

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.20.013

# 氢氯吡格雷联合尼膜同治疗短暂性脑缺血发作的临床效果分析

李承科,何琴,譙飞,付安辉,唐辉

(川北医学院第二临床学院/四川省南充市中心医院神经外科 637000)

**[摘要]** **目的** 探讨氢氯吡格雷联合尼膜同治疗短暂性脑缺血发作(TIA)的有效性和安全性。**方法** 2012年1月1日至2016年8月1日该科及神经内科门诊和住院TIA患者159例,分为3组。A组43例,口服氢氯吡格雷联合阿司匹林治疗;B组51例,口服氢氯吡格雷联合尼莫地平片治疗;C组65例,口服氢氯吡格雷联合尼膜同治疗。观察3组患者疗效,比较3组治疗前后凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、血小板数目(PLT)的差异,以及出血性事件的发生率。**结果** A、C组治疗的总有效率明显优于B组( $P<0.05$ ),A组和C组治疗效果差异无统计学意义( $P>0.05$ )。B组和C组对凝血的影响优于A组( $P<0.05$ )。3组患者均未出现严重出血事件(脑出血等),差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 氢氯吡格雷联合尼膜同片能明显降低TIA的频率,对患者凝血指标影响较小,安全有效。

**[关键词]** 氢氯吡格雷;尼膜同;脑缺血发作;短暂性**[中图分类号]** R453.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)20-2777-03

## Analysis on clinical effect of clopidogrel hydrogen sulfate plus nimodipine in treating transient cerebral ischemic attack

Li Chengke, He Qin, Qiao Fei, Fu Anhui, Tang Hui

(Department of Neurosurgery, Second Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College/Nanchong Municipal Central Hospital, Nanchong, Sichuan 637000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the efficacy and safety of clopidogrel hydrogen sulfate plus nimodipine in treating transient cerebral ischemic attack. **Methods** A total of 159 outpatients and inpatients with transient cerebral ischemic attack in the neurosurgery department and the neurology outpatient department of our hospital from January 1, 2012 to September 1, 2016 were divided into 3 groups. The group A (43 cases) orally took clopidogrel hydrogen sulfate plus aspirin; the group B (51 cases) treated with oral clopidogrel hydrogen sulfate plus nimodipine; the group C (65 cases) was treated with clopidogrel hydrogen sulfate plus nimotop. The curative effects were observed in 3 groups. The differences of PT, APTT, FIB and PLT in 3 groups were compared between before and after treatment. **Results** The total effective rate of the group A and C was significantly better than that of the group B ( $P<0.05$ ), the curative effect had no statistical difference between the group A and C ( $P>0.05$ ); the effect of the group B and group C on coagulation was superior to that of the group A ( $P<0.05$ ). The three group had no severe bleeding events (cerebral bleeding, etc.), the difference was statistically significant. **Conclusion** Clopidogrel hydrogen sulfate combined with nimotop can significantly reduce the frequency of transient cerebral ischemic attack, has little influence on the coagulation indicators, and is safe and effective.

**[Key words]** clopidogrel hydrogen sulfate; nimodipine; ischemic attack, transient

短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)是由于脑、脊髓或视网膜局灶性缺血引起的突发的、短暂性、未伴发急性梗死的可逆性神经功能障碍<sup>[1-3]</sup>。然而,临床研究表明,约有33.33%的TIA患者病情可进展为脑梗死,其中66.67%的患者发生脑梗死的时间约为7d内<sup>[4-5]</sup>,造成患者出现后遗症,不仅直接降低患者的日常生活质量,而且还需承担昂贵的医疗费用,给患者及其家属造成了极大的精神和心理压力。目前已有的研究主要集中于氢氯吡格雷联合阿司匹林治疗TIA的有效性和安全性。在TIA的危险因素中,吸烟被认为是TIA发作的重要危险因素<sup>[6-8]</sup>。此外,研究表明,雌激素能通过抑制钙超载对大鼠脑缺血产生保护作用,这与尼莫地平的作用机制相似<sup>[9]</sup>。本研究探讨了氢氯吡格雷联合尼膜同对TIA患者治疗的有效性和安全性,并把吸烟作为对治疗的重要影响因素。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析2012年1月1日至2016年8月1日在本科及神经内科住院和门诊的TIA患者159例,其中男85例,女74例。所有病例均符合全国第4届脑血管病学会

议制订的诊断标准:(1)短暂性的、可逆的、局部的脑血液循环障碍,可反复发作,少者1~2次,多者数十次;(2)可表现为颈内动脉系统和(或)椎-基底动脉系统的症状和体征;(3)每次发作持续时间通常在数分钟至1h,症状和体征在24h以内完全消失。排除标准:(1)脑梗死、脑出血、蛛网膜下腔出血等;(2)患者合并其他严重内科疾病,如COPD合并呼吸衰竭、出血倾向、严重肝功能及肾功能不全者。所有患者分为3组。A组43例,男26例,女17例,其中吸烟19例;B组51例,男31例,女20例,其中吸烟25例;C组65例,男34例,女31例,其中吸烟33例。3组在年龄分布、性别构成、危险因素、病灶部位及神经功能缺损评分等方面差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 方法** A组口服阿司匹林肠溶片,首剂300mg,之后100mg 1次/天,氢氯吡格雷75mg 1次/天;B组口服氢氯吡格雷75mg 1次/天、尼莫地平片(国产)60mg 3次/天;C组口服氢氯吡格雷75mg 1次/天,拜耳医药保健公司生产的尼膜同片60mg 3次/天。阿司匹林为拜耳医药保健有限公司生产,氢氯吡格雷为赛诺菲产品,尼莫地平片为国内药企生产,尼膜同

为拜耳医药保健有限公司生产。

### 1.3 评价标准

**1.3.1 临床疗效评价** 治疗 7 d 后对患者进行疗效评定。显效:治疗后发作(短暂神经功能障碍)在 3 d 内被控制,且持续 1 月以上无再发作;有效:发作在 3~7 d 内被控制,发作频率、持续时间较前减少 50%~80%,且 1 月后无加重;无效:治疗 7 d 内未控制病情;恶化:进展为脑梗死。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times$ 100%。随访 3 个月后,观察进展为脑卒中的情况,复发患者弥散加权成像(DWI)检查阳性视为进展为卒中。进展为脑梗死判断标准:(1)原有神经缺损症状及体征好转或消失后,再次出现新的神经缺失症状和体征;(2)颅脑 MRI 检查证实有新发病灶<sup>[10]</sup>。

**1.3.2 凝血指标、血小板及血流动力学指标** 比较治疗前后凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、血小板数目(PLT)的差异。

**1.3.3 安全性评价** 治疗 1 个月后,比较两组患者出血性事件的发生率,进行安全性评价。

**1.4 统计学处理** 统计分析应用 SAS9.2 统计软件,计数资料以率表示,比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间均数比较采用  $t$  检验,多组间均数比较采用方差分析,两两比较采用 SNK 法, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组临床疗效评价** A 组与 C 组总有效率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但均优于 B 组( $P<0.05$ ),见表 1。在吸烟者中,A 组显效 5 例,有效 10 例;B 组显效 4 例,有效 9 例;C 组显效 11 例,有效 15 例,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 1 各组治疗效果比较

组别	显效	有效	总有效	无效	恶化
A 组	18	20	38	4	1
B 组	14	21	35	14	2
C 组	28	33	61	3	1

**2.2 两组凝血指标、血小板变化比较** A 组治疗前后各个凝血指标进行比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );B 组治疗前后 PT 比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),APTT、FIB、PLT 差异无统计学意义( $P>0.05$ );C 组治疗前后 PT、APTT、PLT 比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),FIB 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。A 组各项指标与 B、C 组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组凝血指标、血小板变化比较

组别	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	PLT( $\times 10^9/L$ )
A 组				
治疗前	12.10 $\pm$ 3.34	27.30 $\pm$ 5.92	3.79 $\pm$ 0.93	201 $\pm$ 36
治疗后	18.50 $\pm$ 4.67	56.40 $\pm$ 6.76	2.38 $\pm$ 0.77	172 $\pm$ 69
$t$	7.31	21.24	7.66	2.44
$P$	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05
B 组				
治疗前	12.90 $\pm$ 3.61	26.90 $\pm$ 6.41	3.91 $\pm$ 0.86	219 $\pm$ 41
治疗后	15.10 $\pm$ 3.92	29.40 $\pm$ 7.02	3.64 $\pm$ 0.73	204 $\pm$ 37
$t$	2.95	1.88	1.71	1.94
$P$	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05

续表 2 两组凝血指标、血小板变化比较

组别	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	PLT( $\times 10^9/L$ )
C 组				
治疗前	12.40 $\pm$ 3.46	26.30 $\pm$ 6.15	3.85 $\pm$ 0.97	212 $\pm$ 39
治疗后	14.60 $\pm$ 3.81	28.60 $\pm$ 6.94	3.57 $\pm$ 0.82	196 $\pm$ 45
$t$	3.45	2.00	1.78	2.17
$P$	<0.01	<0.05	>0.05	<0.05

**2.3 各组不良反应率比较** 治疗期间 3 组患者均未出现严重出血事件(脑出血等);A、C 组进展为脑梗死 1 例,B 组进展为脑梗死 3 例,发生率分别为 2.3%、3.9%、1.5%,3 组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

TIA 发病无先兆,常表现为突发的、短暂性、可逆性神经功能障碍,发作持续数分钟,可反复发作,但一般在 24 h 内完全恢复,无后遗症。由于 TIA 堵塞周期很短暂,没有永久性的损伤,难以发现明显地影像学改变<sup>[8]</sup>,其诊断主要是依靠详细病史、体征。但其频繁发作即在短时间内反复多次发作的应作为神经科的急症,也是脑梗死的重要危险警报,由于患者及家属不知情,导致不少患者发展为脑梗死<sup>[11]</sup>。

抗血小板药物如阿司匹林、硫酸氢氯吡格雷在短暂脑缺血的治疗中具有非常重要的作用<sup>[12]</sup>,是 TIA 患者最重要的治疗环节,建议对该类患者进行长期的抗血小板治疗<sup>[10]</sup>。阿司匹林可与 COX-1 氨基酸序列第 530 位丝氨酸残基结合使之乙酰化,不可逆地抑制血小板上的 COX-1,减少对血小板有强大促聚集作用的血栓素 A<sub>2</sub> 产生,从而阻止血栓形成。氢氯吡格雷能选择性地、不可逆地阻断血小板膜表面的 ADP 受体,使与此受体偶联的血小板糖蛋白 II b/III a 受体的纤维蛋白原结合位点不能暴露,从而间接地抑制纤维蛋白原与 II b/III a 受体的结合,达到抑制血小板聚集。因此,国内外均有学者对 TIA 的治疗倾向于阿司匹林联合氢氯吡格雷的双抗治疗<sup>[13-14]</sup>。

近年来,随着对 TIA 研究的进一步深入,有学者指出阿司匹林联合氢氯吡格雷的双联抗血小板治疗可降低 TIA 的发作,但同时可显著增加颈动脉内膜切除术的出血时间<sup>[11]</sup>。但是,双抗短期治疗显著降低缺血性卒中复发 41%、主要血管事件风险 30%,然而,长期的双联抗血小板却可能导致大出血和颅内出血的风险增加<sup>[15]</sup>。在本研究中,阿司匹林联合氢氯吡格雷治疗在改善患者 TIA 症状的同时,也明显延长了患者的凝血时间。因此,对于二级卒中预防,不建议长期双联抗血小板治疗<sup>[16]</sup>。有学者指出,兼顾非心源性卒中预防的安全性和有效性的同时更多的是抗血小板,抗凝主要用于心源性脑卒中的预防。

尼莫同的成分为尼莫地平,是一种 Ca<sup>2+</sup> 通道阻滞剂,可选择性地作用于脑血管平滑肌,扩张脑血管,增加脑部血流量。动物实验研究表明,尼莫同能够改善大鼠短暂脑缺血缺血区组织的血供,重建缺血区域的脑血流灌注<sup>[17-19]</sup>。目前,尼莫同注射液主要用于治疗蛛网膜下腔出血后引起的脑血管痉挛,有关尼莫同应用于 TIA 的治疗报道甚少。结合 TIA 患者需长期抗血小板治疗,在本研究中尼莫同联合氢氯吡格雷应用于 TIA 的治疗发现,该药物组合不仅与氢氯吡格雷联合阿司匹林对 TIA 的治疗效果相当,而且对患者凝血指标影响优于氢氯吡格雷联合阿司匹林。尼莫同可选择性地作用于脑血管平滑肌,扩

张脑血管,增加脑部血流量,氢氯吡格雷能够抑制血小板的凝集,推测其可能是有效缓解 TIA 症状的原因之一。尼膜同与尼莫地平的主要成分相同,但在联合氢氯吡格雷治疗 TIA 时却存在明显差异。

吸烟被认为是 TIA 的重要危险因素之一,香烟中所含的重要化学物质尼古丁可改变氧化剂和抗氧化之间的平衡,导致短暂性局灶性脑缺血后的脑损伤的增加,并可显著增加恶化的神经功能缺损,增加脑梗死的范围<sup>[20]</sup>。在本研究中,尼膜同联合氢氯吡格雷对吸烟的 TIA 患者疗效确切,与氢氯吡格雷联合阿司匹林相比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。但由于尼膜同联合氢氯吡格雷比氢氯吡格雷联合阿司匹林对患者凝血功能的影响更小,因此,尼膜同联合氢氯吡格雷对吸烟的 TIA 患者治疗更安全。

研究表明,国产尼莫地平与进口尼膜同相比较,其药理学与生物利用度等效,但它们在溶出度上存在明显差异<sup>[21-23]</sup>。在本研究中,尼膜同联合氢氯吡格雷对 TIA 的治疗明显优于尼莫地平联合氢氯吡格雷,推测这可能是其原因之一。但患者口服尼莫地平后在消化道与氢氯吡格雷是否发生反应尚不明确,其缓解 TIA 症状的作用机制有待进一步研究。

综上所述,本研究证实尼膜同联合氢氯吡格雷治疗 TIA 疗效显著,安全性高。同时存在一些不足之处,临床病例数量偏少,尤其是针对绝经的女性患者,雌激素在尼膜同联合氢氯吡格雷治疗 TIA 的过程是否发挥作用,在 TIA 发作的短时间内应用高场强的 DWI 寻找脑缺血的证据及尼膜同联合氢氯吡格雷治疗 TIA 具体的作用机制等,还需要进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] 李春明. 短暂性脑缺血发作的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2010, 18(11): 1740-1741.
- [2] Bejot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives[J]. Rev Neurol (Paris), 2016, 172(1): 59-68.
- [3] O'Brien E, Priglinger ML, Bertmar C, et al. Rapid access point of care clinic for transient ischemic attacks and minor strokes[J]. J Clin Neurosci, 2016, 23: 106.
- [4] 高聪, 李威, 林美容, 等. ABCD-2 评分对短暂性脑缺血后的中期脑梗死事件和死亡的预测能力[J]. 中华神经医学杂志, 2011, 10(9): 896-899.
- [5] 叶子明, 刘莹, 秦超, 等. 前循环短暂性脑缺血发作患者血浆纤维蛋白原水平与 ABCD2 评分的关系[J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26(4): 293-295.
- [6] Ström JO, Tavošian A, Appelros P. Cardiovascular risk factors and TIA characteristics in 19, 872 Swedish TIA patients[J]. Acta Neurol Scand, 2016, 134(6): 427-433.
- [7] Deniz Ç, Çelik Y, Özdemir Gültekin T, et al. Evaluation and follow-up of cognitive functions in patients with minor stroke and transient ischemic attack[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2016, 16(12): 2039-2048.
- [8] Khare S. Risk factors of transient ischemic attack: An overview[J]. J Midlife Health, 2016, 7(1): 2-7.
- [9] Koh PO. Estradiol ameliorates the reduction in parvalbumin expression induced by ischemic brain injury[J]. Neurosci Lett, 2014, 574: 36-40.
- [10] 何镡. 氯吡格雷联合阿司匹林在短暂性脑缺血发作中的疗效及安全性[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(14): 18-20.
- [11] 肖育. 阿司匹林、氯吡格雷联合阿托伐他汀治疗短暂性脑缺血发作的研究[J]. 中外医疗, 2012, 31(34): 86-87.
- [12] Meves SH, Overbeck U, Kaiser A, et al. Switching from clopidogrel hydrogen sulfate to clopidogrel besylate. Impaired antiplatelet effect in patients with ischemic stroke[J]. Nervenarzt, 2010, 81(8): 992-997.
- [13] 姚晓喜, 黄凤珍, 易继平, 等. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作的临床效果分析[J]. 中国现代医生, 2016, 54(9): 28-30.
- [14] Jones DW, Goodney PP, Conrad MF, et al. Dual-Antiplatelet therapy reduces stroke but increases bleeding at the time of carotid endarterectomy[J]. J Vasc Surg, 2016, 635: 1262-1270.
- [15] Ge F, Lin H, Liu Y, et al. Dual antiplatelet therapy after stroke or transient ischaemic attack-how long to treat? The duration of aspirin plus clopidogrel in stroke or transient ischaemic attack; a systematic review and meta-analysis[J]. Euro J Neurol, 2016, 23(6): 1051-1057.
- [16] Yuan K, Kim AS. When a single antiplatelet agent for stroke prevention is not enough: current evidence and future applications of dual antiplatelet therapy[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2016, 18(4): 26.
- [17] Hogan MJ, Hakim AM. Reversibility of nimodipine binding to brain in transient cerebral-ischemia[J]. J Neurochem, 1992, 59(5): 1745-1752.
- [18] Zhu XH, Yang JM, Gao TM. Neuroprotective effects of Naioxintong against neuronal injury in hippocampal CA1 region following transient forebrain ischemia in rats[J]. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2004, 24(10): 1123-1125.
- [19] Mirzozian RS, Gan'shina TS, Khaïlov NA, et al. Cerebrovascular pharmacology of separate and combined vascular pathology of brain and heart[J]. Eksp Klin Farmakol, 2014, 77(3): 3-8.
- [20] Li C, Sun H, Arrick DM, et al. Chronic nicotine exposure exacerbates transient focal cerebral ischemia-induced brain injury[J]. J Appl Physiol (1985), 2016, 120(3): 328-333.
- [21] 沈翠娟, 庞克敏, 颜小锋, 等. 尼莫地平固体分散片的溶出度和生物利用度研究[J]. 中国药理学杂志, 1997, 32(10): 606-609.
- [22] 范金红, 高尚伟, 田作明, 等. 6 种尼莫地平片剂的溶出度比较[J]. 中国药房, 2003, 14(11): 684-685.
- [23] 金丽, 张晓丹, 古卓良, 等. 国产与进口尼莫地平片的溶出度考察[J]. 中国药房, 2011, 17(23): 1602-1603.