

普伐他汀辅助强化抗血小板方案治疗急性脑梗死 临床疗效观察

顾寒英¹,何文绮²,刘 鸣⁴,王泰蓉³

(1.上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院急诊科,上海,200025;
2.上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院神经内科,3.上海交通大学医学院
附属瑞金医院卢湾分院老年科;4.上海交通大学医学院附属新华医院急诊科)

摘要: 研究普伐他汀辅助强化抗血小板方案治疗急性脑梗死的临床疗效及安全性,将急性脑梗死患者 130 例分为观察组和对照组,每组各 65 例。两组患者均接受脑梗死常规治疗,对照组服用普伐他汀和阿司匹林,观察组服用普伐他汀、阿司匹林和氯吡格雷,每日一次,两组患者均连续治疗两周。检测和记录患者治疗前后血脂水平及炎症因子水平变化,并用 NIHSS 评分评估临床疗效。结果显示,观察组血脂水平及炎症因子水平和 NIHSS 评分显著低于对照组。因此,普伐他汀辅助强化抗血小板方案可以明显提高急性脑梗死患者的临床疗效,降低血脂和炎症因子水平,改善神经功能缺损,安全性较好。

关键词: 阿司匹林; 氯吡格雷; 普伐他汀; 急性脑梗死; 强化抗血小板

中图分类号:R741

文献标识码:A

Clinical curative effect of pravastatin assisted intensive antiplatelet regimen in the treatment of acute cerebral infarction

GU Hanying, HE Wenqi, LIU Ming, WANG Tairong

(Department of Emergency, Luwan Branch of Ruijin Hospital, School Medicine of
Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China)

Abstract: To observe the clinical efficacy and safety of pravastatin assisted intensive antiplatelet regimen in the treatment of acute cerebral infarction, 130 patients with acute cerebral infarction treated were divided into observation group and the control group ($n=65$). Both groups received routine treatment for cerebral infarction. The control group received pravastatin and aspirin. The observation group received pravastatin, aspirin and clopidogrel once daily. Both groups received continuous treatment for two weeks. The clinical efficacy, blood lipid level and inflammatory factors were recorded. The results showed that the levels of blood lipid, inflammatory factors and the NIHSS score of clinical efficacy in the observation group were lower than those of the control group. Thus, Pravastatin assisted antiplatelet therapy can obviously improve the clinical efficacy of patients with acute cerebral infarction, reduce the level of blood lipid and inflammatory factors, improve the nerve function, and have better safety.

Key words: aspirin; clopidogrel; pravastatin; acute cerebral infarction; intensification of antiplatelet

脑梗死又称缺血性脑卒中,出现脑部血液供应障碍,因此脑组织会发生缺氧、缺血性坏死,伴随神经功能障碍^[1]。急性脑梗死患者的血小板出现活化,因此应给予抗血小板治疗。氯吡格雷和阿司匹林是常用的抗血小板聚集药物,氯吡格雷是血小板 ADP 受体拮抗剂,抑制纤维蛋白原与血小板 GP II

b/IIIa 受体纤维蛋白原的结合点结合,从而阻断血小板聚集^[2];阿司匹林是环氧酶抑制剂,可以抑制血栓素 A₂ 生成,防止血小板凝聚^[3]。根据 2010 年出版的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》,不符合溶栓且无禁忌证的缺血性脑卒中患者,发病后尽早给予口服阿司匹林治疗可以显著改善患者疾病症状。静脉溶栓治疗出血风险较大^[4],使部分患者害怕,从而选择口服阿司匹林和氯吡格雷而进行抗血

小板治疗(简称双抗),双抗治疗具有更强的抗栓作用,也是急性脑梗死常用的治疗方法^[5-6]。此外,他汀类药物除降脂功能外,还能改善血管内皮及血小板功能,减轻炎症反应,稳定斑块,减少血栓的形成^[7],其中普伐他汀是急性脑梗死常用药物。但是,关于普伐他汀联合双抗血小板治疗脑梗死,及对患者血脂水平、炎症因子水平变化及神经功能保护作用等方面的报道较少,本文研究普伐他汀辅助强化抗血小板方案治疗急性脑梗死的临床疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性分析的方法分析 2016.1—2018.3 在本院接受治疗的急性脑梗死患者按照纳入标准选择 130 例作为研究对象。符合病例分为对照组($n=65$)和观察组($n=65$)。对照组男性患者 34 例,女性患者 31 例,平均年龄 56.27 ± 9.13 岁;合并高血压 41 例,糖尿病 16 例,冠心病 15 例;颞叶脑梗死 6 例,额叶脑梗死 6 例,顶叶脑梗死 10 例,基底节区脑梗死 43 例;观察组男性患者 33 例,女性患者 32 例,平均年龄 56.36 ± 9.18 岁;合并高血压 43 例,糖尿病 15 例,冠心病 15 例;额叶脑梗死 7 例,颞叶脑梗死 7 例,顶叶脑梗死 9 例,基底节区脑梗死 42 例。两组患者在年龄、性别等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入标准 ①患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2010)》的诊断标准^[5];②患者均为首次发病;③患者近期末服用影响血小板功能的药物,凝血功能正常;④患者无严重心、肾、肝等疾病;⑤患者无阿司匹林、氯吡格雷和普伐他汀药物禁忌症;⑥患者及家属自愿参与并签署知情同意书。排除标准:①入院前 1 周内服用抗凝药物、影响血小板功能药物者;②心源性脑栓塞患者;③活动性溃疡或近期内脏出血者;④血小板减少者、合并凝血功能障碍或出凝血疾病;⑤严重心肝肾胃肠疾病及恶性肿瘤患者;⑥近期大手术、创伤;⑦妊娠或哺乳期妇女;⑧可行溶栓治疗者;⑨不能耐受或对普伐他汀、阿司匹林或氯吡格雷过敏者。

1.3 治疗方法 2 组患者均给予脑梗死常规治疗及用于纠正电解质紊乱、降糖、降压、改善微循环、控制颅内压及营养神经等基础治疗。对照组服用普伐他汀(规格:10mg/片;批准文号:国药准字 H20050456;生产企业:上海现代制药股份有限公司)20mg 和阿司匹林(规格:100mg/片;批准文号:

国药准字 J20130078;生产企业:拜耳医药保健有限公司)100mg,每日一次,口服;观察组在对照组的基础上采用强化抗血小板方案,即加用氯吡格雷(规格:25mg/片;批准文号:国药准字 H20000542;生产厂家:深圳信立泰药业股份有限公司)75mg,每日一次,口服。两组患者均连续治疗两周。

1.4 观察指标及检测方法 ①临床疗效根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2010)》进行评定^[8]。②清晨抽取静脉血 10ml,静置后 3000r/min 离心 10min,检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)。③清晨抽取静脉血 5mL,静置后 2000r/min 离心 10min,采用免疫比浊法测定 C-反应蛋白(CRP)水平,用 ELISA 测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。④采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评定患者的神经功能。

1.5 统计学方法 采用 SPSS19.0 进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较 两组患者的临床疗效如表 1 所示,观察组总有效率为 95.38%(62/65),对照组为 81.54%(53/65),差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组患者的临床疗效比较($n, \%$)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	65	18(27.69)	26(40.00)	9(13.85)	12(18.46)	53(81.54)
观察组	65	24(36.92)	27(41.54)	11(16.92)	3(4.62)	62(95.38) ^a

与对照组相比,^a $P<0.05$

2.2 两组患者的血脂水平比较 治疗后,观察组患者的 TC 和 LDL 水平明显下降,观察组 TC 和 LDL 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组患者的 TG、HDL 水平无明显变化,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 两组患者的炎症因子水平比较 治疗后两组患者的 CRP 和 TNF- α 水平明显下降,观察组患者的炎症因子水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者的 NIHSS 评分比较 两组患者经过不同治疗方案治疗后,观察组患者的 NIHSS 评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 2 两组患者的血脂水平比较 (mmol/L)

组别	TC	TG	LDL	HDL
对照组				
治疗前	7.14±0.97	2.69±0.45	4.60±0.69	1.49±0.57
治疗后	6.83±0.95	2.48±0.42	4.37±0.61	1.73±0.61
观察组				
治疗前	7.16±0.94	2.72±0.41	4.59±0.71	1.47±0.58
治疗后	5.17±0.79 ^{ab}	2.23±0.32	3.24±0.39 ^{ab}	1.91±0.53

与对照组相比, ^a*P*<0.05; 与治疗前相比, ^b*P*<0.05

表 3 两组患者的炎症因子水平比较

组别	CRP (mg/L)	TNF-α (ng/L)
对照组		
治疗前	19.37±7.83	21.74±5.14
治疗后	14.86±4.92 ^b	14.72±3.59 ^b
观察组		
治疗前	19.41±7.81	21.68±5.17
治疗后	10.05±3.57 ^{ab}	8.36±2.61 ^{ab}

与对照组相比, ^a*P*<0.05; 与治疗前相比, ^b*P*<0.05

表 4 两组患者的 NIHSS 评分比较

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	65	20.13±7.25	13.14±2.94 ^b
观察组	65	20.17±7.22	7.28±2.58 ^{ab}

与对照组相比, ^a*P*<0.05; 与治疗前相比, ^b*P*<0.05

2.5 安全性 两组患者均未见明显肝、肾损害, 观察组患者有 2 例出现轻度胃肠道反应, 但均可耐受。

3 讨 论

急性脑梗死是脑内血液循环异常造成的急性缺血性脑功能障碍, 常在休息或睡眠时发病, 病情可在 1~2 天内迅速进展, 出现认知功能障碍或偏瘫失语等, 致残率及致死率较高^[9]。急性脑梗死患者多存在基础疾病, 如糖尿病、冠心病、高血压、动脉粥样硬化斑块等, 血流动力学发生改变, 血液黏度增高, 血小板聚集增强, 引发脑梗死^[10]。

氯吡格雷和阿司匹林是常用的抗血小板聚集药物, 氯吡格雷是非竞争性 ADP 抑制剂, 与血小板表面的 ADP 受体出现不可逆地结合, 阻断血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 活化, 从而抑制血小板聚集^[11]。阿司匹林会造成血小板环氧化酶不可逆性的失活, 抑制血小板内花生四烯酸转化为血栓素 A₂, 从而阻断血小板凝聚及释放, 发挥抗血栓的作用。近年来研究发现, 强化抗血小板方案即阿司匹林联合氯吡格

雷能延缓脑卒中病情进展, 降低再发风险, 且并未诱发严重出血发生。

他汀类药物可以抑制单核细胞激活, 抑制促炎细胞因子的产生, 减少白细胞及内皮细胞黏附分子的表达, 调节细胞因子、TNF-α、CRP 分泌, 从而具有非特异性的抗炎作用^[12]。普伐他汀是羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂类调节血脂药, 可以改善患者的内皮功能, 而内皮细胞可以维持正常的血管张力, 内皮功能改善可以降低血管活性, 减少斑块张力, 提高粥样斑块的稳定性^[13]。

本研究显示, 采用强化抗血小板方案加服普伐他汀治疗的患者的总有效率为 95.38% (62/65) 明显高于采用强化抗血小板方案治疗的患者的总有效率为 81.54% (53/65), 与文献报道一致^[14]。治疗后, 患者的 TC 和 LDL 水平明显下降, 但采用强化抗血小板方案加服普伐他汀治疗的患者 TC 和 LDL 水平低于采用强化抗血小板方案联合氟伐他汀治疗的患者; 患者的 TG、HDL 水平无明显变化。治疗后, 患者的 CRP 和 TNF-α 水平明显下降, 但采用强化抗血小板方案加服普伐他汀的炎症因子水平更低, 说明普伐他汀辅助治疗急性脑梗死能明显改善患者临床特征和保护脑部损伤神经。研究证明, 炎症因子在急性脑梗死的发展过程中起到重要作用, 如 CRP 是一种肝细胞合成分泌的急性炎症反应蛋白, 可诱发单核细胞分泌相关炎症递质, 促进炎症反应, 加重患者脑细胞缺血缺氧, 并加重水肿^[15]。血清中 TNF-α 能激活中性粒细胞, 加重患者的血管炎性反应, 释放大量的氧自由基, 使脑神经元凋亡。炎症因子分泌量增加会损伤血管内皮细胞, 诱发内皮下组织暴露, 而血小板黏附于内皮血管壁会更进一步刺激血小板聚集, 最终加重急性脑梗死患者的病情。

综上所述, 普伐他汀辅助强化抗血小板方案可以明显提高急性脑梗死患者的临床疗效, 降低血脂和炎症因子水平, 提高神经功能, 安全性较好。

参考文献:

- [1] DAVIS KA, MIYARES MA, DIETRICH E. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin after ischemic stroke: a review of the evidence[J]. Am J Health Syst Pharm, 2015, 72(19): 1623-9.
- [2] 方莉, 刘瑶, 张永香, 等. CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷个体化用药的相关性研究[J]. 川北医学院学报, 2018, 33(1): 70-3.

(下转第 607 页)

- [7] WANG JN, ZHANG ZR, CHE Y, et al. Acetyl-macrocain B, an ent-kaurane diterpenoid, initiates apoptosis through the ROS-p38-caspase 9-dependent pathway and induces G2/M phase arrest via the Chk1/2-Cdc25C-Cdc2/cyclin B axis in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2018;1-27.
- [8] WANG J, ZHANG Z, CHE Y, et al. Rabdocoestins B exhibits antitumor activity by inducing G2/M phase arrest and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 81(3):469-81.
- [9] YU CY, JERRY TENG CL, HUNG PS, et al. Ovatodiolide isolated from *Anisomeles indica* induces cell cycle G2/M arrest and apoptosis via a ROS-dependent ATM/ATR signaling pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 819:16-29.
- [10] MA YC, SU N, ZHAO NM, et al. Jaridinin, a new diterpenoid from *Isodon rubescens*, induces cell cycle arrest in gastric cancer cells through activating ataxia telangiectasia mutated kinase [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2016, 38(4):258-62.
- [11] HUANG H, HU M, ZHAO R, et al. Dihydromyricetin suppresses the proliferation of hepatocellular carcinoma cells by inducing G2/M arrest through the Chk1/Chk2/Cdc25C pathway [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(5):2467-75.
- [12] WANG L, WANG QT, LIU YP, et al. ATM Signaling pathway is implicated in the SMYD3-mediated proliferation and migration of gastric cancer cells [J]. *J Gastric Cancer*, 2017, 17(4):295-305.
- [13] GONG J, ZHENG Y, WANG Y, et al. A new compound of thiophenylated pyridazinone IMB5043 showing potent antitumor efficacy through ATM-Chk2 pathway [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2):e0191984.
- [14] RASOOL F, NAYAK D, KATOCH A, et al. Regiospecific synthesis of ring a fused withaferin isoxazoline analogues; induction of premature senescence by W-2b in proliferating cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):13749.
- [15] XU WH, ZHENG HL. Curcumin induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis of head and neck squamous cell carcinoma in vitro and in vivo through ATM/Chk2/p53-dependent pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31):50747-60.
- [16] NAYAK D, KUMAR A, CHAKRABORTY S, et al. Inhibition of Twist1-mediated invasion by Chk2 promotes premature senescence in p53-defective cancer cells [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(7):1275-87.
- [17] SHIN SS, SONG JH, HWANG B, et al. HSPA6 augments garlic extract-induced inhibition of proliferation, migration, and invasion of bladder cancer EJ cells; Implication for cell cycle dysregulation, signaling pathway alteration, and transcription factor-associated MMP-9 regulation [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0171860.
- [18] SHIN SS, SONG JH, HWANG B, et al. Angiopoietin-like protein 4 potentiates DATS-induced inhibition of proliferation, migration, and invasion of bladder cancer EJ cells; involvement of G2/M-phase cell cycle arrest, signaling pathways, and transcription factors-mediated MMP-9 expression [J]. *Food Nutr Res*, 2017, 61(1):1338918.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第 592 页)

- [3] 李佳佳, 康玲伶, 马征, 等. 丹参注射液联合阿司匹林对急性脑梗死患者血清炎症因子水平的影响研究[J]. *川北医学院学报*, 2018, 33(2):173-6.
- [4] 连丽霞, 张佩兰, 罗玉福, 等. 比较静脉溶栓与双抗治疗脑梗死后 PLT、凝血指标、D-二聚体变化[J]. *中风与神经疾病*, 2017, 34(1):56-58.
- [5] 王利, 吴常征, 卞光荣, 等. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗脑梗死的临床疗效[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017(s1):76-77.
- [6] 许彦锋. 氯吡格雷联合阿司匹林用于急性进展性脑梗死疗效观察[J]. *河北医药*, 2017(24):3723-5.
- [7] 章以杰, 郭丹丹, 夏连春, 等. 强化降脂治疗对急性脑梗死患者血清 mTOR 和 Tau 蛋白水平的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2018, 35(6):908-11.
- [8] 吴松, 王大明, 金肇权. 急性脑梗死患者血清 C 反应蛋白/脂联素和 T 细胞亚群与临床预后及神经功能的关系[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2018, 37(1):101-6.
- [9] 姜楠, 翟正平, 孙军山, 等. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的疗效分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 17(24):106-7.
- [10] 陶蕾, 纪立伟, 王艳春. 他汀类药物对动脉粥样硬化的疗效研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(14):93-8.
- [11] 彭敏. 小剂量氯吡格雷联合阿司匹林用于 75 岁以上急性脑梗死患者的疗效及安全性评价[J]. *中国药业*, 2016, 25(11):55-7.
- [12] 代允义, 严鸣光, 姜波, 等. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗对急性脑梗死患者的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11(4):307-8.
- [13] 吕红君, 安刚, 付英姿. 阿昔莫司与普伐他汀联合治疗老年高脂血症的效果[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(7):1608-10.
- [14] 徐浩, 洪冰, 梁海燕. 氯吡格雷与阿托伐他汀联合治疗老年急性脑梗死的有效性及其安全性评价[J]. *中国医师进修杂志*, 2014, 37(4):44-6.
- [15] 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粘附分子-1、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 影响研究[J]. *临床军医杂志*, 2017, 45(10):1022-4.

(本文编辑:秦旭平)