

4.6 mm, 5 μ m)、Promonsil C₁₈(150 mm \times 4.6 mm, 5 μ m)、Thermo Hypersil GOLD(150 mm \times 4.6 mm, 5 μ m)]进行试验, 试验结果表明, 当炔雌醇与炔雌醚分离度约为 10 时, 未知杂质与炔雌醚的分离度约为 1.5, 当炔雌醇与炔雌醚分离度约为 12 时, 未知杂质与炔雌醚的分离度约为 2.0, 为保证该杂质与炔雌醚的分离, 将炔雌醇与炔雌醚之间分离度 \geq 12 作为系统适用性条件。

采用所建立的 HPLC 对该企业样品进行测定, 炔雌醚有关物质色谱图中检出了中间体炔雌醇和雌酚酮, 2 者与炔雌醚的相对响应因子均在 0.9~1.1 内, 同时发现炔雌醚中存在一个较大未知杂质,

该杂质采用自身对照法测得含量约为 2%, 其最大紫外吸收波长为 263 nm, 考虑到炔雌醚主要作用于生殖系统, 因此, 对其杂质结构的确证和生殖毒性研究非常必要, 此研究正在进一步研究中。

REFERENCES

- [1] CHEN X Y, JIN Y Y, TANG G. New Pharmacology(新编药理学) [M]. Vol 16. Beijing: People Hygiene Press, 2007: 640.
- [2] Ch.P(2005)Vol II(中国药典 2005 年版. 二部) [S]. 2005: 360.
- [3] HU C C, ZHENG G G, ZHENG J Q. RP-HPLC determination of the related substances of simvastatin capsules [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2011, 28(9): 856-859.

收稿日期: 2012-02-23

低分子肝素联合阿司匹林治疗动脉源性短暂性脑缺血发作近期疗效观察

郭舜源, 张庆臣, 陈波, 林高平, 施天明, 顾苏兵(浙江省人民医院神经内科, 杭州 310014)

摘要: 目的 探讨低分子肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH)联合阿司匹林(aspirin, ASA)治疗动脉源性短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)患者的疗效。方法 应用 ABCD3 评分测定 186 例动脉源性 TIA 患者的分值, 根据分值分为低、中、高危 3 组, 每组再随机分为治疗组和对照组。对照组每天给予 ASA 100 mg 口服和奥扎格雷 160 mg 静滴, 治疗组在此基础上加 LMWH 脐周皮下注射。观察 1 月内 TIA 控制率和脑梗死的发生率。结果 低危组的治疗组和对照组 TIA 控制率和脑梗死发生率比较无明显差异。中、高危组的治疗组 TIA 控制率明显高于对照组; 中、高危组的治疗组脑梗死发生率明显小于对照组; 治疗组与对照组比较差异有统计学意义。结论 LMWH 联合 ASA 治疗 ABCD3 中高评分值 TIA 和脑梗死发生的近期疗效优于单用 ASA。

关键词: 低分子肝素; 阿司匹林; 短暂性脑缺血发作

中图分类号: R972.7

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)01-0098-04

Clinical Effects of Combination Therapy of Low-molecular-weight Heparin and Aspirin on Patients with Transient Ischemic Attack of Arterial Originated

GUO Shunyuan, ZHANG Qingchen, CHEN Bo, LIN Gaoping, SHI Tianming, GU Subing(Department of Neurology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To assess effects of combination therapy of low-molecular-weight heparin(LMWH) and aspirin(ASA) in transient ischemic attack(TIA) of arterial originated. **METHODS** With ABCD3 score, 186 cases of TIA of arterial origin were classified into three risk groups(low, moderate and high). Furthermore, three risk groups were randomized into treatment group and control group separately. The control group were treated with ASA 100 mg once daily and ozagrel 160 mg iv gtt. The treatment group was added with LMWH 0.4 mL twice daily subcutaneous injection, within 10 days. Therapeutic effect was observed with control rate of TIA and incidence of acute ischemic stroke(AIS) within 1 month. **RESULTS** There were no significant differences in control rate of TIA and incidence of AIS in low risk group. The control rate of TIA in moderate and high risk groups were higher in the treatment group than in control group significantly. Incidence of AIS in moderate and high risk groups was lower in the treatment group than in control group significantly at 1 month. No major hemorrhagic complications were observed. **CONCLUSION** The combination of ASA and LMWH in TIA patients with

作者简介: 郭舜源, 男, 硕士, 副主任医师 Tel: 13867431370 E-mail: gsy9316@126.com

moderate and high ABCD3 score could be more effective than ASA monotherapy.

KEY WORDS: low-molecular-weight heparin; aspirin; transient ischemic attack

短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)是临床上常见的急性缺血性脑血管病,是指反复发作的短暂性脑局部供血障碍,导致相应脑供血区局灶性缺血以及短暂性神经功能缺损。越来越多的研究表明, TIA 是脑梗死的危险预警信号, TIA 患者 7 d 内的卒中风险为 4%~10%, 90 d 卒中风险为 10%~20%^[1-3]。对患者进行紧急评估与干预可以减少卒中的发生^[4-5], 因此 TIA 是需要紧急干预的急症已成共识, 多个指南^[6-8]推荐对动脉源性 TIA 的药物治疗仅予阿司匹林(aspirin, ASA)、氯吡格雷等抗血小板药物, 但是在 ASA 使用的情况下, TIA 复发和脑卒中发生率为 14.7%~21.5%^[9-10]。近年来, 低分子肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH)被用于治疗急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS), 据报道, LMWH 联合 ASA 治疗 AIS 有效^[11], 有研究在 LMWH 联合 ASA 治疗 TIA 中做了一些临床观察, 但结果不一致^[12-13], 且没有区分动脉源性与心源性 TIA。本研究介绍了笔者近 3 年治疗动脉源性 TIA 的临床探索。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2009 年 1 月—2011 年 11 月浙江省人民医院住院的 TIA 患者 186 例, 其中男 130 例, 女 56 例, 年龄 33~88 岁, 平均(67.6±11.7)岁。入选标准: ①符合我国第四届脑血管病学术会议通过的 TIA 诊断标准; ②患者均经头颅 CT 或 MRI 检查无责任病灶, 经心电图、动态心电图及心脏超声排除心源性栓塞性 TIA。排除标准: 明显的出血功能障碍, 近期重大外伤和手术史, 消化性溃疡或消化道出血, 脑出血, 正在进行抗凝治疗者及严重肝、肾功能障碍等。

1.2 方法

1.2.1 患者评分 ABCD3 评分由 Merwick 等^[14]在 2010 年提出, 总分 9 分, 评分标准: ①年龄: ≥60 岁, 1 分; <60 岁, 0 分; ②血压: 收缩压≥140 mmHg 和(或)舒张压≥90 mmHg, 1 分; 收缩压<140 mmHg 和舒张压<90 mmHg, 0 分; ③临床特征: 一侧肢体无力, 2 分; 言语障碍但无一侧肢体无力, 1 分; 其他, 0 分; ④症状持续时间: ≥

60 min, 2 分; 10~59 min, 1 分; <10 min, 0 分; ⑤糖尿病: 有糖尿病, 1 分; 无糖尿病, 0 分。⑥双重病史(7 d 内 TIA 史): 有, 2 分; 无, 0 分。危险分层: 低危(0~3 分)、中危(4~5 分)、高危(6~9 分)。对 TIA 患者进行评分和危险分层, 其中低危组 62 例, 随机分为治疗组 30 例, 对照组 32 例。中危组 70 例, 随机分为治疗组 36 例, 对照组 34 例。高危组 54 例, 随机分为治疗组 28 例, 对照组 26 例。各组年龄、性别等方面差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2.2 治疗方法 2 组除了最佳基础治疗(控制血压、血糖、血脂等)外, 均给予阿司匹林口服 100 mg·d⁻¹, 奥扎格雷钠静滴 160 mg·d⁻¹, 治疗组加用 LMWH(clexane, 商品名: 克赛)0.4 mL, 每天 2 次脐周皮下注射, 疗程 10 d。随访 1 个月, 观察 2 组治疗后 2 d、7 d、2 周和 1 个月的 TIA 控制率和 1 个月内脑梗死发生率。记录不良反应。治疗前及疗程 10 d 后检测血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、头颅 CT/MR 等。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件分析。计量资料采用 *t* 检验, 用 χ^2 检验 2 组治疗后 2 d、7 d、2 周和 1 个月的 TIA 控制率和 1 个月内脑梗死发生率的差异。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 TIA 停止时间、进展为脑梗死数

低危组中, 治疗组 2 d 及 7 d 的 TIA 控制率明显高于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.01), 但 1 个月内 TIA 总控制率差异无统计学意义(*P*>0.05); 1 个月内脑梗死发生率 2 组比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。中危组中, 各时间点治疗组 TIA 控制率均明显高于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05 或 *P*<0.01); 1 个月内脑梗死发生率 2 组比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。高危组中, 各时间点治疗组 TIA 控制率也均明显高于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05 或 *P*<0.01); 1 个月内脑梗死发生率 2 组比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。结果见表 1。

2.2 实验室指标检测

PLT、PT、APTT 等治疗前后无明显变化, 差异无统计学意义(均 *P*>0.05), 均在正常范围内, 表明 LMWH 是一种比较安全的抗凝药物。结果见表 2。

表 1 TIA 发作控制率、脑梗死发生率比较[n(%)]

Tab 1 Comparison of control rate of TIAs and incidence of acute ischemic stroke[n(%)]

ABCD3 评分	组 别	TIA 停止时间				脑梗死
		≤2 d	≤7 d	≤2 周	≤1 个月	
0~3 分	治疗组(n=30)	20(66.7) ¹⁾	26(86.7) ¹⁾	28(93.3)	29(96.7)	1(3.3)
	对照组(n=32)	10(31.3)	18(56.3)	25(78.1)	30(93.8)	2(6.3)
4~5 分	治疗组(n=36)	21(58.3) ¹⁾	29(80.6) ²⁾	33(91.7) ²⁾	34(94.4) ²⁾	2(5.6) ²⁾
	对照组(n=34)	9(26.5)	18(52.9)	25(73.5)	26(76.5)	8(23.5)
6~9 分	治疗组(n=28)	16(57.1) ²⁾	22(78.6) ²⁾	25(89.3) ¹⁾	25(89.3) ²⁾	3(10.7) ²⁾
	对照组(n=26)	6(23.1)	12(46.2)	15(57.7)	16(61.5)	10(38.5)

注: 与对照组比较, ¹⁾P<0.01, ²⁾P<0.05

Note: Compared with control group, ¹⁾P<0.01, ²⁾P<0.05

表 2 2 组治疗前、后 PLT、PT 和 APTT 变化比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of changes of PLT,PT and APTT between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组 别	PLT/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$		PT/s		APTT/s	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后 ¹⁾	治疗前	治疗后
治疗组(n=94)	205.5±65.3	190.7±59.5	11.36±2.05	11.83±2.23	24.06±3.95	25.16±4.66
对照组(n=92)	201.3±62.1	193.9±58.9	11.24±1.95	11.45±1.97	23.72±3.94	24.23±4.08

2.3 不良反应

治疗期间治疗组 3 例出现注射部位轻微瘀斑, 余均无明显出血、皮疹、过敏等不良反应。

3 讨论

Merwick 等^[14]研究表明, 伴有症状颈动脉狭窄、近期 TIA 史以及 DWI 异常损害的 TIA 患者早期卒中风险增高 3~7 倍。TIA 的发病机制有以下学说: 微栓塞学说、血流动力学学说、炎症学说、盗血综合征学说等。其中主要为微栓塞型和血流动力学型, 微栓子来源于动脉粥样硬化的不稳定斑块或附壁血栓的破碎脱落, 而动脉严重狭窄基础上血压下降是血流动力学型的原因。抗凝治疗与抗血小板药物均可以治疗 TIA, 多国指南^[6-8]中建议 TIA 患者首先选用抗血小板药物治疗, 而抗凝治疗建议在伴发房颤和冠心病的 TIA 中选用, 不作为常规治疗。但是理论上抗凝治疗也可以减少动脉源性 TIA 复发, 因为抗凝治疗使脱落栓子的血管内膜溃疡面得到修复并不再形成微血栓, 达到减少 TIA 再发及预防脑梗死的目的。多项临床实验已证实 ASA 可减少 TIA 发作频率、降低脑卒中的发病率, 但仍有一部分患者疗效欠佳^[9-10]。本研究临床治疗观察, 对那些有多种血管危险因素、频发 TIA 的患者, 仅予抗血小板药物是不够的。

50 多年来的临床使用证明, 普通肝素的抗凝作用是确切的, 但其半衰期短, 较易引起自发性出血, 治疗期间需对凝血系统进行监测, 临床应

用受到限制。LMWH 是由普通肝素通过化学的或酶的促解聚而产生, 具有诸多优点, 有较强抗因子 Xa 及较弱抗因子 IIa 作用, 较少受血小板因子 4 的抑制, 半衰期长, 有保护和修复动脉内皮的作用, 对血小板的影响小, 出血并发症少, 一般无需监测抗凝活性。LMWH 的以上特点使其在心脑血管疾病的抗凝治疗中占有优势。王耀光等^[12]研究认为, LMWH 加 ASA 治疗 TIA 显效快、疗效佳。而董薇薇等^[13]研究认为, LMWH 加 ASA 治疗未改善 TIA 治疗效果, 笔者分析原因有 3 方面: ①疗效评定不一致; ②没有区分低中高危患者; ③没有区分动脉源性与心源性 TIA。本研究观察发现, 在 ABCD3 评分低危患者, LMWH 联合 ASA 与单用 ASA 相比, 1 个月内 TIA 控制率与脑梗死发生率无明显差异, 但即便如此, LMWH 联合 ASA 治疗可以迅速控制 TIA, 其 2 d、7 d 的 TIA 控制率明显高于单用 ASA 组。而在 ABCD3 评分中高危患者, 联合治疗的疗效明显好于单用 ASA 组, 同时未发现明显不良反应, 安全性好。中高危的动脉源性 TIA 较频或抗血小板药物等治疗未能终止 TIA 甚至有恶化可能时, 宜尽早加用 LMWH 治疗。

另外, 本组研究未统计远期疗效, 因为在积极治疗的同时, 从速进行相关检查, 迅速做出病因诊断, 根据不同的病因进行相应处理, 如有的患者进行动脉支架植入术, 有些行颈动脉内膜切除术, 故观察药物的远期疗效意义不大。

总之, LMWH 与其他常用抗凝剂相比, 具有使用方便、作用快、疗效好、不良反应少等优点。LMWH 抗凝治疗 AIS 已有 20 年的历史, 争议不断^[15-16]。虽然目前尚无有力的临床实验证据支持抗凝作为 TIA 的常规治疗, 但正如最近研究^[17]认为 LMWH 治疗某些脑梗死亚型是有益的一样, 笔者认为对 ABCD3 评分中高危 TIA 患者可考虑选用 LMWH 联合 ASA, 迅速控制 TIA, 为进一步病因处理赢得时间。

REFERENCES

- [1] MILLER R, MOOMAW C, SHUKLA R, et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study [J]. *Stroke*, 2005, 36(4): 720-723.
- [2] GILES M F, ROTHWELL P M. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(12): 1063-1072.
- [3] WU C M, MCLAUGHLIN K, LORENZETTI D L, et al. Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(22): 2417-2422.
- [4] ROTHWELL P M, GILES M F, CHANDRATHEVA A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): prospective population-based sequential comparison [J]. *Lancet*, 2007, 370(10): 1432-1442.
- [5] WASSERMAN J, PERRY J, DOWLATSHAHI D, et al. Stratified, urgent care for transient isehemic attack results in low stroke rates [J]. *Stroke*, 2010, 41(11): 2601-2605.
- [6] JOHNSTON S C, NGUYEN-HUYNH M N, SCHWARZ M E, et al. National stroke association guidelines for the management of transient ischemic attacks [J]. *Ann Neurol*, 2006, 60(3): 301-313.
- [7] European Stroke Organisation (Eso) Executive Committee, Eso Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25(5): 457-507.
- [8] JOHNSTON S C, ALBRES G W, GORELICK P B, et al. National stroke association recommendations for systems of care for transient ischemic attack [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(5): 872-877.
- [9] The Dutch Tia Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin(30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(18): 1261-1266.
- [10] The Japanese E5510 Tia Study-1 (Jets-1) Group. A randomized trial of E5510 versus aspirin in patients with transient ischemic attacks [J]. *Angiology*, 1995, 46(11): 999-1008.
- [11] SARMA G R, ROY A K. Nadroparin plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of acute ischemic stroke [J]. *Neurol India*, 2003, 51(2): 201-210.
- [12] WANG Y G, ZHANG Q Y. Aspirin plus low-molecular-weight heparin preventing reoccurrence of transient ischemic attacks and acute ischemic stroke [J]. *Chin J Clin Neurosci(中国临床神经科学)*, 2007, 15(5): 490-493.
- [13] DONG W W, DENG F, WANG S C, et al. Effect of low molecular weight heparin on transient ischaemia attack [J]. *Chin J Stoke(中国卒中杂志)*, 2008, 3(3): 178-180.
- [14] MERWICK A, ALBERS G W, AMARENCO P, et al. Addition of brain and carotid imaging to the ABCD score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack: a multicentre observational study [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(11): 1060-1069.
- [15] KAY R, WONG K S, YU Y L, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(24): 1588-1593.
- [16] MOONIS M, FISHER M. Considering the role of heparin and low-molecular-weight heparins in acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2002, 33(7): 1927-1933.
- [17] WANG Q S, CHEN C, CHEN X Y, et al. Low-molecular-weight heparin versus aspirin for acute ischemic stroke with large artery occlusive disease: subgroup analyses from the fraxiparin in stroke study for the treatment of ischemic stroke (FISS-tris) study [J]. *Stroke*, 2012, 43(2): 346-349.

收稿日期: 2012-04-24

本刊 2013 年起不再收取稿件处理费

为简化投稿程序, 提高编审效率, 更好地为作者服务, 本刊决定: 自 2013 年 1 月 1 日起, 对所有来稿不再收取 50 元稿件处理费。

请作者在投稿时注意以下几点:

- ①请在投稿系统上进行投稿。请登录本刊网站 www.chinjmap.com, 进入左侧“作者登录”, 注册账号名和密码后(已注册用户直接登录即可), 按照提示进行投稿。本刊不接收所有邮件来稿或纸质来稿;
- ②请不要重复投稿。进入“作者登录”后, 在“稿件查询”处能够查到已投稿稿件, 即为投稿成功;
- ③已经退稿的稿件, 如无特殊说明, 请不要再次投稿;
- ④请不要一稿多投。