

· 药物与临床 ·

阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死并脑微出血的临床疗效

郭爱红，王丙聚，韩晓芳

【摘要】 目的 观察阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死并脑微出血的临床疗效。方法 选取 2015 年 5 月—2016 年 5 月延安大学咸阳医院收治的急性脑梗死并脑微出血患者 76 例，采用随机数字表法分为对照组与观察组，每组 38 例。在常规治疗基础上，对照组患者予以阿司匹林治疗，观察组患者在对照组基础上加用氯吡格雷治疗；两组患者均连续治疗 2 周。比较两组患者临床疗效、治疗前后血液流变学指标〔全血低切黏度、血浆黏度、花生四烯酸（AA）诱导的血小板最大聚集率（MARAA）、二磷酸腺苷（ADP）诱导的血小板最大聚集率（MARADP）〕、美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分和 Barthel 指数（BI）评分，并观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。结果 观察组患者临床疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者全血低切黏度、血浆黏度、MARAA、MARADP 比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后观察组患者全血低切黏度、血浆黏度、MARAA、MARADP 低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者 NIHSS 评分、BI 评分比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后观察组患者 NIHSS 评分低于对照组，BI 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗期间不良反应发生率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死并脑微出血的临床疗效确切，可有效改善患者神经功能，提高患者生活质量，且安全性较高。

【关键词】 脑梗死；脑出血；阿司匹林；氯吡格雷；治疗结果

【中图分类号】 R 743.33 **【文献标识码】** B DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.05.029

郭爱红，王丙聚，韩晓芳. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死并脑微出血的临床疗效 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2017, 25 (5): 109-111. [www.syxnf.net]

GUO A H, WANG B J, HAN X F. Clinical effect of aspirin combined with clopidogrel in treating acute cerebral infarction patients complicated with cerebral microbleeds [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (5): 109-111.

Clinical Effect of Aspirin Combined with Clopidogrel in Treating Acute Cerebral Infarction Patients Complicated with Cerebral Microbleeds GUO Ai-hong, WANG Bing-ju, HAN Xiao-fang

Xianyang Hospital of Yan'an University, Xianyang 712000, China

Corresponding author: HAN Xiao-fang, E-mail: xiaofanghan1970@163.com

[Abstract] **Objective** To observe the clinical effect of aspirin combined with clopidogrel in treating acute cerebral infarction patients complicated with cerebral microbleeds. **Methods** A total of 76 acute cerebral infarction patients complicated with cerebral microbleeds were selected in Xianyang Hospital of Yan'an University from May 2015 to May 2016, and they were divided into control group and observation group according to random number table, each of 38 cases. Based on conventional treatment, patients of control group received aspirin, while patients of observation group received aspirin combined with clopidogrel; both groups continuously treated for 2 weeks. Clinical effect, index of hemorheology (including whole blood low-shear viscosity, plasma viscosity, arachidonic acid-induced maximum platelet aggregation rate and ADP-induced maximum platelet aggregation rate), NIHSS score and Barthel index before and after treatment were compared between the two groups, and incidence of adverse reactions was observed during the treatment. **Results** Clinical effect of observation group was statistically significantly better than that of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of whole blood low-shear viscosity, plasma viscosity, arachidonic acid-induced maximum platelet aggregation rate or ADP-induced maximum platelet aggregation rate was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$), while whole blood low-shear viscosity, plasma viscosity, arachidonic acid-induced maximum platelet aggregation rate and ADP-induced maximum platelet aggregation rate of

基金项目：2016 年陕西省科技厅科研基金 (2016KJXX-28)

712000 陕西省咸阳市，延安大学咸阳医院

通信作者：韩晓芳，E-mail: xiaofanghan1970@163.com

observation group were statistically significantly lower than those of control group after treatment ($P < 0.05$)。No statistically significant differences of NIHSS score or Barthel index was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$)；after treatment, NIHSS score of observation group was statistically significantly lower than that of control group, while Barthel index of observation group was statistically significantly higher than that of control group ($P < 0.05$)。No statistically significant differences of incidence of adverse reactions was found between the two groups during the treatment ($P > 0.05$)。Conclusion Aspirin combined with clopidogrel has certain clinical effect in treating acute cerebral infarction patients complicated with cerebral microbleeds, can effectively improve the neurological function and quality of life, with relatively high safety.

[Key words] Brain infarction; Cerebral hemorrhage; Aspirin; Clopidogrel; Treatment outcome

急性脑梗死主要由于脑供血动脉粥样硬化和血栓形成使管腔狭窄甚至闭塞而造成局灶性急性脑供血不足所致，其具有发病急、病死率高、致残率高、复发率高等特点^[1]。脑微出血是脑内微小血管病变导致的脑实质亚临床损害，以微小出血和血管周围含铁血红素沉积为特征。急性脑梗死并脑微出血会增加脑出血转化发生风险，危及患者生命安全。阿司匹林具有抗血小板聚集作用，可预防血栓形成^[2]。氯吡格雷是血小板聚集抑制剂，可预防和治疗因血小板高聚集引起的心、脑及其他动脉循环障碍疾病^[3]。本研究旨在观察阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死并脑微出血的临床疗效，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年5月—2016年5月延安大学咸阳医院收治的急性脑梗死并脑微出血患者76例，均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南（2014）》中的急性脑梗死诊断标准^[4]，经颅脑MRI检查确诊为脑微出血；发病至入院时间≤2 d；年龄18~75岁。排除标准：（1）妊娠期或哺乳期妇女；（2）存在大面积脑梗死或转换为脑出血者；（3）存在活动性出血病史或行大手术者；（4）存在凝血功能异常和出血倾向者；（5）近2个月内使用抗凝药物治疗者；（6）存在严重神经功能缺损者；（7）对本研究所用药物过敏者。采用随机数字表法将所有患者分为对照组与观察组，每组38例。对照组中男23例，女15例；年龄（ 51.4 ± 8.9 ）岁。观察组中男22例，女16例；年龄（ 52.0 ± 8.4 ）岁。两组患者性别（ $\chi^2 = 8.671$ ）、年龄（ $t = 0.002$ ）比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性。本研究经延安大学咸阳医院医学伦理委员会审核批准，患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 方法 两组患者入院后均予以常规治疗，包括营养神经、改善微循环等。在此基础上，对照组患者予以阿司匹林（拜尔医药股份有限公司生产，国药准字J20080078）100 mg/次，口服，1次/d；观察组患者在对照组基础上加用氯吡格雷（商品名：泰嘉，深圳信立泰药业股份有限公司生产，国药准字H20000542）75 mg/次，口服，1次/d。两组患者均连续治疗2周，且治疗期间未予以其他抗凝及抗血小板药物治疗。

1.3 观察指标 （1）临床疗效：治愈：治疗后患者临床症状明显改善，美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分降低>90%；显效：治疗后患者临床症状有所改善，NIHSS评分降低46%~90%；进步：治疗后患者临床症状稍有改善，NIHSS评分降低18%~45%；无效：治疗后患者临床症状无变化，甚至出现加重，NIHSS评分降低<18%。（2）血液流变学指标：分别于治疗前后采集患者静脉血5 ml，1500 r/min离心10 min，采用全自动血液流变仪检测全血低切黏度、血浆黏度；采用普利生仪器有限公司生产的LBY-NJ2血液分析仪

检测花生四烯酸（AA）诱导的血小板最大聚集率（MARAA）和二磷酸腺苷（ADP）诱导的血小板最大聚集率（MARADP）。（3）采用NIHSS评估患者神经功能，NIHSS评分越高表明神经功能损伤程度越严重。（4）采用Barthel指数（BI）评估患者日常生活活动能力，BI评分越高表明患者生活活动能力越好。（5）观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件进行数据处理，计量资料以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，采用t检验；计数资料分析采用 χ^2 检验；等级资料分析采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组患者临床疗效优于对照组，差异有统计学意义（ $u = 2.791$, $P < 0.05$ ，见表1）。

表1 两组患者临床疗效比较（例）

Table 1 Comparison of clinical effect between the two groups

组别	例数	治愈	显效	进步	无效
对照组	38	11	8	4	15
观察组	38	17	6	5	10

2.2 血液流变学指标 治疗前两组患者全血低切黏度、血浆黏度、MARAA、MARADP比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗后观察组患者全血低切黏度、血浆黏度、MARAA、MARADP低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ，见表2）。

2.3 NIHSS评分、BI评分 治疗前两组患者NIHSS评分、BI评分比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗后观察组患者NIHSS评分低于对照组，BI评分高于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ，见表3）。

表3 两组患者治疗前后NIHSS评分、BI评分比较（ $\bar{x} \pm s$, 分）

Table 3 Comparison of NIHSS score and Barthel index between the two groups before and after treatment

组别	例数	NIHSS评分		BI评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	38	19.1 ± 1.8	12.2 ± 2.5	49.7 ± 4.1	60.3 ± 1.8
观察组	38	18.4 ± 2.6	7.5 ± 1.4	48.4 ± 3.5	78.5 ± 2.6
		1.929	4.972	1.073	2.991
		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表，BI=Barthel指数

表 2 两组患者治疗前后血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of index of hemorheology between the two groups before and after treatment

组别	例数	全血低切黏度 (mPa · s)		血浆黏度 (mPa · s)		MARAA (%)		MARADP (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	38	7.79 ± 1.73	7.86 ± 1.85	1.85 ± 0.73	1.63 ± 0.78	64.47 ± 10.88	51.37 ± 1.63	63.53 ± 0.64	50.57 ± 0.86
观察组	38	7.56 ± 1.67	6.94 ± 1.82	1.83 ± 0.72	1.35 ± 0.62	64.79 ± 11.27	44.14 ± 0.46	63.52 ± 0.39	43.14 ± 0.94
t 值		0.204	4.118	0.201	4.625	0.262	4.231	0.301	4.241
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: MARAA = 花生四烯酸诱导的血小板最大聚集率, MARADP = 二磷酸腺苷诱导的血小板最大聚集率

2.4 不良反应 治疗期间对照组患者出现胃肠道反应 1 例、黏膜出血 1 例、神经系统反应 2 例, 不良反应发生率为 10.5%; 观察组患者出现胃肠道反应 1 例、黏膜出血 2 例、神经系统反应 2 例, 不良反应发生率为 13.2%。两组患者治疗期间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.455, P > 0.05$)。

3 讨论

急性脑梗死属血管栓塞性疾病, 其病死率和致残率均较高。脑微出血主要由脑内微小血管病变所致, 好发于老年人^[5]。血小板活化会导致急性脑梗死并脑微出血患者病情进展, 故抗血小板治疗对急性脑梗死并脑微出血患者具有重要的临床意义^[6]。

阿司匹林是强效抗血小板药物, 其主要通过抑制血小板前列腺素环氧化酶而防止血栓烷 A₂ 生成, 从而发挥抗血小板聚集作用, 预防血栓形成^[7-9]。氯吡格雷是一种强效抗血小板因子, 在肝脏内转化为活性代谢产物后可选择性地抑制 ADP 与血小板受体结合, 进而抑制 ADP 介导的糖蛋白 GP II b/III a 复合物的活化及血小板聚集^[10-12]。阿司匹林和氯吡格雷均具有抗血小板聚集作用, 适用于因血小板高聚集引发的心、脑及其他动脉循环障碍性疾病的预防和治疗^[13-14]。

本研究结果显示, 观察组患者临床疗效优于对照组, 提示阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死并脑微出血患者的临床疗效确切。本研究结果显示, 治疗后观察组患者全血低切黏度、血浆黏度、MARAA、MARADP 低于对照组, 与相关研究结果一致^[15]。提示阿司匹林联合氯吡格雷可有效抑制急性脑梗死并脑微出血患者的血小板聚集。本研究结果显示, 治疗后观察组患者 NIHSS 评分低于对照组, BI 评分高于对照组, 与胡君茹^[3]、顾力华等^[5]研究结果一致, 提示阿司匹林联合氯吡格雷可改善急性脑梗死并脑微出血患者神经功能, 提高患者日常生活活动能力。本研究结果还显示, 两组患者治疗期间不良反应发生率无差异, 提示阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死并脑微出血患者的安全性较高。

综上所述, 阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死并脑微出血的临床疗效确切, 可有效改善患者神经功能, 提高患者生活质量, 且安全性较高, 值得临床推广应用。但本研究样本量小, 结果结论仍有待扩大样本量进一步研究证实。

参考文献

- KERNAN W N, OVBIAGELE B, BLACK H 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 (7): 2160 - 2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
- 林志坚, 郭淮莲, 孙凯, 等. 阿司匹林与氯吡格雷对小鼠血小板 P- 选择素抑制作用的比较 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2013,
- 39 (3): 170 - 173. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2013.03.009.
- 胡君茹, 姜华, 刘效栓. 阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗的研究进展 [J]. 中国药房, 2013, 24 (8): 750 - 753.
- 曲辉, 王拥军, 郑华光, 等. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗严重基底动脉狭窄或闭塞的疗效 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29 (3): 469 - 470. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2013.03.050.
- 顾力华, 庞永诚, 陈斌, 等. 阿司匹林片联合氯比格雷片对急性脑梗死进展的影响 [J]. 重庆医学, 2013, 42 (10): 1146 - 1148. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.10.024.
- 范玉华, 蓝琳芳, 杨娴, 等. 伴无症状脑梗死老年缺血性脑卒中抗血小板治疗安全性研究 [J]. 中国实用内科杂志 2013, 33 (5): 391 - 393.
- 温宏峰, 王瑞彤, 李继来, 等. 缺血性脑卒中患者阿司匹林或氯吡格雷及其联合应用抗血小板治疗的研究 [J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26 (3): 180 - 182.
- 杨剑文, 杨期明, 徐玉艳, 等. 短暂性脑缺血发作患者氯吡格雷联合阿司匹林治疗的临床观察 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15 (6): 652 - 653. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2013.06.029.
- 陈绍辉, 陈松深, 邱浩强, 等. 奥扎格雷钠联合阿司匹林治疗急性脑梗死的临床疗效 [J]. 神经损伤与功能重建, 2013, 8 (5): 337 - 339. DOI: 10.3870/sjsscj.2013.05.007.
- 梁磊, 黄志恩, 罗高权, 等. 双联抗血小板治疗非心源性缺血性脑卒中的疗效及安全性研究现状 [J]. 解放军医学杂志, 2014, 39 (2): 167 - 171. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2014.02.18.
- 戴杰, 周永, 李新玲, 等. 影响后循环脑梗死急性期阿司匹林和氯吡格雷联合抗血小板治疗预后的相关因素 [J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27 (1): 22 - 25.
- 周子懿, 魏琳, 张小培, 等. 缺血性卒中二级预防药物治疗依从性及应用现状的随访研究 [J]. 中国全科医学, 2014, 17 (5): 498 - 503. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.05.005.
- 牛晓立, 李贵绯, 李彦彬, 等. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死 50 例 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34 (10): 2863 - 2864. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.10.120.
- 孙俊英. 阿司匹林与氯吡格雷联用对脑梗死急性期高危患者神经功能及生活质量的影响 [J]. 山东医药, 2014, 54 (42): 60 - 62. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2014.42.022.
- 黄四春, 郭毅. 抗血小板在缺血性脑卒中治疗中的应用现状 [J]. 广东医学, 2013, 34 (19): 3046 - 3049.

(收稿日期: 2017-03-20; 修回日期: 2017-05-15)

(本文编辑: 李洁晨)