

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.15.020

替格瑞洛联合奥扎格雷钠治疗脑血栓疗效观察*

陈晓君,周祥富,邢孔浪,郭仁芬,周 辉

(海南省三亚市人民医院,海南 三亚 572022)

摘要:目的 探讨替格瑞洛联合奥扎格雷钠治疗脑血栓的临床疗效,以及对患者血小板参数水平的影响。方法 选取医院2018年5月至2021年5月收治的脑血栓患者114例,按随机抽签法分为观察组和对照组,各57例。两组患者均予奥扎格雷钠治疗,观察组患者加用替格瑞洛,均治疗2周。结果 观察组总有效率为91.23%,显著高于对照组的75.44% ($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者的血小板计数、血小板黏附率、平均血小板体积均显著低于对照组 ($P < 0.05$);观察组患者的全血黏度、血浆黏度、红细胞变形指数、纤维蛋白原水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$);观察组患者的脑损伤标志物包括神经元特异性烯醇化酶、胶质细胞原纤维酸性蛋白、同型半胱氨酸水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组和对照组患者治疗期间药品不良反应发生率相当(14.04%比10.53%, $P > 0.05$)。结论 替格瑞洛联合奥扎格雷钠治疗脑血栓临床疗效良好,可降低患者的血小板参数和血液黏度,改善脑损伤状态,且治疗安全性较好。
关键词:脑血栓;替格瑞洛;奥扎格雷钠;临床疗效;血小板参数;血液流变学

中图分类号:R969.4;R973+.2

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)15-0091-04

Efficacy of Ticagrelor Combined with Sodium Ozagrel in the Treatment of Cerebral Thrombosis

CHEN Xiaojun, ZHOU Xiangfu, XING Konglang, GUO Renfen, ZHOU Hui

(Sanya People's Hospital, Sanya, Hainan, China 572022)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of ticagrelor combined with sodium ozagrel in the treatment of cerebral thrombosis, and its effect on the platelet parameters level of patients. **Methods** A total of 114 patients with cerebral thrombosis admitted to the hospital from May 2018 to May 2021 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random lottery method, with 57 cases in each group. Patients in both groups were treated with sodium ozagrel, on this basis, patients in the observation group were treated with ticagrelor. Both groups were treated for two weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 91.23%, which was significantly higher than 75.44% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the platelet count (PLT), platelet adhesion rate and mean platelet volume (MPV) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of whole blood viscosity, plasma viscosity, erythrocyte deformation index and fibrinogen in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of brain injury markers such as neuron-specific enolase (NSE), glial fibrillary acidic protein (GFAP) and homocysteine (HCY) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of drug adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (14.04% vs. 10.53%, $P > 0.05$). **Conclusion** Ticagrelor combined with sodium ozagrel is effective and safe in the treatment of cerebral thrombosis, which can decrease the level of platelet parameters and blood viscosity, and improve the brain injury.

Key words: cerebral thrombosis; ticagrelor; sodium ozagrel; clinical efficacy; platelet parameter; hemorheology

脑血栓患者会出现头晕、视物模糊、失语、昏迷、偏瘫、认知功能障碍等症状,严重影响其生命健康和日常活动^[1-3]。随着人口老龄化现象的加剧,脑血栓已成为危害中老年患者生命健康的重要疾病^[4]。脑血栓一经确诊,应给予积极、有效的治疗措施,其治疗方式以溶栓、抗凝、扩张血管、缓解脑水肿等为主,并辅以肢体功能锻炼和言语功能训练^[5]。奥扎格雷钠具有抑制血小板聚集和扩张血管的作用^[6],单用虽能溶解脑部的血栓物质,减轻脑组织的缺血坏死症状,但疗效欠佳,长期用药溶栓效果会下降。替格瑞洛具有较强的抗血小板作用,治疗血栓性疾病效果良好^[7]。本研究中探讨了替格瑞洛联合奥

扎格雷钠治疗脑血栓的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:确诊为脑血栓,符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》的相关诊断标准^[8];年龄50~80岁;基础资料完整;严格执行服药方案;观察指标数据完整。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(批件号为KYLL20180501),患者签署知情同意书。

排除标准:同时存在其他脑部疾病;合并血液系统疾病;对奥扎格雷钠、替格瑞洛等药物有禁忌证。

病例选择与分组:选取我院2018年5月至2021年

*基金项目:海南省自然科学基金面上项目[818MS173]。

第一作者:陈晓君,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)fanaoq76654@163.com。

5月收治的脑血栓患者114例,按随机抽签法分为观察组和对照组,各57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($n = 57$)

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)	基础疾病(例)		
				高血压	糖尿病	高脂血症
观察组	37/20	71.27 ± 8.43	23.19 ± 2.56	8	10	5
对照组	39/18	70.42 ± 9.11	23.51 ± 2.55	7	7	9
χ^2/t 值	0.158	0.517	0.669	1.739		
P 值	0.691	0.606	0.505	0.419		

1.2 方法

两组患者均予血栓清除术治疗,采用CUBE 15型彩色多普勒超声诊断仪(韩国爱飞纽公司),在超声引导下常规穿刺刺静脉、股静脉,根据血栓面积和堵塞程度置入型号为5~10F的导管,对血栓部位进行反复抽吸,直至不能抽吸出血栓后退出导管,完成血栓清除术。两组患者均予奥扎格雷钠注射液(海南倍特药业有限公司,国药准字H20093201,规格为每支4 mL:80 mg)80 mg + 500 mL 0.9%氯化钠注射液,静脉滴注,每日2次;观察组患者加用替格瑞洛片(AstraZeneca AB,国药准字J20171077,规格为每片90 mg),每次1片,每日2次。两组患者均连续治疗2周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)血小板参数。采集患者空腹静脉血3 mL,采用6-16KS型实验室大容量离心机(美国Sigma公司)离心,分离取血清,采用AT-12型生化分析仪(山东斯玛特医疗公司)检测血小板参数,包括血小板计数、血小板黏附率、平均血小板体积。2)血液流变学指标。采用ASO-90A型全自动血液流变分析仪(上海安亭医学设备公司)检测患者的全血黏度、血浆黏度、红细胞变形指数、纤维蛋白原水平。3)脑损伤标志物。采用酶联免疫吸附法检测患者的脑损伤标志物神经元特异性烯醇化酶(NSE)、胶质细胞原纤维酸性蛋白(GFAP)、同型半胱氨酸(HCY)水平,检测仪器为AMI-96型多功能酶标仪(深圳迪瑞医疗科技有限公司),试剂盒购于上海阿拉丁生物科技股份有限公司。操作步骤严格按试剂盒说明书进行。

疗效判定^[9]:显效,头晕、视物模糊、失语、昏迷等表现症状完全消退,血小板参数、血液流变学指标水平恢复至正常;有效,上述表现症状均显著改善,且血小板参数、血液流变学指标水平均显著降低;无效,上述表现症状、血液流变学指标均无改善。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:统计患者治疗期间的药品不良反应发生

情况,包括恶心呕吐、腹泻腹痛、尿酸升高、出血等。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0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(%), $n = 57$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 57$]				
组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	32(56.14)	20(35.09)	5(8.77)	52(91.23)
对照组	27(47.37)	16(28.07)	14(24.56)	43(75.44)
χ^2 值	5.166			
P 值	0.024			

表3 两组患者血小板参数水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 57$)

Tab. 3 Comparison of the platelet parameters levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 57$)					
组别	血小板计数($\times 10^9/L$)		血小板黏附率(%)		平均血小板体积(fL)
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前 治疗后
观察组	422.56 ± 52.31	258.56 ± 28.12 [*]	50.15 ± 4.98	32.87 ± 3.96 [*]	24.41 ± 3.91 14.15 ± 2.93 [*]
对照组	435.98 ± 51.10	289.56 ± 21.67 [*]	51.03 ± 4.97	38.24 ± 4.18 [*]	24.89 ± 3.98 17.54 ± 3.15 [*]
t 值	1.386	6.593	0.944	7.041	0.649 5.949
P 值	0.169	0.000	0.347	0.000	0.517 0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4和表6同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 4 and Tab. 6).

表4 两组患者脑损伤标志物水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 57$)

Tab. 4 Comparison of the brain injury markers levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 57$)					
组别	NSE(ng/L)		GFAP(ng/L)		HCY(μ mol/L)
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前 治疗后
观察组	119.65 ± 13.42	59.23 ± 7.32 [*]	35.14 ± 4.89	11.22 ± 2.97 [*]	45.19 ± 5.10 19.43 ± 3.87 [*]
对照组	118.49 ± 12.65	66.24 ± 8.02 [*]	35.62 ± 5.12	14.74 ± 2.96 [*]	45.34 ± 5.28 24.11 ± 4.21 [*]
t 值	0.475	4.874	0.512	6.128	0.154 6.179
P 值	0.626	0.000	0.610	0.000	0.878 0.000

表5 两组患者药品不良反应发生情况比较[例(%), $n = 57$]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%), $n = 57$]					
组别	恶心呕吐	腹泻腹痛	尿酸升高	出血	合计
观察组	2(3.51)	2(3.51)	2(3.51)	2(3.51)	8(14.04)
对照组	2(3.51)	2(3.51)	1(1.75)	1(1.75)	6(10.53)
χ^2 值	0.326				
P 值	0.568				

3 讨论

脑血栓是临床常见的脑血管疾病,脑动脉硬化、管腔内膜粗糙、管腔变窄等血管因素及血液高凝状态、血

表6 两组患者血液流变学指标水平比较($\bar{X} \pm s, n = 57$)

Tab. 6 Comparison of the hemorheological indexes levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 57$)

组别	全血黏度(mPa·s)		血浆黏度(mPa·s)		红细胞变形指数(%)		纤维蛋白原(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	12.43 ± 2.31	7.02 ± 1.13*	7.68 ± 1.39	4.21 ± 0.72*	58.22 ± 7.10	43.23 ± 5.18*	4.57 ± 0.70	3.02 ± 0.52*
对照组	12.16 ± 2.41	8.43 ± 1.18*	7.89 ± 1.34	5.14 ± 0.85*	59.10 ± 7.25	48.74 ± 5.42*	4.65 ± 0.72	3.83 ± 0.61*
t值	0.611	6.516	0.821	6.032	0.655	5.549	0.601	7.629
P值	0.543	0.000	0.413	0.000	0.514	0.000	0.549	0.000

流缓慢、血液黏度增加等血液因素均参与疾病的发生与发展,从而使血管供血区的脑组织缺血、缺氧、软化、坏死^[10]。奥扎格雷钠为血栓烷合酶抑制剂,通过抑制前列腺素H₂而阻碍血栓烷形成,进而使血小板衍生的前列腺素转向内皮细胞,单用治疗脑血栓疗效欠佳^[11]。替格瑞洛具有较强的抗血小板作用,治疗血栓性疾病的效果良好。

本研究中观察组患者增加替格瑞洛治疗,临床疗效显著提升,表明替格瑞洛辅助治疗脑血栓的效果良好。替格瑞洛为环戊三唑嘧啶类化合物,其作用机制为活性代谢产物通过抑制机体血小板的P2Y₁₂受体,阻断信号传导和血小板活化过程,并与该受体可逆性结合,减少血小板聚集,增强溶栓效果,减少脑血管内栓塞性物质聚集,溶栓作用较强^[7]。替格瑞洛与P2Y₁₂受体可逆性结合,不会对患者的血小板功能产生负面影响,还可通过改善患者血液中斑块性物质的状态,促进脑血管中栓塞性物质消退^[12]。因此,替格瑞洛用于治疗脑血栓的效果良好。

脑血栓患者血常规检查时通常表现为血小板参数水平的异常升高,患者处于高凝状态,大量血小板异常聚集成团,形成较松软的栓子。本研究中观察组患者的血小板计数、血小板黏附率、平均血小板体积均显著低于对照组,表明替格瑞洛抗血小板聚集作用较强。血液流变学的改变及血液高凝态是脑血栓患者发病的重要因素^[13]。本研究中患者在治疗前的检查中均表现为血液黏度偏高的异常状态,治疗后观察组患者的全血黏度、血浆黏度、红细胞变形指数、纤维蛋白原水平均显著低于对照组,表明替格瑞洛能降低血液黏度,改善血流动力学状态,有助于脑部血液循环,恢复颅内正常的血氧供应。脑血栓患者由于颅内血液循环障碍引起缺血缺氧,对颅内神经组织造成损伤。NSE为脑部功能组织的特异性酶类蛋白,主要分布在神经组织和神经内分泌组织中^[14]。GFAP是脑内细胞损伤的重要标志物,当颅内产生大量的脂肪酸类代谢物时,GFAP水平也会显著升高。HCY为栓塞性疾病发病的独立危险因素,其水平升高会增加脑血管病变的可能^[15]。本研究中,观察组患者治疗后的NSE、GFAP、HCY水平均显著低于对

照组,表明替格瑞洛能改善患者的脑损伤状态,有助于恢复其正常脑神经功能,脑神经支配的运动状态得以好转。治疗安全性评估中,两组患者药品不良反应发生率均较低,且出血倾向并未显著增加,表明安全性良好。

综上所述,替格瑞洛联合奥扎格雷钠治疗脑血栓临床疗效良好,可降低患者的血小板参数和血液黏度,改善脑损伤状态,且治疗安全性较好。

参考文献

[1] ZHANG JW, PENG K, YE FH, et al. Acute T2* - Weighted Magnetic Resonance Imaging Detectable Cerebral Thrombosis in a Rat Model of Subarachnoid Hemorrhage [J]. Translational Stroke Research, 2022, 13(1): 188 - 196.

[2] KARAHAN SZ, GAZIOGLU S, DILAVER I, et al. The Role of Thrombo - Inflammatory Biomarkers in the Prognosis of Cerebral Venous Sinus Thrombosis [J]. Current Neurovascular Research, 2021, 18(2): 237 - 243.

[3] 祁艳艳. 阿托伐他汀联合阿司匹林对脑血栓患者动脉粥样硬化进展和血脂水平的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2019, 3(2): 53 - 55.

[4] FURIE KL, CUSHMAN M, ELKIND MSV, et al. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Vaccine - Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia [J]. Stroke, 2021, 52(7): 2478 - 2482.

[5] 贾晓军, 陈思嘉, 杨 婕, 等. 阿司匹林联合他汀类药物治疗脑血栓的价值和安全性分析[J]. 中国实用医药, 2019, 14(26): 53 - 54.

[6] 钟立佳. 奥扎格雷联合低分子肝素钙对脑血栓患者神经功能及预后的影响[J]. 中国实用医药, 2020, 15(15): 97 - 99.

[7] 丁庆刚, 周铁仁, 王维佳, 等. 达比加群酯联合替格瑞洛治疗急性脑梗死并深静脉血栓临床观察[J]. 中国药业, 2020, 29(20): 81 - 83.

[8] 彭 斌, 吴 波. 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.

[9] 中国卒中学会, 中国卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(10): 1034 - 1044.

[10] PORCEDDU E, REZOAGLI E, POLI D, et al. Sex - related characteristics of cerebral vein thrombosis: A secondary analysis