

阿司匹林联合氯吡格雷对急性缺血性脑卒中患者细胞炎症因子及凝血功能的影响

王亚娟, 李维亮, 吴晓飞, 余爱荣

【摘要】 目的 探讨阿司匹林联合氯吡格雷对急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者细胞炎症因子、凝血功能及神经功能恢复的影响。方法 选取作者医院 112 例 AIS 患者进行研究,随机分为对照组($n=58$)和观察组($n=54$),在常规治疗的基础上,对照组患者给予阿司匹林治疗,观察组在对照组的基础上联用氯吡格雷治疗,观察两组患者治疗前后细胞炎症因子超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、凝血功能即凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、D-二聚体及美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)变化和不良反应发生情况。结果 治疗 14 天后,两组患者 hs-CRP、FIB、D-二聚体水平均较治疗前明显下降,PT、APTT 明显升高($P<0.05$),且观察组治疗后 hs-CRP、FIB、D-二聚体水平均明显低于对照组,PT、APTT 明显高于对照组($P<0.05$),治疗后两组患者的 IL-6 水平低于治疗前,但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);患者治疗后 1 个月,观察组患者 NIHSS 评分均低于对照组,且两组患者评分差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗 3 个月后,观察组总有效率(96.29%)高于对照组(82.75%),组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);两组安全性均较好,未发生严重的不良事件,两组患者不良反应发生率之间对比差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 阿司匹林联合氯吡格雷治疗 AIS 患者,可显著降低患者炎症反应、改善患者的凝血功能及神经功能缺损程度。

【关键词】 氯吡格雷;阿司匹林;急性缺血性脑卒中;炎症因子;凝血功能;神经功能缺损

【中图分类号】 R 743.3

【文献标识码】 A

doi:10.13730/j.issn.2097-2148.2023.04.010

Effects of Aspirin Combined Clopidogrel on Cellular Inflammatory Factors and Coagulation in Patients with Acute Ischemic Stroke

WANG Yajuan, LI Weiliang, WU Xiaofei, YU Airong. College of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Wuhan Hubei 437000, China

Corresponding author: YU Airong, E-mail: yarfwy@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of aspirin combined clopidogrel on cellular inflammatory factors, coagulation function and neurological recovery in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 112 AIS patients from author's hospital were randomly selected and divided into control group ($n=58$) and observation group ($n=54$). Patients in the control group were treated with aspirin on the basis of conventional treatment and patients in the observation group were treated with clopidogrel on the basis of the control group. The hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), coagulation function as well as prothrombin time (PT), fibrinogen (FIB), activated partial thromboplastin time (APTT) D-dimer and national institute of health stroke scale (NIHSS) changes and adverse effects in the two groups were observed before and after treatment. **Results** After 14 days of treatment, hs-CRP, FIB and D-dimer levels in both groups decreased significantly compared with those before, PT, APTT significantly increased ($P<0.05$), and hs-CRP, FIB and D-dimer levels in the observation group were significantly lower than those in the control group after treatment, and PT and APTT were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), after treatment, the IL-6 levels of patients in both groups were lower than those before treatment, while there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$); the NIHSS scores of patients in the observation group were lower than those of patients in the control group at the 1st month after treatment, and the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$); after 3 months of treatment, the total effective rate of the observation group (96.29%) was higher than that of the control group (82.75%), and the difference between the groups was statistically significant ($P<0.05$); both groups had a better safety profile, no serious adverse events occurred, and there was no statistical difference between the incidence of adverse reactions in the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Aspirin combined clopidogrel in the treatment of AIS patients can significantly reduce the inflammatory response, improve the coagulation function and the degree of neurological deficits in AIS patients.

【作者单位】 437000 湖北咸宁,湖北科技学院药学院(王亚娟);中部战区总医院临床药学科(李维亮、余爱荣),神经内科(吴晓飞)

【通信作者】 余爱荣, E-mail: yarfwy@163.com

【Key words】 Clopidogrel; Aspirin; Acute ischemic stroke; Inflammatory factor; Coagulation; Neurological deficits

目前,在我国急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)的发病率呈逐年上升趋势,其发病率大约占据所有脑卒中的 80%^[1]。若血流不足,无法满足脑部的氧气和营养的供给,血液容易凝固,大脑部位的血流受阻,造成脑组织缺血出现脑部损伤及坏死^[2-3]。对于发病在两周内的 AIS 患者,溶栓治疗具有极其重要的价值^[4]。阿司匹林做为一种抗凝、扩张血管的药物,已经成为心脑血管疾病的常用药物,继阿司匹林后氯吡格雷在国内外脑卒中的防治报告中已经被列为(非心源性)缺血性脑卒中二级防治的药物,发挥着极其重要的作用^[5-7]。目前研究通过对细胞炎性因子超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)以及纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)的水平检测,认为 AIS 的发生发展与凝血功能及炎症应激异常反应密切相关^[8-10]。有研究表明,在大鼠缺血性模型中,给予重组白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)治疗后,发现脑卒中引起的损伤显著降低^[11]。有研究人员提出,在 AIS 开始后的数小时内,血清 IL-6 会显著升高,它将影响 AIS 的严重程度和预后^[2]。但氯吡格雷与阿司匹林联合治疗对 AIS 患者细胞炎性因子、凝血功能及神经功能恢复的影响尚不明确,为给临床治疗提供参考,因此本课题组对此进行了此项研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究得到作者医院医学伦理委员会的批准,批号:[2021]025-01。主要收集 2021-04/2022-04 月在作者医院神经内科住院治疗的 AIS 患者资料,共纳入 112 例 AIS 患者,按照随机对照分组原则,58 名患者被纳入对照组,54 名被纳入观察组,所纳入组别的患者相关临床基线数据及联合治疗药物使用情况相比,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ① 符合《中国脑急性缺血性脑卒中诊治指南》^[5]的相关诊断,且经计算机断层扫描或者磁共振成像等证实者;② 急性起病 6~8 h 内,循环缺血 24 h 以内,且出现局灶性或全面神经功能缺损者;③ 未进行静脉溶栓或取栓治疗者。

1.2.2 排除标准 ① 出血性疾病者;② 合并恶性肿瘤或严重心、肝、肺、肾脏器官功能衰竭者;③ 有认知障碍者;④ 依从性差者;⑤ 对本研究药物过敏者。

表 1 两组患者临床基线数据对比情况

Table 1 Comparison of clinical baseline data of patients between the two groups

项目	对照组(n=58)	观察组(n=54)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	67.98 \pm 1.09	68.24 \pm 1.33	0.66	0.51
性别[n(%)]			0.26	0.61
男	45(77.59)	44(81.48)		
女	13(22.41)	10(18.52)		
住院天数(天, $\bar{x} \pm s$)	27.26 \pm 1.92	24.83 \pm 1.51	0.69	0.48
吸烟史[n(%)]	19(32.76)	23(42.59)	0.77	0.38
饮酒史[n(%)]	16(27.59)	13(24.07)	0.66	0.42
冠心病[n(%)]	3(5.17)	2(3.70)	0.14	0.17
高血压[n(%)]	50(86.21)	49(90.74)	0.56	0.45
糖尿病[n(%)]	29(50.00)	29(53.70)	2.15	0.13
高脂血症[n(%)]	14(24.14)	15(26.78)	0.06	0.88
合并用药[n(%)]				
丁苯酞注射液[n(%)]	40(68.97)	37(68.52)	0.63	0.12
川芎嗪注射液[n(%)]	49(84.48)	49(90.74)	0.07	0.79

1.3 方法

所有入组患者均给予改善循环、稳定血斑块、护胃等常规治疗,同时根据基础疾病给予降血压、降血糖及调血脂治疗。对照组:在常规治疗基础上口服阿司匹林(拜耳医药保健有限公司,国药准字:J20171021,规格:100 mg/片) 100 mg 每日一次,观察组在对照组治疗基础上口服硫酸氢氯吡格雷[赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字:H20056410,规格:75 mg/片] 75 mg 每日一次。两组均为 3 个月一个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 炎症因子 两组分别于治疗前和治疗后 14 天采用日立 7600 型全自动生化分析仪检测 hs-CRP、IL-6 水平。

1.4.2 凝血功能 两组均于治疗前和治疗后 14 天使用全自动凝血分析仪系统,进行凝血功能分析,包括:凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、FIB 及 D-二聚体水平。

1.4.3 疗效指标 采用美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)分别对患者治疗前和治疗后 1 个月的神经功能进行评估(出院后的患者通过电话随访),评分越低,表明其功能越好^[12]。治疗后第 1 个月评估临床疗效,疗效判断标准,基本痊愈:症状基本消失,肌力恢复至正常水平,NIHSS 得分下降程度为 91%~100%,没有残疾;疗效显著指标:NIHSS 分值下降为 50%~90%,残疾等级为 1~3 级;有效指标:NIHSS 分值下降程度为

20%~49%;无效指标:NIHSS 评分降低 20% 或升高。总有效率(%)=(基本痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100% [12]。

1.4.4 安全性考察 统计两组患者在治疗过程中出现的不良反应,主要包括胃肠道相关反应如恶心、呕吐和皮疹及牙龈出血发生情况。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间相对比分析采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间比较采用两独立样本非参数检验,检验方法采用 Mann-Whitney *U*;描述性分析的计数资料采用例数(构成

比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后炎症因子和凝血功能变化

两组患者治疗前 hs-CRP、IL-6、PT、FIB、APTT、D-二聚体水平差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 14 天,两组患者 hs-CRP、FIB、D-二聚体均较治疗前明显下降,PT、APTT 较治疗前升高($P < 0.05$),虽然两组患者治疗后 IL-6 水平较治疗前均有降低,但差异并无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组 hs-CRP、D-二聚体较对照组降低,PT、APTT 升高,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2~3。

表 2 两组患者治疗前后的炎症因子水平比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

Table 2 Comparison between inflammatory factors levels before and after treatment in the two groups of patients [$M(Q_1, Q_3)$]

项目	hs-CRP(pg/ml)		IL-6(pg/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=58$)	8.80(1.89, 19.05)	6.83(1.15, 15.56)*	11.55(8.28, 17.75)	10.40(7.48, 17.71)
观察组($n=54$)	9.02(1.56, 18.88)	5.82(1.02, 11.17)*	12.04(7.12, 17.13)	11.98(7.09, 18.28)
Z/P 值	0.76/0.447	2.20/0.028	0.46/0.214	0.97/0.531

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$

表 3 两组患者治疗前后凝血功能对比情况

Table 3 Comparison of coagulation function before and after treatment in two groups of patients

项目	PT($s, \bar{x} \pm s$)		FIB[$s, M(Q_1, Q_3)$]		APTT($s, \bar{x} \pm s$)		D-二聚体[$ng/ml, M(Q_1, Q_3)$]	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=58$)	10.89±2.17	11.58±0.23*	4.03(3.41, 5.01)	3.23(3.01, 4.26)*	28.74±8.58	32.65±10.01*	0.38(0.12, 1.09)	0.29(0.13, 0.81)*
观察组($n=54$)	10.21±1.14	13.03±1.36*	4.82(2.34, 4.89)	3.02(2.54, 4.08)*	27.63±6.01	35.65±8.83*	0.41(0.17, 1.02)	0.19(0.11, 0.65)*
Z/t 值	1.64	2.01	0.24	2.16	0.15	2.11	0.81	2.02
P 值	0.104	0.047	0.809	0.031	0.883	0.037	0.420	0.038

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后的 NIHSS 评分比较

两组患者 NIHSS 分值随时间变化均较治疗前降低,进一步进行两两比较,结果显示,第 1 个月时,两组患者 NIHSS 分值比较差异有统计学意义($P < 0.05$),说明阿司匹林联合氯吡格雷治疗效果更佳,见表 4。

表 4 两组 NIHSS 评分比较 [分, $M(Q_1, Q_3)$]

Table 4 Comparison of NIHSS scores between the two groups [score, $M(Q_1, Q_3)$]

项目	对照组($n=58$)	观察组($n=54$)	Z 值	P 值
治疗前	5.00(3.00, 8.00)	5.00(3.00, 9.00)	0.13	0.895
治疗后 1 个月	2.00(1.00, 5.00)	1.00(1.00, 3.00)	3.80	0.002

2.3 两组患者总有效率比较

两组患者治疗 3 个月后总有效率(96.29%)明显大于对照组(82.75%),且两组间差异存在统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

表 5 两组患者治疗总有效率比较 [$n(\%)$]

Table 5 Comparison of the total effective rate of treatment between the two groups of patients [$n(\%)$]

项目	<i>n</i>	基本痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	58	8(13.80)	30(51.72)	10(17.24)	10(17.24)	48(82.75)
观察组	54	13(24.07)	32(59.26)	7(12.97)	2(3.70)	52(96.29)
χ^2/P 值						17.894/<0.05

2.4 两组患者不良反应发生率比较

观察组不良反应发生率(7.41%)低于对照组(12.07%),但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 6。

表 6 两组患者不良反应发生率比较

Table 6 Comparison of the incidence of adverse reactions in the two groups of patients

项目	例数	恶心呕吐	皮疹	牙龈出血	腹泻	合计[$n(\%)$]
对照组	58	0	2	3	2	7(12.07)
观察组	54	1	0	2	1	4(7.41)
χ^2/P 值						0.261/0.61

3 讨论

AIS 为临床常见、多发性脑血管疾病,早期随着细胞死亡和脑组织受损,患者体内的小胶质细胞和浸润白细胞会被激活,释放更多的具有促炎作用的细胞因子,如 hs-CRP 及白细胞介素等炎性因子将出现异常现象^[13-14]。其次,疾病所导致的小血小板发生活化,也会使患者凝血功能异常,血液出现凝集状态,进而会导致血管阻塞,使脑卒中中出现梗死现象,患者表现出生活自理能力下降、神经功能缺损等一系列症状,具有较高的致残率和致死率^[15]。在 AIS 的治疗过程中,主要措施为抗炎、抗凝、抗氧化等,降低炎症反应,改善血液流变学,有效减轻神经功能受损^[14-15],目前除因出血风险而存在禁忌外几乎所有 AIS 的患者都应给予抗血小板药物预防二次卒中^[6]。阿司匹林和氯吡格雷是治疗脑卒中患者最常使用的抗血小板药物,氯吡格雷经口服给药后,经多种酶代谢为硫醇活性衍生物,并与血小板表面的二磷酸腺苷受体相结合,减少 ADP 所刺激的血小板凝聚,阻断 ADP 诱导的糖蛋白(glyco protein, GP)与 GP II b/III a 受体的结合,表现出抗栓效应。同时,氯吡格雷还可保持斑块的稳定、避免巨噬细胞堆积,降低机体炎性反应,减少血栓形成,且与红细胞膜上的受体结合,通过阻碍红细胞的溶解,抗凝效果显著^[16]。有文献表明,氯吡格雷联合阿司匹林在治疗缺血性脑卒中疗效优于单独使用阿司匹林,且不会增加脑卒中患者发生出血的风险^[17]。

研究报道缺血性脑卒中导致脑损伤,释放细胞炎性因子,这些细胞因子是免疫炎症反应中的重要介质,加剧了缺血性脑卒中的进展,并影响该病的严重程度和预后,且凝血功能指标与血栓形成、缺血事件有关^[2,18]。石智锋等^[8-12]报道,发现了阿司匹林联合氯吡格雷能够显著降低缺血性脑损伤患者细胞炎性水平、改善凝血功能及 NIHSS 评分。本结果显示,两组患者治疗后 1 个月,观察组 NIHSS 评分均低于对照组,且观察组治疗后 hs-CRP、FIB 水平低于对照组,PT、APTT 水平均高于对照组,但是两组患者 IL-6 水平水平差异无统计学意义;观察组总有效率高于对照组。表明氯吡格雷与拜阿司匹林联合应用的效果较好,可改善患者的神经功能缺损程度,降低其炎性因子水平及改善凝血功能。但是,由于本研究入组患者数量较少、未对患者的个体差异进行有效分析及有效随访等因素限制,本研究结果还需随机、对照临床试验进一步证实。

参 考 文 献

[1] Yeatts SD, Broderick JP, Chatterjee A, et al. Alteplase for the

treatment of acute ischemic stroke in patients with low National Institutes of Health Stroke Scale and not clearly disabling deficits (potential of rtPA for Ischemic Strokes with Mild Symptoms PRISMS): Rationale and design[J]. Int J Stroke, 2018, 13(6): 654-661

[2] Maida CD, Norrito RL, Daidone M, et al. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6454

[3] 杨世杰, 柴尔青. 阿司匹林和氯吡格雷在缺血性脑卒中急性期的应用研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(9): 1600-1605

[4] 李 雷, 丁鸭锁. 氯吡格雷抵抗在缺血性脑血管病中的研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2020, 28(6): 695-699

[5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153

[6] 《中国脑卒中防治报告》编写组. 《中国脑卒中防治报告 2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19(2): 136-144

[7] Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association[J]. Stroke, 2011, 42(1): 227-276

[8] 石智锋, 郑夏雄. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性缺血性脑卒中对血清 FIB 与 HCY 水平的影响[J]. 中外医疗, 2022, 41(14): 99-102

[9] 杨丹晓, 彭海聪, 吴绍惠. 阿加曲班联合硫酸氢氯吡格雷对急性后循环缺血性脑卒中患者凝血功能、NIHSS 评分和 BI 指数的影响[J]. 药物评价研究, 2022, 45(3): 544-549

[10] Folsom AR, Gottesman RF, Appiah D, et al. Plasma d-dimer and incident ischemic stroke and coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities study[J]. Stroke, 2016, 47(1): 18-23

[11] Aliena-Valero A, Rius-Pérez S, Baixauli-Martín J, et al. Uric acid neuroprotection associated to IL-6/STAT3 signaling pathway activation in rat ischemic stroke[J]. Mol Neurobiol, 2020, 58(1): 408-423

[12] 路雅宁, 乔丽云. NIHSS 评分在急性脑梗死临床评估中的价值[J]. 生物医学工程与临床, 2015(3): 331-333

[13] Maida CD, Norrito RL, Daidone M, et al. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6454

[14] Zhang H, Li CL, Wan F, et al. Efficacy of cattle encephalon glycoside and ignotin in patients with acute cerebral infarction: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study[J]. Neural Regen Res, 2020, 15(7): 1266-1273

[15] 钟旋旋, 于挺敏. 214 例急性缺血性卒中患者抗血小板药物反应性的观察及影响因素的探究[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(1): 17-20

[16] 何晓璐. 氯吡格雷联合拜阿司匹林对老年急性脑梗死患者细胞炎性因子及血液流变学的影响[J]. 当代临床医刊, 2022, 35(3): 15-16

[17] Ziegler S, Schillinger M, Funk M, et al. Association of a functional polymorphism in the clopidogrel target receptor gene, P2Y12, and the risk for ischemic cerebrovascular events in patients with peripheral artery disease[J]. Stroke, 2005, 36(7): 1394-1399

[18] 陈羽佳, 黄家福, 闫保娟, 等. 血栓弹力图联合凝血功能检测对缺血性脑卒中患者双联抗血小板治疗后复发的评估价值研究[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(5): 591-596