

本文引用: 项广宇. 氯吡格雷联合阿托伐他汀钙治疗短暂性脑缺血发作疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(1): 81-84. DOI: 10.7683/xyxyxb.2019.01.018.

【临床研究】

## 氯吡格雷联合阿托伐他汀钙治疗短暂性脑缺血发作疗效观察

项广宇

(许昌市中心医院神经内科, 河南 许昌 461000)

**摘要:** **目的** 探讨氯吡格雷联合阿托伐他汀钙治疗短暂性脑缺血发作(TIA)的临床效果。**方法** 选择2012年9月至2015年9月许昌市中心医院收治的60例TIA患者为研究对象,按照治疗方法分为观察组和对照组,每组30例。对照组患者给予氯吡格雷治疗,观察组患者给予氯吡格雷和阿托伐他汀钙联合治疗。2组患者分别于治疗前及治疗后采用化学发光法检测血清中超氧化物歧化酶(SOD)活性,硫代巴比妥酸法检测血清中丙二醛(MDA)水平,酶联免疫吸附法检测血清中白细胞介素-6(IL-6)水平,免疫速率散射比浊法检测血清中高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平;分别于治疗前及治疗后采用彩色多普勒超声诊断仪检查患者颈动脉斑块,记录斑块数量和性质改变;所有患者随访1a,记录TIA发作次数及脑梗死发生率。**结果** 观察组和对照组患者治疗总有效率分别为93.33%(28/30)、66.67%(20/30),观察组患者治疗总有效率显著高于对照组( $\chi^2 = 20.101, P < 0.05$ )。治疗前2组患者血清SOD、MDA、IL-6及hs-CRP水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与治疗前比较,治疗后2组患者血清SOD水平显著升高,MDA、IL-6及hs-CRP水平显著降低( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组患者血清SOD水平显著高于对照组,MDA、IL-6及hs-CRP水平显著低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗前2组患者颈动脉斑块数、强回声斑块数及低回声斑块数比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。对照组患者治疗前后颈动脉斑块数、强回声斑块数及低回声斑块数比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组患者治疗后颈动脉斑块数、低回声斑块数少于治疗前,强回声斑块数多于治疗前( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组患者颈动脉斑块数少于对照组,强回声斑块数多于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后2组患者低回声斑块数比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。随访1a内,观察组和对照组患者TIA发作次数分别为 $2.30 \pm 1.02$ 、 $3.80 \pm 1.90$ ,观察组患者TIA发作次数少于对照组( $t = 11.170, P < 0.05$ )。随访1a内,观察组和对照组患者脑梗死发生率分别为3.3%(1/30)、20.0%(6/30),观察组患者脑梗死发生率低于对照组( $\chi^2 = 4.040, P < 0.05$ )。**结论** 氯吡格雷联合阿托伐他汀钙可以有效改善TIA患者机体氧化应激状态,降低炎症反应水平,抑制颈动脉斑块,减少TIA发作次数,降低脑梗死发生率。

**关键词:** 短暂性脑缺血发作;脑梗死;氯吡格雷;阿托伐他汀钙;超氧化物歧化酶;丙二醛;白细胞介素-6;C反应蛋白

中图分类号: R743 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2019)01-0081-04

## Effect of clopidogrel combined with atorvastatin calcium in the treatment of transient ischemic attack XIANG Guang-yu

(Department of Neurology, Xuchang Central Hospital, Xuchang 461000, Henan Province, China)

**Abstract:** **Objective** To study the effect of clopidogrel combined with atorvastatin calcium in the treatment of transient ischemic attack(TIA). **Methods** Sixty patients with TIA in Xuchang Central Hospital from September 2012 to September 2015 were selected as the subjects. The patients were divided into observation group and control group according to the treatment method, 30 cases in each group. The patients in the control group were treated with clopidogrel, while the patients in the observation group were treated with clopidogrel and atorvastatin calcium. The activity of serum superoxide dismutase(SOD) was detected by chemiluminescence method, the level of serum malondialdehyde(MDA) was detected by thiobarbituric acid method, the level of serum interleukin-6(IL-6) was detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the level of serum high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) was detected by immune rate nephelometry before and after treatment. The carotid atherosclerotic plaque was examined by color Doppler ultrasonography before and after treatment, and the number and nature of the atherosclerotic plaque were recorded. All patients were followed up for one year to record the number of TIA attacks and the incidence of cerebral infarction. **Results** The total effective rate in the observation group and the control group was 93.33%(28/30) and 66.67%(20/30), respectively. The total effective rate in the observation group was significantly higher than that

in the control group ( $\chi^2 = 20.101, P < 0.05$ ). There was no significant difference in the levels of serum SOD, MDA, IL-6 and hs-CRP between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). Compared with before treatment, the serum SOD level in the two groups increased significantly after treatment, while the levels of serum MDA, IL-6 and hs-CRP decreased significantly ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum SOD level in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the levels of serum MDA, IL-6 and hs-CRP were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the number of carotid atherosclerotic plaques, hyperechoic plaques and hypoechoic plaques between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in the number of carotid atherosclerotic plaques, hyperechoic plaques and hypoechoic plaques before and after treatment in the control group ( $P > 0.05$ ). Compared with before treatment, the number of carotid atherosclerotic plaques and hypoechoic plaques decreased, and the number of hyperechoic plaques increased after treatment in the observation group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the number of carotid atherosclerotic plaques in the observation group was less than that in the control group, and the number of hyperechoic plaques was more than that in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the number of hypoechoic plaques between the two groups after treatment ( $P > 0.05$ ). The number of TIA attack in the observation group and the control group was  $2.30 \pm 1.02$  and  $3.80 \pm 1.90$ , respectively during one-year follow-up. The number of TIA attack in the observation group was less than that in the control group ( $t = 11.170, P < 0.05$ ). The incidence of cerebral infarction in the observation group and the control group was 3.3% (1/30) and 20.0% (6/30), respectively during one-year follow-up. The incidence of cerebral infarction in the observation group was lower than that in the control group ( $\chi^2 = 4.040, P < 0.05$ ). **Conclusion** Clopidogrel combined with atorvastatin calcium can effectively improve the oxidative stress state, decrease the level of inflammatory reaction, inhibit carotid atherosclerotic plaque, reduce the number of TIA attack and the incidence of cerebral infarction in TIA patients.

**Key words:** transient ischemic attack; cerebral infarction; clopidogrel; atorvastatin calcium; superoxide dismutase; malondialdehyde; interleukin-6; C-reactive protein

短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 是因为颈动脉或椎-基底动脉系统发生短暂性血液供应不足, 引起局灶性脑缺血, 从而导致突发的、短暂性、可逆性神经功能障碍<sup>[1]</sup>。TIA 是缺血性脑卒中的重要危险因素, 如不及时治疗, 约 1/3 的 TIA 患者可发展为脑梗死<sup>[2]</sup>。脑梗死又称为缺血性脑卒中, 是最常见的脑血管疾病之一, 致残率和病死率高。因此, 积极治疗 TIA 对预防脑梗死的发生具有重大意义。氯吡格雷为噻吩并吡啶类化合物, 对血小板聚集有不可逆的抑制作用, 使血栓形成减少, 且不良反应较少, 短期应用不会引发出血。他汀类药物作为羟甲基戊二酰辅酶 A 抑制剂, 可减少胆固醇合成, 抑制和延迟血管粥样斑块形成, 减少脑血管缺血事件的发生。本研究旨在探讨氯吡格雷联合阿托伐他汀钙治疗 TIA 的临床效果, 为预防 TIA 后脑梗死提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2012 年 9 月至 2015 年 9 月许昌市中心医院收治的 TIA 患者为研究对象, 病例纳入标准: (1) 符合 TIA 诊断标准<sup>[3]</sup>; (2) 颅脑 CT 或磁共振成像检查排除其他病变。排除标准: (1) 并发原发性出血性疾病、肝肾功能不全、严重心功能不全、急性感染性疾病; (2) 患者在用药过程中发生严重的不良反应; (3) 患者意外死亡。该研究共纳入 TIA 患者 60 例, 按照治疗方法将患者分为观察组

和对照组, 每组 30 例。观察组: 男 17 例, 女 13 例; 年龄 42 ~ 80 ( $62.13 \pm 9.88$ ) 岁; 并发症: 高血压 15 例, 糖尿病 8 例。对照组: 男 15 例, 女 15 例; 年龄 43 ~ 77 ( $60.11 \pm 7.80$ ) 岁; 并发症: 高血压 18 例, 伴糖尿病 8 例。2 组患者的性别、年龄及并发症比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究方案通过医院伦理委员会批准, 所有纳入患者签署知情同意书。

**1.2 治疗方法** 对照组患者给予氯吡格雷 (深圳信立泰药业股份有限公司, 国药准字 H20000542) 50 mg, 口服, 每日 1 次, 连续治疗 90 d。在对照组患者治疗基础上, 观察组患者给予阿托伐他汀钙 (北京嘉林药业股份有限公司, 国药准字 H20093819) 20 mg, 口服, 每日 1 次, 连续治疗 90 d (2 组患者均未予以其余抗血小板或活血化瘀类药物)。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 血清中氧化应激及炎症因子水平检测** 2 组患者分别于治疗前及治疗后抽取晨起空腹静脉血 5 mL,  $3\ 000\ r \cdot \min^{-1}$  离心 10 min, 分离血清。采用化学发光法检测血清中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性, 硫代巴比妥酸法检测血清中丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平, 试剂盒均购自北京奥维亚生物技术有限公司; 采用酶联免疫吸附法测定血清中白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 水平, 试剂盒购自赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司;

采用免疫速率散射比浊法测定血清中高敏C反应蛋白(high sensitive C-reactive protein,hs-CRP)水平,试剂盒购自德国罗氏诊断有限公司。

**1.3.2 颈动脉斑块** 分别于治疗前及治疗后采用彩色多普勒超声诊断仪检查患者颈动脉斑块,记录斑块数量和性质改变。

**1.3.3 临床疗效** 治疗后进行疗效判定。基本治愈:TIA不再复发,恢复正常;显效:TIA发作次数较少且能自行恢复;有效:TIA发作频率有明显减少且时间有所缩短,并未发生脑梗死;无效:TIA发作次数无明显减少甚至增加,且发生脑梗死<sup>[2]</sup>。

**1.3.4 TIA发作次数、脑梗死发生率** 所有患者随访1a,记录TIA发作次数、脑梗死发生率。

**1.4 统计学处理** 应用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两两比较采用 $t$ 检验;计数资料以百分率表示,采用 $\chi^2$ 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 2组患者血清SOD、MDA、IL-6及hs-CRP水平比较

Tab.1 Comparison of the levels of serum SOD,MDA,IL-6 and hs-CRP between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	SOD/(U · L <sup>-1</sup> )	MDA/(μmol · L <sup>-1</sup> )	IL-6/(ng · L <sup>-1</sup> )	hs-CRP/(mg · L <sup>-1</sup> )
对照组	30				
治疗前		276.26 ± 23.20	4.78 ± 0.27	8.78 ± 1.27	7.06 ± 3.21
治疗后		375.39 ± 25.22 <sup>a</sup>	3.45 ± 0.21 <sup>a</sup>	4.65 ± 4.21 <sup>a</sup>	4.12 ± 2.02 <sup>a</sup>
观察组	30				
治疗前		275.68 ± 22.21	4.67 ± 0.22	8.67 ± 2.22	7.05 ± 2.21
治疗后		475.53 ± 27.23 <sup>ab</sup>	2.22 ± 0.12 <sup>ab</sup>	3.12 ± 2.62 <sup>ab</sup>	3.15 ± 0.23 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.3 2组患者颈动脉斑块数及性质比较** 结果见表2。治疗前2组患者颈动脉斑块数、强回声斑块数及低回声斑块数比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。对照组患者治疗前后颈动脉斑块数、强回声斑块数及低回声斑块数比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组患者治疗后颈动脉斑块数、低回声斑块数少于治疗前,强回声斑块数多于治疗前,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组患者颈动脉斑块数少于对照组,强回声斑块数多于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后2组患者低回声斑块数比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表2 2组患者颈动脉斑块数量及性质比较

Tab.2 Comparison of the number and character of carotid plaques between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	颈动脉斑块数	强回声斑块数	低回声斑块数
对照组	30			
治疗前		2.60 ± 0.43	1.81 ± 0.46	0.78 ± 0.20
治疗后		2.50 ± 0.46	1.72 ± 0.42	0.73 ± 0.26
观察组	30			
治疗前		2.53 ± 0.23	1.78 ± 0.36	0.71 ± 0.19
治疗后		1.76 ± 0.33 <sup>ab</sup>	1.30 ± 0.33 <sup>ab</sup>	0.41 ± 0.13 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 2组患者临床疗效比较** 观察组患者基本治愈8例,显效10例,有效10例,无效2例,总有效率为93.33%(28/30);对照组患者基本治愈3例,显效6例,有效11例,无效10例,总有效率为66.67%(20/30);观察组患者治疗总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 20.101, P < 0.05$ )。

**2.2 2组患者血清SOD、MDA、IL-6及hs-CRP水平比较** 结果见表1。治疗前2组患者血清SOD、MDA、IL-6及hs-CRP水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与治疗前比较,治疗后2组患者血清SOD水平显著升高,MDA、IL-6及hs-CRP水平显著降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组患者血清SOD水平显著高于对照组,MDA、IL-6及hs-CRP水平显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.4 2组患者TIA发作次数、脑梗死发生率及不良反应发生率比较** 随访1a内,观察组患者TIA发作次数为2.30 ± 1.02,对照组患者TIA发作次数为3.80 ± 1.90;观察组患者TIA发作次数少于对照组,差异有统计学意义( $t = 11.170, P < 0.05$ )。随访1a内,观察组患者发生脑梗死1例,脑梗死发生率为3.3%(1/30);对照组患者发生脑梗死6例,脑梗死发生率为20.0%(6/30);观察组患者脑梗死发生率低于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.043, P < 0.05$ )。

## 3 讨论

TIA的发病原因主要有脑动脉粥样硬化、微血栓形成、心脏疾病、血流动力学改变及血液成分改变等<sup>[4-5]</sup>。TIA是脑梗死的高危因素,频繁发作的TIA患者如果得不到及时有效的治疗,近期发生脑梗死的概率很大。因此,TIA患者应给予积极有效的治疗。研究显示,炎症反应与氧化应激在急性脑梗死患者的神经细胞损伤及凋亡过程中发挥重要作用<sup>[6-7]</sup>。氧化应激是诱导动脉粥样硬化与内皮损伤的重要因素,与心脑血管疾病、肺部疾病及神经退行

性病变有一定的相关性<sup>[8]</sup>。当患者发生急性脑梗死时,机体产生自由基增多,氧自由基会作用于生物膜系统中的不饱和脂肪酸,导致机体发生一系列的自由基连锁反应,引起细胞膜脂质氧化,造成组织损伤。因此,对TIA患者采取抗氧化、清除自由基、抗血小板及调整血脂治疗具有重要意义。

目前,SOD、MDA是实验室常用的评估机体氧化水平的指标,这些指标均可在分子生物学水平检测药物对机体氧化应激水平的影响。SOD是生物体内清除自由基的重要酶;MDA是脂质过氧化代谢产物,其水平高低可以反映自由基对患者组织细胞的损伤程度。血清Hs-CRP可导致患者血管和内皮细胞的促炎症状态,不仅参与急性脑梗死后的脑缺血损伤,也参与脑梗死后的神经细胞病理损伤过程<sup>[9]</sup>。在发生急性炎症的状态下,Hs-CRP水平在短时间内显著升高,与患者的炎症反应、组织损伤成正相关,可用来评估患者的炎症反应程度<sup>[10]</sup>。IL-6是具有多种生物学功能的促炎细胞因子,正常情况下其在血清与脑组织中的水平较低,脑梗死发生后24h内IL-6水平可明显升高。IL-6在低水平状态下,具有神经保护作用,当过度表达时,在IL-6的诱导下,纤维蛋白原会启动凝血因子,从而损伤脑组织。

本研究结果显示,治疗后2组患者血清SOD水平显著升高,MDA、IL-6及hs-CRP水平显著降低,且观察组患者血清SOD水平显著高于对照组,MDA、IL-6及hs-CRP水平显著低于对照组;提示氯吡格雷和阿托伐他汀钙联合治疗可以有效抑制TIA患者炎症反应和脂质过氧化反应,促进脑部病灶神经功能恢复。颈动脉斑块的性质与TIA发展至脑梗死具有相关性,动脉粥样硬化斑块可分为稳定斑块和不稳定斑块,不稳定斑块易发生破裂、糜烂、溃疡,高凝物质暴露,易导致血栓<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,对照组患者治疗前后颈动脉斑块数、强回声斑块数及低回声斑块数比较差异无统计学意义;观察组患者治疗后颈动脉斑块数和低回声斑块数少于治疗前,强回声斑块数多于治疗前;治疗后,观察组患者颈动脉斑块数少于对照组,强回声斑块数多于对照组;随访1a内,观察组患者TIA发作次数少于对照组,脑梗死发生率低于对照组;且观察组患者治疗总有效率显著高于对照组;提示氯吡格雷和阿托伐他汀钙联合治疗可有效改善患者血小板聚集,稳定粥样硬化斑块,阻止斑块发展,从而降低TIA患者发展

至脑梗死。氯吡格雷属于噻吩并吡啶类化合物,对血小板聚集有抑制作用;阿托伐他汀钙可以抑制羟甲基戊二酰辅酶A还原酶,从而抑制胆固醇的合成;他汀类药物还可以促进血管内皮细胞产生一氧化氮,从而抑制血小板聚集<sup>[12]</sup>。

综上所述,氯吡格雷联合阿托伐他汀钙可以有效改善TIA患者机体氧化应激状态,降低炎症反应水平,抑制颈动脉斑块,减少TIA发作次数,降低脑梗死发生率。

### 参考文献:

- [1] 王建辉,黄盘冰,瞿永梅. 短暂性脑缺血发作进展为脑梗死的危险因素及预防措施[J]. 中国实用神经疾病杂志,2017,20(23):32-34.
- [2] 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2014[J]. 中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [3] 短暂性脑缺血发作中国专家共识组. 短暂性脑缺血发作的中国专家共识更新版(2011年)[J]. 中华内科杂志,2011,50(6):530-533.
- [4] 赵迪,张保朝,殷洁. 大脑前循环短暂性脑缺血发作患者大脑中动脉粥样硬化性狭窄高分辨率磁共振形态学分析[J]. 新乡医学院学报,2017,34(3):209-211,215.
- [5] 曹樱花. 丹红注射液治疗短暂性脑缺血发作的疗效分析及对患者血流动力学及神经功能的影响[J]. 世界中医药,2017,12(10):2326-2329.
- [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. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014[J]. 中华神经科杂志,2015,48(4):258-273.
- [7] 裴璐璐,方慧,赵璐,等. 短暂性脑缺血发作生物学标志物研究进展[J]. 中国卒中杂志,2015,10(5):442-446.
- [8] 李佳,许珊. 联用丹红注射液对急性脑梗死患者氧化应激和血清相关细胞因子水平的影响[J]. 世界临床药物,2015,36(3):185-188.
- [9] 魏衡,周瑞,尹虹祥,等. 炎症标记物联合 ABCD3-I 评分对短暂性脑缺血发作后短期进展为脑梗死风险的预测研究[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2016,10(22):3315-3319. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2016.22.001.
- [10] GILL D, SIVAKUMARAN P, WILDING P, et al. Trends in C-reactive protein levels are associated with neurological change twenty-four hours after thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*,2016,25(8):1966-1969.
- [11] 吴跃华,路雅宁,肖雅娟,等. 颈动脉粥样硬化斑块大小、性质与短暂性脑缺血发作后7d内进展至脑梗死的相关性分析[J]. 中国医药指南,2016,14(32):7-8.
- [12] BATH P M, KRISHNAN K, APPLETON J P. Nitric oxide donors (nitrites), L-arginine, or nitric oxide synthase inhibitors for acute stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2017,4:CD000398.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)