

# 阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗的研究进展

胡君茹<sup>1\*</sup>, 姜 华<sup>1</sup>, 刘效栓<sup>2</sup>(1.甘肃省中医药研究院, 兰州 730050; 2.甘肃省中医院, 兰州 730050)

中图分类号 R543.3<sup>1</sup>; R743.32 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)08-0750-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.08.28

**摘要** 目的:为阿司匹林联合氯吡格雷的合理应用提供临床依据和参考。方法:查阅2000—2011年有关阿司匹林与氯吡格雷联合应用的国内、外研究文献,对阿司匹林和氯吡格雷抗血小板作用的机制以及阿司匹林联合氯吡格雷的各方面临床应用情况进行归纳、整理、综述。结果:阿司匹林不可逆地抑制血小板的环氧化酶活性,氯吡格雷选择性地阻断血小板膜表面的二磷酸腺苷受体,因其不同的抗血小板作用机制,二者联合用于急性冠状动脉综合征、辅助介入治疗和脑血管疾病等方面具有确切的预防和治疗作用。结论:阿司匹林联合氯吡格雷具有协同抗血小板作用,且二者长期应用可显著降低心脑血管事件的发生率和病死率。

**关键词** 阿司匹林;氯吡格雷;联合;抗血小板;临床研究

阿司匹林联合氯吡格雷是目前临床上治疗心脑血管疾病中抗血小板治疗的标准组合<sup>[1]</sup>。大量临床试验证实,阿司匹林联合氯吡格雷双重抗血小板治疗对动脉血栓事件的预防作用显著优于单用阿司匹林,对心脑血管疾病的预防和治疗具有积极作用。本文拟就阿司匹林和氯吡格雷抗血小板作用的机制以及其联合治疗不同类型心脑血管疾病的临床应用情况综述如下。

## 1 阿司匹林和氯吡格雷抗血小板作用的机制

血小板活化是动脉粥样硬化疾病进展的重要病理基础。一系列理化因素都可以刺激血小板活化,包括血栓素、二磷酸腺苷(ADP)、凝血酶、胶原和血流剪切力。抗血小板药物通过抑制相应的酶或受体发挥药理作用。血小板上的环氧化酶(COX-1)可作用于花生四烯酸,使其生成血栓素A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)以及前列腺素, TXA<sub>2</sub>刺激血小板的聚集并诱发血栓形成。阿司匹林与COX-1氨基酸序列第530位丝氨酸残基结合使之乙酰化,不可逆地抑制血小板上的COX-1的活性,并阻止花生四烯酸转化成前列腺素H<sub>2</sub>,进而阻止TXA<sub>2</sub>的合成,进一步阻止了血栓的形成<sup>[2-3]</sup>。氯吡格雷为噻吩吡啶类抗血小板药物,其在肝脏内经过细胞色素P<sub>450</sub>生物转化为活性代谢产物,该活性代谢产物能选择性地、不可逆地阻断血小板膜表面的ADP受体,使与此受体相耦联的血小板糖蛋白IIb/IIIa受体的纤维蛋白原结合位点不能暴露,从而间接地抑制了纤维蛋白原与糖蛋白IIb/IIIa受体的结合,使血小板不能进一步相互聚集<sup>[1,4]</sup>。

阿司匹林通过抑制血小板代谢过程中的COX-1起到抗血小板的作用,而氯吡格雷能选择性及特异性干扰ADP介导的

血小板的活化,且研究证实,阿司匹林不改变氯吡格雷对由ADP诱导的血小板聚集的抑制作用,但氯吡格雷增强了阿司匹林对胶原诱导的血小板聚集的抑制作用,二者联合使用具有协同作用<sup>[5]</sup>。

## 2 阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗在心脑血管疾病中的临床研究

### 2.1 治疗急性冠状动脉综合征(ACS)

ACS是一组由急性心肌缺血引起的临床综合征,不稳定型心绞痛(UAP)、非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和ST段抬高型心肌梗死(STEMI)是ACS 3种不同的临床状态。ACS发病急、变化快,如果临床得不到及时、有效的治疗,则极易引发严重的心脏不良事件。目前,早期保守治疗仍然是其主要的治疗策略,而抗血小板治疗在ACS治疗中有着重要地位和作用。Yusuf S等<sup>[6]</sup>的CURE(the Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events)研究是一项多中心随机双盲平行对照临床研究,包括了6 155例年龄>65岁的ACS患者,在服用阿司匹林(75~325 mg/d)的基础上接受氯吡格雷(负荷剂量300 mg,维持量75 mg/d)或安慰剂治疗,持续3~12个月。结果显示,阿司匹林与氯吡格雷联用组获益显著高于阿司匹林单用组,在UAP和NSTEMI的患者中联合应用阿司匹林和氯吡格雷可减少心脏病发作、脑卒中和心血管病死亡的风险达14%。

2.1.1 UAP UAP是一种临床常见的ACS,是稳定劳力型心绞痛和急性心肌梗死的中间状态,如不及时、有效地治疗,极易发展为心肌梗死或猝死。其主要发病机制是冠状动脉粥样

zheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 626(1):64.

[32] Fiscella J, Bonfiglio T, Winters P, et al. Distinguishing features of endometrial pathology after exposure to the progesterone receptor modulator mifepristone[J]. *Human*

*Pathology*, 2011, 42(7):947.

[33] Spitz IM, Grunberg S, Chabbert BN, et al. Management of patients receiving long term treatment with mifepristone [J]. *Fertil Steril*, 2005, 84(6):1 719.

[34] Spitz IM. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium[J]. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 2009, 21(4):318.

(收稿日期:2012-08-20 修回日期:2012-12-29)

\* 主管药师,本科。研究方向:医院药学。电话:0931-2687224。E-mail:hujunru726@163.com

硬化斑块破裂,诱发血小板聚集、血栓形成及冠状动脉收缩,进一步引起冠状动脉不完全闭塞,其血栓成分是以血小板为主的白色血栓。有效抗缺血、抗血栓(抗血小板的抗凝)及稳定斑块治疗对UAP控制和防止病变进展有重要意义。Gerschütz GP等<sup>[7]</sup>研究显示,UAP患者联合使用氯吡格雷和阿司匹林与单独使用阿司匹林相比,心脏死亡(心跳停止先于呼吸和脑功能的完全停止,常见于心脏本身的严重疾病和损伤)、心肌梗死及缺血性卒中等缺血事件的危险率下降20%。陈力等<sup>[8]</sup>将108例UAP患者随机分为观察组(56例)和对照组(52例),对照组给予阿司匹林100 mg/d,观察组在对照组治疗基础上加用氯吡格雷75 mg/d,两组均连续给药14 d。治疗后证实,观察组心绞痛发作次数和平均发作持续时间均较对照组有明显好转,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组患者心电图有改善者占87.5%,与对照组(占63.5%)比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组均无严重的出血事件发生,均未见血小板计数明显减少,不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。黄建雄等<sup>[9]</sup>将100例UAP患者随机均分为观察组和对照组,对照组口服阿司匹林300 mg/d,3 d后改为100 mg/d;观察组在此基础上加服氯吡格雷,首剂负荷剂量300 mg,之后改为75 mg/d,两组均治疗6周。治疗结束后观察组显效34例,有效15例,无效1例,总有效率为98.0%;对照组显效14例,有效22例,无效14例,总有效率为72.0%,两组总有效率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组心绞痛复发、急性心肌梗死和心源性猝死等心脏事件的发生率显著低于对照组( $P<0.05$ ),证实了氯吡格雷联合阿司匹林治疗UAP疗效优于单用阿司匹林,且安全性高。

阿司匹林联合氯吡格雷治疗UAP,已普遍应用于临床,其有效性已得到循证医学的证实<sup>[10-11]</sup>。

**2.1.2 急性心肌梗死(AMI)** AMI是冠心病的严重类型,指冠状动脉突然完全性闭塞致部分心肌发生缺血、损伤和坏死。其病理基础大多数为冠状动脉粥样硬化,少数为冠状动脉血栓形成和(或)冠状动脉痉挛所致,最终导致血栓形成,阻塞血管。血小板在其发生发展中起着重要作用,抗血栓治疗已不仅仅是控制凝血酶的生成及其活性,抗血小板已成为预防和治疗冠状动脉血栓的基石。大量随机对照双盲临床试验<sup>[12]</sup>证实,阿司匹林和氯吡格雷联用是有效防治动脉粥样硬化性血栓形成的抗血小板药物。张攀等<sup>[13]</sup>研究了氯吡格雷联合阿司匹林治疗AMI的疗效,将56例急性心肌梗死患者随机分为观察组和对照组,每组各28例。在常规治疗的基础上,对照组给予阿司匹林300 mg,即刻嚼服,第2天给予300 mg/d,口服,第3天起改为100 mg/d,口服;观察组在对照组的基础上即刻嚼服氯吡格雷300 mg,第2天起给予75 mg/d,口服。结果显示,观察组再闭塞率低于对照组,90 d时左室射血分数(LVEF)高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组血管再通率高于对照组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );观察组血小板聚集率低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );而凝血指标的变化组间差异无统计学意义。研究结果表明,氯吡格雷联合阿司匹林治疗AMI疗效优于单纯应用阿司匹林,有较好的近期疗效和远期疗效,对于阿司匹林抵抗患者尤其适用。类似的研究<sup>[14-15]</sup>也证实了阿司匹林联合氯吡格雷用于AMI是安全、有效的。

## 2.2 辅助介入治疗

**2.2.1 冠状动脉介入治疗(PCI)** PCI是以损伤或撕裂血管内膜为代价的治疗措施。斑块表面的内皮损伤、斑块形成溃疡或发生破裂是激活血小板促发血栓形成的基础。内膜损伤、斑块内具有高度致凝作用的脂质释放和暴露均可激活血小板,导致血栓形成。支架置入除有同样的球囊损伤之外,支架本身的异物刺激也能活化血小板,引起血栓形成。故需在围手术期和手术治疗后进行抗血小板治疗以减少血栓形成。

苏海明<sup>[16]</sup>将126例行冠心病介入治疗的患者随机分为观察组和对照组,每组63例。观察组PCI术前6 h即给予阿司匹林300 mg和氯吡格雷600 mg,口服,术后口服阿司匹林300 mg/d(4周后改为100 mg/d)和氯吡格雷75 mg/d[裸支架>3个月,药物洗脱支架(DES)9~12个月];对照组将术前和术后氯吡格雷给药均换为噻氯匹定(与氯吡格雷同属于阻碍ADP介导的抗血小板药物)250 mg,其余同。结果,观察组患者服药后12 h及24 h血小板聚集率均比对照组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );观察组不良反应发生率低于对照组( $P<0.05$ )。表明阿司匹林联合氯吡格雷能减少PCI术后心血管事件的发生和防止血栓形成,且能降低血管径路并发症和出血的发生率,效果显著优于阿司匹林与另一类抗血小板药物噻氯匹定联用。氯吡格雷吸收迅速,2 h即可发挥抗血小板凝集作用,5 d达最大效应,半衰期为8 h,75 mg的氯吡格雷抗血小板凝集作用与0.5 g噻氯匹定相当。章祎<sup>[17]</sup>将行PCI术的125例ACS患者随机分为联合用药组和阿司匹林单用组,结果主要心血管事件和靶血管再通事件发生率,联合用药组(3.18%,1.59%)较阿司匹林单用组(16.13%,12.90%)低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组不良反应(出血、皮疹、胃肠道反应)发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。说明PCI术后联合使用阿司匹林和氯吡格雷18个月安全、有效,可减少PCI术后心血管事件的发生,出血并发症无明显增加。Mehta SR等<sup>[18]</sup>通过随机双盲方法观察了PCI术后长期联用阿司匹林和氯吡格雷的疗效。结果显示,氯吡格雷组心血管死亡、心肌梗死事件发生率下降31%,提示PCI术前短期、术后长期联合应用氯吡格雷和阿司匹林是有益的。该研究发现,PCI术后18个月联合使用阿司匹林和氯吡格雷抗血小板治疗,可持续、有效地防止部分患者支架阻塞,降低心脏死亡、心肌梗死等缺血事件的发生率。Mehta SR等另一项研究<sup>[19]</sup>表明,对接受PCI的患者,阿司匹林与高剂量氯吡格雷(第1天600 mg/d,第2~7天150 mg/d,第8~30天75 mg/d)联用比阿司匹林与标准剂量氯吡格雷(第1天300 mg/d,第2~30天75 mg/d)联用,有明显的治疗优势。

对于接受支架特别是DES的PCI患者,DES可显著降低PCI术后的再狭窄发生率,明显改善ACS患者的长期预后。而术后处置,特别是阿司匹林联合氯吡格雷的双联抗血小板治疗(DAT)是决定治疗成败的关键因素。避免过早或随意停用DAT,是此类患者的防护重点<sup>[20]</sup>。2007年的美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)/美国心血管造影和介入学会(SCAI)PCI治疗指南建议:所有置入DES的PCI患者应进行阿司匹林联合氯吡格雷治疗至少持续12个月,并可以考虑术后12个月继续服用氯吡格雷<sup>[21]</sup>。

阿司匹林联合氯吡格雷已经成为支架置入术后抗血栓治疗的标准方案,不良反应较少,已经在临床推广使用。

**2.2.2 颈动脉支架成形术(CAS)** CAS为目前治疗颈动脉狭

窄的主要方法之一,对于术后出现的支架内血栓形成和再狭窄,临床处理十分棘手。CAS后再狭窄的原因与支架本身刺激血小板在支架表面聚集形成血栓及平滑肌细胞发生迁移,使新生内膜增生、血管壁重构有关,主要影响因素为新生内膜增生、血栓形成、炎症反应、动脉损伤、弹性回缩与组织挤压,其他影响因素还包括支架种类、患者的基础疾病、支架置入前血管狭窄程度及支架置入后残留狭窄程度。故应用药物抑制血管内膜过度增生或改善新生内膜形成及血管重塑过程可有效干预再狭窄<sup>[22-23]</sup>。Mehta SR等<sup>[24]</sup>还发现,CAS术后联用阿司匹林和氯吡格雷组心脑血管事件发生率(如心肌梗死、卒中、心脏死亡)较单用阿司匹林组降低20%。

### 2.3 治疗脑血管疾病

2.3.1 短暂性脑缺血发作(TIA) TIA是脑血管功能障碍所致一过性局灶性神经功能缺失。未经治疗的TIA约有1/3以上患者以后发展为脑梗死,在TIA之后的第1年内发生脑卒中的危险性最高,是完全性脑卒中的重要危险因素。目前,认为其主要的发病机制为动脉粥样硬化基础上发生微血管栓塞或血流动力学异常造成的局部脑缺血,在发病后最初7d发生脑梗死的危险高达10%以上<sup>[25]</sup>。许风雷等<sup>[26]</sup>对阿司匹林联合氯吡格雷治疗TIA的疗效及安全性研究结果显示,阿司匹林联合氯吡格雷观察组有效率为96.97%(32/33),而口服阿司匹林对照组有效率为56.25%(18/32),两组有效率比较差异有统计学意义( $P<0.001$ )。观察组无效仅1例,无一例发展为脑梗死,而对照组9例恶化为脑梗死,说明阿司匹林联合氯吡格雷对控制TIA及预防复发、防止其恶化为永久性脑梗死均有明显疗效。其治疗前、后血小板计数(PLT)无明显变化,氯吡格雷继续口服治疗,无一例发生出血现象,说明阿司匹林联合氯吡格雷治疗出血的不良反应小,安全、可靠。侯广春等<sup>[27]</sup>观察了氯吡格雷联合阿司匹林对TIA患者凝血及纤溶系统的影响,证实氯吡格雷联合阿司匹林在调节TIA患者凝血、纤溶系统方面较单用阿司匹林效果好,且不增加不良反应发生率。TIA发作主要病因为动脉粥样硬化,与微血栓、血流动力学改变及头部血流改变等多种原因相关,故调节凝血、纤溶系统平衡可从根本上改善疾病预后<sup>[28]</sup>。

2.3.2 进展性脑卒中 进展性脑卒中是指发病1周内经积极治疗病情仍呈进行性加重的脑卒中,发病率约为30%,致死率和致残率较一般脑卒中为高。临床上除加强规范治疗,控制血压,针对脑卒中的危险因素治疗外,加强抗血小板聚集治疗为有效的方法之一。《中国急性缺血性卒中诊治指南(2010)》<sup>[29]</sup>指出,卒中发生48h内应用抗血小板聚集药物,能显著降低随访期末的病死或残疾率,减少复发,仅轻度增加症状性颅内出血的风险,其推荐的常用抗血小板聚集药物为阿司匹林联合氯吡格雷。陈章洲等<sup>[30]</sup>将86例进展性缺血性脑卒中患者在常规治疗的基础上分为观察组(45例,应用阿司匹林100mg/d+氯吡格雷75mg/d治疗)和对照组(41例,单用阿司匹林100mg/d治疗),两组患者用药均超过2周。2周后对两组患者按脑卒中临床神经功能缺损程度评分(NDS)标准进行评分。结果显示,两组治疗后NDS评分均有改善,但观察组改善更明显( $P<0.01$ )。两组治疗前后的血常规、尿常规、肝肾功能、凝血酶原时间、纤维蛋白原、血脂及血糖结果比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组病例均未出现皮肤淤点、淤斑、消化道出血、泌尿道出血等皮肤黏膜以及颅内出血等不良反

应。由此认为,阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板聚集治疗进展性脑卒中,可明显改善脑卒中患者的神经功能缺损,减轻致残程度,且安全性高。

2.3.3 脑梗死 脑梗死是致残率和致死率较高的常见多发病。张东亚等<sup>[31]</sup>选择98例3d内新发脑梗死患者分为阿司匹林组(阿司匹林100mg, qd)、氯吡格雷组(氯吡格雷75mg, qd)、联合治疗组(阿司匹林100mg, qd+氯吡格雷75mg, qd),均持续治疗1周,对患者治疗前、后分别按美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)标准进行评分。治疗后,联合治疗组分别与阿司匹林组和氯吡格雷组比较,差异均有统计学意义( $P<0.001$ ),而阿司匹林组与氯吡格雷组治疗后比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),表明阿司匹林联合氯吡格雷治疗脑梗死,疗效更佳,对于高危组缺血性脑血管病患者症状减轻明显。联合治疗有效改善了血液流变学参数,治疗后的血浆比黏度、红细胞比容、血小板聚集率及全血黏度均较治疗前显著降低,脑梗死症状明显减轻。

### 2.4 其他

阿司匹林联用氯吡格雷对稳定型心绞痛、稳定型心绞痛伴糖尿病患者的抗血小板治疗也有明显的效果。魏立业等<sup>[32]</sup>观察了97例稳定型心绞痛伴糖尿病患者在接受常规治疗的基础上单用阿司匹林与阿司匹林联用氯吡格雷进行治疗前后的凝血功能、血小板聚集率等指标的变化和疗效,同时观察不良反应及主要心脏不良事件的发生情况。结果表明,联合用药组与单用阿司匹林组比较,能显著改善心绞痛患者的症状,降低心血管不良事件的发生率( $P<0.05$ ),降低血小板聚集率( $P<0.05$ ),二药联用无严重出血等不良反应发生,提示氯吡格雷和阿司匹林联合应用治疗稳定型心绞痛伴糖尿病是安全、有效的。

## 3 结语

阿司匹林和氯吡格雷是经循证医学证实可常规应用的抗血小板聚集药物。阿司匹林不可逆地抑制血小板的COX-1活性,氯吡格雷选择性地阻断血小板膜表面的ADP受体,因其不同的抗血小板作用机制,二者具有协同抗血小板治疗作用。阿司匹林联合氯吡格雷用于ACS、辅助介入治疗和脑血管疾病等方面具有确切的预防和治疗作用,且长期应用可明显降低心脑血管事件的发生率和病死率。尽管有一部分患者存在阿司匹林和氯吡格雷抵抗,但通过二者联用或增加剂量,可避免抗血小板聚集药物抵抗的发生。

抗血小板药物的研发已成为心脑血管疾病治疗学进展的标志之一。现有的抗血小板药物只能抑制引起血小板激活的部分通路,而针对血小板激活的其他途径(如凝血酶途径)研发的抗血小板药物与现有双重抗血小板药物联合应用时,可能会提供更广泛的对血小板聚集的抑制作用。与此同时,如何在更有效抑制血小板聚集的同时不增加出血并发症的发生率和克服抗血小板药物因个体差异存在的低反应性,将是相关领域研究的重要方向。

### 参考文献

- [1] 严晓伟.抗血小板药物的研发进展[J].中国循环杂志,2011,26(1):4.
- [2] 杨宝峰.药理学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:289.
- [3] 张亚梅,陈庆伟.老年冠状动脉粥样硬化性心脏病抗血小板

- 板药物治疗的临床评价[J].心血管病学进展,2011,32(2):220.
- [4] 范岚,张伟,周宏灏.抗血小板药物的遗传药理学研究进展[J].中国药理学通报,2010,26(4):421.
- [5] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(4):299.
- [6] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, *et al.* Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation[J]. *N Engl J Med*, 2001,345(7):494.
- [7] Gerschutz GP, Bhatt DL. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) study: to what extent should the results be generalizable[J]. *Am Heart J*, 2003,145(4):595.
- [8] 陈力,何敏滢.阿司匹林联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛的临床分析[J].临床和实验医学杂志,2011,10(5):369.
- [9] 黄建雄,刘晓凯.氯吡格雷联合阿司匹林治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J].中国药房,2011,22(24):2270.
- [10] 张鸿举,梁毅,尚咏琦,等.氯吡格雷联合阿司匹林治疗不稳定型心绞痛的疗效及安全性[J].徐州医学院学报,2008,28(9):590.
- [11] 卢阳.阿司匹林联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛70例临床观察[J].中国临床实用医学,2010,4(3):133.
- [12] Bowry A, Brookhart M, Choudhry NK. Meta analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events[J]. *Am J Cardiol*, 2008,101(7):960.
- [13] 张攀,汪明慧.氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性心肌梗死的疗效研究[J].现代预防医学,2011,38(6):1177.
- [14] 杨平.急性心肌梗死溶栓后联合使用阿司匹林及氯吡格雷的疗效和安全性研究[J].内科,2009,4(5):707.
- [15] 吴荣辉.氯吡格雷联合阿司匹林与单用阿司匹林治疗急性心肌梗死的临床疗效比较[J].中国实用医药,2010,5(26):10.
- [16] 苏海明.大剂量氯吡格雷在冠心病介入治疗中的应用效果观察[J].现代中西医结合杂志,2011,20(7):827.
- [17] 章祎.阿司匹林联合氯吡格雷对冠脉支架术后患者的疗效性与安全性研究[J].中华全科医学,2011,9(7):1053.
- [18] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, *et al.* Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study[J]. *Lancet*, 2001,358(9281):527.
- [19] Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, *et al.* Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2×2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy[J]. *Am Heart J*, 2008,156(6):1080.
- [20] 黄桂梅,李性天.药物洗脱支架术后的抗血小板治疗进展[J].中国药房,2011,22(10):927.
- [21] King SB, Smith SC, Hirshfeld JW, *et al.* 2007 Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008,51(2):172.
- [22] Amarencu P, Bogoussvsky I. The SPARCL (the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) Investigators[J]. *N Engl J Med*, 2006,355(6):549.
- [23] Sacco RL, Adams R, Albert G, *et al.* Guidelines for prevention of stroke in patients with ischaemic attack[J]. *Stroke*, 2006,37(2):577.
- [24] Mehta SR, Yusuf S. The Clopidogrel in Unstable angina to Prevent Re-current Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta analysis of the effects of the thienopyridines in vascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2000,21(24):2033.
- [25] Hill MD, Yiannakoulias N, Jeerakathil. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attacks. A population based study[J]. *Neurology*, 2004,62(11):2015.
- [26] 许风雷,李翠萍,热依汗,等.阿司匹林联合氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2010,13(1):32.
- [27] 侯广春,郭传智.氯吡格雷联合阿司匹林对TIA患者凝血及纤溶指标的影响[J].山东医药,2011,51(3):46.
- [28] Kawanami D, Maemura K, Takeda N, *et al.* Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine endothelial cell interactions[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004,314(2):415.
- [29] 中华医学会神经科学会.中国急性缺血性卒中诊治指南(2010)[J].中华神经科杂志,2010,43(2):2.
- [30] 陈章洲,吴水生.拜阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板聚集治疗进展性脑卒中临床观察[J].中外医学研究,2011,9(12):37.
- [31] 张东亚,胡亚妮,姜超.阿司匹林联合氯吡格雷治疗脑梗死98例疗效分析[J].延安大学学报:医学科学版,2011,9(2):7.
- [32] 魏立业,张庆文,冯倩等.氯吡格雷联合阿司匹林治疗稳定型心绞痛伴糖尿病的疗效及安全性研究[J].实用医学杂志,2011,27(3):502.

(收稿日期:2012-04-30 修回日期:2012-08-28)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ) 收录期刊, 欢迎投稿、订阅