

阿司匹林联合氯吡格雷对大脑中动脉狭窄致脑梗死稳定期患者相关指标的影响

李丕武*, 王海燕, 张 斌, 孙 玲(济南市第三人民医院, 济南 250132)

中图分类号 R453 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)30-4209-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.30.09

摘要 目的:探讨阿司匹林联合氯吡格雷对大脑中动脉狭窄致脑梗死稳定期患者相关指标的影响。方法:回顾性分析127例大脑中动脉狭窄致脑梗死稳定期患者的病历资料,依据治疗药物不同分为观察组(65例)和对照组(62例)。两组患者均给予常规基础治疗,在此基础上对照组患者给予阿司匹林肠溶片200 mg,口服,每天1次;观察组患者在对照组治疗基础上加用硫酸氢氯吡格雷片75 mg,口服,每天1次。两组均连续治疗1年。观察并比较两组患者治疗前后凝血功能相关指标[D-二聚体(D-D)、血小板(PLT)计数、花生四烯酸(AA)诱导的PLT抑制率、二磷酸腺苷(ADP)诱导的PLT抑制率]、日常生活质量评分[改良的Fugl-Meyer评分、Barthel指数、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分]以及1年累积脑梗死复发情况和不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者上述各项指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者D-D水平、NIHSS评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;AA诱导的PLT抑制率、ADP诱导的PLT抑制率、改良的Fugl-Meyer评分和Barthel指数均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者1年累积脑梗死复发率显著低于对照组,差异有统计学意义(9.23% vs. 22.58%, $P<0.05$)。两组患者治疗期间均未见严重不良反应发生。结论:与阿司匹林单用相比,阿司匹林联合氯吡格雷用于大脑中动脉狭窄致脑梗死稳定期患者可以显著改善其凝血功能,提高日常生活质量,降低脑梗死复发率,且安全性相当。

关键词 脑梗死;大脑中动脉狭窄;氯吡格雷;阿司匹林;凝血功能;生活质量;复发率

Effects of Aspirin Combined with Clopidogrel on Related Indexes of Patients with Cerebral Infarction Induced by Middle Cerebral Artery Stenosis in Stable Phase

LI Piwu, WANG Haiyan, ZHANG Bin, SUN Ling (Jinan Third People's Hospital, Jinan 250132, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of clopidogrel combined with aspirin on related indexes of patients with cerebral infarction induced by middle cerebral artery stenosis in stable phase. **METHODS:** Clinical data of 127 patients with cerebral infarction induced by middle cerebral artery stenosis in stable phase were analyzed retrospectively and divided into observation group (65 cases) and control group (62 cases) according to therapy drugs. Both groups received routine treatment. Control group was additionally given Aspirin enteric-coated tablet 200 mg orally, once a day. Observation group was additionally given Clopidogrel sulfate tablet 75 mg orally, once a day, on the basis of control group. Both group received treatment for consecutive 1 year. Coagulation function related indexes [D-dimer, PLT, AA-induced platelet inhibition rate, ADP-induced platelet inhibition rate], daily life quality score [modified Fugl-Meyer scale, Barthel indexes, NIHSS score] before and after treatment, the occurrence of 1-year accumulative cerebral infarction recurrence and ADR were observed and compared between 2 groups. **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical significance in above indexes between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, D-dimer level and NIHSS score of 2 groups were significantly lower than before treatment, and the observation group was significantly lower than the control group; AA-induced platelet inhibition rate, ADP-induced platelet inhibition rate, Fugl-Meyer score and Barthel indexes of 2 groups were significantly higher than before treatment, and the observation group was significantly higher the control group, with statistical significance ($P<0.05$). The recurrence rate of 1-year accumulative cerebral infarction in observation group was significantly lower than control group, with statistical significance (9.23% vs. 22.58%, $P<0.05$). No severe ADR was found in 2 groups during treatment. **CONCLUSIONS:** Compared with aspirin alone, aspirin combined with clopidogrel in the treatment of cerebral infarction induced by middle cerebral artery stenosis in stage phase can effectively improve coagulation function and quality of daily life, reduce recurrence rate with good safety.

KEYWORDS Cerebral infarction; Middle cerebral artery stenosis; Clopidogrel; Aspirin; Coagulation function; Quality of life; Recurrence

动脉粥样硬化是一种系统性疾病,可累及全身大、中动脉,其中大脑中动脉受累在临床上较为常见^[1]。严

* 副主任药师。研究方向:临床合理用药。E-mail: lipeiwu66@163.com

重的大脑中动脉狭窄可导致脑梗死,具有较高的致残率和致死率^[2-3]。大脑中动脉狭窄致脑梗死患者在经历急性期后便进入漫长的恢复期及后遗症期(即稳定期)。在此期间,患者仍需要接受一系列治疗,用以改善脑功

能缺损,预防脑梗死复发^[4-5]。抗凝治疗是脑梗死稳定期治疗的关键措施。阿司匹林是此类患者最为常用的治疗药物,但仍然存在部分患者“反应不佳”的现象^[6]。氯吡格雷可预防和治疗高凝状态,也是临床上治疗心脑血管疾病的有效药物,理论上二者联合用药有望提高疗效。因此,本研究将阿司匹林联合氯吡格雷用于大脑中动脉狭窄致脑梗死稳定期患者,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2014年1月—2015年1月在我院接受诊疗的127例大脑中动脉狭窄致脑梗死稳定期患者的病历资料,依据治疗药物不同将所有患者分为观察组(65例)和对照组(62例)。两组患者性别、年龄、体质指数(BMI)、病程、吸烟史、饮酒史、高血压史及糖尿病史等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

表1 两组患者基本资料比较(例)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups(case)

组别	n	男性/女性	年龄,岁	BMI,kg/m ²	病程,月	有吸烟史	有饮酒史	有高血压史	有糖尿病史
观察组	65	36/29	65.2±3.8	22.5±1.3	4.3±1.2	22	19	41	23
对照组	62	35/27	65.9±3.9	22.7±1.6	4.5±1.5	25	21	43	25
χ^2		0.015	1.024	0.775	0.832	0.571	0.317	0.559	0.329
P		0.904	0.308	0.44	0.407	0.45	0.574	0.455	0.566

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:所有患者均经临床及影像学检查明确诊断为大脑中动脉狭窄致脑梗死稳定期。排除标准:合并严重肝、肾功能障碍;合并恶性肿瘤等终末期疾病;合并活动性感染。

1.3 治疗方法

两组患者均接受相同的常规基础治疗,包括严格戒烟、低脂低盐饮食、合并高血压及糖尿病患者给予降压及降糖药物等。在此基础上,对照组患者给予阿司匹林肠溶片[舒泰神(北京)生物制药股份有限公司,规格:50 mg/片,批准文号:国药准字H43021814]200 mg,口服,每天1次;观察组患者在对照组治疗基础上加用硫酸氢氯

吡格雷片[赛诺菲(杭州)制药有限公司,规格:75 mg/片,批准文号:国药准字H20056410]75 mg,口服,每天1次。两组均连续治疗1年。

1.4 观察指标

1.4.1 日常生活质量评分 ①改良的Fugl-Meyer评分:主要反映患者四肢运动功能,总分为100分,分数越高表明运动功能越接近正常^[7]。②Barthel指数:主要反映患者生活质量,总分为100分,分数越高代表生活质量越高^[8]。③美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分^[9]:主要反映患者神经功能,总分为42分,分数越高代表神经功能缺损越严重。

1.4.2 凝血功能相关指标 治疗前后抽取患者外周血5 mL,检测凝血功能相关指标,包括D-二聚体(D-D)、血小板(PLT)计数、花生四烯酸(AA)诱导的PLT抑制率和二磷酸腺苷(ADP)诱导的PLT抑制率。D-D的检测采用STA-R全自动凝血分析仪(法国Stago公司);PLT的检测采用MC6500型自动血液细胞分析仪(深圳市库贝尔生物科技有限公司);AA及ADP诱导的PLT抑制率的检测采用TEG5000血栓弹力图仪(美国西芬斯公司)。

1.4.3 其他指标 观察并比较1年累积脑梗死复发情况和不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0统计软件进行数据分析和处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;复发率采用Kaplan-Meier曲线计算,复发率的比较采用Log-rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后凝血功能相关指标比较

治疗前,两组患者D-D水平、AA诱导的PLT抑制率和ADP诱导的PLT抑制率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者D-D水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;AA诱导的PLT抑制率和ADP诱导的PLT抑制率均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后PLT计数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后凝血功能相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of coagulation function between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	D-D, $\mu\text{g/L}$		PLT计数, $\times 10^9 \text{L}^{-1}$		AA诱导的PLT抑制率, %		ADP诱导的PLT抑制率, %	
		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	65	251.6±62.9	127.1±38.5**	211.9±52.8	196.5±48.6	14.6±3.9	95.9±18.7**	31.2±11.3	52.9±18.5**
对照组	62	241.8±57.6	172.5±41.9*	226.8±56.9	192.7±61.5	15.1±4.6	85.6±17.5*	32.7±12.5	38.6±14.9*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后改良的Fugl-Meyer评分、Barthel指数和NIHSS评分比较

治疗前,两组患者改良的Fugl-Meyer评分、Barthel指数和NIHSS评分比较,差异均无统计学意义($P>$

0.05)。治疗后,两组患者改良的Fugl-Meyer评分和Barthel指数均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,NIHSS评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见

表3。

表3 两组患者治疗前后改良的Fugl-Meyer评分、Barthel指数和NIHSS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 3 Comparison of modified Fugl-Meyer score, Barthel index and NIHSS score between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	改良的Fugl-Meyer评分		Barthel指数		NIHSS评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	65	51.9±4.6	65.6±7.1**	49.8±8.1	68.5±5.7**	6.3±1.2	3.1±0.2**
对照组	62	51.2±5.1	56.7±6.6*	50.2±6.0	60.1±4.9*	6.2±1.1	3.6±0.3*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

2.3 两组患者1年累积脑梗死复发率比较

观察组患者1年累积脑梗死复发率为9.23%(6/65),对照组患者为22.58%(14/62),观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P=0.033$),详见图1。

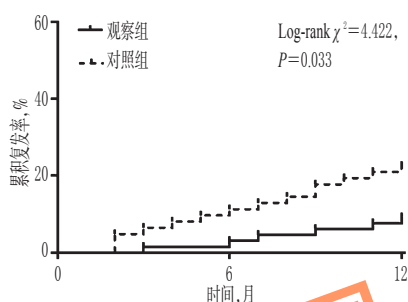


图1 两组患者1年累积脑梗死复发率比较

Fig 1 Comparison of recurrence rate of 1-year cerebral infarction between 2 groups

2.4 安全性

两组患者治疗期间均未见严重不良反应发生,未有因不良反应而终止治疗的患者。

3 讨论

大脑中动脉狭窄是脑梗死最为常见的原因之一,除发病率高外,其致残率和致死率亦较高。该病严重威胁老年人群生命健康,是目前临床上较为棘手的脑血管病之一。在患者度过危险期进入稳定期后采用有效的抗凝治疗可一定程度改善预后。阿司匹林是临床上最为常用的抗凝药物,其安全性、有效性已得到广泛认可^[9-10]。该药可通过与环氧化酶(COX)中的COX-1活性部位多肽链530位丝氨酸残基的羟基发生不可逆的乙酰化,从而使得COX失活,阻断血栓烷 A_2 的转化途径,有效抑制PLT聚集^[11-12]。但近年来随着用药经验的累积,阿司匹林抵抗现象越来越多被国内外医疗中心报道。氯吡格雷的抗凝机制与阿司匹林不同,其主要是通过抑制ADP与PLT受体结合,从而抑制PLT聚集^[13]。理论上联合使用阿司匹林与氯吡格雷可提高抗凝效果,从而改善患者预后^[14]。

本研究结果显示,治疗后,观察组患者D-D水平显著低于对照组,AA诱导的PLT抑制率和ADP诱导的PLT抑制率均显著高于对照组,差异均有统计学意义。

这提示阿司匹林联合氯吡格雷在抑制患者PLT聚集方面显著优于阿司匹林单用。此外,本研究还比较了患者治疗前后日常生活质量评分,结果显示治疗后观察组患者改良的Fugl-Meyer评分和Barthel指数均显著高于对照组,NIHSS评分显著低于对照组,差异均有统计学意义。这提示阿司匹林联合氯吡格雷在促进患者神经功能恢复及改善生活质量方面显著优于阿司匹林单用。脑梗死具有较高的复发率,特别是大脑中动脉狭窄致脑梗死的复发率尤为突出^[15]。本研究发现,观察组患者1年累积脑梗死复发率显著低于对照组,差异有统计学意义。这提示阿司匹林联合氯吡格雷在改善患者的整体预后上较阿司匹林单用具有一定优势。安全性方面,据报道联合用药有导致患者出血概率增加的风险^[12],但本研究治疗过程中两组患者均未见严重不良反应发生。这提示联合用药并未增加严重不良反应的发生。

综上所述,与阿司匹林单用相比,阿司匹林联合氯吡格雷用于大脑中动脉狭窄致脑梗死稳定期患者可以显著改善其凝血功能,提高日常生活质量,降低脑梗死复发率,且安全性相当。由于本研究的样本量偏小,观察周期较短,所得结果尚需高质量、大样本的随机对照试验加以验证。

参考文献

- [1] Cheng XQ, Tian JM, Zuo CJ, et al. Hemodynamic alterations in unilateral chronic middle cerebral artery stenosis patients and the effect of percutaneous transluminal angioplasty and stenting: a perfusion-computed tomography study[J]. *Acta Radiol*, 2015, 56(6):754-760.
- [2] Sano N, Satow T, Maruyama D, et al. Relationship between histologic features and outcomes of carotid revascularization for radiation-induced stenosis[J]. *J Vasc Surg*, 2015, 62(2):370-377.
- [3] Wu XN, Zhang T, Wang J, et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging following major ozonated autohemotherapy for treatment of acute cerebral infarction[J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(7):1115-1121.
- [4] Kim H, Kim Y, Kim YW, et al. Perfusion-weighted MRI parameters for prediction of early progressive infarction in middle cerebral artery occlusion[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2016, 59(4):346-351.
- [5] Kono K, Shintani A, Yoshimura R, et al. Triple antiplatelet therapy with addition of cilostazol to aspirin and clopidogrel for Y-stent-assisted coil embolization of cerebral aneurysms[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2013, 155(8):1549-1557.
- [6] Oh HS, Kim EJ, Kim DY, et al. Effects of adjuvant mental practice on affected upper limb function following a stroke: results of three-dimensional motion analysis, fugl-meyer assessment of the upper extremity and motor activity logs[J]. *Ann Rehabil Med*, 2016, 40(3):401-411.
- [7] Villafañe JH, Pirali C, Dughi S, et al. Association between

克拉霉素强化治疗用于慢性鼻窦炎患者的临床观察

李震^{1*}, 张瑞桐¹, 苏光春¹, 王莹¹, 周成¹, 刘永刚²(1.南阳市中心医院静脉用药调配中心, 河南南阳 473000; 2.南阳市中心医院耳鼻喉科, 河南南阳 473000)

中图分类号 R765.41 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)30-4212-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.30.10

摘要 目的:探讨克拉霉素强化治疗用于慢性鼻窦炎患者的疗效、安全性及对血清炎性细胞因子的影响。方法:186例慢性鼻窦炎患者随机分为对照1组(62例)、对照2组(62例)和观察组(62例)。对照1组患者口服阿莫西林克拉维酸钾片(7:1)0.457 g, 每日3次;对照2组患者口服克拉霉素分散片0.25 g, 每日1次;观察组患者口服克拉霉素分散片第1周0.5 g, 每日2次, 第2周0.25 g, 每日2次。各组患者疗程均为2周。观察各组患者的临床疗效和治疗前后各临床症状评分、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平及不良反应发生情况。结果:总有效率观察组(93.55%)>对照2组(80.65%)>对照1组(65.51%), 差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前, 各组患者各临床症状评分、TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后, 各组患者各临床症状评分、TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平均显著低于同组治疗前, 且观察组<对照2组<对照1组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组、对照2组患者不良反应发生率均显著低于对照1组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 但观察组与对照2组间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:克拉霉素强化治疗用于慢性鼻窦炎的疗效显著, 可改善患者的临床症状, 降低血清炎性细胞因子水平, 且未增加不良反应的发生。

关键词 慢性鼻窦炎; 克拉霉素; 强化治疗; 炎性细胞因子; 疗效; 安全性

Clinical Observation of Clarithromycin Intensive Therapy for Patients with Chronic Rhinosinusitis

LI Zhen¹, ZHANG Ruitong¹, SU Guangchun¹, WANG Ying¹, ZHOU Cheng¹, LIU Yonggang²(1.PIVAS, Nanyang Central Hospital, Henan Nanyang 473000, China; 2.Dept. of E.N.T., Nanyang Central Hospital, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate therapeutic efficacy and safety of clarithromycin intensive therapy on patients with chronic rhinosinusitis and its effects on serum inflammatory cytokines. **METHODS:** A total of 186 patients with chronic rhinosinusitis were randomly divided into control group 1 (62 cases), control group 2 (62 cases) and observation group (62 cases). Control group 1 was given Amoxicillin and clavulanate potassium tablet (7:1) 0.457 g, 3 times a day. Control group 2 was given Clarithromycin dispersible tablet 0.25 g orally, once a day. Observation group was given Clarithromycin dispersible tablet 0.5 g orally on the first week, twice a day, 0.25 g at the second week, twice a day. Both groups were treated for 2 weeks. Clinical efficacies of 3 groups were observed. Clinical symptom score, TNF- α , IL-6 and hs-CRP before and after treatment as well as the occurrence of

een malnutrition and Barthel Index in a cohort of hospitalized older adults article information[J]. *J Phys Ther Sci*, 2016, 28(2):607-612.

[8] Yaghi S, Willey JZ, Andrews H, et al. The itemized NIH-SS scores are associated with discharge disposition in patients with minor stroke[J]. *Neurohospitalist*, 2016, 6(3): 102-106.

[9] Bhatt LK, Addepalli V. Potentiation of aspirin-induced cerebroprotection by minocycline: a therapeutic approach to attenuate exacerbation of transient focal cerebral ischaemia[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2012, 9(1):25-34.

[10] 樊云峰.小剂量阿加曲班对比阿司匹林治疗急性脑梗死的临床观察[J]. *中国药房*, 2015, 26(21):2933-2935.

[11] Navaratnam K, Alfirevic A, Alfirevic Z. Low dose aspi-

rin and pregnancy: how important is aspirin resistance? [J]. *BJOG*, 2016, 123(9):1481-1487.

[12] 章激.氯吡格雷联合阿司匹林治疗心脑血管疾病的研究进展[J]. *中国药房*, 2016, 27(36):5182-5184.

[13] Davis KA, Miyares MA, Dietrich E. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin after ischemic stroke: a review of the evidence[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2015, 72(19):1623-1629.

[14] 杨剑文, 杨期明, 徐玉艳, 等.短暂性脑缺血发作患者氯吡格雷联合阿司匹林治疗的临床观察[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(6):652-653.

[15] 刘俊艳, 刘玮.大脑中动脉闭塞性病变患者卒中的复发率分析[J]. *中国脑血管病杂志*, 2004, 1(9):401-404.

(收稿日期:2016-11-26 修回日期:2017-08-02)

(编辑:申琳琳)

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0377-61660808。
E-mail:sucandy@126.com