

补阳还五汤联合阿司匹林治疗短暂性脑缺血发作 阿司匹林抵抗患者的随机对照观察

张 磊 刘 涛

摘要 **目的** 探讨补阳还五汤联合阿司匹林(aspirin, ASP)治疗短暂性脑缺血发作(TIA)时阿司匹林抵抗(AR)的疗效和安全性。**方法** 筛选 TIA 后服用阿司匹林作为二级预防的 AR 患者 86 例,剔除 2 例(因依从性差),将 84 例随机分为 2 组,治疗组予补阳还五汤联合 ASP,对照组予氯吡格雷联合 ASP,分别治疗 30、60、90 天后采用比浊法测定以花生四烯酸(AA)和二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集率(PAG)。观察治疗后 90 天内 TIA 复发或进展为脑梗死的病例数,观察出血等不良事件发生率。**结果** 两组治疗前后各时间段 ADP 与 AA 诱导的 PAG 下降趋势相似,疗效相当($P > 0.05$),在终点事件(包括缺血性脑血管病事件、TIA 复发、脑梗死)的风险控制方面,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组出血 1 例(轻微消化道出血),对照组出血 4 例(皮肤黏膜出血 3 例,便血 1 例),治疗组较对照组出血风险降低了 76.29%。**结论** 补阳还五汤联合 ASP 对 AR 的治疗效果及对终点事件的控制与氯吡格雷联合 ASP 相当,且降低了出血风险。

关键词 补阳还五汤;阿司匹林抵抗;短暂性脑缺血发作;随机对照

Treatment of Aspirin Resistance Patients at Transient Ischemic Attack by Buyang Huanwu Decoction Combination with Aspirin: a Randomized Control Observation ZHANG Lei and LIU Tao Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Uyghur Autonomous Region, Urumqi (830000), China

ABSTRACT **Objective** To investigate the curative effect and safety of Buyang Huanwu Decoction (BHD) combined aspirin (ASP) in treatment of aspirin resistance (AR) patients at transient ischemic attack (TIA). **Methods** Recruited were 86 AR patients at TIA who took ASP as the secondary prevention. Two cases were rejected due to poor compliance. The rest 84 patients were randomly assigned to the treatment group and the control group. Those in the treatment group were treated with BHD and ASP, while those in the control group took Clopidogrel and ASP. After 30-, 60-, and 90-day of treatment, arachidonic acid (AA) and adenosine diphosphate (ADP) induced platelet aggregation rate (PAG) were detected using turbidimetry. After treatment of 90 days, the case numbers of TIA recurrence or of progressing to cerebral infarction were counted. The incidence of adverse events was also observed. **Results** The ADP- and AA-induced PAG showed similar decreasing tendency in the treatment group and the control group at each time point ($P > 0.05$). There was no statistical difference in the risk control of end point events (including ischemic cerebrovascular diseases, TIA recurrence, cerebral infarction) between the two groups ($P > 0.05$). One patient suffered from bleeding (mild gastrointestinal bleeding) in the treatment group, while 4 patients suffered from bleeding (3 due to skin and mucous membrane bleeding and 1 to stool bleeding). The bleeding risk was lowered by 76.29% in the treatment group when compared with the control group. **Conclusions** BHD combined ASP showed similar efficacy in treating AR and controlling endpoint events. Besides, they lowered bleeding risk.

KEYWORDS Buyang Huanwu Decoction; aspirin resistance; transient ischemic attack; randomized control

短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)是一种常见的缺血性脑血管病,三分之一的患者可发展为缺血性脑卒中,目前以抗血小板和抗凝为主要治疗手段。阿司匹林(ASP)是经典的抗血小板药物,在 TIA 的二级预防中被视为一线用药^[1]。但临床发现,有些患者服用 ASP 后再发血管事件,这种现象被称为阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR)或阿司匹林无反应^[2],近年来临床对 AR 的处理进行了许多尝试,收益与风险比评价均不太理想。补阳还五汤作为中风治疗的经典方剂,联合 ASP 治疗 TIA 时 AR 还未见报道。为此,我们进行了一项前瞻性随机对照研究,评价补阳还五汤联合 ASP 治疗 TIA 时 AR 的疗效及安全性。

资料与方法

1 诊断标准 TIA 参照第四次全国脑血管病学术会议修订的诊断标准^[3]。并参照 1993 年中国中医药学会内科学会脑病专业委员会第 6 届学术会议通过的《中风病先兆证诊断与疗效评定标准》^[4],辨证属气虚血瘀证。

2 纳入标准 (1)符合西医及中医辨证标准;(2)服阿司匹林 100 mg/d, >7 天;(3)实验室检查:应用抗凝真空管抽取静脉血 2.7 mL 为检测血样,3 h 内用比浊法分别测定花生四烯酸(AA)、二磷酸腺苷(ADP)及诱导的血小板聚集率(PAG)。①0.5 mg/mL AA 诱导的 PAG≥20%;②110 mmol/L ADP 诱导的 PAG≥70%。满足①和②者为 AR;满足其中 1 项者为阿司匹林半抵抗(ASR)^[5];(4)年龄 40~85 岁,性别不限。

3 排除标准 (1)ASP 过敏者;(2)哮喘、急性左心力衰竭、心源性休克、急性感染、严重肝、肾功能不全者;(3)各种血液病、出血性疾病或有出血倾向;(4)血小板计数 $>450 \times 10^9/L$ 或 $<50 \times 10^9/L$;(5)妊娠或哺乳期妇女;(6)正在应用氯吡格雷、华法林、潘生丁等影响血小板聚集功能的药物。

4 脱落标准 (1)治疗期间发生与本治疗药物无关的病情变化;(2)与药物可能有关的不良事件,需终止治疗;(3)受试者依从性差;(4)受试者在应用方案中使用其他不允许药物;(5)受试者发生脑梗死或出血。

5 一般资料 338 例均为新疆维吾尔自治区中医院 2009 年 8 月—2012 年 2 月 TIA 患者,服用 ASP 100 mg/d,7~10 天后筛选 AR 患者 86 例,因依从性差剔除 2 例,采用随机数字表法将 84 例患者随机分

为 2 组,治疗组 42 例,男 24 例,女 18 例;年龄 44~86 岁,平均 (52 ± 13) 岁;对照组 42 例,男 21 例,女 21 例;年龄 48~82 岁,平均 (53 ± 11) 岁;两组患者合并糖尿病 17 例、高血压 35 例、心脏病史 28 例、血脂异常 31 例、TIA 类型(颈动脉系统或椎基底动脉系统 TIA)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

6 治疗方法 两组均按《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2010》^[6]进行 TIA 二级预防措施处理,血管危险因素的控制主要包括合并抗高血压药、降糖药、他汀类降血脂药的应用,禁止合并使用溶栓、其他抗凝或降纤药。治疗组口服补阳还五汤(组成:黄芪 15 g 当归尾 12 g 赤芍 12 g 地龙 10 g 川芎 9 g 桃仁 10 g 红花 10 g 炒枳实 6 g,新疆维吾尔自治区中医院提供),每剂水煎 400 mL,200 mL/袋,每次 1 袋,每天 2 次,ASP (100 mg/片,拜耳医药保健有限公司生产) 100 mg/d,每天 1 次,连续用药 90 天。对照组服用氯吡格雷(商品名波立维,75 mg/片,法国赛诺菲公司),75 mg/d,连续口服 90 天。由固定专科医生对每例患者按照随访要求填写随访表,按照盲法要求进行随访(本地患者要求门诊随访,外地患者通过电话随访),分别观察治疗后 3、4~30、31~60、61~90 天等不同时期病情变化。

7 观察指标及检测方法

7.1 两组治疗 90 天的脱落情况。

7.2 两组治疗前及治疗 30、60、90 天后 PAG 变化值。

7.3 观察不同时间段 TIA 复发例数。

7.4 观察不同时间段脑梗死例数。

7.5 监测皮肤黏膜出血、便血及其他不良反应事件的发生情况。

8 统计学方法 采用 SPSS 11.0 统计学软件进行处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多个时间点重复测量资料采用重复测量资料的方差分析,计数资料采用四格表确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 在 90 天的治疗随访过程中,治疗组脱落 2 例,因为不能完全配合治疗,出血 1 例;对照组脱落 1 例,因经济原因不能坚持治疗,出血 4 例。

2 两组治疗前后 ADP、AA 诱导 PAG 变化比较(表 1) 与治疗前比较,两组 ADP 和 AA 诱导 PAG 第 30、60、90 天差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$),且随治疗时间延长,PAG 下降趋于平缓。

表 1 两组治疗前后 ADP、AA 诱导 PAG 变化比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PAG	
			ADP	AA
治疗	39	治疗前	83.58 ± 9.31	18.55 ± 8.53
		治疗 30d	66.18 ± 8.23 **	14.69 ± 5.28 *
		治疗 60d	54.19 ± 7.41 **	8.67 ± 4.41 **
		治疗 90d	52.36 ± 4.58 **	4.20 ± 2.13 **
对照	37	治疗前	82.49 ± 7.78	17.94 ± 7.79
		治疗 30d	63.43 ± 6.28 **	12.63 ± 5.70 **
		治疗 60d	55.22 ± 6.78 **	6.87 ± 4.32 **
		治疗 90d	53.82 ± 5.76 **	4.89 ± 1.98 **

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3 两组患者 90 天内 TIA 复发和进展为脑梗死情况比较(表 2) 两组治疗 90 天,累计共发生缺血性脑血管病事件(包括 TIA 复发和脑梗死)27 例,其中治疗组 12 例、对照组 15 例,治疗组与对照组比较,RR = 1.346(95%CI 0.532 ~ 3.405),两组治疗在预防缺血性脑血管病事件发生的危险性方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。

脑梗死发生 3 例,其中治疗组 1 例、对照组 2 例,治疗组与对照组比较,RR = 2.000(95%CI 0.174 ~ 22.972),两组治疗在控制脑梗死事件方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。

TIA 复发 24 例,其中治疗组 11 例、对照组 13 例,TIA 复发率分别为 28.21%和 33.33%,治疗组与对照组比较,RR = 1.273(95%CI 0.485 ~ 3.338),两组在预防 TIA 复发方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组患者 90 天内 TIA 复发和进展为脑梗死情况比较 (例)

组别	例数	时间	复发	脑梗死
治疗	39	≤3 d	9	1
		4 ~ 30 d	1	0
		31 ~ 60 d	1	0
		61 ~ 90 d	0	0
对照	37	≤3 d	8	2
		4 ~ 30 d	3	0
		31 ~ 60 d	1	0
		61 ~ 90 d	1	0

4 不良反应 在本研究中,5 例患者发生出血性不良事件,其中治疗组 1 例,为轻微消化道出血;对照组 4 例,皮肤黏膜出血 3 例,便血 1 例。出血病例均终止试验并作相关治疗,治疗组较对照组出血风险降低了 76.29%[(1/39 - 4/37)/(4/37)]。

讨 论

ASP 是 TIA 二级预防的一线用药,是目前预防脑

血管事件循证医学证据最充分的药物^[7]。但临床有相当多的患者出现 AR,本研究中筛选 338 例患者发生 AR 或 ASR 者 86 例,发生率 25.44%,与 Hovens MM 等^[8]报道的 24%相似。AR 目前尚无特异性治疗,常用的方法是换用其他抗血小板药如氯吡格雷进行替代治疗或联合使用其他抗血小板药如双嘧达莫等进行补充治疗。但存在价格昂贵与安全性差等特点^[9],难于临床广泛展开。有学者认为 AR 患者呈 ASP 剂量依赖,可加大 ASP 剂量治疗 AR,但相反的观点认为增加 ASP 剂量并不能减少临床事件发生,而不良反应却有所增加。

按照中医辨证论治原则,TIA 属中医学“中风先兆”,中医病名为“脑络绌急”。多由于人体正气不足、情志所伤、饮食失节、劳倦内伤所致。中风先兆证属本虚标实之证,元气亏虚,脉络瘀血是 TIA 的主要病机^[10],气虚不能行血,是促成血瘀的条件,血瘀阻络,气血运行不畅而发生逆乱。故本研究从益气活血、化瘀通络着手,选用补阳还五汤。生黄芪益气健脾,使气能行血,祛瘀而不伤正;当归尾活血祛瘀;川芎、赤芍、桃仁、红花助归尾活血祛瘀;地龙通经活络。若一过性偏身麻木无力甚者加天麻、全蝎以熄风通络。使用中药补阳还五汤联合 ASP 对 TIA 二级预防中 AR 患者进行治疗,从研究结果看,补阳还五汤联合 ASP 能使 AA 和 ADP 诱导的 PAG 均明显降低,对临床 AR 患者具有显著疗效,与 ASP 联合氯吡格雷疗效相当。在控制缺血性脑血管事件、TIA 复发、脑梗死 3 个终点事件方面,治疗组要低于对照组,但是差异无统计学意义。具有探索精神的临床医生最近提出了氯吡格雷抵抗^[11],这或许是治疗组在控制终点事件更胜一筹的原因,但是要证明这种差异的存在,还需要更大样本量的前瞻性随机研究。药物不良反应方面,治疗组较对照组可使出血事件的风险降低 74.35%。出血是 ASP 与氯吡格雷二联组合在 TIA 治疗指南中不被推荐的原因,而出血事件的发生在 AR 的治疗中依然存在。在本研究中,补阳还五汤联合 ASP 避免了这种收益与出血风险的尴尬,为我们目前在 AR 各种治疗方法远期疗效和预后不明,循证医学证据不足的情况下又多了一种选择。

参 考 文 献

- [1] Macchi L, Sorel N, Christiaens L. Aspirin resistance: definitions, mechanisms, prevalence, and clinical significance [J]. Cur Pharm Res, 2006, 12(2): 251-258.
- [2] Patrono C, Rocca B. Aspirin: promise and resist-

- ance in the New Millennium [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(3): 25-32.
- [3] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [4] 中国中医药学会内科学会脑病专业委员会第 6 届学术会议. 中风病先兆证诊断与疗效评定标准[S]. 北京中医药大学学报, 1993, 16(6): 66-67.
- [5] Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drugs response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(1): 27-33.
- [6] 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2010[S]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 154-160.
- [7] 张世华. 缺血性疾病中阿司匹林的临床应用[J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(8): 1159-1160.
- [8] Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, et al. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review[J]. Am Heart, 2007, 153(2): 175-181.
- [9] Eikelboom JW, Hankey GL. Aspirin resistance: a new independent predictor of vascular events[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(6): 966-968.
- [10] 陈治卿. 短暂性脑缺血发作的中西医结合治疗[J]. 海峡药学, 2007, 19(6): 82-83.
- [11] Malck LA, Kisiel B, Spicwak M. Coexisting polymorphisms of P2Y12 and CYP2C19 genes as a risk factor for persistent platelet activation with Clopidogrel[J]. Circ J, 2008, 72(7): 1165-1169.
- (收稿: 2012-07-04 修回: 2013-02-20)

第十一届全国中西医结合风湿病学术会议征文通知

中国中西医结合学会风湿类疾病专业委员会定于 2013 年 8 月中旬在陕西省西安市召开“第十一届全国中西医结合风湿病学术会议”, 现将会议征文事项通知如下。

征文内容 (1) 风湿病的中西医结合临床与基础研究: 重点征文领域为类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、骨关节炎、系统性硬化症、干燥综合症、痛风性关节炎、白塞病、血管炎、多发性肌炎和皮肌炎等风湿病的中西医结合治疗研究; (2) 风湿病中西医结合临床治疗经验; (3) 风湿病中西医结合辨证与辨证标准研究; 治疗风湿病药物(中成药、中药各类制剂)作用机制的实验研究、临床试验(疗效性、安全性评价)与临床应用研究。

征文要求 (1) 稿件应为未公开发表的论文, 要求论点鲜明, 具有较强的科学性和先进性; (2) 稿件请寄全文, 应在 4 000 字以内, 并附 400 字以内的结构式摘要(目的、方法、结果、结论)及关键词; (3) 稿件一律用 Word 文档排印, 标准 A4 版面, 标题用 3 号宋体字, 作者及单位用小 4 号楷体字, 摘要与关键词用小 5 号宋体字。注明单位科室、通讯地址、邮编、电子邮件、联系电话; (4) 须提交两种形式文稿(纸质打印稿和电子文稿), 电子版请发送至: btdy168@163.com; 纸质文稿与电子版要一致, 邮寄地址见“联系方式”; 不受理手抄及复印文稿; (5) 纸质文稿须加盖单位公章, 论文如属省、部级以上科研基金课题, 请予注明; (6) 论文经评审录用后, 将收入会议“学术论文集”, 组委会将给作者邮寄会议报到通知; 参加会议者可获得国家级继续教育学分; 大会发言论文, 将由资深专家组成评委会评选出 15 篇优秀论文, 并给予奖励。

截稿日期 2013 年 7 月 10 日(以邮戳日期或电子邮件发送时间为准)。

联系方式 中国中西医结合学会风湿类疾病专业委员会: 020 - 61648765, 传真: 020 - 61647683; 接红宇: 13580508674; 杨少锋: 13802911355; 吴启富: 13609038769。投稿地址与收件人: 广东省广州市广州大道北 1838 号(邮编 510515) 南方医科大学中医药学院 接红宇(收); E-mail: btdy168@163.com。