

曲克芦丁联合双重抗血小板治疗方案治疗脑梗死的疗效观察

周志梅, 徐甲芳, 买 雷

洛阳市第三人民医院 神经内科, 河南 洛阳 471002

摘要: 目的 研究曲克芦丁联合双重抗血小板治疗对脑梗死患者临床疗效、凝血功能和神经功能的影响。方法 选择2016年1月—2018年12月河南省洛阳市第三人民医院神经内科的84例脑梗死患者,用抽签法随机分为对照组和观察组,每组各42例。对照组采用双重抗血小板治疗,口服硫酸氢氯吡格雷片75 mg/d和阿司匹林肠溶片100 mg/d。观察组在对照组治疗的基础上联合曲克芦丁片,1片/d。两组均治疗14 d。观察两组患者的临床疗效,同时比较两组患者凝血功能和神经功能指标。**结果** 治疗后,观察组治疗的总有效率为90.48%,明显高于对照组的76.19% ($P < 0.05$)。两组治疗后的纤维蛋白原、血小板计数和二聚体均明显降低 ($P < 0.05$),且观察组凝血功能指标水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后的NIHSS评分和改良Rankin评分均明显降低 ($P < 0.05$);且观察组NIHSS评分和改良Rankin评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后的神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平明显降低,神经营养因子(NTF)和神经生长因子(NGF)水平均明显升高 ($P < 0.05$);且观察组神经细胞因子水平明显优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 曲克芦丁联合双重抗血小板治疗方案能改善脑梗死患者的凝血功能和神经功能,促进功能恢复,且安全性较好,具有临床推广应用价值。

关键词: 曲克芦丁; 双重抗血小板治疗; 脑梗死; 凝血功能; 神经功能

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 07-1309-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.07.017

Clinical observation of troxerutin combined with dual antiplatelet regimens in treatment of cerebral infarction

ZHOU Zhimei, XU Jiafang, MAI Lei

Department of Neurology, Luoyang Third People's Hospital, Luoyang 471002, China

Abstract: Objective To study the effect of troxerutin combined with dual antiplatelet regimens on clinical efficacy, blood coagulation and neurological function in patients with cerebral infarction. **Methods** 84 cases of patients with cerebral infarction who were treated in Luoyang Third People's Hospital from January 2016 to December 2018 were divided into control and observation groups randomly, and each group had 42 cases. Patients in the control group were given dual antiplatelet regimens, *po* administered with Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets 75 mg/d, and Aspirin Enteric-coated Tablets 100 mg/d. Patients in the observation group were *po* administered with Troxerutin Tablets on the basis of control group, 1 tablet daily. Patients in two groups were treated for 14 d. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the indicators of coagulation function and nerve function were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 90.48%, which was significantly higher than 76.19% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, fibrinogen, platelet count and dimer in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and coagulation function indexes in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS score and modified Rankin score were significantly reduced after treatment in two groups ($P < 0.05$). And NIHSS score and modified Rankin score in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, NSE level in two groups were decreased, but the levels of NTF and NGF were significantly increased ($P < 0.05$), and nerve cytokine levels in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Troxerutin combined with dual anti-platelet therapy can improve the coagulation and nerve functions of patients with cerebral infarction, promote functional recovery, and is safe, with clinical application value.

Key words: troxerutin; dual antiplatelet therapy; cerebral infarction; coagulation function; neurological function

收稿日期: 2020-03-16

基金项目: 河南省科技发展项目(0624410102)

第一作者: 周志梅(1973—),女,河南巩义人,本科,副主任医师,研究方向为脑血管病、帕金森病、老年痴呆、脑炎等神经系统疾病。

E-mail: zhouyisheng09863@163.com

脑梗死的起病较为急骤,患者的特征主要为局灶性神经功能缺损,且伴有不同程度的言语功能、运动功能、认知功能、感觉功能以及脑神经功能等方面的障碍^[1-2]。因神经系统具有不可再生性,脑梗死患者有极高的致残率以及病死率,患者的运动功能、神经功能及日常活动能力均会受到很大的影响。目前临床上对于脑梗死患者仍无特效的治疗手段,早期溶栓治疗是改善患者生存质量,降低致残率的有效方法。神经保护药物和改善脑血循环的多种治疗方法(包括抗血小板、溶栓及抗凝等)是近年来的研究热点^[3]。双重抗血小板治疗是脑卒中治疗指南中推荐的常规方案,但是仅用双重抗血小板治疗在改善患者神经功能分泌的效果欠佳^[4]。曲克芦丁能够可逆的结合在患者血小板细胞膜的腺苷载体蛋白上,引起血小板内部的cAMP升高,起到防止血小板聚集、预防血栓的形成,兼具神经保护和改善脑血循环的效果^[5]。本研究将曲克芦丁以及双重抗血小板方案联用,分析其对脑梗死患者凝血功能和神经功能等的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年1月—2018年12月河南省洛阳市第三人民医院神经内科的84例脑梗死患者。其中男45例,女39例;年龄46~85岁,平均(56.73±7.92)岁;发病部位:基底节区40例,脑叶31例,脑桥3例,小脑10例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:均符合相关的诊断标准^[6],初次发病,均知情同意。

排除标准:经颅脑CT检查发现有脑出血患者,对本研究中的药物过敏患者,近1周内使用过氯吡格雷、抵克立得、阿司匹林、华法令以及低分子肝素等影响血小板聚集功能的药物。

1.3 分组和治疗方法

用抽签法随机分为对照组和观察组,每组各42例。对照组男23例,女19例;年龄46~85岁,平均(56.49±8.37)岁;发病部位:基底节区20例,脑叶16例,脑桥1例,小脑5例。观察组男22例,女20例;年龄47~85岁,平均(56.32±9.38)岁;发病部位:基底节区20例,脑叶15例,脑桥2例,小脑5例。两组的基线资料对比无统计学差异,具有可比性。

两组均采用促进血液循环、降脂、营养支持及稳定斑块治疗。对照组采用双重抗血小板治疗,口服硫酸氢氯吡格雷片(赛诺菲制药有限公司,国药

准字J20180029,规格75 mg/片,批号2A731、8A742、4A872)75 mg/d和阿司匹林肠溶片(Bayer S. P. A, 国药准字J20171021,规格100 mg/片,批号BJ43305、BJ19388、BJ142002)100 mg/d。观察组在对照组治疗的基础上联合曲克芦丁片(天方药业有限公司,规格60 mg/片,批号150602、171127),1片/d。两组均治疗14 d。无病例脱落现象。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评估标准^[7] 基本痊愈:神经功能缺损程度评分(NIHSS)降低91%~100%;显效:NIHSS降低46%~90%;有效:NIHSS降低18%~45%;无效:NIHSS降低<17%;恶化:NIHSS升高>18%。

总有效率=(基本痊愈+显效+有效)/组内例数

1.4.2 凝血功能指标 治疗前后,采取患者3 mL外周静脉血,采取雷杜RT-2202全自动血凝仪检测两组的纤维蛋白原、血小板计数和二聚体水平。

1.4.3 神经功能 NIHSS量表^[8]评估患者的神经功能,该量表最低分为0分,最高分为42分,得分越低,表明神经功能障碍程度越轻微。采用改良Rankin量表^[9]评估患者的功能恢复情况,0分:完全无症状;1分:尽管有症状,但无明显功能障碍,能完成所有日常工作和生活;2分:轻度残疾,不能完成病前所有活动,但不需帮助能照料自己的日常事务;3分:中度残疾,需部分帮助,但能独立行走;4分:中重度残疾,不能独立行走,日常生活需要他人帮助;5分:重度残疾,卧床,二便失禁,日常生活完全依赖他人。

1.4.4 血清学指标 采集3 mL外周静脉血,使用ELISA检测患者神经元特异性烯醇化酶(NSE)、神经营养因子(NTF)和神经生长因子(NGF)水平,试剂盒购买于武汉生物科技有限公司。

1.5 统计学分析

采用SPSS 21.0软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验,组间率的比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

治疗后,观察组治疗的总有效率为90.48%,明显高于对照组的76.19%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组凝血功能指标对比

两组治疗后纤维蛋白原、血小板计数和二聚体明显降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),且观察组凝血功能指标均明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison on clinical effect between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	恶化/例	总有效率/%
对照	42	8	15	9	10	0	76.19
观察	42	11	17	10	4	0	90.48*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组凝血功能指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on blood coagulation function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	纤维蛋白原/($g \cdot L^{-1}$)	血小板计数/ $\times 10^9/L$	二聚体/($mg \cdot L^{-1}$)
对照	42	治疗前	3.73±0.42	74.39±6.32	2.53±0.19
		治疗后	3.40±0.41*	68.25±5.49*	2.21±0.16*
观察	42	治疗前	3.75±0.48	74.32±6.54	2.54±0.17
		治疗后	3.15±0.37**	62.41±5.48**	1.93±0.14**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组NIHSS评分和改良Rankin评分对比

两组治疗后的NIHSS评分和改良Rankin评分均明显降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且观察组NIHSS评分和改良Rankin评分明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组神经细胞因子水平对比

两组治疗后的NSE水平明显降低,NTF和NGF

水平均明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且观察组神经细胞因子水平明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间,观察组出现面色潮红1例,恶心2例;对照组出现呕吐2例,恶心1例,两组不良反应相比无明显的差异。

3 讨论

脑梗死是危害中老年人身体健康的多发病及常见病,有60%~70%的脑梗死患者经抢救治疗后可恢复神志,但常常会伴有不同程度的后遗症。脑梗死的发病机制复杂,现阶段研究主要集中于血液系统的病变:血液流变学的改变、凝血机制的异常等。患者发病后,机体产生大量的氧自由基和酸性物质,造成血管内皮细胞受损,改变血小板黏附和细胞膜通透性,出现脑水肿等,对患者的生命造成一定的威胁^[10-11]。目前临床上治疗脑梗死主要采取

表3 两组NIHSS评分和改良Rankin评分对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on NIHSS score and improved Rankin score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NIHSS评分	改良Rankin评分
对照	42	治疗前	12.27±4.51	3.96±1.35
		治疗后	6.46±2.37*	2.35±0.87*
观察	42	治疗前	12.34±4.65	3.95±1.42
		治疗后	3.83±1.92**	1.14±0.73**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组神经细胞因子水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on nerve cytokine levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NSE/($\mu g \cdot L^{-1}$)	NTF/($ng \cdot mL^{-1}$)	NGF/($pg \cdot mL^{-1}$)
对照	42	治疗前	20.45±3.48	2.20±0.41	49.36±7.28
		治疗后	17.32±2.59*	3.57±0.52*	64.23±9.57*
观察	42	治疗前	21.69±3.27	2.21±0.43	50.17±8.32
		治疗后	13.24±2.38**	4.73±0.54**	83.26±9.78**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

改善脑缺血、缺氧状态,降低颅内压和预防脑疝。

曲克芦丁对自由基具有极高的清除能力,仅次于维生素E。研究表明,曲克芦丁可以抑制过氧化脂质的生成,增加血小板以及红细胞表面的电荷密度,进而改善血液黏度及脑血流量。最新的研究表明,曲克芦丁可以通过对自由基进行清除,保护多种细胞免受氧化应激损伤而导致细胞死亡^[12-13]。本研究结果显示,观察组的总有效率明显高于对照组,表明联合疗法比单纯双重抗血小板治疗的作用效果更佳。

研究表明,可通过检测纤维蛋白原、血小板计数以及二聚体来判断机体的凝血功能。血小板与纤维蛋白原共同参与了机体中血栓的形成。二聚体能特异性地反映交联蛋白与纤溶酶的作用^[14]。两组治疗后的纤维蛋白原、血小板计数以及二聚体均明显降低,且观察组明显更低,表明曲克芦丁联合双重抗血小板治疗能改善脑梗死患者的凝血功能。NGF和NTF主要通过与其相应的受体发生结合来促进神经元轴突以及突触生长,加快脑组织侧支循环的建立速度,进而改善神经功能^[15]。当机体出现缺血缺氧坏死时,NGF和NTF的分泌量会明显降低,造成神经功能受损。NSE是反映神经元受损程度的一种特异性指标。两组治疗后的NSE水平明显降低,NTF和NGF水平均明显升高,且观察组更为明显,表明曲克芦丁联合双重抗血小板治疗能改善脑梗死患者的神经功能。

综上所述,曲克芦丁联合双重抗血小板治疗方案治疗能改善脑梗死患者的凝血功能和神经功能,促进功能恢复,且安全性较好,具有临床推广应用价值。

参考文献

[1] 温昌明,张保朝,李高中.急性脑梗死患者脑动脉狭窄

的临床特征及危险因素[J].中国老年学杂志,2016,36(9):2126-2128.

- [2] 李运志,李运明.1265例脑梗死住院患者临床流行病学特征分析[J].中华灾害救援医学,2018,6(10):556-559.
- [3] 魏养慧,赵艳莉,孙召莲.脑梗死治疗方法评介[J].中国乡村医药,2007,14(8):60-61.
- [4] 王勇.丁苯酞软胶囊联合双重抗血小板对进展性脑梗死患者神经功能的影响[J].临床医学研究与实践,2018,3(3):23-24.
- [5] 李菊琴,代青湘,韩吉祥,等.丹红注射液联合曲克芦丁治疗急性脑梗死的疗效及对hs-CRP、TNF- α 和IL-6影响[J].中华中医药学刊,2019,37(8):2013-2016.
- [6] 王新德.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经精神科杂志,1988,21(1):60.
- [7] 全国第四届脑血管病会议.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准及临床疗效评定标准[J].中华神经科杂志,1996,29(6):381-383.
- [8] 美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)简介[J].临床荟萃,2009,24(8):685.
- [9] 孙冲,徐迪荣,李碧磊.改良Rankin量表在急性大面积脑梗死长期生存的预后价值[J].医学研究杂志,2012,41(12):179-182.
- [10] 庄礼源.脑梗死临床治疗研究进展[J].临床合理用药杂志,2017,10(3C):173-175.
- [11] 刘花利,高焯.脑梗死相关危险因素调查分析[J].陕西医学杂志,2017,46(1):130-131.
- [12] 唐榕,桑纳,向帆,等.曲克芦丁脑蛋白水解物治疗急性脑梗死的系统评价[J].世界临床药物,2017,38(1):28-35.
- [13] 邓志雄.长春西汀联合曲克芦丁脑蛋白水解物治疗急性脑梗死[J].广东医学,2016,37(1):230-232.
- [14] 耿洁.联合检测Hcy、FIB、D-D对急性脑梗死患者临床诊断价值的探讨[J].检验医学,2011,26(1):8,11.
- [15] 李磊.NTF和NGF水平检测在脑梗塞诊断中应用价值研究[J].实验与检验医学,2019,37(3):508-510.