新进展综述

阿司匹林治疗脑出血后急性脑梗死的利弊与展望

朱新华(综述), 王恰如(审校)

作者单位: 530001 南宁,广西中医药大学

作者简介: 朱新华(1988 -),男,在读研究生,研究方向:脑血管疾病的诊治。E-mail:381199814@qq.com

[摘要] 阿司匹林治疗急性脑梗死疗效现已明确,但可引起脑出血的可能,尤其是既往有过脑出血病史的急性脑梗死患者,阿司匹林带来的益处可能被其所致脑出血风险抵消,在进行临床治疗时,应谨慎考虑潜在继发脑出血的风险,须进一步对阿司匹林导致脑出血及其绝对临床益处进行重点探讨。

[关键词] 阿司匹林; 急性脑梗死; 脑出血

[中图分类号] R 743 [文献标识码] A [文章编号] 1674 - 3806(2015)12 - 1213 - 04

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2015.12.33

The pros and cons of aspirin to treat acute cerebral infarction after cerebral hemorrhage *ZHU Xin-hua, WANG Qia-ru. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning* 530001, *China*

[**Abstract**] The effect of aspirin on the treatment of acute cerebral infarction has been clear. However, it can cause bleeding in the brain, especially in the patients with a history of cerebral hemorrhage and acute cerebral infarction, as a result, the benefits of aspirin may be offset by the risks caused by cerebral hemorrhage. In the clinical treatment of aspirin, it should be careful to consider the risks of its potential secondary cerebral hemorrhage. We review the progress of aspirin on cerebral hemorrhage and its clinical benefits in this paper.

[**Key words**] Aspirin; Acute cerebral infarction; Cerebral hemorrhage

卒中是世界范围内致死和致残的主要疾病之一,其中缺血性卒中占70% ~85%,缺血性卒中是由各种原因引起的脑部血液供应障碍、局部脑组织缺血、缺氧性坏死,出现相应神经功能缺损,导致脑组织发生的不可逆损害。急性脑梗死的主要治疗原则是尽快恢复缺血区血液灌注,减少神经细胞死亡,挽救缺血半暗带,恢复神经功能,目前已证实抗血小板聚集治疗是治疗缺血性脑血管病的有效治疗方法之一[1]。血小板在血液凝固的过程中起着关键作用,抗血小板聚集药通过阻滞血小板聚集而起到预防血栓形成,减少急性缺血性卒中发生的作用[2]。尤其是既往有过脑出血病史的急性脑梗死患者,溶栓属于其禁忌证,阿司匹林的治疗显得尤为重要。但阿司匹林带来的益处可能被其所致脑出血风险抵消,在进行临床治疗时,应谨慎考虑潜在继发脑出血的风险。将来须进一步对阿司匹林导致脑出血及其绝对临床益处进行重点探讨。

1 阿司匹林在临床上的评价及应用

阿司匹林用于防治心脑血管不良事件的作用已广为人知,已被多项临床医学研究结论所确定,其可使心绞痛发作率降低1/20,致死性的心肌梗死发生率降低1/3,心脑血管事件发生率降低1/4,心脑血管病病死率降低1/6,通过98 000例心脑血管高危因素患者在无心脑血管疾病史患者中的作用进行评价,将其分为6个随机的对照试验(RCT),结果显示,阿司匹林能使心脑血管事件的总发生率降低15%[3]。中国脑血管病防治指南建议[4],对于无禁忌证、未溶栓的缺血性卒中患者,应在发病后尽早(最好48 h内)开始使用阿司匹林,阿司匹林推荐剂量为150 ~300 mg · d^{-1},4 ~12周后改为预防剂量,阿司匹林在缺血性脑血管病二级预防中的剂量为50 ~150 mg · d^{-1}。

2 阿司匹林治疗脑梗死的疗效

关于阿司匹林改善脑梗死患者的认知神经功能,国内已进行了大量临床研究。吴魏霞等[5]将138例急性脑梗死的老年患者随机分为三组,每组46例,对每组患者予不同剂量的阿司匹林治疗,密切观察其临床疗效,结果经过一段时间的治疗,各组患者都有了比较明显的治疗效果。其中,1组患者总有效率为69.6%,2组患者的总有效率为89.1%,3组

患者总有效率为 87.0%，其结果表明 200 mg · d^{-1} 的阿司匹林在临床治疗效果和安全性上有很好的表现。卫保林等[6]将 60 例脑梗死患者随机分为两组，每组各 30 例，两组患者予个体化常规治疗，治疗组在发病 24 h 内口服阿司匹林，连续服用 14 d，并对神经功能缺损进行评分及对临床疗效予以评价，结果显示治疗组在治疗后第 3 天、第 14 天积分均降低，治疗组优于对照组（$P<0.01$），治疗组临床疗效总有效率为 93.3%，优于对照组的 60.0%（$P<0.01$）。徐方芳等[7]对 78 例脑梗死患者的治疗进行临床观察，将其分为治疗组和对照组，并予以相应治疗措施并进行观察与数据统计来分析其治疗效果，结果表明治疗组的总有效率为 89.74%，治疗后患者的神经功能评分、日常生活自理能力的判定和定期随访 1 年脑卒中的发生率均明显优于对照组（$P<0.05$）。以上临床研究结论表明在提高脑梗死患者的临床疗效，改善其认知神经功能，大大降低缺血性脑卒中复发率方面，阿司匹林都起到了很大的作用。

3 阿司匹林导致脑出血的风险

服用阿司匹林能抑制肝脏制造凝血酶原，从而导致脑出血的发生，尤其是合并一些脑出血高危因素的患者。2010 年美国自发性脑出血治疗指南指出[8]，脑出血的高危因素包括血管性危险因素（高血压、糖尿病、高脂血症和吸烟）、药物史（抗凝药、抗血小板药、抗高血压药、兴奋剂、拟交感神经药）、近期外伤史或手术史（特别是颈动脉内膜切除术或支架植入术，因为脑出血可能与这类手术后的过度灌注有关）、痴呆（与淀粉样血管病变有关）、饮酒或吸毒（可卡因、其他拟交感神经剂和兴奋剂与脑出血有关）、肝脏疾病、癌症和血液系统疾病（可能与凝血障碍有关）。也有一项研究表明高龄是危险因素之一[9]。因此，有上述高危因素的患者阿司匹林应谨慎使用。鉴于这些脑出血危险因素，2014 版卒中和短暂性脑缺血发作（TIA）二级预防指南指出[10]，卒中患者如有吸烟史应当强烈建议其戒烟，如为重度饮酒者应当建议其停止或减少酒精摄入，在动脉粥样硬化源性缺血性卒中患者中，若低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）≥100 mg/dL、有或无其他临床动脉硬化性心血管疾病证据，推荐接受高强度他汀治疗以减少卒中。糖尿病患者通过输注胰岛素严格控制血糖（4.44 ~ 6.11 mmol/L）能改善卒中患者临床转归[11]。高血压合并稳定型冠心病、心肌梗死、缺血性脑卒中或 TIA 史以及合并周围动脉粥样硬化疾病患者需应用小剂量阿司匹林 100 mg · d^{-1} 进行二级预防[12]。合并血栓症急性发作时，如急性冠状动脉综合征合并缺血性脑卒中或 TIA 合并周围动脉粥样硬化症，应按相关指南的推荐使用阿司匹林，通常在急性期可给予负荷剂量 300 mg · d^{-1} 而后应用小剂量 100 mg · d^{-1} 作为二级预防[13]。高血压患者长期应用阿司匹林应注意[14]：需在血压控制稳定 90 ~ 150 mmHg 后开始应用，未达良好控制的高血压患者阿司匹林可能增加脑出血风险。阿司匹林对于接受过颈动脉剥离术的患者的推荐剂量为 81 ~ 325 mg[15]。美国 2010 年脑出血指南指出[8]：因口服抗凝剂而导致国际标准化比值（INR）延长的患者必须停用华法林，接受维生素 K 依赖性凝血因子替代治疗并纠正 INR，严重凝血因子缺乏症或血小板减少症患者必须分别给予适当的凝血因子替代治疗或输注血小板。对于有中高度出血并发症危险的患者，王拥军等[16]建议使用低剂量阿司匹林 50 ~ 100 mg · d^{-1}。其中最具有说服力的是发表在 2002 年英国医学杂志上的抗血小板临床试验协作组的荟萃报告分析[17]，报告结果显示，对于安慰剂组患者而言，服用阿司匹林的患者总体上较其发生非致死性严重颅外出血的风险增加了 1/2，发生脑出血的风险增加了 1/4，而 Gorelick 等[18]的分析结果也表明，小剂量阿司匹林每治疗 10 000 例患者每年仅额外增加约 2 例颅内出血，或治疗 833 例患者 3 年额外增加 1 例颅内出血。两个研究结果基本相一致。He 等[19]通过在 Medline 上 1966 ~ 1997 年欧洲和美国 16 个多中心随机对照临床实验进行的有关阿司匹林与脑血管病治疗结果进行分析，结果显示每 10 000 例服用阿司匹林后可降低 39 例缺血性脑梗死的发生，脑出血的发生相应地增加了 12 例。国内也进行了一些临床研究，陈健华等[20]采用临床病例回顾分析方法，以 1986-01 ~ 2003-12 收住院 TIA 患者及小卒中患者为研究对象，分为治疗组和对照组，观察有无脑出血的发生，结果小剂量阿司匹林服药组（25 ~ 100 mg · d^{-1}）脑出血发生率相对于对照组相差不大，中到大剂量阿司匹林服药组（300 ~ 900 mg · d^{-1}）与对照组脑出血发生率之间相差较大，结论是 TIA 或腔隙性脑梗死患者口服小剂量阿司匹林进行二级预防不会增加脑出血的危险性，服用中等剂量或大剂量阿司匹林可以增加脑出血的危险性。文献报道 47 例协和医院 80 岁以上患者服小剂量阿司匹林从而导致大出血，严重者危及生命，需输血或血小板者的患者共 8 例。其余因皮下出血、鼻出血、胃肠道出血等中途停药的未包括在内，其中大出血的患者中

有4例出现颅内出血，其结果表明小剂量阿司匹林引起的大出血发生率高于文献所报道的1.8%（CURE研究）[21]。

4 阿司匹林治疗急性脑梗死的获益风险比

2014年美国心脏协会和美国卒中协会（AHA/ASA）发布了2014版卒中和TIA二级预防指南[10]，指出使用阿司匹林预防心血管疾病（包括卒中，但不对其特异）是合理的，对于高风险的患者（10年风险>10%），其收益远超过治疗相关的风险（推荐等级Ⅱa；证据等级A）。目前已经完成两个大规模的临床试验，包括国际脑卒中试验（IST）和中国急性卒中试验（CAST），均在脑卒中起病48 h内应用阿司匹林（IST平均在脑卒中起病后19 h口服阿司匹林，CAST平均在发病25 h）。IST[22]共选了19 435例患者进行研究，结果显示口服阿司匹林组患者14 d病死率较对照组明显减少（9.0% vs 9.4%，$P=0.03$），缺血性卒中的复发率较对照组降低（2.8% vs 3.9%，$P<0.01$），脑出血的发生率与对照组比较差异无统计学意义（0.9% vs 0.8%）；6个月后随访口服阿司匹林的患者，其致残率和病死率较未服用阿司匹林的患者总体上降低（61.2% vs 63.5%，$P=0.03$）。CAST[23]对21 106例缺血性卒中患者进行研究，阿司匹林160 mg·d^{-1}在发病48 h内口服，持续服用4周。结果表明服用阿司匹林组病死率较对照组明显降低（3.3% vs 3.9%，$P=0.04$），缺血性卒中复发率较对照组稍有降低（1.6% vs 2.1%，$P=0.01$）。2005年Ridker等[24]在对健康妇女进行阿司匹林一级预防的疗效观察具有代表性，该研究选用39 876名健康的女性接受阿司匹林100 mg隔日服用1次，定期随访观察10年，结果表明，长期口服阿司匹林使女性首次脑卒中发生率降低17%，缺血性卒中发生率降低24%，TIA发生率降低22%，而出血性卒中的风险较对照组无明显差异。在进一步的研究中，对41 399例接受抗血小板聚集治疗的急性脑梗死患者临床观察发现，阿司匹林治疗6个月时患者的病死率和致残率下降明显，每1 000例患者中，在进行阿司匹林治疗6个月时10例患者完全康复，较对照组缺血性脑梗死复发减少7次，共增加2例脑出血的发生，通过上述分析，虽然阿司匹林有增加脑出血的可能，但相对于改善急性脑梗死的预后获益较大[25]。邵自强等[26]将109例脑出血后遗症患者随机分为治疗组和对照组，患者无服用阿司匹林禁忌证，以此来表现服用阿司匹林获益风险比，阿司匹林组共49例患者完成实验，3例在中途退出，对照组共50例患者完成实验，7例中途退出。结果是阿司匹林组脑缺血卒中发生率为14.28%（7/49），远低于对照组的44.00%（22/50），两组差异有统计学意义（$\chi^2=16.102$，$P<0.01$）；脑出血发生率对照组为4.00%（2/50），治疗组为2.04%（1/49），差异无统计学意义（$\chi^2=0.436$，$P>0.05$），结论是脑出血后遗症患者应用阿司匹林后可以减少脑缺血事件的发生率，同时脑出血的再发生率无明显增加。

5 展望

如今阿司匹林改善急性脑梗死患者的认知神经功能及降低缺血性脑卒中复发效果现已明确，但应用阿司匹林引起的脑出血不容忽视，阿司匹林治疗急性脑梗死的获益风险比众说纷纭，尤其对于既往有过脑出血病史的患者，临床上阿司匹林的应用须谨慎，疗效和不良反应之间仅一步之遥，减少缺血性事件的发生却可能须付出增加脑出血风险的代价。因此，确保阿司匹林在有血管疾病的高危患者中适当而广泛地使用，提高我国规范使用阿司匹林的比例，并纠正剂量不当是当前亟待解决的问题。有必要对个体患者的风险和获益进行进一步探讨，从而帮助医师作出恰当的阿司匹林应用推荐。

参考文献

1 彭 斌. 急性缺血性脑卒中抗血小板药物的应用[J]. 内科急危重症杂志，2012，18(3)：138－140.

2 Kral M, Herzig R, Sanak D, et al. Oral antiplatelet therapy in stroke prevention. Minireview[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2010, 154(3): 203－210.

3 Antithrombotic Trialists'(ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials[J]. Lancet, 2009, 373(9678): 1849－1860.

4 饶明俐. 中国脑血管病防治指南[M]. 北京：人民卫生出版社，2007：138－140.

5 吴魏霞，卢 竞，李玉轩，等. 不同剂量阿司匹林治疗老年急性脑梗死的临床疗效及安全性评价[J]. 中国实用医药，2014，9(33)：136－137.

6 卫保林，曾引翠，闫晋康. 早期应用阿司匹林治疗进展型脑梗死30例疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2012，10(8)：945－946.

7 徐方芳，赵 伟. 阿司匹林对78例脑梗死患者认知神经功能及再发缺血性脑卒中的影响[J]. 四川医学，2012，33(8)：1424－1426.

8 Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2010, 41(9): 2108－2129.

9 Vermeer SE, Algra A, Franke CL, et al. Long-term prognosis after re-

covery from primary intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 2002, 59(2): 205 - 209.

10 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.

11 van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1359 - 1367.

12 刘力生. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701 - 738.

13 Becker RC, Meade TW, Berger PB, et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. Chest, 2008, 133(6 Suppl): 776S - 814S.

14 Wolff T, Miller T, Ko S, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(6): 405 - 410.

15 Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack[J]. Stroke, 2008, 39(5): 1647 - 1652.

16 中华内科杂志编辑部. 规范应用阿司匹林治疗缺血性脑血管病的专家共识[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(1): 81 - 82.

17 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients[J]. BMJ, 2002, 324(7329): 71 - 86.

18 Gorelick PB, Weisman SM. Risk of hemorrhagic stroke with aspirin use: an update[J]. Stroke, 2005, 36(8): 1801 - 1807.

19 He J, Whelton PK, Vu B, et al. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. JAMA, 1998, 280(22): 1930 - 1935.

20 陈健华, 王建明, 崔丽英, 等. 阿司匹林与脑出血危险性的关系[J]. 中风与神经疾病杂志, 2007, 24(2): 196 - 198.

21 纪宝华. 关注 80 岁以上老年人抗血小板和抗凝治疗[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(7): 531 - 532.

22 The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group[J]. Lancet, 1997, 349(9065): 1569 - 1581.

23 CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group[J]. Lancet, 1997, 349(9066): 1641 - 1649.

24 Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women[J]. N Engl J Med, 2005, 352(13): 1293 - 1304.

25 Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000, (2): CD000029.

26 邵自强, 赵雪梅, 焦劲松, 等. 脑出血后遗症患者应用阿司匹林预防脑缺血事件的初步研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(14): 1543 - 1544.

[收稿日期　2015 - 06 - 08][本文编辑　谭　毅　韦　颖]

《国外英文生物医学期刊中文译名对照手册》

邮 购 启 事

随着医学科学和信息技术的快速发展，医学学术论文写作和医学期刊编辑出版的标准化、规范化的要求越来越严格。目前我国生物医学药学类期刊已达 1 400 多种，每年所刊发的学术论文数十万篇，但我们在长期的期刊编辑工作中发现，在众多的医学论文中发生引用、参考、著录、编译外文医学期刊期名不全、不规范、不标准、错漏及缩写语不正确等问题较为普遍，严重影响了论文和期刊的学术质量。因此，为了更方便、有效、快捷地使广大的医药卫生科技人员和广大的读者、论文作者、期刊编者全面、正确地掌握和标准、规范使用和参考及著录国外英文期刊及缩写语，我们收集了国外 3 000 多种英文生物医学、药学期刊，对其规范的英文全名、缩写语和中文名称进行了编译，并注明出版国(地)，按英文字母顺序进行编排，便于读者、论文作者和期刊编者查阅和对照。本书能有效地帮助广大的医学科研、教学、临床业务人员，在校的博士生、硕士生、本科生，医学期刊编辑人员和图书情报信息人员解决在撰写、修改和编辑科研报告、学位论文，学术论文中查阅、参考外文医学期刊不方便，引用、著录不规范、不标准的问题，以提高广大医学业务技术人员学术论文写作的水平和期刊的编辑学术质量。

本书大 32 开本，彩色封面，精美印刷，已由接力出版社出版，每册售价 20 元，由《中国临床新医学》杂志编辑部发行。订阅者请通过邮局直接汇款(书价 20 元，挂号邮寄费 5 元，共计 25 元)到编辑部订购(请在汇单上注明“购手册”)。款到即发书并开具正式发票。

汇款邮编、单位及地址：530021　广西南宁市桃源路 6 号《中国临床新医学》杂志编辑部

收款人：韦　颖

· 本刊编辑部 ·