

吲哚布芬在急性脑梗死合并高危消化道出血风险患者中的应用观察

李超英, 林嘉辉, 杨艳红, 赵政辉
(江门市中心医院神经内科, 广东 江门 529030)

【摘要】目的 探讨吲哚布芬在急性脑梗死 (ACI) 合并高危消化道出血风险患者中的应用效果, 为提升该疾病的临床治疗效果提供依据。**方法** 选取江门市中心医院 2022 年 4 月至 2023 年 3 月收治的 96 例 ACI 合并高危消化道出血风险患者, 根据随机数字表法分为对照组 (48 例) 和观察组 (48 例)。两组患者均接受 ACI 急性期基础治疗, 对照组患者接受基础治疗的同时采用阿司匹林治疗, 观察组患者接受基础治疗的同时采用吲哚布芬治疗。两组患者均连续治疗 14 d。比较两组患者临床疗效, 治疗前后血小板聚集功能和血液流变学指标, 以及不良反应的发生情况。**结果** 观察组患者总有效率高于对照组; 与治疗前相比, 治疗后两组患者血小板最大聚集率 (PAGM)、血栓素 B₂ (TXB₂)、血小板平均体积 (MPV) 均降低, 且观察组低于对照组; 两组患者全血低切黏度 (LBV)、全血高切黏度 (HBV)、血浆黏度 (PV) 均降低, 且观察组低于对照组; 观察组患者不良反应总发生率低于对照组 (均 $P<0.05$)。**结论** ACI 合并高危消化道出血风险患者采用吲哚布芬治疗有利于抑制血小板聚集和血栓形成, 改善血液流变学指标, 且不良反应少, 临床应用安全性良好。

【关键词】急性脑梗死; 消化道出血; 吲哚布芬; 阿司匹林; 血小板聚集功能

【中图分类号】R743

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2023.22.0036.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.22.012

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 是一种较为常见的脑卒中类型, 患者发生急性脑梗死后脑组织血供异常, 导致脑组织缺血、缺氧, 进而产生神经功能损伤。目前抗血小板聚集治疗是 ACI 一种重要的治疗方法, 有利于缓解血液黏度, 减少血栓的形成, 从而促进脑部供血恢复。阿司匹林是目前临床上常用的抗血小板药物, 能降低血小板活性, 抑制血小板聚集, 改善脑部血液循环, 但该药物也会对患者的胃黏膜造成损伤, 导致胃黏膜糜烂及溃疡形成和出血的发生^[1-2]。吲哚布芬是新一代抗血小板聚集药, 能够抑制血小板活化及血小板聚集, 改善红细胞变形能力及小动脉、静脉与皮肤等血液循环, 同时, 口服吲哚布芬不良反应少, 患者的胃肠道症状表现较为轻微^[3]。研究显示, 吲哚布芬的使用过程中消化道出血的事件发生率显著低于阿司匹林, 而现今这方面的研究集中在心血管疾病较多, 而在 ACI 中研究则较少^[4]。鉴于此, 本文探讨 ACI 合并高危消化道出血风险患者采用吲哚布芬治疗对其血小板聚集功能和血液流变学指标的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 4 月至 2023 年 3 月江门市中心医院收治的 ACI 合并高危消化道出血风险患者 96 例, 以随机数字表法分组。对照组 (48 例) 患者中男性

29 例, 女性 19 例; 年龄 53~79 岁, 平均 (61.23±2.58) 岁; 发病至就诊时间 7~24 h, 平均 (14.72±2.06) h; 病史类型: 消化道溃疡史 34 例, 上消化道出血史 16 例。观察组 (48 例) 患者中男性 26 例, 女性 22 例; 年龄 50~79 岁, 平均 (61.28±2.55) 岁; 发病至就诊时间 8~22 h, 平均 (14.68±2.11) h; 病史类型: 消化道溃疡史 36 例, 上消化道出血史 15 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间具有可比性。诊断标准: 参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[5] 中的标准。纳入标准: ①符合上述诊断标准; ②经磁共振成像或 X 线计算机体层摄影术检查确诊; ③发病至就诊时间 ≥ 7 h 且 ≤ 24 h; ④伴有消化道溃疡史、上消化道出血史等消化道出血高危因素。排除标准: ①对阿司匹林、吲哚布芬存在过敏现象; ②血小板计数 $<100\times 10^9/L$; ③合并血液系统疾病; ④合并恶性肿瘤; ⑤合并严重肝、肾疾病; ⑥近 3 个月有外伤或手术史。本研究经江门市中心医院医学伦理委员会批准, 且患者均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 均给予两组患者 ACI 急性期基础治疗, 包括扩张血管、营养脑神经及降糖、降压等治疗。对照组患者口服阿司匹林肠溶片 (Bayer S.p.A, 注册证号 J20171021, 规格: 100 mg/片), 100 mg/次, 1 次/d。观察组患者口服吲哚布芬片 (杭州中美华东制药有限公司, 国

基金项目: 江门市科技计划项目 (编号: 2022YL01021)

作者简介: 李超英, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 神经病学, 神经内科学。

药准字 H20163311, 规格: 0.2 g/片),0.1 g/次,2 次/d。均连续治疗 14 d 后对两组患者进行疗效评估。

1.3 观察指标 ①临床疗效。治疗前后两组患者按照美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) [6] 进行评分, 评分降低 $\geq 90\%$ 为基本痊愈; $45\% \leq$ 评分降低 $<90\%$ 为显效; $18\% \leq$ 评分降低 $<45\%$ 为有效; 评分降低 $<18\%$ 为无效 [7]。总有效率 = 基本痊愈率 + 显效率 + 有效率。②血小板聚集功能。抽取两组患者治疗前后空腹外周静脉血 8 mL, 抗凝处理, 取其中 2 mL 血样进行转速为 3 000 r/min, 时间为 10 min 的离心处理, 取血浆, 采用放射免疫分析法测定血浆中血栓素 B₂ (TXB₂) 水平, 另取其中 2 mL 血样采用全自动血细胞分析仪 (日本光电工业株式会社, 型号: MEK-9100) 测定血小板平均体积 (MPV), 剩余 2 mL 血样采用血小板聚集仪 (康聚诺有限公司, 型号: 700) 测定血小板最大聚集率 (PAGM)。③血液流变学指标。血液采集方法同②, 取其中 2 mL 血样采用全自动血液流变仪 (北京赛科希德科技股份有限公司, 型号: SA-9800) 测定全血低切黏度 (LBV)、全血高切黏度 (HBV)、血浆黏度 (PV)。④不良反应。记录两组患者不良反应 (胃肠道反应、皮疹、头痛、消化道出血) 发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据, 计数资料以 [例 (%)] 表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料经 S-W 检验符合正态分布, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立 t 检验, 治疗前后比较采用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 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。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]						
组别	例数	基本痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	48	5(10.42)	18(37.50)	17(35.42)	8(16.67)	40(83.33)
观察组	48	10(20.83)	23(47.92)	13(27.08)	2(4.17)	46(95.83)
χ^2 值						4.019
P 值						<0.05

2.2 两组患者血小板聚集功能比较 与治疗前相比, 治疗后两组患者 PAGM、TXB₂、MPV 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 2。

2.3 两组患者血液流变学指标比较 与治疗前相比, 治疗后两组患者 LBV、HBV、PV 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 3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 观察组患者不良反应总发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]						
组别	例数	胃肠道反应	皮疹	头痛	消化道出血	总发生
对照组	48	3(6.25)	3(6.25)	1(2.08)	2(4.17)	9(18.75)
观察组	48	1(2.08)	1(2.08)	0(0.00)	0(0.00)	2(4.17)
χ^2 值						5.031
P 值						<0.05

3 讨论

ACI 主要病理基础是由于动脉粥样硬化形成使得局部脑组织缺血、缺氧, 从而最终导致脑部神经元凋亡。血小板的黏附与聚集在 ACI 发生发展中发挥了重要作用, 抑制血小板病理性活化是治疗 ACI 的重点所在。

抗血小板药物治疗 ACI 的主要是通过抑制血小板的黏

表 2 两组患者血小板聚集功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)							
组别	例数	PAGM(%)		TXB ₂ (pg/mL)		MPV(fl)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	81.46 \pm 17.28	74.46 \pm 15.03*	117.43 \pm 31.10	82.31 \pm 21.08*	9.82 \pm 2.47	8.34 \pm 2.21*
观察组	48	82.70 \pm 17.56	67.91 \pm 12.76*	118.95 \pm 31.45	70.12 \pm 17.54*	9.96 \pm 2.50	7.21 \pm 1.89*
t 值		0.349	2.302	0.238	3.080	0.276	2.692
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。PAGM: 血小板最大聚集率; TXB₂: 血栓素 B₂; MPV: 血小板平均体积。

表 3 两组患者血液流变学指标比较 (mPa · s, $\bar{x} \pm s$)							
组别	例数	LBV		HBV		PV	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	12.86 \pm 2.62	9.13 \pm 2.04*	7.63 \pm 1.58	5.29 \pm 1.20*	2.23 \pm 0.71	1.69 \pm 0.58*
观察组	48	12.94 \pm 2.58	7.94 \pm 1.57*	7.71 \pm 1.53	4.57 \pm 1.06*	2.16 \pm 0.75	1.27 \pm 0.50*
t 值		0.151	3.203	0.252	3.116	0.470	3.800
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。LBV: 全血低切黏度; HBV: 全血高切黏度; PV: 血浆黏度。

附、聚集及释放进行抑制,从而阻止血栓形成。阿司匹林是经典抗血小板药物,属于乙酰水杨酸类,能够抑制环加氧酶活性,阻断血栓素 A_2 (TXA_2) 产生,进而能够对血小板的聚集进行抑制。阿司匹林预防血栓形成的典型途径是抑制 TXA_2 诱导的血小板聚集,同时阿司匹林还能促进纤维蛋白降解,降低凝血酶生成,从而对凝血酶参与的凝血反应进行抑制^[8]。但阿司匹林对血小板的作用是不可逆的,且少数 ACI 患者存在阿司匹林抵抗现象,长期规律服用阿司匹林治疗但无法成功阻断机体产生 TXA_2 ^[9]。因此寻找致消化道出血发生率更低的抗栓药物对于 ACI 患者有重大的意义。

吲哚布芬是目前唯一具有可逆选择性多靶点特征的抗栓药物,属于非类固醇类抗血小板药,能够抑制血小板环氧化酶 (COX),促使 TXA_2 生成减少,促进前列环素产生,抑制血小板活化;同时该药物能够对花生四烯酸及血小板活化因子等介导的血小板聚集进行抑制,并可使血小板三磷酸腺苷、血小板因子 3、4 及血清素水平降低,以抑制血小板黏附,从而抑制血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体,阻断血小板聚集,改善红细胞变形能力及血液循环^[10]。血小板聚集功能增强是引起血栓形成的重点所在, TXB_2 属于血小板分解形成的不稳定型代谢产物,能够对血小板聚集状态进行评估,脑组织处于缺氧缺血状态时, TXB_2 水平异常是导致血小板聚集及血栓形成的重要使动因素。血管动脉粥样硬化是脑血栓的产生重要病理基础,血小板聚集在 ACI 发生发展中发挥了重要作用,故降低 PAGM 对预防及治疗 ACI 有重要影响^[11]。本研究中,与治疗前相比,治疗后两组患者 PAGM、 TXB_2 、MPV 均降低,且观察组低于对照组,提示吲哚布芬可抑制血小板聚集和血栓形成,改善机体凝血功能。

血液流变学检查中通过研究血液流动、凝固状态及血液黏度等情况,能够对血栓形成风险进行评估,LBV、HB、VPV 能够反映 ACI 合并高危消化道出血风险患者机体血液流变学,待血液处于高凝状态时,LBV、HB、VPV 异常升高^[12]。本研究中,观察组患者 LBV、HBV、PV 低于对照组,提示吲哚布芬治疗可显著改善患者血液流变学,促进患者机体功能恢复。抗血小板药能够对血小板黏附、聚集及释放进行抑制,阻止血栓形成,但也会诱发出血及消化道反应等不良反应。本研究中,与对照组比,观察组患者治疗总有效率高,不良反应总发生率低,提示 ACI 合并高危消化道出血风险患者采用吲哚布芬治疗疗效确切,且不良反应少。阿司匹林通过抑制 COX 达到抗血小板聚集作用,会减少前列腺素生成,导致前列腺素对胃肠道的保护作用减弱,损伤胃肠道黏膜,增加胃肠道出血风险。吲哚布芬属于高选择抑制环氧化酶-2,对前列腺素生成影

响小,同时该药物对血小板抑制作用可逆,起效快、吸收好,停药 24 h 后作用基本消失^[13]。因此,针对合并高危消化道出血风险的 ACI 患者而言,选择吲哚布芬治疗不良反应少,安全性更高。

综上,吲哚布芬治疗 ACI 合并高危消化道出血风险患者疗效确切,可抑制患者血小板聚集和血栓形成,显著改善患者血液流变学状态,且不良反应少,安全性较高,值得临床推广。

参考文献

- [1] 郑艳,陈岚,余倩.影响重症脑梗死患者上消化道出血预后的因素分析[J].贵州医药,2016,40(9):966-967.
- [2] 张杨,王朝英,陈伟庆.缺血性脑卒中患者血浆肾素水平与阿司匹林所致消化道出血的关系[J].重庆医学,2014,43(29):3923-3925.
- [3] 朱平华,张愉涵,别峰伟,等.吲哚布芬对急性缺血性脑卒中患者神经功能的影响[J].西北药学杂志,2023,38(2):156-160.
- [4] 敬怀志,丁洁.吲哚布芬在急性冠脉综合征患者中使用情况及分析[J].中国药物应用与监测,2021,18(3):193-196.
- [5] 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.
- [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] 涂植涛,裴芳,于长青,等.替格瑞洛联合吲哚布芬对急性 ST 抬高型心肌梗死患者临床疗效及预后的影响[J].重庆医学,2021,50(21):3660-3663,3668.
- [8] 张洁,李晓雨.阿司匹林肠溶片联合双嘧达莫治疗脑梗死的临床效果[J].中国老年学杂志,2023,43(15):3629-3631.
- [9] 孔菁,谢晓林,刘路平,等.阿司匹林与氯吡格雷对心脑血管疾病患者上消化道出血风险的影响研究[J].中国生化药物杂志,2017,37(10):153-155.
- [10] 王双利,李永生,赵子明.乐脉颗粒联合吲哚布芬治疗急性脑梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2022,37(10):2243-2247.
- [11] 夏东晖,张静,吕静,等.阿替普酶与艾地苯醌联合用药对 ACI 病人恢复情况及神经损伤指标和 TXB_2 水平的影响[J].蚌埠医学院学报,2022,47(1):37-40.
- [12] 李佳,楚兰,王志,等.复方脑肽节苷脂注射液联合谷红注射液、吲哚布芬片治疗老年缺血性脑卒中的疗效[J].国际老年医学杂志,2023,44(3):284-288.
- [13] 贾丽娇,王雨,孙炎,等.吲哚布芬与阿司匹林对急性轻型缺血性脑卒中的临床疗效对比研究[J].临床急诊杂志,2022,23(5):332-336.