

· 药物与临床 ·

不同剂量氯吡格雷对脑梗死患者神经功能的影响

胡乔乔, 何 佳 (鄞州人民医院药剂科, 浙江 宁波, 315040)

[摘要] **目的** 观察不同剂量氯吡格雷对脑梗死患者神经功能的影响。**方法** 将 120 例脑梗死患者随机分为低剂量组和高剂量组, 两组均进行常规治疗, 低剂量组予氯吡格雷 75 mg, 1 次/d, 连续 3 个月。高剂量组予氯吡格雷 150 mg, 1 次/d, 连续 3 个月。观察并比较两组患者入组时、用药 1 个月及 3 个月时的美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health stroke scale, NIHSS) 评分、血小板计数及血小板聚集率、神经功能恶化率、再发脑梗死率及颅内出血率。**结果** 治疗 1 个月时, 两组患者 NIHSS 评分均较入组时下降, 但高剂量组下降幅度更大, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。当治疗 3 个月时, 低剂量组 NIHSS 评分与 1 个月时比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 高剂量组 NIHSS 评分进一步下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 3 个月后, 高剂量组患者血小板计数及血小板聚集程度较入组时均显著下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而低剂量组未见明显变化 ($P > 0.05$)。低剂量组神经功能恶化率、再发脑梗死率分别为 11.7%、10.0%, 显著高于高剂量组 (5.0%、5.0%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。但是, 两组患者颅内出血率分别为 5.0% 及 6.7%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 氯吡格雷高剂量组比低剂量组更能促进脑梗死患者神经功能的恢复, 且能降低再发脑梗死及动脉粥样硬化相关心血管事件的发生率, 值得临床进一步研究。

[关键词] 氯吡格雷; 脑梗死; 神经功能

[中图分类号] R743.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2017)05-0449-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.05.016

Clinical observation of different dose of clopidogrel on the neural function in patients with ischemic stroke

HU Qiaoqiao, HE Jia (Department of Pharmacy, Yinzhou People's Hospital, Ningbo 315040, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical effects of different dose of clopidogrel on the neural functions in patients with ischemic stroke. **Methods** 120 patients with ischemic stroke were randomly divided into low dose group (clopidogrel 75 mg daily) or high dose group (clopidogrel 150 mg daily). All the patients received the same basic treatment plus clopidogrel for 3 month. Both groups were evaluated and compared for their NIHSS scores, platelet count, platelet aggregation rate, neurologic deterioration rate, recurrence rate of cerebral infarction and intracranial bleeding rate at the time of admission, one month and three month. **Results** Compared to the scores at the time of admission, NIHSS scores decreased in both groups after one month treatment with statistical significance ($P < 0.05$). The high dose group dropped more obviously. The NIHSS scores at 3 month in the low dose group had no difference statistically compared to 1 month ($P > 0.05$), while high dose group declined significantly ($P < 0.05$). The platelet count and platelet aggregation were decreased significantly in high dose group at 3 month ($P < 0.05$), while there was no significant change in the low dose group ($P > 0.05$). The neurologic deterioration rate, recurrence rate of cerebral infarction in the low dose group were 11.7%, 10.0% respectively, significantly higher than that of high dose group (5.0%, 5.0%, respectively), which was statistically significant ($P < 0.05$). However, there was no statistically significant difference ($P > 0.05$) between two groups in intracranial bleeding rate (5.0% and 6.7% respectively). **Conclusion** Patients on clopidogrel 150 mg exhibited much better recovery of neural functions and greater reduction in the recurrence of cerebral infarction and atherosclerosis related cardiovascular events.

[Key words] lopidogrel; ischemic stroke; neural function

脑梗死是神经内科具有高发病率、致残率及高病死率的一种常见疾病, 占全部脑卒中的 60% ~

80%。有研究^[1]报道, 目前我国约有 200 万脑梗死患者, 近年来由于人口老龄化加剧等原因, 其患病率正以每年 8.1% 的速度递增, 且复发率较高, 严重影响患者的生活质量, 给社会及家庭带来了沉重的精神打击及医疗负担。因此, 对缺血性脑卒中中进行二

[作者简介] 胡乔乔, 本科, 药士. Tel: 13586529210; Email: huqiaoqiao1987@163.com

级预防具有重要的临床意义。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》(2014年版,简称《指南》)推荐阿司匹林及氯吡格雷均可作为二级预防药物^[2]。但是,阿司匹林有导致出血倾向,且容易发生抵抗,极大地限制了其临床应用。研究也提示,氯吡格雷的疗效显著优于阿司匹林^[3]。然而,目前国内外对氯吡格雷治疗与预防脑梗死的最佳剂量尚未形成共识,仍存在较大的争议^[4]。鉴于此,本研究采用随机对照的方法探索了不同剂量氯吡格雷对脑梗死患者神经功能的影响,以期为临床医师制订更好的脑梗死治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 经医院医学伦理学会批准,选择2013年1月至2015年12月在鄞州人民医院内科病区住院治疗的急性脑梗死患者作为研究对象。纳入标准:①诊断符合《指南》^[2]中相关标准,均经颅脑CT或颅脑MRI确诊,且分型标准符合动脉粥样硬化性脑梗死;②入组前及入组后30d内无颈动脉内膜剥脱术或支架植入病史;③发病时间小于3d,且年龄≤75岁;④对试验药物无过敏。同时排除以下情况的患者:①入组前7d内曾服用过影响患者凝血功能的药物;②昏迷及大面积脑梗死患者;③妊娠期患者;④合并严重肝、肾疾病或者存在凝血功能异常及血小板降低的患者。

共纳入120例符合上述标准的患者。随机分为低剂量氯吡格雷组及高剂量氯吡格雷组,每组各60例。两组患者基线资料见表1,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有患者均进行清除氧自由基(依达拉奉30mg, bid, 吉林省博大制药)、改善脑微循环(前列地尔10μg+0.9%氯化钠溶液10ml, qd, 北京泰德制药)及营养神经(甲钴胺0.5mg, qd, 卫材药业)等对症治疗。在此基础上,低剂量组予氯吡格雷75mg(商品名:波立维,杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司,75mg/片),1次/d,连续3个月;高剂量组予氯吡格雷150mg,1次/d,连续3个月;患者入组次日取静脉血检测总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-L)、高密度脂蛋白(HDL-L)、三酰甘油(TG)、血小板、高同型半胱氨酸及D-二聚体等。在入组当天、给药后1个月及3个月时进行美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分;在入组时及治疗3个月时同时检测患者血小板聚集率。

1.3 疗效判定 比较各组患者早期神经功能恶化、脑梗死复发及颅内出血的发生率。其中,早期神

表1 两组患者入组基线资料比较

项目	低剂量组	高剂量组
年龄(岁)	64.5±10.2	62.7±9.1
性别(男/女)	37/23	40/20
平均收缩压(mmHg)	138.5±18.4	136.9±21.1
平均舒张压(mmHg)	81.2±11.5	80.6±12.1
自发病至入组平均时间(t/h)	30.5±9.4	31.2±8.6
NIHSS评分	8.6±2.8	8.4±2.1
危险因素		
吸烟(例,%)	21(35.0)	22(36.7)
高血压(例,%)	43(71.7)	42(70.0)
糖尿病(例,%)	19(31.7)	21(35.0)
心肌梗死(例,%)	2(3.3)	1(1.6)
总胆固醇(c_B /mmol·L ⁻¹)	4.8±5.0	5.1±1.2
三酰甘油(c_B /mmol·L ⁻¹)	1.8±0.9	1.8±0.8
高密度脂蛋白(c_B /mmol·L ⁻¹)	1.3±0.4	1.3±0.3
低密度脂蛋白(c_B /mmol·L ⁻¹)	3.1±0.8	3.1±0.8

经功能恶化定义为^[5]:排除感染、系统性疾病等原因加重或梗死后出血和其他血管支配区发生新梗死后,入院10d内NIHSS评分高出入院时4分及以上者;脑梗死复发定义为:患者突然再次出现局灶性神经系统体征,且被影像学证实与既往脑梗死责任血管支配区域存在差异。

1.4 统计学方法 所有数据均用SPSS17.0统计学软件处理,采用($\bar{x}±s$)表示,计量资料组间比较采用方差分析及 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后NIHSS评分的变化情况 结果显示,两组患者入组时NIHSS评分无统计学差异($P>0.05$);治疗1个月时,两组患者NIHSS评分均较入组时下降,但高剂量组下降幅度更大,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗3个月时,低剂量组NIHSS评分与1个月时比较,差异无统计学意义($P<0.05$),高剂量组NIHSS评分进一步下降,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后NIHSS评分的比较($\bar{x}±s, n=60$)

组别	入组时	治疗1个月	治疗3个月
低剂量组	8.6±2.8	5.4±2.0*	5.4±1.9*
高剂量组	8.4±2.1	4.0±1.2*	2.98±0.9*#

* $P<0.05$,与同组入组时比较;# $P<0.05$,与低剂量组比较

2.2 两组患者血小板及血小板聚集率的比较 结果显示,治疗3个月后,高剂量组患者血小板计数(PLT)及血小板聚集程度(PA)较入组时均显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$);而低剂量组未见

明显变化($P>0.05$),见表3。

2.3 两组患者疗效的比较 随访期间,低剂量组有2例出现颅内出血,1例胃肠道出血,出血率为5.0%,高剂量组有3例颅内出血,1例胃肠道出血,

出血率为6.7%,详见表4。高剂量组神经功能恶化率及再发脑梗死率均显著低于低剂量组,差异有统计学意义($P<0.05$);而高剂量组颅内出血率高于低剂量组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

表3 两组患者血小板计数及聚集程度的比较($\bar{x}\pm s, n=60$)

组别	血小板计数($\times 10^9/L$)		血小板聚集率(%)	
	入组时	治疗3个月	入组时	治疗3个月
低剂量组	258.3 \pm 50.1	242.1 \pm 44.3	67.2 \pm 20.1	60.5 \pm 19.2
高剂量组	257.8 \pm 49.3	165.8 \pm 44.5* [#]	66.5 \pm 19.8	41.7 \pm 10.6* [#]

* $P<0.05$,与同组入组时比较;[#] $P<0.05$,与低剂量组比较

表4 两组患者疗效比较($n=60$)

组别	神经功能恶化例数(%)	再发脑梗死例数(%)	出血例数(%)
低剂量组	7(11.7)	6(10.0)	3(5.0)
高剂量组	3(5.0)*	3(5.0)*	4(6.7)

* $P<0.05$,与低剂量组比较

3 讨论

脑梗死是一种危急症,主要是由于动脉粥样硬化斑块脱落后导致患者脑组织局部血流动力学异常,血液黏稠度增加,进而诱发脑血栓等多种并发症。研究表明^[6],动脉粥样硬化致血管内皮细胞发生缺血、肿胀及坏死,后者又与局部聚集的血小板发生黏附,使得前列环素生成减少,血栓素A₂释放增加,从而导致患者脑血管发生收缩,管腔变得更加狭窄,进一步发生缺血、缺氧,后者又反过来促进血小板不断释放血栓素A₂,形成恶性循环,最终导致脑梗死的发生。可见,血小板在脑梗死患者动脉粥样硬化的形成及致病过程中起关键作用。因此,抑制血小板活化对治疗与预防脑梗死极其重要。

目前,临床上主要使用阿司匹林及氯吡格雷抗血小板聚集。然而,越来越多的研究发现^[7,8],阿司匹林容易发生抵抗,长期使用该药导致上消化道及颅内出血的风险也较大。同时,阿司匹林抵抗会增加脑梗死的复发率^[9]。因此,进一步探索抗血小板聚集的药物及使用方案具有重要的临床意义。

氯吡格雷是一种噻吩吡啶类药物,其抗血小板聚集的机制与阿司匹林存在差异。主要通过与其血小板表面P2Y₁₂受体不可逆的结合,抑制血小板聚集,抑制纤维蛋白原与P2Y₁₂受体结合而发挥抗血小板聚集的作用。既往的一项随机对照研究表明^[10],氯吡格雷治疗与预防脑梗死的效果明显优于阿司匹林,表现为出血风险小,脑梗死复发风险及动脉粥样硬化相关心血管事件发生率明显较低。而产生

这种差异的原因可能与氯吡格雷具有抑制炎症因子的合成与释放有关。动脉粥样硬化过程的实质是一个慢性炎症过程,而脑梗死疾病发展过程中也会产生大量炎性介质。乔伟等^[11]的研究证实,氯吡格雷可降低IL-6、ET、TNF- α 及hs-CRP等炎性介质的表达,从而促进脑梗死患者神经功能的恢复。然而,目前国内外对氯吡格雷治疗与预防脑梗死的最佳剂量尚未形成共识。国外的一项研究表明^[4],用300~325 mg或者75~100 mg氯吡格雷治疗急性脑梗死,其心血管事件和中风复发等方面并未见明显差异。国内刘凡等^[12]的研究也发现,75 mg与50 mg氯吡格雷在治疗缺血性脑卒中的疗效及安全性方面无统计学差异。但是,也有研究指出,标准计量的氯吡格雷会增加出血风险^[13]。而对上述相关研究进行分析,笔者发现,除了氯吡格雷的剂量存在差异外,是否使用负荷剂量可能也是导致结果不同的原因。有研究^[14]指出,使用负荷剂量可通过挽救缺血半暗带、控制血栓蔓延等改善脑梗死患者的临床症状,降低其致残率及病死率。而本研究在未使用负荷剂量的前提下,进一步比较了75 mg与150 mg氯吡格雷治疗脑梗死的临床疗效。结果表明,高剂量组患者神经功能的恢复以及后期神经功能恶化率、脑梗死复发率均显著优于低剂量组,差异有统计学意义。但是,高剂量组潜在的出血风险可能会加大。

综上所述,150 mg氯吡格雷比75 mg氯吡格雷更能促进脑梗死患者神经功能的恢复,且能降低再发脑梗死及动脉粥样硬化相关心血管事件的发生率,值得临床进一步研究。

【参考文献】

[1] Wang Z, Li J, Wang C, et al. Gender differences in 1-year clinical characteristics and outcomes after stroke: results from the China National Stroke Registry [J]. PLoS ONE,

2013, 8(2):e56459.

[2] 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.

[3] Yi X, Zhou Q, Lin J, *et al*. Platelet response to aspirin in Chinese stroke patients is independent of genetic polymorphisms of COX-1 C50T and COX-2 G765C[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(1): 65-72.

[4] Mehta SR, Bassand J P, Chrolavicius S, *et al*. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(10):930-942.

[5] Yi X, Lin J, Wang C, *et al*. Low-molecular-weight heparin is more effective than aspirin in preventing early neurologic deterioration and improving six-month outcome [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(6): 1537-1544.

[6] 王 玥, 周 瑜, 张建容, 等. 进展性脑梗死患者血小板参数及血浆纤维蛋白原变化的研究 [J]. 重庆医学, 2015, 44(26):3692-3694.

[7] 戴京涛, 李志贤, 孔伟丽, 等. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗脑梗死临床分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(11): 72-73.

[8] 吴学永, 卢常盛, 李上海, 等. 阿司匹林在不同年龄段脑梗死患者中二级预防的效果 [J]. 临床荟萃, 2016, 31(2):201-203.

[9] 赵云清, 罗建华, 周其志, 等. 阿司匹林抵抗对大动脉粥样硬化性脑梗死复发的影响 [J]. 卒中与神经疾病, 2015, 22(4):219-225.

[10] Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, *et al*. Aspirin and extended release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(12):1238-1251.

[11] 乔 伟. 氯吡格雷对急性缺血性脑卒中患者血清炎症性标记物的影响 [D]. 青岛: 山东大学, 2012.

[12] 刘 凡, 查 泰, 刘雪娟, 等. 不同剂量硫酸氯吡格雷治疗缺血性脑卒中的疗效与安全性比较 [J]. 医药导报, 2014, 33(2):194-197.

[13] 倪金迪, 沈国锋, 李 响, 等. 抗血小板药预防脑卒中的应用进展 [J]. 中国临床神经科学, 2014, 22(4):412-417.

[14] 肖明珠. 负荷剂量氯吡格雷治疗进展性脑卒中的安全性及临床效果 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(18):107-108.

[收稿日期] 2017-05-10 [修回日期] 2017-07-07
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 446 页)

表 2 仙灵骨葆胶囊中 5 种成分的含量测定结果 (mg/g)

样品批号	淫羊藿苷	朝藿定 C	川续断皂苷 VI	补骨脂素	异补骨脂素
1505028	1.43	7.22	8.62	0.63	0.69
1406053	1.01	6.79	7.16	0.89	0.93
1504051	1.37	7.88	9.31	0.76	0.78
1505024	1.10	7.38	8.26	0.81	0.93
1407016	0.91	6.07	8.94	0.79	0.86

200 nm 波长范围内进行扫描, 结果检测波长淫羊藿苷及朝藿定 C 在 270 nm、川续断皂苷 VI 在 212 nm、补骨脂素及异补骨脂素在 246 nm 处有最大吸收。由于淫羊藿苷与川续断皂苷 VI 保留时间较接近, 比较淫羊藿苷及朝藿定 C 对照品溶液在 270 nm 和 212 nm 波长下的响应及含量, 结果在 212 nm 波长处检测对结果无影响。另按上述色谱条件, 川续断皂苷 VI 峰的保留时间在 21.7 min, 补骨脂素及异补骨脂素峰保留时间分别为 25.9、26.5 min, 故选择在 23 min 处变换检测波长为 246 nm。研究过程中使用了 Zorbax SB-C₁₈ 柱、岛津 ODS-VP C₁₈ 柱、菲罗门 Luna-C₁₈ 柱进行试验, 结果各指标峰分离度均符合 HPLC 要求, 变换波长的时间为川续断皂苷 VI 峰的保留时间增加 1 min, 即可顺利进行实验。

3.3 提取方法和溶剂的选择 根据检测指标成分的溶解性, 并参考文献^[2-6]选择稀乙醇、65% 甲醇、甲醇等进行超声处理, 并考察了不同时间及不同溶剂

体积的结果, 结果表明, 采用甲醇 50 ml 超声处理 45 min 的提取效果最佳。

续断、补骨脂为温阳补肾、强筋健骨的要药, 在仙灵骨葆胶囊处方中起到滋补肝肾, 接骨续筋, 强筋健骨的作用, 文献^[7]提到多指标成分研究也是两个系统分别控制续断及补骨脂的检测方法。本研究使用一个系统对多指标成分进行测定, 方法准确可靠, 既能显著提高效率, 又能节约有机溶剂, 更为环保, 并为进一步研究一测多评方法提供参考。

【参考文献】

[1] 国家药典委员会. 国家食品药品监督管理局国家药品标准 [S]. WS-10269(ZD-0269)-2002-2011Z, 2011.

[2] 伍 庆, 周 宁, 冯泽嘉, 等. HPLC 测定仙灵骨葆胶囊中淫羊藿苷和淫羊藿定 C 含量 [J]. 中成药, 2009, 31(8):1211-1213.

[3] 李振国, 李忠保, 王海波. HPLC 法测定仙灵骨葆颗粒中补骨脂素和异补骨脂素的含量 [J]. 中医研究, 2009, 22(1):25-26.

[4] 吴春园, 王 俊, 高锦彪. 高效液相色谱法测定仙灵骨葆胶囊中川续断皂苷 VI 的含量 [J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(17): 238-239.

[5] 高国英, 吴 越, 倪艳娜. HPLC-MS 对仙灵骨葆胶囊含量测定方法的探讨 [J]. 中国药品标准, 2010, 11(4):298-301.

[6] 钱南萍, 万维香, 魏润新. 反相高效液相色谱法同时测定仙灵骨葆滴丸中淫羊藿苷和补骨脂素及异补骨脂素的含量 [J]. 中成药, 2011, 33(2):269-272.

[7] 谢 琴, 王菊美, 黄礼杰, 等. 仙灵骨葆胶囊多指标成分的定量研究 [J]. 中成药, 2001, 23(6):411-414.

[收稿日期] 2016-06-28 [修回日期] 2016-11-01
[本文编辑] 顾文华