

论 著
(临床研究)

阿司匹林与氯吡格雷联合疏血通注射液对缺血性脑卒中患者的凝血功能改善评价

雷文婧, 朱敏, 吴迪, 秦锦标, 冯伟, 叶瑞东, 樊新颖

【摘要】 目的 探讨阿司匹林与氯吡格雷联合疏血通注射液对缺血性脑卒中患者的凝血功能改善效果。方法 回顾性分析 2019 年 6 月至 2020 年 7 月在东部战区总医院秦淮医疗区神经内科住院接受治疗的缺血性脑卒中患者 36 例。根据治疗方案不同分为对照组和联合组;其中对照组 19 例,联合组 17 例。对照组予以阿司匹林与氯吡格雷常规治疗,联合组在常规治疗基础上联合疏血通注射液。比较 2 组治疗后血栓弹力图、C 反应蛋白(CRP)、凝血常规及美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分结果,评价凝血功能及临床治疗效果。结果 联合组较对照组血栓弹力图中的 Angle 角和 CI 值明显减小,CRP 显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合组较对照组凝血常规差异无统计学意义($P > 0.05$)。联合组治疗后 NIHSS 评分[(1.294±0.5542)分]较对照组[(4.633±0.8776)分]显著改善,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 阿司匹林与氯吡格雷联合疏血通注射液能更有效降低缺血性脑卒中患者凝血块形成的速率和改善凝血过程,能更有效地减轻炎症反应和改善临床神经功能。

【关键词】 疏血通注射液;缺血性脑卒中;血栓弹力图

【中图分类号】 R743.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)06-0569-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.06.002

Evaluation of improved coagulation function in patients with ischemic stroke with aspirin and clopidogrel combined with Shuxuetong injection

LEI Wen-jing¹, ZHU Min¹, WU Di¹, QIN Jin-biao¹, FENG Wei¹, YE Rui-dong², FAN Xin-ying¹

(1. Department of Neurology, Qinhuai Medical Area, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 2. Department of Neurology, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 **Objective** This study aims to investigate the effect of aspirin and clopidogrel combined Shuxuetong injection on the improvement of coagulation function in patients with ischemic stroke. **Methods** A total of 36 patients with ischemic stroke who were hospitalized in the Department of Neurology of our hospital from June 2019 to July 2020 were enrolled. According to the treatment regimen, it is divided into control group and treatment group. Among them, there were 17 cases in the treatment group and 19 cases in the control group. The control group was treated with conventional aspirin and clopidogrel, and the treatment group combined with Shuxuetong injection on the basis of conventional treatment. The results of post-treatment thromboelastography, C-reactive protein (CRP), coagulation routine, and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores were compared between the two groups to evaluate

coagulation function and clinical treatment effect. **Results** The Angle and CI in the thromboelastogram of the treatment group were significantly reduced compared with those in the control group, and the CRP was also significantly reduced ($P < 0.05$). There was no significant difference in coagulation routines between the treatment group and the control group ($P > 0.05$). The NIHSS score of the treatment

基金项目:江苏省重点研发计划社会发展面上项目(BE2020697)

作者单位:210002 南京,东部战区总医院秦淮医疗区神经内科(雷文婧、朱敏、吴迪、秦锦标、冯伟、樊新颖);210002 南京,东部战区总医院(原南京军区南京总医院)神经内科(叶瑞东)

通信作者:樊新颖,E-mail:fxypyr@163.com

group(1.294±0.5542) was significantly improved compared with the control group(4.633±0.8776) ($P<0.05$). **Conclusion** Aspirin and clopidogrel combined with Shuxuetong injection can effectively reduce the rate of coagulation and improve the coagulation process in patients with ischemic stroke, and can effectively reduce the inflammatory response and improve clinical nerve function.

[Key words] shuxuetong injection; ischemic stroke; thromboelastography

0 引言

脑卒中是世界范围内成年人的第一大致残和第二大致死性疾病,其中缺血性脑卒中约占全部脑卒中的 70%^[1]。我国缺血性脑卒中的发病率逐年上升,每年约有 150 万~200 万新发缺血性脑卒中病例,且有逐年递增的趋势^[2]。既往研究已证实在时间窗内静脉注射重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)及机械取栓用于缺血性脑卒中的治疗是有效的,但因受治疗时间窗限制,很多患者不能从中受益^[3]。在此情况下,寻求其他有效的治疗手段对缺血性脑卒中患者尤为重要。降低血小板聚集能力和凝血功能,预防卒中再发是缺血性脑卒中的主要治疗目标。阿司匹林与氯吡格雷是临床常用的抗血小板聚集的前体药物,两者可相互替代或联用,但考虑到阿司匹林的潜在不良反应以及氯吡格雷的个体代谢差异,限制了患者收益。疏血通注射液是一种常用中药复方制剂,具有活血化瘀、通经活络的作用,对于缺血性脑卒中也可以起到辅助治疗的效果^[4]。本研究旨在探讨阿司匹林与氯吡格雷联合疏血通注射液治疗对缺血性脑卒中患者凝血功能的改善效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2019 年 6 月至 2020 年 7 月在东部战区总医院秦淮医疗区神经内科住院的缺血性脑卒中患者 36 例,其中男 22 例,女性 14 例,年龄 69(54~90)岁。纳入标准:①发病时间小于 72 h;②住院期间研究相关检查检验指标完备;③根据《中国缺血性脑卒中急性期诊疗规范》,符合规范中缺血性脑卒中的诊断标准。排除标准:①血小板计数 $<50\times 10^9/L$;②入院时凝血常规明显异常(超过正常值 50%);③CT 示颅内出血;④严重的内科疾病,如心功能衰竭、肾功能衰竭、恶性肿瘤等;⑤近期有出血性疾病;⑥入院时体温超过 38.0℃;⑦孕产妇。根据治疗方案是否包含疏血通注射液分为联合组(17 例)和对照组(19 例)。记录 2 组患者人口统计学资料(年龄、性别、体重指数),血管

危险因素[基础血压、血糖、血脂、冠心病、心房纤维性颤动、吸烟、饮酒],入院时血液指标[血常规、C 反应蛋白(CRP)、血沉、肝肾功能、血脂],血栓弹力图检查结果,凝血常规,急性梗死部位,住院期间主要治疗药物及治疗疗程,基线 NIHSS 评分,发病至治疗时间等数据。本研究中分组方法、用药方案已经我院伦理委员会批准(批准号:2010NLY-018),所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法 根据《中国缺血性脑卒中急性期诊疗规范》,2 组患者均予以阿司匹林、氯吡格雷抗血小板治疗,并按照规范予以抗动脉硬化、控制血糖、增加血容量等常规治疗。联合组在常规治疗基础上给予生理盐水 250 mL+疏血通注射液 6 mL 静脉滴注,每日 1 次。治疗时间为 10~14 d。对于发病 4.5 h 内并且满足静脉溶栓治疗标准的患者,均先接受 rt-PA 静脉标准剂量治疗。

1.3 观察指标及疗效 2 组患者均在治疗结束次日再次行卒中疗效相关的实验室检测,主要包括血栓弹力图(Thromboelastography, TEG)的各项参数(R 值、K 值、Angle 角、MA 值、CI)、CRP 和凝血常规(PT、APTT、INR 和 DD),分析 2 组患者治疗前后各项指标变化情况,同时评估治疗后 NIHSS 评分情况。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行处理。计量资料先行正态性检验,数据呈正态或近似正态分布,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,根据数据方差齐性情况,必要时采用校正 t 检验;计数资料采用“ $n(\%)$ ”表示,采用 Fisher 确切概率法检验。双侧 $P\leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较 2 组患者年龄、性别、既往病史、入院时血液检查结果、入院时 NIHSS 评分等方面数据比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 治疗后 TEG 参数指标比较 联合组与对照组相比,Angle 角和 CI 值明显减小($P<0.05$);R 值、K 值和 MA 值比较差异无统计学意义($P>$

0.05),提示联合组患者血凝块形成的速度受抑制,且血液更趋于低凝状态。见表 2。

表 1 入组缺血性脑卒中患者治疗前基线数据比较

项目	对照组(n=19)	联合组(n=17)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	75.00±7.52	70.47±11.68
男[n(%)]	13(67.0)	12(70.5)
高血压[n(%)]	13(67.0)	12(70.5)
糖尿病[n(%)]	3(17.0)	8(47.0)
冠心病[n(%)]	2(10.5)	1(5.9)
房颤[n(%)]	0(0.0)	1(5.0)
吸烟[n(%)]	13(68.4)	13(76.5)
饮酒[n(%)]	2(10.5)	3(17.6)
ALT($\bar{x}\pm s$,U/L)	17.42±6.60	16.29±5.80
CR($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	80.17±18.48	76.88±18.70
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.58±1.16	2.68±0.94
PT($\bar{x}\pm s$,s)	12.42±0.52	12.00±1.00
APTT($\bar{x}\pm s$,s)	27.83±2.52	27.00±2.16
INR($\bar{x}\pm s$)	1.00±0.01	1.06±0.24
D-D($\bar{x}\pm s$,mg/L)	0.45±0.52	0.88±1.65
CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	8.75±112.88	4.12±6.94
NIHSS($\bar{x}\pm s$)	4.42±4.10	2.50±1.87

表 2 入组缺血性脑卒中患者治疗后血栓弹力图结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	R 值	K 值	Angle 角	MA 值	CI
对照组	19	6.40±0.76	1.90±0.42	66.4±6.2	0.04±1.66	-0.04±1.66
联合组	17	7.08±0.86	2.35±0.41	59.8±5.49	-1.35±1.5	-1.35±1.5
t 值		1.93	2.75	2.8	1.88	2.13
P 值		0.060	0.219	0.007	0.07	0.04

2.3 治疗后 CRP 及凝血常规比较 联合组的 CRP 显著低于对照组($P<0.05$);2 组间凝血常规指标 PT、APTT、INR 和 DD 比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示阿司匹林与氯吡格雷联合疏血通注射液可显著降低缺血性脑卒中患者的炎症反应。见表 3。

表 3 治疗后 2 组缺血性脑卒中患者 CRP 和凝血功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CRP	PT	APTT	INR	DD
对照组	19	6.73±6.81	12.14±0.52	26.70±2.86	1.01±0.04	0.96±1.65
联合组	17	2.60±2.52	11.91±0.97	26.99±2.50	0.99±0.08	1.06±1.79
t 值		2.49	0.70	0.32	0.68	0.14
P 值		0.02	0.48	0.70	0.49	0.88

2.4 治疗前后 NIHSS 评分比较 治疗前 2 组 NIHSS 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗

后 2 组 NIHSS 评分差异有统计学意义($P<0.05$);治疗前后 2 组患者 NIHSS 评分差值差异有统计学意义($P<0.05$)。提示联合组神经功能改善更明显,临床疗效更佳。见表 4。

表 4 入组缺血性脑卒中患者治疗前后 NIHSS 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前 NIHSS	治疗后 NIHSS	治疗前后 NIHSS 差值
对照组	19	6.917±0.784	4.633±0.8776	2.248±0.631
联合组	17	6.412±0.4622	1.294±0.5542	5.108±0.498
t 值		1.772	2.2461	2.013
P 值		0.0976	0.0395	0.0413

3 讨 论

阿司匹林和氯吡格雷是在缺血性脑卒中急性期广泛应用的抗血小板治疗药物,两者主要是通过抑制血小板活化、阻断凝血过程来达到疗效。对于急性缺血性心脑血管病,阿司匹林起效快,但在阿司匹林无效、效果不佳或不良预后的情况下,可合用氯吡格雷,或者是由氯吡格雷替换阿司匹林。氯吡格雷也是一种前体药,服用后必须在体内经过 CYP450 酶、CYP2C19 酶的代谢,才能起到抗血小板的作用。中国大概有 58.8% 的患者代谢不了此药,从而影响氯吡格雷的使用效果。目前,采用辅助药物的联合治疗是提高阿司匹林与氯吡格雷常规疗法受益的有效途径之一。

疏血通注射液(国药准字 Z20010100)是由水蛭和地龙制成的中药注射剂,含有水蛭素、蚯蚓酶、水蛭素样物质与蚯蚓酶样的多种抗血栓类物质。基于动物实验的研究结果提示疏血通注射液可延长小鼠凝血时间,降低血小板聚集和粘附率,抑制大鼠体内、外静脉血栓的形成,其作用机制可能是通过 ERK5/P70S6K 信号通路抑制血小板聚集、粘附、释放,从而抑制血栓形成^[5]。疏血通注射液的临床应用较为广泛,并给患者带来一定的获益。闫利辉^[1]的研究表明疏血通注射液联合机械取栓治疗可有效改善神经缺损,提高血管再通率;疏血通也可以影响血液流变学,改善缺血性脑卒中患者的血栓形成过程。王焕焕等^[6]的研究显示,在神经危重症缺血性脑卒中患者肢体深静脉血栓形成的预防中,应用疏血通注射液取得了满意效果。熊执波等^[7]的研究表明,疏血通注射液联合双抗血小板可调节缺血性脑卒中患者血液流变学指标,加快脑部供血回复,减轻神经功能损伤。此外,一些学者还发现疏血通可以改善患者的炎症水平,并抑制组织

的氧化应激水平。张兆丰等^[8]发现显示疏血通注射液联合依达拉奉可降低内皮细胞损伤。周梅等^[2]的研究表明疏血通联合丁苯酞治疗可有效抑制氧化应激反应,有利于神经功能及预后改善。陆旭东等^[9]的研究显示疏血通注射液治疗能改善患者血清炎症因子水平,对缺血梗死区侧枝循环重建具有重要的作用。如上所述,疏血通可作为一种有效的辅助药物用于缺血性脑血管病的治疗中。

血栓弹力图(TEG)能够模拟人体凝血-纤溶的整个动态过程变化,仅需少量全血便能够快速检测出血小板、Fib、凝血因子和其他细胞因子之间的相互作用,从而能够全面地反映出人体凝血-纤溶过程,提供准确的人体凝血状况信息^[10]。TEG 在临床上可以实时连续反映除血管因素外所有血液成分参与的整个的凝血过程,以此判断患者出血及血栓的风险。TEG 的各项参数中,R 值表示启动凝血的时间,K 值反映了凝血的动力状态,Angle 角反映凝血块形成的速率,MA 值反映血小板的功能及纤维蛋白原的浓度,CI 是对整个凝血过程进行评价较好的指标^[11]。缺血性脑卒中患者急性期 TEG 指标明显异常,主要表现为 R、K 值减小;Angle 角、MA 值增大,CI 延长,提示存在血液高凝状态^[12]。

缺血性脑卒中作为一类发病率高、致残致死率高的神经内科常见病,其急性期常有梗死加重、继发出血、出现其他合并症等病情变化,影响治疗效果,不利于预后判断。洪二春等^[13]的研究发现,FDP 和 TEG 的 MA 值是缺血性脑卒中患者静脉溶栓预后的独立危险因素;FDP 和 MA 值越高,预后越差。宋博雯等^[14]的研究发现,对于轻中度缺血性脑卒中患者,其 TEG 检测 R 值时间缩短,对患者 72 h 内发生早期神经功能恶化有一定预测作用。本研究发现联合组 TEG 的 Angle 角更低,与对照组比较差异有统计学意义,提示在缺血性脑卒中急性期使用疏血通注射液能降低凝血块形成的速率;联合组 CI 更低,提示疏血通注射液可导致凝血过程更接近低凝状态;MA 值的变化无统计学差异,这显示疏血通注射液作用的机制与常用抗血小板药物不同,主要通过影响凝血功能,而非影响血小板功能发挥作用。

本研究还发现,联合组患者治疗后 CRP 水平更低、NIHSS 评分改善更显著,提示疏血通注射液在缺血性脑卒中急性期能减轻炎症反应、改善神经功能,这一结果与刘淑芬等^[15]的研究结果一致。在缺血性脑卒中的治疗中,炎症反应的缓解和神经功能

的改善是否与凝血功能的改变有关,还需要进一步的研究证实。

综上所述,疏血通注射液在多项缺血性脑卒中患者治疗研究中能有确切的疗效,可能与其降低凝血块形成的速率,改善炎症反应,并保持血液低凝状态有关。本研究为疏血通的临床应用以及用于缺血性脑卒中的治疗提供了重要依据。

【参考文献】

- [1] 闫利辉. 疏血通注射液联合机械取栓治疗急性缺血性脑卒中临床研究[J]. 中西医结合研究, 2021, 13(5): 289-292.
- [2] 周梅,余丹,陈南耀. 疏血通联合丁苯酞对老年急性缺血性脑卒中患者神经功能、氧化应激及预后的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(13): 2698-2701.
- [3] 蒙凌. 波立维联合疏血通治疗急性缺血性脑卒中的效果[J]. 临床医学, 2021, 41(7): 124-125.
- [4] 岳孟孟,李雪莹,赵迎春,等. 凝血因子与脑梗死关系的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(12): 222-226.
- [5] 马璐璐,璐莎,春晓,等. 疏血通注射液抗血小板活化作用机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 9(2): 247-252.
- [6] 王焕焕,杨延庆. 疏血通注射液对神经危重症缺血性脑卒中患者肢体深静脉血栓形成的预防作用[J]. 血栓与止血学, 2021, 7(4): 571-573.
- [7] 熊执波,肖维菊. 疏血通注射液联合双抗血小板治疗对急性脑梗死患者血液流变性指标的影响[J]. 海峡医药, 2021, 33(8): 158-159.
- [8] 张兆丰,鄢长江. 疏血通注射液配合依达拉奉在急性脑梗死治疗中的临床应用效果[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(15): 47-49.
- [9] 陆旭东,王琰萍. 疏血通注射液治疗急性期脑梗死的疗效及对患者梗死区侧支循环重建的影响[J]. 中华全科医学, 2018, 16(6): 913-915, 968.
- [10] Lynch AM, Ruterbories L, Jack J, et al. The influence of packed cell volume versus plasma proteins on thromboelastographic variables in canine blood[J]. J Veter Emerg Crit Care, 2020, 30(4): 418-425.
- [11] 周薇,李幼生. 血栓弹力图的临床应用及进展[J]. 肠外与肠内营养, 2011, 18(5): 314-316.
- [12] 何银华,李飞. 急性脑梗死患者血栓弹力图临床研究[J]. 检验医学, 2011, 26(3): 163-165.
- [13] 洪二春,戴李华,王海嵘,等. 凝血功能及血栓弹力图在急性缺血性脑卒中静脉溶栓预后中的预警作用[J]. 东南国防医药, 2018, 20(5): 485-489.
- [14] 宋博雯,汪旭,杨柳,等. 血栓弹力图在轻中度急性脑梗死患者早期神经功能恶化中的预测作用[J]. 东南国防医药, 2019, 21(6): 593-597.
- [15] 刘淑芬,刘淑叶. 疏血通注射液治疗急性脑梗死患者的临床观察及其对血清 C 反应蛋白的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2010, 9(6): 619-621.

(收稿日期:2022-06-16; 修回日期:2022-08-01)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)