

# 氯吡格雷联合阿司匹林对急性脑梗死患者凝血功能的改善作用分析

靳玉娟

(河北燕达医院神经内科, 河北 廊坊 065201)

**摘要:** **目的** 探讨氯吡格雷联合阿司匹林对急性脑梗死患者认知功能、炎症因子及凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血因子 X III (FX III) 水平的影响。**方法** 按照随机数字表法将 2020 年 10 月至 2021 年 10 月河北燕达医院收治的 200 例急性脑梗死患者分为对照组 [100 例, 在常规治疗 (降颅内压、维持水与电解质平衡、吸氧及控制脑水肿等) 的基础上加用阿司匹林] 和观察组 (100 例, 在对照组的基础上加用氯吡格雷), 两组患者均治疗 14 d。对比两组患者临床疗效, 治疗前后认知功能、炎症因子、血小板最大聚集率、凝血功能指标水平。**结果** 观察组患者治疗总有效率高于对照组; 较治疗前, 治疗后两组患者简易精神状态检查表 (MMSE) 各项评分均升高, 且观察组高于对照组; 花生四烯酸 (AA) 诱导的血小板最大聚集率 (MARAA)、二磷酸腺苷 (ADP) 诱导的血小板最大聚集率 (MARADP)、血清可溶性内皮细胞间黏附因子 -1 (sICAM-1)、白细胞介素 -6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 - $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 及 FX III 水平均降低, 且观察组低于对照组; PT、APTT 均延长, 且观察组长于对照组 (均  $P < 0.05$ )。**结论** 氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性脑梗死, 能有效抑制血小板聚集, 调节机体凝血机制, 减轻机体炎症反应程度, 改善患者认知功能, 疗效显著。

**关键词:** 急性脑梗死; 氯吡格雷; 阿司匹林; 凝血功能; 炎症因子; 认知功能

**中图分类号:** R743.3

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2096-3718.2022.18.0138.04

**作者简介:** 靳玉娟, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 脑血管相关疾病的诊疗。

究中, 治疗后观察组患者 P-LCR、MPV、PDW 均比对照组显著降低, 提示穿支动脉疾病性脑梗死合并糖尿病患者采用双联抗血小板治疗可有效改善患者血小板功能。蒲应香等<sup>[12]</sup>对阿司匹林和氯吡格雷联合治疗急性脑梗死的研究中, 阿司匹林组患者有 4 例出现胃肠道出血、结膜出血、恶心呕吐等不良反应, 联合用药组患者有 5 例出现上述不良反应, 两组患者不良反应总发生率无显著差异。本研究与上述研究结果较为一致, 提示采用双联抗血小板治疗穿支动脉疾病性脑梗死合并糖尿病不会增加患者不良反应发生率, 安全性较高。

综上, 采用双联抗血小板治疗穿支动脉疾病性脑梗死合并糖尿病的治疗效果确切, 能有效改善患者血小板功能, 减轻神经功能缺损, 使脑梗死复发率降低, 有较好的安全性, 建议临床推广。

## 参考文献

- [1] 陈海林, 刘宁, 陈军, 等. 急性脑梗死合并 2 型糖尿病患者 CISS 分型与血脂、红细胞分布宽度的关系 [J]. 心脑血管病防治, 2017, 17(1): 13-16.
- [2] 孙凯, 王栩, 王漫, 等. 阿加曲班联合阿司匹林治疗穿支动脉病变型进展性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(3): 576-581.
- [3] 李艳. 糖尿病并脑梗死患者应用双联抗血小板聚集疗法治疗的

疗效观察 [J]. 糖尿病新世界, 2019, 22(9): 81-82.

- [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] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [6] 蔡业峰, 贾真, 张新春, 等. 美国国立卫生院卒中量表 (NIHSS) 中文版多中心测评研究: 附 537 例缺血性中风多中心多时点临床测评研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(7): 494-498.
- [7] 张世洪, 吴波, 谈颂. 卒中登记研究中 Barthel 指数和改良的 Rankin 量表的适用性与相关性研究 [J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4(12): 871-874.
- [8] 李小峰, 陈敏. 改良 Barthel 指数评定量表的设计与应用 [J]. 护理研究, 2015, 29(13): 1657-1658.
- [9] 王静. 双联抗血小板治疗穿支动脉疾病性脑梗死合并糖尿病的治疗安全性分析 [J]. 糖尿病新世界, 2021, 24(12): 102-105.
- [10] 陈伟强. 补阳还五汤联合阿司匹林治疗 2 型糖尿病合并脑梗死患者 50 例 [J]. 环球中医药, 2016, 9(9): 1108-1110.
- [11] 霍刚, 高艳菊, 王艳. 双联抗血小板治疗穿支动脉疾病性脑梗死合并糖尿病的临床疗效分析 [J]. 贵州医药, 2020, 44(5): 787-789.
- [12] 蒲应香, 邢成文, 李玉鹏, 等. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的临床疗效 [J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11(2): 161-162.

急性脑梗死是临床常见的脑血管疾病,多是由于血液供应障碍、脑部血管阻塞等原因导致脑组织处于缺血、缺氧状态,进而导致脑组织缺血性坏死的一种病变。临床中多以抗血小板药物来改善脑血管堵塞、脑组织缺血等现象,缓解患者临床症状。阿司匹林作为血小板聚集抑制剂,主要通过对血小板黏附、活化、聚集情况等进行抑制,从而达到阻止血栓形成的目的;阿司匹林口服给药后易吸收,使药效广泛分布全身,但无法对已经活化的血小板进行抑制,单一应用难以有效控制病情,治疗效果欠佳<sup>[1]</sup>。氯吡格雷是一类作用于血小板 P2Y<sub>12</sub> 的拮抗剂,对二磷酸腺苷(ADP)引起的血小板聚集情况具有抑制作用,可促进动脉循环,在预防和治疗因血小板高聚集引起的循环障碍疾病中应用较为广泛<sup>[2]</sup>。本研究旨在分析阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死患者的治疗效果,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 10 月至 2021 年 10 月于河北燕达医院就医的 200 例急性脑梗死患者作为研究对象,按随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组 100 例。对照组患者中男性 52 例,女性 48 例;年龄 53~73 岁,平均(68.42±3.95)岁;发病时间 0.5~2 d,平均(1.15±0.49) d。观察组患者中男性 56 例,女性 44 例;年龄 55~72 岁,平均(68.32±3.81)岁;发病时间 0.5~2 d,平均(1.12±0.52) d。比较两组患者一般资料,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),组间可比。纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[3]</sup>中的相关诊断,且经临床检查确诊者;首次发病者;生命体征稳定者;无颅脑损伤者等。排除标准:半年内曾经有过颅内出血、消化道出血或其他出血倾向者;合并心、肺等重要脏器功能衰竭者;存在抗凝禁忌证者;合并恶性肿瘤且近期接受放化疗治疗者等。患者或家属均签署知情同意书,且院内医学伦理委员会已批准该研究实施。

**1.2 治疗方法** 在常规治疗(降颅内压、维持水与电解质平衡、吸氧及控制脑水肿等)基础上,对照组患者加用 300 mg(首次剂量)阿司匹林肠溶片(南京恒生制药有限公司,国药准字 H32026261,规格:50 mg/片),后续剂量为 100 mg/次,1 次/d。在上述治疗的基础上,观察组患者加用 300 mg(首次剂量)硫酸氢氯吡格雷片(扬子江药业集团广州海瑞药业有限公司,国药准字 H20213479,规格:75 mg/片),后续剂量为 75 mg/次,1 次/d。两组患者均持续治疗 14 d。

**1.3 观察指标** ①治疗后治疗效果,参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[3]</sup>中的相关标准进行评估,其中临床症状(头痛、眩晕、恶心呕吐等)消失,美国国

立卫生研究院卒中量表(NIHSS)<sup>[4]</sup>评分降低 $>90\%$ ,无生活自理障碍为痊愈;临床症状(头痛、眩晕、恶心呕吐等)明显改善, $45\%<\text{NIHSS}$ 评分降低 $\leq 90\%$ ,有部分生活自理障碍为显效;临床症状(头痛、眩晕、恶心呕吐等)有所改善, $18\%\leq \text{NIHSS}$ 评分降低 $\leq 45\%$ ,有大部分生活自理障碍为好转;临床症状(头痛、眩晕、恶心呕吐等)无变化或加重, $\text{NIHSS}$ 评分降低 $<18\%$ ,有完全生活自理障碍为无效。总有效率=痊愈率+显效率+好转率。②治疗前后认知功能,采用简易精神状态检查表(MMSE)<sup>[5]</sup>评估,包括计算力(3分)、视空间及执行能力(5分)、语言(3分)、记忆(5分)、命名(3分)、抽象(2分)、注意力(3分)、定向力(6分)8个认知领域,分值越低,认知功能障碍越严重。③治疗前后血小板最大聚集率,抽取患者静脉血 3 mL,采用全自动血小板功能分析仪(滁州瑞谷生物技术有限公司,型号:Cardiostat-50)测定花生四烯酸(AA)诱导的血小板最大聚集率(MARAA)和 ADP 诱导的血小板最大聚集率(MARADP)水平。④治疗前后炎症因子水平,采用酶联免疫吸附实验法检测,血液采集方法同③,以 3 000 r/min 的转速离心 10 min 后,取血清,血清可溶性细胞黏附分子-1(sICAM-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平。⑤治疗前后凝血功能,血液采集与离心方法同④,取血浆,采用全自动凝血分析仪(深圳雷杜生命科学股份有限公司,规格:RAC-2800)检测血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)及凝血因子 X III(FX III)水平。

**1.4 统计学方法** 使用 SPSS 23.0 统计学软件分析数据,计数资料(治疗效果)以[例(%)]表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料(MMSE 评分、MARAA、MARADP、sICAM-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、PT、APTT、FX III 水平)均经 K-S 法检验证实符合正态分布,以( $\bar{x}\pm s$ )表示,行  $t$  检验。以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗效果比较** 观察组患者治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

**2.2 两组患者认知功能比较** 较治疗前,治疗后两组患者计算力、视空间及执行能力、语言、记忆、命名、抽象、注意力、定向力评分均升高,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ ),见表 2。

**2.3 两组患者血小板最大聚集率比较** 较治疗前,治疗后两组患者 MARAA、MARADP 水平均降低,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 两组患者炎症因子水平比较** 较治疗前,治疗后两组患者血清 sICAM-1、IL-6、TNF- $\alpha$  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。

**2.5 两组患者凝血功能指标比较** 较治疗前，治疗后两组患者 PT、APTT 均延长，且观察组长于对照组；FXⅢ水平降低，且观察组低于对照组，差异均有统计学意义（均  $P<0.05$ ），见表 5。

### 3 讨论

急性脑梗死通常是由于脑部的动脉出现血栓和粥样硬

化情况，致使血管腔狭窄甚至闭塞，中断脑部血流，导致脑组织坏死而发病。目前临床中以改善患者脑组织缺血、缺氧状态为治疗原则，但是缺血再灌注后会生成氧化产物，使脑组织缺血缺氧程度加剧，神经中枢调节功能遭到破坏，诱发肢体瘫痪、肢体肌肉痉挛等后遗症。阿司匹林可通过抑制体内血小板环氧化酶的生成，从而缓解动脉粥样斑块的硬化程度，但单一用药难以快速清除缺血组织氧

表 1 两组患者治疗效果比较 [例 (%)]

组别	例数	痊愈	显效	好转	无效	总有效
对照组	100	17(17.00)	30(30.00)	34(34.00)	19(19.00)	81(81.00)
观察组	100	29(29.00)	43(43.00)	20(20.00)	8(8.00)	92(92.00)
$\chi^2$ 值						5.181
$P$ 值						<0.05

表 2 两组患者 MMSE 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	例数	计算力		视空间及执行能力		语言		记忆	
		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	100	1.15±0.43	1.86±0.52*	2.01±0.76	3.24±1.16*	1.06±0.48	1.65±0.31*	2.04±0.43	3.64±0.45*
观察组	100	1.14±0.42	2.45±0.51*	2.09±0.77	3.87±1.12*	1.05±0.52	2.08±0.54*	2.06±0.41	4.09±0.46*
$t$ 值		0.166	8.100	0.739	3.907	0.141	6.906	0.337	6.993
$P$ 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	命名		抽象		注意力		定向力	
		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	100	1.06±0.47	1.73±0.86*	0.83±0.31	1.13±0.11*	1.33±0.41	2.13±0.40*	3.33±0.81	4.13±0.70*
观察组	100	1.05±0.24	2.13±0.74*	0.80±0.32	1.57±0.22*	1.30±0.42	2.57±0.41*	3.30±0.82	5.25±0.72*
$t$ 值		0.189	3.526	0.673	17.889	0.511	7.682	0.260	11.153
$P$ 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，\* $P<0.05$ 。MMSE：简易精神状态检查表。

表 3 两组患者血小板最大聚集率比较 ( $\bar{x} \pm s$ , %)

组别	例数	MARAA		MARADP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	100	52.13±3.46	35.75±2.68*	58.12±5.51	39.16±5.74*
观察组	100	52.96±3.54	22.11±2.14*	57.88±5.13	32.25±6.12*
$t$ 值		1.677	39.772	0.319	8.235
$P$ 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，\* $P<0.05$ 。MARAA：花生四烯酸（AA）诱导的血小板最大聚集率；MARADP：二磷酸腺苷（ADP）诱导的血小板最大聚集率。

表 4 两组患者炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	sICAM-1(ng/mL)		IL-6(ng/mL)		TNF- $\alpha$ (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	100	418.06±115.32	327.27±95.75*	62.31±12.56	32.17±3.36*	425.86±41.27	157.97±21.59*
观察组	100	422.11±113.43	258.82±92.13*	61.89±13.24	21.56±3.41*	427.75±41.48	130.96±18.33*
$t$ 值		0.250	5.151	0.230	22.163	0.323	9.537
$P$ 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，\* $P<0.05$ 。sICAM-1：可溶性内皮细胞间黏附因子 -1；IL-6：白细胞介素 -6；TNF- $\alpha$ ：肿瘤坏死因子 - $\alpha$ 。

表 5 两组患者凝血功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	PT(s)		APTT(s)		FX III (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	100	10.27±2.13	13.75±2.46*	25.23±4.37	32.74±5.16*	104.29±8.25	85.27±9.29*
观察组	100	10.26±2.25	15.20±3.21*	25.25±4.35	36.23±6.15*	104.27±8.17	72.22±8.34*
t 值		0.032	3.585	0.032	4.347	0.017	10.453
P 值		>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；FX III：凝血因子 X III。

自由基，使氧自由基持续损害脑神经，不利于患者神经功能恢复，预后较差<sup>[6]</sup>。

氯吡格雷主要通过抑制 ADP 与血小板受体结合，阻断纤维蛋白原与耦联的糖蛋白结合，对血小板整个生命周期产生影响，同时不影响 AA、ADP 的代谢，且在抑制血小板聚集方面，具有特异性、高选择性及不可逆性等特点<sup>[7]</sup>。MARAA、MARADP 水平升高可促使纤维蛋白原沉积，启动凝血过程及促进血栓形成，加重病情；PT、APTT 缩短提示机体凝血功能增强，血液呈高凝状态，易形成血栓；FX III 表达升高可增强交联纤维蛋白单体的交联反应，使纤溶酶降解能力降低，进一步加重脑组织损伤<sup>[8]</sup>。本研究中，相较于对照组，治疗后观察组患者治疗效果及认知功能各项评分均升高，MARAA、MARADP、FX III 水平降低，PT、APTT 延长，提示急性脑梗死患者应用氯吡格雷联合阿司匹林治疗后，能有效抑制血小板聚集，调节机体凝血机制，改善认知功能，提高疗效。氯吡格雷通过抑制血小板聚集，改善患者血流状态，从而调节机体凝血机制，抑制病情发展，减轻对认知功能的损伤<sup>[9]</sup>。

sICAM-1 能够有效反映局部黏附分子的表达和代谢状况，当机体出现损伤、缺氧等现象时，其水平可明显升高；IL-6 参与机体氧化应激和免疫调节的进程，可释放氧自由基，加速补体生成，促进脑神经元凋亡，增加血栓生成风险；TNF- $\alpha$  水平升高可促进神经毒性物质的释放，增加氧化损伤面积，加剧血管壁侵蚀程度与脑组织损伤程度，不利于控制病情发展<sup>[10]</sup>。本研究中，治疗后观察组患者血清炎症因子水平均较对照组降低，提示急性脑梗死患者加用氯吡格雷结合治疗后，能够有效降低炎症损伤程度，控制病情发展。究其原因，阿司匹林能够抑制血小板和血管壁内皮细胞上的环氧化酶活性，进而阻断其介导的前列腺素的合成和分泌，缓解机体氧化应激反应，调控炎症因子水平；氯吡格雷通过对 ADP 诱导的血小板聚集、活化情况进行抑制，同时对 CD40-CD40L 信号途径及由此介导的炎症反应进行阻断，进而抑制炎症发生，使病情趋向缓解<sup>[11-12]</sup>。

综上，氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性脑梗死的治疗效果显著，能有效抑制血小板聚集，调节机体凝血机制，抑制炎症发生，促进认知功能的改善，值得临床推广。

## 参考文献

- [1] 于国华, 赵立伟, 张福鼎, 等. 阿加曲班联合阿司匹林、氯吡格雷双抗治疗急性进展性脑梗死的有效性与安全性 [J]. 航空航天医学杂志, 2021, 32(3): 321-322.
- [2] 李兰红, 王晋芳. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性进展性脑梗死的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(16): 1926-1927.
- [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] 谈颂, 常思远, 宋波, 等. 早期改良美国国立卫生研究院卒中量表评分对缺血性卒中预后的预测作用 [J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(3): 154-157.
- [5] 孙云闯, 秦斌. 中文版 MoCA 和 MMSE 在诊断遗忘型轻度认知功能障碍中的应用 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2011, 18(2): 91-93, 97.
- [6] 陈勇, 陈道文, 陈飞, 等. 血栓弹力图评价脑梗死患者阿司匹林、氯吡格雷及其联合应用抗血小板治疗的作用研究 [J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31(5): 348-350.
- [7] 谢静, 叶明, 刘东亮, 等. 氯吡格雷联合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.
- [8] 任丽萍. 血栓弹力图检测急性脑梗死患者凝血与血小板功能的临床研究 [J]. 山西医药杂志, 2018, 47(24): 3007-3008.
- [9] 高娟. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死对患者认知功能的影响 [J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(9): 1204-1206, 1219.
- [10] 吕建萌, 潘雅娟, 刘建敏, 等. 阿司匹林与氯吡格雷联合治疗对急性脑梗死患者血清可溶性细胞间黏附分子-1、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  影响研究 [J]. 临床军医杂志, 2017, 45(10): 1022-1024.
- [11] 饶世俊, 苏微微, 吴宝水, 等. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗进展性缺血性脑卒中的效果及对炎症因子和日常生活能力的影响 [J]. 临床误诊误治, 2021, 34(6): 55-59.
- [12] 常冠楠, 苏曼侠. 氯吡格雷联合阿司匹林对老年不稳定性心绞痛患者血小板聚集的影响 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(1): 85-86.