



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.020

· 临床诊治经验与教训 ·

低剂量替格瑞洛治疗进展性脑梗死的疗效及安全性评价

贾红 陈要起

[关键词] 低剂量替格瑞洛; 进展性脑梗死; 凝血功能; 炎性因子; 疗效
 [中图分类号] R453 [文献标识码] B

进展性脑梗死(PCI)是急性脑梗死中的重要类型,约占急性脑梗死的30%左右,表现为脑梗死发病后6小时~1周内神经缺损症状呈进行性加重,常伴有严重的神经功能缺损,具有较高的致残率、致死率,严重影响患者预后。静脉溶栓或动脉取栓等血管再通治疗是改善急性脑梗死预后、减少PCI发生的重要手段^[1],但不能完全预防PCI,且部分患者因错过静脉溶栓时机或无法进行动脉内取栓等血管再通治疗而出现PCI^[2]。目前PCI的治疗以抗PLT聚集、营养神经、清除自由基、扩容等为主,但仍有较多患者存在严重神经功能缺损。研究发现,加强抗PLT聚集治疗PCI效果显著^[3]。替格瑞洛作为新型P2Y₁₂受体拮抗剂,具有快速、高效的抗PLT聚集效应,可明显改善急性冠脉综合征患者的心肌血流灌注及预后^[4]。本研究主要探讨低剂量替格瑞洛治疗PCI的临床疗效和安全性,现报道如下。

对象与方法

1. 对象:2017年6月~2019年9月就诊于邢台市人民医院的PCI患者90例。纳入标准:(1)有脑梗死症状,符合2005年修订的《中国脑卒中防治指南》关于PCI诊断标准;(2)发病24h内入院,且入院后48h内美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分较入院时增加≥1分;(3)经影像学检查除外脑出血;(4)错过最佳溶栓、取栓时间或患者及家属拒绝溶栓、取栓。排除标准:(1)年龄>75岁;(2)PLT计数<100×10⁹/L,或存在凝血功能障碍、出血倾向;(3)近1个月内接受抗凝或溶栓治疗或较大外科手术;(4)合并严重感染性疾病、免疫性疾病、血液系统疾病或恶性肿瘤;(5)合并出血性脑血管疾病;(6)合并严

重的心、肝、肺、肾等重要器官疾病;(7)低血压或水、电解质紊乱导致脑梗死病情进展。采用随机数字表法将PCI患者分为对照组(45例)和观察组(45例)并进行1个月随访,随访结束时对照组死亡2例、观察组死亡1例,最终纳入对照组43例、观察组44例进行分析。两组性别、年龄、病程、梗死部位等基本资料比较差异无统计学意义(P>0.05),见表1。本研究经邢台市人民医院伦理委员会审批通过,患者及家属知情同意。

2. 方法

(1)一般资料收集及治疗方法:收集患者性别、年龄、基础疾病、梗死部位等基线资料。予观察组患者替格瑞洛片45mg每日2次口服,对照组患者氯吡格雷片75mg每日1次口服。所有患者依据病因、合并疾病予阿司匹林肠溶片100mg每日1次口服等规范化治疗^[2]。两组均治疗1个月同时随访1个月。

(2)神经功能评估:所有患者于治疗前及治疗1个月均采用NIHSS进行神经功能缺损评分,分数范围为0~42分,0分为正常,评分越高提示神经功能缺损越重。

(3)实验室检查:所有患者于治疗前和治疗后1个月经肘静脉采血5ml,检测PLT抑制率(IPA)、PLT计数、凝血功能[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)]、炎性因子[白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)]。

(4)不良反应评估:①脑血管不良事件:记录患者1个月内出现的神经功能缺损症状,行颅脑CT及MRI检查明确患者是否出现再发脑梗死、短暂性脑缺血发作(TIA)或脑出血,如诊断

表1 两组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	基础疾病[例,(%)]			
					高血压	糖尿病	高脂血症	心房颤动
对照组	43	31/12	60.05 ± 12.67	26.25 ± 9.25	20(46.5)	16(37.2)	14(32.6)	2(4.7)
观察组	44	30/14	59.72 ± 12.84	27.35 ± 9.44	22(50.0)	15(34.1)	13(29.5)	2(4.5)
χ ² /t值		0.159	0.121	0.549	0.106	0.092	0.092	0.239
P值		0.693	0.896	0.561	0.962	0.982	0.982	0.631

组别	例数	吸烟 [例,(%)]	病程 (h)	梗死部位[例,(%)]				
				顶叶	颞叶	枕叶	基底节	多发部位
对照组	43	17(39.5)	15.36 ± 5.15	5(11.6)	7(16.3)	5(11.6)	21(48.8)	5(11.6)
观察组	44	19(43.2)	15.94 ± 5.42	7(15.9)	8(18.2)	6(13.6)	20(45.5)	3(6.8)
χ ² /t值		0.119	0.512	0.335	0.055	0.079	0.099	0.164
P值		0.937	0.452	0.611	0.811	0.774	0.977	0.685

为脑出血,则归类为出血不良事件。②出血不良事件:根据 2011 年出血学术研究会(BARC)定义的出血事件进行界定分型。③呼吸困难:使用本次治疗药物前无呼吸困难,用药后出现呼吸困难,同时除外心源性、肺源性呼吸困难等,停药后症状好转。

3. 统计学处理:应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验。计数资料以例数和%表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者治疗前后 NIHSS 评分比较:两组患者入院时、脑梗死进展时及治疗 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天时 NIHSS 评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者治疗 6 天、7 天、1 个月时的 NIHSS 评分明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2. 两组患者治疗前后 IPA、PLT、PT、APTT、FIB 比较:两组患者治疗前 IPA、PLT 计数、PT、APTT、FIB 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 1 个月后,两组患者 IPA、PT、APTT 均较治疗前明显升高,FIB 下降,且观察组较对照组更显著($P < 0.05$)。两组 PLT 计数治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

3. 两组患者治疗前后炎性因子水平比较:两组患者治疗前 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗 1 个月后,两组患者 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平较治疗前均明显降低,且观察组较对照组降低明显($P < 0.05$)。见表 3。

4. 两组患者治疗后不良反应比较:治疗 1 个月后对照组患者的脑血管不良事件发生率明显高于观察组[对照组再发脑梗死 3 例(6.98%)、TIA 6 例(13.95%),观察组再发脑梗死 1 例(2.27%)、TIA 1 例(2.27%), $P = 0.025$];两组患者出血事件[对照组 BARC 1 级 6 例(13.95%),观察组 9 例(20.45%),均未发生 BARC 2~5 级出血事件, $P = 0.327$]和呼吸困难发生率[观察组 4 例(9.09%),对照组 2 例(4.65%), $P = 0.696$]比较差异均无统计学意义。

讨 论

脑动脉粥样硬化基础上血栓负荷加重被认为是 PCI 发生的

主要原因,同时脑组织的坏死导致炎性因子产生造成神经功能的损害加重^[5]。目前治疗急性脑梗死的主要方式为改善脑组织血流灌注、强化抗 PLT 聚集^[1],然而尽管给予阿司匹林联合氯吡格雷的双联抗 PLT 治疗,仍有部分患者抗 PLT 聚集效果不理想,被称为氯吡格雷抵抗。研究发现,氯吡格雷抵抗患者即使加倍氯吡格雷剂量仍不能达到理想的抗 PLT 聚集效果,且抗 PLT 聚集药物抵抗与早期神经功能恶化及再发脑卒中密切相关^[6]。替格瑞洛可直接与 PLT 的 P2Y12 受体结合发挥抗 PLT 聚集功能,同时,其代谢产物同样可以与 PLT 的 P2Y12 受体结合,从而增强了抗 PLT 聚集作用。研究报道,亚裔人群服用替格瑞洛时发生血小板抑制与患者预后的研究(PLATO)定义的大出血风险相对其他人群偏高,提示阿司匹林联合应用替格瑞洛较阿司匹林联合应用氯吡格雷治疗过程中出血风险高^[7]。此外,与氯吡格雷比较,由于替格瑞洛抑制红细胞对腺苷的摄取,导致呼吸困难的发生率增加^[8]。因此研究低剂量替格瑞洛抗 PLT 聚集的安全性和有效性具有重要意义。本研究结果显示,观察组 IPA 明显高于对照组,观察组患者 NIHSS 评分在治疗第 6 天、7 天、1 个月时较对照组明显降低。随访 1 个月时,观察组脑血管不良事件较对照组明显减少,证实小剂量替格瑞洛可有效改善 PCI 患者预后、减轻神经功能损伤。两组出血事件及呼吸困难发生率比较差异无统计学意义,证实小剂量替格瑞洛的有效性和安全性均较高。

研究显示,急性脑梗死患者 PT/APTT 明显短于 TIA 患者^[9],提示凝血系统激活与脑梗死发生发展密切相关。高 FIB 血症还可使血液黏滞性增加,促进血栓形成^[10]。FIB 水平是反映急性脑梗死预后及病情严重程度的重要指标^[11]。本研究中,治疗后两组患者 PT/APTT 均延长,FIB 水平降低,观察组更显著,结合观察组患者 NIHSS 评分及脑血管不良事件发生率低于对照组,证实小剂量替格瑞洛可通过改变凝血功能等对抗急性脑梗死的高凝状态,进而改善 PCI 患者预后。而两组患者 PLT 计数无明显改变,表明替格瑞洛对抗高凝状态功能不以 PLT 计数减低为

表 2 两组患者治疗前后 NIHSS 评分结果比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	入院时	脑梗死进展时	治疗 1 天	治疗 2 天	治疗 3 天
对照组	43	15.19 ± 4.56	18.55 ± 6.41	18.82 ± 6.38	19.15 ± 7.12	18.20 ± 6.13
观察组	44	15.52 ± 4.81	18.79 ± 6.53	18.76 ± 6.45	18.85 ± 6.79	17.46 ± 6.61
<i>t</i> 值		0.328	0.173	0.044	0.201	0.541
<i>P</i> 值		0.781	0.910	0.945	0.854	0.555
组别	例数	治疗 4 天	治疗 5 天	治疗 6 天	治疗 7 天	治疗 1 个月
对照组	43	18.16 ± 6.20	17.55 ± 5.77	16.10 ± 5.64	14.54 ± 5.51	10.34 ± 3.25
观察组	44	17.10 ± 6.22	15.28 ± 6.26	13.81 ± 5.05	12.32 ± 4.73	8.85 ± 2.96
<i>t</i> 值		0.796	1.758	1.996	2.018	2.237
<i>P</i> 值		0.435	0.059	0.048	0.042	0.028

表 3 两组患者治疗前后 IPA、PLT 计数、PT、APTT、FIB 及炎性因子及炎性因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IPA(%)	PLT 计数($\times 10^9/L$)	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)	hs-CRP(mg/L)	
对照组	治疗前	43	18.25 ± 6.56	204.27 ± 91.47	12.25 ± 3.33	24.21 ± 5.37	3.26 ± 0.78	28.85 ± 8.47	24.64 ± 6.85	18.67 ± 6.55
	治疗后	43	47.58 ± 13.52 ^a	203.52 ± 91.62	14.23 ± 3.87 ^a	26.88 ± 6.46 ^a	2.87 ± 0.46 ^a	19.96 ± 6.82 ^a	15.36 ± 4.33 ^a	11.60 ± 3.55 ^a
观察组	治疗前	44	17.89 ± 6.76	203.78 ± 92.45	12.58 ± 3.77	25.24 ± 6.12	3.12 ± 0.66	28.43 ± 8.26	25.15 ± 6.44	19.22 ± 6.68
	治疗后	44	77.27 ± 24.37 ^{ab}	204.28 ± 93.51	16.05 ± 4.38 ^{ab}	30.12 ± 7.45 ^{ab}	2.66 ± 0.47 ^{ab}	17.31 ± 5.32 ^{ab}	13.32 ± 4.15 ^{ab}	9.35 ± 2.93 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.021

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.021

· 病例报告 ·

左冠状动脉主干-肺动脉瘘一例

严丽芳 马玉兰 柴克霞

[关键词] 动脉瘘; 冠状动脉; 肺动脉; 心脏影像技术
[中图分类号] R543 [文献标识码] B

患者,女,68岁,因“间断胸闷、下肢水肿1年”入院。患者1年前开始出现自觉活动后胸闷,偶有气短及胸前区针刺感,持续2~3分钟,能自行缓解,间断下肢水肿,休息后减轻。为求进一步诊治遂来我院。既往史:高血压病史20余年,血压最高达180/100 mmHg,长期口服“苯磺酸氨氯地平片”2.5 mg 每日1次降压,血压控制平稳。否认“糖尿病”病史。无吸烟史。入院体格检查:T 36.3℃ P 76次/分 R 19次/分 Bp 110/70 mmHg。双肺呼吸音清,心界不大,心率76次/分,律齐,各瓣膜听诊区未闻及杂音,双下肢轻度水肿。空腹血糖、尿酸、总胆固醇、

甘油三酯、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平均正常。心电图检查结果未见明显异常。24 h动态心电图:窦性心律,房性早搏6 194个,3个I度房室传导阻滞。心脏超声:左心室射血分数(LVEF)57%,左心房增大(左心房前后径39 mm),左心室舒张末期径54 mm,升主动脉增宽,三尖瓣、主动脉瓣少量返流;冠状动脉计算机断层扫描血管成像(CTA):左冠状动脉主干见异常分支迂曲增粗走行至主肺动脉周边,与主肺动脉壁间形成小瘘口,考虑冠状动脉-肺动脉瘘。冠状动脉造影示:右冠状动脉及其分支未见明显狭窄,前向血流心肌梗死溶栓试验(TIMI)血流分级3级,左冠状动脉主干粗大,冠状动脉与肺动脉之间形成冠状动脉瘘,左冠状动脉前降支及回旋支均未见明显狭窄。最终诊断:左冠状动脉主干-肺动脉瘘、高血压3级(很高危组)。给予贝那普利、美托洛尔、呋塞米、螺内酯等药物治疗,建议择期行内科介入弹簧圈封堵治疗。

作者单位:810000 西宁,青海大学(严丽芳);青海大学附属医院心内科(马玉兰),风湿免疫科(柴克霞)

通讯作者:柴克霞, E-mail:qhchaikx@163.com

代价;APTT、PT无病理性延长,进一步提示了低剂量替格瑞洛的安全性。PLT被认为是脑动脉血栓形成的重要成分,在TNF-α等炎症因子的趋化作用下,粘附、聚集在动脉粥样硬化破裂斑块处,激活二磷酸腺苷(ADP)、血栓素、凝血酶等因子,加剧PLT与纤维蛋白的交联和血栓形成^[10]。结合本研究结果推测,替格瑞洛通过发挥强效抗PLT聚集效应,打破脑梗死时机体的高凝状态,进而逆转PLT的活化及凝血途径的激活。

急性脑梗死发生后,脑组织缺血坏死成分产生炎性物质诱发机体炎性反应,引发进一步的脑神经功能损伤。hs-CRP可通过刺激炎症因子如IL-6、TNF-α等直接促进炎症状态,也可直接充当吞噬细胞促炎刺激物;同时IL-6也可诱导肝脏合成hs-CRP,是动脉粥样硬化性疾病的预测因子及危险因素。TNF-α可激活凝血和补体系统的共同路径,促使组织因子释放增多,组织因子启动外源性凝血途径使机体处于高凝状态,进而促进动脉粥样硬化和血栓形成^[11]。本研究观察组hs-CRP、IL-6、TNF-α水平较对照组降低,结合观察组IPA较对照组升高及NIHSS评分降低,推测替格瑞洛通过强化抑制PLT聚集改善PCI患者局部脑组织血液灌注,炎性因子分泌减少,神经功能损伤得以减轻。

综上所述,低剂量替格瑞洛较氯吡格雷可明显改善PCI患者的预后,同时其引起不良反应较少。

参 考 文 献

[1] 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2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.

[2] Siegler JE, Martin-Schild S. Intravenous thrombolysis attenuates neurologic deterioration after ischemic stroke[J]. South Med J, 2016, 109(10): 661-667.

[3] 尹帅领.替罗非班对急性进展性脑梗死的疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2018,21(21):2373-2377.

[4] 梁茜,张健瑜,杨希立,等.急性冠脉综合征合并糖尿病患者经皮冠脉介入术后替格瑞洛与氯吡格雷的疗效比较[J].中国医科大学学报,2016,45(2):145-149.

[5] 黄靓,陆邦超,陈晓琳,等.醒脑静注射液治疗急性脑梗死的疗效及其机制研究[J].临床内科杂志,2018,35(02):129-130.

[6] Yi X, Wang C, Liu P, et al. Antiplatelet drug resistance is associated with early neurological deterioration in acute minor ischemic stroke in the Chinese population[J]. J Neurol, 2016, 263(8):1-8.

[7] 高翔,王兆翔,纪征,等.替格瑞洛与氯吡格雷对急性冠状动脉综合征介入治疗患者血小板功能影响的比较及临床意义[J].临床内科杂志,2016,33(10):672-674.

[8] 李康博,刘晓坤,张琦,等.低剂量替格瑞洛治疗稳定型冠心病患者的疗效及安全性评价[J].复旦学报(医学版),2016,43(2):164-169.

[9] 张俊. TIA 进展为脑梗死患者血清血小板活化因子的含量及与凝血功能、炎症反应的相关性[J].海南医学院学报 2017,23(15):2157-2160.

[10] 周发明,王成谋,陈光辉.短暂性脑缺血发作患者 ABCD2 评分和血浆纤维蛋白原水平与近期预后的关系[J].中国老年学杂志,2016,36(4):2004-2005.

[11] 李舟文,许云耀,申梅,等.急性脑梗死患者炎症因子、血凝状态的变化[J].卒中与神经疾病,2017,24(5):427-430,435.

(收稿日期:2020-04-12)

(本文编辑:张一冰)