

阿司匹林联合西洛他唑对老年腔隙性脑梗死患者脑部血管、血流和认知功能的影响

庞华*,卢伟,刘莉,高洁,杨健,唐瑞龙[#](重庆市第一人民医院神经内科,重庆 400011)

中图分类号 R743 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)06-0753-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.06.13

摘要 目的:观察阿司匹林联合西洛他唑对老年腔隙性脑梗死(LI)患者脑部血管、血流和认知功能的影响。方法:98例老年LI患者随机均分为观察组和对照组。两组患者均给予调脂、降低血液黏稠度、稳定血管斑块等对症治疗。与此同时,对照组患者给予阿司匹林片0.1 g,口服,每日1次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予西洛他唑片50 mg,口服,每日2次。两组患者疗程均为12周。观察两组患者治疗前后甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),长谷川智能量表(HDS)评分,全血黏度切变率、血浆黏度、相对血液黏度切变率、血细胞比容、纤维蛋白原,收缩期和舒张期峰流速、平均血流速度、搏动指数、阻力指数,脑血流量、血液流入时间、血管转折高比率及不良反应发生情况。结果:治疗后观察组患者TG、TC、LDL-C均显著低于同组治疗前,HDL-C显著高于同组治疗前($P<0.05$);对照组患者除TG、TC均显著低于同组治疗前外($P<0.05$),其他指标治疗前后比较差异均无统计学意义($P>0.05$);而观察组患者除LDL-C显著低于对照组、HDL-C显著高于对照组外($P<0.05$),其他指标两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者HDS评分、脑血流量均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组;全血黏度切变率、血浆黏度、相对血液黏度切变率、纤维蛋白原、收缩期和舒张期峰流速、搏动指数、阻力指数均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:阿司匹林联合西洛他唑可明显改善LI患者认知和脑血管功能,促进脑部血液循环,且安全性较好。

关键词 阿司匹林;西洛他唑;腔隙性脑梗死;认知功能;脑部血流

Effect of Aspirin Combined with Cilostazol on the Brain Blood Vessels, Blood Flow and Cognitive Function of Elderly Patients with Lacunar Infarction

PANG Hua, LU Wei, LIU Li, GAO Jie, YANG Jian, TANG Rui-long (Dept. of Neurology, Chongqing First People's Hospital, Chongqing 400011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effect of aspirin combined with cilostazol on the brain blood vessels, blood flow and cognitive function of elderly patients with lacunar infarction (LI). METHODS: 98 cases of elderly patients with LI were randomly divided into observation group and control group. They were all given treatment, including lipid regulation, reducing blood viscosity and vascular plaque stable, etc. Based on it, patients in control group were given aspirin 0.1 g orally, qd; and the observation group was given cilostazol 50 mg orally, bid, based on the treatment of control group. The course of treatment lasted for 12 weeks. TG, TC, LDL-C and HDL-C and HDS scores were observed before and after treatment. whole blood viscosity shear rate, plasma viscosity, shear rate of relative blood viscosity, hematocrit and fibrinogen, systolic and diastolic peak velocity, mean velocity, pulsatility index and resistance index, cerebral blood flow, time of blood flow into, percentage of turning high vessels and adverse reactions were recorded. RESULTS: After treatment, TG, TC and LDL-C in observation group were significantly lower than before treatment, and HDL-C was significantly higher than that of before ($P<0.05$). TG and TC in control group were significantly lower than those of before treatment ($P<0.05$). There were no significant differences among other indexes ($P>0.05$). The LDL-C in observation group was significantly lower than that of control group and HDL-C was significantly higher than that of control group ($P<0.05$). There were no significant differences among other indexes in 2 groups ($P>0.05$). HDS score and cerebral blood flow were significantly higher than those of before treatment, and those in observation group was higher than in control group. Whole blood viscosity shear rate, plasma viscosity, shear rate of relative blood viscosity, fibrinogen, systolic and diastolic peak velocity, pulsatility index and resistance index were significantly lower than those of before treatment, and those in observation group was higher than in control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). There were no obvious adverse reactions during the treatment. CONCLUSIONS: Aspirin combined with cilostazol can significantly improve the cognitive and cerebral vascular function in patients with LI, promote brain blood circulation and has better safety.

KEYWORDS Aspirin; Cilostazol; Lacunar infarction; Cognitive function; Cerebral blood flow

腔隙性脑梗死(Lacunar infarction, LI)是指由大脑半球或

* 主治医师。研究方向:脑血管疾病。E-mail: ruihongtang@163.com

[#] 通信作者:主治医师。研究方向:神经内科重症医学。E-mail: ruihongtang@126.com

脑干深部的深穿支动脉闭塞而诱发的一种特殊类型的微梗死或软化性病变,可经慢性愈合后形成不规则的腔隙^[1]。LI是缺血性脑血管疾病的常见类型,约占其20%,多发生于中老年,且多数患者伴有不同程度的神经功能障碍^[2]。目前尚没有治疗LI的特效方法,治疗原则也与其他缺血性脑血管疾病相似,

主要是控制病情和预防复发。然而,随着LI患者脑内梗死面积的增大,患者的脑部血供系统和血管功能受到一定的影响,甚至可能进展到认知功能的缺损或血管性痴呆。阿司匹林是临床上常用于治疗短暂性脑缺血发作的药物和脑卒中发病风险的二级预防药物,对LI同样具有改善作用^[9]。西洛他唑是磷酸二酯酶的选择性抑制剂,有显著的抗血小板凝集和扩张脑部血管功能,对血管内皮有一定的保护作用^[4]。但是,这两种药物是否能够联合用于LI的治疗,需要进一步研究。为此,在本研究中笔者观察了阿司匹林联合西洛他唑对老年LI患者脑部血管、血流和认知功能的影响,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2006年3月—2012年6月我院收治的98例老年LI患者,男性56例,女性42例;年龄61~79岁,平均(63.61±8.82)

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 General information of patients in two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄,岁	男性/女性,例	体质量指数,kg/m ²	吸烟,例	饮酒,例	受教育程度,例		
							小学及以下	初中	高中及以上
观察组	49	63.04±8.21	29/20	23.58±2.61	16	10	16	21	12
对照组	49	64.11±7.02	27/22	22.97±2.40	15	12	19	22	8

1.2 治疗方法

两组患者均给予调脂、降低血液黏稠度、稳定血管斑块等对症治疗,并统一给予饮食、运动锻炼等健康指导。与此同时,对照组患者给予阿司匹林片(德国拜耳制药厂)0.1 g,口服,每日1次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予西洛他唑片(山东罗欣药业股份有限公司)50 mg,口服,每日2次。两组患者疗程均为12周。

1.3 观察指标

1.3.1 两组患者治疗前后血脂水平 采用7020型全自动生化分析仪(日本日立公司)测定甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平(试剂盒均购于深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)。

1.3.2 两组患者治疗前后长谷川智能量表(HDS)评分 采用HDS评估两组患者认知功能。HDS包括:2个定向力问题、4个记忆力问题、2个常识问题、1个计算题、2个物体铭记命名回忆题。总评分≥30分,为认知功能正常;≥20且<30分,为轻度认知功能障碍;≥10分且<20分,为中度认知功能障碍;<10分,为重度认知功能障碍。

1.3.3 两组患者治疗前后血液流变学指标 采用LG-R-80A Viscometer型全自动血液流变仪(北京中帝世勤公司)测定血液流变学指标,包括全血黏度切变率、血浆黏度、相对血液黏度切变率、血细胞比容、纤维蛋白原。

1.3.4 两组患者治疗前后血流动力学指标水平 采用Companion III型彩色经颅多普勒诊断仪(德国EME公司)检测脑动脉血管收缩期和舒张期峰流速、平均血流速度、搏动指数、阻力指数。

1.3.5 两组患者治疗前后脑血管功能指标 采用HNCP-2型

脑血管功能检测仪(广州三瑞医疗器械有限公司)检测脑内动脉的脑血流量、血液流入时间、血管转折高比率。
纳入标准:(1)首次发病,且病程<2周;(2)患者罹患LI前社会适应性良好,无老年痴呆、认知障碍、失语或失聪等;(3)未伴有高血压、冠心病、糖尿病、甲状腺功能低下或亢进、陈旧性脑出血或脑梗死、慢性感染和其他严重器官功能衰竭性疾病等;(4)患者入院后72 h内行CT或MRI检查,证实大脑半球、小脑或脑干腔隙存在病灶且直径<1.5 cm;(5)均无焦虑、抑郁、精神或意识障碍;(6)无药物滥用史或酒精依赖史,且心电图、肝肾功能检查无明显异常。将所有患者按随机数字表法均分为观察组和对照组。两组患者年龄、性别、体质量指数、吸烟比例、饮酒比例、受教育程度等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者家属均知情同意且签署了知情同意书。

脑血管功能检测仪(广州三瑞医疗器械有限公司)检测脑内动脉的脑血流量、血液流入时间、血管转折高比率。

1.3.6 不良反应 观察两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间的比较采用独立样本的Student-*t*检验,治疗前后比较采用配对*t*检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血脂水平比较

治疗前两组患者TG、TC、LDL-C、HDL-C比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后观察组患者TG、TC、LDL-C均显著低于同组治疗前,HDL-C显著高于同组治疗前($P<0.05$);对照组患者除TG、TC均显著低于同组治疗前($P<0.05$)外,其他指标治疗前后比较差异均无统计学意义($P>0.05$);而观察组患者除LDL-C显著低于对照组、HDL-C显著高于对照组外($P<0.05$),其他指标两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

2.2 两组患者治疗前后HDS评分比较

治疗前两组患者HDS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者HDS评分均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$),详见表3。

2.3 两组患者治疗前后血液流变学指标比较

治疗前两组患者血液流变学指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者除血细胞比容外($P>0.05$),其余指标均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异

表2 两组患者治疗前后血脂水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Tab 2 Comparison on the levels of blood lipid of patients in two groups($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	TG		TC		LDL-C		HDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	1.61±0.42	1.35±0.34*	4.89±0.81	4.22±0.92*	3.47±0.40	3.04±0.52**	1.09±0.22	1.30±0.24**
对照组	49	1.59±0.38	1.48±0.40*	4.85±0.76	4.31±0.88*	3.56±0.36	3.48±0.47	1.13±0.19	1.19±0.16

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$;vs. control group, ** $P<0.05$

表3 两组患者治疗前后HDS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 3 Comparison on the scores of HDS scale of patients in two groups($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	49	16.72±2.95	33.16±4.60**
对照组	49	16.56±3.14	24.01±5.14*

注:与治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组比较,** $P<0.01$

Note: vs. before treatment, * $P<0.01$;vs. control group, ** $P<0.01$

表4 两组患者治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison on the indicators of blood rheology of patients in two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	全血黏度切变率		相对血液黏度切变率		血浆黏度,mPa·s		血细胞比容,%		纤维蛋白原,g/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	4.81±1.36	3.86±1.25**	2.88±0.62	2.43±0.41**	1.77±0.45	1.46±0.50**	0.49±0.08	0.46±0.13	3.89±1.42	3.01±1.23**
对照组	49	4.79±1.29	4.38±1.30*	2.91±0.69	2.66±0.52*	1.74±0.39	1.65±0.48*	0.51±0.11	0.48±0.10	3.93±1.35	3.61±1.34*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$;vs. control group, ** $P<0.05$

表5 两组患者治疗前后血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison on the indicators of cerebral blood flow dynamics of patients in two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	搏动指数		阻力指数		收缩期流速/舒张期流速		平均血流速度,cm/s	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	1.21±0.28	0.71±0.16**	0.82±0.28	0.59±0.12**	3.15±0.74	1.86±0.69**	45.61±5.23	46.12±5.96
对照组	49	1.19±0.31	0.85±0.22*	0.85±0.30	0.71±0.24*	3.23±0.86	2.58±0.72*	44.89±6.08	45.98±5.55

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$;vs. control group, ** $P<0.05$

治疗前两组患者脑血管功能指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者脑血流量均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),两组血液流入时间和血管转折高比率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表6。

表6 两组患者治疗前后脑血管功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 6 Comparison on the indicators of cerebral vascular function of patients in two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	脑血流量,ml/min		血液流入时间,s		血管转折高比率,%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	494.41±100.64	562.31±113.87**	0.28±0.07	0.19±0.08	0.78±0.13	0.84±0.17
对照组	500.29±98.55	513.26±101.26*	0.26±0.08	0.22±0.05	0.81±0.11	0.86±0.15

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$;vs. control group, ** $P<0.05$

2.6 不良反应

两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

既往研究显示,诱发LI最常见的病因是颅内动脉血管的粥样硬化改变,特别是深穿动脉及直径在100~400 μm 之间的

均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

2.4 两组患者治疗前后血流动力学指标比较

治疗前两组患者血流动力学指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后除平均血流速度外($P>0.05$),其他指标均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表5。

2.5 两组患者治疗前后脑血管功能指标比较

小动脉。这些小动脉的脂肪变性或纤维化坏死易引发血管管腔的闭塞,进而发生颅内组织缺血、缺氧、软化或梗死等严重的病理性改变^[6-7]。而血脂水平异常被认为是导致颅内动脉血管粥样硬化的主要原因。有研究显示,血脂水平与急性脑梗死等脑血管疾病密切相关,干预TG、LDL-C等血脂指标,可降低脑梗死的发生率^[8]。本研究结果显示,治疗后观察组患者TG、TC、LDL-C均显著低于同组治疗前,HDL-C显著高于同组治疗前;对照组患者除TG、TC均显著低于同组治疗前外,其他指标治疗前后比较均无统计学意义;而观察组患者除LDL-C显著低于对照组、HDL-C显著高于对照组外,其他指标两组比较差异均无统计学意义。以上表明阿司匹林联合西洛他唑可恢复LI患者血脂水平,并极可能通过调控血脂来发挥药物的协同作用^[9]。

随着对认知功能缺损和血管性痴呆研究的深入,人们已逐渐重视LI对患者认知功能的影响,尤其是老年患者正处于学习、记忆等神经功能衰退的时期^[10]。因此,如何改善LI患者认知功能受损、如何干预等显得十分重要。本研究采用了当前国际上流行通用且经过循证医学验证的HDS评分以评估两

组LI患者的认知功能^[11]。研究结果发现,治疗后两组患者HDS评分均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义。这提示LI对老年患者的认知功能有一定的影响,可能是由于脑部血流不畅或供血不足等原因长期作用所致^[12]。而治疗后患者的认知功能得到了显著的改善。本研究结果还显示,治疗后两组患者除血细胞比容、平均血流速度外,其余指标均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义。这表明阿司匹林联合西洛他唑对改善LI患者脑部血流循环有良好的效果。

阿司匹林对缺血性脑卒中和LI等血栓性脑部疾病均有较好的疗效,其作用机制为通过环氧酶的活性部分的乙酰化,导致环氧酶失活,抑制血小板凝聚,进而阻断血栓的形成^[13]。西洛他唑也同样被发现具有抗血小板凝聚和溶栓的作用。有研究发现,西洛他唑不但可以调节血脂的水平,还对血管扩张运动有明显的促进作用,并可抑制血管平滑肌细胞的增殖,减缓血管内斑块的形成^[14-15]。本研究结果显示,治疗后两组患者脑血流量均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义。这提示阿司匹林联合西洛他唑可协同调控血流。

综上所述,阿司匹林联合西洛他唑可明显改善LI患者认知和脑血管功能,促进脑部血流循环,且安全性较好。由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] Wu B, Lin S, Hao Z, et al. Proportion, risk factors and outcome of lacunar infarction: a hospital-based study in a Chinese population [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29(2): 181.

[2] Thong JY, Hilal S, Wang Y, et al. Association of silent lacunar infarct with brain atrophy and cognitive impairment [J]. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(11): 1219.

[3] Lip GY. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8(10):602.

[4] Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, et al. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 19(1):CD008076.

[5] 全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要

点及临床功能缺损程度评分标准:1995[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6):379.

[6] Del Bene A, Palumbo V, Lamassa M, et al. Progressive lacunar stroke: review of mechanisms, prognostic features, and putative treatments [J]. *Int J Stroke*, 2012, 7(4):321.

[7] Klein IF, Lavallée PC, Mazighi M, et al. Basilar artery atherosclerotic plaques in paramedian and lacunar pontine infarctions a high-resolution MRI study[J]. *Stroke*, 2010, 41(7):1405.

[8] Bonaventure A, Kurth T, Pico F, et al. Triglycerides and risk of hemorrhagic stroke vs. ischemic vascular events: the three-city study[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(1): 243.

[9] 胡大一,丁荣晶.《中国成人血脂异常防治指南》解读[J]. *中华内科杂志*, 2009, 47(9):723.

[10] Benisty S, Gouw AA, Porcher R, et al. Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes: the LADIS study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(5):478.

[11] Choi S, Kim T. Can the revised Hasegawa's dementia scale replace the MMSE as a screening test for dementia? [J]. *Alzheimer's Dementia*, 2012, 8(4): 556.

[12] Grau-Olivares M, Bartrés-Faz D, Arboix A, et al. Mild cognitive impairment after lacunar infarction: voxel-based morphometry and neuropsychological assessment[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 23(5/6):323.

[13] Zheng AS, Churilov L, Colley RE, et al. Association of aspirin resistance with increased stroke severity and infarct size[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(2):208.

[14] Heo SH, Lee JS, Kim BJ, et al. Effects of cilostazol against the progression of carotid IMT in symptomatic ischemic stroke patients [J]. *J Neurol*, 2013, 260(1):122.

[15] Ansara AJ, Shiltz DL, Slavens JB. Use of cilostazol for secondary stroke prevention: an old dog with new tricks? [J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(3):394.

(收稿日期:2014-08-19 修回日期:2015-01-14)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——《中国科学引文数据库》(CSCD)源期刊,欢迎投稿、订阅