

- 1170 re-infused cases[J]. Anaesthesia, 2019, 74(8): 976-983.
- [9] 张君宜, 杜洪印, 马浩南, 等. 自体血回输用于前列腺癌根治术的安全性及预后分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(22): 50-54.
- [10] 罗蔓琳, 杨洁, 郑兴萍. 自体血回输可改善骨科手术患者血液氧合功能和降低炎症反应[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(4): 1741-1746.
- [11] 艾则孜·阿布力米提, 成睿峰. ANH联合预存式自体输血对异位妊娠手术患者的血流动力学、免疫功能及输血安全性的影响[J]. 新疆医学, 2022, 52(5): 541-544.
- [12] 袁瑞雪, 龙妮, 高进, 等. 术中自体血回输对剖宫产产妇血液学指标及预后的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(6): 577-580.
- [13] 陈正华. 洗涤式自体血回输对急诊腹部创伤及宫外孕手术效果评价[J]. 江西医药, 2019, 54(12): 1607-1628.
- [14] 尹坚银, 李爱媛, 陈亮. 术中自体血液回输对剖宫产产妇术后凝血功能及炎症反应的影响[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(8): 1153-1156.

奥拉西坦、前列地尔、氯吡格雷三者联合治疗急性脑梗死的临床观察

吴景德, 徐思敏, 肖建伟, 陈明祝 (湛江中心人民医院神经内科, 广东湛江 524045)

摘要: **目的** 观察奥拉西坦、前列地尔、氯吡格雷三者联合治疗急性脑梗死(AIS)的效果。**方法** 135例AIS患者随机分为A、B、C组, 每组45例。A组采用氯吡格雷联合奥拉西坦治疗; B组采用氯吡格雷联合前列地尔治疗; C组采用氯吡格雷、奥拉西坦、前列地尔三者联合治疗。对比3组的疗效、认知功能、炎症指标和不良反应发生情况。**结果** C组的疗效明显优于A组和B组, 肿瘤坏死因子- α 、超敏C反应蛋白、白介素-6水平均明显低于A组和B组, 简易精神状态评定量表(MMSE)评分高于A组和B组($P<0.05$ 或 0.01)。3组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 奥拉西坦、前列地尔、氯吡格雷三者联合治疗AIS可提高疗效, 减轻炎症反应程度, 改善认知功能, 且不增加不良反应发生率。

关键词: 奥拉西坦; 前列地尔; 氯吡格雷; 急性脑梗死

中图分类号: R 741

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 03-0313-04

Clinical observation of the effect of the combination of oxiracetam, alprostadil and clopidogrel in the treatment of acute cerebral infarction

WU Jing-de, XU Si-min, XIAO Jian-wei, CHEN Ming-zhu (Department of Neurology, Central People's Hospital of Zhanjiang, Zhanjiang 524045, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of the combination of oxiracetam, alprostadil and clopidogrel in the treatment of acute cerebral infarction (AIS). **Methods** A total of 135 AIS patients were randomized to Group A, B, and C, 45 cases in each group. Group A was treated with clopidogrel combined with oxiracetam. Group B was treated with clopidogrel combined with alprostadil. Group C was treated with combination of clopidogrel, oxiracetam and alprostadil. The efficacy, cognitive function, inflammatory indicators and adverse reactions of the three groups were compared. **Results** The curative effect of Group C was significantly superior to that of Group A and Group B ($P<0.05$); The TNF- α , hs-CRP and IL-6 levels of Group C were significantly lower than those of Group A and Group B; The MMSE score of Group C was significantly higher than that of Group A and B ($P<0.05$ or 0.01). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** The combination of oxiracetam, alprostadil and clopidogrel can improve the curative effect, reduce the degree of inflammatory response, and improve cognitive function in the treatment of AIS, without increasing the incidence of adverse reactions.

Key words: oxiracetam; alprostadil; clopidogrel; acute cerebral infarction

收稿日期: 2022-11-26

基金项目: 湛江市科技计划项目(2021B01055)

作者简介: 吴景德(1989-), 男, 学士, 主治医师, E-mail: sunshineboy.dog@163.com

许多急性缺血性脑卒中(AIS)患者来院就诊时已错过介入取栓治疗和溶栓的时机,因此使用药物作用于AIS其他病理环节显得非常重要^[1]。鉴于AIS发病机制复杂和病情危重,临床上常推荐联合用药^[2-3]。目前研究表明,氯吡格雷联合奥拉西坦方案可减轻AIS患者的再灌注损伤、抑制炎症因子,改善神经功能^[4]。氯吡格雷联合前列地尔方案可通过抑制血小板活性及降低血液黏度,起到改善AIS患者血流动力学水平,调节患者凝血功能的作用^[5]。但有关奥拉西坦、前列地尔、氯吡格雷三者联合治疗AIS的疗效是否得到进一步提高目前报道甚少。本研究拟探讨奥拉西坦、前列地尔、氯吡格雷三者联合治疗AIS的临床价值,旨在为AIS的治疗提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2022年9月在本科室诊治的135例AIS患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》中的AIS诊断标准^[6];(2)初治患者;(3)发病至就医时间 <48 h;(4)18岁 $\leq$ 年龄 <80 岁;(5)美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分为9~22分。排除标准:(1)血管内容栓或机械取栓者;(2)非血管病因的AIS、脑出血、混合性脑卒中;(3)出血倾向、颅内占有位病变或感染者;(4)肿瘤、血液系统疾病、哺乳、妊娠、痴呆、精神、意识障碍或深度昏迷者;(5)影像学结果(头颅CT等)显示有陈旧性梗死灶者;(6)对本研究使用药物禁忌者。采用随机数字表法把患者分为A、B、C组,每组45例。A、B、C组的年龄分别为(60.3 $\pm$ 7.5)、(62.2 $\pm$ 8.1)和(61.4 $\pm$ 7.7)岁,病程分别为(26.5 $\pm$ 2.2)、(26.9 $\pm$ 2.8)和(27.1 $\pm$ 2.4)h,NIHSS评分分别为(12.6 $\pm$ 3.4)、(12.2 $\pm$ 3.8)和(13.1 $\pm$ 4.0)分。3组一般情况差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。研究经我院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

表1 3组患者一般资料比较 (例)

组别	n	男/女	前循环梗死/ 后循环梗死	合并疾病			
				冠心病	高血压	糖尿病	高血脂
A组	45	27/18	29/16	10	26	14	19
B组	45	22/23	27/18	14	21	10	16
C组	45	24/21	31/14	11	24	16	18

3组比较均 $P>0.05$

1.2 方法

3组均给予AIS常规治疗,包括卧床休息、吸氧、纠

正电解质紊乱以及控制患者血脂、血压、血糖等。A组采用氯吡格雷联合奥拉西坦治疗:氯吡格雷(乐普药业股份有限公司,国药准字H20123116)每次剂量为75 mg,1次/d。4 g奥拉西坦(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20100040)与生理盐水250 mL混合后静脉输注,1次/d。B组采用氯吡格雷联合前列地尔治疗:氯吡格雷的厂家、剂量与A组相同。2 mL前列地尔注射液(蓬莱诺康药业有限公司,国药准字H20100179)与生理盐水10 mL混合后缓慢静脉推注,1次/d。C组采用氯吡格雷、奥拉西坦、前列地尔三者联合治疗。氯吡格雷、奥拉西坦、前列地尔的厂家、剂量均与A、B组相同。

1.3 观察指标

治疗7 d后,采用NIHSS评分和简易精神状态评定量表(MMSE)分别评估3组的疗效和认知功能,采用双抗体夹心ELISA法检测治疗前和治疗7 d后的炎症指标[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)],同时统计3组治疗期间不良反应的发生情况。疗效评价标准^[7]:(1)基本痊愈表现为患者治疗后NIHSS评分减少 $>90\%$;(2)显著进步表现为患者治疗后NIHSS评分减少46%~90%;(3)进步表现为患者治疗后NIHSS评分减少18%~45%;(4)恶化表现为患者治疗后NIHSS评分增加 $>18\%$;(5)无变化表现为患者治疗后NIHSS评分减少或增加 $\leq 17\%$ 。MMSE评分满分30分,分数越低认知功能障碍越严重^[8]。

1.4 统计学处理

统计软件为SPSS 24.0。计数资料和有序分类资料以例(%)表示。计数资料采用行 $\times$ 列表 χ^2 检验及其分割法分析数据;有序分类资料比较采用Kruskal-Wallis秩和检验及Nemenyi秩和检验。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用方差分析和Newman-Keuls法分析数据。行 $\times$ 列表 χ^2 检验分割法以 $\alpha=0.0125$ 为检验水准,其他则以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 疗效

3组均未出现恶化的病例。C组的疗效明显优于A、B组($P<0.05$),见表2。

表2 3组患者疗效的比较 例(%)

组别	n	基本痊愈	显著进步	进步	无变化
A组	45	5(11.1)	28(62.2)	9(20.0)	3(6.7)
B组	45	7(15.6)	23(51.1)	11(24.4)	4(8.9)
C组 ^a	45	18(40.0)	19(42.2)	6(13.3)	2(4.5)

与A、B组比较:^a $P<0.05$

2.2 炎症指标

明显低于A、B组($P<0.05$ 或 0.01),见表3。

C组治疗7d后的TNF- α 、hs-CRP、IL-6水平均

表3 3组炎症指标的比较

($\bar{x}\pm s$, $n=45$)

组别	TNF- α /($\mu\text{g/L}$)		hs-CRP/(mg/L)		IL-6/(ng/L)	
	治疗前	治疗7d后	治疗前	治疗7d后	治疗前	治疗7d后
A组	54.4 $\pm$ 6.8	32.7 $\pm$ 5.9 ^e	9.6 $\pm$ 2.5	5.7 $\pm$ 2.0 ^e	64.2 $\pm$ 9.2	55.9 $\pm$ 7.8 ^e
B组	53.2 $\pm$ 6.2	31.2 $\pm$ 5.3 ^e	9.3 $\pm$ 2.1	6.2 $\pm$ 1.8 ^e	63.9 $\pm$ 10.4	57.7 $\pm$ 8.9 ^e
C组	55.6 $\pm$ 7.5	28.8 $\pm$ 5.6 ^{bce}	10.1 $\pm$ 2.8	4.6 $\pm$ 2.4 ^{ade}	65.1 $\pm$ 9.5	51.4 $\pm$ 8.1 ^{ade}

与A组比较: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$; 与B组比较: ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 与治疗前比较: ^e $P<0.01$

2.3 认知功能

治疗前,3组MMSE评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗7d后,3组的MMSE评分均明显高于治疗前,且C组的变化更显著($P<0.05$ 或 0.01)。见表4。

表4 3组MMSE量表评分的比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=45$,分)

组别	治疗前	治疗7d后
A组	16.7 $\pm$ 2.0	19.7 $\pm$ 2.4 ^e
B组	16.9 $\pm$ 2.5	18.5 $\pm$ 2.1 ^{ad}
C组	16.3 $\pm$ 2.7	20.8 $\pm$ 2.6 ^{abc}

与A组比较: ^a $P<0.05$; 与B组比较: ^b $P<0.01$; 与治疗前比较: ^c $P<0.01$, ^d $P<0.05$

2.4 不良反应

3组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$),见表5。

表5 3组不良反应率比较 (例)

组别	n	寒战	发热	恶心	腹胀	腹痛	合计
A组	45	1	0	1	0	2	4
B组	45	0	2	2	1	1	6
C组	45	2	1	3	3	2	11

3组比较均 $P>0.05$

3 讨论

本研究结果发现,3组均未出现恶化病例,且无变化的构成比均不超过10.0%,提示3组的治疗方案均有一定的效果。究其原因可能是:(1)血栓形成在AIS发生和发展中起极其重要的作用,因此抗血小板治疗是AIS标准治疗方案之一^[9]。氯吡格雷是指南推荐的抗血小板药物,可强效拮抗血小板腺苷二磷酸受体,抑制血栓素合成,促前列环素分泌,减少暴露纤维蛋白结合位点,从而抑制血小板聚集^[10]。(2)奥拉西坦可通过血-脑脊液屏障,刺激特异中枢神经通道,促进合成乙酰胆碱、磷酸乙醇胺、核酸及蛋白质,提升大脑三磷酸腺苷与二磷酸腺苷比值,最终提高脑内能量;此外奥拉西坦可提升脑组织利用葡萄糖的能力,

促进脑组织能量代谢,增加脑组织的耐受性;同时可改善大脑皮质联络纤维突触的可塑性,促进功能重建及重组未受损脑组织,有利于AIS患者的神经功能恢复;奥拉西坦可作用于谷氨酸系统,降低谷氨酸兴奋性的毒性,改善神经功能缺损^[11-13]。(3)前列地尔是前列环素类药物,可激发脂蛋白酶,水解三酰甘油,降低血液黏度和血脂,防止血小板钙化,避免血小板大量聚集;此外前列地尔还能够刺激血管内皮细胞产生组织型纤溶物质,从而提升缺血部位血流总量的灌溉,改善AIS患者的血液流变学和血液动力学^[14]。目前研究表明,氯吡格雷联合奥拉西坦,以及氯吡格雷联合前列地尔在治疗AIS的过程中均有协同作用^[3-4],因此3组均有一定的疗效。本研究结果还发现,C组的疗效明显好于A组和B组,分析原因可能如下:氯吡格雷联合前列地尔可明显改善AIS患者的血脂水平和血液流变学指标,从而有效恢复血流灌注量,减少神经功能缺损^[12, 15],因此无论是在吡格雷联合奥拉西坦的基础上加入前列地尔,还是在氯吡格雷联合前列地尔的基础上加入奥拉西坦均可提高疗效。

脑组织缺血后炎症反应随之启动并参与脑组织的损伤和修复。目前研究表明,炎症反应在AIS发生、进展中发挥极其重要的作用^[7]。3组治疗7d后的TNF- α 、hs-CRP、IL-6水平均明显低于治疗前,究其机制可能如下:(1)氯吡格雷可通过提高脑部组织的血流量和含氧量,有效减轻炎症反应^[16];(2)前列地尔可抑制免疫反应,降低肾素-醛固酮系统活性,从而抑制TNF- α 等炎症因子的释放^[15];(3)奥拉西坦可抑制脂质过氧化反应,增加蛋白激酶C活性,从而减轻AIS患者的炎症反应^[17]。因此,当上述药物联合使用后均可有效降低炎症因子水平。C组治疗7d后的TNF- α 、hs-CRP、IL-6水平均明显低于A组和B组,提示奥拉西坦、前列地尔、氯吡格雷三者联合在降低炎症因子水平方面效果最为明显,分析原因可能是奥拉西坦和前列地尔联合使用可进一步降低hs-CRP等炎症因子的浓度^[18]。

AIS 除了损伤患者的神经功能外,还对患者的认知功能有较大影响,如处理不当可严重影响患者的生活质量^[12]。3组治疗7d后的MMSE评分均明显高于治疗前,这可能与AIS发生后机体可以修饰认知障碍^[12],而3组的治疗方案均有一定的疗效有关。A组和C组治疗7d后的MMSE评分均明显高于B组,这可能与奥拉西坦属于促智药物,可作用于中枢胆碱能系统、中枢网状结构、激活糖酵解通路和单胺系统,从而改善AIS患者的认知功能有关^[13, 19]。C组治疗7d后的MMSE评分明显高于A组。AIS之所以出现认知功能障碍,其中一个原因是病灶周围组织低灌注导致脑内代谢下降^[20],而前列地尔可通过作用于责任血管,提高梗死部位局部血流灌注,同时抑制血小板聚集,提高红细胞变形能力,降低血液黏度,最后改善梗死部位的血液灌注^[21]。3组的不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$),提示奥拉西坦、前列地尔、氯吡格雷三者联合不增加药物的不良反应。

综上所述,奥拉西坦、前列地尔、氯吡格雷三者联合治疗AIS可提高疗效,减轻炎症反应程度,改善认知功能,且不增加不良反应发生率。

参考文献:

- [1] FENG X, LI Y, WANG Y, et al. Danhong injection in cardiovascular and cerebrovascular diseases: Pharmacological actions, molecular mechanisms, and therapeutic potential[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 139(45): 62-75.
- [2] 肖柏成, 彭守仙. 丁苯酞联合丹红注射液治疗急性脑梗死的疗效及其对PKC、CRP、PTX3的影响[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(9): 1109-1115.
- [3] FAN W, ZHANG Y, LI X, et al. S-oxiracetam facilitates cognitive restoration after ischemic stroke by activating $\alpha 7$ nAChR and the PI3K-mediated pathway[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(4): 888-904.
- [4] 王新生, 蔡选琨, 李建荣, 等. 奥拉西坦联合氯吡格雷对急性缺血性脑卒中患者再灌注后脑保护作用的临床研究[J]. *中国当代医药*, 2018, 25(4): 147-149.
- [5] 狄美琪, 胡玲玲, 王引明, 等. 氯吡格雷联合前列地尔对急性脑梗死患者疗效、血流动力学及凝血功能水平的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(11): 1175-1178.
- [6] 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.
- [7] 林智君, 尹小健, 洗文川, 等. 丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死的临床效果及对炎症介质的影响[J]. *广东医科大学学报*, 2017, 35(1): 12-14.
- [8] 洪汉林, 苏亚玲, 苏嵘, 等. MoCA 和MMSE 量表串联用于轻度认知障碍患者的筛查[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(19): 4815-4817.
- [9] LEE H L, KIM J T, LEE J S, et al. Comparative effectiveness of dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel versus aspirin monotherapy in mild-to-moderate acute ischemic stroke according to the risk of recurrent stroke: An analysis of 15 000 patients from a nationwide, multicenter registry[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2020, 13(11): e006474.
- [10] 何玺君, 李慧勇, 彭余江. 氯吡格雷单用或联合依达拉奉治疗急性脑梗死的效果[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(10): 193-195.
- [11] SUN Y, XU B, ZHANG Q. Nerve growth factor in combination with oxiracetam in the treatment of hypertensive cerebral hemorrhage[J]. *Pak J Med Sci*, 2018, 34(1): 73-77.
- [12] 周璇, 薛艺东, 郭杰. 奥拉西坦配合常规疗法治疗急性脑梗死患者的疗效及对认知功能的影响[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2019, 27(2): 103-106.
- [13] 元晓彬, 周胜来, 徐芹. 奥拉西坦对急性缺血性脑卒中的临床疗效和初步机制探讨[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2021, 18(1): 105-108.
- [14] 王世涛, 程红亮. 涤痰熄风通络汤联合前列地尔治疗急性脑梗死疗效分析[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(7): 147-150.
- [15] 余先涛. 前列地尔联合奥拉西坦治疗动脉粥样硬化性脑梗死患者的临床效果[J]. *中国医学创新*, 2021, 18(19): 49-52.
- [16] 张波, 叶丛. 氯吡格雷联合银杏二萜内酯葡胺对脑梗死患者颈动脉粥样硬化的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(17): 3611-3614.
- [17] 许红, 华烨, 冯志强, 等. 奥拉西坦联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床疗效及对血清炎症因子的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(19): 31-33.
- [18] 甄宁, 朱艳霞, 王雪笠. 前列地尔联合奥拉西坦胶囊治疗老年认知功能障碍疗效及对hs-CRP、Hcy水平的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(21): 2756-2759.
- [19] 罗少成. 丁苯酞联合奥拉西坦治疗急性脑梗死后认知障碍的疗效观察[J]. *中国处方药*, 2019, 17(7): 97-98.
- [20] ZHONG C, LU Z, CHE B, et al. Choline pathway nutrients and metabolites and cognitive impairment after acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2021, 52(3): 887-895.
- [21] 李花, 许济. 前列地尔联合阿托伐他汀对老年急性脑梗死患者血脂及颈动脉粥样硬化的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(6): 42-50.