



阿司匹林联合氯吡格雷对恶化性脑梗死病人血流流变学及颅内血流动力学影响研究

赵奎, 蒋宏俨, 许航, 桑道乾

引用本文:

赵奎, 蒋宏俨, 许航, 等. 阿司匹林联合氯吡格雷对恶化性脑梗死病人血流流变学及颅内血流动力学影响研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(7): 859–863,867.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2020.07.005>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

氯吡格雷联合拜阿司匹林治疗高龄急性脑梗死病人效果

Effect of clopidogrel complicated with biaspion in the treatment of acute cerebral infarction

蚌埠医学院学报. 2019, 44(6): 765–768 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.06.019>

氯吡格雷联合肠溶性阿司匹林在急性心肌梗死治疗中的应用

Application of clopidogrel combined with enteric-coated aspirin in the treatment of acute myocardial infarction

蚌埠医学院学报. 2017, 42(4): 458–461 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.04.012>

银丹心脑通联合阿司匹林对缺血性脑卒中患者神经功能及血液流变学的影响

Yindan Xinnaotong combined with aspirin on the influence of neural function and hemorheology in patients with stroke

蚌埠医学院学报. 2016, 41(10): 1337–1339 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.10.025>

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

Effect of clopidogrel combined with aspirin on inflammatory cytokines and coagulation function in elderly patients with acute cerebral infarction

蚌埠医学院学报. 2019, 44(8): 1009–1011 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.08.008>

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

Effect of the atorvastatin combined with clopidogrel and aspirin in the treatment of carotid arterial sclerosis in patients with progressive cerebral infarction

蚌埠医学院学报. 2016, 41(3): 337–339 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.03.018>

阿司匹林联合氯吡格雷对恶化性脑梗死病人血流流变学及颅内血流动力学影响研究

赵奎¹, 蒋宏俨¹, 许航¹, 桑道乾²

[摘要] **目的:** 研究阿司匹林联合氯吡格雷对恶化性脑梗死病人学血流流变学及颅内动力学的影响。 **方法:** 将 92 例恶化性脑梗死病人随机分为联合组及对照组, 每组 46 例。联合组病人在常规治疗方案基础上加用阿司匹林及氯吡格雷。对照组在常规治疗方案基础上仅加用阿司匹林, 治疗 2 个疗程。 **结果:** 治疗前, 2 组病人的血液流变学指标和脑中动脉 (middle cerebral artery, MCA)、大脑前动脉 (anterior cerebral artery, ACA)、大脑后动脉 (posterior cerebral artery, PCA) 平均流速及血栓弹力图和美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes Health Stroke scale, NIHSS) 评分差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 2 组间全血黏度高切差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后, 2 组病人全血黏度、血浆黏度、红细胞比容、纤维蛋白原、MCA、ACA 及 PCA 降低 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$), 联合组的全血黏度、血浆黏度、红细胞比容、MCA、ACA、PCA、M、Ma、 α 角、NIHSS 分低于对照组 ($P < 0.05$), 联合组的凝血启动至血凝块形成之间的潜伏期时间高于对照组 ($P < 0.05$), 联合组的脑 DSA 显示动脉狭窄已明显缓解。对照组全血黏度低切差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 2 组间纤维蛋白原差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组病人不良反应均较轻, 未出现颅内出血或消化系统出血 ($P > 0.05$)。 **结论:** 氯吡格雷与阿司匹林联合使用治疗恶化性脑梗死病人, 有助于提高血液流动性, 降低血栓形成风险及防止颅内动脉进一步狭窄堵塞, 改善恶化性脑梗死病人神经功能。

[关键词] 脑梗死; 阿司匹林; 氯吡格雷; 血液流变学

[中图分类号] R 743.3

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2020.07.005

Effect of the aspirin combined with clopidogrel on the blood rheology and intracranial hemodynamics in patients with worsening cerebral infarction

ZHAO Kui¹, JIANG Hong-yan¹, XU Hang¹, SANG Dao-qian²

(1. Department of Medical Emergency, The Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233040;

2. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effects of aspirin combined with clopidogrel on the blood rheology and intracranial hemodynamics in patients with worsening cerebral infarction (WCI). **Methods:** Ninety-two patients with WCI were divided into the combination group ($n = 46$) and control group ($n = 46$). The control group was treated with the conventional treatment combined with aspirin, and the combination group was treated with conventional treatment combined with aspirin and clopidogrel for two courses. **Results:** Before treatment, the differences of the blood rheology indicators, middle cerebral artery (MCA), anterior cerebral artery (ACA) and posterior cerebral artery (PCA), thromboelastography and National Institutes Health Stroke scale (NIHSS) score between two groups were not statistically significant ($P > 0.05$), but the difference of whole blood viscosity between two groups was statistically significant ($P < 0.01$). After treatment, the whole blood viscosity, plasma viscosity, hematocrit, fibrinogen, MCA, ACA and PCA significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), the whole blood viscosity, plasma viscosity, hematocrit, MCA, The ACA, PCA, M, Ma, α angle and NIHSS score in combination group were lower than those in control group ($P < 0.05$). The latency time between the initiation of coagulation and formation of blood clot in combined group was higher than that in control group ($P < 0.05$), and the results of DSA showed that the arterial stenosis in the combination group had been significantly alleviated. There was no statistical significance in total blood viscosity and fibrinogen between two groups ($P > 0.05$). The adverse reactions in two groups were mild, no intracranial hemorrhage or gastrointestinal bleeding were found ($P > 0.05$). **Conclusions:** Clopidogrel combined with aspirin in the treatment of WCI is helpful to

improve the blood flow, reduce the risk of thrombosis, further prevent the stenosis of intracranial artery congestion, and improve the neural function of patients.

[Key words] cerebral infarction; aspirin; clopidogrel; blood rheology

[收稿日期] 2018-05-30 [修回日期] 2019-12-01

[基金项目] 安徽省高校自然科学研究重点项目 (KJ2013A189)

[作者单位] 1. 蚌埠医学院第二附属医院 急诊内科, 安徽 蚌埠 233040; 2. 蚌埠医学院第一附属医院 神经内科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 赵奎 (1982-), 男, 主治医师。

[通信作者] 桑道乾, 硕士研究生导师, 主任医师, 副教授。E-mail: sangdq@sina.com

恶化性脑梗死指病人急性脑卒中发生后 6 h 至 1 周内神经功能缺损呈进展性加重, 具有致残率、致

死亡率较高的特点。研究^[1-2]表明神经功能缺损加重是导致卒中病人死亡的独立危险因素。恶性性脑梗死目前机制尚不明确,与基因、炎性反应或免疫异常均有关系,关于恶性性脑梗死病变,近年研究^[3-4]显示,恶性性脑梗死的机制为颅内外血管进一步狭窄甚至堵塞,加重局部脑组织缺血及灌注量降低,而导致这一过程持续进展的机制既包括颅内血管动脉粥样硬化引起的狭窄,颅内血流动力学异常,还包括全身血流流变学异常导致全血黏度增加,血栓形成风险升高。因此阻止血小板聚集,改善脑内血流,防止新血栓的形成及预防颅内血管进一步狭窄堵塞是干预恶性性脑梗死的重要环节^[3]。临床中恶性性脑梗死多起病较急,病人入院时错过最佳溶栓时间或不符合溶栓条件,只能采用其他药物干预。阿司匹林及氯吡格雷是临床常用抗血小板聚集药物,均可用于心脑血管疾病的一级和二级预防,但两者作用机制不同,常常联合应用治疗脑梗死,改善脑梗死病人的疗效^[5-7]。但两者联用对颅内血流动力学方面的影响未见报道。本研究拟观察两种药物联用对于恶性性脑梗死病人血流流变学及颅内血流动力学的影响,为指导恶性性脑梗死治疗用药,提高恶性性脑梗死干预效果提供参考依据。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究病例来源于蚌埠医学院第二附属医院急诊内科2014年12月至2017年12月收治的恶性性脑梗死病人。纳入标准:(1)符合恶性性脑梗死诊断标准^[4],发病时间6~72 h,美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes Health Stroke scale, NIHSS)评分 ≥ 8 分,内神经缺损症状或体征呈进行性加重;(2)经数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)确诊排除颅内出血;(3)首诊病人,全程于我院治疗,无死亡、中途转院或停止治疗者;(4)入院时已错过溶栓时间窗或不适合静脉溶栓治疗者;(5)病人及其家属知情同意,可配合全程治疗者。排除标准:(1)合并有肝肾功能系统疾病、严重高血压(收缩压 ≥ 180 mmHg,舒张压 ≥ 110 mmHg)、感染性疾病、精神疾病或意识障碍者;(2)合并有血液系统疾病,就诊前曾服用影响血液系统疾病药物;(3)既往有卒中病史、脑外伤病史或心梗病史者;(4)证实房颤血栓脱落致卒中病人;(5)对治疗使用药物过敏病人。符合上述标准病人共计92例。本研究经我院伦理委员会审查并批准。所有病人均签署知情同意书。

将92例病人根据入院病历号结合随机数字表法均分为联合组及对照组,各46例。联合组男28例,女18例,年龄(58.4 ± 10.2)岁。对照组男25例,女21例,年龄(57.2 ± 10.8)岁。2组病人性别、年龄、发病时间、血压、梗死部位、合并症和吸烟等差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(见表1)。

表1 一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

指标	联合组 (n=46)	对照组 (n=46)	t	P
男/女	28/18	25/21	1.40 ^Δ	>0.05
年龄/岁	58.4 ± 10.2	57.2 ± 10.8	0.55	>0.05
发病时间/h	24.5 ± 10.1	25.1 ± 9.7	0.29	>0.05
收缩压/mmHg	146.7 ± 25.9	148.2 ± 24.2	0.29	>0.05
舒张压/mmHg	95.6 ± 10.1	96.1 ± 12.5	0.21	>0.05
梗死部位				
基底节	17	18		
顶叶	12	10		
颞叶	10	12	0.47 ^Δ	>0.05
腔隙	7	6		
高脂血症	18	20	0.18 ^Δ	>0.05
糖尿病	13	15	0.21 ^Δ	>0.05
吸烟	22	20	0.18 ^Δ	>0.05

Δ 示 χ^2 值

1.2 治疗方法

联合组及对照组病人均给予恶性性脑梗死常规治疗方案,具体操作为:吸氧、降低颅内压,控制血压,纠正水电解质及酸碱平衡紊乱,预防感染,给予降脂药瑞舒伐他汀钙片(AstraZeneca UK limited,国药准字J20120006,规格:10毫克/片)5毫克/次,1次/天。对照组在常规治疗方案基础上加用阿司匹林(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20130078,规格100 mg × 30 s)100毫克/次,1次/天,口服。联合组在常规治疗方案基础上给予阿司匹林及硫酸氢氯吡格雷片,硫酸氢氯吡格雷片(Sanofi Winthrop Industrie,国药准字J20130083,规格75 mg × 7 s)75毫克/次,1次/天,口服。2组病人均以7 d为1个疗程,共治疗2个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 血液流变学

分别于治疗前及疗程结束后次日晨起空腹状态下抽取病人肘静脉血5 mL检测血液流变学。检测指标包括全血黏度(低切、高切)、血浆黏度、红细胞比容及纤维蛋白原。健康组于体检期间空腹状态下抽取肘静脉血5 mL送检。检测仪器为北京普利生仪器有限公司生产的LBY-N6Compact型全自动血液流变仪。操作由同一名检测医师完成。

1.3.2 颅内血流动力学 分别于治疗前、治疗结束后次日晨起安静状态下检测病人大脑中动脉 (middle cerebral artery, MCA)、大脑前动脉 (anterior cerebral artery, ACA) 及大脑后动脉 (posterior cerebral artery, PCA) 的平均流速。检测方法采用经颅多普勒超声检查。检测仪器为德国 DWL 公司生产的 Multi Dop L1 型经颅彩色多普勒超声检查仪。健康组于体检期间安静状态下检测上述指标。操作由两名检测医师共同完成。

1.3.3 血栓弹力图 分别于治疗前、治疗结束后采用血栓弹力图仪检测病人的血栓弹力图。血栓弹力图中的参数及意义如下:R,凝血启动至血凝块形成之间的潜伏期;K,从 R 时间终点到幅度达 20 mm 需要的时间;M,最大凝固时间,凝固时间至最大振幅的时间;Ma,最大振幅,凝血块的最大强度; α 角,从血凝块形成点至最大曲线弧度做切线,与水平线的夹角。

1.3.4 NIHSS 分别于治疗前及疗程结束后次日采用 NIHSS 评价病人神经功能^[5]。量表共 11 个问题,总分为 0~42 分。分值越高,代表神经功能缺损程度越严重。量表评分及统计由两名经验丰富的医师共同完成。

1.3.5 DSA 检查 分别于治疗前及疗程结束后采用 C 臂数字减影血管造影机(美国 Philips 公司),常规双侧颈内外动脉及左侧椎动脉造影。操作由两名检测医师共同完成。

1.4 不良反应 统计 2 组病人入组后至疗程结束期间出现不良反应种类及例数,计算不良反应发生率。

1.5 统计学方法 采用 t 检验、 χ^2 检验、方差分析和 q 检验。

2 结果

2.1 2 组病人治疗前后血液流变学指标比较 治疗前,2 组病人在全血黏度低切、血浆黏度、红细胞比容及纤维蛋白原等血液流变学指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但 2 组间全血黏度高切差异有统计学意义 ($P < 0.01$);治疗后,除对照组全血黏度低切差异无统计学意义 ($P > 0.05$),2 组病人其他血液流变学指标均降低 ($P < 0.05$),且联合组全血黏度、血浆黏度和红细胞比容等血液流变学指标明显低于对照组 ($P < 0.01$),但 2 组间纤维蛋白原差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 2)。

表 2 2 组病人治疗前后血液流变学指标对比 ($n_i = 46; \bar{x} \pm s$)

分组	全血黏度/(mPa·s)		血浆黏度/(mPa·s)	红细胞比容/%	纤维蛋白原/(g/L)
	低切	高切			
治疗前					
联合组	11.74 ± 2.68	7.71 ± 0.38	2.57 ± 0.38	53.49 ± 8.73	4.06 ± 0.58
对照组	11.25 ± 2.39	7.88 ± 0.46	2.63 ± 0.44	54.25 ± 8.19	4.12 ± 0.47
t	0.93	1.92	0.70	0.43	0.55
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后					
联合组	8.62 ± 2.14**	6.33 ± 0.49**	1.86 ± 0.32**	46.32 ± 5.19**	3.54 ± 0.48**
对照组	10.43 ± 2.70	7.05 ± 0.54**	2.31 ± 0.35**	50.82 ± 7.67*	3.60 ± 0.42**
t	3.56	6.70	6.44	3.30	0.64
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05

组内比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.3 2 组病人治疗前后颅内动脉血流动力学比较 治疗前,2 组病人 MCA、ACA 及 PCA 差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,2 组病人治疗后 MCA、ACA 及 PCA 水平均低于治疗前 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$),联合组 MCA、ACA 及 PCA 均低于对照组 ($P < 0.05$) (见表 3)。

2.4 2 组病人治疗前后的血栓弹力图参数比较 治疗前,2 组病人的血栓弹力图参数无统计学差异

($P > 0.05$)。治疗后,联合组的 R 值高于对照组 ($P < 0.05$),联合组的 K 值和 M 值与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。联合组的 Ma 和 α 角均低于对照组 ($P < 0.01$) (见表 4)。

2.5 2 组病人治疗前后 NIHSS 评分比较 治疗前及治疗 1 d,2 组病人的 NIHSS 评分差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗 7d 及 14 d,联合组的 NIHSS 分值均明显低于对照组 ($P < 0.01$) (见表 5),脑

DSA 显示动脉狭窄已明显缓解(见图 1)。

表 3 2 组病人治疗前后颅内动脉血流动力学比较 ($n_i = 46; \bar{x} \pm s; \text{cm/s}$)

分组	MCA	ACA	PCA
治疗前			
联合组	89.75 ± 13.56	68.37 ± 8.68	49.32 ± 7.21
对照组	90.26 ± 13.82	68.75 ± 8.85	49.54 ± 7.48
<i>t</i>	0.18	0.21	0.14
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后			
联合组	70.24 ± 9.57**	52.62 ± 9.32**	41.55 ± 6.82**
对照组	75.08 ± 10.16**	57.39 ± 8.08**	45.80 ± 7.13*
<i>t</i>	2.35	2.62	2.92
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.01

组内比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 4 2 组病人治疗前后的血栓弹力图参数比较 ($n_i = 46; \bar{x} \pm s$)

分组	R/min	K/min	M/min	Ma/mm	α 角/(°)
治疗前					
联合组	6.24 ± 1.59	3.15 ± 1.42	38.04 ± 5.13	65.25 ± 5.19	60.65 ± 9.01
对照组	6.28 ± 1.54	3.27 ± 1.50	37.46 ± 5.16	65.18 ± 5.14	60.02 ± 8.96
<i>t</i>	0.12	0.39	0.54	0.07	0.34
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后					
联合组	7.12 ± 1.67*	5.19 ± 1.95**	29.48 ± 4.60**	57.18 ± 4.61**	50.35 ± 8.17**
对照组	6.42 ± 1.59	4.68 ± 1.75**	30.16 ± 4.75**	60.05 ± 4.78**	58.24 ± 8.27
<i>t</i>	2.06	1.32	0.70	2.93	4.60
<i>P</i>	<0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01

组内比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 5 2 组病人治疗前后 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$; 分)

分组	<i>n</i>	治疗前	治疗 1 d	治疗 7 d	治疗 14 d	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>MS</i> _{组内}
联合组	46	14.65 ± 3.59	13.73 ± 3.45	10.36 ± 3.07***	7.95 ± 2.24***▲▲	44.83	<0.01	9.808
对照组	46	14.58 ± 3.46	13.60 ± 3.57	12.88 ± 3.92	9.23 ± 2.65***▲▲	21.29	<0.01	11.776
<i>t</i>	—	0.10	0.18	3.43	2.03			
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01			

q 检验: 与治疗前比较 ** $P < 0.01$; 与治疗 1 d 比较### $P < 0.01$; 与治疗 7 d 比较▲▲ $P < 0.01$

表 6 2 组病人治疗期间不良反应比较 (*n*)

分组	<i>n</i>	皮疹	皮下出血	腹泻	腹痛	消化不良	不良反应发生率/%	χ^2	<i>P</i>
联合组	46	5	1	4	2	1	28.26		
对照组	46	3	0	7	1	0	23.91	0.23	>0.05
合计	92	8	1	11	3	1	26.09		

本研究中观察的血液流变学指标包括全血黏度(低切、高切)、血浆黏度、红细胞比容及纤维蛋白原。脑梗死存在血管内皮细胞损伤,增加血栓形成风险,血液流动性降低,红细胞变形能力下降,表现

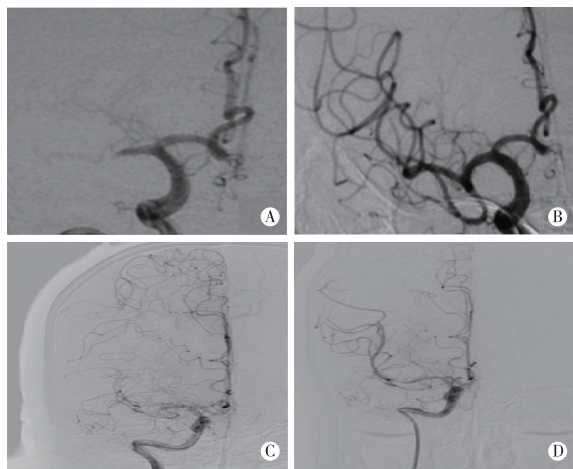
2.6 2 组病人治疗期间不良反应比较 联合组不良反应发生率为 28.26%,对照组不良反应发生率为 23.91%,2 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组病人不良反应均较轻,未出现颅内出血或消化系统出血(见表 6)。

3 讨论

恶性性脑梗死的病理生理机制较为复杂,其中最主要的两个因素为脑部血流动力学异常与全身性因素。脑部因素主要指颅内外血管狭窄或堵塞、新血栓形成、脑局部灌注不足或缺血再灌注损伤,全身性因素包括有各种基础疾病如糖尿病、高脂血症引起的血液流变学异常^[8]。

为全血黏度低切值、高切值及血浆黏度均升高,同时血栓弹力图的 R 和 K 较低, M、Ma 和 α 角较高, MCA、ACA 及 PCA 平均流速较高,导致颈动脉斑块形成风险升高^[9]。而脑梗死时红细胞比容升高,血小板凝聚时释放的二磷酸腺苷(ADP)增加,以及血小板抑制物前列环素清除加快,均可导致血液黏度进一步升高。本研究中,治疗前,2 组全血黏度(低切、高切)、血浆黏度、红细胞比容及纤维蛋白原水平平均明显增高,血栓弹力图的 R 和 K 较低, M、Ma 和

α 角较高,提示恶化性脑梗死病人存在血液流变学异常表现,可能存在血栓。脑部血流动力学异常主要表现为颅内动脉粥样硬化,血管内中膜增厚,管腔狭窄,多普勒超声检测下呈现血液流速加快,且狭窄程度越重,血液流速越高,即 MCA、ACA 及 PCA 流速增高。血栓形成、加上脑血管狭窄可导致脑部微循环灌注量下降,加重脑梗死神经缺损程度以及增加新血栓形成风险,脑 DSA 也显示存在脑动脉狭窄、闭塞或非血流区^[10-11]。治疗后,2 组的血液流变学、MCA、ACA 及 PCA 流速、血栓弹力图参数及脑 DSA 等指标上较本组治疗前水平均有不同程度地改善,说明 2 组病人的治疗方案均有助于改善血液流变学,联合组采用氯吡格雷联合阿司匹林的治疗方案相较于对照组单用阿司匹林对上述指标的改善更明显,可能原因在于^[12-15]:(1)氯吡格雷联合阿司匹林对于减轻颅内动脉血管狭窄的效果要优于单用阿司匹林,阿司匹林可抑制环氧合酶的合成,氯吡格雷可催化血小板微粒体合成血栓素 A₂,而血栓素 A₂ 具有激活血小板聚集及促进血管收缩的效果。氯吡格雷可与血小板 P₂Y₁₂ 受体结合,阻断二磷酸腺苷(ADP)与该受体的结合,由于该结合具有高度选择性且不可逆,因此可持续抑制 ADP 介导的腺苷酸环化酶的激活从而使血小板失去活性;(2)氯吡格雷与阿司匹林在抑制血小板聚集机制上存在明显的区别,氯吡格雷在效果强度及作用时间上均高于阿司匹林,两者协同产生的抑制血小板的聚集、新血栓的形成及缩血管物质的生成上效果优于单用阿司匹林。



A: 联合组治疗前, MCA 右侧 M1 段闭塞; B: 联合组治疗后, MCA 右侧 M1 段已再通; C: 对照组治疗前, MCA M1 段重度狭窄; D: 对照组治疗后, MCA 右侧 M1 段已再通

图1 2组病人治疗前后DSA图

在本研究中 2 组病人治疗前 NIHSS 评分均较高,表明 2 组病人在治疗前神经功能损伤较为严重。

而治疗后 1 d 2 组病人 NIHSS 评分与治疗前差异无统计学意义,说明尽管神经功能损伤未得到逆转修复,但病人神经缺损进行性加重的趋势得到抑制,神经功能缺损未进一步扩大。而治疗 7 d 及 14 d 2 组病人较治疗前本组 NIHSS 评分均有所下降,其中治疗 7 d 及治疗 14 d 时联合组 NIHSS 评分均低于对照组,说明两种治疗方案均对恶化性脑梗死有一定疗效,而氯吡格雷联合阿司匹林的方案效果要优于单用阿司匹林。

本研究表明,2 组病人不良反应程度较轻,以皮疹、腹部不适为主,不良反应发生率均较低且无组间差异,说明氯吡格雷联合阿司匹林并未明显增加出血风险。但临床上使用氯吡格雷时需注意两点:(1)氯吡格雷及阿司匹林均具有抑制血小板聚集的效果,理论上两种药物存在增加出血倾向的可能性,因此使用中需要监测凝血功能及不良反应。(2)部分病人存在“氯吡格雷抵抗”现象,其最常见原因包括 CYP2C19 酶基因多态性及使用质子泵抑制剂(PPI)^[14]。约 12% 人群 CYP2C19 酶为弱代谢型,对氯吡格雷催化代谢效应较弱,从而表现为氯吡格雷无效或低效。而 PPI 中尤其是奥美拉唑与氯吡格雷之间可相互抑制代谢。

综上所述,氯吡格雷联合阿司匹林可有效抑制血小板聚集,减少血栓再发及扩大风险,抑制脑动脉进一步狭窄及神经缺损程度的加重,可提高对恶化性脑梗死病人的治疗效果。

[参 考 文 献]

- [1] 宋凯英. 进展性脑梗死相关危险因素临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(8): 90.
- [2] LIU S, WU JR, ZHANG D. Comparative efficacy of Chinese herbal injections for treating acute cerebral infarction: a network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18(1): 120.
- [3] 杨秀平, 袁建新, 何洪涛, 等. 进展性脑梗死的影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(6): 1387.
- [4] 王秦川, 席聪, 周剑锋. 奥扎格雷钠治疗急性脑血栓形成的疗效观察[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 6(5): 56.
- [5] ZHANG JJ, LIU X. Aspirin plus dipyridamole has the highest surface under the cumulative ranking curves (SUCRA) values in terms of mortality, intracranial hemorrhage, and adverse event rate among 7 drug therapies in the treatment of cerebral infarction [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(13): e0123.
- [6] TANAHASHI N. Antiplatelet therapy for secondary prevention of cerebral infarction [J]. Nihon Rinsho, 2014, 72(7): 1270.
- [7] HWANG M, PARK HH, CHOI H, et al. Effects of aspirin and clopidogrel on neural stem cells [J]. Cell Biol Toxicol, 2018, 34(3): 219.

还较为缺乏,有待进一步探讨。

综上,脑出血急性期血清 MMP、TSP1 水平与脑水肿体积成正相关关系,TSP 可能通过对 MMP 表达水平的调控影响脑水肿、脑水肿程度,可为高血压脑出血继发脑水肿的诊断、治疗及预后评估提供新的思路。

[参 考 文 献]

[1] 韩鹏,李力仙. 脑出血后脑水肿的形成机制及药物治疗研究进展[J]. 临床与病理杂志,2018,38(2):281.

[2] ZHANG Z,ZHANG Z,LU H, *et al.* Microglial polarization and inflammatory mediators after intracerebral hemorrhage[J]. *Mol Neurobiol*,2017,54(3):1874.

[3] TORRES A,GUBBIOTTI MA,IOZZO RV. Decorin-inducible Peg3 evokes Beclin 1-mediated autophagy and thrombospondin 1-mediated angiostasis[J]. *J Biol Chem*,2017,292(12):5055.

[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. 中国脑出血诊治指南(2014)[J]. 中华神经科杂志,2015,48(6):435.

[5] 顾云鹤,张默峤,王宏达,等. MMP-9 抑制剂对大鼠脑出血模型脑水肿程度的影响及其对血脑屏障的作用[J]. 中国实验诊断学,2018,22(12):119.

[6] CYMBALUK-PLOSKA A,CHUDECKA-GLAZ A,PIUS-SADOWSKA E, *et al.* Thrombospondin-1 concentrations behavior in plasma of patients with ovarian cancer[J]. *Cancer Biomark*,2017,20(1):31.

[7] SÖDERHOLM M,FREDRIKSON GN,NILSSON J. High serum level of matrix metalloproteinase-7 is associated with increased

risk of spontaneous subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurol*,2018,265(8):1829.

[8] KIM SY,CHEON SY,KIM EJ, *et al.* Isoflurane postconditioning inhibits tPA-induced matrix metalloproteinases activation after hypoxic injury via low-density lipoprotein receptor-related protein and extracellular signal-regulated kinase pathway[J]. *Neurochem Res*,2017,42(5):1533.

[9] JACINTHO APP,MELO GD,MACHADO GF, *et al.* Expression of matrix metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 in the skin of dogs with visceral leishmaniasis[J]. *Parasitol Res*,2018,117(11):1819.

[10] 彭形,罗超,肖刚,等. 高血压脑出血患者急性期血清 TSP1/2、MMP2/9 与脑血肿量及脑水肿量的关系研究[J]. 重庆医科大学学报,2017,42(12):1649.

[11] 马宁,徐宁,尹冬,等. 2 型糖尿病肾病患者血清血小板反应蛋白-1 的临床意义[J]. 临床医药实践,2015,24(2):112.

[12] 王竞悟,艾凤英,王大胜,等. 血浆血小板反应蛋白-1 水平与冠状动脉狭窄病变程度的关系研究[J]. 实用临床医药杂志,2018,22(9):12.

[13] JABER SM,POLSTER BM. An in vitro model yields 'importin' new insights into chronic traumatic encephalopathy: damaged astrocytes stop 'thrombospondin' to the injury[J]. *J Neurochem*,2017,40(4):531.

[14] 朱明建,陈礼刚,李祥龙,等. 急性脑出血患者血清 TSP-1/2、MMP-2/9 水平变化及其与脑血肿量、脑水肿量的关系[J]. 山东医药,2018,58(1):70.

(本文编辑 卢玉清)

(上接第 863 页)

[8] ZHANG W,HUANG Y,LI Y, *et al.* Efficacy and safety of vinpocetine as part of treatment for acute cerebral infarction; A randomized, open-label, controlled, multicenter CAVIN (Chinese Assessment for Vinpocetine in Neurology) trial[J]. *Clin Drug Investig*,2016,36(9):697.

[9] 田利玲,钟子辉,黄涛,等. 糖尿病、颈动脉斑块与脑梗死形成之间的相关性分析[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版),2014,6(4):64.

[10] 李秀芹,王丽辉,许春红,等. 影响急性进展性脑梗死病人疗效相关因素分析[J]. 河北医学,2014,20(6):1000.

[11] REGEV E,ASHER E,FEFER P, *et al.* Acute myocardial infarction occurring while on chronic clopidogrel therapy (clopidogrel failure) is associated with high incidence of clopidogrel poor responsiveness and stent thrombosis[J]. *PLoS One*,2018,13(4):e0195504.

[12] SHAHID N,ADNAN S,FAROOQ M, *et al.* Development of compressed coated polypill with mucoadhesive core comprising of atorvastatin/clopidogrel/aspirin using compression coating technique[J]. *Acta Pol Pharm*,2017,74(2):477.

[13] PARK DW,LEE PH,JANG S, *et al.* Effect of low-dose versus standard-dose ticagrelor and clopidogrel on platelet inhibition in acute coronary syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*,2018,71(14):1594.

[14] KIM BJ,KWON JY,JUNG JM, *et al.* Association between silent embolic cerebral infarction and continuous increase of P2Y12 reaction units after neurovascular stenting[J]. *J Neurosurg*,2014,121(4):891.

[15] 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.

(本文编辑 刘畅)