

氯吡格雷联合奥扎格雷钠治疗急性缺血性卒中疗效评价

赵真 包正军 罗霄鹏 彭子娟 曹晓玲 唐兰英

【摘要】 研究背景 抗血小板治疗已经成为缺血性卒中的常规治疗方法,目前对其作用的肯定主要源于临床应用,迄今尚无一能够准确评价其有效性的实验室指标。有研究证实,血小板活化程度与动脉粥样硬化和缺血性卒中相关,尤其是血小板 α 颗粒膜糖蛋白 CD62p 和溶酶体膜糖蛋白 CD63 均为血小板活化的重要指标。本研究旨在通过观察急性缺血性卒中患者血小板膜表面 CD62p 和 CD63 表达变化,探讨以血小板活化程度反映氯吡格雷(75 mg)、奥扎格雷钠(80 mg)与阿司匹林(0.15 g)的疗效差异。**方法** 采用流式细胞术检测急性缺血性卒中患者氯吡格雷(75 mg)联合奥扎格雷钠(80 mg, 联合治疗组)及阿司匹林单药(阿司匹林组)治疗前后血小板 CD62p 和 CD63 阳性表达率,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价神经功能改善程度。**结果** 与正常对照组相比,治疗前急性缺血性卒中患者血小板 CD62p 和 CD63 阳性表达率升高($P=0.001, 0.032$);治疗后 CD62p 和 CD63 阳性表达率、NIHSS 评分逐步下降(均 $P=0.000$)。与治疗前相比,治疗后联合治疗组和阿司匹林组患者血小板 CD62p 和 CD63 阳性表达率、NIHSS 评分逐步下降(均 $P=0.000$),但组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。CD62p 和 CD63 阳性表达率在不同观察时间点与治疗分组之间不存在交互作用($F=1.403, P=0.250; F=2.830, P=0.063$),但 NIHSS 评分在不同观察时间点与治疗分组之间存在交互作用($F=4.518, P=0.013$)。**结论** 抗血小板药物治疗急性缺血性卒中有效,但氯吡格雷与奥扎格雷钠联合治疗之疗效与阿司匹林单药治疗并无差异。缺血性卒中急性期测定血小板 CD62p 阳性表达率可以用于评价抗血小板药物的疗效,但 CD63 表达的临床价值尚待进一步研究。

【关键词】 噻氯匹定(氯吡格雷); 甲基丙烯酸盐(奥扎格雷钠); 阿司匹林; 脑缺血; 血小板膜糖蛋白类; 血小板活化; 流式细胞术

Evaluation of therapeutic efficacy on combined use of clopidogrel and ozagrel sodium in the treatment of acute ischemic stroke

ZHAO Zhen, BAO Zheng-jun, LUO Xiao-peng, PENG Zi-juan, CAO Xiao-ling, TANG Lan-ying

Department of Neurology, Zhuzhou City Central Hospital, Zhuzhou 412000, Hu'nan, China

Corresponding author: ZHAO Zhen (Email: hunanzhaozhen@163.com)

【Abstract】 **Background** Antiplatelet aggregation treatment has become a regular treatment of ischemic stroke. The affirmation of antiplatelet therapy is mainly derived from patients with clinical use, which can not provide the laboratory indexes for evaluation of a recognized accuracy. Studies have confirmed that the degree of platelet activation is associated with atherosclerosis and ischemic stroke, and recognized that both CD62p (α -platelet granule membrane glycoprotein) and CD63 (lysosomal membrane glycoprotein) were important indexes of platelet activation. This study aims to explore the differences of efficacy between combined use of clopidogrel and ozagrel sodium and monotherapy by aspirin in the treatment of acute ischemic stroke by investigating the expression of CD62p and CD63. **Methods** Flow cytometry was employed to detect CD62p and CD63 expression on circulating platelet in patients with ischemic stroke and normal control group. The positive rate of CD62p and CD63 was detected in patients with ischemic stroke who were treated with aspirin 0.15 g (single drug therapy) and clopidogrel 75 mg + ozagrel sodium 80 mg (combination therapy) before and after one and two weeks' treatment. National

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.10.016

基金项目:湖南省卫生厅科研计划项目(项目编号:B2010-113)

作者单位:412000 湖南省株洲市中心医院神经内科

通讯作者:赵真(Email:hunanzhaozhen@163.com)

Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) scores were measured in patients with ischemic stroke at the same time in three periods respectively to evaluate the improvement of neural function. **Results** Platelet CD62p and CD63 positive expression rate in ischemic stroke group were higher than normal control group before treatment ($P = 0.001, 0.032$). CD62p and CD63 positive expression rate and NIHSS score were measured at different times, and the differences were statistically significant ($F = 56.693, P = 0.000; F = 21.544, P = 0.000; F = 216.271, P = 0.000$, respectively). Compared with before treatment, CD62p and CD63 positive expression rate and NIHSS score decreased significantly after treatment ($P = 0.000$, for all), but the differences between aspirin group and combination group were not statistically significant ($P > 0.05$, for all). There was no interaction between the treatment groups and measuring time with CD62p and CD63 positive expression rate ($F = 1.403, P = 0.250; F = 2.830, P = 0.063$), while there was interaction between treatment groups and measuring time with NIHSS score ($F = 4.518, P = 0.013$). **Conclusion** Antiplatelet drug treatment of acute ischemic stroke is effective. The curative effect of combined treatment (clopidogrel and ozagrel sodium) is not superior to aspirin alone. CD62p positive expression rate in acute stage of ischemic stroke can measure the effect of antiplatelet therapy, while the determination of CD63 needs further research.

【Key words】 Ticlopidine (Clopidogrel); Methacrylates (Ozagrel sodium); Aspirin; Brain ischemia; Platelet membrane glycoproteins; Platelet activation; Flow cytometry

This study was supported by Medical Scientific Research Fund of Hu'nan Province (No. B2010-113).

急性缺血性卒中是临床最为常见的脑卒中类型。其重要病理生理学过程即血小板活化^[1-2], α 颗粒膜糖蛋白 CD62p 和溶酶体膜糖蛋白 CD63 均为活化血小板的分子标志物, 而抗血小板治疗则是急性缺血性卒中的重要治疗措施之一。氯吡格雷和奥扎格雷钠为阿司匹林之外的临床常用抗血小板药物, 已有临床试验显示, 氯吡格雷与奥扎格雷钠联合治疗急性缺血性卒中疗效良好^[3-5]。在本研究中, 我们采用流式细胞术检测缺血性卒中患者急性期血小板表面 CD62p 和 CD63 表达变化以评价血小板活化程度, 比较氯吡格雷 (75 mg) 联合奥扎格雷钠 (80 mg) 与阿司匹林 (0.15 g) 的疗效, 拟为临床抗血小板治疗提供一些参考依据。

对象与方法

一、研究对象

1. 急性缺血性卒中组 (脑卒中组) (1) 急性缺血性卒中诊断符合 1995 年第四届全国脑血管病学术会议制定的标准, 并经头部 CT 或 MRI 检查证实。(2) 发病时间 < 1 周的急性期患者。(3) 入组前 2 周内未曾服用过阿司匹林、氯吡格雷、双嘧达莫 (潘生丁) 等影响血小板功能的药物。(4) 排除椎-基底动脉系统闭塞引起的缺血性卒中、慢性阻塞性肺疾病。(5) 本研究经湖南省株洲市中心医院伦理委员会批准, 纳入病例均签署临床试验知情同意书。

2. 正常对照组 (对照组) 为同期在我院体检中心进行体格检查的健康志愿者, 年龄 40 ~ 60 岁, 男女不限。排除既往患高血压、糖尿病、冠心病、血液

系统疾病及近 1 周内服用过阿司匹林或氯吡格雷、双嘧达莫、华法林等影响血小板功能的药物。

二、研究方法

1. 主要试剂与仪器 (1) 试剂: 多甲藻黄素叶绿素蛋白 (CD61-PerCP)、藻红蛋白 (CD62p-PE) 和异硫氰酸荧光素 (CD63-FITC) 标记的单克隆抗体, 均购自美国 BD 公司, 实验时无需稀释配制, 均为工作浓度。(2) 仪器: FACSCalibur 全自动流式细胞分析仪购自美国 BD 公司, 精准度为前向角散射光可以测量至 $0.20 \sim 0.50 \mu\text{m}$ 、侧向角散射光 FACSComp 可以获取 10×10^3 个粒子, 荧光可达 600 个荧光分子。

2. 三色流式分析法检测血小板活化度 (1) 标本采集: 分别于急性缺血性卒中患者入院后静息状态 1 h 内、正常对照受试者入组时采集肘静脉血, 取枸橼酸钠抗凝管 (美国 BD 公司) 第 2 管血液 2 ml, 混匀后 15 min 内进行检测, 并于治疗后第 1、2 周时进行复查。(2) 血小板激活试验: 于枸橼酸钠抗凝管内滴加 $50 \mu\text{l}$ 二磷酸腺苷 (ADP) 和 $450 \mu\text{l}$ 全血, 混匀, 室温孵育 5 min 立即行荧光抗体染色。(3) 荧光抗体染色: 两支 Faclon 试管, 其一为阴性对照管, 分别加入 CD61-PerCP、CD62p-PE 和 CD63-FITC 同型对照抗体各 $10 \mu\text{l}$; 另一管为测定管, 分别加入 CD61-PerCP、CD62p-PE 和 CD63-FITC 各 $10 \mu\text{l}$ 。上述两管中各加入 $5 \mu\text{l}$ 全血, 混匀, 避光反应 20 min, 分别滴加 1 ml 固定液, 充分混匀, 避光反应 30 min, 24 h 内上机分析。(4) 结果判定: 根据 CD61 表达水平和侧向角散射光, 于散点图中找出 CD61-PerCP 阳性血小板群 (单个血小板和黏附在白细胞上的血小板), 设

门。于门内行 PAC-1-FITC 和 CD62p-PE 散点图双参数分析,统计实验结果。设门寻找血小板群,每一标本共获取 30×10^3 个血小板,计数每 10×10^3 个血小板中与荧光抗体 CD62p-PE 结合的阳性血小板数目,其阳性血小板百分比(%) = (CD62p 或 CD63 阳性血小板数目/血小板总数) $\times 100\%$ - 非特异性结合细胞百分比。阳性血小板百分比即为 CD62p 阳性表达率。CD63 检测方法与 CD62p 相同。

3. 神经功能评价 分别于急性缺血性卒中患者入院第 1 天和治疗后第 1、2 周时,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)进行神经功能缺损程度评价,包括意识水平、意识水平提问、意识水平指令、凝视、视野、面瘫、上下肢运动、共济失调、感觉、言语、构音障碍、忽视症等。

4. 疗效判断 参照 1995 年第四届全国脑血管病学术会议制定的脑卒中疗效判断标准^[6],以治疗前后 NIHSS 评分变化评价神经功能改善程度:基本痊愈,NIHSS 评分减少 91% ~ 100%;显著进步,NIHSS 评分减少 46% ~ 90%;进步,NIHSS 评分减少 18% ~ 45%;无变化,NIHSS 评分减少或增加 < 18%;恶化,NIHSS 评分增加 $\geq 18\%$;死亡。治疗总有效率 = (基本痊愈例数 + 显著进步例数 + 进步例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

5. 统计分析方法 采用 SPSS 17.0 统计软件对实验数据进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数的比较采用成组设计的 *t* 检验;两种药物治疗前后各项指标的比较采用重复测量设计的方差分析,两两比较行 LSD-*t* 检验。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,两组临床疗效的比较采用两独立样本比较的秩和检验;两组总有效率的比较行 χ^2 检验;相关性分析行 Pearson 相关分析和 Spearman 秩相关分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般资料

1. 脑卒中组 选择 2010 年 10 月-2011 年 5 月在湖南省株洲市中心医院神经内科住院治疗且诊断明确的动脉粥样硬化性卒中患者 60 例,男性 31 例,女性 29 例;年龄 38 ~ 82 岁,平均(63.40 \pm 9.17) 岁;病程 6 小时至 3 天,平均(33.17 \pm 9.38) h。所有患者均根据治疗药物的不同,采用完全随机设计方法分为两个亚组。(1)阿司匹林组:30 例患者,男性 16 例,

表 1 急性缺血性卒中组与正常对照组受试者一般资料的比较

Table 1. The social demographic characteristics between the group of acute ischemic stroke and normal control group

Observation item	Control (N = 30)	Stroke (N = 60)	χ^2 or <i>t</i> value	<i>P</i> value
Gender case (%)			0.561	0.453
Male	18 (60.00)	31 (51.67)		
Female	12 (40.00)	29 (48.33)		
Age ($\bar{x} \pm s$, year)	61.30 \pm 6.89	63.40 \pm 9.17	1.262	0.361
Platelet ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	176.31 \pm 60.44	193.40 \pm 45.53	1.776	0.293
SBP ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	147.14 \pm 25.40	155.24 \pm 19.87	1.593	0.310
DBP ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	92.07 \pm 15.63	90.34 \pm 10.17	0.854	0.632
FBG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.67 \pm 0.77	5.44 \pm 0.93	0.911	0.556
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.53 \pm 0.86	4.87 \pm 0.92	0.947	0.514
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.57 \pm 0.81	1.73 \pm 0.75	0.733	0.707

SBP, systolic pressure, 收缩压; DBP, diastolic pressure, 舒张压; FBG, fasting blood glucose, 空腹血糖; TC, total cholesterol, 总胆固醇; TG, triglyceride, 甘油三酯

女性 14 例;年龄 45 ~ 78 岁,平均(62.83 \pm 7.11) 岁;病程 5 ~ 72 h,平均(32.31 \pm 8.54) h;阿司匹林服用剂量为 0.15 g/晚。(2)氯吡格雷联合奥扎格雷钠治疗组(联合治疗组):30 例患者,男性 15 例,女性 15 例;年龄 42 ~ 80 岁,平均(63.23 \pm 6.77) 岁;病程 9 ~ 72 h,平均(33.74 \pm 7.10) h;口服氯吡格雷 75 mg/d 和静脉滴注奥扎格雷钠 80 mg/d。两组患者同时给予长春西汀 30 mg/d 静脉滴注,共治疗 2 周。

2. 对照组 30 例受试者,男性 18,女性 12 例;年龄 35 ~ 75 岁,平均(61.30 \pm 6.89) 岁。

脑卒中组与正常对照组受试者性别、年龄、血小板计数、血压、空腹血糖、血脂水平等社会人口学资料比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$,表 1),具有可比性。

二、血小板活化程度分析

经三色流式分析法检测显示,脑卒中组患者 CD62p 和 CD63 阳性表达率均高于正常对照组($P < 0.05$,表 2),两亚组(阿司匹林组和联合治疗组)患者经抗血小板药物治疗后 CD62p 和 CD63 阳性表达率、NIHSS 评分均较治疗前降低($P < 0.05$,表 3 ~ 5)。

1. 血小板 CD62p 表达变化 阿司匹林组与联合治疗组患者治疗前后不同观察时间点 CD62p 阳性表达率比较,差异有统计学意义($P = 0.000$),但两组之间差异无统计学意义($P = 0.337$),而且 CD62p 阳性表达率各观察时间点与治疗分组之间不存在交

表 2 急性缺血性卒中组与正常对照组受试者 CD62p 和 CD63 阳性表达率的比较($\bar{x} \pm s, \%$)

Table 2. Comparison of the positive expression rate of CD62p and CD63 between acute ischemic stroke group and normal control group ($\bar{x} \pm s, \%$)

Group	N	CD62p	CD63
Control	30	1.59 ± 0.26	0.05 ± 0.05
Stroke	60	4.54 ± 3.19	0.81 ± 1.08
<i>t</i> value		6.233	4.726
<i>P</i> value		0.001	0.032

表 3 阿司匹林组与联合治疗组患者治疗前后血小板 CD62p、CD63 阳性表达率及 NIHSS 评分的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3. The positive expression rate of CD62p and CD63 and NIHSS score of patients in aspirin group and combined treatment group before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Group	N	Before treatment (1)	1 week after treatment (2)	2 weeks after treatment (3)
CD62p (%)				
Aspirin	30	5.52 ± 2.75	4.68 ± 3.43	3.25 ± 1.92
Combined	30	5.37 ± 2.23	3.75 ± 1.72	2.72 ± 1.76
CD63 (%)				
Aspirin	30	1.10 ± 0.86	0.95 ± 0.46	0.39 ± 0.33
Combined	30	0.74 ± 0.82	0.46 ± 0.46	0.42 ± 0.61
NIHSS (score)				
Aspirin	30	5.80 ± 2.52	4.23 ± 2.34	2.83 ± 2.30
Combined	30	6.40 ± 3.45	4.07 ± 3.24	2.50 ± 2.98

NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表。The same as Table 4-5

表 5 阿司匹林组与联合治疗组患者血小板 CD62p、CD63 阳性表达率及 NIHSS 评分在不同观察时间点的两两比较*

Table 5. Paired comparison between aspirin group and combination group with platelet positive expression rate of CD62p, CD63p and NIHSS score at different observation time points*

Paired comparison	CD62p		CD63		NIHSS	
	Aspirin	Combined	Aspirin	Combined	Aspirin	Combined
(1) : (2)	0.001	0.000	0.000	0.016	0.000	0.000
(1) : (3)	0.000	0.000	0.000	0.030	0.000	0.000
(2) : (3)	0.000	0.000	0.007	0.663	0.000	0.000

**P* value

表 4 阿司匹林组与联合治疗组患者治疗前后血小板 CD62p、CD63 阳性表达率及 NIHSS 评分的重复测量设计的方差分析表

Table 4. The ANOVA for repeated measurement with the positive expression rate of CD62p, CD63 and NIHSS score of patients in aspirin therapy group and combined treatment group before and after treatment

Source	SS	df	MS	F value	<i>P</i> value
CD62p					
Group	12.977	1	12.977	0.939	0.337
Measurement time	181.745	2	90.873	56.693	0.000
Group × measurement time	4.499	2	2.249	1.403	0.250
Error between groups	801.853	58	13.825		
Error within group	185.935	116	1.603		
CD63					
Group	1.354	1	1.354	1.771	0.188
Measurement time	8.522	2	4.261	21.544	0.000
Group × measurement time	1.119	2	0.560	2.830	0.063
Error between groups	44.341	58	0.765		
Error within group	22.942	116	0.198		
NIHSS					
Group	0.050	1	0.050	0.002	0.963
Measurement time	335.811	2	177.906	216.271	0.000
Group × measurement time	7.433	2	3.717	4.518	0.013
Error between groups	1309.478	58	22.577		
Error within group	95.422	116	0.823		

相互作用($P = 0.250$, 表 4)。阿司匹林组和联合治疗组患者治疗前后 CD62p 阳性表达率比较, 组间差异均无统计学意义($P > 0.05$), 治疗前后不同观察时间点比较, 两组患者 CD62p 阳性表达率呈逐渐下降趋势(均 $P < 0.01$, 表 5)。

2. 血小板 CD63 表达变化 阿司匹林组与联合治疗组患者治疗前后不同观察时间点 CD63 阳性表达率比较, 差异有统计学意义($P = 0.000$), 但两组之间差异无统计学意义($P = 0.188$), 且不同观察时间

点与治疗分组之间不存在交互作用($P = 0.063$, 表 4)。治疗前后不同观察时间点比较, 阿司匹林组患者 CD63 阳性表达率呈逐渐下降趋势(均 $P < 0.01$), 联合治疗组患者 CD63 阳性表达率亦低于治疗前(均 $P < 0.05$), 但治疗后 1 周与 2 周之间差异无统计学意义($P = 0.663$, 表 5)。

三、神经功能评价

阿司匹林组与联合治疗组 NIHSS 评分比较, 组间差异无统计学意义($P = 0.963$), 但不同观察时间

表 6 阿司匹林组与联合治疗组患者临床疗效的比较* 例(%)

Table 6. Comparison of curative effect between aspirin group and combined treatment group*

Group	N	Almost cured	Marked progress	Progress	Inefficient	Worsening	Dead	Effective rate
Aspirin	30	6 (20.00)	12 (40.00)	9 (30.00)	3 (10.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	27 (90.00)
Combined	30	5 (16.67)	20 (66.67)	4 (13.33)	1 (3.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	29 (96.67)

* $\chi^2 = 0.268, P = 0.605$

点与治疗分组之间存在交互作用($P = 0.013$, 表 4)。两组不同观察时间点之间,NIHSS 评分差异有统计学意义($P = 0.000$, 表 4),治疗前后不同观察时间点 NIHSS 评分呈逐渐下降趋势(均 $P = 0.000$, 表 5)。

四、临床疗效评价

阿司匹林组和联合治疗组患者治疗总有效率分别为 90.00%(27/30)和 96.67%(29/30),组间差异无统计学意义($\chi^2 = 0.268, P = 0.605$; 表 6)。相关分析显示,血小板 CD62p 阳性表达率与 CD63 阳性表达率呈正相关 [$r_s = 0.293, P = 0.023$ (双侧)]; 而 CD62p [$r = 0.046, P = 0.726$ (双侧)]和 CD63 [$r = 0.106, P = 0.420$ (双侧)]阳性表达率与 NIHSS 评分之间无相关关系。

讨 论

血小板活化在急性缺血性卒中发生发展过程中起重要作用,抗血小板治疗是急性缺血性卒中的重要治疗措施。血小板活化主要表现为静息血小板胞质内 α 颗粒膜糖蛋白 CD62p 和溶酶体膜糖蛋白 CD63 随活化血小板的脱颗粒而发生易位,与血小板膜融合,并于血小板膜表面表达活化血小板分子标志物。目前评价抗血小板疗效的临床指标包括随访期末病死率或病残率及复发率,而实验室指标则以体外血小板聚集试验作为抗血小板药物对血小板抑制作用的评价指标。体外血小板聚集试验主要反映某一单一途径被阻断后对血小板聚集功能的影响^[7],该项试验并不能准确地模仿血管壁损伤时血小板黏附、活化和聚集的条件^[8]。迄今尚无公认的血小板功能试验能够为评价抗血小板药物的有效性和作用机制提供客观的实验室指标,供临床和实验室参考。采用流式细胞术测定血小板膜表面 CD62p 单克隆抗体则可准确地检测其阳性表达率^[7],从而超早期直接定量检测血小板活化程度。

本研究结果显示,急性缺血性卒中组患者 CD62p 和 CD63 阳性表达率显著高于正常对照组,证

实血小板活化直接参与了缺血性卒中的发生与发展^[9]。存在于血小板胞质内的 CD62p 和 CD63 只有在血小板活化时才能被迅速动员至血小板表面,介导启动血小板与白细胞、内皮细胞黏附;CD63 尚可同时参与信号转导,与血小板活性有关。本研究阿司匹林组和联合治疗组患者经抗血小板药物治疗后总体疗效良好,治疗后各观察时间点 CD62p 和 CD63 阳性表达率、NIHSS 评分均较治疗前下降。提示尽管治疗方案不同,但均能达到 CD62p 和 CD63 阳性表达率逐渐下降使血小板活化受到抑制之目的,而且随着 NIHSS 评分的降低,患者临床症状与体征亦明显改善。但是联合治疗组患者 CD63 阳性表达率在治疗后 1 和 2 周时差异未达到统计学意义,是否与氯吡格雷的抗血小板作用在 3~7 天方达稳态有关,值得进一步探讨。

阿司匹林抗血小板聚集作用主要是使花生四烯酸代谢途径中环氧化酶活性基团中的丝氨酸 530 乙酰化而失去活性,从而抑制血栓素 A₂(TXA₂)的产生,抑制血小板聚集但不抑制 ADP,以及不依赖血栓素 A₂和 ADP 的第 3 条活化途径,因此对血小板活化的抑制作用较弱^[10]。氯吡格雷为新型抗血小板药物,可阻断不同诱导剂,特别是 ADP 诱导的血小板膜糖蛋白 II b/III a 构型变化,从而降低其结合纤维蛋白原的能力,进而抑制血小板聚集;同时还能抑制凝血酶、胶原等参与的第 3 条活化途径。奥扎格雷钠具有特异性抑制血栓素 A₂合成酶的作用,同时促进前列环素(PGI₂)生成,改善血栓素 A₂与前列环素的平衡关系,抑制血栓形成。因此,理论上二者联合应用可加强抗血小板作用。本研究结果显示,阿司匹林组与联合治疗组在治疗后 1 和 2 周分别进行 3 项指标的比较,差异均无统计学意义,表明氯吡格雷联合奥扎格雷钠治疗急性缺血性卒中的疗效与阿司匹林单药治疗相近。虽然有文献报道,氯吡格雷联合奥扎格雷钠治疗急性缺血性卒中的疗效优于奥扎格雷钠单药治疗^[3-5],但是这些临床试验均

缺乏实验室证据。晚近 Meta 分析结果显示,奥扎格雷钠对改善急性缺血性卒中患者的神经功能有效,但不能明显改善远期病死率和病残率^[11],而且对这些临床试验证据的可靠性尚存质疑。因此,仍待更大样本量和高质量的随机对照临床试验证实奥扎格雷钠对急性缺血性卒中是否确实有效。

已知氯吡格雷联合阿司匹林的抗血小板作用优于阿司匹林单药治疗^[12-13],而且有研究显示,奥扎格雷钠联合阿司匹林治疗急性缺血性卒中的效果优于阿司匹林单药治疗,但是氯吡格雷与奥扎格雷钠联合应用却并未达到预期的临床效果^[14]。推测可能与阿司匹林抑制环氧酶的生成有关,从而降低血栓素 A₂和前列环素的生成^[15],阻断花生四烯酸代谢途径的血小板聚集,而奥扎格雷钠仅影响其下游产物血栓素 A₂。氯吡格雷联合奥扎格雷钠尽管可同时影响 ADP 途径和血栓素 A₂途径,但本研究结果表明,氯吡格雷联合奥扎格雷钠阻断这两条血小板活化途径的效果并未明显优于阿司匹林阻断花生四烯酸代谢途径。推测可能是由于花生四烯酸代谢途径存在更强大的抗血小板聚集物质,或阿司匹林还可能通过其他途径抑制血栓形成,如影响纤维蛋白原形成、抑制炎症反应、影响一氧化氮生成、抗氧化等。由此可见,阿司匹林能够成为心脑血管疾病最基本的治疗和预防药物与其能够通过多种途径抑制血栓形成有关^[16]。据文献报道,局部脑组织缺血-再灌注损伤后阿司匹林可以通过部分上调神经调节蛋白 1(NRG1)和生存蛋白的表达而实现其神经保护作用^[17]。表明在治疗脑组织缺血过程中,阿司匹林不单纯仅在血栓形成过程中发挥药理作用。尽管,近年来抗血小板药物的新药研究有所进展,但仍无明显突破^[18]。

本研究结果显示,CD62p 和 CD63 存在明显相关性,提示 CD63 的作用机制可能与 CD62p 类似:血小板活化时使白细胞穿过血管壁进入脑实质,导致脑组织缺血损伤,并使血小板与中性粒细胞黏附、聚集,加固并使血栓钙化;但是氯吡格雷联合奥扎格雷钠治疗第 2 周时 CD63 表达水平与第 1 周时无明显差异,而且相关分析显示 CD62p 和 CD63 表达变化与 NIHSS 评分不具有相关关系。本研究还显示,联合治疗组与阿司匹林组在不同观察时间点 NIHSS 评分不同,此与 Van Kooten 等^[19]关于 CD62p 表达水平与神经功能缺损程度呈正相关的结论不尽一致,与我们先前的研究亦不相符^[12],尚待进一步探讨。

综上所述,缺血性卒中急性期应用抗血小板药物治疗有效;氯吡格雷联合奥扎格雷钠治疗急性缺血性卒中的疗效与阿司匹林单药治疗相近;流式细胞术检测 CD62p 和 CD63 表达水平可以作为抗血小板治疗疗效观察、判断预后的重要参考指标。由于本研究样本量偏小,以及患者住院时间受临床路径规定时间限制致观察时间短等条件限制,使 CD62p 和 CD63 表达与 NIHSS 评分之间未呈现相关关系,期待更进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] Ruan CG. Platelet membrane glycoproteins and thrombotic diseases. *Zhongguo Xue Ye Liu Bian Xue Za Zhi*, 2001, 11:173-174. [阮长耿. 血小板膜糖蛋白与血栓性疾病. *中国血液流变学杂志*, 2001, 11:173-174.]
- [2] He JQ, Qin YW. Platelet and atheromatous thrombosis. *Zhongguo Dong Mai Ying Hua Za Zhi*, 2004, 12:286-324. [何继强, 秦彦文. 血小板与动脉粥样血栓. *中国动脉硬化杂志*, 2004, 12:286-324.]
- [3] Deng HX, Wang HJ. The analysis of effect of combined use of ozagrel and clopidogrel in the treatment of acute cerebral infarction. *Zhongguo Shi Yong Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 15:23-24. [邓慧贤, 王海建. 奥扎格雷联合氯吡格雷治疗急性脑梗死疗效分析. *中国实用神经疾病杂志*, 2012, 15:23-24.]
- [4] Li L, Zhang LH, Xu WP. Curative effect of Clopidogrel combined with Ozagrel Sodium on patients with posterior circulation infarction. *Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2010, 15:474-476. [李琳, 张临洪, 徐武平. 氯吡格雷联合奥扎格雷钠治疗后循环脑梗死的临床疗效观察. *中国临床神经外科杂志*, 2010, 15:474-476.]
- [5] Du FW, Lin H, Huang LH, Du FL. The efficacy and safety of combined use of clopidogrel and ozagrel sodium in the treatment of progressive cerebral infarction. *Guangxi Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2010, 27:610-611. [杜福文, 林晖, 黄丽华, 杜福亮. 氯吡格雷联合奥扎格雷钠治疗进展性脑梗死的疗效和安全性. *广西医科大学学报*, 2010, 27:610-611.]
- [6] Scale of clinical neurological deficit in stroke patients. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 1996, 29:381-383. [脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准. *中华神经科杂志*, 1996, 29:381-383.]
- [7] Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, Jakubowski JA, Naganuma H, Winters KJ. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J*, 2007, 153:66.E9-16.
- [8] Wang JZ. Strengthen the application of platelet function tests in monitoring antiplatelet drug treatment. *Zhonghua Jian Yan Yi Xue Za Zhi*, 2008, 31:9-12. [王建中. 加强血小板功能试验在抗血小板药物治疗监测中的应用. *中华检验医学杂志*, 2008, 31:9-12.]
- [9] Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhubl SR, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50:1822-1834.
- [10] De Caterina R, Giannesi D, Gazzetti P, Bernini W. Inhibition of platelet aggregation and thromboxane B₂ production during aspirin treatment: dependence on the dose of the aggregating agent. *Thromb Res*, 1985, 37:337-342.
- [11] Zhang J, Yang J, Chang X, Zhang C, Zhou H, Liu M. Ozagrel for acute ischemic stroke: a meta - analysis of data from

randomized controlled trials. *Neurol Res*, 2012, 34:346-353.

[12] Zhao Z, Bao ZJ, Xu HW, Luo XP, Peng ZJ, Cao XL. Therapeutic effect of combined use of clopidogrel and aspirin in the treatment of acute cerebral infarction. *Guo Ji Shen Jing Bing Xue Shen Jing Wai Ke Xue Za Zhi*, 2012, 39:117-120.[赵真, 包正军, 许宏伟, 罗霄鹏, 彭子娟, 曹晓玲. 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. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39:117-120.]

[13] The CLAIR Study Investigators. The effectiveness of dual antiplatelet treatment in acute ischemic stroke patients with intracranial arterial stenosis: a subgroup analysis of CLAIR study. *Int J Stroke*, 2012.[Epub ahead of print]

[14] An GH, Sim SY, Jwa CS, Kim GH, Lee JY, Kang JK. Thromboxane A2 synthetase inhibitor plus low dose aspirin: can it be a salvage treatment in acute stroke beyond thrombolytic time window. *J Korean Neurosurg Soc*, 2011, 50:1-5.

[15] Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet*, 2006, 367:606-617.

[16] Hou QH, Zhang SM. Ten - year advance in the treatment of stroke. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10: 28-34.[侯秋慧, 张苏明. 脑卒中治疗十年进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:28-34.]

[17] He F, Qu F, Song F. Aspirin upregulates the expression of neuregulin 1 and survivin after focal cerebral ischemia/reperfusion in rats. *Exp Ther Med*, 2012, 3:613-616.

[18] Li P, Zhou YL. Research progress of new antiplatelet drugs in the prevention and treatment for ischemic stroke. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:273-277.[李攀, 周玉颖. 新型抗血小板药物对缺血性卒中的防治作用. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:273-277.]

[19] Van Kooten F, Ciabattini G, Koudstaal PJ, Dippel DW, Patrono C. Increased platelet activation in the chronic phase after cerebral ischemia and intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 1999, 30:546-549. (收稿日期:2013-07-26)

· 标准与规范 ·

国际头痛协会关于偏头痛分类

董钊

Migraine classification of International Headache Society

DONG Zhao

Department of Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China (Email: dong_zhaozhao@126.com)

根据 2004 年国际头痛协会(IHS)制定的国际头痛疾病分类第 2 版(ICHD- II), 头痛可以分为 14 大类一级诊断, 其中第 1 类一级诊断为偏头痛, 具体分类见表 1。2013 年 7 月, 国际头痛协会对第 2 版进行修订后发布了第 3 版分类标准, 即 beta 版, 对偏头痛的分类再次进行了调整, 我们将后续追踪报道。

表 1 偏头痛分类*

Table 1. Classification of migraine*

偏头痛 (Migraine)	偏头痛 (Migraine)
A. 无先兆偏头痛 (Migraine without aura)	D. 视网膜型偏头痛 (Retinal migraine)
B. 有先兆偏头痛 (Migraine with aura)	E. 偏头痛并发症 (Complications of migraine)
a. 有偏头痛头痛的典型先兆 (Typical aura with migraine headache)	a. 慢性偏头痛 (Chronic migraine)
b. 无偏头痛头痛的典型先兆 (Typical aura with non-migraine headache)	b. 偏头痛持续状态 (Status migrainosus)
c. 无头痛的典型先兆 (Typical aura without headache)	c. 不伴脑梗死的持续性先兆 (Persistent aura without infarction)
d. 家族性偏瘫型偏头痛 (Familial hemiplegic migraine, FHM)	d. 偏头痛性脑梗死 (Migrainous infarction)
e. 散发性偏瘫型偏头痛 (Sporadic hemiplegic migraine)	e. 偏头痛诱发性痫性发作 (Migraine-triggered seizure)
f. 基底型偏头痛 (Basilar-type migraine)	F. 可能的偏头痛 (Probable migraine)
C. 可能为偏头痛前驱的儿童周期综合征 (Childhood periodic syndromes that are commonly precursors of migraine)	a. 可能的无先兆偏头痛 (Probable migraine without aura)
a. 周期性呕吐 (Cyclical vomiting)	b. 可能的有先兆偏头痛 (Probable migraine with aura)
b. 腹型偏头痛 (Abdominal migraine)	c. 可能的慢性偏头痛 (Probable chronic migraine)
c. 儿童期良性阵发性眩晕 (Benign paroxysmal vertigo of childhood)	

*Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edition. Cephalalgia, 2004, 24(Suppl 1):9-160.