

- [3] POWELL T, GILSON R, COLLIN C. TBI 13 years on: Factors associated with posttraumatic growth[J]. Disabil Rehabil, 2015, 34(17): 1461-1467.
- [4] SUMMERS C R, IVINS B, SCHWAB K A. Traumatic brain injury in the United States: an epidemiologic overview[J]. Mt Sinai J Med, 2015, 76(2): 105-110.
- [5] TEDESCHI R G, CALHOUN L G. The posttraumatic growth inventory: Measuring the positive legacy of trauma[J]. J Trauma Stress, 2016, 9(3): 455-471.
- [6] 王冰, 辛璐, 陈青, 等. 不同时间高压氧治疗对颅脑损伤患者认知功能障碍的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(25): 4958-4961.
- 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 01. 039 (收稿日期: 2017-06-29 修回日期: 2017-10-10)

氯吡格雷应用于短暂性脑缺血发作治疗中的价值及对 IL-6、MMP-9 的影响

常春红, 王光胜, 杨同慧, 顾汉沛
(江苏省沭阳县人民医院神经内科 223600)

摘要:目的 探讨氯吡格雷应用于短暂性脑缺血发作抗血小板治疗中的价值及对白细胞介素(IL)-6、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平的影响。方法 将 92 例短暂性脑缺血发作患者作为研究对象, 分为观察组和对照组, 每组 46 例。两组患者均给予控制血压、血糖、血脂, 纠正水电解质紊乱, 维持酸碱平衡等常规治疗。对照组在常规治疗基础上口服阿司匹林肠溶片每次 100 mg, 1 次/天; 观察组在对照组基础上联合应用氯吡格雷片初始剂量 300 mg/d, 第 2 天改为 75 mg/d 剂量维持。两组患者治疗 2 周为 1 个疗程。比较两组患者临床疗效, 血小板膜暴露纤维蛋白原受体(PAC-1)、血小板表面 P-选择素(CD62p)、血管性血友病因子(vWF)、IL-6、IL-10、IL-18、同型半胱氨酸(Hcy)、MMP-9、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血小板计数(PLT)水平变化情况, 并记录两组患者不良反应发生情况。结果 观察组总有效率为 91.3%, 明显高于对照组的 73.9% ($P < 0.05$); 观察组 PAC-1、CD62p、vWF、IL-6、IL-10、IL-18、Hcy、MMP-9 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 胃肠道反应、牙龈出血、皮肤淤斑等不良症状发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 氯吡格雷用于短暂性脑缺血发作患者可提高临床疗效, 抑制血小板活化, 有效降低 IL-6、MMP-9 水平, 安全、可靠, 值得临床进一步推广应用。

关键词: 氯吡格雷; 短暂性脑缺血发作; 白细胞介素-6; 基质金属蛋白酶

中图分类号: R743.31

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)01-0124-04

短暂性脑缺血发作(TIA)是指椎基底动脉或颈动脉系统一过性血供不足, 引起脑组织出现短暂性可逆神经功能障碍, 以反复发作短暂性失语、眩晕、一过性偏瘫或感觉障碍为特征^[1]。临床发作 5 min 内达到高峰, 通常持续 30 min, 短时间内可反复发作, 多数在 1 h 内完全消失, 发作后临床症状好转; 超过 2 h 会出现轻微神经功能缺损或脑组织缺血, 是缺血性脑卒中重要的独立危险因素^[2]。临床调查资料显示, 5 年内将近 35% TIA 患者发展为缺血性脑卒中^[3]。因此, 采取措施进行积极干预, 阻止 TIA 进展对降低缺血性脑卒中的发生率与致残率具有重要的临床意义^[4]。临床研究证实, 积极采取抗血小板聚集治疗是预防和治疗 TIA 的首选方法^[5]。鉴于此, 本研究应用氯吡格雷治疗 TIA 患者, 探讨抗血小板价值及对白细胞介素(IL)-6、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的影响, 以期为临床治疗提供参考, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采取前瞻、对照、随机、开放性试验方案, 经医院伦理委员会审核批准。选取 2014

年 5 月至 2016 年 5 月在本院就诊住院治疗的 92 例 TIA 患者作为研究对象, 按照随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 46 例。观察组中男 29 例, 17 例; 年龄 47~72 岁, 平均 (63.9 ± 7.2) 岁; 发作持续时间 0.15~1.02 h, 平均 (0.67 ± 0.20) h; 发作频率 1.32~4.12 次/例, 平均 (2.59 ± 0.83) 次/例; 合并疾病: 糖尿病 23 例, 高血压 34 例, 高血脂 28 例, 冠心病 21 例。对照组中男 26 例, 20 例; 年龄 45~75 岁, 平均 (64.2 ± 7.1) 岁; 发作持续时间 0.13~1.08 h, 平均 (0.71 ± 0.23) h; 发作频率 1.33~4.26 次/例, 平均 (2.61 ± 0.85) 次/例; 合并疾病: 糖尿病 25 例, 高血压 32 例, 高血脂 29 例, 冠心病 20 例。两组患者性别、年龄、发作持续时间、发作频率及合并疾病等基线资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准: (1) 入选患者均符合 TIA 的相关诊断标准^[6]; (2) 经 MRI 或 CT 检查证实, 颅内无出血、占位及梗死性病灶; (3) 发病 24 h 内入院治疗; (4) 患者及家属知晓治疗过程风险, 并签署知情同意书。排除标准: (1) 严重心、肝、肾功能障

者；(2)伴有凝血功能障碍及自身免疫性疾病者；(3)各种因素所致的血小板减少症；(4)伴有梅尼埃综合征及严重颈椎病者；(5)近 6 个月内具有脑出血史。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 两组患者均给予控制血压、血糖、血脂,纠正水电解质紊乱,维持酸碱平衡等常规治疗。对照组在常规治疗基础上口服阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,生产批号 201425)每次 100 mg,1 次/天。观察组在对照组基础上联合应用氯吡格雷片(深圳信立泰药业股份有限公司,生产批号 20140326),首日初始剂量 300 mg/d,第 2 天改为 75 mg/d 剂量维持。两组患者均连续治疗 2 周为 1 个疗程。

1.3.2 观察指标 (1)两组患者分别于治疗前后清晨空腹采集肘静脉血 5 mL,采用湘仪离心机仪器有限公司生产的台式低速离心机 L400,以 3 000 r/min 离心 15 min,静置后取上清液,标记患者编号、组别及时间,置于-70 ℃冰箱内保存备用;采用美国贝克曼库尔特 Cytomics FC500 流式细胞仪检测血小板膜暴露纤维蛋白原受体(PAC-1)与血小板表面 P-选择素(CD62p);采用双抗体免疫夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 IL-6、IL-10、IL-18、同型半胱氨酸(Hcy)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管性血友病因子(vWF)水平;采用日本 Sysmex CA-i500 血凝仪检测纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT);采用日本 Sysmex XE-2100 血常规分析仪检测血小板计数(PLT);试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司,相关操作参照说明书执行。(2)记录两组不良反应发生情况。

1.4 疗效判定标准^[7] 依据患者临床症状及体征进行疗效判定。显效:治疗 7 d 后,发作次数得到有效控制,发作次数减少达 75%以上;有效:治疗 14 d 后,发作次数有所降低,发作次数减少在 50%~75%;无效:治疗 14 d 后,病情未得到控制或恶化,发作次数减少 50%以下。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 统计学处理 应用 SPSS21.0 统计学软件包对数据进行处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验;计数资料以百分率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级

资料比较采用秩和检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组总有效率为 91.3%,对照组为 73.9%,观察组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 PAC-1、CD62p、vWF 水平变化情况 与治疗前相比,治疗后两组患者 PAC-1、CD62p、vWF 水平明显降低($P<0.05$);治疗后观察组 PAC-1、CD62p、vWF 水平明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]					
项目	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
观察组	46	28(60.9)	14(30.4)	4(8.7)	42(91.3)
对照组	46	25(54.3)	9(19.6)	12(26.1)	34(73.9)
<i>Z</i> 或 χ^2			2.741		4.842
<i>P</i>			0.044		0.028

表 2 两组患者治疗前后 PAC-1、CD62p、vWF 水平变化情况($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	时间	PAC-1(%)	CD62p(%)	vWF(μ g/L)
观察组	46	治疗前	9.87±2.78	15.74±3.26	87.42±20.27
		治疗后	4.01±1.26* [#]	7.14±1.14* [#]	43.08±13.04* [#]
对照组	46	治疗前	9.81±2.86	15.43±3.11	86.53±21.74
		治疗后	5.38±1.49*	9.41±2.76*	57.38±18.72*

注:与组内治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组治疗后相比,[#] $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后炎症因子及 MMP-9 水平变化情况 与治疗前相比,治疗后两组患者 IL-6、IL-10、IL-18、Hcy、MMP-9 水平明显降低($P<0.05$);治疗后观察组 IL-6、IL-10、IL-18、Hcy、MMP-9 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者治疗前后凝血功能指标变化情况 治疗后两组患者 FIB、PT、APTT、PLT 均明显降低;但两组间比较,FIB、PT、APTT、PLT 差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 3 两组患者治疗前后炎症因子及 MMP-9 水平变化情况($\bar{x} \pm s$)						
组别	<i>n</i>	时间	IL-6(ng/L)	IL-10(μ g/L)	IL-18(ng/L)	MMP-9(μ g/L)
观察组	46	治疗前	25.31±7.36	39.74±12.56	210.35±27.83	15.32±3.81
		治疗后	18.33±4.48* [#]	21.61±6.57* [#]	151.47±25.62* [#]	9.04±1.82* [#]
对照组	46	治疗前	23.64±6.86	38.68±11.19	209.46±27.54	15.47±3.22
		治疗后	20.38±5.62*	27.53±8.14*	172.57±26.75*	11.25±1.96*

注:与组内治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组治疗后相比,[#] $P<0.05$

表 4 两组患者治疗前后凝血功能指标变化情况(±s)

组别	n	时间	FIB(g/L)	PT(s)	APTT(s)	PLT(×10 ⁹ /L)
观察组	46	治疗前	3.06±1.01	14.42±3.03	46.41±10.04	172.46±35.13
		治疗后	1.53±0.29* [#]	12.04±2.59* [#]	39.78±9.18* [#]	145.28±31.47* [#]
对照组	46	治疗前	2.87±0.73	14.36±3.01	45.09±9.53	179.83±32.57
		治疗后	1.49±0.28*	12.17±2.52*	40.24±9.85*	143.67±30.45*

注:与组内治疗前相比,**P*<0.05;与对照组治疗后相比,[#]*P*<0.05

2.5 两组患者不良反应发生情况 两组患者治疗过程中出现胃肠道反应、牙龈出血、皮肤淤斑等不良症状,经对症处理后好转;两组患者各不良反应发生情况比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生情况[n(%)]

项目	n	胃肠道反应	牙龈出血	皮肤淤斑
观察组	46	2(4.3)	4(8.7)	3(6.5)
对照组	46	4(8.7)	5(10.9)	1(2.2)
χ ²		1.593	0.274	2.222
<i>P</i>		0.207	0.601	0.136

3 讨 论

TIA 是临床常见的急性脑血管疾病,是缺血性脑卒中重要的独立危险因素。该病发病机制复杂,至今尚未完全明确。近年来相关学者认为,动脉粥样硬化斑块脱落形成微血栓和血流动力学异常,加重微栓子阻塞小血管动脉,发生放射性刺激小动脉痉挛,进而导致脑组织区域性缺血^[8]。临床调查显示,TIA 患者在发病 7 d 后发生脑梗死风险将近 10%,若未进行有效治疗,30%患者会最终进展为脑梗死^[9]。临床上采用抗血小板药物防止血管内斑块脱落,阻断 TIA 的发生^[10]。氯吡格雷是临床常用的血小板聚集抑制剂,为一种非竞争性腺苷二磷酸受体(ADP)阻滞剂,可选择性抑制腺苷二磷酸与血小板受体、继发性介导的血小板糖蛋白 GPⅡb/Ⅲa 活化,抑制血小板黏附;同时还可阻断由 ADP 引起血小板活化扩增,抑制其他激动剂诱发血小板聚集。

本研究结果显示,观察组临床总有效率(91.3%)明显高于对照组(73.9%),提示氯吡格雷联合常规治疗可有效改善 TIA 患者的临床疗效,这与杨成等^[11]报道相一致。PAC-1 与 CD62p 是临床常用的血小板活化标志物,血管内皮细胞受到凝血酶、氧自由基、组胺等刺激后,可增强细胞膜与细胞质内 α 颗粒融合,提高 PAC-1 与 CD62 表达;vWF 为血管内皮细胞受损释放血管活性因子,动脉粥样硬化斑块脱落后,损伤血管内皮使 vWF 水平升高。本研究结果显示,观察组 PAC-1、CD62p、vWF 明显低于对照组,提示氯吡格雷联合常规治疗有利于降低 PAC-1、CD62p、vWF 表达,有效抑制血小板活化,减少内皮细胞损伤,黎明丽等^[12]的研究亦证实该结论。凝血功能指标检测发

现,两组患者治疗后 FIB、PT、APTT、PLT 均明显降低,提示两组患者经治疗后可改善凝血功能障碍,保护内皮细胞。临床研究资料表明,TIA 患者斑块不稳定与炎性因子、基质金属蛋白酶等血清因子密切相关^[13]。其中血清 IL-6、IL-10、IL-18 炎性因子出现不同程度提高,表明炎性因子参与病理生理发展;而 MMP-9 能促进各类蛋白质成分降解,发生斑块破裂或脱落时 MMP-9 表达增高。Hcy 升高是导致动脉粥样硬化血管疾病的重要危险因素,TIA 患者 Hcy 水平明显升高。本研究结果亦显示,观察组 IL-6、IL-10、IL-18、Hcy、MMP-9 水平明显低于对照组,提示氯吡格雷联合常规治疗能有效降低炎性因子、MMP-9 水平表达,控制 TIA 的危险因素。此外,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),提示联合氯吡格雷未增大治疗风险,安全性好。

综上所述,氯吡格雷联合常规治疗控制血小板聚集疗效确切,能有效减轻炎性因子及 MMP-9 表达,安全、可靠,值得临床进一步推广应用。

参考文献

[1] PERRY J J,SHARMA M,SIVILOTTI M L,et al. A prospective cohort study of patients with transient ischemic attack to identify high-risk clinical characteristics [J]. Stroke,2014,45(1):92-100.

[2] SOBOLEWSKI P,BROLA W,WISZNIEWSKA M,et al. Intravenous thrombolysis with rt-PA for acute ischemic stroke within 24h of a transient ischemic attack [J]. J Neurol Sci,2014,340(1/2):44-49.

[3] MIRIAM B,CHAPPELL F M,HECTOR M,et al. Diffusion-Weighted Imaging and Diagnosis of Transient Ischemic Attack[J]. Ann Neurol,2014,75(1):67-76.

[4] 侯凌波,乔利军,张新春,等. 血清低密度脂蛋白、纤维蛋白原和 Essen 评分法及联合应用评价短暂性脑缺血发作患者早期发生脑梗死的风险[J]. 中国老年学杂志,2016,36(6):1327-1329.

[5] PURROY F,SUÁREZ-LUIS I,MAURICAPDEVILA G,et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide level determined at different times identifies transient ischaemic attack patients with atrial fibrillation [J]. Eur J Neurol,2014,21(4):679-683.

[6] 短暂性脑缺血发作与轻型卒中抗血小板治疗中国专家共识(2014 年)[J]. 实用心脑血管病杂志,2014,22(10):33.

- [7] 杨静,吴凤芝,庞新,等.穴位埋线治疗对短暂性脑缺血发作患者脑灌注及疗效的影响[J].北京中医药大学学报,2016,39(11):965-968.
 - [8] 邵燕,章成国,丁楠,等.颈动脉超声评估缺血性脑卒中/短暂性脑缺血发作患者合并冠状动脉病变的价值[J].中华神经医学杂志,2016,15(4):375-378.
 - [9] 张海侠,陈响亮,肖露露,等.血清 C 反应蛋白水平与缺血性卒中或短暂性脑缺血发作患者颈动脉粥样硬化斑块钙化的相关性[J].国际脑血管病杂志,2015,23(11):820-823.
 - [10] 李清华,包红.杏丁银杏达莫注射液联合阿司匹林对短暂性脑缺血发作患者血小板参数及相关因子的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(17):4860-4862.
 - [11] 杨成,钱捷,唐迅,等.阿司匹林单独或与氯吡格雷联合用药治疗缺血性脑卒中及短暂性脑缺血发作疗效和不良反应的 Meta 分析[J].中华流行病学杂志,2015,36(12):1430-1435.
 - [12] 黎明丽,宋薇,刘薇芝,等.依达拉奉联合氯吡格雷对比单用氯吡格雷治疗急性脑梗死疗效与安全性的 Meta 分析[J].中国药房,2016,27(33):4675-4678.
 - [13] 李江,刘文娟,赵一楠,等.替格瑞洛在治疗氯吡格雷抵抗患者时血小板聚集率分析[J].中国全科医学,2014,17(19):2231-2234.
- (收稿日期:2017-06-29 修回日期:2017-09-28)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.01.040

冠心病患者血清同型半胱氨酸水平和心电图 QRS 波时限的相关性研究

余小平¹,赵玲²,李如凯^{3△}

(1.湖北科技学院附属第二医院心电图室,湖北咸宁 437100;2.广东省深圳市龙华区人民医院检验科 518109;3.广东省深圳市宝安区石岩人民医院检验科 518108)

摘要:目的 探讨冠心病患者血清同型半胱氨酸(Hcy)和心电图 QRS 波时限的相关性及其临床意义。**方法** 选择 150 例冠心病患者作为研究对象,按照患者疾病严重程度分组,其中心绞痛组 55 例、心肌梗死组 72 例和心力衰竭组 23 例。另选择同期在体检科体检的 100 例健康者为对照组。测定所有研究对象的血清 Hcy 水平和 QRS 波时限,比较不同组别的血清 Hcy 水平和 QRS 波时限的差异。**结果** (1)冠心病组 Hcy 水平和 QRS 波时限均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);(2)冠心病患者中心力衰竭组与心肌梗死组的 Hcy 水平和 QRS 波时限差异有统计学意义($P<0.05$),心肌梗死组与心绞痛组的 Hcy 水平和 QRS 波时限差异也有统计学意义($P<0.05$);(3)Pearson 相关分析显示,Hcy 水平和 QRS 波时限呈明显正相关($r=0.482$, $P<0.01$)。**结论** 冠心病患者血清 Hcy 水平和 QRS 波时限随着疾病严重程度而增高,且二者间呈正相关,可以联合检查作为评价冠心病患者心功能状况和预后的指标。

关键词:冠心病; 同型半胱氨酸; QRS 波

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)01-0127-03

冠心病按照疾病严重程度可分为心绞痛型、心肌梗死型和心力衰竭型。如果早期不及时治疗,容易反复发作最后进展为心力衰竭,给患者和家庭带来严重的负担。随着高脂肪、快餐化、快节奏、高压力的生活方式的影响,冠心病的患病率呈逐年上升的趋势,并且患病年龄趋于年轻化。因而对疾病的诊断和治疗提出了更高的要求。血清同型半胱氨酸(Hcy)是体内甲硫氨酸的中间代谢产物,研究表明血浆 Hcy 水平升高是冠心病的一个新危险因素^[1]。QRS 波时限代表心室除极过程的综合时间,QRS 波时限延长与心功能不全密切相关^[2]。本研究探讨冠心病患者血清 Hcy 水平和心电图 QRS 波时限的相关性及其临床意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 10 月至 2016 年 3 月在

湖北科技学院附属第二医院接受治疗的 150 例冠心病患者为研究对象,其中男 86 例,女 64 例。所有患者均符合美国心脏病学会制订的冠心病诊断标准^[3]。排除严重的肝肾功能不全,免疫系统疾病或者感染性疾病的患者。按照患者疾病严重程度分组,其中心绞痛组 55 例、心肌梗死组 72 例和心力衰竭组 23 例。心绞痛组男 31 例、女 24 例,平均年龄(59.3 ± 4.6)岁;心肌梗死组男 41 例、女 31 例,平均年龄(60.2 ± 4.9)岁;心力衰竭组男 14 例、女 9 例,平均年龄(61.3 ± 4.1)岁。另选择同期在湖北科技学院附属第二医院体检科体检的 100 例健康者为对照组,其中男 52 例、女 48 例,平均年龄(59.1 ± 2.9)岁。各组间性别和年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象均知情同意并签订同意书且获得医院伦理委员会同意。

△ 通信作者,E-mail:lirukai2006@163.com。