

心源性栓塞患者 rt-PA 静脉溶栓前阿司匹林联合氯吡格雷预处理的有效性和安全性分析

李晨华 张闪闪 王育新 陈岩 张辰昊 张佩兰

【摘要】 **目的** 探讨心源性栓塞患者 rt-PA 静脉溶栓前阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板预处理的有效性和安全性。**方法** 2018 年 7 月至 2019 年 7 月共 313 例心源性栓塞患者均接受 rt-PA 静脉溶栓治疗,溶栓前予阿司匹林联合氯吡格雷预处理 167 例(预处理组),未服药 146 例(对照组),采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价近期(溶栓后 1 h、24 h 和 7 d)神经功能改善,改良 Rankin 量表(mRS)评价远期(发病后 90 d)预后,并记录颅内出血发生率和病死率。**结果** 预处理组患者静脉溶栓后 1 h [48.50%(81/167)对 32.19%(47/146); $\chi^2 = 8.574, P = 0.003$]、24 h [57.49%(96/167)对 45.21%(66/146); $\chi^2 = 4.704, P = 0.030$]和 7 d [77.25%(129/167)对 63.01%(92/146); $\chi^2 = 7.602, P = 0.006$]神经功能改善率均高于对照组,而两组溶栓后颅内出血发生率 [3.59%(6/167)对 3.42%(5/146); $\chi^2 = 0.006, P = 0.936$]、病死率 [0.60%(1/167)对 0.68%(1/146);Fisher 确切概率法: $P = 1.000$]和发病后 90 d 预后良好率 [80.84%(135/167)对 74.66%(109/146); $\chi^2 = 1.732, P = 0.188$]差异均无统计学意义。**结论** rt-PA 静脉溶栓前阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板预处理可以改善心源性栓塞患者早期神经功能,且不增加颅内出血和死亡风险,临床应用安全、有效。

【关键词】 卒中; 组织型纤溶酶原激活物; 血栓溶解疗法; 血小板聚集抑制剂

Study on the efficacy and safety of aspirin combined with clopidogrel pretreatment before rt-PA intravenous thrombolysis in patients with cardioembolism

LI Chen-hua, ZHANG Shan-shan, WANG Yu-xin, CHEN Yan, ZHANG Chen-hao, ZHANG Pei-lan

Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Key Laboratory of Cerebrovascular and Neurodegeneration of Tianjin, Tianjin 300350, China

Corresponding author: ZHANG Pei-lan (Email: peilanzhng@sina.com)

【Abstract】 **Objective** To investigate the efficacy and safety of aspirin combined with clopidogrel pretreatment before intravenous thrombolysis with rt-PA in patients with cardioembolism (CE). **Methods** Three hundred and thirteen patients with CE treated with rt-PA intravenous thrombolysis from July 2018 to July 2019 were admitted. Among them, 167 patients were pretreated with aspirin combined with clopidogrel before thrombolysis (pretreatment group), and 146 patients were not (control group). The short-term improvement of neurological function (1 h, 24 h and 7 d after thrombolysis) was evaluated by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). The long-term prognosis (90 d after onset) was evaluated by modified Rankin Scale (mRS), and mortality and the incidence of intracranial hemorrhage (ICH) within 90 d after onset were recorded. **Results** The neurological function improvement rates in the pretreatment group at 1 h, 24 h and 7 d after intravenous thrombolysis were higher than those in control group [48.50% (81/167) vs. 32.19% (47/146), $\chi^2 = 8.574, P = 0.003$; 57.49% (96/167) vs. 45.21% (66/146), $\chi^2 = 4.704, P = 0.030$; 77.25% (129/167) vs. 63.01% (92/146), $\chi^2 = 7.602, P = 0.006$]. The incidence of ICH after thrombolysis [3.59% (6/167) vs. 3.42% (5/146); $\chi^2 = 0.006, P = 0.936$], mortality [0.60% (1/167) vs. 0.68% (1/146); Fisher's exact probability: $P = 1.000$] and the rate of good prognosis within 90 d after onset [80.84% (135/167) vs. 74.66% (109/146); $\chi^2 = 1.732, P = 0.188$] between 2 groups were no significant difference. **Conclusions** Aspirin combined with clopidogrel pretreatment before intravenous thrombolysis can improve

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.05.010

基金项目:天津市科学技术委员会慢性疾病防治科技重大专项项目(项目编号:16ZXMJJSY00110)

作者单位:300350 天津市环湖医院神经内科 天津市脑血管与神经变性重点实验室

通讯作者:张佩兰,Email:peilanzhng@sina.com

early neurological function in patients with CE, and does not increase the risk of ICH. It is safe and effective for clinical application.

【Key words】 Stroke; Tissue plasminogen activator; Thrombolytic therapy; Platelet aggregation inhibitors

This study was supported by Tianjin Chronic Disease Prevention and Control Science and Technology Major Project of Tianjin Science and Technology Commission (No. 16ZXMJSY00110).

Conflicts of interest: none declared

脑卒中业已成为我国发病率、病残率和病死率最高的疾病,其中缺血性卒中约占 70%,rt-PA 静脉溶栓是首选治疗方法^[1],可迅速溶解血栓,开通闭塞血管,挽救缺血半暗带区,改善患者预后。心源性栓塞(CE)占有脑卒中的 14%~30%^[2],大多数缺血性卒中也推测为心源性栓塞^[3],复发率较高。研究显示,心源性栓塞患者治疗时间窗内予 rt-PA 静脉溶栓可以有效提高近期和远期疗效,改善预后^[4-9];然而临床实践中的效果却不甚理想,静脉溶栓后可出现动脉再闭塞或栓子崩解脱落,症状反复或加重。有文献报道,急性缺血性卒中患者静脉溶栓后血管再通率为 30%~52%^[10],症状性颅内出血(sICH)发生率为 2%~7%^[11]。心源性栓塞患者栓子体积较大,静脉溶栓后血管再通率较低(<10%),且出血性转化(HT)风险较高(9.2%~16.0%)^[12-13]。鉴于此,天津市环湖医院提出低剂量 rt-PA 静脉溶栓前进行阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板预处理的方案,并探讨该治疗方案能否达到理想效果。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)心源性栓塞的诊断符合《中国心源性卒中防治指南(2019)》^[2]的标准,并由 2 位及以上有经验的神经病学专家共同诊断。(2)均符合 2018 年美国心脏协会(AHA)/美国卒中协会(ASA)急性缺血性卒中早期治疗指南^[1]或《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[14]的静脉溶栓标准。(3)发病至静脉溶栓时间 ≤ 4.50 h。(4)入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 ≤ 25 分。(5)所有患者及其家属均对治疗方案和风险知情并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)既往有颅内出血病史。(2)既往有脊髓、颅脑手术史。(3)近 3 个月内有颅脑创伤或缺血性卒中病史。(4)近 7 d 内有不可压迫部位的动脉穿刺。(5)合并蛛网膜下腔出血。(6)合并颅内

肿瘤、颅内动静脉畸形、颅内动脉瘤。(7)存在活动性内出血、急性出血倾向,包括但不限于:①血小板计数 < 100 × 10⁹/L。②近 48 h 内接受肝素治疗,活化部分凝血活酶时间(APTT)高于正常参考值上限。③正在口服抗凝药,国际标准化比值(INR) > 1.50 或凝血酶原时间(PT) > 15 s。④正在应用凝血酶抑制剂或凝血因子 Xa 抑制剂,血小板计数、INR、APTT、凝血酶时间(TT)、蛇静脉酶凝结时间(ECT)、凝血因子 Xa 等高于正常参考值上限。⑤空腹血糖水平 < 2.70 mmol/L。(8)失访。

3. 一般资料 选择 2018 年 7 月至 2019 年 7 月在天津市环湖医院神经内科行 rt-PA 静脉溶栓的心源性栓塞患者共计 313 例,男性 209 例,女性 104 例;年龄为 23~89 岁,平均(63.38 ± 11.72)岁;体重为 41~110 kg,平均(68.83 ± 12.77)kg;发病至静脉溶栓时间 100~270 min,平均(183.46 ± 31.45)min;既往有高血压 148 例(47.28%)、冠心病 209 例(66.77%)、房颤 254 例(81.15%)、糖尿病 84 例(26.84%)、高脂血症 101 例(32.27%),短暂性脑缺血发作(TIA)或缺血性卒中病史 131 例(41.85%),吸烟 167 例(53.35%)、饮酒 103 例(32.91%)。入院时 NIHSS 评分 0~17 分,平均为(7.55 ± 3.45)分;收缩压为 108~224 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),平均(164.28 ± 22.70)mm Hg;舒张压 53~133 mm Hg,平均(87.23 ± 13.08)mm Hg。实验室检查白细胞计数(3.70~17.52) × 10⁹/L,平均(8.10 ± 2.30) × 10⁹/L;空腹血糖 3.30~18.30 mmol/L,平均(8.34 ± 3.12)mmol/L;血清总胆固醇 2.53~10.68 mmol/L,平均(5.08 ± 1.12)mmol/L;甘油三酯 0.35~3.98 mmol/L,平均(1.38 ± 0.69)mmol/L;同型半胱氨酸水平 2.15~27.70 mmol/L,平均(12.07 ± 4.64)mmol/L;超敏 C 反应蛋白 0.17~14.80 mg/L,平均(5.42 ± 2.78)mg/L。静脉溶栓前服用阿司匹林和氯吡格雷 167 例(预处理组),未服药 146 例(对照组)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$,表 1),均衡可比。

表 1 预处理组与对照组患者一般资料的比较

Table 1. Comparison of general data between pretreatment group and control group

观察指标	对照组 (n=146)	预处理组 (n=167)	χ^2 或t值	P值
性别[例(%)]			0.713	0.398
男性	101(69.18)	108(64.67)		
女性	45(30.82)	59(35.33)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	61.92 ± 11.31	63.78 ± 12.04	1.403	0.162
体重($\bar{x} \pm s$, kg)	70.29 ± 13.48	67.68 ± 11.82	-1.828	0.069
发病至静脉溶栓 时间($\bar{x} \pm s$, min)	185.43 ± 33.37	181.50 ± 29.27	-1.111	0.267
高血压[例(%)]	69(47.26)	79(47.31)	0.000	0.994
冠心病[例(%)]	93(63.70)	116(69.46)	1.166	0.280
房颤[例(%)]	113(77.40)	141(84.43)	2.520	0.112
糖尿病[例(%)]	35(23.97)	49(29.34)	1.144	0.285
高脂血症[例(%)]	51(34.93)	50(29.94)	2.118	0.346
TIA 或缺血性 卒中病史[例(%)]	57(39.04)	74(44.31)	0.889	0.346
吸烟[例(%)]	70(47.95)	97(58.08)	3.217	0.073
饮酒[例(%)]	41(28.08)	62(37.13)	2.886	0.089
入院时 NIHSS ($\bar{x} \pm s$, 评分)	9.37 ± 3.36	9.79 ± 3.51	1.078	0.282
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	164.65 ± 22.09	164.31 ± 23.88	-0.130	0.897
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	87.49 ± 13.59	88.88 ± 12.90	0.994	0.321
白细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	8.19 ± 2.27	8.35 ± 2.53	0.250	0.562
空腹血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	7.67 ± 2.61	7.62 ± 2.74	-0.148	0.883
总胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.02 ± 1.01	5.17 ± 1.13	1.162	0.246
甘油三酯 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.38 ± 0.67	1.41 ± 0.63	0.504	0.614
同型半胱氨酸 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	12.23 ± 4.86	12.30 ± 4.23	0.139	0.890
超敏 C-反应蛋白 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	5.38 ± 2.80	5.75 ± 2.95	1.109	0.268

χ^2 test for comparison of sex, hypertension, coronary heart disease, atrial fibrillation, diabetes, hyperlipidemia, history of TIA or ischemic stroke, smoking and drinking, and two-independent-sample *t* test for comparison of others, 性别、高血压、冠心病、房颤、糖尿病、高脂血症、TIA 或缺血性卒中病史、吸烟、饮酒的比较行 χ^2 检验, 其余各项行两独立样本的 *t* 检验。TIA, transient ischemic attack, 短暂性脑缺血发作; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表

二、研究方法

1. 治疗方法 (1)rt-PA 静脉溶栓: 所有患者均于入院后急诊行 rt-PA 静脉溶栓治疗, rt-PA (规格: 20 和 50 mg) 购自德国 Boehringer Ingelheim 公司, 药物剂量 0.60 mg/kg (最大剂量 90 mg), 先将总剂量的 10% 在 1 min 内静脉团注, 再将剩余 90% 溶于 250 ml 生理盐水中在 1 h 内静脉滴注。(2)溶栓前抗血小板治疗: 预处理组患者顿服阿司匹林 300 mg 和氯吡格雷 150 mg 后即刻静脉溶栓, 吞咽困难者将药物研磨

后经胃管温水注入。阿司匹林 (规格: 100 mg) 购自德国 Bayer 公司, 氯吡格雷 (规格: 75 mg) 购自深圳信立泰药业股份有限公司。对照组未服用阿司匹林和氯吡格雷, 直接静脉溶栓。(3)溶栓后抗血小板治疗: 溶栓后 24 h 内复查头部 MRI、MRA 和 PWI (无法行 MRI 检查者复查 CT、CTA 和 CTP), 证实无出血性转化, 予以阿司匹林 100 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d 双联抗血小板治疗。(4)溶栓后抗凝治疗: 溶栓后采用房颤血栓危险度评分 CHA2DS2-VASc 量表和房颤抗凝治疗出血风险评分 HAS-BLED 量表评估预防栓塞事件的获益明显高于出血风险时, 予以利伐沙班 10 mg/d 抗凝治疗, 抗凝治疗时间参照《中国心源性卒中防治指南 (2019)》^[2], ①短暂性脑缺血发作患者溶栓后 1 d。②轻度缺血性卒中患者 (NIHSS 评分 < 8 分), 临床改善或未见临床恶化, 静脉溶栓后 3 d。③中度缺血性卒中患者 (NIHSS 评分为 8 ~ 15 分), 排除出血性转化后, 静脉溶栓后 6 d。④重度缺血性卒中患者 (NIHSS > 16 分), 排除出血性转化后, 静脉溶栓后 12 d。

2. 观察指标 (1)近期神经功能: 分别于入院时和静脉溶栓后 1 h、24 h、7 d 采用 NIHSS 量表评价神经功能, 近期神经功能明显改善定义为, 溶栓后 1 h、24 h 和 7 d NIHSS 评分较入院时下降 ≥ 4 分, 或神经功能缺损完全改善即 NIHSS 评分为零。(2)远期预后: 发病后 90 d 采用改良 Rankin 量表 (mRS) 评价预后, mRS 评分 ≤ 2 分为预后良好、 > 2 分为预后不良。(3)颅内出血: 溶栓 24 h 内常规复查头部 MRI 或 CT, 颅内出血的诊断参照欧洲合作组急性脑卒中研究 II (ECASS II) 标准^[15], 包括症状性颅内出血和非症状性颅内出血, 前者定义为经 CT 证实颅内任意部位出血, 且有证据表明该出血导致临床症状恶化或导致引起临床症状恶化的不良事件发生 (如肢体瘫痪加重、意识障碍), 或者 NIHSS 评分增加 ≥ 4 分; 后者定义为经 CT 证实脑组织任意部位出血, 但并不导致临床症状恶化或虽临床症状恶化但并无证据证明其与脑出血有关, 或者 NIHSS 评分未增加或增加 < 4 分。(4)病死率: 记录发病后 90 d 内病死率。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比 (%) 或率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法; 呈正态分布的计量资料均以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用两独立样本的 *t* 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

表 2 预处理组与对照组患者溶栓后 1 h、24 h 和 7 d 神经功能改善率的比较 [例(%)]**Table 2.** Comparison of neurological function improvement between pretreatment group and control group at 1 h, 24 h and 7 d after thrombolysis [case (%)]

组别	例数	溶栓后 1 h	溶栓后 24 h	溶栓后 7 d
对照组	146	47(32.19)	66(45.21)	92(63.01)
预处理组	167	81(48.50)	96(57.49)	129(77.25)
χ^2 值		8.574	4.704	7.602
P 值		0.003	0.030	0.006

表 3 预处理组与对照组患者颅内出血、死亡和预后的比较 [例(%)]**Table 3.** Comparison of ICH, death and prognosis between pretreatment group and control group [case (%)]

组别	例数	颅内出血	死亡	预后良好
对照组	146	5(3.42)	1(0.68)	109(74.66)
预处理组	167	6(3.59)	1(0.60)	135(80.84)
χ^2 值		0.006	—	1.732
P 值		0.936	1.000	0.188

—, Fisher's exact probability, Fisher 确切概率法

结 果

经阿司匹林联合氯吡格雷预处理的患者静脉溶栓后 1 h ($P = 0.003$)、24 h ($P = 0.030$) 和 7 d ($P = 0.004$) 神经功能改善率均高于对照组且差异有统计学意义 (表 2)。溶栓后 24 h 内复查头部 MRI 和 (或) CT, 预处理组有 5 例、对照组有 4 例可见梗死灶伴少量渗血, 均无明显脑水肿和占位效应, 两组颅内出血发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 3)。两组各有 1 例症状性颅内出血, 均于住院期间死亡, 病死率组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 3)。随访至发病后 90 d, 两组患者均获得良好远期预后, 预处理组 mRS 评分 ≤ 2 分 135 例, 对照组 109 例, 预后良好率组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 3)。

讨 论

自 1996 年美国食品与药品管理局 (FDA) 正式批准 rt-PA 静脉溶栓治疗急性缺血性卒中以来, 患者病残率和病死率显著降低^[16-18]。心源性栓塞占脑卒中的 14% ~ 30%^[1], 其中尤以房颤导致的心源性栓塞最为常见, 约占 79% 以上, 栓子来源主要是心脏, 血栓成分以纤维蛋白为主^[19-20], 栓子体积较大, 易造成颅内大动脉闭塞, 因此具有发病急骤、症状较重、预后较差、病死率较高等特点^[21-22]。

rt-PA 为特异性纤溶酶原激活物, 对成分为纤维蛋白的血栓效果较好, 因此, 理论上对心源性栓塞的疗效尤为显著, 但临床实践中有部分患者静脉溶栓后出现症状加重或反复, 究其原因主要为: (1) 部分房颤患者心房收缩乏力, 心房内血流缓慢、淤滞和湍流, 易再次形成红细胞-纤维蛋白血栓 (亦称红色血栓)^[23]; 或心瓣膜病变患者瓣膜赘生物脱落后显露心内膜破损处, 激活凝血系统, 使血小板、纤维蛋白沉积于心内膜破损处, 形成新的附壁血栓^[24]。静脉溶栓后部分患者房颤未得到纠正, 在低剪切力及其他因素作用下, 新发血栓再次脱落。(2) 心源性栓子体积较大, 易堵塞颅内大动脉, 静脉溶栓后可发生栓子崩解, 崩解的栓子随血流到达远端血管, 造成远端血管再闭塞。(3) 部分患者同时合并动脉粥样硬化危险因素, 颅内大动脉闭塞后远端血管存在低灌注, 且合并微循环障碍, 血流重新分布, 白细胞、血小板聚集于微循环中, 易形成多发白色微血栓^[25]。心源性栓塞起病急骤, 一级和二级侧支循环优先开放, 微循环代偿不及, 加之微循环障碍, 影响溶栓药物到达脑组织, 从而影响溶栓效果。(4) rt-PA 在血浆中的半衰期较短, 仅 4 ~ 5 分钟, 用药 20 分钟后溶栓药物在体内仅剩余约 10%, 且静脉溶栓后凝血级联反应激活, 抗凝和纤溶系统失活、血小板活化, 部分患者出现动脉再闭塞, 症状反复或加重。研究显示, 有 14% ~ 34% 的缺血性卒中患者静脉溶栓后可以发生动脉再闭塞^[26], 其中 70% 发生于溶栓 24 小时内^[27-28]。此外, 心源性栓塞患者溶栓后易发生出血性转化, 主要是由于心源性栓子体积较大, 血管再通延迟, 再通率较低, 血管内皮细胞缺血、缺氧致变性坏死, 超时血管再通致再灌注损伤, 血-脑屏障破坏, 血管通透性增加, 从而导致颅内出血或梗死灶渗血。因此, 对于 rt-PA 静脉溶栓效果欠佳或不适宜机械取栓的心源性栓塞患者, 本研究开创性提出低剂量 rt-PA 静脉溶栓联合阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板预处理的治疗方案, 以期提高心源性栓塞患者静脉溶栓疗效。

阿司匹林和氯吡格雷是临床最为常用的抗血小板药物。阿司匹林是一种环氧合酶 (COX) 抑制剂, 通过抑制血栓素 A_2 (TXA₂) 发挥抗血小板聚集作用, 尤其对微循环中的白色血栓效果更佳, 可以有效改善微循环。有研究显示, 阿司匹林还可以抑制血管内皮损伤后的炎症反应, 改善血管内皮血供, 保护血管内皮细胞, 减轻兴奋性氨基酸 (EAA) 毒性

作用,缓解脑缺血-再灌注损伤,进而发挥脑保护作用^[29-30]。服用阿司匹林后 1~2 小时即达血药浓度峰值,半衰期 2~3 小时。氯吡格雷是一种噻吩吡啶类衍生物,在肝脏内经细胞色素 P450 生物转化为活性代谢产物,可选择性不可逆地与血小板 ADP 受体相结合并抑制其活性,阻止其介导的血小板表面糖蛋白 II b/III a 复合物活化,从而发挥抗血小板聚集作用。研究显示,氯吡格雷还可改善血小板亢进患者的血管内皮功能障碍^[31]。服用氯吡格雷(75 mg)后 1 小时即达血药浓度峰值。对于心源性栓塞静脉溶栓患者而言,阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗可在 rt-PA 迅速体内代谢后继续通过不同的作用靶点发挥共同的抗血小板聚集、抗凝作用,阻止血栓形成,预防动脉再闭塞和血栓崩解,进而发挥一定的脑保护作用。

既往关于急性心肌梗死治疗的临床试验结果显示,rt-PA 静脉溶栓联合阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗可有效避免动脉再闭塞的发生^[32]。2018 年,AHA/ASA 急性缺血性卒中早期治疗指南^[1]指出,尽管不推荐静脉溶栓 24 小时内服用抗血小板药物,但溶栓前服用此类药物并非静脉溶栓的禁忌证。一项来自荷兰的单中心临床研究显示,静脉溶栓前服用抗血小板药物是预后良好的保护因素($OR = 2.000, 95\% CI: 1.000 \sim 4.300; P = 0.040$)^[33]。Meta 分析显示,静脉溶栓前予抗血小板预处理可降低远期神经功能恶化风险($OR = 1.050, 95\% CI: 0.940 \sim 1.150$)^[34]。在本研究中,低剂量(0.60 mg/kg) rt-PA 静脉溶栓前予以阿司匹林(300 mg)联合氯吡格雷(150 mg)预处理的心源性栓塞患者近期(溶栓后 1 小时、24 小时和 7 天)神经功能改善优于对照组,但远期预后良好率组间差异未达到统计学意义,证实静脉溶栓前进行阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板预处理并非静脉溶栓的禁忌证,而且阿司匹林联合氯吡格雷不仅可以抑制血小板聚集、抗凝,减少血栓形成,还可以作用于微循环中的白色血栓,改善微循环,促进溶栓药物从各个途径到达血栓部位,从而达到溶解血栓的目的,提高血管再通率,降低早期神经功能恶化的风险,获得明显的近期神经功能改善。

颅内出血是静脉溶栓后可能出现的严重不良事件,尤其是症状性颅内出血。有文献报道,心源性栓塞患者静脉溶栓后症状性颅内出血发生率为 9.2%~16.0%^[11-12]。Pan 等^[35]的 Meta 分析显示,静脉

溶栓前服用抗血小板药物可能增加颅内出血的风险。但 Sun 等^[34]的研究显示,静脉溶栓前进行抗血小板预处理并不影响颅内出血风险、病死率和神经功能预后。曲典等^[36]也认为,静脉溶栓前服用阿司匹林并不增加颅内出血风险和病死率。本研究结果显示,rt-PA 静脉溶栓前进行阿司匹林联合氯吡格雷预处理并未增加颅内出血风险和病死率,且两组患者颅内出血[预处理组 3.59%(6/167)和对照组 3.42%(5/146)]和症状性颅内出血[预处理组 0.60%(1/167)和对照组 0.68%(1/146)]发生率均低于既往文献报道^[33-34],可能与以下原因有关:(1)本研究纳入对象临床症状较轻,NIHSS 评分较低,排除临床症状较严重的患者。(2)溶栓过程中和溶栓后严格控制血压,一定程度降低了出血性转化的风险。(3)溶栓前进行阿司匹林联合氯吡格雷预处理不仅可以抑制炎症反应,而且同时溶栓和抗血小板可以提高血管再通率、保护血管内皮细胞、减轻脑缺血-再灌注损伤,起一定的脑保护作用,从而降低出血性转化的风险。临床实践中有超过 1/3 的急性缺血性卒中患者发病前曾服用抗血小板药物,溶栓前服用抗血小板药物并非静脉溶栓的禁忌证^[37],因此我们认为,如果临床严格筛选病例,严格控制血压,静脉溶栓前进行抗血小板预处理并不增加心源性栓塞患者出血性转化和死亡风险。

本研究尚存一定的局限性:(1)本研究并非随机双盲对照试验。(2)样本量较小且为单中心数据。(3)预处理组患者溶栓即刻服用抗血小板药物,缺乏既往服用抗血小板药物的资料,可能影响本研究结果。(4)溶栓后长期二级预防药物不一致可能造成结果偏倚。(5)阿司匹林和氯吡格雷剂量单一,应设置不同剂量亚组进一步分析,以探寻最佳治疗剂量。今后尚待扩大样本量、进行更严谨的多中心随机双盲对照试验进一步验证。

综上,对于心源性栓塞患者,低剂量 rt-PA 静脉溶栓前进行阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板预处理,不仅可以提高血管再通率、预防动脉再闭塞、减少症状加重或反复风险、改善近期神经功能、获得良好预后,而且并未增加颅内出血和死亡风险,安全、有效,值得进一步验证和临床推广。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM,

- Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie - Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2018, 49:E46-110.
- [2] National Health Commission Stroke Prevention and Treatment Expert Committee Atrial Fibrillation Stroke Prevention and Treatment Professional Committee, Chinese Medical Association Cardiac Electrophysiology and Pacing Branch, Chinese Medical Association Cardiology Professional Committee. Guideline on prevention and treatment of cardiogenic stroke (2019) [J]. *Zhonghua Xin Lü Shi Chang Xue Za Zhi*, 2019, 23:463-484.[国家卫生健康委员会脑卒中防治专家委员会房颤卒中防治专业委员会, 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律失常专业委员会. 中国心源性卒中防治指南(2019)[J]. *中华心律失常学杂志*, 2019, 23:463-484.]
- [3] Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13:429-438.
- [4] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333:1581-1587.
- [5] Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribó M, Huertas R, Romero F, Alvarez-Sabín J. Time course of tissue plasminogen activator induced recanalization in acute cardio-embolic stroke: a case control study[J]. *Stroke*, 2001, 32:2821-2827.
- [6] IST-3 Collaborative Group; Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, Innes K, Venables G, Czlonkowska A, Kobayashi A, Ricci S, Murray V, Berge E, Slot KB, Hankey GJ, Correia M, Peeters A, Matz K, Lyrer P, Gubitz G, Phillips SJ, Arauz A. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 379:2352-2363.
- [7] Tang S, Yan LR, Sun YH, Chen J, Hu HT. Effectiveness and safety of thrombolytic therapy for cardiogenic cerebral embolism by intravenous recombinant tissue plasminogen activator [J]. *Zhongguo Zu Zhong Za Zhi*, 2013, 8:360-367.[唐澍, 闫立荣, 孙玉衡, 陈捷, 胡洪涛. 重组组织型纤溶酶原激活剂治疗心源性脑栓塞的疗效与安全性分析[J]. *中国卒中杂志*, 2013, 8:360-367.]
- [8] Lu XL. Observation on the efficacy of recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of cardiogenic cerebral embolism [J]. *Zhongguo Shi Yong Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2016, 19:110-112.[陆晓莲. 重组组织型纤溶酶原激活剂治疗心源性脑栓塞的疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19:110-112.]
- [9] Fu ML, Xiao XL, Dai WZ, Ye YA, Ruan ZF, Wang SH, He WQ. Observation on the efficacy of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of cardiogenic cerebral embolism[J]. *Zhong Xi Yi Jie He Xin Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2016, 14:772-774.[傅懋林, 肖雪玲, 戴为正, 叶迎安, 阮志芳, 王双虎, 何文钦. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗心源性脑栓塞疗效观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14:772-774.]
- [10] Zangerle A, Kiechl S, Spiegel M, Furtner M, Knoflach M, Werner P, Mair A, Wille G, Schmidauer C, Gautsch K, Gotwald T, Felber S, Poewe W, Willeit J. Recanalization after thrombolysis in stroke patients: predictors and prognostic implications[J]. *Neurology*, 2007, 68:39-44.
- [11] Neurology Branch of Chinese Medical Association, Group of Cerebrovascular Diseases of Neurology Branch of Chinese Medical Association. Consensus on diagnosis and treatment of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke in China 2019[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2019, 52:252-265.[中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性脑梗死后出血转化诊治共识2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52:252-265.]
- [12] Saposnik G, Gladstone D, Raptis R, Zhou L, Hart RG; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network (RCSN) and the Stroke Outcomes Research Canada (SORCan) Working Group. Atrial fibrillation in ischemic stroke: predicting response to thrombolysis and clinical outcomes [J]. *Stroke*, 2013, 44:99-104.
- [13] Seet RC, Zhang Y, Wijedicks EF, Rabinstein AA. Relationship between chronic atrial fibrillation and worse outcomes in stroke patients after intravenous thrombolysis[J]. *Arch Neurol*, 2011, 68:1454-1458.
- [14] Neurology Branch of Chinese Medical Association, Group of Cerebrovascular Diseases of Neurology Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2018, 51:666-682.[中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51:666-682.]
- [15] Larrue V, von Kummer RR, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the european-australasian acute stroke study (ECASS II)[J]. *Stroke*, 2001, 32:438-441.
- [16] de los Ríos la Rosa F, Khoury J, Kissela BM, Flaherty ML, Alwell K, Moomaw CJ, Khatri P, Adeoye O, Woo D, Ferioli S, Kleindorfer DO. Eligibility for intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator within a population: the effect of the european cooperative acute stroke study (ECASS) III trial[J]. *Stroke*, 2012, 43:1591-1595.
- [17] Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2013, 44:870-947.
- [18] Hack W, Kaste M, Fieshchi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH. The ECASS study group intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) [J]. *JAMA*, 1995, 274:1017-1025.
- [19] Yamaji K, Fujimoto S, Yutani C, Hashimoto T, Nakamura S. Is the site of thrombus formation in the left atrial appendage associated with the risk of cerebral embolism [J]? *Cardiology*, 2002, 97:104-110.
- [20] Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Santamarina E, Delgado - Mederos R, Maisterra O. TNK induces faster recanalization and leads to better short-and long-term clinical outcome than native

- tPA: the TNK-tPA reperfusion stroke study[J]. Stroke, 2008, 39: 563.
- [21] Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schäbitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, Hacke W, von Kummer R. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic[J]? Stroke, 2001, 32:1330-1335.
- [22] Cardiogenic brain embolism: the second report of the cerebral embolism task force[J]. Arch Neurol, 1989, 46:727-743.
- [23] Lao QK, Wang DC. Advances of intravenous thrombolytic therapy in hyperacute cardiogenic cerebral embolism [J]. Zhongguo Lin Chuang Xin Yi Xue, 2015, 8:583-586.[劳全坤, 王大成. 心源性脑栓塞超急性期静脉溶栓治疗的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2015, 8:583-586.]
- [24] von Klemperer A, Bateman K, Owen J, Bryer A. Thrombolysis risk prediction: applying the SITS-SICH and SEDAN scores in South African patients[J]. Cardiovasc J Afr, 2014, 25:224-227.
- [25] Shi PS, Chen SR, Zhou HN. Dynamic observation and follow-up of white microthrombus in microcirculation of ischemic cerebrovascular disease[J]. Wei Xun Huan Xue Za Zhi, 1997, 7: 15-16.[史培圣, 陈士荣, 周海宁. 缺血性脑血管病微循环白色微血栓动态观察和追踪随访[J]. 微循环学杂志, 1997, 7:15-16.]
- [26] Stroke Prevention Engineering Committee of National Health and Family Planning Commission, Professional Committee of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases of Chinese Geriatrics Association. Chinese expert consensus on perioperative application of antiplatelet drugs in patients with ischemic stroke 2016[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2016, 96: 3443-3453.[国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 缺血性脑卒中患者围手术期抗血小板药物应用中国专家共识 2016[J]. 中华医学杂志, 2016, 96:3443-3453.]
- [27] Qin F, Cai H. Advances in drug treatment of acute ischemic stroke[J]. Yi Nan Bing Za Zhi, 2015, 14:870-876.[秦峰, 蔡辉. 急性缺血性卒中的药物治疗进展[J]. 疑难病杂志, 2015, 14: 870-876.]
- [28] Siebler M, Hennerici MG, Schneider D, Gerhard M, von Reutern, Seitz RJ, Joachim R, Witte OW, Hamann G, Junghans U, Villringer A, Fiebich JB. Safety of tirofiban in acute ischemic stroke: the Sa TIS trial[J]. Stroke, 2011, 42:2388-2392.
- [29] Song NN. Research for protective effect of pretreatment of bay aspirin on focal cerebral ischemia reperfusion damage in SD rat with hyperglycemia[D]. Dalian: Dalian Yi Ke Da Xue, 2006.[宋妮娜. 拜阿司匹灵预处理对高血糖SD大鼠局部脑缺血再灌注损伤的保护作用的研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2006.]
- [30] Chen M. The role of miR-145 in the anti-proliferation and anti-inflammation effects of aspirin on VSMCs[D]. Changsha: Zhong Nan University, 2014.[陈敏. miR-145介导阿司匹林抗血管平滑肌细胞增殖及抗炎作用的研究[D]. 长沙: 中南大学, 2014.]
- [31] Salimi S, Lewis JP, Yerges-Armstrong LM, Mitchell BD, Saeed F, O'Connell JR, Perry JA, Ryan KA, Shuldiner AR, Parsa A. Clopidogrel improves skin microcirculatory endothelial function in persons with heightened platelet aggregation[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5:E003751.
- [32] Yuan S, Yan J. Observation on the efficacy of clopidogrel and aspirin combined with alteplase intravenous thrombolysis in the treatment of acute myocardial infarction[J]. Zhongguo Xian Dai Yi Yao Za Zhi, 2014, 16:67-68.[袁森, 闫洁. 氯吡格雷、阿司匹林联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性心肌梗死疗效观察[J]. 中国现代医药杂志, 2014, 16:67-68.]
- [33] Uyttenboogaart M, Koch MW, Koopman K, Vroomen PC, De Keyser J, Luijckx GJ. Safety of antiplatelet therapy prior to intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke [J]. Arch Neurol, 2008, 65:607-611.
- [34] Sun C, Song BL, Jiang CL, Zou JJ. Effect of antiplatelet pretreatment on safety and efficacy outcomes in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis[J]. Expert Rev Neurother, 2019, 19: 349-358.
- [35] Pan X, Zhu Y, Zheng D, Liu Y, Yu F, Yang J. Prior antiplatelet agent use and outcomes after intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a meta - analysis of cohort studies and randomized controlled trials[J]. Int J Stroke, 2015, 10:317-323.
- [36] Qu D, Li WD, Li LF, Fu B, Zhang XF. Efficacy and safety of intravenous thrombolysis after oral aspirin pretreatment in patients with acute ischemic stroke[J]. Hang Kong Hang Tian Yi Xue Za Zhi, 2018, 29:533-534.[曲典, 李文娣, 李兰凤, 付博, 张雪凤. 急性缺血性脑卒中患者口服阿司匹林预处理后静脉溶栓的有效性与安全性观察[J]. 航空航天医学杂志, 2018, 29:533-534.]
- [37] Kellert L, Hametner C, Rohde S, Bendszus M, Hacke W, Ringleb P, Stampfl S. Endovascular stroke therapy: tirofiban is associated with risk of fatal intracerebral hemorrhage and poor outcome[J]. Stroke, 2013, 44:1453-1455.

(收稿日期:2020-04-18)

(本文编辑:彭一帆)

下期内容预告 本刊2020年第6期报道专题为慢性大血管闭塞开通,重点内容包括:介入开通慢性颈动脉闭塞的危险因素与防治策略分析;高分辨力MRI血管壁成像在慢性颈内动脉闭塞介入治疗中的应用;慢性颈内动脉闭塞介入治疗单中心研究;闭塞节段对慢性颈内动脉闭塞介入开通治疗的影响;慢性颈内动脉闭塞介入开通失败原因分析;椎动脉近端支架植入术后支架内再狭窄危险因素分析;症状性非急性颅内动脉闭塞介入开通治疗探讨;症状性非急性大脑中动脉闭塞介入开通研究;慢性大脑中动脉闭塞介入开通初步经验