

· 脑卒中治疗 ·

氯吡格雷联合低分子肝素治疗孤立性脑桥梗死的有效性及安全性



扫描二维码
查看更多

梁冰¹, 徐斌², 张平², 宋景贵¹, 刘欢欢³

作者单位: 1.453000河南省新乡市, 新乡医学院第二附属医院神经内科 2.453000河南省新乡市, 新乡医学院第一附属医院神经内科 3.453000河南省新乡市, 河南省生物精神病学重点实验室

通信作者: 宋景贵, E-mail: songjg62@126.com

【摘要】 **目的** 探讨氯吡格雷联合低分子肝素治疗孤立性脑桥梗死的有效性及安全性。**方法** 回顾性收集2021年6月—2023年2月新乡医学院第一附属医院神经内科收治的179例孤立性脑桥梗死患者, 根据治疗方法不同将其分为对照组 ($n=112$) 和治疗组 ($n=67$)。其中对照组患者给予氯吡格雷联合阿司匹林治疗, 连续治疗14 d; 治疗组患者给予氯吡格雷 (连续治疗14 d) 联合低分子肝素 (连续治疗7~10 d) 治疗。比较两组患者有效性指标 [入院时和入院后第14天美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分及其差值, 住院期间早期神经功能恶化 (END)、早期复发性缺血性卒中 (ERIS) 发生情况, 出院后6个月内改良Rankin量表 (mRS) 评分及预后良好、脑梗死复发情况]、安全性指标 (包括住院期间及出院后6个月内症状性颅内出血、脑梗死出血转化、颅外出血发生情况)。采用倾向性评分匹配 (PSM) 对两组患者一般资料进行1:1匹配, 匹配容差为0.02。**结果** PSM后, 对照组和治疗组均为56例, 两组患者男性占比、年龄、发病至入院时间及有脑梗死史、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、冠心病史、吸烟史、饮酒史者占比比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组患者入院后第14天NIHSS评分低于对照组, NIHSS评分差值大于对照组, 住院期间END发生率低于对照组 ($P<0.05$)。两组患者住院期间及出院后6个月内颅外出血发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 与氯吡格雷联合阿司匹林相比, 氯吡格雷联合低分子肝素能更有效地减轻孤立性脑桥梗死患者神经功能缺损程度, 降低END发生率, 且未增加住院期间及出院后6个月内出血风险。

【关键词】 脑梗死; 孤立性脑桥梗死; 氯吡格雷; 肝素, 低分子量; 治疗结果

【中图分类号】 R 743.33 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.082

Efficacy and Safety of Clopidogrel Combined with Low Molecular Heparin in the Treatment of Isolated Pontine Infarction

LIANG Bing¹, XU Bin², ZHANG Ping², SONG Jinggui¹, LIU Huanhuan³

1.Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, China

2.Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, China

3.Henan Key Laboratory of Biological Psychiatry, Xinxiang 453000, China

Corresponding author: SONG Jinggui, E-mail: songjg62@126.com

【Abstract】 **Objective** To explore the efficacy and safety of clopidogrel combined with low molecular heparin in the treatment of isolated pontine infarction. **Methods** A total of 179 patients with isolated pontine infarction admitted to the Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from June 2021 to February 2023 were retrospectively collected and divided into control group ($n=112$) and treatment group ($n=67$) according to different treatment methods. The patients in the control group were treated with clopidogrel combined with aspirin for 14 days. The patients in the treatment group were treated with clopidogrel for 14 days combined with low molecular weight heparin for 7-10 d. The effectiveness indexes [National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission and 14th day after admission and its difference value, incidence of early neurological deterioration (END) and early recurrent ischemic stroke (ERIS) during hospitalization, modified Rankin Scale (mRS) score, good prognosis and recurrence of cerebral infarction within 6 months after discharge] and safety indexes (including symptomatic intracranial hemorrhage, hemorrhagic transformation of cerebral infarction, and extracranial hemorrhage during hospitalization and within 6 months after discharge) were compared between the two groups. The propensity score matching (PSM) was used to perform 1:1 matching on the general data of the two groups of patients, and the

matching tolerance was 0.02. **Results** After PSM, there were 56 cases in the control group and 56 cases in the treatment group. There was no significant difference in male proportion, age, time from onset to admission and the proportion of patients with brain infarction history, hypertension history, diabetes history, hyperlipidemia history, coronary heart disease history, smoking history and drinking history between the two groups ($P > 0.05$). At the 14th day after admission, the NIHSS score in the treatment group was lower than that in the control group, the difference value of NIHSS score was greater than that in the control group, and the incidence of END during hospitalization was lower than that of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of extracranial hemorrhage during hospitalization and within 6 months after discharge between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with clopidogrel combined with aspirin, clopidogrel combined with low molecular weight heparin can more effectively reduce the degree of neurological deficits and incidence of END in patients with isolated pontine infarction, and do not increase the risk of bleeding during hospitalization and within 6 months after discharge.

【Key words】 Brain infarction; Isolated pontine infarction; Clopidogrel; Heparin, low-molecular-weight; Treatment outcome

脑桥是脑干梗死最常累及的部位, 占脑干梗死患者总数的73.3%~81.8%, 其中孤立性脑桥梗死占后循环脑梗死的15%, 且10%~60%的脑桥梗死患者急性期常发生病情进展, 进而导致不良预后^[1]。阿司匹林和氯吡格雷治疗急性脑梗死的有效性和安全性已在大型临床试验中得到证实^[2-3], 但部分患者因阿司匹林、氯吡格雷抵抗等原因仍会发生早期神经功能恶化 (early neurological deterioration, END) 或早期复发性缺血性脑卒中 (early recurrent ischemic stroke, ERIS)^[4]。研究表明, 肝素可降低血液黏度, 促进纤溶过程, 防止缺血病变扩展, 其在急性脑梗死治疗中的抗炎作用优于阿司匹林^[5-7], 且可以减少END的发生^[8-9]。目前, 脑梗死的抗凝治疗仍存在较大争议, 《日本卒中学会卒中治疗指南2021年》^[10]推荐, 急性缺血性脑卒中患者可考虑使用普通肝素、低分子肝素或类肝素 (C级, LOE中)。本研究旨在探讨氯吡格雷联合低分子肝素治疗孤立性脑桥梗死的有效性及安全性, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2021年6月—2023年2月新乡医学院第一附属医院神经内科收治的179例孤立性脑桥梗死患者, 均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》中脑梗死的诊断标准^[11], 并经颅脑磁共振成像检查证实为孤立性脑桥梗死。根据治疗方法不同将患者分为对照组 ($n=112$) 和治疗组 ($n=67$)。纳入标准: (1) 发病至入院时间为6~72 h或6 h内拒绝静脉溶栓治疗; (2) 发病前无明显神经功能缺损症状 [入院前改良Rankin量表 (modified Rankin Scale, mRS) 评分<2分]。排除标准: (1) 心源性脑梗死或由其他原因或不明原因引起的脑梗死者; (2) 发病前接受抗凝治疗或本次卒中进展前使用阿加曲班等抗凝药物治疗者; (3) 入院后给予静脉溶栓或机械取栓治疗者; (4) 合并骨折而影响预后者; (5) 合并恶性肿瘤、肾衰竭、肝硬化、严重痴呆或精神病、脑肿瘤、心房颤动、慢性风湿性心脏病、血小板减少症及心脏瓣膜 (金属瓣) 置换术后者^[12]; (6) 临床资料不完整者。本研究已获得新乡医学院第一附属医院伦理委员会审核批准 (批准号: EC-022-230), 所有患者及家属对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

患者入院后完善相关检查, 并给予调脂稳斑、活血化瘀、改善侧支循环等脑梗死常规治疗。在此基础上, 对照组患者给予氯吡格雷联合阿司匹林治疗, 即双联抗血小板聚集 (dual antiplatelet therapy, DAPT) 治疗, 具体如下: 硫酸氢氯吡格雷片 (生产厂家: Sanofi Winthrop Industrie, 国药准字: HJ20171238) 75 mg/次, 1次/d, 口服; 阿司匹林肠溶片 (生产厂家: Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l, 国药准字 HJ20160685) 100 mg/次, 1次/d, 口服, 连续治疗14 d。治疗组患者给予氯吡格雷联合低分子肝素治疗, 其中硫酸氢氯吡格雷片用法用量同对照组, 低分子肝素钠注射液 (生产厂家: 意大利阿尔法韦士曼制药公司, 国药准字H20140281) 0.4 ml/次, 2次/d, 皮下注射, 连续治疗7~10 d。治疗期间若患者出现END等事件可根据其病情调整药物, 治疗14 d后, 对于颅内动脉重度狭窄或闭塞患者先给予DAPT治疗90 d, 之后改为阿司匹林或氯吡格雷单药治疗; 其余患者给予阿司匹林或氯吡格雷单药治疗。

1.3 观察指标

(1) 一般资料: 收集患者的一般资料, 包括性别、年龄、发病至入院时间、既往病史 (包括脑梗死、高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病史)、吸烟史、饮酒史。(2) 有效性指标: 记录患者入院时和入院后第14天美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分及其差值, 住院期间END (入院后7 d内最高NIHSS评分较入院时升高 ≥ 2 分或NIHSS中运动项目评分较入院时升高 ≥ 1 分)、ERIS发生情况; 出院后6个月内对患者进行门诊或电话随访, 记录其mRS评分及预后良好 (mRS评分为0~1分)、脑梗死复发情况。(3) 安全性指标: 记录患者住院期间及出院后6个月内症状性颅内出血、脑梗死出血转化、颅外出血 (包括牙龈出血、结膜出血、皮下出血点、血尿、鼻出血、黑便或便血等) 发生情况^[13]。

1.4 统计学方法

应用SPSS 25.0统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用成组 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M(QR)$ 表示, 组间比较采用秩和检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验或

Fisher's确切概率法；采用倾向性评分匹配（propensity score matching, PSM）对两组患者一般资料进行1：1匹配，匹配容差为0.02。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

PSM前，两组患者年龄、发病至入院时间及有脑梗死史、高血压史、高脂血症史、冠心病史者占比比较，差异无统计学意义（P>0.05）；PSM前，两组患者男性占比及有糖尿病史、吸烟史、饮酒史者占比比较，差异有统计学意义（P<0.05）。PSM后，对照组和治疗组均为56例，两组患者男性占比、年龄、发病至入院时间及有脑梗死史、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、冠心病史、吸烟史、饮酒史者占比比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表1。

2.2 有效性指标

两组患者入院时NIHSS评分、住院期间ERIS发生率及出院后6个月内mRS评分、预后良好者占比、脑梗死复发率比较，差异无统计学意义（P>0.05）；治疗组患者入院后第14天NIHSS评分低于对照组，NIHSS评分差值大于对照组，住院期间END发生率低于对照组，差异有统计学意义（P<0.05），见表2。

2.3 安全性指标

两组患者住院期间及出院后6个月内无一例发生症状性颅内出血、脑梗死出血转化。

两组患者住院期间及出院后6个月内颅内出血发生率比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表3。

3 讨论

脑桥梗死是最常见的后循环脑梗死，其病因包括大动脉闭塞、小动脉病变、基底动脉分支病变、心源性栓塞、其他病因或不明原因^[1, 14]，其中小动脉病变和基底动脉分支病变所致脑桥梗死发生率较高^[15]。脑桥梗死后，基底动脉粥样硬化病变处的血栓延展、动脉狭窄再闭塞、脑水肿加重、动脉血栓再次形成、梗死灶扩大和侧支循环不良等原因可导致10%~60%的患者急性期出现病情进展，最终导致严重的神经功能缺损症状。本研究结果显示，26.8%（30/112）的孤立性脑桥梗死患者出现了END，与LI等^[16]、BI等^[17]研究结果大致相同。

阿司匹林和氯吡格雷是最常用的抗血小板聚集药物^[18]，但MO等^[19]研究表明，氯吡格雷的耐药率约为43.9%；YUREK等^[20]研究表明，21.3%的脑梗死患者存在阿司匹林抵抗。本研究结果显示，治疗组患者住院期间END发生率低于对照组，分析原因可能与对照组中部分患者存在阿司匹林及氯吡格雷抵抗，导致抗血小板治疗不足而出现血栓扩大或新的血栓形成，进一步导致神经功能缺损加重^[21]。

表1 两组患者PSM前后一般资料比较

Table 1 Comparison of general data before and after PSM between the two groups

项目	PSM前				PSM后			
	对照组 (n=112)	治疗组 (n=67)	检验统计量值	P值	对照组 (n=56)	治疗组 (n=56)	检验统计量值	P值
男性 [n (%)]	83 (74.1)	38 (56.7)	5.789 ^a	0.016	35 (62.5)	35 (62.5)	0 ^a	1.000
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	62.2 ± 10.5	63.0 ± 10.4	0.479 ^b	0.633	62.2 ± 11.1	62.1 ± 10.4	0.028 ^b	0.978
发病至入院时间 [M (QR), h]	24.0 (18.5)	24.0 (40.0)	0.456 ^c	0.649	24.0 (25.0)	24.0 (34.0)	0.226 ^c	0.821
脑梗死史 [n (%)]	46 (41.1)	23 (34.3)	0.805 ^a	0.370	20 (35.7)	19 (33.9)	0.039 ^a	0.843
高血压史 [n (%)]	78 (69.6)	46 (68.7)	0.019 ^a	0.890	38 (67.9)	38 (67.9)	0 ^a	1.000
糖尿病史 [n (%)]	53 (47.3)	43 (64.2)	4.791 ^a	0.029	32 (57.1)	33 (58.9)	0.037 ^a	0.848
高脂血症史 [n (%)]	41 (36.6)	26 (38.8)	0.087 ^a	0.769	19 (33.9)	20 (35.7)	0.039 ^a	0.843
冠心病史 [n (%)]	10 (8.9)	3 (4.5)	1.233 ^a	0.267	5 (8.9)	3 (5.4)	0.538 ^a	0.463
吸烟史 [n (%)]	48 (42.9)	16 (23.9)	6.572 ^a	0.010	13 (23.2)	16 (28.6)	0.419 ^a	0.518
饮酒史 [n (%)]	43 (38.4)	13 (19.4)	7.032 ^a	0.008	13 (23.2)	13 (23.2)	0 ^a	1.000

注：PSM=倾向性评分匹配；^a表示 χ^2 值，^b表示t值，^c表示Z值。

表2 两组患者住院期间及出院后6个月内有效性指标比较

Table 2 Comparison of effectiveness indicators between the two groups during hospitalization and within 6 months after discharge

组别	例数	NIHSS评分 [M (QR), 分]			住院期间	住院期间	出院后6个月内 ^b		
		入院时	入院后第14天	差值	END [n (%)]	ERIS [n (%)]	mRS评分 [M (QR), 分]	预后良好 [n (%)]	脑梗死复发 [n (%)]
对照组	56	3.5 (3.0)	3.0 (2.0)	0 (1.0)	20 (35.7)	3 (5.4)	1.00 (1.25)	41 (75.9)	3 (5.6)
治疗组	56	3.0 (2.0)	2.0 (2.0)	1.0 (2.0)	10 (17.9)	0	1.00 (1.00)	45 (83.3)	4 (7.4)
Z (χ^2) 值		0.342	2.076	2.721	4.553 ^a	—	1.207	0.913 ^a	—
P值		0.733	0.038	0.007	0.033	0.243	0.227	0.339	1.000

注：NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表，END=早期神经功能恶化，ERIS=早期复发性缺血性卒中，mRS=改良Rankin量表；^a表示 χ^2 值，—表示采用Fisher's确切概率法；^b表示对照组和治疗组随访期间各有2例失访。

表3 两组患者住院期间及出院后6个月内安全性指标比较 [n(%)]

Table 3 Comparison of safety indicators between the two groups during hospitalization and within 6 months after discharge

组别	例数	住院期间颅内出血	出院后6个月内颅内出血 ^a
对照组	56	1 (1.8)	1 (1.9)
治疗组	56	1 (1.8)	0
χ^2 值		—	—
P值		1.000	1.000

注:—表示采用Fisher's确切概率法;^a表示对照组和治疗组随访期间各有2例失访。

低分子肝素除具有抗凝作用外,还具有抗炎和神经保护作用,其可抑制炎症反应过程中中性粒细胞趋化、白细胞迁移及白细胞与内皮细胞激活和紧密黏附^[22-24],也可抑制NF- κ B从胞质到细胞核,进而发挥抗炎作用^[25-26]。此外,低分子肝素还可以以剂量依赖的方式抑制肝素酶活性^[27-28],从而减轻血脑屏障渗漏、脑水肿,保护神经功能^[6]。研究表明,阿司匹林联合低分子肝素钠治疗大动脉狭窄导致急性后循环脑梗死的效果优于阿司匹林联合氯吡格雷,且安全性较好^[13];在普通内科治疗基础上加用低分子肝素能提高进展性卒中患者治疗有效率,改善患者神经功能^[29]。研究表明,低分子肝素在降低后循环或基底动脉狭窄患者END、ERIS发生率及改善患者预后方面均优于阿司匹林^[9,30]。本研究对象为孤立性脑桥梗死患者,为最常见的后循环脑梗死,研究结果显示,治疗组患者入院后第14天NIHSS评分低于对照组,NIHSS评分差值大于对照组,住院期间END发生率低于对照组,提示与氯吡格雷联合阿司匹林相比,氯吡格雷联合低分子肝素能更有效地减轻孤立性脑桥梗死患者神经功能缺损程度,降低END发生率,分析原因可能与低分子肝素能促进纤溶、预防早期缺血病变进展及抗炎、减轻脑水肿等有关^[5-7]。

本研究结果还显示,两组患者住院期间及出院后6个月内无一例发生症状性颅内出血、脑梗死出血转化;两组患者住院期间及出院后6个月内颅内出血发生率比较,差异无统计学意义;与既往研究结果^[31]一致,分析原因可能与低分子肝素在脑梗死出血转化的进展中起保护作用^[32]及后循环脑梗死患者出血风险较低有关。

4 结论

综上所述,与氯吡格雷联合阿司匹林相比,氯吡格雷联合低分子肝素能更有效地减轻孤立性脑桥梗死患者神经功能缺损程度,降低END发生率,且未增加住院期间及出院后6个月内出血风险。本研究首次探讨了氯吡格雷联合低分子肝素治疗孤立性脑桥梗死的有效性及其安全性,但仍存在以下局限性:(1)本研究为单中心双向性队列研究,尽管采用PSM对两组患者一般资料进行了匹配,但仍可能存在混杂因素;(2)样本量较小;(3)未纳入重度神经功能缺损患者。因此,本研究所得结论仍有待更多高质量研究进一步证实。

作者贡献:梁冰进行文章的构思与设计、数据的收集与整理、统计学处理、论文撰写及修订;宋景贵进行研究的实

施与可行性分析,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理;徐斌、张平、刘欢欢进行文章的构思与设计、论文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 李焱,刘凡,王苏平,等.孤立性脑桥梗死急性期病情进展的相关因素研究进展[J].中华神经科杂志,2018,51(9):754-758.DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.018.
- [2] The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke.International Stroke Trial Collaborative Group [J].Lancet, 1997, 349 (9065): 1569-1581.
- [3] CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke.CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group [J].Lancet, 1997, 349 (9066): 1641-1649.
- [4] XIA H, WANG Z Y, TIAN M, et al.Low-molecular-weight heparin versus aspirin in early management of acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis [J].Front Immunol, 2022, 13: 823391.DOI: 10.3389/fimmu.2022.823391.
- [5] ROCHA E A, JI R, AY H, et al.Reduced ischemic lesion growth with heparin in acute ischemic stroke [J].J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28 (6): 1500-1508.DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.016.
- [6] LI X, ZHU J J, LIU K W, et al.Heparin ameliorates cerebral edema and improves outcomes following status epilepticus by protecting endothelial glycocalyx in mice [J].Exp Neurol, 2020, 330: 113320.DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113320.
- [7] CHAMORRO A, OBACH V, VILA N, et al.Comparison of the acute-phase response in patients with ischemic stroke treated with high-dose heparin or aspirin [J].J Neurol Sci, 2000, 178 (1): 17-22.DOI: 10.1016/s0022-510x(00)00345-2.
- [8] WANG Q S, CHEN C, CHEN X Y, et al.Low-molecular-weight heparin and early neurologic deterioration in acute stroke caused by large artery occlusive disease [J].Arch Neurol, 2012, 69 (11): 1454-1460.DOI: 10.1001/archneurol.2012.1633.
- [9] YI X Y, CHI W Z, WANG C, et al.Low-molecular-weight heparin or dual antiplatelet therapy is more effective than aspirin alone in preventing early neurological deterioration and improving the 6-month outcome in ischemic stroke patients [J].J Clin Neurol, 2015, 11 (1): 57-65.DOI: 10.3988/jcn.2015.11.1.57.
- [10] MIYAMOTO S, OGASAWARA K, KURODA S, et al.Japan Stroke Society guideline 2021 for the treatment of stroke [J].Int J Stroke, 2022, 17 (9): 1039-1049.DOI: 10.1177/17474930221090347.
- [11] 钟迪,张舒婷,吴波.《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》解读[J].中国现代神经疾病杂志,2019,19(11): 897-901.DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.11.015.
- [12] 刘盈盈,易兴阳,王淳,等.脑梗死急性期低分子肝素和阿司匹林对预防深静脉血栓及病情恶化的比较[J].中风与神经疾病杂志,2015,32(11): 1021-1024.DOI: 10.19845/j.cnki.

zfyjsjbbzz.2015.11.016.

- [13] 吴静.抗血小板聚集联合抗凝治疗急性后循环大动脉狭窄性脑梗死的初步研究 [D].青岛: 青岛大学, 2020.
- [14] KUMRAL E, BAYÜLKEM G, EVYAPAN D. Clinical spectrum of pontine infarction. Clinical-MRI correlations [J]. *J Neurol*, 2002, 249 (12): 1659-1670. DOI: 10.1007/s00415-002-0879-x.
- [15] HA S H, RYU J C, BAE J H, et al. Isolated pontine infarction versus pontine plus infarction: prevalence, pathogenic mechanism, and outcomes [J]. *J Neurol*, 2022, 269 (8): 4375-4382. DOI: 10.1007/s00415-022-11075-1.
- [16] LI H Y, DAI Y Q, WU H T, et al. Predictors of early neurologic deterioration in acute pontine infarction [J]. *Stroke*, 2020, 51 (2): 637-640. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027239.
- [17] BI X W, LIU X Q, CHENG J Q. Monocyte to high-density lipoprotein ratio is associated with early neurological deterioration in acute isolated pontine infarction [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 678884. DOI: 10.3389/fneur.2021.678884.
- [18] 李军.阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效及其对血清同型半胱氨酸水平的影响 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26 (4): 124-125. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.04.031.
- [19] MO Y J, LU Y, GUO F, et al. Analysis of CYP2C19 gene polymorphism and influencing factors of pharmacological response of clopidogrel in patients with cerebral infarction in Zhejiang, China [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1020593. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1020593.
- [20] YUREK E, YAVUZ B G, TANOGLU E G, et al. The effect of the ABCB1 (MDR-1) C3435T polymorphism in Turkish patients with aspirin resistance in acute ischemic stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2023. [Online ahead of print]. DOI: 10.1007/s12975-023-01175-z.
- [21] 蒙科帆, 李长清. 进展性卒中的研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25 (8): 1017-1022. DOI: 10.12083/SYSJ.220378.
- [22] LUDWIG R J. Therapeutic use of heparin beyond anticoagulation [J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2009, 6 (4): 281-289. DOI: 10.2174/157016309789869001.
- [23] POTERUCHA T J, LIBBY P, GOLDHABER S Z. More than an anticoagulant: do heparins have direct anti-inflammatory effects? [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117 (3): 437-444. DOI: 10.1160/TH16-08-0620.
- [24] VITIELLO A, FERRARA F. Low molecular weight heparin, anti-inflammatory/immunoregulatory and antiviral effects, a short update [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37 (2): 277-281. DOI: 10.1007/s10557-021-07251-6.
- [25] SHI C, TINGTING W, LI J P, et al. Comprehensive landscape of heparin therapy for COVID-19 [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 254: 117232. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.117232.
- [26] 杨燕, 吴远华, 蔡静, 等. 低分子肝素联合通窍化栓汤治疗特鲁索综合征伴急性脑梗死三例报道 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31 (5): 133-136. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.066.
- [27] LIPOWSKY H H, LESCANIC A. Inhibition of inflammation induced shedding of the endothelial glycocalyx with low molecular weight heparin [J]. *Microvasc Res*, 2017, 112: 72-78. DOI: 10.1016/j.mvr.2017.03.007.
- [28] POTJE S R, COSTA T J, FRAGA-SILVA T F C, et al. Heparin prevents in vitro glycocalyx shedding induced by plasma from COVID-19 patients [J]. *Life Sci*, 2021, 276: 119376. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119376.
- [29] 葛晓利, 张新宇, 刘芳, 等. 低分子肝素治疗进展性卒中疗效与安全性的系统评价 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2020, 18 (9): 15-21. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.09.004.
- [30] WANG Q S, CHEN C, CHEN X Y, et al. Low-molecular-weight heparin versus aspirin for acute ischemic stroke with large artery occlusive disease: subgroup analyses from the Fraxiparin in Stroke Study for the treatment of ischemic stroke (FISS-tris) study [J]. *Stroke*, 2012, 43 (2): 346-349. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.628347.
- [31] 徐广会, 张海涛, 王蕾, 等. 发病前长期使用他汀类药物对急性孤立性脑桥梗死早期神经功能恶化的影响 [J]. *中国药业*, 2023, 32 (16): 68-70. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2023.16.016.
- [32] MUSCARI A, BARTOLI E, FACCIOLI L, et al. Venous thromboembolism prevention with low molecular weight heparin may reduce hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke [J]. *Neurol Sci*, 2020, 41 (9): 2485-2494. DOI: 10.1007/s10072-020-04354-0.

(收稿日期: 2023-11-21; 修回日期: 2024-02-28)

(本文编辑: 谢武英)