

· 论著 ·

不同抗血小板聚集治疗方案对高原缺血性卒中治疗对比研究

■ 吉维忠, 吴世政, 胡全忠, 侯倩, 才鼎, 王进鹏

作者单位

810007 西宁
青海省人民医院神经
内科

通信作者

吴世政
wushizheng2005@
hotmail.com

【摘要】

目的 研究应用不同的抗血小板聚集治疗方案对高原缺血性卒中临床治疗效果的影响。

方法 收集青海省人民医院神经内科自2014年3月-2015年3月收治的发病24 h内的急性缺血性卒中患者90例, 随机分为阿司匹林单药治疗组和氯吡格雷联合阿司匹林治疗组, 两组患者均进行相应的内科综合治疗, 其中阿司匹林单药治疗组在前者基础上服用阿司匹林 (100 mg/d), 氯吡格雷和阿司匹林联合治疗组则在综合治疗的基础上采用氯吡格雷-阿司匹林联合治疗方案 (阿司匹林100 mg/d, 氯吡格雷75 mg/d), 对比两组患者治疗后14 d和28 d美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分变化情况、进展性卒中发生率以及出血转化率和死亡率情况。

结果 两组治疗后比同组治疗前NIHSS均有显著降低, 联合治疗组治疗后14 d及28 d NIHSS评分为5 (3, 7) 和4 (3, 6), 显著低于单药治疗组同期NIHSS评分[7 (5, 9) 和6 (4, 8)] (P 分别为0.03和0.02)。联合治疗组中进展性卒中发生率为11.1% (5例), 显著低于单药治疗组的35.5% (16例) ($P=0.04$)。两组28 d内缺血性卒中后出血转化率及死亡率方面无显著差异。

结论 氯吡格雷联合阿司匹林治疗方案表现出对急性高原性缺血性卒中良好的治疗效果, 且不增加出血转化的风险。

【关键词】 阿司匹林; 高原; 缺血性卒中; 方案; 临床效果

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.05.003

Comparative Study of Different Antiplatelet Therapy on Treatment of High Altitude Ischemic Stroke

Ji Wei-Zhong, Wu Shi-Zheng, Hu Quan-Zhong, Hou Qian, Cai Ding, Wang Jin-Peng.
Department of Neurology, Qinghai People's Hospital, Xining 810007, China
Corresponding Author: Wu Shi-Zheng, E-mail: wushizheng2005@hotmail.com

【Abstract】

Objective To explore the effects of different antiplatelet therapies on treatment of high altitude ischemic stroke.

Methods A total of 90 patients with acute ischemic stroke within 24 h after onset admitted by Dept. of Neurology of Qinghai People's Hospital during March, 2014 and March, 2015 were enrolled into study and were randomly divided into two groups. Patients in both groups received correspondent comprehensive internal medicine treatment. The control group was treated with aspirin (100 mg/d), and the observation group were treated with Polivy-aspirin combination therapy (Polivy 75 mg/d, aspirin 100 mg/d). The corresponding National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score changes at 14 d and 28 d after treatment, progressive stroke and the incidence of post infarction hemorrhage rate and mortality, clinical efficacy analysis of two groups were compared.

Results The post-treatment NIHSS of both groups were significantly reduced compared with NIHSS before treatment. However, the NIHSS of the observation group after treatment at 14 d and 28 d were 5 (3, 7) and 4 (3, 6), which was significantly lower than NIHSS of the control group ($P=0.03$, $P=0.02$, respectively). In terms of progressive stroke occurrence, the occurrence rate of the observation group after treatment was only 11.1% (5 cases), which was significantly lower than that of the control group of 35.5% (16 cases) ($P=0.04$). There were no significant differences in hemorrhage conversion rate and mortality rate within 28 d after ischemic stroke.

Conclusion Polivy-aspirin combination therapy has good therapeutic effect on high altitude acute ischemic stroke with no increase of risk of hemorrhage conversion.

【Key Words】 Aspirin; High altitude; Ischemic stroke; Therapy; Clinical effect

近年来,高原地区缺血性卒中发病呈逐年增高趋势,除了传统危险因素外,高原缺血性卒中与地理环境、高寒缺氧、饮食习惯等因素相关^[1],高原缺血性卒中严重地威胁着患者的生命安全和生活质量^[2]。临床上对缺血性卒中的二级预防主要为抗血小板聚集治疗,其中阿司匹林作为早期的抗血小板聚集药物得到了广泛的肯定和应用^[3]。目前,对不同的抗血小板聚集治疗方案在缺血性卒中患者中的效果研究结论并不一致,而且针对高原居民这一特殊群体中抗血小板聚集治疗对缺血性卒中二级预防效果的研究非常有限,本研究探讨了不同的抗血小板聚集方案对于高原缺血性卒中的治疗效果,现报告结果如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集青海省人民医院神经内科于2014年3月-2015年3月期间收治的发病24 h内急性缺血性卒中患者。入选标准:①发病24 h内的缺血性卒中患者,缺血性卒中符合全国第四届脑血管病会议确定的诊断标准^[4];②首次卒中;③入院时血压小于200 mmHg/120 mmHg;④年龄18~80岁;⑤长期居住在西宁市(15年以上);⑥符合中国缺血性卒中亚型(Chinese ischemic stroke subclassification, CISS)中的大动脉粥样硬化性缺血性卒中^[5]。排除标准:①既往有出血性或缺血性卒中病史;②入院后经计算机断层扫描(computed tomography, CT)确诊为出血性卒中或缺血性卒中继发出血转化;③短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)患者;④有意识障碍或吞咽障碍者;⑤有凝血障碍病史、有其他疾病需口服抗凝药物者;⑥有严重肝脏、肾脏或血液系统疾病者。

1.2 分组和治疗方法 将入组患者随机分为氯

吡格雷和阿司匹林联合治疗组、阿司匹林单药治疗组,收集两组患者一般资料如年龄、性别;收集患者既往病史,包括高血压^[6]、糖尿病^[7]、脂代谢紊乱^[8]、冠状动脉粥样硬化性心脏病史^[9];评价患者治疗前的美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分。

两组均根据病情给予基础治疗,如控制血压、血糖,根据血脂检查及超声或影像学检查的头颈部血管情况判断是否给予他汀类药物治疗。单药治疗组在内科治疗基础上每日口服1次拜阿司匹林(国药准字J20080078,拜耳医药保健有限公司)100 mg。联合治疗组采用波利维-阿司匹林联合用药方案进行治疗,在内科治疗的基础上采用口服拜阿司匹林,用药剂量为100 mg/d,另外在此治疗基础上加用波利维[国药准字J20080090,赛诺菲安万特(杭州)制药有限公司],用药剂量为75 mg/d。治疗2周后,两组均将抗血小板治疗方案改为阿司匹林100 mg/d,长期应用。

1.3 终点指标 在治疗后14 d和28 d进行随访,随访指标包括:NIHSS评分、是否为进展性卒中、是否发生出血转化及血管性死亡。NIHSS评分由经过量表培训的神经内科医师专人评定以避免研究者间差异。患者在发病7 d时常规复查头部CT判断病情变化及出血转化情况,随访期间如患者有神经系统症状和体征的变化,则根据病情随时进行CT检查。进展性卒中的定义为脑缺血所致的神经症状在起病6 h至2周仍逐渐加重。

1.4 统计学处理 采用SPSS 15.0进行数据处理分析,其中计数资料用率表示,组内和组间比较用 χ^2 检验。计量资料符合正态分布用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;不符合正态分布则用中位数(四分位数)表示,两组间

比较采用非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

研究期间共纳入90例患者, 两组各45例。单药治疗组中男性23例、女性患者22例; 年龄56~72岁, 平均年龄(61.4±6.9)岁; 其中动脉粥样硬化性心脏病患者8例(17.7%)、高血压患者22例(48.9%)、糖尿病患者15例(33.3%)、脂代谢紊乱患者9例(20.0%)。联合治疗组45例, 男性21例、女性24例; 年龄55~69岁, 平均年龄(59.8±7.2)岁; 其中动脉粥样硬化性心脏病患者7例(15.5%)、高血压患者19例(42.2%)、糖尿病患者14例(31.1%)、脂代谢紊乱患者12例(26.7%)。两组患者的基线资料、血管危险因素和治疗前NIHSS评分均无显著差异。

2.1 两组患者治疗前后的NIHSS评分对比 联合治疗组在治疗后14 d及28 d NIHSS评分分别为5(3, 7)分、4(3, 6)分, 单药治疗组在治疗后14 d和28 d NIHSS评分为7(5, 9)分、6(4, 8)分, 联合治疗组较单药治疗组分值显著降低(P 分别为0.03和0.02)。两组治疗28 d后NIHSS评分比同组治疗前均有显著降低(P 分别为0.04和0.03)(表1)。

2.2 两组患者出血转化及血管性死亡情况 治疗28 d内, 联合治疗组的出血转化率以及死亡率分别为13.3%(6例)及8.9%(4例), 较单药治疗组的17.8%(8例)及11.1%(5例)无显著差异。

2.3 两组进展性卒中发生情况 联合治疗组进展性卒中发生率为11.1%(5例), 显著低于单药治疗组(35.5%, 16例)($P=0.04$)。

表1 两组治疗前后NIHSS评估结果

组别	例数	治疗前	治疗后14 d	治疗后28 d
单药治疗组	45	9 (7, 12)	7 (5, 9)	6 (4, 8)*
联合治疗组	45	10 (7, 13)	5 (3, 7)#	4 (3, 6)**

注: *与本组治疗前相比, $P < 0.05$; #与单药治疗组相比, $P < 0.05$ 。NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表

3 讨论

在缺血性卒中患者的二级预防中, 阿司匹林作为传统的抗血小板聚集药物, 其有效性已经得到循证医学的证实, 虽然其有胃肠道出血等不良反应, 但对于缺血性卒中二级预防整体上的获益而一直被各国的卒中防治指南所推荐^[10-11]。随着新型抗血小板药物的出现, 多种抗血小板聚集治疗方案逐渐用于缺血性卒中的临床研究和治疗中^[12-14]。

氯吡格雷是血小板腺苷二磷酸受体拮抗剂, 是继阿司匹林、双嘧达莫和噻氯匹定之后有效的卒中二级预防药物^[15]。不论是氯吡格雷单药治疗还是联合阿司匹林的方案, 目前都已经较大规模的临床研究证实其有效性和安全性^[16-17]。如在氯吡格雷用于高动脉粥样硬化风险稳定、管理和避免缺血(The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance, CHARISMA) 试验中, 纳入了15 603例心血管疾病或多重风险因素的患者, 平均随访28个月, 结果显示联合治疗组主要终点发生率(心肌梗死、卒中或心血管性死亡) 低于阿司匹林单药治疗组, 但差异未达到统计学意义, 同样, 两组的出血风险也无显著差异^[18]。卒中和TIA的快速评估以预防早期复发(Fast Assessment of Stroke and Transient Ischaemic Attack to Prevent Early Recurrence, FASTER) 试验在TIA或轻型卒中患者中比较联合阿司匹林和氯吡格雷与阿司匹林单药治疗的效果, 虽然该研究因入组缓慢而被终止, 但前期的数据显示联合治疗组缺血性终点事件较单药治疗组有下降趋势^[19]。2013年被评为卒中十大进展的急性非致残性高危脑血管事件使用氯吡格雷的研究(Clopidogrel in High-risk Patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events, CHANCE) 在轻型卒中和TIA患者中

评估了氯吡格雷联合阿司匹林相对阿司匹林单药治疗的效果,该研究纳入了中国114家医院的5170例患者,随访90 d的数据显示双抗治疗组卒中,心肌梗死和血管性死亡的发生率低于单药治疗组 ($HR\ 0.69, 95\%CI\ 0.58\sim 0.82, P<0.001$),而且双抗治疗组的出血风险也未增加^[20]。

虽然目前针对氯吡格雷和阿司匹林联合治疗的研究较多,但是,针对高原地区居民的研究非常贫乏。既往研究显示,与平原地区比较,高原缺血性卒中有着更多的危险因素,如高寒缺氧、饮食习惯等使缺血性卒中的发病率更高^[1]。而且长期居住在高原低氧环境中,人体血液中红细胞增生过多,血红蛋白含量增加,形成血液高凝状态,血小板聚集性增强,易于附着在损伤的血管壁上形成血栓^[1-2, 21]。另外,在高原地区长期居住的人群,其血液流变学也较平原地区有明显变化^[21]。在高原地区居民这种特殊的人群中,针对其血液流变学的异常以及血液高凝状态,单纯阿司匹林治疗是否能有效预防缺血性卒中的复发,联合用药是否能进一步降低卒中复发的风险,以及哪种联合方案最优,这些都无明确的证据。

本研究中对发病24 h内的高原缺血性卒中患者进行了随机分组,通过2周氯吡格雷联合阿司匹林治疗和阿司匹林单药治疗,比较4周内两组的临床事件,结果显示联合治疗组患者在治疗14 d及28 d的随访中,其神经功能改善(NIHSS评分)均优于对照组,而且进展性卒中的发生率也低于对照组,同时两组的出血转化及血管性死亡率无显著差异。研究结果提示在高原地区,氯吡格雷和阿司匹林双抗治疗在预防卒中症状进展、改善神经功能方面优于单独应用阿司匹林,而且其安全性较好。这为指导高原居民的缺血性卒中二级预防和急性期治疗方面均有借鉴作用。

本研究入组样本较小,而且没有对患者连

续入组,可能会造成结果的一定偏倚;另外,双抗治疗方案时间仅为两周(短于CHANCE研究中的3个月联合治疗),之后两组均改为阿司匹林单药治疗,因此可能会对联合治疗的有效性和安全性评估不够;本研究中没有纳入TIA患者,而TIA也应该是卒中二级预防的重点人群。在之后的研究中,会进一步增大样本量、纳入更多类型卒中,并进行更长期的研究,为高原缺血性卒中患者的治疗和预防提供依据。

参考文献

- 1 吴世政,王莉,胡全忠.高原脑血管病临床特点与发病机制的研究[J].中华医药理论与临床,1999,2:690-692.
- 2 吴世政.高原脑血管病——一个值得关注的神经病学特殊领域[J].中国卒中杂志,2007,2:965-968.
- 3 张永礼,邓加忠,柯东,等.不同剂量阿司匹林治疗缺血性脑卒中的疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2014,22:53-54.
- 4 中华神经科学会.各类脑血管病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29:379-380.
- 5 高山.CISS的诞生和发展[J].中国卒中杂志,2011,6:353-358.
- 6 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. J Hypertens, 2007, 25: 1105-1187.
- 7 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J].中华糖尿病杂志,2014,6:447-498.
- 8 Keevil JG, Cullen MW, Gangnon R, et al. Implications of cardiac risk and low-density lipoprotein cholesterol distributions in the United States for the diagnosis and treatment of dyslipidemia: data from National Health and Nutrition Examination Survey 1999 to 2002[J]. Circulation, 2007, 115: 1363-1370.
- 9 American College of Chest Physicians. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. Chest, 2008, 133: 776S-814S.
- 10 Walter N, Bruce O, Henry R, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack—a guideline for healthcare

- professionals from the American Heart Association/
American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2014, 45:
216-236.
- 11 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑卒
中二级预防指南撰写组. 中国缺血性卒中和短暂性缺
血发作二级预防指南2010[J]. *中华神经科杂志*, 2010,
43: 154-166.
 - 12 Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative
meta-analysis of randomised trials of antiplatelet
therapy for prevention of death, myocardial
infarction, and stroke in high risk patients[J]. *BMJ*,
2002, 324: 71-86.
 - 13 Gorelick PB, Richardson D, Kelly M, et al. African
American Antiplatelet Stroke Prevention Study
Investigators. Aspirin and ticlopidine for prevention
of recurrent stroke in black patients[J]. *JAMA*, 2003,
289: 2947-2957.
 - 14 Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and
extended-release dipyridamole versus clopidogrel for
recurrent stroke[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1238-
1251.
 - 15 Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML, et al. Proton-
pump inhibitors are associated with increased car-
diovascular risk independent of clopidogrel use: a
nationwide cohort study [J]. *Ann Intern Med*, 2011,
154: 176.
 - 16 Drepper MD, Spahr L, Frossard JL. Clopidogrel
and proton pump inhibitors; where do we stand in
2012?[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18: 2161-2171.
 - 17 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al.
Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel
alone after ischemic stroke or transient ischaemic
attack in high-risk patients (MATCH); randomized,
double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*,
2004, 364: 331-337.
 - 18 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and
aspirin versus aspirin alone for the prevention of
atherothrombotic events[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354:
1706-1717.
 - 19 Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, et al. Fast
assessment of stroke and transient ischaemic attack
to prevent early recurrence (FASTER): a randomised
controlled pilot trial[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 961-
969.
 - 20 Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with
aspirin in acute minor stroke or transient ischemic
attack[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369: 11-19.
 - 21 蒋冬梅, 汪晓波, 吴世政, 等. 高海拔地区与平原正常
人群脑血流动力学参数的对比分析[J]. *中国误诊杂志*,
2005, 5:3046-3047.



【点睛】

本研究结果显示高原地区缺血性卒中患者氯吡格雷联合阿司匹林较阿司匹林单药治疗, 对改善患者的神经功能、阻止卒中进展效果更佳, 且安全性无明显差异。

(收稿日期: 2016-01-11)