

替罗非班治疗进展性脑卒中的 疗效与作用机制探讨

邓胜林

(武胜县人民医院神经内科, 四川 广安 638400)

摘要: **目的** 探讨替罗非班治疗进展性脑卒中对患者临床疗效与血小板相关指标的影响, 为临床诊治该疾病提供有效的参考依据。**方法** 采用随机数字表法将武胜县人民医院于2019年2月至2021年3月收治的102例进展性脑卒中患者分为对照组和研究组, 各51例。两组患者入院后均接受常规吸氧、降低颅内压、营养神经等治疗, 对照组患者在常规治疗的基础上联合阿司匹林与氯吡格雷治疗, 研究组患者在对照组的基础上联合替罗非班治疗, 两组患者均连续治疗30 d, 并于治疗后随访3个月。比较两组患者治疗前与治疗30 d后外周血血小板 α 颗粒膜糖蛋白(CD62p)、溶酶体膜糖蛋白(CD63), 血清P选择素(P-selectin), 血浆血小板黏附率(PAdT)、血小板聚集率(PAgT)、凝血酶原时间(PT)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血活酶时间(APTT)水平, 以及治疗前与治疗3个月的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、日常生活活动能力评定量表(ADL)、Barthel指数(BI)评分。**结果** 治疗30 d后, 两组患者外周血CD62p、CD63, 血清P-selectin及血浆PAdT、PAgT、D-D、FIB水平均显著降低, 且研究组显著低于对照组; 治疗后3个月, 两组患者的NIHSS评分均显著降低, 且研究组显著低于对照组; ADL、BI评分均显著升高, 且研究组显著高于对照组(均 $P<0.05$)。而两组患者治疗前后组内及组间血浆PT、APTT水平经比较, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 替罗非班可有效抑制进展性脑卒中患者的血小板聚集与活化程度, 改善神经功能, 降低血栓的形成风险, 患者预后良好。

关键词: 进展性脑卒中; 替罗非班; 阿司匹林; 氯吡格雷; 血小板; 凝血功能

中图分类号: R543.5

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.05.0036.04

进展性脑卒中是指缺血性脑卒中发病7 d内, 经临床治疗后神经功能缺损症状仍呈阶梯式加重。研究表明, 进展性脑卒中患者的复发率、致残率、病死率均较高, 且预后较差^[1]。目前临床主要采用阿司匹林与氯吡格雷治疗进展性脑卒中, 可起到扩张血管、抗凝的作用, 但该溶栓治疗方式有一定的治疗时间窗, 即使用足剂量给药, 其疗效仍无法达到预期效果, 因此, 寻求一种可提高该疾病的治疗效果并能改善患者预后的药物尤为重要^[2]。替罗非班是一种抗血小板药物, 通过拮抗血小板糖蛋白受体发挥抑制血小板聚集的作用, 对各种诱发因素引起的血小板聚集均有效, 抑制作用与剂量成正比, 且持续静脉滴注可促进再灌注形成^[3]。目前关于替罗非班治疗进展性脑卒中的作用机制仍需进一步探究, 基于此, 本研究对替罗非班治疗进展性脑卒中的疗效与作用机制进行前瞻性研究, 旨在为临床治疗该疾病提供参考依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用随机数字表法将武胜县人民医院于2019年2月至2021年3月收治的102例进展性脑卒中患者分为对照组和研究组, 各51例。对照组患者中男性33例, 女性18例; 年龄50~76岁, 平均(62.25±3.14); 病程1~21 h, 平均(11.42±3.25)h; 卒中部位: 脑桥17

例, 小脑11例, 放射冠16例, 其他7例; 血管病变类型: 大动脉27例, 小动脉24例; 合并疾病: 糖尿病19例, 高血压21例, 高血脂18例。研究组患者中男性32例, 女性19例; 年龄52~78岁, 平均(62.28±3.19); 病程1~20 h, 平均(11.34±3.24)h; 卒中部位: 脑桥19例, 小脑12例, 放射冠14例, 其他6例; 血管病变类型: 大动脉29例, 小动脉22例; 合并疾病: 糖尿病17例, 高血压19例, 高血脂20例。两组患者一般资料经比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 组间具有可比性。纳入标准: 符合《脑血管疾病》^[4]中关于进展性脑卒中的相关诊断标准, 且经临床检查确诊者; 发病时间<72 h者; 发病7 d内神经功能缺损症状呈进行性加重者等。排除标准: 伴有血液系统疾病者; 伴有颅内肿瘤、动脉瘤者; 心、肝、肾等重要器官严重损害者; 对本研究药物过敏者等。武胜县人民医院医学伦理委员会已审核并批准此研究, 且所有患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均给予常规吸氧、降低颅内压、营养神经等治疗, 对照组患者在此基础上联合阿司匹林片(黑龙江百泰药业有限公司, 国药准字H10960293, 规格: 50 mg/片)口服, 100 mg/次, 1次/d; 硫酸氢氯吡格雷片(浙江高拓医药科技股份有限公司, 国药准字H20213330,

作者简介: 邓胜林, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 脑血管疾病的诊疗。

规格: 75 mg/片)口服治疗,75 mg/次,1次/d。研究组患者在对照组的基础上将5 mg注射用盐酸替罗非班(杭州中美华东制药有限公司,国药准字H20060265,规格:5 mg/支)溶入至100 mL的0.9%氯化钠溶液中静脉滴注治疗。两组患者均连续治疗30 d,并于治疗后随访3个月。

1.3 观察指标 ①分别于治疗前与治疗30 d后采集两组患者空腹外周静脉血6 mL,分为三份,一部分血样经流式细胞仪检测全血血小板 α 颗粒膜糖蛋白(CD62p)、溶酶体膜糖蛋白(CD63)水平;一部分血样经3 500 r/min的转速离心10 min后取血清,采用酶联免疫吸附实验法检测血清P选择素(P-selectin)水平;最后一部分血样置于含枸橼酸钠的抗凝试管中,经离心取血浆(离心方法同上),采用血小板分析仪测定血浆血小板黏附率(PAdT)与血小板聚集率(PAgT)。②血液采集与血浆制备方式同①,采用全自动凝血分析仪检测两组患者治疗前与治疗30 d后的血浆凝血酶原时间(PT)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)及活化部分凝血活酶时间(APTT)水平。③分别采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[5]、日常生活活动能力评定量表(ADL)^[6]、Barthel指数(BI)^[7]评估两组患者治疗前与治疗30 d后的神经功能、生活质量及活动能力,其中NIHSS总分为42分,分数越

高代表神经功能缺损程度越严重;ADL与BI评分总分均为100分,分数越低表示生活质量与活动能力越差。

1.4 统计学方法 应用SPSS 21.0统计软件分析数据,计量资料分别以($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血小板指标 治疗30 d后,两组患者的外周血CD62p、CD63,血清P-selectin及血浆PAdT、PAgT水平均显著低于治疗前,且研究组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表1。

2.2 凝血指标 治疗30 d后,两组患者血浆D-D、FIB水平均显著低于治疗前,且研究组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);而两组患者治疗前后及组间血浆PT、APTT水平经比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表2。

2.3 NIHSS、ADL、BI评分 治疗后3个月,两组患者的NIHSS评分显著低于治疗前,且研究组显著低于对照组;ADL、BI评分均显著高于治疗前,且研究组显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表3。

3 讨论

进展性脑卒中与血小板聚集导致的动脉粥样硬化、血栓等密切相关,该疾病发病期间,细胞的损害程度进一步

表1 两组患者血小板指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | CD62p(%) | | CD63(%) | | P-selectin($\mu\text{g/L}$) | |
|-----|----|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-------------------------------|-------------------|
| | | 治疗前 | 治疗30 d后 | 治疗前 | 治疗30 d后 | 治疗前 | 治疗30 d后 |
| 对照组 | 51 | 4.12 \pm 1.09 | 2.82 \pm 0.79* | 1.96 \pm 0.48 | 0.72 \pm 0.29* | 21.82 \pm 2.71 | 17.69 \pm 1.83* |
| 研究组 | 51 | 4.11 \pm 1.10 | 1.93 \pm 0.64* | 1.95 \pm 0.49 | 0.38 \pm 0.11* | 21.79 \pm 2.73 | 11.38 \pm 1.22* |
| t值 | | 0.046 | 6.251 | 0.104 | 7.828 | 0.056 | 20.489 |
| P值 | | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

| 组别 | 例数 | PAdT(%) | | PAgT(%) | |
|-----|----|------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 51 | 44.79 \pm 5.68 | 36.29 \pm 3.41* | 35.28 \pm 3.42 | 31.29 \pm 3.27* |
| 研究组 | 51 | 44.81 \pm 5.72 | 32.78 \pm 3.39* | 35.31 \pm 3.40 | 26.72 \pm 2.58* |
| t值 | | 0.018 | 5.213 | 0.044 | 7.835 |
| P值 | | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

注:与治疗前比,* $P < 0.05$;CD62p:血小板 α 颗粒膜糖蛋白;CD63:溶酶体膜糖蛋白;P-selectin:P选择素;PAdT:血小板黏附率;PAgT:血小板聚集率。

表2 两组患者凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | PT(s) | | D-D(mg/L) | | FIB(g/L) | | APTT(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 |
| 对照组 | 51 | 10.28 \pm 2.09 | 11.02 \pm 2.35 | 1.92 \pm 0.64 | 0.61 \pm 0.11* | 5.12 \pm 1.52 | 3.78 \pm 1.04* | 33.56 \pm 9.89 | 33.83 \pm 7.92 |
| 研究组 | 51 | 10.31 \pm 2.10 | 11.16 \pm 2.89 | 1.97 \pm 0.63 | 0.32 \pm 0.04* | 5.13 \pm 1.48 | 1.95 \pm 0.56* | 33.51 \pm 9.88 | 34.72 \pm 8.49 |
| t值 | | 0.072 | 0.268 | 0.398 | 17.694 | 0.034 | 11.064 | 0.026 | 0.547 |
| P值 | | >0.05 | >0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | >0.05 |

注:与治疗前比,* $P < 0.05$;PT:凝血酶原时间;D-D:D-二聚体;FIB:纤维蛋白原;APTT:活化部分凝血活酶时间。

表3 两组患者NIHSS、ADL、BI评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 例数 | NIHSS 评分 | | ADL 评分 | | BI 评分 | |
|-----|----|------------|------------|------------|-------------|------------|-------------|
| | | 治疗前 | 治疗后3个月 | 治疗前 | 治疗后3个月 | 治疗前 | 治疗后3个月 |
| 对照组 | 51 | 19.26±2.98 | 9.68±1.79* | 47.35±5.76 | 53.28±6.37* | 36.27±4.25 | 67.42±8.47* |
| 研究组 | 51 | 19.30±2.89 | 4.27±1.31* | 47.40±5.82 | 62.46±6.88* | 36.31±4.23 | 88.21±5.61* |
| t 值 | | 0.069 | 17.418 | 0.044 | 6.992 | 0.048 | 14.614 |
| P 值 | | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

注: 与治疗前比, * $P<0.05$; NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表; BI: Barthel 指数; ADL: 日常生活活动能力评定量表。

加重, 严重威胁着患者的生命安全。现阶段治疗进展性脑卒中主要以抗血小板聚集为主, 同时辅以血管扩张剂, 临床治疗的标准方案为阿司匹林联合氯吡格雷, 但长期治疗患者易出现耐药性, 导致其疗效下降, 且预后不佳^[8]。故目前亟需探寻一种能有效提高进展性脑卒中患者疗效、改善预后的药物。

替罗非班是目前针对抗血小板聚集作用较强的药物之一, 其疗效远高于传统抗血小板药物, 且预后较好。进展性脑卒中发病与血小板激活、凝血、纤溶失衡等有关, 其中CD62p与CD63是血小板激活的特异性指标, 当血小板被激活时, 两者大量表达于血小板表面, 其水平与血小板活化程度呈正相关; P-selectin是一种跨膜蛋白, 在CD62p被激活后分布于血小板表面, 直接反映着血小板的活化程度; PAdT、PAgT分别代表血小板黏附和聚集状态, 其水平升高, 形成血栓的风险也随之增加^[9-10]。替罗非班作为血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂, 与氯吡格雷相比, 具有可逆性和特异性, 且替罗非班进入进展性脑卒中患者机体后可通过阻断FIB与血小板结合, 抑制血栓形成, 发挥有效的抗血小板聚集作用, 进而有效改善患者神经功能, 提高治疗效果^[11-12]。本研究显示, 治疗30d后, 研究组患者外周血CD62p、CD63、PAdT、PAgT及血清P-selectin均显著低于对照组; 治疗后3个月, NIHSS评分显著低于对照组, ADL、BI评分均显著高于对照组, 进一步说明替罗非班可有效抑制进展性脑卒中患者的血小板活化程度, 改善神经功能与预后情况, 疗效显著。

APTT与PT为机体内、外源性凝血系统标志, 其数值降低代表凝血时间缩短, 血栓形成的风险升高; 凝血系统失衡导致FIB水平升高, 促进血栓形成, 进而激活纤溶系统导致血浆D-D水平升高, 其水平与血浆凝固程度呈正相关^[13]。本研究显示, 治疗30d后, 研究组患者血浆D-D、FIB水平显著低于对照组, 提示替罗非班可抑制进展性脑卒中患者血液中血小板激活, 促进凝血系统恢复正常, 从而降低血栓形成风险, 控制病情发展。分析其原因可能为, 替罗非班通过其特定氨基酸序列可选择性与血小板膜上糖蛋白IIb/IIIa受体结合, 竞争性阻断受体与FIB的结合, 从而抑制进展性脑卒中患者血小板聚集, 延长出血时

间, 改善血液灌注, 且替罗非班对血小板的抑制作用是可逆的, 出血时间可在停药3h左右后恢复正常, 能有效调节机体血小板指标与凝血指标水平, 恢复患者脑部血液循环, 控制病情发展^[14]。

综上, 替罗非班可有效抑制进展性脑卒中患者的血小板聚集与活化程度, 降低血栓形成风险, 改善神经功能, 疗效显著。但本研究仍存在不足, 如样本量较少, 研究结果可能存在偏倚等, 临床可进一步扩大样本量以提高准确性。

参考文献

- [1] 冯翠玲, 闫俊强, 白树风. 进展性缺血性脑卒中与糖代谢异常的关系[J]. 医学综述, 2016, 22(5): 925-928.
- [2] 罗强, 张晨晨, 贾彩虹, 等. 两种方案治疗急性冠脉综合征合并缺血性脑卒中史或短暂性脑缺血发作史比较[J]. 医药导报, 2019, 38(7): 917-920.
- [3] 崔凡凡, 靳奥洁, 李艳玲, 等. 替罗非班联合双抗治疗进展性脑卒中的疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(16): 69-74.
- [4] 田新英, 王丽琴, 陈丽萍. 脑血管疾病[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2015: 109-112.
- [5] 路雅宁, 乔丽云. NIHSS评分在急性脑梗死临床评估中的价值[J]. 生物医学工程与临床, 2015, 19(3): 331-333.
- [6] 刘婷, 蔡奔, 陈南星, 等. 缺血性脑卒中病人日常生活活动能力的影响因素分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(5): 669-672.
- [7] 蔡业峰, 贾真, 李伟峰, 等. 中文版Barthel指数对多中心测评缺血性卒中患者预后的研究[J]. 中国脑血管病杂志, 2007, 4(11): 486-490.
- [8] 朱碧宏, 严鸿伊, 傅攀, 等. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗高危非致残性脑卒中人群5年疗效评价[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(18): 2240-2244.
- [9] 施咏梅, 周红. P-选择素、溶酶体蛋白与缺血性脑卒中[J]. 临床神经病学杂志, 2005, 18(5): 394-396.
- [10] 张育德, 冯翠玲, 白树风. 替罗非班联合奥扎格雷钠治疗进展性脑卒中的临床疗效及对血小板功能的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(14): 1306-1309.
- [11] 吴松伟, 李桂英. 替罗非班联合奥扎格雷钠对进展性缺血性脑卒中患者神经功能和血小板功能的影响研究[J]. 实用心脑血管

伊曲康唑胶囊联合萘替芬酮康唑乳膏 对股癣患者炎症因子水平的影响

陆梦婷, 肖文*

(柳州市工人医院皮肤性病科, 广西 柳州 545005)

摘要: **目的** 探讨伊曲康唑胶囊联合萘替芬酮康唑乳膏对股癣患者临床症状评分及血清白细胞介素-8 (IL-8)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平的影响。**方法** 选取2019年7月至2020年7月柳州市工人医院收治的82例股癣患者, 按照随机数字表法将其分为两组。对照组(41例)患者采用萘替芬酮康唑乳膏治疗, 观察组(41例)患者在对照组治疗的基础上联合伊曲康唑胶囊治疗, 两组患者均连续治疗2周。比较两组患者临床疗效与真菌清除率, 治疗前后皮肤损伤面积、疼痛、瘙痒、水疱、红斑、角化评分, 血清IL-8、IL-6、TNF- α 水平, 以及药物不良反应发生情况。**结果** 与对照组比较, 治疗后观察组患者临床总有效率、真菌完全清除率均升高; 治疗后两组患者皮肤损伤面积、疼痛、瘙痒、水疱、红斑、角化评分及血清炎症因子(IL-8、IL-6、TNF- α)水平均低于治疗前, 且观察组低于对照组; 治疗期间观察组患者不良反应总发生率(4.88%)低于对照组(24.39%) (均 $P<0.05$)。**结论** 采用伊曲康唑胶囊联合萘替芬酮康唑乳膏治疗股癣患者可有效提高临床疗效与真菌清除率, 抑制炎症反应, 且安全性高。

关键词: 股癣; 伊曲康唑胶囊; 萘替芬酮康唑乳膏; 白细胞介素-8; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R756.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.05.0039.04

股癣常发生于股内侧、会阴、臀部, 多呈环状或半环状斑片, 初于股上部内侧出现小片红斑, 其上有脱屑、丘疹、水疱、结痂, 并逐渐扩展而向四周蔓延, 边界清楚, 中央部位可自愈, 有色素沉着, 随着病情发展局部皮肤发生浸润增厚呈苔藓化, 常伴痒感, 严重者常扩展至肛门周围。临床治疗该病常采用局部用药的方法, 该方法可直接作用于病变部位, 具有方便、安全性高、见效快等优点, 萘替芬酮康唑乳膏可抑制真菌细胞膜麦角固醇的生物合成, 致使细胞膜结构破坏, 从而使真菌生长受到抑制, 该药治疗真菌性皮肤病作用迅速, 具有较强的毛细血管收缩作用与抗炎作用, 但少数患者采用该药物治疗后会出现局部的刺激症状, 如灼热刺痛, 皮肤干燥, 瘙痒等, 偶尔也会发生过敏反应, 引起接触性的皮炎^[1-2]。股癣因受自身与环境因素的影响存在病情缠绵难愈的特点, 且角化过度型股癣患者单用外用药难以渗透, 达不到理想的治疗效果。伊曲康唑胶囊属于三唑类广谱抗真菌药物, 具有生物利用度高、口服吸收快、半衰期长等特点, 对深部、浅表

皮肤癣菌、念珠菌、酵母菌、曲霉菌等真菌感染均有良好的治疗效果^[3-4]。因此, 本研究旨在探讨伊曲康唑胶囊联合萘替芬酮康唑乳膏治疗对股癣患者临床症状评分及血清白细胞介素-8 (IL-8)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年7月至2020年7月柳州市工人医院收治的82例股癣患者作为研究对象, 按照随机数字表法将其分为两组。对照组(41例)中男、女患者分别为24、17例; 年龄17~62岁, 平均(39.62±2.73)岁; 病程1个月~2年, 平均(1.32±0.33)年。观察组(41例)中男、女患者分别为29、12例; 年龄16~64岁, 平均(40.14±2.81)岁; 病程2个月~3年, 平均(1.31±0.43)年。比较两组患者一般资料, 差异无统计学意义($P>0.05$), 组间可进行比较。诊断标准: 参照《中国体癣和股癣诊疗指南(2018修订版)》^[5]中的相关诊断标准。纳入标准: 经皮肤真菌镜检为阳性者, 且符合上述

作者简介: 陆梦婷, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 皮肤病的诊疗。

通信作者: 肖文, 大学本科, 主任医师, 研究方向: 皮肤病的诊疗。E-mail: 196821xw@sina.com

病杂志, 2016, 24(4): 35-39.

[12] 赵立伟, 李芳. 替罗非班联合丁苯酞治疗进展性脑卒中中对患者P-selectin、CD63、CD62p水平及预后的影响[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(1): 89-92.

[13] 王文帅, 刘红莉, 李慧, 等. 炎症因子水平及血小板功能检测在

进展性脑卒中患者治疗中的应用价值[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(6): 958-960.

[14] 刘深龙, 辛立建, 马媛媛, 等. 替罗非班对PIS患者的治疗作用及对血小板相关参数的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(8): 132-134.