

. 综 述 .

# 脑出血抗栓药物应用研究进展

张如梦 王轶群 陈 甲 薛东章 杨世泉 魏学志 程晋成

【关键词】脑出血;抗栓治疗;研究进展

【文章编号】1009-153X(2017)12-0860-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 743.34

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是神经科最常见的急重症之一,病死率、致残率高。ICH后期出现缺血性卒中的风险较再次出血风险大<sup>[1,2]</sup>。一些ICH需要抗栓治疗,而ICH通常有抗栓药物治疗禁忌证,是否或何时重启抗栓治疗目前并不确定。对伴有缺血性卒中高风险的ICH,临床并未予以抗栓药物进行二级预防,重要原因是缺乏相关指南为指导。因此本文就ICH后抗栓治疗进行综述。

## 1 ICH后缺血性脑卒中的危险因素或病理生理基础

①长期存在的高血压造成血管不同程度的动脉粥样硬化,血管弹性减弱且内径减小,脑血流速度减慢,易形成血栓,或不稳定斑块的脱落形成栓塞,发生脑梗死;②急性期全身处于应激状态,血液纤维蛋白原浓度增高、儿茶酚胺大量分泌,血液粘度增高,加上应用止血药物,打破了机体的纤溶平衡,使血液处于高凝状态,血液纤维蛋白原浓度增高,使血小板粘附聚集性增强,群集红细胞粘度增高,使血液粘稠度增高,血流缓慢,最终导致脑梗死;③ICH后形成的局部水肿,造成对周围组织和血管的压迫,使周围正常脑组织发生缺血坏死;④应用降压药物,使血压下降过快,导致脑动脉灌注不足,加上脱水降颅内压药物的使用,致使血流缓慢,有效循环血量减少,引发脑梗死;⑤合并房颤,易发生心源性脑栓塞。

## 2 ICH后缺血性卒中的风险评估

对于缺血性卒中的风险评估,临床上常使用缺血性卒中风险评估量表,常见危险因素包括高龄(≥

65岁)、女性、高血压、糖尿病、既往心肌梗死、房颤、心脏瓣膜疾病、家族史、吸烟、高血脂、既往缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作史、血管疾病等。Essen卒中风险评分量表显示分数≥3分为高度风险<sup>[3]</sup>,年卒中复发风险在7%~9%,建议氯吡格雷强化二级预防抗血小板治疗。对于房颤,目前较多使用2010年欧洲心脏病学会推荐的房颤卒中风险评分,女性评分≥7分为高风险,男性评分≥6为高风险<sup>[4]</sup>,对于高风险病人,建议抗栓治疗。一项大型回顾性研究发现,在停用华法林后30 d内发生缺血性卒中的几率:有复发性短暂性脑缺血发作或卒中病史的病人为4.8%,非瓣膜性房颤病人为2.6%<sup>[5]</sup>。

## 3 抗栓药物

3.1 抗血小板药物 临床上,抗血小板药物种类较多,掌握各种抗血小板药物的作用机制,有助于临床合理选择用药。同时也期待有更好的抗血小板药物出现,为脑梗死带来更好的临床疗效。阿司匹林、氯吡格雷等抗血小板药物作为脑卒中预防的基础用药,疗效确切,已经列入相关脑卒中预防指南。

3.1.1 环氧化酶抑制剂 阿司匹林不可逆地抑制乙酰化环加氧酶-1的活性,阻止花生四烯酸与其乙酰化位点相结合,抑制血栓素A<sub>2</sub>合成,从而发挥抗血小板聚集的作用。其他作用包括介导血小板抑制的嗜中性一氧化氮/环磷酸鸟苷以及参与各种凝血级联反应和纤溶过程。阿司匹林在预防心脑血管血栓性疾病中应用广泛。

3.1.2 二磷酸腺苷 P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂 腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)是使血小板聚集的重要物质,尤其是血小板被激活后释放的内源性ADP。人类血小板ADP受体有三种,即P2Y<sub>1</sub>、P2Y<sub>12</sub>、P2X<sub>1</sub>,其中P2Y<sub>12</sub>受体在血小板活化中最重要的。P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂干扰ADP介导的血小板活化,从而发挥抗血小板聚集作用。P2Y<sub>12</sub>受体拮抗

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2017.12.022

作者单位:233015 安徽蚌埠,蚌埠医学院教学医院(解放军第123医院)神经内科(张如梦、王轶群、陈 甲、薛东章、杨世泉、魏学志、程晋成)

通讯作者:程晋成, E-mail: 123gyycj@sina.com

剂有噻吩吡啶类和非噻吩吡啶类药物。噻吩吡啶类药物主要包括氯吡格雷、噻氯匹定,是前体药物,需肝脏细胞色素 P450 酶代谢形成活性代谢物,与 P2Y<sub>12</sub> 受体不可逆结合。非噻吩吡啶类药物主要包括替格瑞洛,对 P2Y<sub>12</sub> 受体的抑制作用是可逆的。与氯吡格雷相比,替格瑞洛等可提供更快和更完全的抗血小板作用,抗血小板疗效强于氯吡格雷,但出血风险略有升高。

**3.1.3 血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂** 血小板糖蛋白 II b/III a 是一种膜结合蛋白,是纤维蛋白原受体。在激动剂的作用下,血小板活化,引起血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体的空间结构发生变化,以便与纤维蛋白原或血管性血友病因子结合,从而诱导血小板发生聚集。由于血小板糖蛋白 II b/III a 受体和纤维蛋白原或血管性血友病因子是血小板聚集的必经途径,所以此类药物具有强大的抑制血小板聚集的作用。替罗非班可与血小板糖蛋白 II b/III a 受体可逆性的结合,阻断纤维蛋白原与血小板糖蛋白 II b/III a 结合,从而发挥抗血小板聚集作用。

**3.1.4 磷酸二酯酶抑制剂及其他抗血小板药物** 磷酸二酯酶具有水解细胞内第二信使环磷腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的作用,而 cAMP 水平与血小板聚集有重要联系。磷酸二酯酶抑制剂通过抑制 cAMP 的分解,提高 cAMP 水平,抑制血小板的聚集。其他抗血小板药物,如奥扎格雷可直接抑制血栓素合成酶的活性,从而抑制血栓素 A<sub>2</sub> 的形成,产生抗血小板聚集的作用。

**3.2 ICH 后抗血小板类药物使用指南** 目前国内外尚未有统一标准。2015 版美国心脏病协会/美国卒中协会发布的指南<sup>[6]</sup>指出,可在 ICH 后重新开始阿司匹林单药治疗的最佳时机不确定,可于数天后恢复使用;非脑叶 ICH 可考虑抗凝治疗,所有 ICH 均可考虑抗血小板单药治疗,尤其是有应用这些药物的强烈指征时。2014 版欧洲自发性 ICH 管理指南<sup>[7]</sup>则指出无随机对照证据对 ICH 后恢复抗血栓治疗方式、时机和对象做出推荐。而我国 2014 版缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南<sup>[8]</sup>指出在急性脑出血、蛛网膜下腔出血或硬膜下血肿后,如需恢复或启动抗栓治疗,建议在发病 1 周后开始。

活动性 ICH 禁止使用抗血小板药物。非急性期,可以根据病人情况选择抗血小板药物。许多 ICH 幸存者有血栓形成高危因素,但并未使用抗栓药物<sup>[9,10]</sup>。有研究显示,缺血性脑卒中发病风险越高,在半年内使用抗栓治疗的病人较 1 年以上使用

病人会取得更好的临床获益,ICH 后再发出血的风险与恢复抗栓治疗的时间无相关性<sup>[9]</sup>。另有研究显示有缺血性卒中风险的病人使用抗血小板进行二级预防的比例较低,且 ICH 后 6 个月使用抗血小板药物相对比较安全,不增加出血风险且能降低缺血性卒中的发生风险<sup>[11]</sup>。有研究纳入 1996~2010 年 440 例首次出现自发性 ICH 病人,随访 5 年;127 例在随访期间出现心房颤动、冠心病、缺血性中风或短暂性脑缺血发作心血管病而需服用阿司匹林,但只有 56 例获处方阿司匹林,其颅内出血的每年复发率,与未有服用阿司匹林的病人相当,急性心脏病和缺血性中风 5 年病发率较未有服用者低 50%<sup>[12]</sup>。

随着脑卒中二级预防的普及,抗血小板药物的使用人群较之前明显增加,这也可能增加阿司匹林相关 ICH 的风险。服用阿司匹林人群中,每 10 000 人中 ICH 增加 12 例<sup>[13]</sup>;但却减少 15%~34% 的死亡、脑梗死、心肌梗死的风险<sup>[14]</sup>。有研究显示颈动脉内膜斑块切除术病人予以低剂量和高剂量阿司匹林治疗,结果表明 650 mg 和 1300 mg 组比 81 mg 和 325 mg 组显著性增高 ICH 的风险<sup>[15]</sup>。然而,也有荟萃分析显示阿司匹林与 ICH 之间并没有剂量相关关系<sup>[13]</sup>。但不能不引起重视,为避免发生再出血,提前预防是关键。对于高血压性 ICH,控制血压是关键;对于脑叶出血,特别是脑淀粉样变性,应避免抗血小板的使用。近年来,随着随着磁敏感加权成像的普及,脑微出血的发现率大大增加。对于多发微出血特别是微出血个数  $\geq 5$  个,发生 ICH 及 ICH 后死亡的风险增大,继续抗栓治疗获益可能降低,容易再发出血,应慎用抗栓药物<sup>[16]</sup>。

因此,对于高血压性 ICH,有缺血性卒中风险的病人,在控制血压的基础上,ICH 后半年使用抗血小板药物是安全的;高风险病人可于 ICH 后 1 周左右服用抗血小板药物;对于脑淀粉样变或脑微出血个数  $\geq 5$  个,应谨慎使用抗血小板药物。但是,目前所使用的抗血小板药物尚不能涵盖血栓形成的所有环节,血小板仍可通过除花生四烯酸以及二磷酸腺苷以外的其他途径被激活。其次,病人发生动脉血栓是血液、血管、血流等多重机制共同作用的结果,局部血流缓慢、紊乱,斑块溃疡形成,血管内皮功能损伤都会激活血小板以及凝血系统导致血栓。因此,尽管血小板的作用重要,但并非越强越好,抗栓效果越强,出血风险越大,因此需要把握好度。

**3.3 抗凝药物** 目前,常用的抗凝药物有华法林、肝素以及新型抗凝药物阿哌沙班、利伐沙班、依度沙班

等。传统抗凝药物华法林是双香豆素衍生物,主要在肝脏微粒体内抑制维生素K依赖性凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的合成。而肝素主要通过增强抗凝血酶Ⅲ与凝血酶的亲和力,加速凝血酶的失活而达到抗凝的目的。目前,新型口服抗凝药物特指新研发上市的口服Ⅹa因子和Ⅱa直接抑制剂。抗凝药物常用于房颤等疾病。对于ICH急性期,禁止使用抗凝药物已经达成共识,然而处于ICH稳定期,对于房颤等有使用抗凝指征的病人,是否可以使用抗凝药物或何时使用,并未达成一致意见。

3.4 ICH合并房颤抗凝药物使用 ICH合并房颤病史的病人比例较高<sup>[17]</sup>。在发达国家,约有40%的自发性ICH在出血前口服抗栓药<sup>[10,18]</sup>,这个比例还在进一步增加<sup>[19]</sup>。房颤病人ICH后再发缺血性卒中的风险增高<sup>[20,21]</sup>。为预防缺血性卒中,需要使用抗凝药物。有队列研究纳入2005~2013年因ICH住院后30 d仍存活且伴有血栓风险的病人6 369例,其中2 948例既往服用抗栓药物,经随访(中位数2.3年),1 281例(43%)死亡,共发生497例(17%)血栓性事件,536例(18%)主要出血事件;每2例ICH中,就有1例存在血管堵塞高危因素,重启口服抗凝剂治疗的病人较那些没有重启该治疗病人病死率明显下降,且缺血性卒中发生率也有下降趋势<sup>[22]</sup>。有观察性研究也指出ICH后重启抗凝治疗与较低血栓栓塞风险有关,而ICH再出血风险相似<sup>[23]</sup>。一项研究纳入瑞典卒中注册中心Riksstroke 2005~2012年第一次发生ICH病人合并房颤2 619例,对于高风险栓塞及严重出血风险显著增加的病人,抗凝治疗与血管性死亡和非致死性卒中风险降低有关,在ICH后7~8周开始抗凝治疗显示获益最大<sup>[4]</sup>。

对于房颤病人,抗凝治疗是预防卒中的重要手段;发生ICH后,需区别是抗凝相关性ICH还是其他原因导致的。有关ICH后口服抗凝剂治疗获益和危害的证据较少,何时重启抗凝治疗需要临床医生平衡额外出血的风险和停用抗凝药物后栓塞的风险。

总之,ICH后发生缺血性卒中风险较高,ICH后都应进行出血和缺血风险的评估。对于有缺血性卒中高风险的病人除了积极预防可控危险因素外,还需使用抗栓药物进行预防。目前,关于何时使用抗栓药物,尚未有统一结论,仍需进一步研究。

【参考文献】

[1] Flynn RW, Macdonald TM, Murray GD, et al. Prescribing

antiplatelet medicine and subsequent events after intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2010, 41(11): 2606-2611.

[2] Pennlert J, Eriksson M, Carlberg B, et al. Long-term risk and predictors of recurrent stroke beyond the acute phase [J]. *Stroke*, 2014, 45(6): 1839-1841.

[3] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) [J]. *Lancet*, 1996, 348(9038): 1329-1339.

[4] Pennlert J, Overholser R, Asplund K, et al. Optimal timing of anticoagulant treatment after intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation [J]. *Stroke*, 2017, 48(2): 314-320.

[5] Phan TG, Koh M, Wijedicks EF. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk [J]. *Arch Neurol*, 2000, 57(12): 1710-1713.

[6] Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2015, 46(7): 2032-2060.

[7] Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European stroke organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(7): 840-855.

[8] 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.

[9] Pennlert J, Asplund K, Carlberg B, et al. Antithrombotic treatment following intracerebral hemorrhage in patients with and without atrial fibrillation [J]. *Stroke*, 2015, 46(8): 2094-2099.

[10] Pasquini M, Charidimou A, Van Asch CJ, et al. Variation in restarting antithrombotic drugs at hospital discharge after intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2014, 45(9): 2643-2648.

[11] 王丽平,张新宇,樊东升. 脑出血患者服用抗血小板药物的长期随访研究[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2016, 8(2):81-84.

[12] Chong BH, Chan KH, Pong V, et al. Use of aspirin in Chinese after recovery from primary intracranial haemorrhage [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(2): 241-247.

[13] He J, Whelton PK, Vu B, et al. Aspirin and risk of hemorr-

- hagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. JAMA, 1998, 280(22): 1930-1935.
- [14] Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration [J]. BMJ, 1994, 308(6921): 81-106.
- [15] Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, *et al.* Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators [J]. Lancet, 1999, 353(9171): 2179-2184.
- [16] 徐大飞, 楚兰, 李娅, 等. 脑微出血及其与抗栓治疗相关性研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23(5): 364-367.
- [17] Bejot Y, Osseby GV, Gremeaux V, *et al.* Changes in risk factors and preventive treatments by stroke subtypes over 20 years: a population-based study [J]. J Neurol Sci, 2009, 287(1-2): 84-88.
- [18] Bejot Y, Cordonnier C, Durier J, *et al.* Intracerebral hemorrhage profiles are changing: results from the Dijon population based study [J]. Brain, 2013, 136(Pt 2): 658-664.
- [19] Smolina K, Wright FL, Rayner M, *et al.* Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study [J]. BMJ, 2012, 344: d8059.
- [20] Bronnum Nielsen P, Larsen T B, Gorst-Rasmussen A, *et al.* Intracranial hemorrhage and subsequent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study [J]. Chest, 2015, 147(6): 1651-1658.
- [21] Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study [J]. Eur Heart J, 2012, 33(12): 1500-1510.
- [22] Ottosen TP, Grijota M, Hansen ML, *et al.* Use of antithrombotic therapy and long-term clinical outcome among patients surviving intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 2016, 47(7): 1837-1843.
- [23] Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, *et al.* Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis [J]. Stroke, 2017, 48(6): 1594-1600.
- (2017-08-13 收稿, 2017-10-17 修回)
- ~~~~~
- (上接第 859 页)
- [8] Melmed KR, Lyden PD. Meta-analysis of pre-clinical trials of therapeutic hypothermia for intracerebral hemorrhage [J]. Ther Hypothermia Temp Manag, 2017, 7(3): 141-146.
- [9] Hemphill JR, Greenberg SM, Anderson CS, *et al.* Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association [J]. Stroke, 2015, 46(7): 2032-2060.
- [10] Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, *et al.* Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage [J]. N Engl J Med, 2008, 358(20): 2127-2137.
- [11] Arumugam A, Na AR, Theophilus SC, *et al.* Tranexamic acid as antifibrinolytic agent in non traumatic intracerebral hemorrhages [J]. Malays J Med Sci, 2015, 22(Spec Issue): 62-71.
- [12] Dennis M, Sandercock PA, Reid J, *et al.* Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2009, 373(9679): 1958-1965.
- [13] Mackey J, Blatsioris AD, Moser EA, *et al.* Prophylactic anticonvulsants in intracerebral hemorrhage [J]. Neurocrit Care, 2015, 113(10): 1-9.
- [14] Saxena A, Anderson CS, Wang X, *et al.* Prognostic significance of hyperglycemia in acute intracerebral hemorrhage: the INTERACT2 study [J]. Stroke, 2016, 47(3): 682-688.
- [15] Yang TC, Li JG, Shi HM, *et al.* Gastrointestinal bleeding after intracerebral hemorrhage: a retrospective review of 808 cases [J]. Am J Med Sci, 2013, 346(4): 279-282.
- (2017-05-08 收稿, 2017-12-03 修回)