

## 阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死并 2 型糖尿病的临床观察

朱葛敏<sup>1</sup>, 闫俊<sup>2</sup>, 燕玉娥<sup>1</sup>

1. 西安市中心医院神经内科, 陕西省西安市 710003

2. 西安市第五医院内科, 陕西省西安市 710086

**摘要:**目的 观察阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死并 2 型糖尿病患者临床治疗效果及并发出血情况。方法 收集我科收治的 107 例急性脑梗死并 2 型糖尿病患者临床资料, 将患者分为实验组 (58 例) 和对照组 (49 例), 实验组给予阿司匹林联合氯吡格雷, 对照组单独给予阿司匹林, 记录入院时及治疗 2 周后 NIHSS 评分、连续服用 3 个月及 6 个月 mRS 评分及脑梗死复发、药物导致出血情况。**结果** 治疗 2 周后, 与对照组比较, 实验组神经功能恢复良好 ( $P < 0.05$ )。治疗 3 个月后, 与对照组比较, 实验组脑梗死复发率和致残率均低 ( $P = 0.046$ ,  $P = 0.037$ ), 且神经功能恢复良好 ( $P = 0.03$ ); 但出血情况差别不大 ( $P = 0.699$ )。治疗 6 个月后, 与对照组比较, 实验组脑梗死复发率及残废率均低 ( $P = 0.037$ ,  $P = 0.039$ )。与对照组比较, 实验组出血明显增加 ( $P = 0.038$ ), 以胃肠道少量出血为主。**结论** 阿司匹林联合氯吡格雷短期应用可有效降低急性脑梗死并 2 型糖尿病患者的脑梗死复发率, 促进神经功能恢复。长期联合应用阿司匹林及氯吡格雷对预防及治疗脑梗死合并 2 型糖尿病患者有临床治疗意义, 但会增加胃肠道出血的风险。

**关键词:** 阿司匹林; 氯吡格雷; 2 型糖尿病; 急性脑梗死

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.05.009

## Clinical efficacy of aspirin combined with clopidogrel in treatment of acute cerebral infarction with type 2 diabetes mellitus

ZHU Ge-Min, YAN Jun, YAN Yu-E. Department of Neurological Disease, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China

Corresponding author: YAN Jun, E-mail: 263329976@qq.com; Department of Internal Medicine, Xi'an Fifth Hospital, Xi'an 710082, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical effect of aspirin combined with clopidogrel in the treatment of acute cerebral infarction with type 2 diabetes mellitus and the complication of bleeding. **Methods** The clinical data of 107 patients with acute cerebral infarction and type 2 diabetes mellitus who were treated in our department were collected. The patients were divided into experimental group with 58 patients and control group with 49 patients. The patients in the experimental group were given aspirin combined with clopidogrel, while those in the control group were given aspirin alone. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score was recorded on admission and after 2 weeks of treatment; the modified Rankin Scale (mRS) score, recurrence of cerebral infarction, and drug-induced bleeding were recorded after 3 and 6 months of continuous administration. **Results** After 2 weeks of treatment, the experimental group had a significantly better recovery of neurological function than the control group ( $P < 0.05$ ). After 3 months of treatment, compared with the control group, the experimental group had significantly lower recurrence rate of cerebral infarction and disability rate ( $P = 0.046$  and  $P = 0.037$ ) and a significantly better recovery of neurological function ( $P = 0.03$ ); there was no significant difference in bleeding between the two groups ( $P = 0.699$ ). After 6 months of treatment, the experimental group had significantly lower recurrence rate of cerebral infarction and disability rate than the control group ( $P = 0.037$  and  $P = 0.039$ ). Compared with the control group, the experimental group had a significant increase in bleeding ( $P = 0.038$ ), mainly a small amount of gastrointestinal bleeding. **Conclusions** The short-term application of aspirin combined with clopidogrel can effectively reduce the recurrence rate of cerebral

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(81501139)

收稿日期: 2018-01-03; 修回日期: 2018-09-11

作者简介: 朱葛敏(1984-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 脑血管病和癫痫。

通信作者: 闫俊(1984-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 脑血管病。E-mail: 263329976@qq.com。

infarction and promote the recovery of neurological function in patients with acute cerebral infarction and type 2 diabetes mellitus. Long-term use of aspirin combined with clopidogrel has a clinical significance in the prevention and treatment of cerebral infarction with type 2 diabetes mellitus, but it can increase the risk of gastrointestinal bleeding.

**Key words:** aspirin; clopidogrel; type 2 diabetes mellitus; acute cerebral infarction

目前脑卒中已经跃居我国城乡居民死亡及致残原因第一位<sup>[1]</sup>,其中缺血性卒中中所占比例高达70%左右,有效的预防及治疗可明显减轻神经功能损害及减少脑梗死复发率。对于缺血性卒中预防及治疗时选用抗血小板药物改善血液高凝状态已达到共识<sup>[2]</sup>。一项前瞻性的双中心研究<sup>[3]</sup>表明阿司匹林联合氯吡格雷对血小板聚集有更大的抑制作用,并可能对早期神经功能进行保护,但因增加出血等原因对联合应用仍有争议。

血糖升高是脑血管病危险因素中可控因素之一,约60%~70%卒中患者存在糖代谢异常或糖尿病<sup>[4]</sup>。急性缺血性脑卒中合并高血糖时临床症状更严重、病死率和致残率均明显增高,长期血糖升高不但损伤血管,并导致血液长期处于高凝状态<sup>[5]</sup>。为探讨阿司匹林联合氯吡格雷双抗治疗对急性脑梗死并2型糖尿病患者的应用价值及出血风险,收集我科相关患者并随机分为两组,实验组给予阿司匹林联合氯吡格雷双抗治疗,对照组给予阿司匹林单药治疗,探讨其治疗后2周、3个月和6个月的神经功能改变及并发出血情况,以期对临床诊疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取我院神经内科2014年7月至2016年7月收治的113例急性脑梗死并2型糖尿病患者临床资料,分实验组(62例)与对照组(51例),实验组失访4例;对照组失访2例。最终入组实验组58例、对照组49例,失访率均不足10%。

纳入标准:①缺血性卒中符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》诊断标准<sup>[6]</sup>;②2型糖尿病符合《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》诊断标准<sup>[7]</sup>;③发病时间 $\leq 7$  d;④入组患者均经头颅CT或MRI检查明确存在梗死病灶。排除标准:①经溶栓治疗或支架置入术者;②脑部非缺血性疾病;③心源性栓塞;④严重的全身多脏器衰竭、感染和外伤等。

两组患者的年龄、性别、体重指数、吸烟、饮酒、基础疾病、糖尿病病程及其并发症、梗死灶最大面

积长轴等基本资料均无统计学差异。上述入组患者均签署知情同意书。

### 1.2 实验方法

1.2.1 药物治疗分组 ①对照组:治疗首日服用阿司匹林(江苏平光制药有限责任公司, H32025901, 50 mg/片)300 mg,之后6个月口服阿司匹林100 mg/d。②实验组:在对照组基础上,治疗首日服用氯吡格雷(深圳信立泰药业股份有限公司, H20120035, 75 mg/片)300 mg,之后6个月口服氯吡格雷75 mg/d。

1.2.2 神经功能评估 ①入院当日及治疗2周后采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对临床神经功能损害程度进行评分;对病情严重程度进行分组:轻度卒中组(NIHSS评分 $\leq 8$ 分)、中、重度卒中组(NIHSS评分 $> 8$ 分)<sup>[8]</sup>。②治疗3个月和6个月时对实验组和对照组改良Rankin评分(mRS)进行评估;对卒中预后进行评估:非残疾(mRS $\leq 2$ )、残疾(mRS $> 2$ 分)<sup>[9]</sup>。

1.2.3 出血并发症 ①颅内出血:经头颅CT或MRI证实颅内出血;②胃肠道出血:相关消化道出血症状或粪常规+潜血检验结果证实;③其他出血:包括皮肤和眼底等。

### 1.3 统计学方法

数据均采用SPSS 19.0软件进行分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,进行独立样本 $t$ 检验;计数资料以率表示,进行 $\chi^2$ 检验。检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

两组患者入院后分别记录人口学特征、体重指数、2型糖尿病病程长短、相关危险因素,同时根据影像学测量责任梗死灶最大面积长轴。两组差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

### 2.2 入院时及入院2周两组患者神经功能损害情况

两组患者入院基线NIHSS评分无统计学差异。根据随机原则分为两组,治疗上均给予常规处理,包括降脂稳斑、对症支持、改善循环等处理。实验组给予口服阿司匹林与氯吡格雷联合抗血小板治

疗,对照组给予阿司匹林单抗治疗。2 周后再次评估 NIHSS 评分变化,实验组评分明显低于对照组,神经功能损害程度轻,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 实验组和对照组基线资料比较 [n( % ); $\bar{x} \pm s$ ]

变量	实验组 (n=58)	对照组 (n=49)	t 或 $\chi^2$	P
年龄(岁)	62.34±6.43	61.57±8.53	0.534	0.594
性别				
男性	35(60.3)	30(61.2)	0.009	0.926
女性	23(39.7)	19(38.9)		
体重指数	21.32±2.31	21.30±2.20	0.043	0.966
糖尿病病程	7.14±4.46	6.84±4.13	0.360	0.720
吸烟	19(32.8)	14(28.6)	0.218	0.640
饮酒	6(10.3)	6(12.2)	0.096	0.756
高血压病	35(60.3)	28(57.1)	0.112	0.737
高脂血症	17(29.3)	12(24.5)	0.312	0.576
高同型半胱氨酸血症	34(58.6)	23(46.9)	1.465	0.228
梗死灶最大面积长轴	7.14±4.46	6.84±4.13	0.360	0.720

表 2 两组患者入院 2 周内 NIHSS 评分 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	例数(n)	入院 NIHSS 评分	2 周 NIHSS 评分
实验组	58	11.16±5.74	4.19±4.99
对照组	49	11.06±4.99	5.96±3.61
t		0.90	2.07
P		0.93	0.04

根据 NIHSS 评分评估病情严重程度,分为轻度卒中组(NIHSS 评分≤8 分)与中、重度卒中组(NIHSS 评分>8 分)。入院时两组病情轻重差异不大( $P > 0.05$ );2 周后再次评估两组病情轻重,差异仍无统计学意义( $P > 0.05$ )。从结果来看双抗治疗与单抗治疗对病情轻重变化无影响。见表 3。

表 3 两组患者入院 2 周内神经功能缺损 [n( % )]

分组	例数(n)	入院功能缺损		2 周功能缺损	
		轻度	中、重度	轻度	中、重度
实验组	58	20(34.5)	38(65.5)	50(86.2)	8(13.8)
对照组	49	19(38.8)	30(61.2)	36(73.5)	13(26.5)
$\chi^2$		0.21		2.73	
P		0.65		0.10	

2.3 两组患者 3 个月及 6 个月缺血性卒中复发及神经功能变化情况

结果提示连续服用 3 个月及服用 6 个月时,实验组脑梗死复发率明显低于对照组,且 mRS 评分及出现残疾情况的比例明显偏低,两组的复发率及远期疗效比较,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4、表 5。

表 4 两组患者 3 个月时脑梗死复发及残疾情况 [n( % ); $\bar{x} \pm s$ ]

指标	实验组 (n=58)	对照组 (n=49)	t 或 $\chi^2$	P
mRS 评分	1.34±1.31	1.90±1.34	2.156	0.033
复发情况				
复发	5(8.6)	11(22.4)	3.994	0.046
未复发	53(91.4)	38(77.6)		
残疾情况				
无残疾	49(84.5)	33(67.3)	4.356	0.037
残疾	9(15.5)	16(32.7)		

表 5 两组患者 6 个月时脑梗死复发及残疾情况 [n( % ); $\bar{x} \pm s$ ]

指标	实验组 (n=58)	对照组 (n=49)	t 或 $\chi^2$	P
mRS 评分	1.34±1.31	1.90±1.34	2.142	0.035
复发情况				
复发	9(15.5)	16(32.7)	4.356	0.037
未复发	49(84.5)	33(67.3)		
残疾情况				
残疾	4(6.9)	10(20.4)	4.264	0.039
无残疾	54(93.1)	39(79.6)		

2.4 两组患者 3 个月及 6 个月并发出血情况

研究结果显示,阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗出血的情况在 3 个月时与单用阿司匹林相比差异不大,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。当继续服用至 6 个月时,实验组出现出血比例明显升高,两组比较,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 6 两组患者 3 个月及 6 个月时并发出血 [n( % )]

组别	例数 (n)	3 个月		6 个月	
		无出血	出血	无出血	出血
实验组	58	52(89.7)	6(10.3)	43(74.1)	15(25.9)
对照组	49	45(91.8)	4(8.2)	44(89.8)	5(10.2)
$\chi^2$		0.149		4.285	
P		0.699		0.038	

进一步分析出血具体部位,两组患者不同时间段出血均以胃肠道出血为主,颅内出血及其他部位出血几率均明显偏低。见表 7。

表 7 两组患者 3 个月及 6 个月时具体出血部位 [n( % )]

组别	例数(n)	时间	颅内	胃肠道	其他部位
实验组	58	3 个月	1(1.7)	5(8.6)	0
		6 个月	2(3.4)	12(20.7)	1(1.7)
对照组	49	3 个月	0	4(8.2)	0
		6 个月	1(2.0)	4(8.2)	0

### 3 讨论

缺血性卒中因其高发病、高复发、高致死和高致残的特点一直是神经科研究的重点。糖尿病不但增加缺血性卒中神经功能损害的严重程度还增加其致死率及复发率<sup>[10,11]</sup>。目前应用抗血小板治疗是心脑血管病防治的基石已达到专家共识,多项大型临床研究<sup>[7,12]</sup>均证实,阿司匹林在治疗及预防糖尿病患者卒中事件发生中的积极作用。我国常用的抗血小板药物为阿司匹林及氯吡格雷,阿司匹林主要作用机制是抑制血小板环氧化酶,减少血栓素 A2 的生成,而氯吡格雷是通过阻断 ADP 与其受体结合从而抑制血小板聚集,两种药物在抑制血小板聚集方面存在正协同作用<sup>[13]</sup>。目前对于非心源性栓塞的抗血小板治疗是否应用双抗治疗仍存在较大争议。国内外指南均提出长期应用双抗可能会增加出血风险<sup>[14,15]</sup>。但有研究<sup>[16]</sup>证实应用阿司匹林联合氯吡格雷的双抗治疗对预防及治疗缺血性卒中方面有效性优于单抗,且 2 组安全性差别不大。也有研究<sup>[17]</sup>提出,双抗治疗可降低 1 年内再卒中风险。

本研究发现治疗 2 周后实验组平均 NIHSS 评分低于对照组,提示实验组病情较对照组明显减轻,短期神经功能恢复良好,与以前报道结果一致<sup>[16]</sup>。2 周后实验组的中、重度卒中比例为 13.2%,而对照组比例高达 26.5%,两组间并无统计学差异,考虑与样本量较少有关,需进一步临床观察来证实。2 型糖尿病患者急性脑梗死早期联合使用阿司匹林及氯吡格雷可明显减轻急性期神经功能损害,可能机制为脑梗死急性期机体处于应激状态,出现应激性血糖升高,葡萄糖/血红蛋白比值升高,高血糖状态使血流自动调节功能受损,血小板黏附能力提高,从而导致机体对肾上腺素、花生四烯酸、二磷酸腺苷(ADP)及胶原纤维的敏感度增加,并使缩血管功能增强,促进 TXA2 的形成及纤维蛋白原的增加,同时红细胞聚集性增强,使机体血液呈高凝水平,而阿司匹林与氯吡格雷的联合应用比单用阿司匹林更能抑制血小板的聚集<sup>[18]</sup>。

我们比较两组 3 个月及 6 个月的神经营养变化,证实了双抗治疗可提高康复期疗效,减少残疾率,以及减低缺血性卒中的复发,这些与以往研究结果相吻合<sup>[16,17]</sup>,可能原因为降低血液高凝状态的同时预防动脉粥样硬化斑块的形成,从而减少了血

管本身损害及栓子形成导致的脑梗死出现<sup>[19]</sup>。与此同时,通过比较两组 3 个月及 6 个月并发出血的情况,我们发现 3 个月内两组出血发生率无统计学意义,而 6 个月时实验组出血率明显增加,提示随着治疗时间的延长,阿司匹林与氯吡格雷联合治疗使出血的风险增加,且出血部位以胃肠道为主,与之前的研究结果一致<sup>[14,15]</sup>。近期有研究<sup>[20]</sup>指出,对于脑梗死合并 2 型糖尿病患者而言双抗治疗出血的风险与单抗治疗无显著性差异。本研究虽然证实双抗治疗可增加胃肠道出血的风险,但同时观察到在治疗的 6 个月内并未出现致死性出血。

在研究中我们也发现了不足,如收集病例过少、观察时间仍较短,并且不同卒中可能有不同的病理生理基础<sup>[21]</sup>,而本研究仅排除了心源性卒中。在后续的研究中将继续扩大样本量并延长观察时间,对急性缺血性卒中进一步进行病因及病理机制分型。

### 4 结论

对于急性缺血性卒中合并 2 型糖尿病患者而言,阿司匹林联合氯吡格雷治疗可明显减轻神经功能损害,减轻卒中复发率及康复期残疾率,出现致死性出血几率极低。在临床工作中对于缺血性卒中合并 2 型糖尿病患者,可考虑广泛应用阿司匹林联合氯吡格雷双抗治疗。

### 参 考 文 献

- [1] 国家卫生和计划生育委员会编. 中国卫生和计划生育统计年鉴[M]. 中国协和医科大学出版社, 2014.
- [2] Shulga O, Bornstein N. Antiplatelets in secondary stroke prevention[J]. Front Neurol, 2011, 2: 36.
- [3] Yi X, Lin J, Wang Y, et al. Response to clopidogrel is associated with early neurological deterioration after acute ischemic stroke[J]. Oncotarget, 2018, 9(28): 19900-19910.
- [4] Jia Q, Zhao X, Wang C, et al. Diabetes and poor outcomes within 6 months after acute ischemic stroke: the China National Stroke Registry[J]. Stroke, 2011, 42(10): 2758-2762.
- [5] Tennant KA, Brown CE. Diabetes augments in vivo microvascular blood flow dynamics after stroke[J]. J Neurosci, 2013, 33(49): 19194-19204.
- [6] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中国全科医学, 2011, 14(12B): 4013-4017.

- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.
- [8] Muchada M, Rubiera M, Rodriguez-Luna D, et al. Baseline National Institutes of Health stroke scale-adjusted time window for intravenous tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2014, 45(4): 1059-1063.
- [9] Harrison JK, Mearthur KS, Quinn TJ. Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations [J]. Clin Interv Aging, 2013, 8: 201-211.
- [10] Wetmore JB, Ellerbeck EF, Mahnken JD, et al. Stroke and the "stroke belt" in dialysis: contribution of patient characteristics to ischemic stroke rate and its geographic variation [J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(12): 2053-2061.
- [11] Clark ME, Payton JE, Pittiglio LI. Acute ischemic stroke and hyperglycemia [J]. Crit Care Nurs Q, 2014, 37(2): 182-187.
- [12] American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes - 2014 [J]. Diabetes Care, 2014, 37(Suppl 1): S5-S13.
- [13] Makkar RR, Eigler NL, Kaul S, et al. Effects of clopidogrel, aspirin and combined therapy in a porcine ex vivo model of high-shear induced stent thrombosis [J]. Eur Heart J, 1998, 19(10): 1538-1546.
- [14] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, 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.
- [15] 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. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 258-273.
- [16] Gouya G, Arrich J, Wolzt M, et al. Antiplatelet treatment for prevention of cerebrovascular events in patients with vascular diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. Stroke, 2014, 45(2): 492-503.
- [17] Wang Y, Pan Y, Zhao X, et al. Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial: One-Year Outcomes [J]. Circulation, 2015, 132(1): 40-46.
- [18] Pan Y, Cai X, Jing J, et al. Stress Hyperglycemia and Prognosis of Minor Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack: The CHANCE Study (Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Nondisabling Cerebrovascular Events) [J]. Stroke, 2017, 48(11): 3006-3011.
- [19] Huang J, Zhang X, Li J, et al. Impact of glucose fluctuation on acute cerebral infarction in type 2 diabetes [J]. Can J Neurol Sci, 2014, 41(4): 486-492.
- [20] van Diepen S, Fuster V, Verma S, et al. Dual Antiplatelet Therapy Versus Aspirin Monotherapy in Diabetics With Multivessel Disease Undergoing CABG: FREEDOM Insights [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(2): 119-127.
- [21] Tuttolomondo A, Pecoraro R, Di Raimondo D, et al. Stroke subtypes and their possible implication in stroke prevention drug strategies [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2013, 11(6): 824-837.