

· 论 著 ·

# 阿司匹林联合氯吡格雷治疗缺血性脑卒中的疗效及对血小板聚集率的影响

段发亮 黄从刚 倪厚杰 闵 强 黄乔春 吴京雷 王 远 宋 平

**【摘要】目的** 探讨阿司匹林联合氯吡格雷治疗缺血性脑卒中的疗效及其病人血小板聚集率的影响。**方法** 回顾性分析 2014 年 6 月至 2015 年 6 月收治的 292 例缺血性脑卒中的临床资料。根据治疗方法分为常规组(146 例)与联合组(146 例),常规组给予阿司匹林(100 mg/d)治疗,联合组在常规组治疗的基础上给予氯吡格雷(75 mg/d)治疗。治疗前、治疗后 2 周,比较两组血小板聚集率和美国国立卫生研究所脑卒中量表(NIHSS)评分。**结果** 治疗前,两组 NIHSS 评分和血小板聚集率均无明显差异( $P>0.05$ );治疗后 2 周,两组 NIHSS 评分和血小板聚集率均明显改善( $P<0.05$ ),而且,联合组明显优于常规组( $P<0.05$ )。**结论** 阿司匹林与氯吡格雷可以发挥协同作用,进一步降低缺血性脑卒中病人血小板的聚集率,对缺血性脑卒中有更好的疗效。

**【关键词】** 缺血性脑卒中;阿司匹林;氯吡格雷;血小板聚集率

**【文章编号】** 1009-153X(2017)07-0470-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743

**Curative effect of aspirin combined with plavix on ischemic stroke and its impact on platelet aggregation rate**

DUAN Fa-liang<sup>1</sup>, HUANG Cong-gang<sup>1</sup>, NI Hou-jie<sup>2</sup>, MIN Qiang<sup>1</sup>, HUANG Qiao-chun<sup>1</sup>, WU Jing-lei<sup>1</sup>, WANG Yuan<sup>1</sup>, SONG Ping<sup>1</sup>.

1. Department of Neurosurgery, The First Hospital of Wuhan City, Wuhan 430022, China; 2. Department of Neurology, The First Hospital of Wuhan City, Wuhan 430022, China

**【Abstract】Objective** To investigate the curative effect of aspirin combined with plavix on ischemic stroke and its impact on platelet aggregation rate. **Methods** The clinical data of 292 patients with ischemic stroke, of whom, 146 patients were treated by routine treatment and aspirin (100 mg, qd; routine group) and 146 patients were treated by plavix (75mg, qd) on the basis of routine and aspirin treatments (combined group) from June, 2014 to June, 2015, were analyzed retrospectively. The platelet aggregation rate was determined and the neurological defect was determined in all the patients by National Institute of Health stroke scale (NIHSS) score before and 2 weeks after the treatment. **Results** The platelet aggregation rates and NIHSS scores in both the combined and routine groups were significantly lower after the treatment than those before the treatment ( $P<0.05$ ). The platelet aggregation rates and NIHSS scores were significantly lower in the combined group than those in the routine group 2 weeks after the treatment ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Aspirin and plavix can play a synergistic role in decrease of the platelet aggregation rate in the patients with ischemic stroke. The curative effect on the patients with ischemic stroke can be enhanced by aspirin combined with plavix.

**【Key words】** Ischemic stroke; Aspirin; Plavix; Platelet aggregation; Curative effect

缺血性脑卒中是指脑的供血动脉(颈动脉和椎动脉)狭窄或闭塞、脑供血不足导致的脑组织坏死的总称,有四种类型,即短暂性脑缺血发作、可逆性神经功能障碍、进展性卒中和完全性卒中。目前,缺血性脑卒中作为我国脑血管疾病中常见的一种类型,每年新发病例为 150~200 万<sup>[1]</sup>。阿司匹林是治疗缺血性脑卒中的有效药物。近年来,有文献报道存在阿司匹林抵抗现象,即在服用阿司匹林后血小板聚集并没有得到很好的改善<sup>[2]</sup>。氯吡格雷也可抑制血

小板聚集。本研究探讨阿司匹林联合氯吡格雷治疗缺血性脑卒中的疗效及其对血小板聚集率的有效,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:①急性起病;②符合 2014 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南的诊断标准<sup>[3]</sup>;③病人及其家属依从性较好;④接受抗血小板治疗。排除标准:①有出血倾向等疾病;②近 2 个月内使用过氯吡格雷等抗血小板药物;③并发严重疾病且生存时间有限。

1.2 研究对象 2014 年 6 月至 2015 年 6 月收治符合标准的急性缺血性脑卒中 292 例,其中男 162 例,女 130 例;年龄 22~89 岁,平均(53.28±15.29)岁。按治疗方

法将病人分为常规组与联合组。常规组与联合组病人年龄、性别、合并疾病、血小板计数等无明显差异( $P>0.05$ ,表1)。

表 1 两组病人一般资料比较

临床资料	常规组	联合组
性别(例,男/女)	92/54	88/58
年龄(岁)	52.56±11.59	54.87±12.71
高血压病史(例)	114	109
高血脂病史(例)	96	92
糖尿病病史(例)	89	82
冠心病病史(例)	65	69
吸烟史(例)	103	99
饮酒史(例)	99	92
血小板计数( $\times 10^9$ )	227.82±36.29	235.14±32.86

1.3 治疗方法 常规组口服阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健公司),100 mg/d。联合组口服氯吡格雷(波立维,塞诺菲·圣德拉堡公司;75 mg/d)+阿司匹林肠溶片(100 mg/d)。两组均连续治疗2周。两组病人基础治疗均根据2014年中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南执行<sup>[4]</sup>。

1.4 疗效评定 治疗前后采用美国国立卫生研究所脑卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale,NIHSS)评分评定疗效<sup>[5]</sup>,以治疗前后NIHSS评分差值评价短期疗效,差值越大疗效越好。

1.5 血小板聚集率的测定 采集两组病人治疗前以及治疗后2周清晨空腹静脉血,分别用10  $\mu$ mol/L二磷酸腺苷和0.5 mg/ml花生四烯酸作为诱导剂测定血小板聚集率。

1.6 统计学方法 采用SPSS 22.0软件分析,计数资料采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后NIHSS评分比较 治疗前,常规组与联合组NIHSS评分分别为(9.24±7.21)分、(9.48±7.47)分,两组无统计学差异( $P>0.05$ )。治疗后2周,常规组和联合组NIHSS评分分别为(7.62±4.36)分、(5.28±2.87)分,两组治疗后2周NIHSS评分较治疗前均明显降低( $P<0.05$ ),而且,联合组明显低于常规组( $P<0.05$ )。

2.2 两组治疗前后血小板聚集率比较 治疗前,常规组与联合组血小板聚集率分别为(92.74±6.23)%、(91.25±6.48)%,两组无统计学差异( $P>0.05$ )。治疗后2周,常规组和联合组血小板聚集率分别为

(63.29±8.37)%、(41.57±9.42)%,两组治疗后2周血小板聚集率较治疗前均明显降低( $P<0.05$ ),而且,联合组明显低于常规组( $P<0.05$ )。

3 讨论

缺血性脑卒中是脑血管疾病中最常见的一种类型,不仅发病率逐年升高;缺血性脑卒中的病死率、致残率及复发率也位居首位,对人类的健康造成了一定程度的影响<sup>[6]</sup>。针对缺血性脑卒中的特点,临床上将阿司匹林作为缺血性脑卒中病人二级预防的常用药。但是不同人群之间存在个体的差异,并非所有的病人经阿司匹林治疗后均能起到有效的抗血小板聚集和防止血栓形成的效果<sup>[7]</sup>。有研究报道临床上仍然存在5%~65%缺血性脑卒中病人对阿司匹林的治疗效果不理想,临床上将这种缺血性脑卒中病人运用了阿司匹林药物治疗后仍然不能够抑制血小板聚集的现象称之为阿司匹林抵抗<sup>[8]</sup>。阿司匹林抵抗可能的产生机制有以下几点:①不同人群机体代谢程度不同,导致少数病人需要更高剂量的阿司匹林才能发挥相应的疗效<sup>[9]</sup>。②当阿司匹林与其他药物联用时,两种或多种药物之间的相互作用影响了机体对阿司匹林的反应性<sup>[10]</sup>。③个体间的基因多态性也是造成阿司匹林抵抗的重要原因之一。有研究发现GPⅢa的T196C(PLA)位点与阿司匹林的抵抗密切相关<sup>[11]</sup>。目前有研究报道阿司匹林与中药制剂联合用药治疗阿司匹林抵抗。姜梅芳<sup>[12]</sup>发现阿司匹林联合补阳五汤对阿司匹林抵抗的缺血性脑卒中病人具有良好的临床疗效。此外,孙根义等<sup>[13]</sup>发现采用阿司匹林联合复方丹参滴丸治疗可以有效的降低阿司匹林抵抗病人血小板的聚集率。但是阿司匹林与中药的联合用药在一定程度上会增加病人出血事件的发生,导致病人的依从性降低。

阿司匹林是临床上一种常见的抗血小板作用的药物,主要是通过灭活环氧化酶来发挥抗血小板聚集的作用<sup>[2]</sup>。氯吡格雷通过不可逆性结合血小板表面的ADP受体发挥抑制血小板聚集作用<sup>[14]</sup>。因此本研究着眼于阿司匹林抵抗机制,采用阿司匹林与氯吡格雷联合运用的多重抗血小板治疗方法对缺血性脑卒中病人进行疗效观察,结果发现,与单纯采用阿司匹林治疗的常规组病人相比,联合组病人治疗后2周NIHSS评分明显降低( $P<0.05$ ),提示氯吡格雷可以一定程度上加强阿司匹林治疗缺血性脑卒中病人的临床疗效。该研究结果与王雯等<sup>[15]</sup>的研究报道一致。

血栓形成是缺血性脑卒中疾病发生发展的重要因素,而血小板的活化是血栓形成的决定因素<sup>[6]</sup>。因此临床上常常通过对血小板聚集率的监测来评估病人血小板情况,并且对药物进行筛选。本研究通过采用阿司匹林联合氯吡格雷双重抗血小板治疗的方法治疗急性缺血性脑卒中病人,发现起到了协同作用,使用 ADP 和 AA 分别作为诱导剂测定血小板聚集率,结果均显示两药联合使用可以明显降低急性缺血性脑卒中病人血小板的聚集率( $P<0.05$ )。

综上所述,与单纯采用阿司匹林药物治疗相比,采用阿司匹林联合氯吡格雷治疗缺血性脑卒中病人可以显著降低病人血小板聚集率,疗效更好。

#### 【参考文献】

- [1] Lei H, Gao Q, Liu SR, *et al.* The benefit and safety of aspirin for primary prevention of ischemic stroke: a meta-analysis of randomized trials [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 440.
- [2] Surendran S, Gilvas V, Sherif AA, *et al.* Aspirin resistance in acute ischemic stroke and its association with plasma isoprostane levels [J]. *J Assoc Physicians India*, 2016, 64(1): 63.
- [3] 中华医学会神经病学分会中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246–257.
- [4] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 258–273.
- [5] Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, *et al.* Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease [J]. *Am J Cardiol*, 2001, 88(3): 230–235.
- [6] Bath PM, Appleton JP, Beridze M, *et al.* Baseline characteristics of the 3096 patients recruited into the ‘Triple Anti-platelets for Reducing Dependency after Ischemic Stroke’ trial [J]. *Int J Stroke*, Epub 2016 Nov 4.
- [7] Ozben S, Ozben B, Tanrikulu AM, *et al.* Aspirin resistance in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Neurol*, 2011, 258(11): 1979–1986.
- [8] Sztriha LK, Sas K, Vecsei L. Aspirin resistance in stroke: 2004 [J]. *J Neurol Sci*, 2005, 229–230: 163–169.
- [9] Lev EI, Solodky A, Harel N, *et al.* Treatment of aspirin-resistant patients with omega-3 fatty acids versus aspirin dose escalation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(2): 114–121.
- [10] Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance [J]. *Lancet*, 2006, 367(9510): 606–617.
- [11] Goodman T, Ferro A, Sharma P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66(2): 222–232.
- [12] 姜梅芳. 补阳还五汤联合阿司匹林治疗短暂性脑缺血发作时阿司匹林抵抗的临床研究[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(2): 116–117.
- [13] 孙根义, 张颖, 吴畏, 等. 复方丹参滴丸治疗冠心病阿司匹林抵抗 214 例临床疗效观察[J]. 世界中医药, 2011, 6(4): 301–302.
- [14] Serebruany VL, Malinin AI, Ziai W, *et al.* Effects of clopidogrel and aspirin in combination versus aspirin alone on platelet activation and major receptor expression in patients after recent ischemic stroke: for the Plavix Use for Treatment of Stroke (PLUTO-Stroke) trial [J]. *Stroke*, 2005, 36(10): 2289–2292.
- [15] 王雯, 王维宝, 高智玉, 等. 阿司匹林联合波立维治疗急性缺血性脑卒中临床疗效观察[J]. 航空航天医学杂志, 2015, 26(5): 616–617, 628.
- [16] Schaefer PW, Pulli B, Copen WA, *et al.* Combining MRI with NIHSS thresholds to predict outcome in acute ischemic stroke: value for patient selection [J]. *Am J Neuroradiol*, 2015, 36(2): 259–264.

(2016-12-31 收稿, 2017-05-03 修回)