

# 阿司匹林联合氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作的临床观察

陈令允<sup>1\*</sup>, 印建荣<sup>2</sup>, 张艳华<sup>3#</sup>(1.邳州市人民医院药剂科, 江苏 邳州 221300; 2.邳州市人民医院心内科, 江苏 邳州 221300; 3.南通市第一人民医院药剂科, 江苏 南通 226001)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)15-2084-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.15.26

**摘要** 目的:观察阿司匹林联合氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作(TIA)的临床疗效及安全性。方法:将82例TIA患者随机分为观察组和对照组。两组患者均给予常规治疗。与此同时,对照组患者给予阿司匹林片100 mg,口服,qd;观察组患者在对照组治疗的基础上加用氯吡格雷片75 mg,口服,qd。两组患者疗程均为14 d。观察两组患者的临床疗效,治疗前后血液流变学指标、脑氧代谢指标[颈内静脉血氧饱和度(SjvO<sub>2</sub>)、脑静脉血氧含量(CjvO<sub>2</sub>)、动脉-颈内静脉血氧含量差(Da-jvO<sub>2</sub>)、动脉氧含量(CaO<sub>2</sub>)]及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者血液流变学指标、Da-jvO<sub>2</sub>、CaO<sub>2</sub>均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组;SjvO<sub>2</sub>、CjvO<sub>2</sub>均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:短期应用阿司匹林联合氯吡格雷治疗TIA较单用阿司匹林疗效更显著,安全性较好。

**关键词** 短暂性脑缺血发作;阿司匹林;氯吡格雷;血液流变学;脑氧代谢

## Clinical Observation of Aspirin Combined with Clopidogrel in the Treatment of Transient Ischemic Attack

CHEN Ling-yun<sup>1</sup>, YIN Jian-rong<sup>2</sup>, ZHANG Yan-hua<sup>3</sup>(1.Dept. of Pharmacy, the People's Hospital of Pizhou, Jiangsu Pizhou 221300, China; 2.Dept. of Cardiology, the People's Hospital of Pizhou, Jiangsu Pizhou 221300, China; 3.Dept. of Pharmacy, the Firist People's Hosptial of Nantong, Jiangsu Nantong 226001, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of aspirin combined with clopidogrel in the treatment of transient ischemic attack (TIA). METHODS: Totally 82 patients with TIA were randomly divided into control group and observation group. The patients were given routine treatment. Meanwhile, the patients in control group were orally given aspirin 100 mg, once a day; and patients in observation group were orally added clopidogrel 75 mg based on the treatment of control group, once a day. The course of both was 14 d. The clinic data was observed, including clinical efficacy, hemorheological indexes, cerebral oxygen metabolism index (SjvO<sub>2</sub>, CjvO<sub>2</sub>, Da-jvO<sub>2</sub> and CaO<sub>2</sub>) before and after treatment and ADR. RESULTS: The total efficacy rate in observation group was significantly higher than control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the hemorheological indexes, Da-jvO<sub>2</sub> and CaO<sub>2</sub> in 2 groups were all significant higher than before, and observation group was higher than control group; SjvO<sub>2</sub> CjvO<sub>2</sub> were significantly higher than before, and observation group was higher than control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). There were no obvious adverse reactions during the treatment. CONCLUSIONS: Short-term use of aspirin combined with clopidogrel have obvious efficacy in the treatment of TIA with good safety.

**KEYWORDS** Transient ischemic attack; Aspirin; Clopidogrel; Hemorheology; Cerebral oxygen metabolism

- [2] 韩曼珠,王芬,李丽,等.拉米夫定联合膈下逐瘀汤对乙型肝炎肝硬化治疗的临床疗效评价[J].中华医院感染学杂志,2014,24(15):31.
- [3] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中华肝脏病杂志,2005,13(12):881.
- [4] 朱文媛,相芳,严冬.复方鳖甲软肝片联合还原型谷胱甘肽治疗代偿期乙型肝炎后肝硬化的临床观察[J].中国药房,2014,25(36):3420.
- [5] 谢洪华,吴炜,金焕斌.扶正化瘀胶囊对慢性乙肝患者肝组织病理及血清标志物的影响[J].实用药物与临床,2014,17(1):60.
- [6] 刘明东.扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯治疗 HBV-DNA 阴性代偿期肝硬化的临床疗效[J].实用临床医药杂志,2013,17(15):77.
- [7] 彭琳,谢鸿恩,李德昌.复方汉防己颗粒治疗肝硬化作用机理研究[J].亚太传统医药,2014,10(14):121.
- [8] 黄晓平.思美泰治疗酒精性肝硬化及乙型病毒性肝硬化的对比研究[J].中华全科医学,2014,12(9):1523.
- [9] Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study [J]. *Lancet*, 2013, 381(9865):468.
- [10] 赵长青,徐列明.扶正化瘀胶囊/片治疗肝纤维化和肝硬化的临床研究进展[J].世界中医药,2014,9(5):561.

\*副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0516-6242243

#通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:ntdzyh@sina.com

(收稿日期:2014-12-31 修回日期:2015-03-19)

(编辑:陈宏)

短暂性脑缺血发作(TIA)是指颈动脉或椎基底动脉系统发生短暂性血液供应不足,引起局灶性脑缺血,导致突发性、短暂性、可逆性脑功能或视网膜功能障碍。其临床症状可持续10~20 min,通常在1 h内缓解,不遗留神经功能缺损症状,CT及MRI检查无明显脑组织缺血征象<sup>[1]</sup>。TIA发病无先兆,好发于34~65岁,可反复发作,发作后短期内脑梗死发生率明显增加,是脑梗死的第一预警信号<sup>[2]</sup>。目前,抗血小板治疗是治疗TIA的最重要的方法,其中环氧化酶抑制剂(阿司匹林)和二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗药(氯吡格雷)是应用最广泛的药物<sup>[3]</sup>。为此,笔者观察了阿司匹林联合氯吡格雷治疗TIA的疗效及安全性,以为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选择2013年6月—2014年12月邳州市人民医院收治的82例TIA患者。纳入标准:(1)经临床诊断及辅助检查确诊为TIA;(2)既往无急性脑血管疾病病史;(3)CT或MRI检查无新梗死灶及出血。排除标准:(1)凝血功能异常患者;(2)合并周围血管病、消化道溃疡或神经肌肉疾病;(3)合并心房纤颤、冠心病及严重肝肾功能不全;(4)合并恶性肿瘤。将所有患者按随机数字表法均分为观察组和对照组。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经邳州市人民医院医学伦理委员会批准,所有患者家属均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较(例)

Tab 1 Comparison of general information of patients in 2 groups (case)

组别	n	男性/ 女性	年龄, 岁	颈动脉系 统TIA	椎基底动 脉系统TIA	发作频率		发作持续时间	
						>3次/d	≤3次/d	≤1h	>1h
观察组	41	32/9	60.93±10.71	30	11	13	28	31	10
对照组	41	28/13	63.33±11.84	26	15	10	31	33	8

### 1.2 治疗方法

两组患者均给予低分子质量肝素、维生素C、尼莫地平常规治疗。与此同时,对照组患者给予阿司匹林片(拜耳医药保健有限公司,规格:50 mg/片)100 mg,口服,qd;观察组患者在对照组治疗的基础上加用氯吡格雷片[赛诺菲(杭州)制药有限公司,规格:75 mg/片]75 mg,口服,qd。两组患者疗程均为14 d。

### 1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后血液流变学指标(全血黏度、血浆黏度、血细胞比容)、脑氧代谢指标[颈内静脉血氧饱和度( $SjvO_2$ )、脑静脉血氧含量( $CjvO_2$ )、动脉-颈内静脉血氧含量差( $Da-jvO_2$ )、动脉氧含量( $CaO_2$ )]及不良反应发生情况。

### 1.4 疗效判定标准<sup>[4]</sup>

显效:治疗3 d内临床症状和体征得到控制;有效:治疗3~7 d内临床症状和体征得到控制;无效:未达上述标准。总

有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

## 1.5 统计学处理

采用SAS 9.3统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,治疗前后比较采用配对t检验,两组间比较采用独立样本t检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy of patients in 2 groups [case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率,%
观察组	41	29(70.73)	10(24.39)	2(4.88)	95.12
对照组	41	21(51.22)	11(26.83)	9(21.95)	78.05

### 2.2 两组患者治疗前后血液流变学指标比较

治疗前,两组患者血液流变学指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者血液流变学指标均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.01$ ),详见表3。

表3 两组患者治疗前后血液流变学指标比较( $\bar{x}±s$ )

Tab 3 Comparison of hemorheological indexes between 2 groups before and after treatment( $\bar{x}±s$ )

组别	n	时间	全血黏度,mPa·s	血浆黏度,mPa·s	血细胞比容,%
观察组	41	治疗前	9.11±0.48	7.24±0.82	46.71±5.14
		治疗后	7.06±0.37**	1.49±0.28**	32.98±2.57**
对照组	41	治疗前	9.17±0.53	7.16±0.79	46.19±4.98
		治疗后	8.19±0.44*	1.52±0.31*	39.87±2.66*

注:与治疗前比较,\* $P<0.01$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.01$

Note: vs. before treatment,\* $P<0.01$ ; vs. control group,\*\* $P<0.01$

### 2.3 两组患者治疗前后脑氧代谢指标比较

治疗前,两组患者脑氧代谢指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后, $SjvO_2$ 、 $CjvO_2$ 均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组; $Da-jvO_2$ 、 $CaO_2$ 均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),详见表4。

### 2.4 不良反应

两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

## 3 讨论

阿司匹林主要通过抑制血小板环氧合酶1的活性,减少血栓素 $A_2(TXA_2)$ 的生成而发挥作用<sup>[5]</sup>。而氯吡格雷则通过选择性抑制ADP与血小板受体结合,抑制继发的ADP介导的糖蛋白复合物活化而发挥作用;同时,氯吡格雷还能阻滞ADP引起的血小板活化,抑制其他激动药诱导的血小板聚集<sup>[6]</sup>。目前双

表4 两组患者治疗前后脑氧代谢指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 4 Comparison of cerebral oxygen metabolism indexes between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	SjvO <sub>2</sub> , %	CjvO <sub>2</sub> , ml/L	Da-jvO <sub>2</sub> , ml/L	CaO <sub>2</sub> , ml/L
观察组	41	治疗前	53.26 ± 2.68	91.31 ± 5.99	58.94 ± 2.73	172.37 ± 7.88
		治疗后	60.94 ± 2.71**	99.69 ± 5.77**	51.09 ± 1.75**	155.12 ± 5.04**
对照组	41	治疗前	53.11 ± 3.02	91.46 ± 6.02	58.05 ± 2.44	172.55 ± 7.36
		治疗后	56.09 ± 1.86*	94.89 ± 6.13*	54.63 ± 1.89*	163.94 ± 6.31*

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,\* $P < 0.01$

Note: vs. before treatment,\* $P < 0.05$ ; vs. control group,\* $P < 0.01$

重抗血小板聚集治疗在预防冠状动脉支架植入术或脑动脉狭窄支架植入术后血栓形成方面已有深入研究<sup>[7-9]</sup>。但对于TIA患者,阿司匹林联合氯吡格雷应用是否可使患者受益,是否不会增加药物不良反应,目前仍存在分歧。

有研究发现,短期应用阿司匹林联合氯吡格雷治疗TIA或脑卒中二级预防效果优于单用阿司匹林或氯吡格雷,且不增加出血性脑卒中不良反应的发生,但二者长期联合应用效果不佳<sup>[10-11]</sup>。Huang Y等<sup>[12]</sup>研究表明,阿司匹林联合氯吡格雷能显著降低脑卒中的发生率,与单用阿司匹林相比,出血风险有所增加,但差异无统计学意义。Hong KS等<sup>[13]</sup>认为,抗血小板药物的联合应用可能会增加系统性出血及颅内出血的风险,虽然联合用药在短期内可减少复发性脑梗死的风险,但长期研究表明患者并未受益。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义。治疗后,两组患者血液流变学指标、Da-jvO<sub>2</sub>、CaO<sub>2</sub>均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组;SjvO<sub>2</sub>、CjvO<sub>2</sub>均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义。这提示阿司匹林联合氯吡格雷可使患者在短期内获益。但目前指南并不推荐将两药联用作为缺血性脑卒中或TIA的常规二级预防疗法。由于本研究用药时间较短,因此两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

综上所述,短期应用阿司匹林联合氯吡格雷治疗TIA较单用阿司匹林疗效更显著,安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

### 参考文献

[1] 旃培艳,张临洪,徐武平,等.短暂性脑缺血发作后短期脑卒中的危险因素及脑动脉狭窄的特点[J].中国老年学杂志,2013,33(24):6 265.  
 [2] 陈芳,吕海东,秦东香,等.ABCD<sub>2</sub>评分及责任血管狭窄对短暂性脑缺血发作进展为脑梗死的预测价值[J].中华神经医学杂志,2013,12(3):289.

[3] 孔小明,赵红如,倪建强,等.短暂性脑缺血发作患者急性期强化抗血小板治疗的疗效观察[J].实用医学杂志,2013,29(15):2 580.  
 [4] 周发明,魏麓云.ABCD<sub>2</sub>评分量表对短暂性脑缺血发作近期预后的评价[J].中国现代神经疾病杂志,2009,9(5):460.  
 [5] 茅新蕾,陈卫东.阿司匹林在防治心脑血管疾病中的性别差异[J].中国实用神经疾病杂志,2008,11(2):145.  
 [6] 黄瑛.氯吡格雷抵抗的研究现状[J].中国循证心血管医学杂志,2011,3(4):311.  
 [7] Bulluck H, Kwok CS, Ryding AD, et al. Safety of short-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents: an updated meta-analysis with direct and adjusted indirect comparison of randomized control trials[J]. *Int J Cardiol*, 2014,181C:331.  
 [8] Gilard M, Barragan P, Noryani AA, et al. Six-month versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stents in patients non-resistant to aspirin: ITALIC, a randomized multicenter trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015,65(8):777.  
 [9] El-Hayek G, Messerli F, Bangalore S, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing short-term versus long-term dual antiplatelet therapy following drug-eluting stents[J]. *Am J Cardiol*, 2014,114(2):236.  
 [10] Zhang Q, Wang C, Zheng M, et al. Aspirin plus clopidogrel as secondary prevention after stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014,39(1):13.  
 [11] 郭刚,吴秋义,徐庶.负荷剂量氯吡格雷联合阿司匹林治疗TIA的临床研究[J].中风与神经疾病杂志,2012,29(3):266.  
 [12] Huang Y, Li M, Li JY, et al. The efficacy and adverse reaction of bleeding of clopidogrel plus aspirin as compared to aspirin alone after stroke or TIA: a systematic review [J]. *PLoS One*, 2013,8(6):e65 754.  
 [13] Hong KS. Dual antiplatelet therapy after noncardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: pros and cons[J]. *J Clin Neurol*, 2014,10(3):189.

(收稿日期:2015-02-13 修回日期:2015-03-26)

(编辑:陈 宏)

《中国药房》杂志——中国生物医学期刊引文数据库(CMCI)收录期刊,欢迎投稿、订阅