

文章编号:1672-3384(2005)-06-0021-04

抗血小板药在缺血性脑血管病中的应用

【作者】 王晓娟 余华峰

首都医科大学附属北京同仁医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

血小板在缺血性脑卒中的自然病程中起重要作用,大样本的临床研究表明,以阿司匹林为代表的抗血小板药物能明显减少短暂性脑缺血发作或缺血性卒中后的神经功能改变^[1]。抗血小板药物并不是指一类药物,而是一组通过各种不同机制降低血小板活性的药物,不仅对血小板有直接的影响,还包括对其他血液成分和血管壁的局部影响^[2]。下面对这些药物在缺血性脑卒中临床应用中的进展做一综述。

1 阿司匹林

阿司匹林是目前临床上最常用的抗血小板药物。阿司匹林通过作用于花生四烯酸代谢途径,使环氧合酶活性中心的丝氨酸发生不可逆乙酰化,阻止血栓素 A_2 (TXA₂)的合成,抑制血小板的聚集和释放血管活性物质,阻止血栓形成。

1995年的多中心急性卒中试验(MAST-1)结果显示,在缺血性卒中发病6h内给予阿司匹林,可使第10d和6个月的死亡率下降^[3]。两项大规模随机、前瞻性临床试验——国际卒中试验(IST)、中国急性卒中试验(CAST)的结果均显示,在缺血发生48h内分别给予阿司匹林300mg/d(19 435例)和160mg/d(20 000例),可使缺血事件的复发率和死亡率有所下降^[4,5]。

在缺血性卒中的临床预防中,阿司匹林常被作为一线用药,但对该药应用的最佳剂量尚存在争论。抗血小板药物试验协作组对比了3个使用小剂量阿司匹林(<300mg/d)与15个使用大剂量阿司匹林(900~1 500mg/d)的临床试验,结果提示,小剂量阿司匹林可能与大剂量有等同疗效,但更易发生耐

受。实验室研究结果发现,小剂量阿司匹林(1mg/kg)在允许前列环素(PGI₂)合成的同时,仍能有效抑制血小板中TXA₂的生成,支持使用小剂量阿司匹林治疗缺血性中风。亚洲地区使用阿司匹林的剂量普遍偏小(75~150mg/d),其疗效和安全性尚待进一步评价。另有一项回顾性分析表明,出血性中风的危险性与阿司匹林的剂量存在相关性,>325mg/d主要增加了颅外出血的危险性。

阿司匹林除可应用于多数发病24~48h的缺血性卒中患者外,并可用于一级预防。但是有些患者的血小板激活通路不能被阿司匹林阻断,充分抑制血小板聚集可能需要较大剂量(超过目前提倡的75~325mg/d),这些对阿司匹林“无应答”的人群即为阿司匹林抵抗人群。有学者认为阿司匹林抵抗是由于环氧合酶-1基因突变所致,也有学者认为二者之间并无关联^[6]。显然,阿司匹林抵抗人群除加大阿司匹林用量外,改用其他抗血小板药可能更为合适^[7]。阿司匹林的推荐剂量为75~150mg/d,最大不超过325mg/d。

2 选择性血栓素合成酶抑制剂

奥扎格雷(ozagrel)是一种高选择性TXA₂特异性抑制剂,可选择性阻断TXA₂的活性,抑制TXA₂生成,降低体内TXA₂的浓度,拮抗TXA₂的受体,同时促进PGI₂生成,改善脑血管痉挛。日本学者的工作表明,在脑血栓急性期使用奥扎格雷可以改善患者的预后。他们以发病5d以内的脑血栓急性期患者为研究对象,160例给予奥扎格雷160mg,140例给予安慰剂,静脉点滴14d后显示,奥扎格雷组患者比安慰剂组显著改善14d后及28d后的运动障碍。

奥扎格雷的不良反应较少,主要为胃肠道和过敏反应,少数可出现GPT、BUN升高,颅内、消化道、皮下出血及血小板减少等。奥扎格雷目前在国内外脑血管病中的应用十分广泛,已达到抗血小板用药的第4位,常用剂量为40~80mg,1~2次/d。

3 腺苷受体拮抗剂

噻氯匹定(ticlopidine,抵克力得)和氯吡格雷(clopidogrel,波力维)对二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集有较强的抑制作用,对花生四烯酸、胶原、凝血酶、肾上腺素和血小板活化因子诱导的血小板聚集也有一定的抑制作用。与阿司匹林不同,它们对ADP诱导的血小板第I相和第II相的聚集均有抑制作用,且有一定的解聚作用。它们还可与红细胞膜结合,降低红细胞在低渗溶液中的溶解倾向,改变红细胞的变形能力,降低全血黏度。但它们对血小板聚集的抑制机制尚不明确。

噻氯匹定在增高 PGI_2 水平的同时,也可降低 TXA_2 的水平,所以,它比阿司匹林的抗血小板作用更强,因此,这类药物在缺血性卒中预防中的应用已受到广泛重视。噻氯匹定/阿司匹林卒中试验(TASS)^[8]研究结果显示,在治疗TIA或轻度缺血性卒中患者的临床应用中,噻氯匹定略优于阿司匹林,可使3年死亡和卒中发生相对危险度降低12%。但噻氯匹定组由于皮疹、腹泻、严重中性粒细胞减少等不良反应而永久性停药的发生率比阿司匹林组高。噻氯匹定的常用剂量为125~250mg,1~2次/d。

氯吡格雷与噻氯匹定化学结构类似,能抑制ADP诱导的血小板聚集。研究结果显示,氯吡格雷在降低缺血性卒中、心肌梗死等缺血性血管病变方面,略优于阿司匹林,使发生缺血性血管病变的相对危险度降低8.7%^[9]。氯吡格雷的不良反应少见,甚至比阿司匹林更少,但因为价格昂贵,主要用于二级预防及TIA的治疗中。常用剂量为氯吡格雷75mg,1次/d。

4 磷酸二酯酶抑制剂

以双嘧达莫(dipyridamole,潘生丁)为代表的磷酸二酯酶(PDE)抑制剂,通过抑制PDE的活性,

使环一磷酸腺苷(cAMP)降解受到抑制,同时增强内源性腺苷环化酶活性,抑制腺苷再摄取,增加血小板内cAMP而抑制血小板聚集。欧洲卒中预防研究2(ESPS-2)^[8]研究结果显示,单独应用双嘧达莫(400mg/d)或阿司匹林(50mg/d)可以明显改善预后或减少再次卒中的发生,而双嘧达莫与阿司匹林联合应用降低卒中发生的相对危险度为37%,优于单用阿司匹林(阿司匹林降低卒中相对危险度18%)。因此,对于那些口服阿司匹林后仍有缺血事件发生的患者值得考虑联合用药。常用剂量潘生丁25~50mg,3次/d;缓释潘生丁200mg,2次/d。

西洛他唑(cilostazol)是另一种新近开发的PDE抑制剂,体内、外研究显示其对血小板聚集的抑制作用较阿司匹林、噻氯匹定更强。西洛他唑可抑制PDE,特别是PDEⅢ,提高cAMP水平,从而起到扩血管和抗血小板聚集作用。常用剂量为100mg,2次/d。

5 膜蛋白Ⅱb/Ⅲa受体(GPⅡb/Ⅲa)拮抗剂

在抗血小板药中,只有GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂作用于血小板聚集的最终共同通路。阿司匹林、氯吡格雷只抑制由 TXA_2 和ADP介导的血小板激活,不能阻断由凝血酶直接诱导的血小板聚集。临床研究提示,GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂能有效提高治疗缺血性卒中的疗效,但也增加出血风险^[10]。由于GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂作用于血小板聚集的最终共同途径,对血小板聚集具有高效、特异的抑制作用,显示出良好的临床应用前景。

目前,临床应用的GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂有3类:单克隆抗体、肽类和小分子物质,后者除了静脉制剂还有口服剂型。目前,美国FDA已批准的GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂有阿昔单抗(abciximab, reopro)、埃替巴肽(eptifibatide)和替罗非班(tirofiban)3种,其中,以阿昔单抗的临床效果最好。Harten等^[11]将GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂用于缺血性卒中的治疗,21例患者中18例用替罗非班,3例用埃替巴肽。在起病平均3h内使用心脏病治疗剂量,除1例外,所有患者的临床和MRI表现都有明显好转,

特别是用替罗非班治疗组。研究者认为, GP II b/III a 受体拮抗剂治疗缺血性卒中是有前途的。美国卒中学会也指出, 阿昔单抗用于缺血性卒中的治疗和二级预防相对比较安全^[12]。

6 结语

抗血小板药在防治缺血性脑卒中的作用是肯定的, 因此除非有禁忌证, 发生缺血性卒中后都应接受抗血栓治疗, 包括抗血小板聚集药, 如阿司匹林、氯吡格雷和双嘧达莫等。由于阿司匹林的作用途径单一, 只能提供不完全的保护, 因此联合用药可能有助于提高抗血小板药的作用, 但目前对联合用药的有效性和安全性仍在评价中。少数阿司匹林抵抗人群则需用更大的剂量。阿司匹林抵抗人群或对阿司匹林不能耐受者, 可改用其他抗血小板药如噻氯匹定、氯吡格雷, 但其他抗血小板药主要用于缺血性卒中的二级预防, 一般不主张用于急性期。TXA₂ 合成酶抑制剂奥扎格雷可用于脑血栓的急性期。GP

II b/III a 受体拮抗剂用于缺血性卒中急性期的疗效较好。

【参考文献】

- [1] Matchar DB, Samsa GP, Liu S. Cost-effectiveness of antiplatelet agents in secondary stroke prevention: the limits of certainty. *Value Health*, 2005, 8(5): 572-580
- [2] Easton JD. Future perspectives for optimizing oral antiplatelet therapy. *Cerebrovasc Dis*, 2001, 11(Suppl.): S23-S28
- [3] Multicentre Acute Stroke Trial Italy Group (MAST-I). Randomized controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet*, 1995, 346: 1509-1514
- [4] International Stroke Trial Collaborative Group (IST). A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin both, or neither among 19 435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet*, 1997, 349: 1569-1581

(下转第36页)

文章编号: 1672-3384(2005)-06-0023-05

二重感染及其病原菌检测

【作者】 邵文琦 蒋燕群

上海交通大学附属第六人民医院 (上海 200233)

【中图分类号】 R446.5; R969.3

【文献标识码】 B

1 关于二重感染

人体内存在正常菌群, 通常情况下对人体无害, 但由于宿主、外环境的影响, 特别是抗生素, 激素等药物的应用, 使许多原来定植在黏膜深层的正常菌群纷纷死亡脱落, 而潜在的致病菌立刻黏附到黏膜细胞上而致病^[1], 常可导致平衡失调, 以至机体某一部位的正常菌群中的各种细菌比例关系出现数量和质的变化, 原本在数量上处于劣势的细菌或耐药菌株转而居于优势地位, 发生菌群失调症, 或称菌群交替症^[2]。

广谱抗生素破坏正常菌群后, 其他对其不敏感

的微生物也可侵入该部位并很快繁殖引起重叠感染或称二重感染。比如金黄色葡萄球菌可导致急性腹泻引起致死性葡萄球菌脓毒败血症; 变形杆菌, 假单胞菌可引起肾炎, 膀胱炎; 白色念珠菌常常引起肠道或阴道的感染。近期, 在医院内革兰阳性菌的数量减少, 原本处于劣势的革兰阴性菌数量增多, 而且厌氧菌致肠道感染的病例正逐年上升。国内文献指出, 在人体的各个部位、各种器官和组织都可发生厌氧菌感染, 而且感染率相当高, 有些甚至可达 100%^[3]。

二重感染的好发部位主要集中在肺部, 其次是

的认识和教育具有重要的现实意义, 因为其对患者依从性的认识和态度, 可以直接影响患者的遵医嘱行为。开展有关患者依从性的健康教育, 患者必须不断提高自我保健意识, 使患者充分认识到治疗的意义和目的, 以及遵守医嘱用药的重要性, 从而调动起患者按时用药、坚持用药及定期复查疾病的主动性、积极性。

【参考文献】

- [1] 张玉,王凯平. 患者的依从性与药物利用. 药物流行病学杂志,2001,10(4):206~208
- [2] Sullivan SD, Kreling DH, Hazlet TK. Noncompliance with medication regimens and subsequent hospitalizations a literature analysis and of hospitalization estimate. J Res Pharm Econ,1990, 2:19
- [3] 钟婉华. 依从性与结核病用药关系. 广东医药,1996,(2):32
- [4] 陈永乐. 药物治疗的依从性. 国外医药抗生素分册,1997,18(2):159~161
- [5] 林庆. 关于小儿癫痫及癫痫综合征分类的建议. 中华儿科杂志,1996,34(2):130
- [6] 张仲. 药物降压治疗的依从性与脑卒中关系的探讨. 成都医药,1994,20(2):75~76
- [7] 戴俊明,卫志华,张培燕,等. 社区高血压患者药物治疗依从性与影响因素分析. 中国慢性病预防与控制,2000,8(6):253~255
- [8] 陈正利,陆宗明. 糖尿病社区防治进展. 疾病控制杂志,2003,6(1):47~48
- [9] 梁沫. 规范化治疗儿童哮喘的临床观察. 医学临床研究,2004,21(3):314~315
- [10] 赵惠莉,曾兆安. 64例哮喘患者糖皮质激素吸入用药的依从性调查与分析. 广东医学院学报,2001,19(3):207
- [11] 高静芳,陶明,张萍,等. 抗抑郁药物治疗的依从性观察. 上海精神医学,2003,15(3):143~145
- [12] Robert Berkow. 默克家庭诊疗手册. 北京:人民卫生出版社,1999:35
- [13] 詹来英. 精神分裂症患者服药依从性和药物满意度的效果观察. 黑龙江护理杂志,2000,6(12):7
- [14] 卢强华,翁辉廉. 100例精神分裂症药物依从性分析. 广州医药,1998,29(2):22~23
- [15] 陈玉霞,李广兰,卢强华. 精神分裂症愈后首次复发与药物依从性. 广东药学,2001,11(5):41~42
- [16] 程艳秋,吴心琦,宋艳燕. 医嘱依从性行为干预对十二指肠溃疡患者药物疗效的影响. 齐齐哈尔医学院学报,2000,21(5):569
- [17] 罗勇,林建海,王树云,等. 门诊支气管哮喘患者医嘱依从性调查. 药物流行病学杂志,1997,6(1):36~38
- [18] 戴俊明. 原发性高血压药物治疗依从性研究. 中国慢性病预防与控制,2000,8(3):143~145
- [19] 周莲,蔡晓莲. 高血压患者药物治疗依从性与健康教育. Chinese Journal of Health Education,2003,19(6):438
- [20] 郭航远,蒋峻. 门诊和住院患者抗高血压药物用药情况及依从性调查. 科技通报,2002,18(3):247~250
- [21] 戴俊明,张培燕. 新华街道部分高血压患者药物治疗依从性及其影响因素初探. 中国全科医学杂志,2000,3(5):378~381
- [22] 周泽华,况小璐,肖蓉,等. 三步曲式教育对患者依从性的影响. 辽宁实用糖尿病杂志,2004,12(2):41~42
- [23] 谢伟林. 影响高血压老年患者治疗依从性的相关因素分析及对策. 河北医学,2004,10(4):353~355
- [24] 徐淑华. 影响老年糖尿病患者用药依从性原因及护理. Journal of Medical Forum,2004,25(1):71

(上接第23页)

- [5] Chinese Acute Stroke Trial Collaborative Group (CAST). Randomized placebo controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischemic stroke. Lancet,1997,349:1641~1649
- [6] Hillarp A, Palmqvist B, Lethagen S, et al. Mutation within the cyclooxygenase-1 gene in aspirin non-responders with recurrence of stroke. Thromb Res,2003,112:275~283
- [7] Kong DF. Aspirin in cardiovascular disorders: what is the optimum dose? Am Cardiovasc Drug,2004,4:151~158
- [8] Jamieson DG, Parekh A, Ezekowitz MD. Review of antiplatelet therapy in secondary prevention of cerebrovascular events: a need for direct comparisons between antiplatelet agents. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2005,10(3):153~161
- [9] Urbano LA, Bogousslavsky J. Antiplatelet drugs in ischemic stroke prevention: from monotherapy to combined treatment. Cerebrovasc Dis,2004,17(Suppl.):S74~S80
- [10] Patscheke H. Platelet aggregation disorders. Hamostaseologie, 2003,23:181~185
- [11] Haerten K, Krabbe C, Raiber M. Efficacy and safety of treatment of acute ischemic stroke with glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker in routine clinical practice. Dtsch Med Wochen Schr,2004, 129:607~610
- [12] Harolet PA, Robert JA, Thomas B, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke (ASA scientific statement). Stroke,2003,34:1056~1083