

氯吡格雷联合阿托伐他汀、阿司匹林 治疗脑梗死的临床研究

孙为生

(宿迁市钟吾医院神经内科, 江苏 宿迁 223800)

摘要: **目的** 探讨氯吡格雷联合阿托伐他汀、阿司匹林对脑梗死患者血清同型半胱氨酸(Hcy)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、尿酸(UA)水平的影响。**方法** 按随机数字表法将宿迁市钟吾医院2019年1月至2021年1月收治的100例脑梗死患者分为对照组[50例,在常规治疗(营养支持、稳压、降糖等)的基础上给予阿托伐他汀和阿司匹林治疗]与观察组(50例,在对照组的基础上联合使用氯吡格雷治疗),两组患者均给药治疗2个月并随访6个月。比较两组患者临床疗效,治疗前及治疗2个月后血清Hcy、NSE、UA水平及炎症因子、凝血功能指标水平。**结果** 治疗后6个月,观察组患者临床总有效率高于对照组;治疗2个月后两组患者血清Hcy、NSE、UA、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及血浆纤维蛋白原(FIB)、外周血小板计数(PLT)水平均低于治疗前,且观察组低于对照组;治疗2个月后两组患者血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)时间均长于治疗前,且观察组长于对照组(均 $P<0.05$)。**结论** 脑梗死患者经氯吡格雷联合阿托伐他汀、阿司匹林治疗,可有效改善其神经功能与凝血功能,抑制炎症反应,从而提高临床疗效,促进病情恢复。

关键词: 脑梗死;阿托伐他汀;阿司匹林;氯吡格雷;同型半胱氨酸;神经元特异性烯醇化酶;尿酸

中图分类号: R743

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.05.0042.04

脑梗死属于神经内科常见的一种因各种原因产生局部脑组织区域血液供应障碍,发生缺氧性病变坏死、脑组织缺血等情况,进而产生偏瘫、感觉异常、语言和认知障碍等神经功能缺损表现的疾病,严重危害患者身体健康。临床常使用阿司匹林联合阿托伐他汀治疗脑梗死,其中阿司匹林通过对血小板聚集进行抑制,发挥抗血栓作用,进而缓解患者症状;阿托伐他汀具有抗血小板聚集、抗凝、预防和减轻颈动脉粥样硬化的作用,但易导致头痛、头晕、腹胀、腹痛等不良反应^[1]。氯吡格雷主要通过对二磷酸腺苷与血小板的结合产生选择性抑制作用,继而对二磷酸腺苷引起的血小板活化情况进行阻断,进而抑制血小板的聚集,调节血液循环,故而常用于心脑血管疾病的治疗,且不良反应较少^[2]。本研究旨在探讨脑梗死患者经氯吡格雷

联合阿托伐他汀、阿司匹林治疗,对其血清同型半胱氨酸(Hcy)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、尿酸(UA)水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按随机数字表法将宿迁市钟吾医院2019年1月至2021年1月收治的100例脑梗死患者分为两组。对照组(50例)中男患者28例,女患者22例;年龄62~71岁,平均(65.42 \pm 3.17)岁;病程9~23 h,平均(17.22 \pm 3.12)h;体质指数(BMI)17~23 kg/m²,平均(21.31 \pm 1.41)kg/m²。观察组(50例)中男患者26例,女患者24例;年龄61~74岁,平均(66.07 \pm 4.54)岁;病程10~22 h,平均(17.31 \pm 3.15)h;BMI 18~24 kg/m²,平均(21.55 \pm 2.01)kg/m²。两组一般资料经比较,差异无统

作者简介: 孙为生,大学本科,副主任医师,研究方向:神经内科相关疾病的诊治。

31(7): 749-753.

[9] 张寒钰,谢苗荣,王国兴.伊曲康唑治疗高龄慢性阻塞性肺疾病急性加重合并肺部真菌感染患者的有效性与安全性[J].药物不良反应杂志,2017,19(3): 208-212.

[10] KHURANA A, AGARWAL A, SINGH A, et al. Predicting a therapeutic cut-off serum level of itraconazole in recalcitrant tinea corporis and cruris-A prospective trial[J]. Mycoses, 2021, 64(12): 1480-1488.

[11] 徐翔,何庆文,肖才文,等.伊曲康唑联合萘替芬酮康唑乳膏治

疗复发性真菌性外耳道炎[J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(11): 683-684, 703.

[12] SINIKUMPU S P, HUILAJA L, AUVINEN J, et al. The association between low grade systemic inflammation and skin diseases: A cross-sectional survey in the northern finland birth cohort 1966[J]. Acta Derm Venereol, 2018, 98(1): 65-69.

[13] 杨涛,叶小英.电动磨甲联合伊曲康唑胶囊及萘替芬乳膏治疗甲真菌病的临床疗效及安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(13): 129-131.

计学意义 ($P>0.05$), 组间具有可比性。纳入标准: 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[3] 中的相关诊断标准者; 出现全面或局灶性神经功能缺损者; 经脑部 CT 或 MRI 检查确诊为脑梗死者等。排除标准: 各种血液系统疾病所致的脑梗死者; 出血状态或存在出血风险者; 由脑外伤、脑肿瘤、脑寄生虫病等其他疾病导致的神经功能缺损症状者等。本研究经院内医学伦理委员会批准, 患者家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 入院后所有患者均进行常规检查 (评估患者的身体状况与血管状态), 给予营养支持、稳压、降糖等对症治疗。对照组患者在对症治疗的基础上睡前给予口服阿托伐他汀钙片 [齐鲁制药 (海南) 有限公司, 国药准字 H20193144, 规格: 20 mg/片], 40 mg/次, 1次/d; 阿司匹林肠溶片 (Bayer AG, 注册证号 H20130340, 规格: 100 mg/片), 300 mg/次, 1次/d; 7 d 后阿司匹林肠溶片剂量改为 100 mg/次, 1次/d, 阿托伐他汀钙片服用剂量不变。在对照组治疗的基础上, 观察组患者睡前口服硫酸氢氯吡格雷片 (深圳信立泰药业股份有限公司, 国药准字 H20000542, 规格: 25 mg/片), 50 mg/次, 1次/d。两组患者均给药 2 个月并随访 6 个月。

1.3 观察指标 ①临床疗效。治疗后 6 个月对两组患者进行疗效评估, 其中显效: 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)^[4] 评分减少 $\geq 46\%$, 患者的临床症状得以控制, 且随访 6 个月无复发; 有效: NIHSS 评分减少 $18\% \sim 45\%$, 患者的临床症状得以控制, 且随访 6 个月有复发情况但未发展为缺血性卒中; 无效: NIHSS 评分减少 $<18\%$, 治疗期间或治疗后 6 个月发展为缺血性卒中^[5]。总有效率 = 显效率 + 有效率。②血清 Hcy、NSE、UA 水平。采集两组患者治疗前与治疗 2 个月后 5 mL 空腹静脉血, 经 3 500 r/min 离心 15 min 取血清, 使用高效液相色谱法检测血清 Hcy, 使用酶联免疫吸附实验法检测血清 NSE、UA 水平。③炎症因子。血清采集、制备方法同②, 使用酶联免疫吸附实验法检测血清白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。④凝血功能指标。采集两组患者 5 mL 空腹静脉血, 其中一部分静脉血 (3 mL) 经抗凝处理后进行离心 (转速 3 000 r/min, 时

间 5 min) 取血浆, 使用全自动血液分析仪检测纤维蛋白原 (FIB)、凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 水平; 另 2 mL 静脉血, 通过全自动血液分析仪检测血小板计数 (PLT) 水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件处理数据, 治疗后 6 个月的临床疗效为计数资料, 以 [例 (%)] 表示, 采用 χ^2 检验; 治疗前与治疗 2 个月后的血清 Hcy、NSE、UA、炎症因子指标、凝血功能指标均为计量资料, 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 临床疗效 治疗后 6 个月观察组患者临床总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	50	24(48.00)	16(32.00)	10(20.00)	40(80.00)
观察组	50	30(60.00)	18(36.00)	2(4.00)	48(96.00)
χ^2 值					6.061
P 值					<0.05

2.2 血清学指标 治疗 2 个月后两组患者血清 Hcy、NSE、UA 水平均低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 2。

2.3 炎症因子 治疗 2 个月后两组患者血清炎症因子 (IL-6、IL-8、TNF- α) 水平均低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 3。

2.4 凝血功能指标 与治疗前比较, 治疗 2 个月后两组患者血浆 PT、APTT 均延长, 且观察组长于对照组; 血浆 FIB 与外周血 PLT 水平均降低, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 4。

3 讨论

脑梗死主要是脑部供血障碍导致的神经与脑部组织的损伤, 因其致死率和复发率较高, 故需给予及时有效的治疗。阿司匹林是一种通过对环氧化酶 (PG 合成酶) 产生抑制作用, 进而对血小板内花生四烯酸 (AA) 转化为血栓素 A₂ (TXA₂) 情况进行抑制, 最终达到抗血小板聚集作用, 但长期服用会损伤患者肝功能, 出现消化道出血症状^[6]; 阿托伐他汀是通过抑制肝脏胆固醇的生物合成降低

表 2 两组患者血清学指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hcy($\mu\text{mol/L}$)		NSE($\mu\text{g/L}$)		UA($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后
对照组	50	26.97 \pm 4.50	19.22 \pm 2.41*	18.41 \pm 6.21	10.01 \pm 2.24*	351.47 \pm 18.46	231.58 \pm 12.51*
观察组	50	27.11 \pm 4.91	7.98 \pm 1.58*	17.13 \pm 6.74	8.79 \pm 1.59*	358.22 \pm 20.15	200.71 \pm 9.13*
t 值		0.149	27.580	0.988	3.140	1.747	14.094
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P<0.05$ 。Hcy: 同型半胱氨酸; NSE: 神经元特异性烯醇化酶; UA: 尿酸。

表 3 两组患者血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6(pg/mL)		IL-8(pg/mL)		TNF- α (ng/L)	
		治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后
对照组	50	90.75 \pm 13.25	65.07 \pm 11.76*	33.78 \pm 4.63	25.14 \pm 3.61*	120.76 \pm 13.17	93.44 \pm 12.12*
观察组	50	91.12 \pm 13.34	45.33 \pm 11.01*	34.44 \pm 5.22	19.78 \pm 2.97*	121.05 \pm 13.29	64.97 \pm 11.74*
<i>t</i> 值		0.139	8.665	0.669	8.108	0.110	11.931
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，**P*<0.05。IL-6：白细胞介素-6；IL-8：白细胞介素-8；TNF- α ：肿瘤坏死因子- α 。

表 4 两组患者凝血功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PT(s)		APTT(s)		FIB(g/L)		PLT($\times 10^9$ /L)	
		治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后
对照组	50	8.14 \pm 1.15	10.98 \pm 1.73*	23.57 \pm 7.39	26.75 \pm 5.66*	4.41 \pm 1.45	3.22 \pm 0.22*	213.21 \pm 20.46	192.96 \pm 17.61*
观察组	50	7.97 \pm 1.23	16.55 \pm 1.34*	22.44 \pm 7.14	36.71 \pm 5.14*	4.55 \pm 1.47	2.67 \pm 0.17*	215.24 \pm 20.51	181.98 \pm 17.47*
<i>t</i> 值		0.714	17.999	0.778	9.212	0.479	13.988	0.495	3.130
<i>P</i> 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；APTT：活化部分凝血活酶时间；FIB：纤维蛋白原；PLT：血小板计数。

血胆固醇水平，可显著降低脑卒中复发风险，但长期使用会导致患者耐受性变差，影响治疗效果^[7]。

在中枢神经系统中，IL-6 主要由神经元和星形胶质细胞及小胶质细胞在脑缺血后迅速表达，其水平升高说明脑缺血程度越严重；IL-8 水平升高会加快中性粒细胞的分化，促进脑组织细胞损伤，不利于脑梗死患者病情恢复；脑细胞发生变形或脑细胞坏死均会增加血脑屏障的通透性，使外周血中单核-巨噬细胞直接流入到脑组织中，从而使病灶中的 TNF- α 水平升高，导致患者病情加重^[8]。本研究中，观察组患者血清炎症因子水平均低于对照组，提示脑梗死患者经氯吡格雷联合阿托伐他汀、阿司匹林治疗，可抑制炎症反应，控制病情进展。其原因可能为，氯吡格雷通过抑制血小板的第Ⅳ因子的释放来抑制巨噬细胞的迁移和增生，进而抑制血栓素 A₂、5-羟色胺等血小板相关炎症因子的释放，最终达到抑制机体炎症反应的作用^[9]。

PT、APTT 是反映凝血功能的主要指标，其缩短提示脑梗死患者存在凝血因子异常促进患者梗死灶的形成与疾病进展，不利于疾病的恢复与预后；FIB 水平升高可使机体血液处于高凝状态，使血流速度变慢，增加动脉粥样硬化风险，引起血管堵塞，导致脑部供血障碍。氯吡格雷中的硫酸氢氯吡格雷成分通过抑制糖蛋白复合物的活化和二磷酸腺苷与血小板受体的结合，起到抑制血小板聚集的作用，可对脑梗死患者的凝血功能进行有效改善^[10]。本研究中，观察组患者临床总有效率高于对照组，血浆 PT、APTT 均长于对照组，血浆 FIB、外周血 PLT 水平均低于对照组，提示脑梗死经氯吡格雷联合阿托伐他汀、阿司匹林治疗后，可对其凝血功能进行有效改善，提高临床疗效，促进病情恢复。

Hcy 属于甲硫氨酸新陈代谢产生的中间代谢物，其与脑梗死的发病机制密切相关，可通过机体的氧化应激反应，损伤机体的内皮细胞，促进血管平滑肌细胞的增殖，引起炎症反应，进而使得血管壁变厚，最终导致粥样硬化斑块形成^[11]；NSE 是反映神经元受损情况的主要指标，一旦机体脑组织缺血、缺氧就会使得其含量增加，其水平升高表明神经元受损越严重^[12]；UA 通过促进低密度脂蛋白氧化、刺激自由基的生成使血小板大量聚集、血栓形成，且沉积于血管壁引起炎症反应，对血管造成损伤，从而诱导脑梗死疾病的发生、促进其病情发展^[13]。血清 Hcy、NSE、UA 的相互作用会加快血管粥样斑块的形成，进而加重患者病情。本研究中，观察组患者血清学指标（Hcy、NSE、UA）水平均低于对照组，提示氯吡格雷联合阿托伐他汀、阿司匹林可以通过抑制血小板聚集来减少粥样硬化斑块的形成，进而减轻对患者神经功能的损伤，促进病情恢复。分析其原因可能为，氯吡格雷可以通过减少半胱氨酸蛋白酶、程序化细胞死亡分子等凋亡因子的分泌来降低神经细胞凋亡的趋势，减轻对患者神经元的损伤，进而改善脑梗死患者神经功能^[14]。

综上，脑梗死患者经氯吡格雷联合阿托伐他汀、阿司匹林治疗，可有效对其神经功能与凝血功能进行改善，抑制炎症反应，从而对临床疗效进行提高，利于病情恢复，值得临床推广和应用。

参考文献

[1] 邵书梅, 贾建伟. 阿司匹林、硫酸氢氯吡格雷双联抗血小板聚集联合阿托伐他汀钙治疗进展性脑梗死疗效观察[J]. 北方药学, 2018, 15(3): 32-33.

[2] 黄玉雕, 王东升, 伞勇智, 等. 阿托伐他汀联合阿司匹林及氯吡

瑞芬太尼联合丙泊酚麻醉应用于腹腔镜胆囊切除术中的应用研究

陈洪好

(灌南县人民医院麻醉科, 江苏 连云港 223500)

摘要: **目的** 探讨瑞芬太尼联合丙泊酚静脉给药麻醉对行腹腔镜胆囊切除术的患者血气指标与应激反应指标水平的影响。**方法** 选取灌南县人民医院2019年1月至2021年6月收治的70例需进行腹腔镜胆囊切除术患者,按随机数字表法将其分为对照组(35例,采用异氟烷吸入联合丙泊酚静脉给药麻醉维持)和观察组(35例,采用瑞芬太尼联合丙泊酚静脉给药麻醉维持),两组患者均于术后观察48 h。比较两组患者围术期指标,术前、麻醉维持前、手术结束时血气指标、应激反应指标,拔管后1 h与拔管后1 d简易智能精神状态检查表(MMSE)、拔管后1 h与拔管后6 h警觉-镇静评分(OAAS)变化情况。**结果** 观察组患者自主呼吸恢复时间、麻醉时间均显著短于对照组(均 $P<0.05$);而两组患者拔管时间、苏醒时间相比,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);与术前比,麻醉维持前、手术结束时两组患者动脉血氧分压(PaO_2)水平呈先升高后降低趋势,动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)水平呈先降低后升高趋势(均 $P<0.05$),但组间比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);术前至手术结束时,组内、组间pH值水平比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);与拔管后1 h比,拔管后1 d两组患者MMSE评分均显著升高,拔管后6 h两组患者OAAS评分均显著升高,且观察组各时间点MMSE、OAAS评分均显著高于对照组;与术前比,麻醉维持前、手术结束时两组患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白(CRP)、血糖(PG)及血浆皮质醇(Cor)水平均显著升高,且手术结束时,观察组显著低于对照组(均 $P<0.05$)。**结论** 瑞芬太尼联合丙泊酚静脉给药麻醉维持应用于行腹腔镜胆囊切除术患者,可有效缩短自主呼吸恢复时间与麻醉时间,对机体氧化应激反应进行缓解,从而提高患者认知功能,改善意识状态。

关键词: 腹腔镜胆囊切除术;瑞芬太尼;丙泊酚;异氟烷;血气指标;应激反应

中图分类号: R614

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.05.0045.04

作者简介: 陈洪好,大学本科,主治医师,研究方向:麻醉学。

- 格雷治疗轻中度急性脑梗死[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(1): 30-33.
- [3] 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.
- [4] 侯东哲, 张颖, 巫嘉陵, 等. 中文版美国国立卫生院脑卒中量表的可信度与效度研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(5): 372-374.
- [5] 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组, 急性缺血性脑卒中血管内治疗中国专家共识组. 急性缺血性脑卒中血管内治疗中国专家共识[J]. 中国脑血管病杂志, 2014, 11(10): 556-560.
- [6] 刘金星, 霍莹, 葛汝丽. 阿司匹林、硫酸氢氯吡格雷双联抗血小板聚集联合阿托伐他汀钙治疗进展性脑梗死疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(97): 21-22.
- [7] 崔莉红. 阿司匹林、阿托伐他汀联合氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作的临床疗效分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(7): 108-110.
- [8] 路小微. 急性脑梗死患者血清炎症因子及血流动力学变化及意义[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(1): 93-95.
- [9] 张丽, 巩晓英, 王继恒. 阿托伐他汀联合氯吡格雷及拜阿司匹林对进展性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的疗效评价[J]. 贵州医药, 2019, 43(12): 1945-1947.
- [10] 谢静, 叶明, 刘东亮, 等. 氯吡格雷联合拜阿司匹林对老年急性脑梗死病人疗效及对细胞炎症因子、凝血功能的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(8): 1009-1011.
- [11] 张媛媛, 梁荣仙, 王敬. 急性脑梗死患者氧化低密度脂蛋白、hs-CRP、Hcy、D-二聚体联合检测的临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(10): 1396-1398.
- [12] 陈小冬, 李祥坤, 席源. 血清NSE、HCY及8-羟基脱氧鸟苷酸在急性脑梗死患者中的表达及意义[J]. 重庆医学, 2017, 46(31): 4381-4382, 4387.
- [13] 马龙, 凡奇, 杨森, 等. 急性脑梗死患者血清Hcy、UA和CRP水平变化及与颈动脉粥样硬化的关系[J]. 河北医药, 2018, 40(8): 1180-1183.
- [14] 夏永梅, 于玲, 李兰君, 等. 阿托伐他汀联合氯吡格雷及拜阿司匹林对进展性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的疗效评价[J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(3): 337-339.