

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.17.029

氯吡格雷联合磺酰脲类降糖药治疗缺血性脑卒中 并糖尿病疗效观察*

史维静, 李云青, 骆海坤, 郝利亚, 王丽华, 袁耀辉, 时绘绘

(河北省邢台市第三医院, 河北 邢台 054000)

摘要:目的 探讨氯吡格雷联合磺酰脲类降糖药治疗缺血性脑卒中并糖尿病的临床疗效。方法 选取医院 2018 年 2 月至 2020 年 2 月收治的缺血性脑卒中并糖尿病患者 107 例,按治疗方法的不同分为观察组(54 例)和对照组(53 例)。两组患者均予常规治疗联合阿司匹林+磺酰脲类降糖药干预,观察组患者加用氯吡格雷,均连续治疗 3 周。结果 观察组总有效率为 90.74%,显著高于对照组的 75.47% ($P < 0.05$);与对照组比较,治疗后观察组患者的简易智力状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、日常生活能力评定量表(ADL)评分均显著增加,血小板活化参数 CD_{62} 和 CD_{63} 水平均显著降低;血管紧张素 II、基质金属蛋白酶 9 水平均显著降低,血管内皮生长因子水平显著升高 ($P < 0.05$);观察组和对照组不良反应发生率相当(16.67% 比 9.43%, $P > 0.05$)。结论 氯吡格雷联合磺酰脲类降糖药治疗缺血性脑卒中并糖尿病疗效较好,能改善患者的认知功能和血清细胞因子标志物水平,提高日常活动能力,降低血小板活化水平,且治疗安全性良好。

关键词:缺血性脑卒中;糖尿病;磺酰脲类;氯吡格雷;认知功能;临床疗效

中图分类号:R969.4;R971;R977.1*5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)17-0104-04

Efficacy of Clopidogrel Combined with Sulfonylureas Hypoglycemic Agents in the Treatment of Patients with Ischemic Stroke Complicated with Diabetes Mellitus

SHI Weijing, LI Yunqing, LUO Haikun, HAO Liya, WANG Lihua, YUAN Yaohui, SHI Huihui

(Xingtai Third Hospital, Xingtai, Hebei, China 054000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of clopidogrel combined with sulfonylureas hypoglycemic agents in the treatment of patients with ischemic stroke complicated with diabetes mellitus. **Methods** A total of 107 patients with ischemic stroke complicated with diabetes mellitus admitted to our hospital from February 2018 to February 2020 were selected and divided into the observation group(54 cases) and the control group(53 cases) according to the different treatment methods. The patients in the two groups were treated with routine treatment combined with aspirin and hypoglycemic agents sulfonylureas, on this basis, the patients in the observation group were treated with clopidogrel. Both groups were continuously treated for three weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 90.74%, which was significantly higher than 75.47% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of the Mini-Mental State Examination Scale(MMSE), Montreal Cognitive Assessment Scale(MoCA) and Activity of Daily Living(ADL) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The platelet activation parameters CD_{62} and CD_{63} in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of angiotensin II(Ang II) and matrix metalloproteinase-9(MMP-9) in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the level of vascular endothelial growth factor(VEGF) in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group(16.67% vs. 9.43%, $P > 0.05$). **Conclusion** Clopidogrel combined with sulfonylureas hypoglycemic agents is effective and safe in the treatment of patients with ischemic stroke complicated with diabetes mellitus, which can improve cognitive function and the levels of serum cytokine markers, improve ADL and reduce platelet activation.

Key words: ischemic stroke; diabetes mellitus; sulfonylureas; clopidogrel; cognitive function; clinical efficacy

缺血性脑卒中是由于患者脑动脉狭窄或闭塞,出现脑供血不足导致脑内各组织缺血、缺氧而引起的脑组织坏死,是一种常见的脑血管意外,复发率、致残率、死亡率均较高,且预后差^[1],已成为影响中老年人群健康的公共卫生问题。血糖升高及糖代谢功能紊乱是各类血管病变发生的高危因素。流行病学调查显示,超过 50% 的缺血

性脑卒中患者会并发糖尿病,进一步加大治疗难度^[2]。目前,常规溶栓、抗血小板、调血脂、营养神经、补液、降血糖、维持水电解质平衡等基础治疗手段有一定疗效,但起效较慢^[3]。氯吡格雷是一种新型血小板聚集抑制剂,对血小板高度聚集引起的心、脑及其他动脉循环障碍疾病疗效显著^[4]。对于合并糖尿病患者,由于胰岛素

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20201565]。

第一作者:史维静,女,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)swj15032145865@163.com。

抵抗作用,可能会影响氯吡格雷的抗血小板活性^[5]。本研究中探讨了氯吡格雷联合磺酰脲类降糖药治疗缺血性卒中并糖尿病的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[6]的诊断标准并确诊;未接受溶栓治疗的轻型卒中[美国国立卫生院神经功能缺损量表(NIHSS)评分 ≤ 3 分];合并2型糖尿病;对本研究治疗药物无过敏反应。本研究方案经医院医学伦理学委员会批准。

排除标准:并发其他脑血管病变;病情严重需手术治疗;原发性神经功能损伤;并发其他疾病影响治疗。

脱落/剔除标准:未严格按本研究治疗方案服用药物;基础资料、临床检测资料缺失或不全;研究未完成时自动退出本研究。

病例选择与分组:选取我院2018年2月至2020年2月收治的缺血性卒中并糖尿病患者107例,按治疗方法的不同分为观察组(54例)和对照组(53例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	糖尿病病程 ($\bar{X} \pm s$,年)
观察组($n=54$)	28/26	56.27 $\pm$ 10.76	22.19 $\pm$ 2.98	10.21 $\pm$ 3.67
对照组($n=53$)	29/24	56.98 $\pm$ 10.23	22.71 $\pm$ 2.90	10.97 $\pm$ 3.91
χ^2/t 值	0.088	0.350	0.915	1.037
P 值	0.766	0.727	0.363	0.302

1.2 方法

两组患者均予常规治疗联合磺酰脲类降糖药进行干预,给予阿司匹林肠溶片(Bayer HealthCare Manufacturing S. r. l., 国药准字J20171021,规格为每片100 mg),每次1片,每日1次;格列美脲片(贵州天安药业股份有限公司,国药准字H20010561,规格为每片2 mg),每次1片,每日1次,早餐前服用,或格列齐特片(II)(华润双鹤利民药业<济南>有限公司,国药准字H20058875,规格为每片80 mg),每次1片,每日2次,餐前服用;同时,给予调脂固斑、营养神经等药物。观察组患者在对照组基础加用硫酸氢氯吡格雷片[深圳信立泰药业股份有限公司,国药准字H20000542,规格为每片25 mg(按C₁₆H₁₆ClNO₂S计)]口服,每次3片,每日1次。两组均连续治疗3周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采用简易智力状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估患者认知功能,满

分均为30分,分值越高,表明认知功能越好。采用日常生活能力评定量表(ADL)评估患者生活质量,得分范围0~100分,分值越高表明患者的生活能力越好。分别于治疗前后采集患者空腹静脉血各3 mL,抗凝,离心、分离得血清样本,采用AccuriC6 Plus型多功能流式细胞仪(美国BD公司)检测血小板活化功能指标CD₆₂和CD₆₃水平。采用PT-3502A多功能全波段酶标仪(北京普天新桥技术有限公司)检测患者的血清细胞因子[血管紧张素II(Ang- II)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、血管内皮生长因子(VEGF)]水平。检测试剂盒购于安徽深蓝医疗科技有限公司。统计患者治疗期间的不良反应发生情况。

疗效判定^[7]:显效,头痛、呕吐、意识障碍等各项症状基本消失,MMSE评分 > 24 分;有效,各项临床症状均显著减轻,MMSE评分为20~24分;无效,各项临床症状均无明显改善,MMSE评分 < 20 分。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups[case(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=54$)	28(51.85)	21(38.89)	5(9.26)	49(90.74)
对照组($n=53$)	23(43.40)	17(32.08)	13(24.53)	40(75.47)
χ^2 值				4.457
P 值				0.035

表3 两组患者认知功能评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab. 3 Comparison of cognitive function between the two groups
($\bar{X} \pm s$,point)

组别	MMSE		MoCA		ADL	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	17.11 $\pm$ 3.23	26.76 $\pm$ 3.09*	15.22 $\pm$ 3.67	27.19 $\pm$ 2.81*	55.92 $\pm$ 6.87	82.87 $\pm$ 7.84*
对照组	16.68 $\pm$ 3.14	24.02 $\pm$ 2.98*	15.68 $\pm$ 3.89	24.68 $\pm$ 2.98*	56.83 $\pm$ 6.90	76.19 $\pm$ 7.63*
t 值	0.698	4.668	0.629	4.483	0.684	4.465
P 值	0.487	0.000	0.531	0.000	0.496	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4和表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$, as well as Tab. 4 and Tab. 5.

3 讨论

糖代谢功能紊乱是糖尿病患者发生缺血性脑卒中的高危因素,可进一步导致机体血液黏度增高、脑动脉粥样硬化、血管内皮功能受损等病理改变,形成脑血栓,

表4 两组患者血小板活化指标比较($\bar{X} \pm s, \%$)

Tab. 4 Comparison of platelet activation indexes between the two groups($\bar{X} \pm s, \%$)

组别	CD ₆₂		CD ₆₃	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	23.72 ± 4.87	10.22 ± 2.78*	16.23 ± 3.19	7.12 ± 2.76*
对照组	23.01 ± 4.78	13.16 ± 3.35*	15.78 ± 3.36	8.97 ± 2.90*
t 值	0.761	4.944	0.711	3.381
P 值	0.448	0.000	0.479	0.001

表5 两组患者血清细胞因子水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of serum cytokine levels between the two groups($\bar{X} \pm s$)

组别	Ang-Ⅱ (ng/L)		MMP-9 (μg/L)		VEGF (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	189.23 ± 22.37	69.34 ± 9.86*	213.65 ± 29.38	109.76 ± 13.71*	182.65 ± 19.84	295.21 ± 22.76*
对照组	186.11 ± 22.09	76.23 ± 11.09*	218.91 ± 30.67	123.82 ± 14.67*	185.82 ± 20.16	271.09 ± 20.17*
t 值	0.726	3.398	0.906	5.123	0.820	5.798
P 值	0.470	0.001	0.367	0.000	0.414	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%)]

组别	恶心呕吐	皮疹瘙痒	腹泻	低血糖	气促	合计
观察组(n=54)	2(3.70)	2(3.70)	2(3.70)	2(3.70)	1(1.85)	9(16.67)
对照组(n=53)	1(1.89)	1(1.89)	1(1.89)	1(1.89)	1(1.89)	5(9.43)
χ ² 值						1.230
P 值						0.267

引发缺血性脑卒中^[8]。缺血性脑卒中并糖尿病将进一步增加患者的治疗难度,脑组织缺血缺氧会对神经组织功能产生严重的负面影响,机体糖代谢功能紊乱及胰岛素抵抗会影响治疗缺血性脑卒中药物的作用^[9]。

本研究中,观察组患者的临床疗效显著提升,表明氯吡格雷对轻型卒中并糖尿病的效果显著,并未受到糖尿病的影响。氯吡格雷可选择性地抑制二磷酸腺苷(ADP)与血小板受体结合及ADP介导的糖蛋白GPⅡb/Ⅲa复合物活化,进而对血小板的聚集发挥较好抑制作用^[9]。与阿司匹林联用,可从不同途径发挥抗血小板聚集作用,提高缺血性脑卒中患者的治疗效果^[10]。治疗后观察组患者的MMSE,MoCA,ADL评分均显著高于对照组,表明氯吡格雷联合治疗后可缓解患者的颅内缺血、缺氧状态,使脑内各组织结构功能逐步恢复正常,逆转修复神经功能缺损,提高精神状态、生活能力等评分,明显改善认知功能。

血小板活化状态也是缺血性脑卒中发生的高危因素。在某些因素的作用下,血小板体积增大、外形圆球化、致密颗粒增多,称为血小板活化状态,活化后的血小板更易聚集形成微栓子或血栓栓塞性物质释放进入血

液,诱发颅内血管堵塞,引发缺血性脑卒中。CD₆₂和CD₆₃均为血小板活化过程中的重要参数,血小板活化过程中其水平明显升高^[11]。本研究中,观察组患者治疗后的CD₆₂和CD₆₃水平均显著低于对照组,表明氯吡格雷能有效抑制血小板活化状态。观察组患者的Ang-Ⅱ和MMP-9水平均显著低于对照组,VEGF水平显著高于对照组,表明氯吡格雷能改善患者的血清细胞因子标志物水平。Ang-Ⅱ是一种敏感的缩血管物质,其水平的升高可引起机体血管收缩和痉挛,增加血管壁上不稳定斑块的脱落和栓塞风险^[12]。MMP-9可降解细胞外基质,破坏机体血脑屏障功能,增加脑损伤程度。VEGF可促进新生血管形成,可促进缺血性脑卒中缺血组织新生血管形成和侧支循环建立,改善脑内血流供应^[13]。氯吡格雷的应用可促进颅内缺血缺氧组织区域的新生血管形成,改善脑组织血流灌注情况,并保持动脉斑块、附壁血栓的稳定性,有效缓解病情。观察组患者的不良反应未显著增加,提示该联合治疗方案安全性良好。

综上所述,氯吡格雷联合磺酰脲类降糖药治疗缺血性脑卒中并糖尿病疗效良好,能改善患者的认知功能和血清细胞因子标志物水平,提高日常活动能力,降低血小板活化水平,且治疗安全性良好。

参考文献

- [1] MAREI HE, HASAN A, RIZZI R, et al. Potential of Stem Cell - Based Therapy for Ischemic Stroke[J]. Frontiers in Neurology, 2018,9(11):34-38.
- [2] JIANG C, WANG T, MA Z, et al. Effectiveness of Fuyuan Xingnao Decoction for patients with diabetes mellitus combined cerebral infarction[J]. Medicine(Baltimore), 2019,98(39):e17273.
- [3] SHI NH, HE J, GUO QQ, et al. Liraglutide protects against diabetes mellitus complicated with focal cerebral ischemic injury by activating mitochondrial ATP - sensitive potassium channels[J]. Neuro Report, 2019,30(7):479-484.
- [4] 张玲玲, 马松华. 脑梗死二级预防阿司匹林抵抗高危因素及氯吡格雷干预效果分析[J]. 中国药业, 2019,28(24):58-61.
- [5] BEVERLY JK, BUDOFF MJ. Atherosclerosis: Pathophysiology of insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, and inflammation[J]. Journal of Diabetes, 2020,12(2):102-104.
- [6] 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2018[J]. 中华神经科杂志, 2018,51(9):666-682.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经康复学组, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑卒中早期康复治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2017,50(6):405-412.
- [8] XI HY, SI ZH, LI JC, et al. Assessment of cerebral infarction after transient cerebral ischemic attack by ABCD2 score combined with the position of intracranial vascular stenosis[J]. Medicine (Baltimore), 2019,98(15):e15081.