

氯吡格雷联合阿司匹林治疗心脑血管疾病的研究进展

章 激*(湖北文理学院附属医院,湖北 襄阳 441021)

中图分类号 R969.3;R973⁺.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)36-5182-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.36.45

摘要 目的:为促进氯吡格雷和阿司匹林的临床合理联用提供参考。方法:查阅近几年氯吡格雷联合阿司匹林治疗心脑血管疾病方面的国内外研究文献,进行整理、归纳和综述。结果:氯吡格雷可抑制血小板膜表面的二磷酸腺苷受体,阿司匹林可抑制血小板的环氧化酶活性,二者可联合应用于各种心脑血管疾病的治疗,包括短暂性脑缺血发作、脑梗死、进展性卒中及不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛伴糖尿病、急性心肌梗死等。结论:氯吡格雷和阿司匹林联合应用可产生协同抗血小板聚集作用,提高心脑血管疾病的治疗效果,改善预后。但应注意胃肠道出血等并发症的预防,并考虑药物作用的个体差异问题。

关键词 氯吡格雷;阿司匹林;心脑血管疾病;研究进展

氯吡格雷是临床广泛应用的血小板聚集抑制剂,在由血小板高聚集导致的各种心脑血管疾病治疗中发挥着重要的作用;阿司匹林是最早被应用于抗栓治疗的抗血小板药物,已成为预防和治疗心脑血管疾病的经典药物^[1]。截至目前,已有大量的文献报道了氯吡格雷、阿司匹林的抗血小板聚集作用,并指出氯吡格雷与阿司匹林联合应用可增强其抗血小板聚集作用,临床疗效优于单一药物治疗^[2],且二者联合已经成为心脑血管疾病患者的常规治疗方案。本文中,笔者拟就氯吡格雷联合阿司匹林治疗心脑血管疾病方面的国内外最新研究进展作一综述。

1 氯吡格雷与阿司匹林抗血小板聚集作用的机制

氯吡格雷对二磷酸腺苷与其血小板受体的结合具有较强的抑制作用,同时可影响和阻碍二磷酸腺苷介导的糖蛋白 GP IIb/IIIa 复合物的活化,从而产生较强的抗血小板聚集作用,并且,其对血小板膜表面二磷酸腺苷受体的抑制作用是不可逆的^[3]。此外,氯吡格雷对非二磷酸腺苷所致血小板聚集也有一定的抑制作用。曾令斌等^[4]研究显示,氯吡格雷通过口服的方式应用后,可在较短时间内有效吸收,血浆中蛋白结合率高达98%以上。

阿司匹林具有显著的抗血栓、抗血小板聚集作用,其可以影响和抑制环氧化酶-1 活性,阻碍花生四烯酸的代谢路径,使其难以合成前列腺素,进而阻止了血栓素 A₂ 的合成,由此对血小板聚集具有较强的抑制作用^[5]。杨敏等^[6]研究显示,阿司匹林具有抑制血小板环氧化酶作用,且其抑制时间比较长,通常超过1周,能够持续整个血小板的寿命周期,对脑血管疾病患者有着重要的意义,可防止或减少其出现脑血管性死亡、缺血性卒中等现象发生,降低病死率。

氯吡格雷与阿司匹林均具有较强的抗血小板聚集作用,两种药物单独应用于心脑血管疾病治疗虽可取得一定的疗效(单用阿司匹林血小板聚集抑制效果优于单用氯吡格雷),但易出现药物抵抗现象,影响治疗效果^[7]。而相关研究表明,氯吡格雷与阿司匹林联合应用,可产生协同抗血小板聚集作用,在相关脑血管疾病治疗中具有重要的意义^[8]。林志坚等^[9]研究发现,阿司匹林不影响氯吡格雷的抗血小板聚集作用,而氯吡格雷可以提高阿司匹林的抗血小板能力,使阿司匹林对由胶原诱导所致血小板聚集起到较强的抑制作用,两种药物联

合应用,可产生协同作用,能减少药物抵抗,降低血小板聚集率。Shulga O 等^[10]研究认为,氯吡格雷与阿司匹林的协同作用机制较为复杂,可能与氯吡格雷参与阿司匹林抗血小板聚集的下游进程有关,相比于单独用药,联合用药能更好地发挥抗血小板聚集作用,但其联合应用机制与临床效果还需进一步研究证实。

2 氯吡格雷联合阿司匹林治疗心脑血管疾病的临床研究

2.1 治疗短暂性脑缺血发作

短暂性脑缺血发作是神经内科常见病,其发病原因较为复杂,目前尚未有一个明确、统一的说法,但有大量的文献报道该病的发生与血流动力学改变、微栓塞、脑动脉粥样硬化、血液成分改变等有关,其中微栓塞学说的认可度比较高,而在临床治疗中应用抗血小板药物可提高该病的治疗效果,改善机体血小板聚集状态,防止病情发展^[11]。氯吡格雷与阿司匹林均具有显著的抗血小板聚集作用,二者联合应用可提高短暂性脑缺血发作的临床治疗效果,减少不良反应的发生,防止病情反复发作^[12]。

吕秀霞等^[13]的研究中,将90例短暂性脑缺血发作患者分为研究组与对照组,每组45例,研究组患者给予氯吡格雷联合阿司匹林治疗,对照组患者给予单纯阿司匹林治疗。结果显示,两组患者治疗前血细胞比容、血浆黏度、全血黏度比较差异无统计学意义($P>0.05$),而研究组患者治疗后,其血细胞比容、血浆黏度、全血黏度等显著下降,与对照组患者治疗后比较差异有统计学意义($P<0.05$)。提示氯吡格雷联合阿司匹林可有效治疗短暂性脑缺血发作,其疗效优于单纯阿司匹林治疗。

杨剑文等^[14]的研究中,将70例短暂性脑缺血发作老年患者随机分为联合组与阿司匹林组(各35例),联合组患者应用氯吡格雷300 mg 顿服,第2天应用氯吡格雷75 mg 并应用阿司匹林100 mg,每日1次,1周后再应用氯吡格雷75 mg 维持;阿司匹林组患者仅给予阿司匹林100 mg,每日1次维持。两组患者均随访6个月。结果显示,联合组患者入院后短暂性脑缺血发作的复发率显著低于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示大剂量氯吡格雷联合阿司匹林可提高老年短暂性脑缺血发作患者的临床疗效。

许风雷等^[15]的研究以65例住院短暂性脑缺血发作患者为

*副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:xfhost@163.com

对象,治疗组患者(33例)应用氯吡格雷联合阿司匹林治疗,对照组患者(32例)单用阿司匹林治疗,随访3个月后发现治疗组患者10 d内短暂性脑缺血发作得到完全控制且无复发的比例(96.97%)显著高于对照组患者(56.25%),差异有统计学意义($P<0.01$)。由此可得出,在短暂性脑缺血发作治疗中联合应用氯吡格雷与阿司匹林,可减少疾病复发,且安全性高。

2.2 治疗脑梗死

大量临床研究表明,脑梗死的发生原因与血小板活化有着密切的关系,血小板活化越严重,其血小板聚集率越高,越有可能发生脑梗死^[16]。针对脑梗死的发病原因,应用抗血小板药物成为该病治疗的重要方法之一。氯吡格雷与阿司匹林均可抑制血小板聚集,二者联合应用于脑梗死治疗,可取得理想的疗效,同时又不影响患者的凝血功能^[17]。

赵真等^[18]选取60例神经内科住院的急性脑梗死患者作为研究对象,随机分为单药组与联合用药组(各30例),单药组患者应用阿司匹林0.15 g/d;联合用药组患者应用氯吡格雷75 mg/d+阿司匹林0.10 g/d。结果显示,联合用药组患者用药14 d后,其美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS评分)、CD62p及CD63表达水平均显著低于对照组患者,差异均有统计学意义($P<0.01$)。由此可知,氯吡格雷联合阿司匹林治疗脑梗死的效果优于单用阿司匹林。

韦宁^[19]的研究中将92例进展型脑梗死患者随机分为观察组与对照组(各46例),在常规治疗基础上,观察组患者应用氯吡格雷75 mg+阿司匹林50~150 mg,口服,每日1次;对照组患者单纯应用阿司匹林50~150 mg,口服,每日1次。结果显示,观察组患者总有效率(91.3%)高于对照组(80.4%),差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者红细胞聚集指数、血浆黏度及纤维蛋白原水平低于对照组患者,神经功能缺损程度评分低于对照组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。提示氯吡格雷与阿司匹林联合应用,可提高脑梗死患者的凝血功能,并有助于其神经功能的恢复。

刘东涛等^[20]的研究将107例急性脑梗死患者分为3组,氯吡格雷组患者(19例)应用氯吡格雷75 mg/d,口服;阿司匹林组患者(34例)应用阿司匹林100 mg/d,口服;联合组患者(54例)应用氯吡格雷75 mg/d+阿司匹林100 mg/d,口服。3组均持续用药1周。结果显示,阿司匹林组患者血小板抑制敏感率(61.8%)高于氯吡格雷组患者(42.1%),差异有统计学意义($P<0.01$);而联合组患者血小板抑制敏感率(90.7%)高于阿司匹林组患者(61.8%)和氯吡格雷组患者(42.1%),差异均有统计学意义($P<0.01$)。提示氯吡格雷联合阿司匹林可产生协同作用,能更好地抑制血小板聚集,在脑梗死治疗中可取得理想的效果。

2.3 治疗进展性脑卒中

进展性脑卒中主要指虽然已经积极治疗,但在发病7 d内病情仍未有所缓解,且呈进行性加重的脑卒中^[21]。与一般脑卒中比较,进展性脑卒中的致残率与病死率相对比较高,其对患者的身体健康及生命安全构成严重的威胁^[22]。氯吡格雷与阿司匹林联合应用治疗进展性脑卒中,可降低致残程度和病死率,改善神经功能缺损,提高患者的生存质量,临床疗效显著^[23]。

张德华^[24]的临床研究中将102例进展性脑卒中患者分为

观察组与对照组,在常规治疗基础上,观察组患者(52例)口服阿司匹林100 mg,同时口服氯吡格雷75 mg,每日1次,持续应用2周;对照组患者(50例)口服阿司匹林100 mg,每日1次,持续应用2周。结果显示,观察组患者神经功能缺损程度评分显著低于对照组,血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平显著低于对照组患者,总有效率(90.4%)、显效率(76.9%)显著高于对照组患者(总有效率70.0%、显效率36.0%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。证实在进展性脑卒中治疗中联合应用氯吡格雷与阿司匹林可降低神经功能缺损程度评分,降低血清hs-CRP水平,提高疗效,加快机体康复。

潘莉等^[25]将182例进展性脑卒中患者随机分为观察组(92例)与对照组(90例),在常规治疗基础上,观察组患者应用阿司匹林100 mg,口服,每日1次,同时应用氯吡格雷75 mg,口服,每日1次;对照组患者单纯应用阿司匹林,其剂量、给药方式等与观察组患者相同。结果,用药2周后,观察组患者血清hs-CRP水平与斯堪的纳维亚卒中量表(SSS)评分均显著低于对照组患者,总有效率显著高于对照组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);随访1年发现,观察组患者血液流变学指标优于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示氯吡格雷联合阿司匹林可有效治疗进展性脑卒中,有助于改善患者的神经功能缺损程度,并可改善预后。

李杰^[26]的研究将98例进展性脑卒中患者分为两组(各49例),在常规治疗基础上,观察组患者联合应用氯吡格雷与阿司匹林,对照组患者单独应用阿司匹林。治疗后,观察组患者神经功能缺损评分和hs-CRP水平均显著低于对照组患者,有效率及显效率均显著高于对照组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。证实联合应用氯吡格雷与阿司匹林可提高进展性脑卒中患者的临床疗效。

2.4 治疗心血管疾病

除了治疗短暂性脑缺血发作、脑梗死、进展性脑卒中等常见的脑血管疾病外,氯吡格雷联合阿司匹林还可应用于不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛伴糖尿病、急性心肌梗死等常见的心血管疾病治疗^[27]。

赖汝标等^[28]将120例不稳定型心绞痛患者随机分为两组(各60例),在常规治疗基础上,治疗组患者给予氯吡格雷联合阿司匹林治疗,对照组患者给予单纯阿司匹林治疗。结果,用药28 d后,治疗组患者显效率(63.33%)及总有效率(86.67%)显著高于对照组患者(显效率36.67%、总有效率66.67%),心绞痛发作频度显著少于对照组患者,心绞痛持续时间显著短于对照组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。提示氯吡格雷联合阿司匹林治疗不稳定型心绞痛可提高临床疗效,减少心绞痛发作频度,缩短心绞痛持续时间。

张志坚^[29]将48例稳定型心绞痛伴糖尿病患者分为两组,在常规治疗基础上,对照组患者(25例)口服阿司匹林100 mg/次,每日1次;观察组患者(23例)与此同时口服氯吡格雷75 mg/次,每日1次。结果显示,观察组患者总有效率(91.3%)显著高于对照组患者(76.0%),差异有统计学意义($P<0.05$)。证实氯吡格雷联合阿司匹林可有效治疗稳定型心绞痛伴糖尿病,其临床疗效显著。

许文举等^[30]的研究将116例急性心肌梗死患者分为观察组(60例)与对照组(56例),在常规溶栓治疗基础上,观察组患

者联合应用氯吡格雷与阿司匹林,对照组患者单独应用阿司匹林。结果显示,观察组患者住院期间复合终点发生率(5.0%)显著低于对照组患者(21.4%),其再闭塞发生率(6.7%)显著低于对照组患者(16.1%),左室射血分数(LVEF) $(48.02 \pm 7.26)\%$ 显著高于对照组患者 $(33.98 \pm 6.42)\%$,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。提示在急性心肌梗死临床治疗中联合应用氯吡格雷与阿司匹林可减少患者住院期间心血管事件的发生,提高其生存质量。

3 结语

大量的临床研究结果表明,氯吡格雷与阿司匹林具有显著的抗血小板聚集作用,在多种心脑血管疾病的预防和治疗中发挥着重要的作用,且两者联合应用可产生协同作用,临床疗效显著优于单独用药,并可改善预后。值得注意的是,在两种药物联合应用过程中,要关注胃肠道出血等并发症的预防,避免由于个体差异而产生的低反应性,目前,这方面的研究尚未成熟,仍需进一步探讨。

参考文献

[1] 杨丽娜,李涛.氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性冠状动脉综合征的效果观察[J].白求恩医学院学报,2013,11(3):249.

[2] 曹剑.阿司匹林和氯吡格雷药物抵抗的研究进展[J].武警医学,2013,24(1):1.

[3] 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.

[4] 曾令斌,谭晓梅,刘铮,等.氯吡格雷对比阿司匹林预防缺血性脑梗死再发的临床观察[J].中国药房,2014,25(44):4157.

[5] 温宏峰,王瑞彤,李继来.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.

[6] 杨敏,唐明山.硫酸氢氯吡格雷联合阿司匹林治疗椎-基底动脉系统短暂性脑缺血的效果观察[J].中国医药导报,2013,10(16):95.

[7] Sambu N, Hobson A, Curzen N. "Short" thrombelastography as a test of platelet reactivity in response to antiplatelet therapy: validation and reproducibility[J]. *Platelets*, 2011,22(3):210.

[8] 陈伟任,樊瑾,王曙霞,等.血栓弹力图评价老年患者服用抗血小板效果的研究[J].血栓与止血学,2009,15(2):73.

[9] 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.

[10] Shulga O, Bornstein N. Antiplatelets in secondary stroke prevention[J]. *Front Neurol*, 2011,2(2):36.

[11] 刘玲,侯华娟,刘亚红,等.用血栓弹力图评价阿司匹林及氯吡格雷在缺血性卒中患者中血小板抑制效应的研究[J].中风与神经疾病杂志,2012,29(5):446.

[12] Habizal NH, Abdul Halim S, Bhaskar S, et al. Prevalence of aspirin resistance in diabetic patients and its asso-

ciated factors[J]. *Malays J Med Sci*, 2015,22(1):50.

[13] 吕秀霞,姜勋,韩磊.阿司匹林联合氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作的临床分析[J].中国继续医学教育,2016,8(5):145.

[14] 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.

[15] 许风雷,李翠萍,热依汗,等.阿司匹林联合氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2010,13(1):32.

[16] 洪声娥,谢黎明.氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J].中国基层医药,2015,22(9):1329.

[17] 张震南.氯吡格雷联合阿司匹林治疗脑梗死60例临床分析[J].现代诊断与治疗,2013,24(5):1146.

[18] 赵真,包正军,许宏伟,等.氯吡格雷与阿司匹林联合应用在急性脑梗死治疗中的疗效评定[J].国际神经病学神经外科学杂志,2012,39(2):117.

[19] 韦宁.氯吡格雷联合阿司匹林治疗进展型脑梗死的疗效及对神经和凝血功能的影响[J].蚌埠医学院学报,2013,38(7):844.

[20] 刘东涛,贾伟华,周立春.阿司匹林与氯吡格雷抗血小板聚集作用效果观察[J].山东医药,2014,54(46):74.

[21] 王玮.进展性脑卒中危险因素的临床分析[J].中国老年学杂志,2013,33(23):5811.

[22] 熊培斌.阿司匹林联合氯吡格雷治疗进展性脑卒中的疗效及其机制探讨[J].临床医药文献杂志:电子版,2015,2(36):7440.

[23] 吴惠民.阿托伐他汀、阿司匹林、氯吡格雷联合治疗进展性脑卒中临床疗效观察[J].中国基层医药,2013,20(11):1701.

[24] 张德华.阿司匹林联合氯吡格雷治疗进展性脑卒中的疗效及其机制探讨[J].山东医药,2013,53(8):51.

[25] 潘莉,钟建,邓哲.阿司匹林联合氯吡格雷治疗进展性脑卒中患者的疗效及机制[J].河北医药,2014,36(18):2791.

[26] 李杰.阿司匹林联合氯吡格雷治疗进展性脑卒中的疗效及机制探讨[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(19):87.

[27] Arslan Y, Yoldas TK, Zorlu Y. Interaction between vWF levels and aspirin resistance in ischemic stroke patients [J]. *Transl Stroke Res*, 2013,4(5):484.

[28] 赖汝标,江权锋,钟飞雁.阿司匹林联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛的临床研究[J].中国医学创新,2012,9(4):48.

[29] 张志坚.氯吡格雷和阿司匹林联合治疗稳定型心绞痛伴糖尿病的临床疗效分析[J].吉林医学,2013,34(15):2963.

[30] 许文举,林艳足,庄丽,等.氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性心肌梗死的疗效[J].广东医学,2012,33(11):1665.

(收稿日期:2016-07-06 修回日期:2016-11-10)

(编辑:周 菁)