

卒中强化抗血小板治疗的临床进展研究

董漪, 谢国民, 董强

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.03.001

【中图分类号】 R743.3 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)03-0221-03

抗栓治疗是缺血性卒中患者治疗的基石之一。血小板在动脉粥样硬化血栓形成过程中起着关键作用。当血管内皮受损时,血小板会黏附、聚集并释放多种物质,促进血栓形成,导致脑动脉阻塞,引发卒中。强化抗血小板治疗旨在通过更强的血小板抑制作用,降低这种血栓形成的风险。卒中强化抗血小板治疗是指在常规抗血小板治疗基础上,联合使用两种不同作用机制的抗血小板药物,能更有效地抑制血小板聚集,进而预防不同亚型卒中的复发,改善患者预后的治疗策略。既往临床研究主要集中于轻型卒中、颅内动脉狭窄及双抗治疗3种不同场景下的强化抗血小板治疗,并获得较好的临床疗效。本文综述了强化抗血小板治疗的临床研究,为临床实践提供依据。

1 轻型卒中

轻型卒中通常指的是美国国立卫生研究院卒中量表(national institution of health stroke scale, NIHSS)评分较低(如NIHSS \leq 3分或NIHSS \leq 5分)的急性缺血性卒中。这类患者虽然症状相对较轻,但早期复发风险仍然较高^[1]。2013年CHANCE研究验证了轻型非致残性卒中发病24h内启动负荷剂量的氯吡格雷联合阿司匹林治疗可减少卒中复发^[2]。自该研究发表以来,阿司匹林联合氯吡格雷的强化治疗方案被纳入指南并广泛应用于临床^[3]。2018年

CHANCE 2研究以CYP2C19基因功能缺失的人群为研究对象,发现替格瑞洛联合阿司匹林治疗方案可进一步减少轻型卒中患者的短期内卒中再发^[4]。类似替格瑞洛的研究在其他人种或者非基因筛选人种中均未能得以有效性验证^[5-7]。因此,超早期CYP2C19基因筛查也成了研究结果推广的门槛。

轻型卒中患者是否需要溶栓治疗存在一定争议,因此各种超早期的抗血小板治疗方案成为了争议的热点。替罗非班是一种高效的血小板糖蛋白IIb/IIIa(GP IIb/IIIa)受体拮抗剂,它能够特异性地阻断纤维蛋白原与GP IIb/IIIa受体的结合,从而有效抑制血小板聚集。这种作用机制使得替罗非班在抑制血小板聚集方面比传统的抗血小板药物(如阿司匹林、氯吡格雷等)更为直接和迅速,能够快速地在血栓形成的关键环节发挥作用,尤其适用于急性脑梗死患者急性期血小板聚集活跃的状态。RESCUE BT2研究发现,急性期症状进展的卒中患者使用静脉替罗非班维持48h能有效改善患者的临床症状和预后结局。然而,ARAI研究却发现,卒中患者急性期使用静脉注射凝血酶抑制剂阿加曲班联合静脉溶栓治疗方案,90d的神经功能及预后并没有得到类似的疗效。因此,此类静脉抗血小板药物,甚至抗栓药物的治疗仍有待大样本、多个研究来验证。

2 颅内动脉狭窄

颅内动脉狭窄是缺血性卒中的重要病因之一。严重的颅内动脉狭窄(如狭窄率 \geq 70%)可导致脑血流灌注减少,增加血栓形成和斑块破裂的风险,从而引发卒中。合并症状性颅内血管狭窄的患者早期复发风险高,短期内强化抗栓治疗是标准方案^[8]。2013年SAMMPRIS研究发现,70%~99%的合并症状性颅内血管狭窄患者早期严格生活方式管理(包括强

基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFC1308200)

作者单位: 200040 上海,复旦大学附属华山医院(董漪、董强);宁波市医疗中心李惠利医院(谢国民)

通信作者: 董强,主任医师,教授,博士研究生导师。上海市医学会神经内科专科委员会主任委员,上海市中西医结合学会神经内科专科委员会副主任委员,国家卫生健康委医疗应急工作专家组神经内科成员。Email: dong_qiang@fudan.edu.cn

化抗血小板治疗)的治疗方案优于颅内支架联合严格生活方式管理的治疗方案^[9]。2022年CASSISS研究也验证了这一研究结果^[10]。还有很多血管内治疗的研究突破^[11],值得关注的是2023年INSPIRES研究提出了更早的强化抗血小板治疗,即在72h内启动治疗^[12]。但这一类精准联合治疗还需不断的探究和发展。

西洛他唑是一种磷酸二酯酶III(PDE-III)抑制剂,通过抑制PDE-III使血小板内的环磷酸腺苷浓度升高,从而抑制血小板聚集。与阿司匹林和氯吡格雷等传统抗血小板药物相比,西洛他唑能够扩张脑血管,增加脑血流量,减少平滑肌增殖,有助于改善局部脑缺血区域的血液供应。2019年西洛他唑联合抗血小板卒中预防研究(CSPS.com)验证了高危人群中长期(4年随访)采用联合西洛他唑的双抗治疗方案的有效性和安全性^[13]。西洛他唑在发挥抗血小板作用的同时,出血风险相对较低。因此是脑梗死患者,尤其是高龄、合并有其他出血风险因素(如胃溃疡病史、同时服用抗凝药物等)等患者的首选。

3 双抗治疗

双抗治疗是颅内支架治疗后的标准化管理方案,然而对于急性大面积脑梗死患者无疑会增加出血转化的风险^[14]。替罗非班联合血管再通治疗急性缺血性卒中试验(RESCUE BT)是一项对发病24h内的前循环大血管闭塞所致急性缺血性卒中患者的随机对照临床研究,该研究发现替罗非班维持治疗24h不仅不能改善功能预后,反而增加了颅内出血的风险;但有趣的是,亚组分析提示对于大动脉粥样硬化型卒中亚群,替罗非班的使用可能会改善临床结局。在极高危颅内血管狭窄患者的管理方面,数个小样本队列研究提示对于支架治疗后的症状性重度颅内狭窄患者,替格瑞洛联合阿司匹林治疗优于氯吡格雷联合阿司匹林治疗^[14-16]。在某些特殊情况下,如高危卒中患者合并支架置入和心房颤动时,可能会采用阿司匹林、氯吡格雷和抗凝的三联抗栓,但这种方案由于出血风险较高,应用需相对谨慎。因此,对于急性期血管内治疗的围手术期管理药物方案仍有待研究,择期支架置入手术后的手术期管理还有待精准化,联合复杂心脏疾病的抗凝治疗场景有待对

照研究的尝试。

基于上述三种常见临床场景,强化抗血小板治疗的必要性毋庸置疑。然而,其会增加出血风险,包括颅内出血、胃肠道出血等。一些研究发现,虽然DAPT治疗在降低卒中复发风险上优于较单药,但其使颅内出血的风险略有增加(尽管绝对值相对较小)^[17-18],胃肠道出血的风险也可能升高;因此,老年患者、有消化性溃疡病史或同时服用其他增加出血风险药物(如抗凝药、非甾体抗炎药)的患者应慎重选用^[19]。

4 挑战与限制

尽管已经获得了不少关于强化抗血小板治疗的临床研究结果,但不同患者对强化抗血小板治疗的反应存在很大差异,这种差异可能与患者的残余卒中风险有关。例如,即使按照CHANCE2研究方案,给予氯吡格雷抵抗的患者替格瑞洛替代治疗,但是依然有6.5%的卒中再发风险。这就需要对患者进行个体化评估,全面筛查病因及危险因素,以确定最佳的治疗方案。

确定卒中患者强化抗血小板治疗的最佳时间窗和疗程是一个挑战。过长的疗程可能会增加出血风险,而过短则可能无法充分发挥预防卒中复发的作用。目前,不同的研究对于DAPT的最佳疗程存在争议。轻型卒中患者通常使用21d,如果合并颅内血管狭窄则建议使用至90d。颅内支架置入术后,双抗治疗可能需要持续3~6个月;而对于颅内支架置入术后,由于颅内血管的特殊性,双抗治疗的时间可能需要更长,一般建议至少持续3~6个月。

虽然有多项研究和指南推荐强化抗血小板治疗卒中患者的策略,但在临床实践中,部分医生可能担心出血风险等原因,未能充分应用这些策略。同时,一些基层医疗机构可能缺乏对最新研究成果的了解和应用能力,导致指南与临床实践之间存在一定差距。

强化抗血小板治疗仍存在一些局限性。例如,部分研究样本量有限,未能充分涵盖所有类型的患者。未来需要更多大样本、多中心、长期随访的研究,以进一步优化脑卒中强化抗血小板治疗的策略。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] ARSAVA E M, KIM G M, OLIVEIRA-FILHO J, et al. Prediction of early recurrence after acute ischemic stroke[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(4): 396-401.
- [2] WANG Y J, WANG Y L, ZHAO X Q, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(1): 11-19.
- [3] 王伊龙,赵性泉,刘新峰,等.高危非致残性缺血性脑血管事件诊疗指南[J].*中国卒中杂志*,2016,11(6):473-493.
- [4] WANG Y J, MENG X, WANG A X, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in CYP2C19 loss-of-function carriers with stroke or TIA[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(27): 2520-2530.
- [5] CLAIBORNE JOHNSTON S, AMARENCO P, DENISON H, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(3): 207-217.
- [6] CLAIBORNE JOHNSTON S, AMARENCO P, ALBERS G W, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(1): 35-43.
- [7] LUN R, DHALIWAL S, ZITIKYTE G, et al. Comparison of ticagrelor vs clopidogrel in addition to aspirin in patients with minor ischemic stroke and transient ischemic attack: A network meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(2): 141-148.
- [8] WONG K S, CHEN C, NG P W, et al. Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease: A randomised study[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(5): 407-413.
- [9] DERDEYN C P, CHIMOWITZ M I, LYNN M J, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): The final results of a randomised trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9914): 333-341.
- [10] GAO P, WANG T, WANG D M, et al. Effect of stenting plus medical therapy vs medical therapy alone on risk of stroke and death in patients with symptomatic intracranial stenosis: The CASSISS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 328(6): 534-542.
- [11] SUN X, DENG Y M, ZHANG Y, et al. Balloon angioplasty vs medical management for intracranial artery stenosis: The BASIS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2024, 332(13): 1059-1069.
- [12] GAO Y, CHEN W Q, PAN Y S, et al. Dual antiplatelet treatment up to 72 hours after ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(26): 2413-2424.
- [13] TOYODA K, UCHIYAMA S, YAMAGUCHI T, et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: A multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(6): 539-548.
- [14] MA A, DETARAM H D, STEINFORT B, et al. Antiplatelet therapy in neurointervention[J]. *Semin Neurol*, 2023, 43(3): 466-479.
- [15] LIU C X, LIU M S, YANG X, et al. The efficacy and safety of aspirin-ticagrelor vs. aspirin-clopidogrel in ischemic stroke patients with cerebral artery stenting[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2024, 239: 108229.
- [16] SUN L L, WANG S Z, SONG Y, et al. Ticagrelor versus clopidogrel after intracranial stent angioplasty: A real-world study[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1232958.
- [17] 董漪,董强. 第2次机会,将走向何方?[J].*中国卒中杂志*,2022,17(8):802-806.
- [18] BHATIA K, JAIN V, AGGARWAL D, et al. Dual antiplatelet therapy versus aspirin in patients with stroke or transient ischemic attack: Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Stroke*, 2021, 52(6): e217-e223.
- [19] ZHANG X M, JING J, WANG A X, et al. Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy in the elderly for stroke prevention: A subgroup analysis of the CHANCE-2 trial[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2024, 9(5): 541-550.

收稿日期:2025-02-10
(本文编辑:孙海儿)