

表 3 2 组治疗期间 TESS 评分比较

组别	n	治疗后 1 周	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 8 周
研究组	32	2.15±1.04	2.37±0.88	2.54±0.92	2.63±0.68
对照组	32	2.23±1.02	2.26±0.74	2.36±0.66	2.48±0.39
t 值		0.307	0.865	0.607	0.681
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

难治性抑郁症是指应用两种或两种以上不同作用机制的抗抑郁药物足量、足疗程治疗疗效不佳的患者,占抑郁患者的 10%~20%^[5],是临床上较为棘手的疾病,也是治疗难点之一。传统观点认为抑郁症的发病主要是脑内去甲肾上腺素和 5-羟色胺改变和其受体功能下降有关^[6],临床治疗上主要应用经典的 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗。但后来研究发现,非典型抗精神病药物对伴或不伴精神病症状的抑郁症均有较好的临床效果,并逐渐应用临床。而对于一些难治性抑郁症,传统的单一用药往往达不到临床效果,采用联合用药则具有更好的疗效。

氟西汀是一种选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂,可有效抑制神经元从突触间隙摄取 5-羟色胺,而对 α -肾上腺素、多巴胺受体几乎没有结合力^[7],进而增加突触间隙中神经递质,改善患者精神状态。奥氮平则是一种抗精神病药物,可选择性使间脑边缘系统中多巴胺能神经元放电减少^[8],而不阻断黑质-纹状体的多巴胺受体,不良反应较小,以往用于治疗精神分裂症和其他有严重阳性症状的精神疾病。研究发现,奥氮平同时具有 5-羟色胺拮抗作用,对情感淡漠、情感和社会退缩、言语贫乏等也有较好的临床疗效。近年来,国外有学者认为奥氮平可作为经典抗抑郁药物的增敏剂,进而提高抑郁症的治疗效果。Richard 等^[9]报道一组应用氟西汀联合奥氮平治疗难治性抑郁症病例,有效率 68%。

本研究中研究组应用小剂量奥氮平联合氟西汀治疗,对照组应用氟西汀治疗,治疗后 2 组 HAMD 评分均明显下降,与治疗前相比差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组 1、2、4、8 周 HAMD 评分明显低于对照组,说明小剂量奥氮平联合氟西汀治疗效果优于单独应用氟西汀。研究组临床有效率

71.9%,与 Richard 报道基本一致,治疗有效率明显高于对照组。

本研究还对患者的不良反应进行观察,研究组 10 例出现不良反应,主要症状有头痛 2 例,嗜睡 7 例,便秘、口干、视物模糊 1 例;对照组出现不良反应 8 例,主要症状有头晕 2 例,嗜睡 3 例,便秘 1 例,腹泻、恶心 2 例。2 组不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗期间 2 组 TESS 评分比较差异无统计意义($P > 0.05$)。

由此可见,小剂量奥氮平联合氟西汀治疗难治性抑郁症具有较好的临床疗效,不良反应较小,对于单药治疗效果欠佳的难治性抑郁症患者可考虑小剂量奥氮平联合氟西汀治疗。

4 参考文献

- [1] 池思晓,王文菁,钟天平. 难治性抑郁症患者症状特点与认知功能的相关性[J]. 广东医学,2011,32(22):2 950-2 952.
- [2] 张颖,曹雷,周磊,等. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂联合奥氮平治疗难治性抑郁症疗效观察[J]. 武警医学院学报,2011,20(11):897-898.
- [3] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准(CCMD-3)[M]. 济南:山东科学技术出版社,2001:4.
- [4] 刘新轶. 小剂量奥氮平联合西酞普兰治疗老年抑郁症的对照研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2012,33(1):21-22.
- [5] 张庭伟,刘志勇. 浅谈奥氮平与氯氮平治疗精神分裂症的疗效研究[J]. 中国中医药咨讯,2012,4(1):11-11.
- [6] 陈青松,黄喆,吴珺,等. 文拉法辛联合米氮平治疗难治性抑郁症患者的疗效观察[J]. 临床精神医学杂志,2011,21(6):410-411.
- [7] 戴轶伟. 氟西汀(百忧解)联合奥氮平治疗帕金森病伴抑郁的疗效观察[J]. 中国医药指南,2011,9(36):87-88.
- [8] 郑振宝. 盐酸文拉法辛合并奥氮平治疗躯体形式障碍的临床对照研究[J]. 精神医学杂志,2011,24(5):333-335.
- [9] Devarajan S, Ali J, Dursun SM. Quetiapine plus SSRI in treatment resistant depression: possible mechanisms [J]. JPsychopharmacology, 2006, 185(3):402-403.

(收稿 2013-02-01)

蚓激酶联合氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作并糖尿病疗效分析

蒋柏菊^{1,2)} 杨期明^{2)△}

1)南华大学研究生院 衡阳 421001 2)湖南省老年医院神经内科 长沙 410016

【摘要】 目的 评价蚓激酶(lumbrukinase, LK)联合氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)并糖尿病的早期疗效及安全性。方法 120 例患者随机分为治疗组(60 例)和对照组(60 例)。治疗组给予蚓激酶联合氯吡格雷治疗,对照组给予氯吡格雷,观察 2 组临床疗效、实验室生化指标及不良反应。结果 治疗组总有效率 93.3%,显效率 86.7%;对照组总有效率 78.3%,显效率 65%;2 组临床疗效比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组全血黏度、纤维蛋白原(Fg)、血栓前体蛋白(TpP)、C 反应蛋白(CRP)、血小板聚集率等方面与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组均无不良

△通讯作者:杨期明, Email: yangqiming64@sina.com

反应发生。结论 蚓激酶联合氯吡格雷早期治疗 TIA 并糖尿病疗效好, 优于单用氯吡格雷, 且安全性高, 值得临床推广。

【关键词】 短暂性脑缺血发作; 蚓激酶; 氯吡格雷; 糖尿病

【中图分类号】 R743.31 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-5110(2013)07-0016-03

Evaluation of the effect and safety of combination of lumbrokinase and clopidogrel hydrogen for patients with TIA and diabetes mellitus

Jiang Boju*, Yang Qiming

* Graduate School of University of South China, Hengyang 421001, Hunan, China

Corresponding author: Yang Qiming, Email: yangqiming64@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical effect and safety of combination of lumbrokinase and clopidogrel hydrogen for patients with transient ischemic attack (TIA) and diabetes mellitus. Methods Totally 120 patients were randomly divided into treatment group (60 cases) and control group (60 cases). The treatment group was given lumbrokinase joint clopidogrel treatment, and control group was given clopidogrel. The clinical efficacy, laboratory biochemical index and adverse reaction were observed. Results The total effective rate in treatment group was 93.3%, while in control group was 78.3%. Similarly, the significant efficiency in treatment group was 86.7%, but which in control group was 65%. There were statistical significances in both clinical efficacy and laboratory index ($P < 0.05$), such as the whole blood viscosity, fibrinogen (Fg), thrombus precursor protein (TpP) and C-reactive protein. Neither group had adverse reaction. Conclusion Lumbrokinase joint clopidogrel in the treatment of TIA with diabetes mellitus has good curative effect and is superior to single clopidogrel, with less adverse reaction. It is worth of clinical promotion.

【Key words】 TIA; Lumbrokinase; Clopidogrel; Diabetes

糖尿病既是 TIA 又是缺血性卒中的独立危险因素^[1]。研究表明合并 2 型糖尿病的 TIA 进展为缺血性卒中的风险增加^[2], 早期对 TIA 患者进行干预可以防止 80% 的患者发展为卒中^[3]。目前对 TIA 的治疗及卒中的二级预防除了高危因素控制, 如降压降糖降脂外, 主要还是抗血小板药物的使用及超早期的溶栓降纤治疗。本研究将蚓激酶和氯吡格雷两种药物联合用于 TIA 并糖尿病的早期治疗, 观察疗效及安全性, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 选择 2009-06—2011-06 在我院神经内科住院具有完整住院病历的 TIA 患者 120 例, 所选病例均符合以下纳入标准: TIA 合并糖尿病: (1) 有糖尿病史, 近期血糖控制

稳定, $HbA1c < 6.5\%$; (2) 符合短暂性脑缺血发作的中国专家共识新版(2011 年)^[4] 制定的诊断标准, 并经头颅 MRI + DWI 证实无急性脑梗死证据; (3) 年龄 20~64 岁, 男女不限; (4) 签署知情同意书。排除以下疾病或情况: 有脑血管病史, 伴严重呼吸、消化、肾脏、肝脏疾病及肿瘤等影响患者寿命的疾病, 癫痫、偏头痛、昏迷、家族发作性共济失调、癔症、出血体质、近期手术或外伤、对服用蚓激酶、氯吡格雷有禁忌证者。

1.2 分组方法 将所选 120 例患者按照入院时间先后编号, 采用完全随机设计方法分为对照组(60 例) 和治疗组(60 例), 2 组临床资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 1, 具有可比性。

表 1 2 组临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别(n)		病变血管(n)		ABCD2 评分(n)		年龄/岁
		男	女	前循环	后循环	<6 分	>6 分	
治疗组	60	42	18	28	32	37	23	48 ± 5.8
对照组	60	40	20	26	34	38	22	47 ± 6.3
χ^2 / t 值		0.154		0.135		0.036		0.905
P 值		0.695		>0.05		>0.05		>0.05

1.3 治疗方法 对照组 60 例, 单用硫酸氢氯吡格雷片(国药准字 J20080090, 杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司) 75 mg, qd × 90 d。治疗组 60 例, 在对照组基础上加用蚓激酶肠溶胶囊(国药准字 H20093118, 珠海博康药业有限公司) 60 万 U, tid × 90 d。2 组均给予控制血压、血糖及他汀类调脂等治疗。

1.4 观察指标 治疗后 TIA 发作停止时间, 随访 90 d 内复

发的次数及持续时间; 药物的不良反应; 治疗前后全血黏度、纤维蛋白原(Fg)、血栓前体蛋白(TpP)、C 反应蛋白(CRP)、血小板聚集率、凝血酶原时间(Pt) 并检测血尿常规及肝肾功能。

1.5 评价方法 2 组均在用药 7 d 和 90 d 时行体格检查和头颅 MRI + DWI 检查, 进行疗效评定。(1) 痊愈: 治疗后 TIA 发作在 7 d 内控制随访 90 d 无复发; (2) 显效: 7 d 内控

制随访 90 d 发作 1 次且持续时间 < 10 min; (3) 有效: 7 d 内控制随访 90 d 发作 1~2 次且持续时间 < 30 min; (4) 无效: 7 d 内复发或 90 d 内发作 > 2 次或发作 1~2 次但持续时间 > 30 min 或头颅 MRI+DWI 检查证实进展为脑梗死。

1.6 统计学方法 数据采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析。2 组性别、病变血管、ABCD2 评分比较及 2 组显效率(痊愈+显效)比较用 χ^2 检验, 2 组疗效比较用秩和检验。2 组年龄比较用成组 *t* 检验, 治疗前后观察指标比较用配对 *t* 检验。

2 结果

治疗 90 d 后 2 组疗效比较见表 2, 治疗组明显优于对照

组(疗效等级 $Z = -3.019, P = 0.003$; 显效率 $\chi^2 = 7.685, P = 0.006$, 总有效率 $\chi^2 = 5.551, P = 0.018$)。治疗 90 d 后, 治疗组实验室各项指标明显好于治疗前, 而对照组治疗前后无明显变化。见表 3。2 组均未见明显不良反应, 无脑出血、胃肠道出血及肝肾功能损害等。

表 2 2 组临床疗效比较 (n)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	显效率/%	总有效率/%
治疗组	60	44	8	4	4	86.7	93.3
对照组	60	29	10	8	13	65	78.3

表 3 2 组治疗前后实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	全血黏度(mPa/s)	Fg(g/L)	TpP(mg/L)	血小板聚集率/%	CRP(mg/L)	PT(s)
治疗组	治疗前	5.07±0.42	4.6±0.4	13.18±5.23	78.43±16.87	16.20±2.60	26±4
	治疗后	4.43±0.36	1.5±0.2	6.81±4.29	42.58±17.32	7.18±2.13	22±5
对照组	治疗前	5.08±0.47	4.5±0.5	12.98±4.87	77.98±15.45	16.12±2.53	27±6
	治疗后	4.98±0.44	3.9±0.4	9.85±4.12	58.54±16.38	9.23±2.05	24±5

3 讨论

3.1 TIA 的定义及主要的病理机制 TIA 是指脑或视网膜局灶性缺血所致的、未伴发急性脑梗死的短暂性神经功能障碍^[4]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是合并糖尿病的 TIA 患者的主要病理基础^[2], 在此基础上发生微血栓、血管痉挛、血流动力学障碍或血液流变学改变, 最终导致低灌注, 引起一系列临床表现。而纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)作为一种重要的凝血因子和炎症因子, 是 AS 的独立危险因素之一^[5-6]。所以, 测定 TIA 患者的 Fg、TpP 水平便于及时预防、干预 TIA 的发生和发展, 同时可用于评价治疗效果^[7-8]。

3.2 蚓激酶联合氯吡格雷治疗伴糖尿病的 TIA 作用机制 蚓激酶(lumbrokinase, LK)是从人工养殖蚯蚓中提取分离而得的含酶复合物, 富含纤维蛋白溶解酶和纤维酶原激活剂, 通过直接降解 Fg、激活纤维酶原、增强内源纤溶系统活力、抑制血管内皮友病因子释放和降低血小板聚集率达到降纤溶栓抑制血小板聚集的作用。

氯吡格雷是二磷酸腺苷受体拮抗剂, 通过其活性代谢产物不可逆、选择性地与血小板膜表面的二磷酸腺苷受体结合, 从而阻断二磷酸腺苷对腺苷酸环化酶的抑制作用, 使二磷酸腺苷介导的(GP) II b/III a 受体活化受阻, 达到抗血小板聚集的作用。

本研究 2 组患者在治疗前 Fg 都增高, 与文献^[9]报道相似, 治疗后 Fg、全血黏度及血小板聚集率治疗组明显下降, 而对照组下降不明显, 2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。由于两种药物作用机制不同, 联用时可作用于血小板凝集的多个环节, 更大程度地抑制血小板的凝集, 显著降低新的缺血发生率, 能尽快控制 TIA。本研究结果表明, 激酶联合用氯吡格雷发挥抗血小板作用优于单用氯吡格雷, 并

可显著降低纤维蛋白原和改善血液流变学指标, 进而提高对伴糖尿病的 TIA 的疗效, 改善了患者的预后, 用于治疗合并糖尿病的 TIA 安全有效, 值得推广。

4 参考文献

- [1] Whisnant JP, Brown RD, Petty GW, et al. Comparison of population-based models of risk factors for TIA and ischemic stroke[J]. Neurology, 1999, 53(3):532-536.
- [2] Putaala J, Liebkind R, Gordin D, et al. Diabetes mellitus and ischemic stroke in the young: clinical features and long-term prognosis [J]. Neurology, 2011, 76(21):1 831-1 837.
- [3] Liesch M. Ischemic stroke and TIA[J]. Praxis (Bern), 2012, 101(1):43-50.
- [4] 短暂性脑缺血发作中国专家共识组. 短暂性脑缺血发作的中国专家共识更新版(2011 年) [J/CD]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2012, 5(2):41-42.
- [5] Kullo IJ, Gau GT, Tajik AJ. Novel risk factors for atherosclerosis[J]. Mayo Clin Proc, 2000, 75(4): 369-380.
- [6] Libby P. Inflammation in atherosclerosis[J]. Nature, 2002, 420:868-874.
- [7] 俞龙, 徐耀. 短暂性脑缺血发作与血栓前体蛋白及纤维蛋白原的关系[J]. 临床神经病学杂志, 2005, 18(6): 411.
- [8] Meng R, Li ZY, Ji X. et al. Antithrombin III associated with fibrinogen predicts the risk of cerebral ischemic stroke[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2011, 11(5):380-386.
- [9] Shenhar-Tsarfaty S, Ben Assayag E, Bova I. Persistent hyperfibrinogenemia in acute ischemic stroke/transient ischemic attack (TIA)[J]. Thromb Haemost, 2008, 99(1):169-173.

(收稿 2013-01-21)