

脑梗死急性期患者氯吡格雷抵抗与疗效的相关性

程国辉, 李文东, 李如成, 钱剑宁, 谭婵娟
(肇庆市广宁县人民医院脑科, 广东 肇庆 526300)

【摘要】 目的 探讨脑梗死急性期患者氯吡格雷抵抗与疗效及近期预后的关系。方法 选择2017年1~10月期间广宁县人民医院脑科收治的142例脑梗死急性期患者为研究对象, 所有患者均接受氯吡格雷治疗, 将血小板聚集率降低程度 $<10\%$ 者纳入观察组($n=48$), $\geq 10\%$ 者纳入对照组($n=94$)。比较两组患者的临床疗效及随访3个月时缺血性血管事件发生率、改良Rankin量表(mRS)评分。结果 观察组患者的治疗总效率为52.08%, 明显低于对照组的74.47%, 差异有统计学意义($P<0.05$); 随访3个月, 观察组患者的缺血性血管事件发生率为56.25%, 明显高于对照组的26.60%, 且mRS评分为 (1.98 ± 0.42) 分, 明显高于对照组的 (1.27 ± 0.34) 分, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 氯吡格雷抵抗可明显影响脑梗死急性期患者的临床疗效及近期预后。在脑梗死急性期应用氯吡格雷治疗过程中, 应重视血小板聚集率的检测。

【关键词】 脑梗死急性期; 氯吡格雷抵抗; 预后; 疗效

【中图分类号】 R743.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)11-1581-03

Correlation of clopidogrel resistance and curative effect in patients with acute cerebral infarction. CHENG Guo-hui, LI Wen-dong, LI Ru-cheng, QIAN Jian-ning, TAN Chan-juan. Department of Brain, Guangning People's Hospital, Zhaoqing 526300, Guangdong, CHINA

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between clopidogrel resistance and efficacy, short-term prognosis in patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 142 patients with acute cerebral infarction treated in our hospital from January 2017 to October 2017 were enrolled in this study. All patients were treated with clopidogrel, and the reduction rate of platelet aggregation rate was measured: patients with reduction rate $<10\%$ were included into the observation group ($n=48$), and patients with reduction rate $\geq 10\%$ were included into the control group ($n=94$). The clinical efficacy, the incidence of ischemic vascular events, and the modified Rankin scale (mRS) score were compared between the two groups after 3 months of follow-up. **Results** The effective rate of the observation group was 52.08%, significantly lower than 74.47% in the control group ($P<0.05$). After 3 months of follow-up, the rate of ischemic vascular events, the mRS score were 56.25%, (1.98 ± 0.42) in the observation group, versus 26.60%, (1.27 ± 0.34) in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Clopidogrel resistance can significantly affect the clinical efficacy and short-term prognosis of patients with acute cerebral infarction. In the treatment of acute cerebral infarction with clopidogrel, attention should be paid to the detection of platelet aggregation rate.

【Key words】 Acute cerebral infarction; Clopidogrel resistance; Prognosis; Curative effect

脑梗死是我国最常见的脑血管病之一, 占全部脑卒中患者的41%~79%^[1], 具有较高的发病率、致残率和死亡率。动脉粥样硬化血栓形成是脑梗死的重要发病基础, 血小板的活化、黏附和聚集是动脉血栓形成的启动因素, 在脑梗死的发生、发展中具有关键作用, 因此抗血小板治疗是脑梗死的基础治疗^[2]。氯吡格雷是一种抗血小板聚集作用机制与阿司匹林不同的新型药物, 目前在心脑血管疾病的治疗中取得了广泛的临床应用。近年来, 氯吡格雷抵抗现象越来越常见, 但是相关研究多集中于急性冠脉综合征患者^[3], 尚缺乏氯吡格雷抵抗对脑梗死急性期疗效影响的报道。因此, 本研究旨在探讨脑梗死急性期患者氯吡格雷抵抗与疗效及近期预后的关系, 现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择广宁县人民医院脑科于2017年1~10月期间收治的142例脑梗死急性期患者为研究对象。纳入标准: ①符合脑梗死诊断标准^[4], 经影像学(CT/MRI)检查证实; ②首次发病, 发病时间 ≤ 3 d。排除标准: ①脑出血、大面积脑梗死患者; ②合并心、肝、肾等重要脏器功能衰竭者, 以及活动性出血、血小板计数 $<100\times 10^9/L$ 者; ③对阿司匹林及氯吡格雷过敏或合并哮喘者。142例患者中男性82例, 女性60例; 年龄54~81岁, 平均 (69.7 ± 12.4) 岁。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 研究方法 患者入院后均按照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》进行规范治疗, 入院后即服用

基金项目: 广东省肇庆市科技计划项目(编号: 201704030720)

通讯作者: 程国辉。E-mail: 15218433633@139.com

氯吡格雷(商品名:波立维,杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司),用法:75 mg/d,口服,3个月为一个疗程。患者治疗前及治疗7 d后抽取清晨空腹静脉血,采用SC2000测试仪(北京塞科希德科技发展有限公司)对血小板聚集率进行检测,方法为光比浊法,诱导剂为二磷酸腺苷(ADP, 5 μ mol/L)。对ADP诱导的最大血小板聚集率降低程度进行观察,计算方法为治疗前血小板聚集率减去治疗后血小板聚集率,将<10%者判断为氯吡格雷抵抗,纳入观察组($n=48$); $\geq 10\%$ 即无氯吡格雷抵抗患者纳入对照组($n=94$)。比较两组患者的预后。

1.3 疗效判断标准 患者均于治疗前及治疗28 d后,采用《卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》评价神经功能缺损程度评分(NDS)。基本痊愈:患者经治疗后生活自理,肢体活动基本恢复,NDS减少在65%~90%之间,肌力 \geq IV级;显效:治疗后肢体运动功能有明显改善,NDS减少在41%~64%之间,肌力 \geq III级;进步:患者肢体活动及功能有所好转,肌力改善I级,但是生活无法自理,NDS减少在20%~40%之间;无效:患者NDS减少<20%,且症状、体征未得到明显改善;恶化指患者病情进展甚至死亡。以基本痊愈、显效、进步例数计算有效率。

1.4 近期预后判断 患者出院后均进行为期3个月的随访,采用改良Rankin量表(mRS)对患者日常生活能力进行评估,同时记录患者缺血性血管事件发生率,主要包括脑梗死复发、新发短暂性脑缺血发作、心肌梗死及死亡。

1.5 统计学方法 应用SPSS19.0统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两样本均数比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较 观察组患者的治疗总有效率明显低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=3.749, P<0.05$),见表1。

表1 两组患者的临床疗效比较(例)

组别	例数	基本痊愈	显效	有效	无效	恶化	总有效率(%)
观察组	48	8	10	7	13	10	52.08
对照组	94	18	22	30	14	10	74.47

2.2 两组患者的近期预后比较 随访3个月,观察组患者中发生脑梗死复发14例、新发短暂性脑缺血发作6例、心肌梗死3例及死亡4例,对照组发生脑梗死复发12例、新发短暂性脑缺血发作5例、心肌梗死4例及死亡4例,观察组缺血性血管事件发生率明显高于对照组,且mRS评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者的近期预后比较

组别	例数	血管事件[例(%)]	mRS评分($\bar{x}\pm s$)
观察组	48	27 (56.25)	1.98 \pm 0.42
对照组	94	25 (26.60)	1.27 \pm 0.34
t/χ 值		12.040	11.463
P 值		<0.05	<0.05

3 讨论

脑梗死是急性脑血管的闭塞引起的一种急性脑血管疾病,严重影响着患者身体健康及生活质量。动脉粥样硬化是本病最基础的发病机制,动脉粥样斑块破裂形成溃疡,导致胶原暴露及血小板聚集、血栓形成^[5]。因此血小板活化在血栓形成过程中具有重要作用,是脑梗死发生、发展的重要病理基础。有研究表明,血小板聚集性增高与脑梗死后神经功能恶化程度和缺血性血管事件的发生关系密切^[6]。使用抗血小板药物阻止血小板活化、黏附、聚集也成为了脑梗死急性期治疗的基础,可以有效预防卒中复发、降低缺血性血管事件的发生风险^[7]。

氯吡格雷作为一种噻吩吡啶类抗血小板药物,是一种血小板膜二磷酸腺苷受体拮抗剂。氯吡格雷可以选择性地对ADP与血小板表面受体的结合发挥抑制作用,并能够抑制糖蛋白GP II b/III a复合物的活化^[8]。目前已经有大量的临床研究证实了氯吡格雷在预防缺血性血管事件发生中的有效性及安全性^[9-10],且服用氯吡格雷比阿司匹林更能降低远期卒缺血性血管事件的发生率,其总体安全性与阿司匹林相近^[11]。临床上发现氯吡格雷的疗效存在不稳定性,尤其部分心肌梗死经皮冠脉介入治疗患者即时规范服用氯吡格雷,其抗血小板作用较差,不能有效抑制血小板的聚集能力,即发生氯吡格雷抵抗。氯吡格雷抵抗的原因尚未完全明确,研究认为与多因素有关如P2Y₁₂受体及CYP450酶系统的基因多态性、药物之间相互作用、糖尿病等代谢性疾病及患者的依从性较差、体重指数高等等^[12]。本研究对比了氯吡格雷抵抗与非氯吡格雷抵抗组急性脑梗死患者的临床疗效,发现观察组治疗有效率明显低于对照组;对两组患者进行了为期3个月的随访,比较其近期预后,发现观察组缺血性血管事件发生率明显高于对照组,且mRS评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。说明氯吡格雷抵抗患者的疗效及近期预后均较差,其原因在于这类患者氯吡格雷用药并未发挥足够的抗血小板能力,因此血小板活化能力增高,进而影响临床疗效并使缺血性血管事件发生风险增加。

综上所述,氯吡格雷抵抗可明显影响脑梗死急性期患者的临床疗效及近期预后。在脑梗死急性期应用氯吡格雷治疗过程中,应重视测血小板聚集率的检测以早期发现氯吡格雷抵抗患者,及时调整抗血小板治疗方案如加大药物剂量或换用其他新型抗血小板药物,进而改善脑梗死急性期患者的预后。

儿童自身免疫性脑炎与血清25羟基维生素D的相关性

甘颖妍, 麦坚凝, 吴汶霖

(广州市妇女儿童医疗中心神经康复科, 广东 广州 510000)

【摘要】 目的 探讨自身免疫性脑炎(AIE)患儿血清25羟基维生素D [25(OH)D]水平与疾病的相关性。方法 选取广州市妇女儿童医疗中心神经康复科2016年1月至2017年3月间38例诊断为AIE的患儿作为病例组,选取同期行体检的健康儿童38例为对照组。采取两组儿童外周静脉血3 mL,留取血清,25(OH)D用商用酶联免疫吸附测定试剂盒检测。**结果** AIE患儿血清25(OH)D水平为(67.17±13.58) nmol/L,明显低于对照组的(82.09±11.53) nmol/L,差异有显著统计学意义($P<0.01$);AIE患儿血清25(OH)D不足或缺乏率为63.16%,明显高于健康对照组的36.84%,差异有显著统计学意义($P<0.01$)。**结论** 维生素D不足或缺乏与AIE发病可能有关。

【关键词】 自身免疫性脑炎;维生素D;儿童;相关性

【中图分类号】 R725.9 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1003—6350(2018)11—1583—03

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AIE)是由于机体针对神经元抗原成分的异常免疫反应所导致的炎症性疾病,以急性或亚急性起病,可引起免疫紊乱导致大脑功能受损而引起认知功能障碍、精神行为异常、抽搐及其他局部神经功能异常等一系列临床症状,并可伴有脑脊液炎性改变和MRI中表现出炎性病灶,如脱髓鞘等改变。AIE患病比例占脑炎病例的10%~20%,以抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor-antibodies, NMDAR)脑炎最常见,约占80%,好发于儿童和年轻女性^[1-4]。其神经病理改变与病毒性脑炎类似,脑实质内可见以淋巴细胞为主的炎症细胞浸润。故过往基于临床或病理表现,自身免疫性脑炎易被误诊为“病毒性脑炎”或“散发性脑炎”,而错过了及时给予免疫调节治疗的时机^[5]。AIE是近十年神经科学领域最受关注的事件之一,但在临床实践中对于AIE的诊断、治疗及预防复发仍是

难题。维生素D不仅调节钙平衡,还参与免疫调节,其活性产物1,25-双羟维生素D [1,25(OH)₂D₃]在参与免疫反应、血脑屏障的形成以及神经系统免疫应答中均发挥着一定的作用,但目前尚不清楚它们与AIE是否相关。本研究旨在探讨25(OH)D与AIE两者的相关性,为AIE补充维生素D治疗提供临床理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2017年3月于广州市妇女儿童医疗中心神经康复科确诊的38例AIE患儿作为病例组,其中男性20例,女性18例,平均年龄(8±2.5)岁。所有患儿均符合AIE诊断标准:(1)亚急性起病(3个月之内病情快速进展),表现为行为、精神症状或意识状态改变;(2)至少满足以下两项:①发热或有发热史($\geq 38^{\circ}\text{C}$);②无法用已知癫痫病因解释的癫痫发作;③脑脊液细胞数增多(白细胞数 $>5\text{ mm}^3$),抗神经元表面抗原的自身抗体阳性;④脑电图提示脑

通讯作者:麦坚凝。E-mail:gzchmjn@126.com

参考文献

- [1] 王文志. 中国脑卒中流行病学特征和社区人群干预[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2009, 1(2): 49-53.
- [2] 范道丰, 郑瑞锋, 胡小红, 等. 双重抗血小板治疗对脑梗死患者血小板单核细胞聚集体的影响及急性期疗效评估[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40(10): 627-630.
- [3] 黄晓红, 陈昱, 唐勇, 等. 急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后氯吡格雷抵抗相关因素分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(12): 1153-1155.
- [4] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379.
- [5] 沈明强, 石冬敏, 程庆璋. 急性脑梗死患者的血小板活化、聚集状态及其临床意义[J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26(2): 105-107.
- [6] Chen Y, Xiao Y, Lin Z, et al. The role of circulating platelets microparticles and platelet parameters in acute ischemic stroke patients [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(10): 2313-2320.
- [7] 孙亚莉. 硫酸氯吡格雷治疗进展性脑卒中的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(8): 958-959.
- [8] 黄学鸿, 潘家兴, 吴勇. 依达拉奉联合氯吡格雷和阿托伐他汀治疗老年急性脑梗死98例疗效观察[J]. 海南医学, 2015, 26(18): 2736-2737.
- [9] 洪茂华, 徐跃芝, 朱光昕. 氯吡格雷对急性缺血性脑卒中患者神经功能及炎症因子的影响[J]. 中国药业, 2013, 22(11): 23-24.
- [10] 彭惠媚, 胡中华, 李惠, 等. 灯盏细辛联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛疗效及其对血液学指标的影响[J]. 海南医学, 2014, 25(13): 1890-1893.
- [11] 龚贵香, 汤健. 缺血性脑卒中二级预防中阿司匹林与氯吡格雷的不良反应[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(4): 118-119.
- [12] 王嘉莉, 柯元南. 氯吡格雷抵抗的发生率和危险因素分析[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(13): 2434-2436.

(收稿日期:2017-11-22)