

• 神经内科专题

替罗非班联合双抗治疗进展性脑卒中的临床效果

林惠昌

(惠东县人民医院神经内科, 广东 惠州 516300)

【摘要】目的 分析替罗非班与双抗联合使用对进展性脑卒中患者的临床疗效及对凝血功能指标凝血酶原时间 (PT)、纤维蛋白原 (FIB)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 的影响。方法 选取惠东县人民医院 2021 年 4 月至 2023 年 3 月收治的进展性脑卒中患者共 80 例, 根据随机数字表法将其分为对照组和研究组, 每组 40 例, 对照组患者采用阿司匹林肠溶片与硫酸氢氯吡格雷双抗治疗, 研究组患者在对照组的基础上联合替罗非班进行治疗。两组患者均治疗 1 周, 并定期随访 6 个月。对比两组患者治疗后的临床疗效, 治疗前后患者的凝血指标、Barthel 指数 (BI)、日常生活能力量表 (ADL)、美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分变化情况。结果 研究组患者治疗后临床总有效率较对照组更高; 治疗后两组患者的 APTT、PT 较治疗前均延长, 且研究组患者均较对照组更长, FIB 水平均降低, 且研究组更低; 治疗后两组患者的 NIHSS 评分较治疗前均下降, 且研究组较对照组更低, 两组患者的 BI、ADL 评分均升高, 且研究组较对照组更高 (均 $P < 0.05$)。结论 双抗治疗与替罗非班联合应用可以提高进展性脑卒中患者的日常生活质量, 改善患者的神经功能, 同时还可改善患者的凝血功能, 从而减少血小板聚集, 临床疗效显著。

【关键词】进展性脑卒中; 替罗非班; 双抗; 神经功能; 生活质量

【中图分类号】R543.5

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2024.04.0004.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.04.002

进展性脑卒中是由多种危险因素共同作用所引起的脑功能损害性疾病, 目前进展性脑卒中的发病机制还不明确, 临床上常用的治疗手段是阿司匹林和氯吡格雷联合抗血小板聚集治疗, 不仅能够使患者体内的能量代谢及脑缺血时的微循环得到改善, 还可进一步加快患者体内脑组织供血供氧的恢复速度, 从而促进患者神经功能恢复。替罗非班是目前临床上的常用的非肽类血小板表面糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂, 具有高效可逆性, 不仅能够使 GP II b/III a 受体与纤维蛋白原相结合被阻断, 而且还能使血小板聚集的通道被阻断, 在血流速度恢复、预后改善、神经功能缺损减少、血小板聚集抑制等方面起着非常重要的作用^[1]; 同时还具有抗炎、抗氧化和神经保护的作用, 通过联合应用阿司匹林和氯吡格雷这两种药物, 可以更好地抑制血小板聚集、减少血栓形成, 从而改善微循环并促进脑组织的再灌注, 减少脑缺血导致的神经损伤^[2]。基于此, 本研究旨在分析替罗非班与双抗治疗联合使用对进展性脑卒中患者的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取惠东县人民医院 2021 年 4 月至 2023 年 3 月收治的进展性脑卒中患者 80 例, 根据随机数字表法将其分为对照组和研究组, 每组 40 例。对照

组患者中男性 24 例, 女性 16 例; 年龄 54~82 岁, 平均 (65.18 ± 1.60) 岁; BMI $17.85 \sim 32.55 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(26.23 \pm 2.12) \text{ kg/m}^2$; 病程 1~5 周, 平均 (2.45 ± 1.21) 周。研究组患者中男性 23 例, 女性 17 例; 年龄 55~80 岁, 平均 (65.19 ± 1.55) 岁; BMI $17.80 \sim 32.58 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(26.29 \pm 2.14) \text{ kg/m}^2$; 病程 1~6 周, 平均 (2.48 ± 1.23) 周。比较两组患者的一般资料, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可比。纳入标准: (1) 与《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[3] 中的相关诊断标准相符合; (2) 发病时间在 6~72 h 内; (3) 经 CT 或者头颅 MRI 检查确诊; (4) 无原发性凝血障碍。排除标准: (1) 存在药物禁忌; (2) 脑出血; (3) 有全身合并症。本研究经惠东县人民医院医学伦理委员会批准, 患者或家属均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均进行改善侧循环、他汀类调脂及神经保护等常规治疗。给予对照组患者双抗治疗, 口服阿司匹林肠溶片 (Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l., 注册证号 HJ20160685, 规格: 100 mg/片), 100 mg/次; 硫酸氢氯吡格雷片 (浙江骏德生物科技有限公司, 国药准字 H20203616, 规格: 75 mg/片), 75 mg/次, 均 1 次/d。研究组在对照组的基础上加用盐酸替罗非班氯化钠注射液 (赤峰源生药业有限公司, 国药准字 H20223082, 规

格：250 mL/瓶)静脉微泵泵入治疗；前 30 min 泵入速度为 0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ，之后以 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的速度持续治疗 2~3 d，2~3 d 后停止替罗非班治疗，并予以阿司匹林肠溶片、氯吡格雷联合双抗治疗，治疗方法同对照组。两组均治疗 1 周，并定期随访 6 个月。

1.3 观察指标 (1)临床效果。包括显效：患者治疗后美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)^[4] 评分下降 >90%，病残程度为 0 级；有效：患者治疗后 NIHSS 评分下降为 40%<NIHSS 评分下降 \leq 90%，病残程度为 1 级 \leq 病残程度 \leq 3 级；无效：患者治疗后 NIHSS 评分下降 \leq 40%。临床总有效率 = 显效率 + 有效率。(2)凝血功能。分别于治疗前后采集患者空腹静脉血 3 mL，抗凝处理，以 3 000 r/min 转速，离心 10 min，取血浆，采用全自动凝血分析仪 (深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司，型号：CX-9210) 测定纤维蛋白原 (FIB)、活化部分凝血酶原时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)。(3)神经、躯体功能。采用 NIHSS 评分评估患者治疗前后神经功能，NIHSS 评分共计 42 分，分值越高患者神经功能损伤越严重^[4]；采用 Barthel 指数 (BI) 评估患者治疗前后躯体功能，BI 评分总分 100 分，分数与功能恢复情况成正比^[5]；采用日常生活能力量表 (ADL) 评分评估患者生后质量，共计 100 分，分数与日常生活能力成正比^[6]。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 23.0 统计学软件分析数据，计量资料经 S-W 检验符合正态分布，用 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较行独立 t 检验，治疗前后比较采用配对 t 检验；计数资料用 [例 (%)] 表示，行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗后研究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。

2.2 两组患者凝血功能比较 与治疗前比，治疗后两组患者 PT、APTT 均延长，FIB 降低，且与对照组比较，研究组患者 PT、APTT 均更长，FIB 水平更低，差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)，见表 2。

2.3 两组患者 ADL、BI、NIHSS 评分比较 与治疗前比，治疗后两组患者 ADL、BI 评分均升高，研究组较对照组更高，而治疗后 NIHSS 评分降低，研究组较对照组更低，差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)，见表 3。

3 讨论

目前进展性缺血性脑卒中治疗主要以急性期、超早期降低和控制扩张脑血管、减轻脑缺血、抑制脑细胞的过氧

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	40	19(47.50)	11(27.50)	10(25.00)	30(75.00)
研究组	40	26(65.00)	12(30.00)	2(5.00)	38(95.00)
χ^2 值					6.275
P 值					<0.05

表 2 两组患者凝血功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PT(s)		FIB(g/L)		APTT(s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	35.39 \pm 2.89	41.25 \pm 2.69*	2.89 \pm 0.55	2.52 \pm 0.52*	28.24 \pm 1.21	30.18 \pm 1.20*
研究组	40	35.45 \pm 2.94	45.12 \pm 2.56*	2.85 \pm 0.45	2.01 \pm 0.20*	28.25 \pm 1.20	32.20 \pm 1.35*
t 值		0.092	6.591	0.356	5.789	0.037	7.073
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；FIB：纤维蛋白原；APTT：活化部分凝血活酶时间。

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

组别	例数	ADL 评分		BI 评分		NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	54.23 \pm 2.50	70.25 \pm 2.23*	45.57 \pm 5.45	55.25 \pm 2.23*	16.20 \pm 1.21	9.81 \pm 1.25*
研究组	40	54.25 \pm 2.41	76.56 \pm 5.11*	45.87 \pm 5.12	60.56 \pm 2.53*	16.14 \pm 1.25	7.10 \pm 1.23*
t 值		0.036	7.158	0.254	9.958	0.218	9.773
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

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

化作用等为主,可降低病残率,提高患者生活质量。目前,临床上常用的是氯吡格雷与阿司匹林联合使用的双抗药物治疗,通过抑制血小板活化和凝聚,从而降低血栓形成的风险^[7],尽管双抗治疗可以同时抑制不同途径的血小板活化和凝聚,但药物起效速度比较慢,且不能完全抑制血小板功能;另外,由于一些患者体内会抵抗阿司匹林,所以导致氯吡格雷、阿司匹林抗中的血小板聚集效力也对这些患者的作用大大减弱,最后会致使患者的神经功能恶化。

替罗非班是一种新型抗血小板聚集药物,由于血药浓度达峰时间较短,所以静脉给药后可以高效地阻断血小板聚集;而且替罗非班的药物作用很快,半衰期又短,另外有着可逆的拮抗作用,使血管痉挛减少、血管活性物质的分泌降低,血管内皮功能改善^[7]。在本次研究中,研究组患者治疗后临床总有效率较对照组更高;NIHSS评分较对照组降低,BI、ADL评分对照组更高,提示联合替罗非班治疗可提高进展性脑卒中临床效果,改善患者的神经功能及日常生活能力。分析其原因,应该是由于阿司匹林可通过阻断环内氧化酶的转化,来促使环氧酶自身活性的降低,使体内的血栓素A₂的生成降低,从而能够降低血小板聚集;氯吡格雷入血后与血小板表面二磷酸腺苷(ADP)受体不可逆结合,从而使血小板相互聚集得到抑制;氯吡格雷与阿司匹林联合使用能够使脑组织的局部缺血状况得以改善,减少患者体内血栓的形成,调节患者的脑血管循环,从而使患者体内脑组织的供血需求得到进一步恢复,改善神经功能^[8]。与临床上其他传统抗血小板药物相比,替罗非班可以选择性与血小板膜上Ⅱb/Ⅲa受体相结合,进而使血栓及血小板聚集得到抑制、延长出血时间、改善患者体内的血管功能及保护患者血管内皮,替罗非班与双抗治疗联合应用,患者的临床治疗效果更高^[9]。有研究表明,替罗非班能够提高溶栓的临床效果是由于其本身抗血小板聚集的功效,抗血小板聚集后可使患者体内的脑血流量增加,脑组织缺血缺氧程度减轻,避免脑血管和神经元细胞裂解产生病变以诱导炎症因子大量生成,从而减轻患者体内的炎症反应,而良好的抗炎、抗凝血作用则有助于患者体内神经功能的恢复^[10]。

APTT、PT指标主要是用于评估内源性凝血系统的活性,其数值越高,提示凝血的时间越长,血栓形成的风险也越低;而FIB是由肝细胞合成和分泌的一种糖蛋白,是参与凝血和止血过程中的重要纤维蛋白,其数值越低,则代表着血液黏度越低,血栓形成的风险也越低。本次研究中显示,与治疗前比,治疗后两组患者APTT、PT时间均延长,FIB水平均降低,且研究组患者APTT、PT更长,FIB水平更低,提示替罗非班能够改善患者的凝血功能。其原因在于,阿司匹林可抑制血小板粘附聚集,从而抑制

血小板聚集;氯吡格雷是临床上一种血小板聚集抑制剂,可抑制血栓的形成;而替罗非班不仅有抑制凝血因子Xa的作用,同时还有比双抗治疗更快的起效时间,所以可在短时间内达到稳定的抗血小板效果,从而降低血栓形成的风险;联合用药治疗能更好地抑制血小板聚集,降低血栓的形成风险^[10-11]。但目前临床上替罗非班这一种药物还未有专家共识、相关指南等相关文献进行用药指导,所以在临床中仍需要根据患者病情谨慎选择用药剂量与适宜的用药时机。

综上,替罗非班联合双抗治疗进展性脑卒中可增强患者的抗血栓作用,改善凝血功能指标,提高临床疗效,增强患者平时的日常生活能力,同时促进患者的神经功能恢复,建议推广使用。

参考文献

- [1] 孟庆伟,李莉.替罗非班与双抗治疗进展性脑卒中的疗效对比[J].中国继续医学教育,2020,12(30):138-141.
- [2] 周长青,韩裕富,高唱.替罗非班序贯双抗治疗急性非房颤醒后缺血性脑卒中的临床效果[J].重庆医学,2022,51(22):3899-3902.
- [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] 袁莉,张建兴,王素洁,等.入院时美国国立卫生研究院卒中量表联合血清超敏C反应蛋白对缺血性卒中预后的预测价值[J].中国现代神经疾病杂志,2022,22(7):615-620.
- [5] 周青青,施加加,倪波业.扩展Barthel指数与功能独立性量表在评定脑卒中患者日常生活活动功能等级中的对比分析[J].中华物理医学与康复杂志,2021,43(7):602-606.
- [6] 胡永利.盐酸多奈哌齐对老年痴呆患者MMSE与ADL评分的影响[J].中国现代药物应用,2021,15(5):210-212.
- [7] 马嘉琦,李映辰,伍大华.替罗非班联合双抗治疗进展性脑卒中有效性及安全性的Meta分析[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2023,30(5):342-367.
- [8] 韩芳,任杰,常伟东.替罗非班辅助双抗血小板治疗进展性脑卒中的疗效分析[J].癫痫与神经电生理学杂志,2021,30(6):355-358.
- [9] 崔凡凡,靳奥洁,李艳玲.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.
- [10] 谢艳,周海英,杨惠,等.替罗非班对急性缺血性脑卒中血管内治疗患者神经功能及术后出血转化的影响[J].实用医院临床杂志,2021,18(2):125-128.
- [11] 李冬梅,陈超,李弘,等.静脉溶栓24h内使用替罗非班对不稳定穿支动脉梗死的有效性和安全性[J].中国老年学杂志,2023,43(3):520-523.