

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.15.027

文章编号: 1005-8982(2016)15-0136-04

阿司匹林联合氯吡格雷对中重度椎动脉起始部狭窄患者脑卒中二级预防的作用

张勇¹, 陈才²

(1. 郑州大学附属郑州中心医院 神经内科四病区, 河南 郑州 450002;

2. 信阳职业技术学院 医学院, 河南 信阳 464000)

摘要:目的 探讨阿司匹林联合氯吡格雷在中重度椎动脉起始部狭窄(VAOS)患者脑卒中二级预防的作用。**方法** 将 94 例中重度 VAOS 患者分为双抗组和单抗组,联合服用阿司匹林和氯吡格雷者归入双抗组(50 例),单用两者之一者归入单抗组(44 例)。收集两组患者的基线资料并随访出院后 1 年的改良 Rankin 评分、美国国立卫生研究院卒中量表评分、卒中复发、预后不良及死亡等事件发生情况。**结果** 双抗组的预后不良率和卒中复发率分别为 4.0%和 2.0%,低于单抗组的 13.6%和 18.2%,差异有统计学意义($P < 0.05$),但两组间的死亡率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。双抗组出血发生率为 8.0%,单抗组为 6.8%,两组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的能降低中重度的 VAOS 患者卒中复发率及预后不良率,且不增加出血的风险。

关键词: 脑卒中; 抗血小板聚集; 椎动脉起始部狭窄

中图分类号: R743.3

文献标识码: B

Role of Aspirin with Clopidogrel in secondary prevention of stroke in moderate and severe stenosis of vertebral artery origin

Yong Zhang¹, Cai Chen²

(1. Department of Neurology, Zhengzhou Center Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450002, China; 2. Medical School, Xinyang Vocational and Technical

College, Xinyang, Henan 464000, China)

Abstract: Objective To explore the role of Aspirin with Clopidogrel in secondary prevention of stroke in moderate and severe vertebral artery origin stenosis (VAOS). **Methods** Ninety-four cases of moderate and severe vertebral artery origin stenosis were divided into double antiplatelet group ($n = 50$, receiving combined Aspirin with Clopidogrel) and mono antiplatelet group ($n = 44$, receiving Aspirin or Clopidogrel alone). The mRS score, the NIHSS score and recurrent stroke, poor prognosis and death number were collected. **Results** The rates of poor prognosis and recurrent stroke in the double antiplatelet group were 4.0% and 2.0% respectively, which were significantly lower than those in the mono antiplatelet group (13.6% and 18.2% respectively, $P < 0.05$). There was no statistical difference in the mortality or hemorrhage rate between both groups ($P > 0.05$). **Conclusions** A combination of Aspirin and Clopidogrel is more effective and safer than Aspirin or Clopidogrel alone in secondary prevention of stroke in moderate and severe vertebral artery origin stenosis.

Keywords: ischemic stroke; antiplatelet; vertebral artery origin stenosis

椎动脉起始部由于血流缓慢以及血流动力学的改变易形成动脉粥样硬化,被普遍认为是导致后循

环卒中的主要病因^[1]。有文献报道约 16.2% 的后循环卒中患者合并有椎动脉起始部狭窄(vertebral artery origin stenosis, VAOS)或闭塞^[2]。治疗 VAOS 的常用方法包括药物、开放性手术及介入等^[3],但尚无统一标准。因此药物治疗,如危险因素控制、抗血小板聚集、他汀类药物的使用及生活方式的改变仍然是动脉粥样硬化性 VAOS 的基础治疗方法。目前主要是以单独用药为主,对于联合用药是否疗效更佳尚未见报道。因此,本研究拟探讨阿司匹林联合氯吡格雷在中重度 VAOS 患者脑卒中二级预防的作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2012 年 5 月 -2014 年 5 月在本院诊治并经全脑减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)证实存在 VAOS 的患者为研究对象,根据患者的临床资料,先后从中筛选出 94 例患者完成本实验。纳入标准^[4]:①经全脑 DSA 造影证实椎动脉的起始部为中重度狭窄者[狭窄率 $\geq 50\%$,狭窄率=(1-斑块段血管最小直径/远段的正常管径) $\times 100\%$];②美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)评分 ≤ 3 分;③全程接受规范的药物治疗;④出院后能坚持 ≥ 1 年有效随访;⑤未行介入或者外科干预者。排除标准:①合并严重的实质器官功能不全者;②合并恶性肿瘤;③入院测血压 $>180/110$ mmHg;④入院时合并明显的凝血指标异常者。联合阿司匹林以及氯吡格雷的患者归为双抗组,单用两者之一的患者归为单抗组。双抗组共 50 例,男性 26 例,女性 24 例;平均(58.3 \pm 10.63)岁。单抗组共 44 例,男性 23 例,女性 21 例;平均(58.9 \pm 12.34)岁。

1.2 实验方法

根据指南推荐^[5]所有入选患者接受包括控制血压、控制血糖、控制血脂、稳定斑块、改善脑循环等基础性治疗。双抗组首日予以 300 mg 氯吡格雷(75 mg/片,上海赛诺菲制药有限公司)作为负荷剂量,同时服用阿司匹林肠溶片(100 mg/片,德国拜耳医药保健有限公司)100 mg。第 2 天开始口服氯吡格雷 75 mg+阿司匹林 100 mg,1 次/d,共用 90 d。单抗组则口服阿司匹林 100 mg,1 次/d,或氯吡格雷 75 mg,1 次/d,连续使用 90 d。记录两组患者的基线资料[年龄、性别、既往吸烟年限、饮酒年限、以及冠状动脉粥

样硬化性心脏病(以下简称冠心病)、糖尿病、高血压等相关病史]、生化指标(总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、空腹血糖、同型半胱氨酸等),以及既往短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)发生率、血管腔狭窄程度、斑块面积、最大内膜中层厚度(Intimamediatthickness, IMT)、NIHSS 评分以及改良 Ran Kin 评分(modified RanKin scale, mRS)等数据。其中 mRS 评分主要用于评定患者独立生活水平的残障功能,0~6 分不等,而 NIHSS 评分则用于评价脑卒中神经功能缺失情况,0~42 分不等。

1.3 随访管理

自患者服药开始,每个月的月末对患者进行电话随访 1 次,随访时间为 1 年,随访内容为 mRS 评分及卒中是否复发、死亡,如复发返院治疗时再予以评估 NIHSS 评分。观察的主要终点事件为 1 年内卒中复发或者死亡,次要终点事件包括 1 年内两组之间 mRS 评分变化。缺血性卒中复发定义为患者在出院后再次出现脑卒中相关症状、体征,且头颅计算机体层摄影或者磁共振成像证实存在新发缺血灶或有明确的急性期脑卒中的影像学改变。而预后不良则定义为 mRS 评分 >2 分或者死亡,安全性观察指标主要是出血,包括脑出、消化道、皮肤、牙龈等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,等级资料行 Wilcoxon 秩和检验,用 t 检验,计数资料以率表示,用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组患者年龄、性别、既往吸烟年限、饮酒年限、高血压、糖尿病、冠心病史比较,经 t 或 χ^2 检验,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者生化指标比较,经 t 检验,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者既往 TIA 发生率、动脉管腔狭窄程度、斑块面积、IMT 值、NIHSS 及 mRS 评分方面比较,经 t 或 χ^2 检验,差异无统计学意义($P>0.05$),两组资料具有可比性。见表 1。

2.2 对卒中的预防作用

经 1 年的随访,双抗组的终点事件发生率(预后不良、卒中复发)分别为 4.0%(2/50)和 2.0%(1/50),低于单抗组的 13.6%(6/44)和 18.2%(8/44),经 χ^2

表 1 两组临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 / 岁, $\bar{x} \pm s$	男 / 女 / 例	吸烟史 例 (%)	饮酒史 例 (%)	高血压 例 (%)	糖尿病 例 (%)	冠心病 例 (%)
双抗组 (n=50)	58.30 ± 10.63	26/24	21(42.0)	13(26)	36(72.0)	12(24.0)	8(16.0)
单抗组 (n=44)	58.90 ± 12.34	23/21	18(40.9)	11(25)	31(70.5)	12(27.3)	7(15.9)
t/χ ² 值	0.784	0.008	0.113	0.069	0.169	0.059	0.098
P 值	0.053	0.995	0.994	0.965	0.918	0.971	0.951

组别	三酰甘油 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	胆固醇 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	低密度脂蛋白 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	高密度脂蛋白 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	空腹血糖 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	同型半胱氨酸 / (μmol, $\bar{x} \pm s$)
双抗组	1.66 ± 0.31	4.54 ± 0.15	2.63 ± 0.25	1.22 ± 0.64	6.02 ± 0.47	18.52 ± 3.80
单抗组	1.65 ± 0.24	4.53 ± 0.21	2.61 ± 0.33	1.27 ± 0.55	5.99 ± 0.53	18.74 ± 3.60
t 值	1.162	4.651	2.353	1.184	1.017	0.623
P 值	0.431	0.452	0.515	0.472	0.366	0.568

组别	TIA 例 (%)	狭窄率 / (% , $\bar{x} \pm s$)	斑块面积 / (mm ² , $\bar{x} \pm s$)	IMT 值 / (mm, $\bar{x} \pm s$)	NIHSS 评分 / (分, $\bar{x} \pm s$)	mRS 评分 / (分, $\bar{x} \pm s$)
双抗组	6(12.0)	34.35 ± 7.16	42.44 ± 15.26	2.20 ± 0.67	1.34 ± 0.28	1.11 ± 0.26
单抗组	4(9.1)	34.56 ± 7.20	42.30 ± 16.34	2.28 ± 0.58	1.45 ± 0.31	1.22 ± 0.23
t/χ ² 值	0.072	1.332	1.042	2.184	1.278	1.315
P 值	0.964	0.254	0.375	0.426	0.563	0.547

检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但两组患者的死亡率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 安全性评价

在随访期间, 双抗组 4 例患者出现出血, 其中包括 1 例脑出血, 2 例消化道出血, 1 例牙龈出血, 出血发生率为 8.0%。单抗组有 3 例患者出现出血, 其中包括 1 例消化道出血, 1 例皮下出血, 1 例牙龈出血, 出血发生率为 6.8%, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.051, P = 0.975$)。见表 3。

表 2 两组对卒中的预防作用比较 例 (%)

组别	mRS>2 分	复发率	死亡率
双抗组 (n=50)	1(2.0)	2(4.0)	1(2.0)
单抗组 (n=44)	6(13.6)	8(18.2)	1(2.3)
χ ² 值	1.208	1.261	0.092
P 值	0.546	0.532	0.953

表 3 两组出血情况比较

组别	脑出血 / 例	消化道出血 / 例	皮下出血 / 例	牙龈出血 / 例	出血总数 例 (%)
双抗组 (n=50)	1	2	0	1	4(8.0)
单抗组 (n=44)	0	1	1	1	3(6.8)

3 讨论

椎动脉狭窄是除颈动脉分叉处以外脑血管系统中容易出现狭窄或者闭塞的血管, 好发于起始部

和颅内段。尸检以及 DSA 结果证实在有脑血管疾病的相关危险因素的患者中, 约半数可发现 VAOS 或者完全闭塞^[6]。而在一项无症状人群的超声血管筛查中发现, 出现 VAOS 或者闭塞的人群约占总数的 15.4%^[7]。目前多数研究支持 VAOS 或先天性发育不良与后循环卒中的发生密切相关^[8-9]。有学者在合并无症状的 VAOS 患者的长期随访过程中发现, 其后循环缺血性卒中的发生率高于无合并 VAOS 的患者^[10]。目前关于 VAOS 的治疗尚无明确的循证医学证据, 包括药物治疗、血管内治疗以及手术治疗在内的治疗措施并无大宗的随机对照试验证明某种治疗措施的优越性, 因此药物治疗仍然是 VAOS 整个治疗过程中的核心。

由于抗凝治疗的作用并没有比抗血小板聚集更好, 而且有更高的不良反应发生率, 因此不推荐对 VAOS 患者行抗凝治疗^[11], 仍以抗血小板聚集治疗为主。目前对抗血小板聚集药物治疗 VAOS 的最佳方案的研究结果并不一致。笔者研究发现, 对于中重度 VAOS 的患者, 使用单抗与双抗在 1 年后患者主要的终点事件上有一定的差异, 使用双抗治疗后患者缺血性卒中复发率以及预后不良率低于单抗组, 与 WANG 等^[12]研究的最新结果类似。早在 2013 年 WANG 等^[13]通过大宗的随机对照试验证实, 阿司匹林联用氯吡格雷在预防缺血性卒中的复发上优于单抗组, 同时并不增加治疗后出血的不良反应。该研究团队在总结数据后又发现, 双抗药物的使用可以改善急性小卒

中或短暂性脑缺血发作后 90 d 后的 mRS 评分,改善神经功能^[2]。关于 VAOS 的治疗并无统一的标准,目前较为一致的观点是参照颈动脉狭窄的相关治疗原则。因此从这一点上而言,对于狭窄程度 >50% 的 VAOS 患者使用双抗治疗方法亦无可厚非。同时在 VAOS 的治疗上,不仅需要选择合适的抗血小板聚集方案,同时还应针对卒中中的其他独立危险因素如高血压、高血脂、病情进展程度、冠心病、穿支动脉疾病等进行针对性的干预^[4]。本研究中,两组患者的临床资料、生化指标,以及既往 TIA 发生率、血管管腔狭窄程度、斑块面积、最大内膜中层厚度、NIHSS 评分及 mRS 评分方面均有良好的均衡性,这样减小两组之间由于其他危险因素所导致的偏倚,提高研究的可信度。

另外,在抗血小板聚集的安全性上,本研究结果表明,双抗组患者出血的风险与单抗组比较,差异无统计学意义,且两组的死亡率比较差异也无统计学意义,充分说明双抗药物的使用在预防缺血性卒中复发中的安全性。这与双抗用于治疗缺血性卒中的安全性方面有着一致的结果,如 GEEGANAGE 等^[15]的荟萃分析表明,双抗药物的联合治疗并不会增加急性卒中或短暂性脑缺血发作的风险(0.9% vs 0.4%)。然而有研究认为,阿司匹林与氯吡格雷的联合应用在新近的腔隙性梗塞的患者中,相较于单抗药物者可增加其重大出血率,分析其原因可能与其双抗药物使用的时间长达数年有关^[16]。虽然笔者在 VAOS 的患者入院时予以强化的抗血小板聚集治疗,但这部分患者多数不合并或合并较轻的卒中,因此并不会增加该部分患者的致残率。

综上所述,对于中重度的 VAOS 患者,阿司匹林联合氯吡格雷的抗血小板聚集治疗在缺血性脑卒中的二级预防中能够减少卒中复发率和预后不良率,且不增加出血的风险。但是本研究仍有以下不足:①本研究为回顾性分析,并非随机对照研究,故结果存在一定偏倚;②本研究的随访以电话随访为主,虽然没有失访者,但出院后仍有部分患者可能存在漏服或者间断服用药物的情况,而这部分患者的存在可能对结果产生一定的偏倚;③患者出院后随访过程中,院外的卒中相关危险因素并不能得到有效的控制,亦会对结果产生一定的偏倚。因此在后期的研究中,仍然需要前瞻性随机对照研究进一步证实阿司匹林联合氯吡格雷在中重度 VAOS 患者脑卒中二级预防中的有效性和安全性。

参 考 文 献:

- [1] 林永娟,徐运. 椎动脉狭窄及其治疗[J]. 国际脑血管病杂志, 2012, 20(9): 706-711.
- [2] THOMPSON M C, ISSA M A, LAZZARO M A, et al. The natural history of vertebral artery origin stenosis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(1): 1-4.
- [3] 李晶晶,蔡艺灵,刘丽,等. 椎动脉起始部狭窄支架置入与药物治疗的对比研究[J]. 中国脑血管病杂志, 2015, 12(1): 1-6.
- [4] 陈康宁. 症状性动脉粥样硬化性椎动脉起始部狭窄血管内治疗中国专家共识[J]. 中国脑血管病杂志, 2015, 12(7): 385-390.
- [5] 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.
- [6] DENG D, CHENG F B, ZHANG Y, et al. Morphological analysis of the vertebral and basilar arteries in the Chinese population provides greater diagnostic accuracy of vertebrobasilar dolichoectasia and reveals gender differences[J]. Surg Radiol Anat, 2012, 34(7): 645-650.
- [7] KOCH S, BUSTILLO A J, CAMPO B, et al. Prevalence of vertebral artery origin stenosis and occlusion in outpatient extracranial ultrasonography[J]. J Vasc Interv Neurol, 2014, 7(3): 18-22.
- [8] 孙增强,刘明玲,田兵,等. 椎动脉发育不良与后循环缺血性卒中[J]. 国际脑血管病杂志, 2014, 22(11): 872-876.
- [9] 白海威,祝琳,刘青蕊,等. 椎动脉发育不全与后循环缺血性卒中的相关性[J]. 国际脑血管病杂志, 2015, 23(1): 16-20.
- [10] COMPTER A, van der WORP H B, ALGM A, et al. Prevalence and prognosis of asymptomatic vertebral artery origin stenosis in patients with clinically manifest arterial disease[J]. Stroke, 2011, 42(10): 2795-2800.
- [11] 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会脑血管病介入. 症状性动脉粥样硬化性椎动脉起始部狭窄血管内治疗中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(9): 648-653.
- [12] WANG X, ZHAO X, JOHNSTON S C, et al. Effect of clopidogrel with aspirin on functional outcome in TIA or minor stroke: CHANCE substudy[J]. Neurology, 2015, 85(7): 573-579.
- [13] 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(1): 11-19.
- [14] 陈柏龄,陈文伙,陈跃鸿,等. 椎动脉开口狭窄的相关危险因素分析[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(9): 1488-1490.
- [15] GEEGANAGE C M, DIENER H C, ALGRA A, et al. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Stroke, 2012, 43(4): 1058-1066.
- [16] BENAVENTE O R, HART R G, MCCLURE L A, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke[J]. N Engl J Med, 2012, 367(9): 817-825.

(童颖丹 编辑)