

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.06.07

❖ 临床研究 ❖

早期负荷剂量硫酸氢氯吡格雷对进展性脑卒中的疗效观察

蒙云, 胡晓丹, 俸小平

(玉林市红十字会医院神经内科, 广西 玉林 537000)

【摘要】目的: 探讨早期负荷剂量硫酸氢氯吡格雷对进展性脑卒中的疗效。**方法:** 选取 200 例进展性脑卒中患者为研究对象, 按照治疗方式不同分为观察组和对照组, 每组各 100 例。对照组口服常规剂量硫酸氢氯吡格雷联合阿司匹林治疗; 观察组口服负荷剂量硫酸氢氯吡格雷联合阿司匹林治疗。比较两组患者临床疗效、神经缺损评分 (NIHSS 评分)、血小板抑制率及不良反应发生率。**结果:** 观察组疗效总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后 7 d, 两组患者血小板抑制率均高于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后 7 d、14 d, 两组患者 NIHSS 评分均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$), 治疗后 14 d 低于治疗后 7 d ($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 进展性脑卒中患者早期予以负荷剂量硫酸氢氯吡格雷治疗, 能提升临床疗效, 改善血小板抑制率及神经功能, 且不增加不良反应发生, 有临床推广价值。

【关键词】 进展性脑卒中; 硫酸氢氯吡格雷; 负荷剂量; 神经缺损评分; 血栓弹力图; 疗效观察

【中图分类号】 R743.3 **【文献标志码】** A

Clinical observation of clopidogrel bisulfate with early loading in progressive stroke

MENG Yun, HU Xiao-dan, FENG Xiao-ping

(Department of Neurology, Yulin Red Cross Hospital, Yulin 537000, Guangxi, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the clinical observation of clopidogrel bisulfate with early loading in progressive stroke. **Methods:** 200 patients with progressive cerebral infarction were divided into observation group ($n = 100$) and control group ($n = 100$) according to different treatment methods. The control group was given oral routine dose clopidogrel bisulfate and aspirin, the observation group received oral loading dose clopidogrel hydrogen sulfate and other treatments were the same as the control group. The clinical efficacy, nerve defect score (NIHSS), thromboelastic diagram and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). 7 d after treatment, the platelet inhibition rate of the two groups were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). After 7 d and 14 d of treatment, the NIHSS scores of the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$), and the NIHSS scores at 14 days after treatment were lower than those at 7 days after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Early administration of clopidogrel hydrogen sulfate in the treatment of progressive stroke can improve the clinical efficacy, improve the platelet inhibition rate and neurological function, and does not increase the incidence of adverse reactions. It is worthy of clinical promotion.

【Key words】 Progressive brain death; Clopidogrel bisulfate; Loading dose; Nerve defect score; Thrombus elastogram; Clinical observation

进展性脑卒中是指神经功能缺损程度及病情的进一步加重, 临床治疗较为困难, 致残率及致死率高, 且预后差^[1-3]。研究^[4-5]显示, 纤维蛋白原水平增加及血小板聚集增强与卒中发生发展密切相关, 血栓的形成发展造成脑缺血及脑水肿范围进一步扩

大, 破坏神经功能, 致使脑卒中中进展。由于缺血性脑卒中具有高复发风险, 部分出现于急性发作后 7 d 内。因此, 早期抗血小板治疗已成为国内外众多学者关注的焦点。相关指南指出, 该病的治疗手段包括控制糖脂代谢、口服抗血小板药物, 循证医学证据

基金项目: 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研项目 (Z20180442)

作者简介: 蒙云 (1977 -), 男, 副主任医师。E-mail: gonghong198307@163.com

充分的抗血小板药物有氯吡格雷、阿司匹林及噻氯匹定等^[1]。多项临床研究^[6-7]证实,氯吡格雷联合阿司匹林治疗脑卒中较单药疗效更好。但氯吡格雷常规剂量起效缓慢,血小板功能抑制不足,可能会降低治疗效果^[7]。目前临床认为,通过剂量增加(负荷剂量)或加用另一种抑制血小板聚集的药物可做替选方案,而具体方案仍在探索中。本研究旨在观察早期负荷剂量硫酸氢氯吡格雷对进展性脑卒中患者疗效、神经功能、血栓及不良反应的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月至2019年12月于玉林市红十字会医院住院的200例进展性脑卒中患者为研究对象,按治疗方式不同分为观察组和对照组,每组各100例。本研究经院伦理委员会审批,患者签署知情同意书,且两组患者性别、年龄、合并慢性疾病、发病时间及神经功能缺损评分(neurological deficit score,NIHSS评分)^[8]等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

纳入标准:(1)经头颅影像学检查证实,发病6 h~7 d内局灶性神经功能缺损程度呈进展性加重,发病一周内NIHSS评分增加 ≥ 2 分,并符合进展性脑卒中诊断标准^[1];(2)年龄 < 80 岁;(3)小动脉病变型和大动脉粥样硬化型脑梗死者。排除标准:(1)脑出血、严重肝脏损伤、活动性出血者;(2)不明病因型脑梗死以及心源性脑栓塞者;(3)接受溶栓治疗,且血管早期再通者;(4)严重心、肝、肺、肾功能异常者;(5)近期接受过抗凝治疗者;(6)入院时血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$;(7)妊娠及哺乳期妇女;(8)依从性较低者;(9)大面积脑梗死及重症脑梗死,即NIHSS评分 > 20 者。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组($n=100$)	对照组($n=100$)	t/χ^2 值	P 值
男/女(例)	56/44	52/48	0.322	0.570
年龄(岁)	61.28 \pm 8.13	61.57 \pm 9.20	0.236	0.813
合并慢性疾病(例)				
高血压	43	49	0.725	0.395
糖尿病	39	41	0.083	0.773
冠心病	56	53	0.181	0.670
发病时间(h)	16.90 \pm 3.62	16.17 \pm 4.03	1.347	0.179
NIHSS评分(分)	17.18 \pm 5.24	17.79 \pm 4.07	0.919	0.359

1.2 方法

对照组患者予以硫酸氢氯吡格雷片(乐普药业股份有限公司)75mg+阿司匹林(拜耳医药保健有

限公司)100 mg口服,1次/d,同时口服阿托伐他汀钙片稳定斑块,并根据病情控制血压、血糖、血脂,营养支持及对症治疗;观察组患者参照文献^[9],入院6 h内口服硫酸氢氯吡格雷负荷剂量300 mg,第2天改为150 mg,第3天起改为75 mg,1次/d,阿司匹林用法与其他治疗同对照组,疗程均为14 d。

1.3 观察指标

(1)疗效^[10]:基本痊愈为NIHSS评分下调90%~100%,且病残程度0级;显著进步为NIHSS评分下调46%~89%,且病残程度1~3级;进步为NIHSS评分下调18%~45%;无效为未达到上述疗效要求。总有效率=100%-无效患者所占百分比。(2)血小板抑制率:采集患者静脉血,通过血栓弹力图仪(乐普CFMS LEPU-8800)测定患者治疗前及治疗第7天经花生四烯酸(arachidonic acid,AA)途径诱导的血小板抑制率及二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP)途径诱导的血小板抑制率^[11]。(3)神经功能缺损程度:治疗前及治疗第7天、第14天以NIHSS评分评估,包括体温、意识、指令、视野、面瘫等11项,分值0~45分,分数越高,表示神经功能缺损越严重。(4)不良反应发生率:包括胃不适、皮疹等。

1.4 统计学分析

采用SPSS 24.0软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

治疗后,观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者疗效比较 $[n(\%)]$

组别	基本痊愈	显著进步	进步	无效	总有效率
观察组($n=100$)	11(11.00)	43(43.00)	32(32.00)	14(14.00)	86(86.00)
对照组($n=100$)	3(3.00)	32(32.00)	28(28.00)	37(37.00)	63(63.00)
χ^2 值					13.923
P 值					0.001

2.2 两组患者血小板抑制率比较

治疗前,两组患者AA途径及ADP途径血小板抑制率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后7 d,两组患者两种途径的血小板抑制率均高于治疗前($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表 3 两组患者血小板抑制率比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	AA 途径血小板抑制率		ADP 途径血小板抑制率	
	治疗前	治疗后 7 d	治疗前	治疗后 7 d
观察组 (n=100)	43.70 ± 16.90	87.39 ± 23.05*#	25.71 ± 6.90	66.39 ± 20.60*#
对照组 (n=100)	44.25 ± 13.74	63.80 ± 17.06*	26.42 ± 7.31	51.79 ± 16.38*
t 值	0.252	8.226	0.706	5.547
P 值	0.800	0.001	0.481	0.001

*P < 0.05, 与同组治疗前相比; #P < 0.05, 与对照组治疗后相比。

2.3 两组患者 NIHSS 评分比较

治疗前, 两组患者 NIHSS 评分比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05); 治疗后 7 d、14 d, 两组患者 NIHSS 评分均降低 (P < 0.05), 且观察组低于对照组 (P < 0.05), 治疗后 14 d 低于治疗后 7 d (P < 0.05)。见表 4。

表 4 两组 NIHSS 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	NIHSS 评分		
	治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d
观察组 (n=100)	17.18 ± 5.24	9.74 ± 3.06*#	6.21 ± 2.34*#△
对照组 (n=100)	17.79 ± 4.07	12.90 ± 3.20*	10.95 ± 2.86*△
t 值	0.919	7.137	12.827
P 值	0.359	0.001	0.001

*P < 0.05, 分别与同组治疗前相比; #P < 0.05, 与对照组治疗后同时间相比; △P < 0.05, 与同组治疗后 7 d 相比。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗过程中, 观察组患者有 3 例出现肠胃不适, 2 例出现皮疹, 不良反应发生率为 5.00% (5/100); 对照组患者出现肠胃不适及皮疹各 1 例, 不良反应发生率为 2.00% (2/100)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。

3 讨论

进展性脑卒中发病机制^[1-2]主要有: (1) 原发动脉部血栓蔓延造成新的血管狭窄或导致原有狭窄的血管闭塞, 或侧枝循环消失; (2) 在动脉粥样硬化程度最严重一侧, 伴或不伴溃疡、狭窄, 血栓灶形成逐渐使血管腔消失, 增加脑缺血域风险; (3) 脑水肿范围增加加重神经功能缺损程度; (4) 心肺功能、酸碱平衡、水、电解质调节异常, 或全身感染进一步加重神经功能缺损程度。

《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》^[12]指出, 发病在 24 h 内, 具有脑卒中高发复发风险的急性非心源性短暂性脑缺血或轻型缺血性脑卒中患者, 首推尽早予以阿司匹林联合氯吡格雷治疗 21 d。硫酸氢氯吡格雷是一种噻吩吡啶

类衍生物, 通过选择性地与血小板表面二磷酸腺苷受体结合, 阻断纤维蛋白原集合其血小板受体, 发挥抗血小板作用^[13-17]。但口服氯吡格雷抗血小板作用起效缓慢, 常规剂量需在第 2 天才能起效, 4~7 d 达稳态。有研究^[14]发现, 予以氯吡格雷负荷剂量 300 mg/d, 2 h 即可发挥作用, 连续 3 d 保持稳态。而早期予以负荷剂量硫酸氢氯吡格雷对进展性脑卒中病情进展、神经功能及临床疗效方面的研究目前仍缺乏共识。

本研究结果发现, 观察组临床总有效率高高于对照组 (P < 0.05), 与既往研究^[9]相似, 提示在阿司匹林治疗基础上, 早期予以负荷剂量的硫酸氢氯吡格雷可增加进展性脑卒中的疗效, 同时也证实了硫酸氢氯吡格雷对进展性脑卒中疗效呈剂量依赖性, 原因可能与负荷剂量具更强的抗血小板作用有关。氢氯吡格雷可在肝脏中形成硫醇衍生物, 对血小板 ADP 受体结合产生不可逆的抑制作用, 还能阻滞 ADP 造成的血小板扩增, 抵抗其他激动剂所诱发的血小板凝集, 进而有效发挥溶栓作用, 且服用剂量增加时, 溶栓作用进一步加强, 从而达到更好的治疗效果。

血栓弹力图能够根据血液凝固过程中血液特性的变化, 动态反映凝血的全过程, 可对血小板动态变化进行有效评估, 其通过 AA 及 ADP 途径诱导血小板抑制来测定抑制率^[18]。本研究发现, 治疗后 7 d, 两组患者经两条途径诱导的血小板抑制率均高于治疗前 (P < 0.05), 且观察组高于对照组 (P < 0.05), 与杨昊翔等^[19]的研究类似, 提示负荷剂量的硫酸氢氯吡格雷较其常规剂量具有更强的抗血小板效果, 对控制患者病情及预后改善具有积极意义, 原因主要为剂量增大, 抗血小板作用加强。

研究^[20-21]表明, 神经功能损伤与脑卒中病情严重程度密切相关, 严重神经功能损伤, 不仅会增加治疗难度, 也会影响预后。NIHSS 评分是评估脑卒中患者神经功能缺损程度的主要手段, 评分越高表明患者梗死面积较大, 神经功能缺损程度越明显, 对预后改善越不利^[12]。本研究发现, 两组患者治疗后 7 d、14 d NIHSS 评分均降低 (P < 0.05), 且观察组低于对照组 (P < 0.05), 治疗后 14 d 低于治疗后 7 d (P < 0.05), 提示负荷剂量硫酸氢氯吡格雷可促进患者神经功能的改善, 且随着治疗时间延长, 神经功能进一步改善, 原因主要与负荷剂量具有更强的抗血小板及抑制血栓形成作用有关, 脑缺血域风险降低, 血液循环改善, 避免了脑水肿范围扩大对神经功能的影响。此外, 两组患者的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05), 提示早期予以负荷

剂量的硫酸氢氯吡格雷对进展性脑卒中治疗过程安全。

综上所述,进展性脑卒中患者早期予以负荷剂量硫酸氢氯吡格雷治疗,能提升临床疗效,改善血小板抑制率及神经功能,且不增加不良反应发生,有临床推广价值。

参考文献

- [1] 黄莺,李莉. 进展性缺血性脑卒中的研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报,2018,40(2):201-205.
- [2] Sümer MM, Akçay VZ. Progression in acute ischemic stroke: Is widespread atherosclerotic background a risk factor? [J]. Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2018, 64(1):46-51.
- [3] 石丹,李铮,杨坚,等. 脑卒中患者症状体验及其对生活质量的影响研究[J]. 护士进修杂志,2018,33(14):1266-1269.
- [4] Kömürçü HF, Gökze E, Doğan AP, et al. Changes in neutrophil, lymphocyte, platelet ratios and their relationship with NIHSS after rtPA and/or thrombectomy in ischemic stroke [J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, 2020, 29(8):105004.
- [5] 顾钦锋,尤燕旋. 急性缺血性卒中患者血浆 hs-CRP, Hcy, D-D 水平以及与临床结局的相关性[J]. 健康研究, 2019, 39(2):106-108.
- [6] Wu HL, Song HQ, Dou LW, et al. Effectiveness and safety of high dose clopidogrel plus aspirin in ischemic stroke patients with the single CYP2C19 loss-of-function allele: a randomized trial [J]. BMC Neurology, 2020, 20(1):395.
- [7] Alakbarzade V, Huang X, Ster IC, et al. High on-clopidogrel platelet reactivity in ischaemic stroke or transient ischaemic attack: Systematic review and meta-analysis [J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, 2020, 29(7):104877.
- [8] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995) [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6):381-382.
- [9] 杨玲,徐岗,刁珊珊,等. 负荷剂量氯吡格雷治疗轻型缺血性脑卒中/短暂性脑缺血发作的作用及机制[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(5):349-353.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:104.

- [11] Sambu N, Radhakrishnan A, Dent H, et al. Personalised antiplatelet therapy in stent thrombosis: Observations from the Clopidogrel Resistance in Stent Thrombosis (CREST) registry [J]. Heart (British Cardiac Society), 2012, 98(9):706-711.
- [12] 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. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4):258-273.
- [13] Wang CG, Zheng W, Shaqdan A, et al. Efficacy and safety of switching from ticagrelor to clopidogrel during the early and late phase in acute coronary syndrome patients after percutaneous coronary intervention [J]. Platelets, 2020, 31(3):337-343.
- [14] Zhou JY, Tan Y, Liu C, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients with Late or Very Late Stent Thrombosis [J]. Cardiovascular Drugs and Therapy, 2020, 34(5):677-684.
- [15] Gu XS, Fu XH, Wang YB, et al. Comparison of ticagrelor and high-dose clopidogrel on the platelet functions in patients with inadequate response to clopidogrel [J]. American Journal of Cardiovascular Diseases, 2017, 7(1):1-8.
- [16] Jastrzebska M, Marcinowska Z, Oledzki S, et al. Variable gender-dependent platelet responses to combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary-artery disease [J]. Journal of Physiology and Pharmacology, 2018, 69(4):1-5.
- [17] 冯家豪,吴岳,罗永百,等. 阿司匹林分别与替格瑞洛或氯吡格雷联合对 PCI 术后抗凝疗效的观察 [J]. 中南医学科学杂志, 2018, 46(6):580-582, 585.
- [18] 杨劲,何安华,李凌波,等. 血栓弹力图检测 AA 途径及 ADP 途径血小板抑制率的回顾性分析 [J]. 临床输血与检验, 2020, 22(2):10-13.
- [19] 杨昊翔,尹立勇,于丹军,等. 急性缺血性脑卒中双抗治疗后血栓弹力图监测 [J]. 热带医学杂志, 2017, 17(9):1210-1214.
- [20] Wu Q, Tang AJ, Zeng L, et al. Prognosis of Neurological Improvement in Inpatient Acute Ischemic Stroke Survivors: A Propensity Score Matching Analysis [J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, 2021, 30(1):105437.
- [21] Scoppettuolo P, Gaspard N, Depondt C, et al. Epileptic activity in neurological deterioration after ischemic stroke, a continuous EEG study [J]. Clinical Neurophysiology, 2019, 130(12):2282-2286.

(收稿日期:2021-01-06

修回日期:2021-02-24)