

# 阿司匹林与低分子肝素钙联合用药对进展性脑卒中患者神经功能及 NT-proBNP、hs-CRP 的影响

丘宝

(中山大学附属第三医院粤东医院, 广东 梅州 514000)

**【摘要】目的:** 研究阿司匹林与低分子肝素钙联合用药对进展性脑卒中患者神经功能及 NT-proBNP、hs-CRP 的影响。**方法:** 选取我院 2020 年 1 月~2021 年 12 月我院神经内科收治的 SIP 患者 120 例, 将所有患者随机分为阿司匹林治疗组和阿司匹林与低分子肝素钙联合治疗组, 每组患者 60 例, 以分析问卷的形式分别于入院时及治疗 3 周后对患者进行神经功能缺损评分 (NIHSS) 和 hs-CRP、NT-proBNP 和血常规的检测, 分析患者神经功能恢复情况和 hs-CRP、NT-proBNP 等的变化情况, 进行统计并分析, 从而研究阿司匹林与低分子肝素钙联合用药对进展性脑卒中患者神经功能及 NT-proBNP、hs-CRP 的影响。**结果:** 经过系统的治疗, 两组患者在治疗有效率及神经功能缺损评分上比较, 观察组均显著优于对照组, 统计学差异显著 ( $P < 0.05$ )。NT-proBNP、hs-CRP 值也有显著降低。**结论:** 阿司匹林与低分子肝素钙联合用药对进展性脑卒中患者神经功能的恢复有着显著的治疗效果, 对 NT-proBNP、hs-CRP 的降低也有显著疗效。

**【关键词】** 阿司匹林; 低分子肝素钙; 进展性脑卒中; NT-proBNP; hs-CRP

**【中图分类号】** R743 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3783 (2022) 08-24-056-01

进展性卒中 (stroke in progression, SIP) 是由于供应大脑的动脉突然堵塞, 导致其供应的脑组织灌注减低, 缺血区神经血管单元坏死。可导致患者记忆力、计算力、语言表达等能力下降, 严重影响患者的行为能力及生活质量。SIP 以其高发病率和致残率成为当前严重威胁人类健康的一大类重要疾病, 是第二位致死性和第一位致残性疾病, 在影响患者身心健康的同时, 也给社会和家庭带来了巨大负担<sup>[1-2]</sup>。一旦发生缺血性卒中, 为挽救缺血半暗带濒死细胞, 诊治刻不容缓。缺血性卒中首发病因为动脉粥样硬化, 而对于动脉粥样硬化导致的脑梗死, 抗血小板聚集治疗是诊治的基石。自上世纪 70 年代, 发现阿司匹林具有抗血小板作用以来, 大规模的临床试验分析证实, 阿司匹林应用于心脑血管疾病高危患者, 可降低心脑血管事件和血管栓塞等, 对心脑血管疾病的一级、二级预防等均具有确切疗效, 成为心脑血管疾病防治的“基石”<sup>[3]</sup>。阿司匹林可将血小板环氧化酶乙酰化, 导致花生四烯酸无法向前列腺素转化, 进而抑制 TXA<sub>2</sub> 的生成而发挥抗血小板作用。然而近年发现, 部分服用阿司匹林等抗血小板药物的患者, 病情仍进行性加重, 从而提出了进展性卒中 (stroke in progression, SIP) 的概念。临床经常将阿司匹林与低分子肝素钙联合使用用于进展性卒中的治疗。阿司匹林与低分子肝素钙联合使用预防血栓的降纤、抗凝和抗血小板聚集都是针对溶栓和抗血栓的治疗措施, 具有较好的安全性。NT-proBNP 和 hs-CRP 水平可以反映急性缺血性卒中患者的病情, 对卒中患者的病情评估及预后判断具有参考价值。本研究拟在利用阿司匹林与低分子肝素钙联合治疗 SIP, 分析两种药物对患者神经功能及 NT-proBNP、hs-CRP 的影响, 探究 NT-proBNP 和 hs-CRP 在 SIP 诊断中的临床价值, 以及阿司匹林与低分子肝素钙治疗 SIP 的临床效果, 为临床上治疗进展性卒中提供更好的疗效。要分析治疗过程中 NT-proBNP、hs-CRP 的变化情况, 为临床 SIP 的诊断和预后提供支持; 还要对阿司匹林与低分子肝素钙联合治疗 SIP 的临床疗效作出评价。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取我院 2020 年 1 月~2021 年 12 月我院神经内科收治的 SIP 患者 120 例, 均符合 SIP 的诊断标准, (一般定义为在卒中发生 48h 或 72h 内, NIHSS 增加 2 分或 4 分以上), 且经 CT 或 MRI 证实为缺血性卒中, 其中男性 71 例, 女性 39 例, 年龄 20~78 岁, 病程 15~20 d, 排除标准: NIHSS 评分  $\geq 21$  分的重度患者, 有血液病或出血倾向、活动性溃疡; 血小板  $< 100 \times 10^9/L$ , 纤维蛋白原水平  $< 1.5g/L$ ; 严重肝、肾功能损害、心功能不全; 未经控制的 3 级高血压; 正在或近 2 周内使用过抗凝、抗血小板及非甾体类抗炎药者。

## 1.2 方法

将 120 例患者随机分为阿司匹林治疗组、阿司匹林与低分子肝素钙联合治疗组, 每组患者 60 例, 两组患者在年龄、性别、病程、病情严重程度等一般资料上比较差异无统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 具有可比性。

项目名称: 梅州市社会发展科技项目项目编号: 191219112051883。

阿司匹林组患者口服阿司匹林肠溶片 (拜耳医药保健公司) 100 mg/d, 联合用药组患者口服阿司匹林肠溶片 100 mg/d + 低分子肝素钙 (河北常山生化) 4100U 皮下注射 q12h, 14 天为 1 个疗程。

## 1.3 观察指标

均连续用药根据《美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)》对全部病例进行神经功能缺损程度评分后分型, 其中 0~6 分为轻度损伤组, 7~15 分为中度损伤组, 16~20 分为重度损伤组。SIP 患者入组后 3 h、治疗 14 天后内取血检测 hs-CRP、NT-proBNP 和血常规; NT-proBNP 采用免疫电化学发光法检测, 使用 ROCHE E170 全自动免疫电化学发光仪及相关配套试剂; hs-CRP 采用免疫比浊法检测, 使用日立 7600 全自动生化分析仪及相关配套试剂; 血细胞常规检测采用 SYSMEX XE-2100 五分全自动血液分析仪及相关配套试剂。各指标参考范围及判断标准: NTproBNP  $< 325 pg/mL$ 、hs-CRP  $< 5 mg/L$ 、WBC ( $4 \sim 10$ )  $\times 10^9/L$ 、Neu%48.0%~70.0%、PLT ( $85 \sim 300$ )  $\times 10^9$ 、MPV 9.4~12.5 fL。各指标检测数据超出参考区间为异常。要分析治疗过程中 NT-proBNP、hs-CRP 的变化情况, 为临床 SIP 的诊断和预后提供支持; 对阿司匹林与低分子肝素钙联合治疗 SIP 的临床疗效作出评价。并对患者随访 6 个月, 统计神经功能恢复、hs-CRP、NT-proBNP 和不良反应等的发生情况。

**1.4 统计学处理:** 计数资料和计量资料分别进行  $\chi^2$  检验、t 检验, 表示为 [n(%)]。当  $P < 0.05$  时, 表示进行对比的数据间差异具有统计学意义。数据录入至 SPSS 19.0 软件中处理, 并得出数据。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后神经功能缺损评分对比

统计结果显示, 两组患者治疗前神经功能缺损评分比较无差异 ( $P > 0.05$ ), 治疗后均有所改善, 但组间比较观察组明显优于对照组, 统计学差异显著 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组患者治疗前后神经功能缺损评分比较

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	60	19.2 $\pm$ 3.2	7.0 $\pm$ 2.3
对照组	60	18.8 $\pm$ 2.8	13.8 $\pm$ 1.7
t		0.4986	12.4149
P 值		0.6198	0.0000

### 2.2 两组患者治疗前后血中 NT-proBNP、hs-CRP 含量对比

统计结果显示, 两组患者治疗前血中 NT-proBNP、hs-CRP 含量比较无差异 ( $P > 0.05$ ), 治疗后均有所改善, 但组间比较观察组明显优于对照组, 统计学差异显著 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血中 NT-proBNP、hs-CRP 含量比较

组别	例数	NT-proBNP		hs-CRP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	515.38 $\pm$ 51.47	211.16 $\pm$ 25.48	7.98 $\pm$ 3.42	3.04 $\pm$ 2.11
对照组	60	502.24 $\pm$ 52.58	312.38 $\pm$ 31.28	7.85 $\pm$ 4.31	4.62 $\pm$ 3.21
t		0.4826	7.6584	0.3351	6.3234
P 值		0.6024	0.0230	0.5210	0.0310

3 讨论

脑血管病越来越受到人们的关注,因其发病率、致残率及致死率均较高,给个人、家庭及社会带来了极大危害及经济负担,故脑血管病的治疗及预防已经是临床医生的工作重点。缺血性脑卒中占脑血管病的大部分,目前较有效的的治疗方法有溶栓及抗血小板治疗<sup>[6-7]</sup>。溶栓治疗因其有严格的时间窗限制,所以许多患者因错过时间窗不能进行溶栓治疗。缺血性脑卒中发生后,大脑的血流供应中断,能量耗竭,立即引起缺血中心区脑组织的损伤和部分脑功能的丧失。缺血性脑卒中发生后,受损伤的脑组织可分为两部分:缺血中心区和缺血半暗带。缺血中心区的脑细胞由于血流供应中断和能量耗竭发生不可逆的坏死,而缺血半暗带由于旁系血管的残余灌注而受到中等程度损伤。对于缺血半暗带而言,葡萄糖/能量代谢障碍所引发的瀑布级联反应以及缺血再灌注后的病理变化,才是导致脑损伤的主要原因。脑缺血发生后一方面引起能量生成障碍,另一方面神经轴突末端接收到缺血信号后释放大量的兴奋性神经递质(包括谷氨酸和其他兴奋性因子)<sup>[8-10]</sup>。兴奋性神经递质分别与各自的受体作用引起兴奋性毒性。能量代谢障碍一方面诱导线粒体的损伤和氧化自由基的发生,氧化自由基则促使了细胞膜完整性的破坏。另一方面导致离子泵功能的障碍,导致大量Na<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>、Ca<sup>2+</sup>的内流,离子稳态的遭到破坏,离子稳态的破坏则诱导了蛋白酶,磷脂酶以及其他炎症因子的释放,导致细胞骨架的破坏和DNA的断裂。兴奋性毒性,氧化自由基,磷脂酶以及炎症因子等的共同作用则导致了神经细胞死亡或凋亡。抗血小板治疗就成为治疗缺血性脑卒中的主要方法。抗血小板药物的药品种类较多,目前较常用的药物有阿司匹林、氯吡格雷、双嘧达莫、阿昔单抗等药物。

然而近年发现,部分服用阿司匹林等抗血小板药物的患者,病情仍进行性加重,从而提出了进展性卒中(stroke in progression,SIP)的概念。临床经常将阿司匹林与低分子肝素钙联合使用用于进展性卒中的治疗,具有较好的安全性。

进展性卒中(stroke in progression,SIP)是指发病后经临床治疗病情仍进行性加重的卒中。临床上治疗缺血性卒中多采用抗血小板药物,然而,经抗血小板治疗等干预措施后,仍有部分缺血性卒中患者神经功能缺损症状进行性加重,表现为进展性卒中。本研究拟在利用阿司匹林与低分子肝素钙联合治疗SIP,分析两种药物对患者神经功能及NT-proBNP、hs-CRP的影响,探究NT-proBNP和hs-CRP在SIP诊断中的临床价值,以及阿司匹林与低分子肝素钙治疗SIP的临床效果。

该研究将为临床SIP的预防、早发现、早治疗提供有效的诊断方法;还要探究一条有效的治疗SIP的路径,减少SIP的致残率和致死率,提升SIP患者的生活质量;也为SIP患者提供科学有效的预后方法,防止其复发,减少并发症的发生率。

综上所述,阿司匹林与低分子肝素钙的联合用药对进展性卒中患者神经功能和降低NT-proBNP、hs-CRP的含量有着显著的效果。

参考文献:

- [1] 杨雪,周红卫,杨红梅,等.缺血性脑卒中患者发病1年后的生存情况分析[J].临床神经学杂志,2014,27(2):91-93.
- [2] 张莉莉.氯吡格雷联合阿司匹林治疗短暂性脑缺血发作的疗效[J].江苏医药,2014,40(9):1050-1052.
- [3] L Yang,L Wen,J Wu. Aspirin Versus Clopidogrel in Prevention of Ischemic Stroke Recurrence: An Evaluation of Effectiveness and Safety from Beijing Medical Insurance Database[J]. Value in Health,2016,19(3):A41.
- [4] 牛晓立,李贯绯,李彦彬,等.阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死50例[J].中国老年学杂志,2014,34(10):2863-2864.
- [5] Khoulood Chehaibi,Imen Trabelsi,Kacem et al. Correlation of Oxidative Stress Parameters and Inflammatory Markers in Ischemic Stroke Patients[J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases,2016,40(34):181-187.
- [6] 刘潇潇,殷为勇,张秀华.缺血性脑卒中二级预防中阿司匹林与氯吡格雷致消化道不良反应调查[J].医药导报,2014,33(5):684-685.
- [7] 朱晋坤,毛华,尹扬光,等.阿司匹林和氯吡格雷对体外血小板黏附内皮细胞基质活性的影响及其机制研究[J].中国全科医学,2015,18(3):283-287.
- [8] 陈令允,印建荣,张艳华.阿司匹林联合氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作的临床观察[J].中国药房,2015,26(15):2084-2086.
- [9] 张京滨.进展性缺血性脑卒中发生危险因素分析[J].山东医药,2015,55(21):102-103.
- [10] Huang Xiang-Lei. Association of Serum Levels of Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein and High-Sensitivity C Reactive Protein with Severity of Acute Ischemic Stroke[J]. Cell biochemistry and biophysics,2015,72(2):1-3.

(上接第055页)

3 讨论

VSD负压封闭引流术是使用VSD材料+半透膜+三通接管+负压吸引器进行负压吸引的一种技术。广泛用于创伤外科治疗及四肢软组织创面感染<sup>[6]</sup>。汇涌术则是由硝酸银、银离子、去离子水和明胶成分组成,被广泛用于抑制细菌生长和清除伤口异物。据报道显示<sup>[7]</sup>,二者联合治疗胸腰椎内固定术后伤口深部感染疗效显著,与本研究中,治疗组总有效率(93.75%)优于对照组(81.48%)结果相符。另有文献显示<sup>[8-9]</sup>,VSD负压封闭引流术能迅速控制感染,促进肉芽组织健康生长,缩短创面愈合时间,可控制的负压,能够促进血流量增长及蛋白合成,加快创面愈合。与此同时生物半透膜的封闭能有效隔绝创面与外部环境接触,降低感染机会。全方位的引流能做到及时将创面每一处的坏死组织及渗出液排出体外,消除对机体的炎性刺激改变感染部位的生物环境,促进炎症消退。另一方面汇涌术中的银离子可起到有效杀菌的作用,两种方式联合治疗胸腰椎内固定术后伤口深部感染效果显著的同时能缩短手术时间及降低治疗期间的费用。与本研究中,治疗组在创面愈合时间及治疗期间费用上均优于对照组结果一致。侧面证实了二者联合能减轻患者的疼痛<sup>[10]</sup>。综上所述,关节镜微创下VSD负压封闭引流、汇涌术联合冲洗联合治疗胸腰椎内固定术后伤口深部感染疗效显著,且能有效缩短创面愈合时间。

参考文献

- [1] 杨富云.腰椎内固定术后伤口感染的原因分析及治疗策略[J].航空

- 航天医学杂志,2020,31(08):57-59.
- [2] 赵星,赵猛,关韶勇,等.闭合性跟骨骨折术后深部感染的危险因素[J].中华创伤骨科杂志,2019,21(1):28-33.
- [3] 周先贵,刁天月,张亚,等.骨折内固定术后伤口感染的诊治[J].临床骨科杂志,2020,23(1):71.
- [4] 王朕,赵世新,夏磊,等.VSD治疗胸腰椎后路内固定术后切口深部感染的应用[J].河南外科学杂志,2020,26(4):9-14.
- [5] 孙祖达,周国万,祁峰.负压封闭引流技术在骨折术后感染中的应用及其对血清炎性指标的影响[J].现代实用医学,2019,31(08):133-135.
- [6] 杜伟力,沈余明,胡晓骅,et al.下肢关节部位外伤行骨科内固定手术后切口感染创面临床治疗方法探讨[J].中华烧伤杂志,2021,37(03):1-9.
- [7] 邵朝阳,林跃,宁思.负压封闭引流技术治疗跟骨骨折术后切口深层感染的效果[J].数理医药学杂志,2020,33(09):42-43.
- [8] 潘晓辉,瞿新丛,方祖怡,等.冲洗剂量对开放性骨折清创术后感染的影响[J].实用骨科杂志,2020,26(10):81-84.
- [9] 杨燕飞,杜书军.观察负压封闭引流与改良生肌象皮膏治疗骨折术后皮肤坏死的临床效果[J].中国伤残医学,2020,028(007):54-56.
- [10] 费晓瑜.5例胫骨高位截骨术后感染的护理体会[J].中国城乡企业卫生,2019,(10):213-214.