

盐酸替罗非班联合低分子肝素钙治疗短暂性脑缺血发作的临床疗效

梁友云¹, 马 纯²

(1. 丰润区第二人民医院 神经内科, 河北 唐山 063000; 2. 丰润区中医医院, 河北 唐山 063000)

[摘要] 目的: 探讨盐酸替罗非班联合低分子肝素钙治疗短暂性脑缺血(TIA)发作的临床疗效。方法: TIA患者82例, 随机均分为对照组和观察组, 对照组应用阿司匹林肠溶片联合低分子肝素钙治疗, 观察组TIA患者应用盐酸替罗非班注射液联合低分子肝素钙治疗, 比较两组TIA患者治疗后临床疗效、不良反应、血小板内皮细胞黏附分子-1(PECAM-1)和血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)等凝血指标的变化。结果: 观察组患者总有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前, 两组TIA患者的凝血指标和PECAM-1比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 凝血指标差异亦无统计学意义($P > 0.05$), 但观察组PECAM-1水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组均未见皮肤、黏膜、消化道出血等不良反应。**结论:** 盐酸替罗非班联合低分子肝素钙治疗TIA发作临床疗效优于阿司匹林肠溶片联合低分子肝素钙。

[关键词] 盐酸替罗非班; 低分子肝素钙; 阿司匹林; 短暂性脑缺血; 凝血因子

[中图分类号] R743.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2015)07-0763-03

Clinical Effect of Tirofiban Hydrochloride Combined with Low Molecular Weight Heparin Calcium in the Treatment of Transient Ischemic Attack

LIANG Youyun¹, MA Chun²

(1. Department of Neurology, Fengrun District Second People's Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China;

2. Fengrun District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tangshan 063000, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To explore clinical effect of tirofiban hydrochloride combined with low molecular weight heparin calcium (LMWHC) in the treatment of transient ischemic attack (TIA). **Methods:** Eighty - two patients with TIA were enrolled in this study, who were randomly divided into control group (41 cases) and observation group (41 cases). Aspirin enteric coated tablets combined with LMWHC was used in treatment of control group while tirofiban hydrochloride injection combined with LMWHC was used in treatment of observation group. The clinical effect, adverse reactions, the level of platelet endothelial cell adhesion molecule - 1 (PECAM - 1) and the changes of blood coagulation indexes, including platelet count (PLT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB) level were compared between observation group and control group. **Results:** The total effective rate of observation group was significantly higher than that of control group, and the difference was significant ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical differences of PLT, PT, APTT, FIB levels and PECAM - 1 level between observation group and control group ($P > 0.05$). After treatment, there were no statistical differences of blood coagulation indexes between observation group and control group but PECAM - 1 level in observation group was significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). There was no such adverse reactions as dermorrhagia, mucosal bleeding, gastrointestinal bleeding in two groups. **Conclusion:** Tirofiban hydrochloride combined with

LMWHC is better than aspirin enteric coated tablets combined with LMWHC in the treatment of transient ischemic attack and worthy of further popularization and application.

[Key words] tirofiban hydrochloride; low molecular weight heparin calcium; aspirin; transient ischemic attack; coagulation factors

短暂性脑缺血(Transient ischemic attack,TIA)是指脑、脊髓或视网膜局灶性缺血所致的、不伴急性梗死的短暂性神经功能障碍^[1]。TIA发病率呈逐年上升趋势,早期治疗和系统观察用药有助于防止TIA患者不可逆性神经功能缺损的发生^[2]。临幊上治疗TIA常用阿司匹林肠溶片联合低分子肝素钙^[3]。盐酸替罗非班属于非肽类的血小板(platelet,PLT)糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体的可逆性拮抗剂,通过对纤维蛋白原与GPⅡb/Ⅲa特异性结合的抑制,有效阻止各种途径诱导的PLT聚集,以最大程度的阻断PLT的交联及PLT的聚集^[4]。本文以阿司匹林肠溶片联合低分子肝素钙治疗作为对照组,以盐酸替罗非班联合低分子肝素钙治疗为观察组,观察治疗后的临床疗效,报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2013年1月~2013年12月收治的TIA患者82例,男48例,女34例,年龄46~80岁,平均(58.53 ± 5.24)岁;颈内动脉系统TIA 47例,椎基底动脉系统TIA 35例,平均TIA发作(4.66 ± 0.46)次/d,平均持续(98.41 ± 9.47)min/次,平均病程(32.48 ± 2.26)h。所有患者均符合相关诊断标准^[4]。采用对照研究的方法,将患者随机均分为对照组和观察组,两组患者在TIA分类、平均发作次数、发作平均持续时间、平均病程及性别年龄构成方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 对照组TIA患者应用阿司匹林肠溶片(100 mg),口服,1次/d;低分子肝素钙(6 000 U)皮下注射,1次/d,连用7d。观察组TIA患者应用盐酸替罗非班注射液(静脉推注及静脉点滴配合),其中12 mL在3 min内推注完,剩余88 mL以11 mL/h输液泵静脉点滴,根据TIA发作频率,确定是否连续给药或间断给药,病情控制后,停用盐酸替罗非班注射液;3 d后皮下注射低分子肝素钙6 000 U,2次/d,连用7d。

1.3 观察指标 记录2组TIA患者治疗后4周治

愈率、有效率及总治愈率,出院后随访6个月。效果评定:治愈,治疗后3 d内TIA得到控制,4周内未复发;有效,TIA发作在3~7 d内控制,4周内未复发;无效,治疗后10 d未控制,4周内复发。比较治疗前和治疗后凝血指标,PLT计数、凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、活化部分促凝血酶原激酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)和血小板内皮细胞黏附分子-1(Platelet endothelial cell adhesion molecule-1,PECAM-1)水平。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0统计学软件进行数据处理,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用t检验,两组间计数资料采用率(%)表示,两两比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果 观察组患者治疗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。

表1 两组TIA患者治疗效果比较

Tab. 1 Comparison of therapeutic effect between observation group and control group

组别	n	治疗效果(n,%)			
		治愈	有效	无效	总有效率
观察组	41	20(48.78)	17(41.46)	4(9.76)	90.24
对照组	41	16(39.02)	14(34.15)	11(26.83)	73.17
χ^2		0.792	0.467	3.998	3.998
P		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

2.2 凝血指标和PECAM-1 治疗前后两组患者的凝血指标PLT、PT、APTT及FIB变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前两组PECAM-1水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组PECAM-1水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表 2 两组 TIA 患者凝血指标和细胞内黏附分子水平

Tab. 2 Comparison of blood coagulation indexes and PECAM - 1 level between observation group and control group

指标	治疗前		治疗后	
	对照组	观察组	对照组	观察组
PLT(× 10 ⁹ /L)	178. 20 ± 16. 24	177. 82 ± 15. 36	161. 56 ± 15. 47	164. 26 ± 17. 58
PT(s)	12. 45 ± 1. 26	12. 16 ± 1. 59	12. 53 ± 1. 48	12. 59 ± 1. 25
APTT(s)	33. 47 ± 3. 06	33. 36 ± 3. 58	34. 56 ± 3. 36	34. 58 ± 3. 44
FIB(g/L)	3. 26 ± 0. 40	3. 39 ± 0. 39	3. 29 ± 0. 39	3. 21 ± 0. 31
PECAM - 1(μg/L)	41. 26 ± 4. 16	40. 98 ± 5. 01	64. 67 ± 8. 58	77. 55 ± 9. 24 ⁽¹⁾

⁽¹⁾与治疗后对照组比较, $P < 0.05$

2.3 不良反应 观察组与对照组患者均未见皮肤、黏膜、消化道出血等不良反应,两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.00, P > 0.05$)。

3 讨论

TIA 是一种常见的脑、脊髓、视网膜局灶性缺血所导致的、未伴发急性脑梗死的短暂性神经功能障碍^[1]。患者发生 TIA 后,如处理得当,TIA 后 90 d 的卒中风险会明显降低,甚至只有 1% ~ 3%^[5-6]。提示 TIA 发生时给予患者早期诊断及个体化的治疗十分必要。

治疗 TIA 的药物种类颇多,治疗方法及效果也各有不同^[7]。低分子肝素是一种低分子量的肝素片段,具有分子量小,半衰期长的特点,抗凝血因子 Xa 作用较强、抗 IIa 作用较弱,可使血管内皮细胞释放纤维蛋白溶解酶原激活剂,血管内皮细胞抗血栓作用增强^[8]。低分子肝素钙应用于 TIA 的治疗较为多见,疗效也较为满意^[9]。盐酸替罗非班能有效阻止各种途径诱导的 PLT 聚集,是一种良好的血管再通替代药^[10]。与盐酸替罗非班相比,阿司匹林通过不同药物作用机制发挥抗 PLT 聚集效应。TIA 主要由微血栓形成所致,治疗上无心脏疾患和血流动力学改变的 TIA 患者,首选抗栓治疗,但因 TIA 常合并心肌梗死/冠脉病变等心脏疾患,盐酸替罗非班在发挥有效抗凝作用的基础上,能降低 PLT 聚集,有效预防动脉血栓形成。

本次研究结果显示,观察组患者总治愈率明显高于对照组($P < 0.05$),两组患者的凝血指标 PLT、PT、APTT 及 FIB 在治疗前后变化不大($P > 0.05$),也未见皮肤、黏膜、消化道出血现象不良反应,提示盐酸替罗非班与低分子肝素钙联合应用于 TIA 的效果更显著,这可能与对照组出现阿司匹林抵抗有关,有文献报道氯吡格雷、阿司匹林具有明

显的药物抵抗作用^[10]。PECAM - 1 是参与血小板黏附和聚集的重要因子,具有抑制血小板聚集和脑血栓形成。本研究结果显示治疗后,观察组 PECAM - 1 浓度高于对照组($P < 0.05$),提示盐酸替罗非班可能通过上调 PECAM - 1 水平改善 TIA 病情程度,表明盐酸替罗非班联合低分子肝素治疗 TIA 发作临床疗效优于司匹林肠溶片联合低分子肝素钙法,且对凝血指标影响不明显。

4 参考文献

- [1] 陈锦艳,李雄新,王大成,等. 青年短暂性脑缺血发作 26 例 DSA 分析[J]. 河北医学,2012(7):940~942.
- [2] 李俊玉. 关于短暂性脑缺血发作的最新认识[J]. 中国卒中杂志,2012(1):36~39.
- [3] 姚少芳. 交联共聚淀粉微球对阿司匹林吸附性能的研究[J]. 贵阳医学院学报,2011(2):124~127.
- [4] 骆迪,毕齐. 肢体抖动型短暂性脑缺血发作的研究进展[J]. 中国卒中杂志,2012(7):68~70.
- [5] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2014(45):2160~2236.
- [6] 张金臣. 盐酸法舒地尔治疗慢性脑供血不足临床疗效观察[J]. 贵阳医学院学报,2011(5):491~493.
- [7] 胡奇华. 阿司匹林联合低分子肝素治疗短暂性脑缺血发作疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2014(15):301~303.
- [8] 睿海. 低分子肝素与普通肝素在脑血管病介入治疗中的应用效果观察[J]. 海南医学,2011(20):33~34.
- [9] 李俊玉,毕齐. 关于短暂性脑缺血发作的最新认识[J]. 中国卒中杂志,2012(1):36~39.
- [10] 秦培英,禤彩霞. 三联疗法治疗短暂性脑缺血发作的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2013(5):67~68.
(2015-04-21 收稿,2015-05-23 修回)
中文编辑:吴昌学;英文编辑:刘华