我院于2019年12月至2021年12月收治的96例IS患者分为两组, 每组48例。

纳入标准: 均经影像学检查, 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[4]中IS的诊断标准; 均为首次发病, 且在6h内入院接受治疗; 符合我院医学伦理学设定的要求, 且家属签署知情同意书。排除标准: 妊娠期或哺乳期女性; 对本次实验使用的药物存在过敏现象; 患有精神疾病, 无法进行简答的交流, 配合完成实验; 合并恶性肿瘤。两组一般资料差异不大($P>0.05$), 见表1。

1.2 方法 两组患者入院后均密切监测其生命指标的变化情况, 并给予常规的吸氧、维持水电解质平衡等方面的治疗措施。对

照组施以氯吡格雷进行治疗: 口服氯吡格雷(Sanofi Winthrop Industrie, 国药准字J20180029, 75mg*7片/盒), 每日1次, 每次75mg。观察组则采用氯吡格雷联合阿替普酶进行治疗: 在对照组的基础上加用阿替普酶, 采用0.9mg/kg的阿替普酶注射液, 首先静脉推注10%阿替普酶(德国勃林格殷格翰制药公司, 注册证号S20110052, 0mg/支)注射液, 然后将剩余的阿替普酶溶于含量为0.9%的100mL氯化钠注射液(中国大冢制药有限公司, 国药准字H20065385, 10mL)中并进行静脉滴注, 输液时间控制在50~70min范围内。两组均连续治疗14天。

1.3 观察指标 (1)分别采集两组患者治疗前后5mL空腹静脉血, 3500r/min, 离心10min后取上清液, 然后采用酶联免疫吸附实验对其神经元特异性烯醇化酶(NSE)、中枢神经特异蛋白(S100 β)、血清淀粉样蛋白(SAA)水平进行检测。(2)采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、肢体运动功能Fugel-Meyer(FMA)和日常生活能力评分(Barthel)对两组患者治疗前后的神经功能缺损程度、运动功能、日常生活自理能力进行评估。其中NIHSS量表由11项条目组成, 总分0~42分, 分数越高提示神经功能缺损程度越严重; FAM量表由肢体运动、平衡、感觉等5个维度组成, 总分0~100分, 得分越高表示运动功能越好; Barthel指数由进食、洗澡、穿衣等10个方面组成, 总分0~100分, 分数越高则提示日常生活自理能力越优。(3)分别于治疗前后应用凝血分析仪(型号: HF6000-4, 厂家: 济南千司生物技术有限公司)对两组患者的凝血功能水平进行检测, 主要包括D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)。(4)取两组患者治疗前后的血清标本, 采用酶联免疫吸附法

【第一作者】林树森, 男, 主治医师, 主要研究方向: 神经内科。E-mail: andiyt1536@163.com

【通讯作者】林树森

检测其炎症因子水平，主要包括C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、同型半胱氨酸(Hcy)水平。

1.4 统计学分析 应用SPSS 22.0软件作统计处理，以“%”表示计数资料，行 χ^2 检验，以($\bar{x} \pm s$)表示符合正态分布计量资料，行t检验，若 $P < 0.05$ ，差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料的比较 结果显示，两组在性别、年龄、BMI值以及梗死部位方面比较差异不显著($P > 0.05$)，见表1。

表1 两组一般资料的比较[n(%)]

组别	例数	性别(n)		年龄(岁)	BMI值(kg/m ²)	梗死部位		
		男	女			基底	脑干	小脑
观察组	48	27	21	58.42±8.76	23.16±3.47	19	17	12
对照组	48	30	18	58.63±8.79	22.87±3.43	21	16	11
χ^2/t		0.388	0.117		0.411	0.173		
P		0.533	0.906		0.681	0.9		

2.2 两组治疗前后神经功能水平情况的比较 实验结果表明，治疗前两组神经功能水平比较差异不显著($P > 0.05$)，但治疗后两组神经功能水平均有所改善，且与对照组相比较，观察组NSE、S100 β 、SAA水平均较低，差异较大($P < 0.05$)，见表2。

2.3 两组治疗前后NIHSS、FAM、Barthel评分情况的比较 研究结果显示，治疗前两组NIHSS、FMA、Barthel评分比较差异不大($P > 0.05$)，但治疗后其水平均有所改善，且与对照组相比较，观察组NIHSS评分较低，且FMA、Barthel评分较高，差异显著($P < 0.05$)，见表3。

2.4 两组治疗前后凝血功能指标水平的情况比较 实验结果表明，治疗前两组凝血功能指标水平比较差异不明显($P > 0.05$)，但治疗后两组凝血功能水平均有所改善，且与对照组相比较，观察组D-D、FIB水平较低，且APTT、PT水平较高，差异较大($P < 0.05$)，见表4。

2.5 两组治疗前后炎症因子水平情况的比较 研究结果显示，治疗前两组炎症因子水平比较差异不大($P > 0.05$)，但治疗后两组炎症因子水平均有所下降，且与对照组相比较，观察组CRP、TNF- α 、Hcy水平均较低，差异明显($P < 0.05$)，见表5。

表2 两组治疗前后神经功能水平情况的比较

组别	例数	NSE(μ g/L)		S100 β (μ g/L)		SAA(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	36.13±5.41	10.55±1.58 ^a	2.52±0.37	0.22±0.03 ^a	2.53±0.38	0.94±0.14 ^a
对照组	48	36.25±5.43	18.47±2.77 ^a	2.61±0.39	0.54±0.08 ^a	2.49±0.37	1.83±0.27 ^a
t		0.108	17.206	1.031	25.948	0.522	20.274
P		0.913	0.000	0.305	0.000	0.602	0.000

注：^a与治疗前相比较 $P < 0.05$ 。

表3 两组治疗前后NIHSS、FAM、Barthel评分情况的比较(分)

组别	例数	NIHSS		FMA		Barthel	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	10.85±1.62	3.43±0.51 ^a	54.66±8.19	83.85±12.57 ^a	48.18±7.22	87.64±13.14 ^a
对照组	48	11.06±1.65	5.72±0.85 ^a	54.47±8.17	71.12±10.66 ^a	48.22±7.23	65.73±9.85 ^a
t		0.629	16.005	0.113	5.351	0.027	9.243
P		0.530	0.000	0.909	0.000	0.978	0.000

注：^a与治疗前相比较 $P < 0.05$ 。

表4 两组治疗前后凝血功能指标水平的情况比较

组别	例数	D-D(μ g/L)		FIB(g/L)		APTT(s)		PT(s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	747.78±112.16	278.44±41.76 ^a	5.02±0.75	2.35±0.35 ^a	22.48±3.37	27.67±4.15 ^a	13.58±2.03	18.06±2.70 ^a
对照组	48	747.63±112.14	450.19±67.52 ^a	4.87±0.73	3.72±0.55 ^a	22.51±3.38	25.14±3.77 ^a	13.37±2.00	15.82±2.37 ^a
t		0.006	14.988	0.992	14.559	0.043	3.126	0.510	4.319
P		0.994	0.000	0.323	0.000	0.965	0.002	0.610	0.000

注：^a与治疗前相比较 $P < 0.05$ 。

表5 两组治疗前后炎症因子水平情况的比较

组别	例数	CRP(mg/L)		TNF- α (μ g/L)		Hcy(μ mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	8.34±1.25	3.05±0.45 ^a	31.67±4.75	14.31±2.14 ^a	22.12±3.31	10.43±1.56 ^a
对照组	48	8.26±1.23	5.13±0.76 ^a	31.44±4.71	21.08±3.16 ^a	22.36±3.35	14.64±2.19 ^a
t		0.316	16.315	0.279	12.289	0.353	10.847
P		0.752	0.000	0.780	0.000	0.724	0.000

注：^a与治疗前相比较 $P < 0.05$ 。

3 讨论

IS是脑血管疾病中最常见的一种类型，其发病机制主要是由于脑动脉粥样硬化引起血管狭窄、闭塞，从而导致脑组织细胞因

缺氧、缺血而死亡，故对IS患者的治疗首先应减少血小板聚集，抑制血栓的形成。其中氯吡格雷作为临床上常用的抗血小板聚集药物，通过选择性地抑制ADP与血小板受体的结合，从而对血小板的聚集起到一定的抑制作用，能有效促进脑血流灌注的恢复，

使闭塞的血管再通,在改善脑缺血、缺氧方面具有积极意义^[5]。但有报道称^[6],当IS发作时,患者的神经元生化水平会出现一定的变化,最终造成神经细胞损伤、神经元死亡的情况发生,因此促进脑神经功能的恢复在IS的治疗过程中也尤为重要。

NSE作为一种神经元和神经内分泌细胞分泌的酸性蛋白酶,是脑组织损伤的特异性标志物;S100 β 具有广泛的生物学活性,具有一定的营养神经元的作用,当其受到损害时能将大量的神经毒素予以释放^[7]。故本研究将选取上述两种指标作为评估患者神经功能损伤程度的指标。研究结果显示,治疗后观察组的神经功能水平明显优于对照组,分析原因可能是因为应用氯吡格雷联合阿替普酶对IS患者进行治疗,一方面氯吡格雷具有较强的抗血小板聚集作用,可有效预防血栓的形成;另一方面阿替普酶作为一种纤溶酶原激活剂,能选择性地将纤溶酶原激活转化为纤溶酶,并和患者血栓部位的纤维蛋白相结合,从而促使阻塞的冠状动脉再通,起到溶栓的作用^[8]。同时阿替普酶能有效使侧支循环阻力减少,从而改善局部微循环,使受到损伤的脑细胞组织和神经元得到修复,两种药物的联合使用更有利于IS患者神经功能的恢复,进而提高患者的日常生活能力和运动功能,促进患者预后恢复^[9],这与成知毅^[10]等研究结果基本相符。

本研究结果还显示,与对照组相比较,观察组治疗后凝血功能水平明显较优。考虑原因可能是因为将氯吡格雷联合阿替普酶应用于IS患者的治疗当中,阿替普酶通过溶解纤维蛋白原等复合物来起到溶栓的作用,从而能使血管直径得到有效扩张,有利于加速局部血流微循环,在改善患者血液高凝状态方面具有积极意义,同时联合氯吡格雷进一步发挥抑制血小板聚集的作用^[11]。董智强^[12]等在报道中称,氯吡格雷和阿替普酶的联合应用能对患者的凝血功能起到一定的改善作用,这与本研究结果基本一致。除此之外,临床研究已经证实^[13],动脉粥样硬化与炎症因子有紧密关联,大量炎症因子的聚集所产生的基质金属蛋白酶可对动脉粥样硬化斑块中的纤维帽起到一定的降解作用,从而引发斑块破裂,导致心脑血管事件的发生。其中CRP是指机体受到感染或组织损伤时血浆中一些急剧上升的蛋白质,直接参与到动脉粥样硬化等疾病的发生和发展当中;TNF- α 作为重要的生物活性细胞因子,在炎症过程中起到关键作用,可起到激活并释放炎症介质的作用;而有学者称^[14],Hcy水平和心脑血管疾病严重程度有密切联系,若IS患者的Hcy水平的增高,则患者出现中风的风险也越高。本研究结果显示,治疗后观察组的炎症因子水平明显低于对照组,提示采用氯吡格雷联合阿替普酶对IS患者进行治疗能有效降低患者的炎症反应。考虑原因可能是因为氯吡格雷阻断了血小板受体ADP和ADP的结合,对血小板的活化起到了一定的抑制作用,从而抑制了P选择素(PS)的产生,而PS则在激活炎症因子中起到重要作用,故抑制PS的产生则在缓解炎症刺激方面具有积极

意义。同时氯吡格雷能对内皮血管功能起到保护作用,联合阿替普酶能有效使血管内皮细胞保持完整性的同时发挥抗炎功效,缓解机体炎症水平^[15]。但本研究所纳入的样本量较少,且未讨论联合用药的安全性和实效性,因此仍存在一定的局限性和偏倚,在后续的实验中应进一步加大样本量,并对用药的不良反应情况进行进一步分析。

综上所述,对IS患者给予氯吡格雷联合阿替普酶治疗,能有效改善患者的神经功能和凝血功能水平,同时能减轻机体炎症反应,并在提高日常生活能力和运动功能方面具有积极意义,值得临床推广和应用。

参考文献

- [1] 车浩.阿司匹林联合氯吡格雷治疗脑梗死的疗效分析[J].中国药物与临床,2021,21(21):3563-3564.
- [2] 张青松,檀国祥.双重抗血小板治疗急性缺血性脑卒中合并脑微出血的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(20):3479-3482.
- [3] 刘海超,闫建伟,温宏峰,等.丁苯酞联合阿替普酶治疗对急性缺血性脑卒中患者神经功能凝血功能血清TNF- α hs-CRP Hcy水平的影响[J].河北医学,2021,27(1):150-156.
- [4] 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.
- [5] 赵洁,朴翔宇,吴悦.丁苯酞联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中中的临床效果及对患者血清炎症因子及神经递质水平的影响[J].中国医药,2019,14(4):553-557.
- [6] Fandler-Höfler S,Enzinger C,Kneihsl M,et al.Early renal dysfunction and fibroblast growth factor-23 in patients with small vessel disease-related stroke[J].Sci Rep,2019,9(1):15410.
- [7] 张鸿儒,刘静雅,王海涛,等.阿替普酶联合噻氯匹定治疗缺血性脑卒中病人的疗效及对FGF23、RBP4水平的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(2):352-355.
- [8] 陈璐茜,陈伟良.尼麦角林联合阿替普酶治疗对急性缺血性脑卒中患者Chemerin、miR-128b表达的影响[J].广东医学,2022,43(5):613-617.
- [9] 张芳.亚低温联合丁苯酞对急性缺血性脑卒中患者斑块稳定性及神经功能的影响观察[J].罕少疾病杂志,2022,29(4):87-89.
- [10] 成知毅,刘福生,王苏妹,等.醒脑静注射液联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中临床疗效的Meta分析[J].中国中医急症,2021,30(4):590-594,599.
- [11] Kheiri B,Osman M,Abdalla A,et al.Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischemic stroke:A pairwise and network meta-analysis of randomized clinical trials[J].J Thromb Thrombolysis,2018,46(4):440-450.
- [12] 董智强,陈旭,过岚,等.阿替普酶联合长春西汀对急性缺血性脑卒中患者的有效性及安全性研究[J].海南医学,2021,32(5):559-562.
- [13] 陈亚君,乔雯雯.急性心梗患者应用阿替普酶与尿激酶静脉溶栓对血流动力学状态的影响比较[J].罕少疾病杂志,2020,27(2):1-2,5.
- [14] Nappini S,Limucci N,Leone G,et al.Bail-out intracranial stenting with Solitaire AB device after unsuccessful thrombectomy in acute ischemic stroke of anterior circulation[J].J Neuroradiol.2019,46(2):141-147.
- [15] 鲁庆波,王静静,于慧娟,等.阿替普酶静脉溶栓治疗对缺血性脑卒中患者炎症因子水平影响研究[J].临床军医杂志,2021,49(6):645-647,650.

(收稿日期:2022-07-30)

(校对编辑:阮靖)