

不同抗血小板方案治疗轻型急性脑卒中的安全性和有效性比较

邓婷¹ 张通² 芦海涛² 姚晓华¹ 刘芦珊¹ 刘小蒙¹ 陈敬绵¹

[摘要] 目的:探讨 3 种不同抗血小板方案治疗轻型急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)的安全性和有效性,以便对 AIS 进行更精准的抗血小板治疗。方法:登记 2017 年 1 月 1 日—2019 年 12 月 31 日期间我院急诊科诊治的轻型 AIS 患者资料,根据治疗方案不同分为单抗组[单抗血小板治疗(SAPT)+瑞舒伐他汀]、21 d 双抗组[21 d 双抗血小板治疗(DAPT)+瑞舒伐他汀]和 7 d 双抗组(7 d DAPT + 强化瑞舒伐他汀)。主要观察指标为随访 90 d 内再发脑梗死事件、出血事件,以及他汀相关性肝损害和他汀相关性肌病(statin-associated myopathy, SAM)。结果:①再发脑梗死比较:单抗组 26 例(20.00%),21 d 双抗组 4 例(5.97%),7 d 双抗组 7 例(8.05%);与单抗组比较,21 d 双抗组($HR=0.271, 95\%CI:0.095\sim0.776, P=0.015$)及 7 d 双抗组($HR=0.367, 95\%CI:0.159\sim0.847, P=0.019$)明显降低了再发脑梗死风险;而 21 d 双抗组与 7 d 双抗组比较差异无统计学意义($HR=0.737, 95\%CI:0.216\sim2.518, P=0.627$)。②出血事件比较:单抗组 1 例(0.77%),21 d 双抗组 6 例(8.96%),7 d 双抗组 2 例(2.30%),3 组比较差异有统计学意义($\chi^2=8.198, P=0.008$);21 d 双抗组与单抗组比较,差异有统计学意义($P=0.007$),7 d 双抗组与单抗组比较,差异无统计学意义($P=0.566$);尽管 21 d 双抗组与 7 d 双抗组比较,差异无统计学意义($P=0.079$),但 21 d 双抗组出血事件发生率(8.96%)明显高于 7 d 双抗组(2.30%)。③随访期间 3 组患者中均未发现他汀相关性肝损害和 SAM 病例。结论:7 d DAPT + 强化瑞舒伐他汀是轻型 AIS 最佳治疗方案,在降低再发脑梗死风险方面与 21 d DAPT + 瑞舒伐他汀方案具有同等效应,且极少导致出血及他汀相关性肝损害及 SAM 等不良事件的发生。

[关键词] 抗血小板治疗;强化瑞舒伐他汀;轻型急性脑卒中;再发脑梗死

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.05.003

[中图分类号] R743.3 [文献标志码] A

Comparison of safety and efficacy of different antiplatelet regimens in minor acute stroke

DENG Ting¹ ZHANG Tong² LU Haitao² YAO Xiaohua¹
LIU Lushan¹ LIU Xiaomeng¹ CHEN Jingmian¹

(¹Department of Emergency, China Rehabilitation Research Center Beijing Bo'ai Hospital, Beijing, 100068, China; ²Department of Neurology, China Rehabilitation Research Center Beijing Bo'ai Hospital)

Corresponding author: ZHANG Tong, E-mail: tommzhang@163.com

Abstract Objective: The aim of this study was to evaluate the safety and efficacy of three different antiplatelet regimens in minor acute ischemic stroke (AIS), in order to provide a more accurate antiplatelet therapy for AIS. **Methods:** Patients with minor AIS in the emergency department of our hospital from January 2017 to December 2019 were registered and divided into three groups according to the different therapy regimens: single antiplatelet therapy (SAPT) group (SAPT + rosuvastatin), 21-day dual antiplatelet therapy (DAPT) group (21-day DAPT + rosuvastatin), and 7-day DAPT group (7-day DAPT + intensive rosuvastatin). The primary outcomes were recurrent cerebral infarction, bleeding events, statin-induced liver injury and statin-associated myopathy (SAM) during 90-day follow-up in an intention-to-treat analysis. **Results:** ① Recurrent cerebral infarction: there were 26 cases (20.00%) in the SAPT group, 4 cases (5.97%) in the 21-day DAPT group, and 7 cases (8.05%) in the 7-day DAPT group; Compared to the SAPT group, the risk of recurrent cerebral infarction was significantly reduced in the 21-day DAPT group (hazard ratio [HR], 0.271; 95% confidence interval [CI], 0.095–0.776; $P=0.015$) and the 7-day DAPT group (HR, 0.367; 95% CI, 0.159–0.847; $P=0.019$), while there was no significant difference between the 21-day DAPT group and the 7-day DAPT group (HR, 0.737; 95% CI, 0.216–

¹ 中国康复研究中心北京博爱医院急诊科(北京,100068)

² 中国康复研究中心北京博爱医院神经内科

通信作者:张通, E-mail: tommzhang@163.com

2.518; $P=0.627$). ②Bleeding events: there was 1 case(0.77%) in the SAPT group, 6 cases(8.96%) in the 21-day DAPT group, and 2 cases(2.30%) in the 7-day DAPT group. There was a significant difference between the three groups($\chi^2=8.198$, $P=0.008$); There was a statistically significant difference between the 21-day DAPT group and the SAPT group($P=0.007$), while there was no significant difference between the 7-day DAPT group and the SAPT group($P=0.566$); Although there was no significant difference between the 21-day DAPT group and the 7-day DAPT group($P=0.079$), the incidence of bleeding events in the 21-day DAPT group(8.96%) was significantly higher than that in the 7-day DAPT group(2.30%). ③No cases of statin-induced liver injury and SAM were recorded in the three groups during the follow-up. **Conclusion:** 7-day DAPT + intensive rosuvastatin was the best therapy regimen for minor AIS, which had the same effect as the regimen of 21-day DAPT + rosuvastatin in reducing the risk of recurrent cerebral infarction for patients with minor AIS, and rarely leads to bleeding events, statin-induced liver injury and SAM.

Key words antiplatelet therapy; intensive rosuvastatin; minor acute stroke; recurrent cerebral infarction

我国脑卒中发病风险居世界首位,为总人口的 39.9%^[1];尽管 1990-2019 年我国人群卒中的年龄标准化发病率下降了 9.3%,但缺血性卒中的年龄标准化发病率却增加了 34.7%^[2],占总卒中 82.6%^[3];流行病学研究结果显示,缺血性脑卒中复发率高达 36.5%^[4],给社会、家庭和个人造成了沉重的经济和心理负担^[5],是我国成年人致死、致残的首要因素^[6]。降低缺血性脑卒中的复发率已成为我国脑血管病研究领域中的重点和难点。既往研究表明,21 d 阿司匹林联合氯吡格雷双抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)或 90 d DAPT 可显著降低轻型急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者 90 d 内再发脑梗死风险^[7-8],但也增加了出血事件的发生^[8-9]。为了制定更精准的 DAPT 方案,本研究拟以我院急诊科 2017 年 1 月 1 日—2019 年 12 月 31 日诊治的轻型 AIS 患者为研究对象,探讨单抗血小板治疗(single antiplatelet therapy, SAPT) + 瑞舒伐他汀,21 d DAPT + 瑞舒伐他汀和 7 d DAPT + 强化瑞舒伐他汀 3 种不同抗血小板方案治疗轻型 AIS 患者的安全性和有效性,为 AIS 选择合适的治疗方案提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入 2017 年 1 月 1 日—2019 年 12 月 31 日我院急诊科收治的轻度 AIS 患者。AIS 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2014)》^[10]的诊断标准,且入院时美国国立卫生研究院卒中量表评分(the baseline scores of National Institutes of Health Stroke Scale, bNIHSS) ≤ 4 分^[11]。本研究经医院医学伦理委员会审批(No: 2016-065-1),患者本人及家属知情并签署同意书。

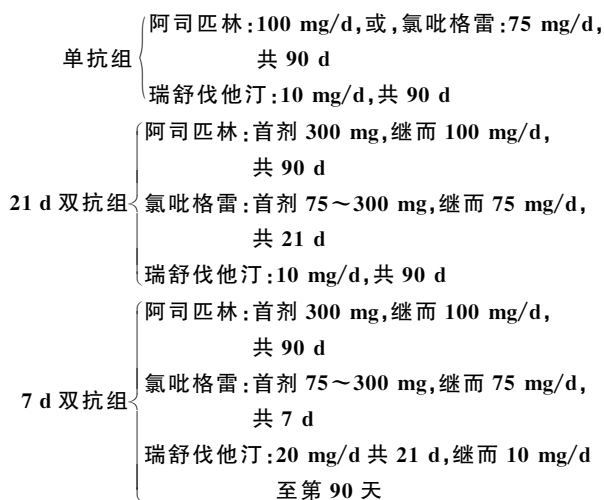
纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②发病时间 ≤ 72 h;③明确的局灶性神经功能缺损症状,且 bNIHSS ≤ 4 分;④头颅磁共振成像(MRI)显示新的梗死灶。

排除标准:①静脉溶栓/动脉取栓者;②抗凝治疗者;③妊娠或 3 个月内准备妊娠的女性;④其他

脏器功能严重受损或恶性肿瘤患者。

1.2 治疗及分组方案

本研究共纳入 284 例患者。根据不同治疗方案分为单抗组($n=130$)、21 d 双抗组($n=67$)和 7 d 双抗组($n=87$),见图 1。3 组其他基础治疗相同。随访时间均为 90 d。主要观察指标:随访 90 d 内再发脑梗死事件、出血事件,以及他汀相关性肝损害和他汀相关性肌病(statin-associated myopathy, SAM)。



注:阿司匹林,每片 100 mg;氯吡格雷,每片 75 mg;瑞舒伐他汀,每片 10 mg。

图 1 3 组患者的治疗方案

1.3 评判标准

再发脑梗死:首次治疗后 90 d 内再次出现新的局灶性神经功能缺损,或现有的局灶性症状明显恶化,且头部 MRI 提示新的梗死灶,或原有梗死灶明显增大。

出血事件:首次治疗后 90 d 内,经头颅 CT 或潜血试验证实的脑出血,消化道黏膜出血,或其他部位出血者。根据全球运用链激酶和组织型纤溶酶原激活物治疗闭塞冠状动脉(GUSTO)中定义出血程度分轻、中、重三度^[12]。

他汀相关性肝损害及 SAM:所有患者入院时

(治疗前)及治疗2周后 $[(14\pm 3)\text{d}]$,以及随访过程中凡有消化道或肌肉不适症状者采集静脉血,采用全自动生化分析仪BS-800M(mindray,中国)测定丙氨酸转移酶(alanine transferase,ALT)、天门冬氨酸转移酶(aspartate transferase,AST)及肌酸激酶(creatine kinase,CK)水平。首次治疗后90 d内当ALT或AST水平升高达3倍或以上正常值上限者即诊断他汀相关性肝损害^[13],CK水平升高达正常值上限3~10倍者即诊断SAM^[14]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件分析数据。患者基础资料3组之间比较:计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验,计量资料符合正态分布的用 $\bar{X}\pm S$ 表示,不符合正态分布用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,采用Kruskal-Wallis检验;90 d内3组之间再发脑梗死事件比较:采用Cox比例风险模型,相对危险度用风险比(hazard ratio,HR)和95%可信区间(95% confidence interval,95%CI)表示;90 d内3组之间出血事件比较:由于出血病例数少,按计数资料采用 χ^2 检验;治疗前及治疗后2周ALT、AST及CK水平比较:采用配对样本 t 检验。以 $P<0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基础资料比较

3组患者性别比例均衡;年龄、发病时间、就诊时收缩压及舒张压、bNIHSS,以及治疗前及治疗2周后ALT、AST及CK水平等计量资料采用单因素方差分析,结果提示3组患者基础资料具有均衡一致性(均 $P>0.05$)。见表1。

2.2 主要结局事件

2.2.1 再发脑梗死比较 90 d内3组患者再发脑梗死事件分别是:单抗组26例(20.00%),21 d双抗组4例(5.97%),7 d双抗组7例(8.05%)。采用Cox比例风险模型比较,以单抗组为参照,21 d双抗组及7 d双抗组与之比较,差异均有统计学意义($HR=0.271$,95%CI:0.095~0.776, $P=0.015$; $HR=0.367$,95%CI:0.159~0.847, $P=0.019$);21 d双抗组与7 d双抗组比较,差异无统计学意义($HR=0.737$,95%CI:0.216~2.518, $P=0.627$)。结果提示,21 d双抗组及7 d双抗组的治疗方案在降低AIS患者90 d内再发脑梗死风险具有同等效应,见表2、图2。

表1 3组患者基础资料比较

基础资料	总样本 ($n=284$)	单抗组 ($n=130$)	21 d 双抗组 ($n=67$)	7 d 双抗组 ($n=87$)	P
年龄/岁	67.49 $\pm$ 11.85	68.75 $\pm$ 12.96	65.93 $\pm$ 11.49	66.82 $\pm$ 10.22	0.347
女性/例(%)	68(23.94)	34(31.07)	14(16.01)	20(20.79)	0.693
发病时间/h	21.62 $\pm$ 1.28	21.21 $\pm$ 1.86	20.33 $\pm$ 2.48	23.14 $\pm$ 2.48	0.513
收缩压/mmHg ^{a)}	156.68 $\pm$ 26.94	156.59 $\pm$ 29.65	158.03 $\pm$ 28.29	166.78 $\pm$ 21.28	0.836
舒张压/mmHg	90.98 $\pm$ 17.68	89.99 $\pm$ 18.44	90.94 $\pm$ 18.57	92.47 $\pm$ 15.84	0.317
bNIHSS	3.01 $\pm$ 0.95	2.91 $\pm$ 0.94	2.07 $\pm$ 1.02	3.10 $\pm$ 0.90	0.205
治疗前 ALT/(U/L)	17.0(12.2,23.0)	16.1(11.7,22.6)	18.5(12.0,28.3)	17.0(12.9,22.4)	0.483
治疗前 AST/(U/L)	16.6(13.0,22.5)	17.0(12.9,22.9)	15.4(11.9,20.3)	16.9(14.0,22.0)	0.258
治疗前 CK/(U/L)	78.0(55.5,112.0)	78.0(56.0,117.0)	78.0(58.5,114.5)	77.0(54.0,100.5)	0.778
治疗2周后 ALT/(U/L)	17.6(12.0,26.2)	16.3(11.2,24.4)	21.3(14.7,28.4)	17.1(12.6,25.6)	0.056
治疗2周后 AST/(U/L)	16.7(13.2,21.5)	16.8(13.2,21.2)	16.3(13.0,21.7)	16.9(13.5,21.9)	0.932
治疗2周后 CK/(U/L)	69.0(48.5,101.0)	69.0(47.0,99.0)	68.0(48.5,91.5)	71.0(49.0,102.5)	0.806

注:^{a)}1 mmHg=0.133 kPa。

表2 再发缺血性脑卒中比较

方案	β	SE	Wald χ^2	自由度	P	HR	95%CI	
							下限	上限
3组治疗方案			9.792	2	0.007			
21 d 双抗组 vs. 单抗组	-1.306	0.537	5.913	1	0.015	0.271	0.095	0.776
7 d 双抗组 vs. 单抗组	-1.001	0.426	5.527	1	0.019	0.367	0.159	0.847
21 d 双抗组 vs. 7 d 双抗组	-0.305	0.627	0.237	1	0.627	0.737	0.216	2.518

2.2.2 出血事件比较 90 d内发生出血事件共9例,单抗组1例(0.77%),21 d双抗组6例(8.96%),

7 d双抗组2例(2.30%),未发现颅内出血,均为胃黏膜轻度出血事件,经临床对症处理后症状很快消

失。由于 3 组间差异有统计学意义($\chi^2=8.198, P=0.008<0.0167$), 继续两两比较: 21 d 双抗组与单抗组比较, 差异有统计学意义($P=0.007<0.0167$); 7 d 双抗组与单抗组比较差异无统计学意义($P=0.566$); 尽管 21 d 双抗组与 7 d 双抗组比较差异无统计学意义($P=0.079>0.0167$), 但前者出血事件发生率(8.96%)远高于后者(2.30%)。结果提示: 相比 7 d 双抗组和单抗组的治疗方案, 21 d 双抗组的治疗方案可以增加出血事件的发生。见表 3。

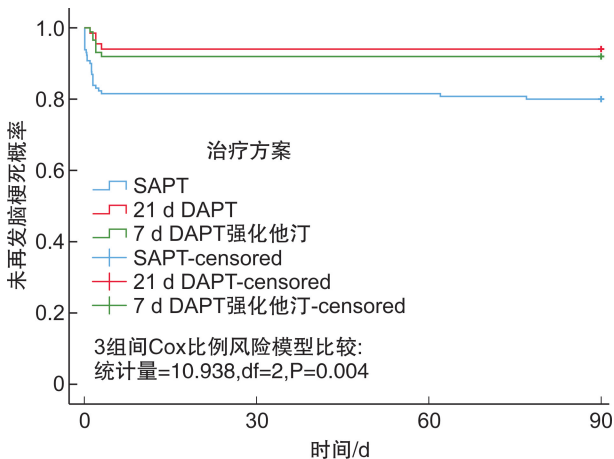


图 2 3 组患者 90 d 内再发脑梗死比较

2.2.3 治疗前及治疗 2 周后 ALT、AST 及 CK 比较 随访 90 d, 未发现 ALT、AST, 或 CK 水平升高达正常值高限 3 倍或以上的病例。3 组患者治疗前与治疗 2 周[(14±3) d]后 ALT、AST 及 CK 水平比较, 除了 21 d 双抗组治疗后 CK 水平明显低于治疗前($P=0.012<0.05$), 其他各组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结果提示瑞舒伐他汀或强化瑞舒伐他汀极少出现他汀相关性肝损害及 SAM。见表 4。

表 3 出血事件比较

组别	统计学方法	χ^2	$P^{a)}$
21 d 双抗组 vs. 7 d 双抗组	Fisher's	8.198	0.008
vs. 单抗组	Exact Test		
21 d 双抗组 vs. 单抗组	Fisher's		0.007
	Exact Test		
7 d 双抗组 vs. 单抗组	Fisher's		0.566
	Exact Test		
21 d 双抗组 vs. 7 d 双抗组	Fisher's		0.079
	Exact Test		

注: ^{a)} 3 组列联表拆分成 3 个四格表, 故检验水准校正为 $\alpha'=0.05/[k(k-1)/2]=0.0167$ (其中 k 为组数 3); 由于存在“最小理论频数可能小于 5”, 故采用 Fisher 确切概率法进行分析。

表 4 治疗前与治疗 2 周后 ALT、AST 及 CK 比较

组别	项目	均值	标准差	标准误	95%CI		统计量	P
					下限值	上限值		
单抗组	ALT	-1.382	24.501	2.149	-5.633	2.870	-0.643	0.521
	AST	1.062	49.849	4.372	-7.589	9.712	0.243	0.809
	CK	51.785	311.767	27.344	-2.316	105.885	1.894	0.060
21 d 双抗组	ALT	-3.643	15.012	1.834	-7.305	0.018	-1.987	0.051
	AST	-1.628	11.525	1.408	-4.440	1.183	-1.157	0.252
	CK	15.985	50.438	6.162	3.682	28.288	2.594	0.012
7 d 双抗组	ALT	-1.421	15.572	1.670	-4.740	1.898	-0.851	0.397
	AST	-0.341	10.550	1.131	-2.590	1.907	-0.302	0.764
	CK	6.069	36.149	3.876	-1.635	13.773	1.566	0.121

3 讨论

本研究结果显示, 7 d DAPT + 强化瑞舒伐他汀是 AIS 最佳治疗方案: 降低患者 90 d 再发脑梗死风险等效于 21 d DAPT + 瑞舒伐他汀方案; 出血风险与单抗组齐同, 显著低于 21 d DAPT + 瑞舒伐他汀方案; 且他汀相关性肝损害及 SAM 极少发生。这可能与双抗血小板治疗能有效抑制血小板聚集, 强化他汀降低低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、缩小脂质斑块、减轻炎症反应等多效性功能, 以及 7 d 双抗血小板时程和水溶性他汀的选择等密不可分。

非心源性 AIS 归属于动脉粥样硬化性心血管

疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD), 其主要发病机制包括既往发现的粥样斑块破裂诱发的血栓栓塞^[15]和近期提出的粥样斑块浅表侵蚀导致血栓形成^[16], 而在此过程中血小板激活和聚集是关键^[15-16]。阿司匹林和氯吡格雷是目前使用最广泛的抗血小板聚集药物, 是 AIS 急性期治疗和二级预防最常规用药^[2, 17]。阿司匹林通过不可逆地抑制环氧化酶-1 (cyclooxygenase, COX-1) 而抑制血栓素 A₂ 的合成^[18], 氯吡格雷是二磷酸腺苷 (ADP) 受体拮抗剂^[19], 二者通过不同途径快速有效的抑制血小板聚集和释放, 减少血栓形成, 促进栓子溶解^[20]。研究表明, 阿司匹林联合氯吡

格雷可有效防治 ASCVD 患者缺血事件的发生^[21-22],显著降低 AIS 患者再发缺血性脑卒中的风险^[23-24],是 AIS 指南推荐用药^[10]。本研究结果亦显示 DAPT 方案降低 AIS 患者再发缺血性卒中明显优于 SAPT 方案。但抗血小板治疗,尤其是 DAPT 可增加出血风险^[8-9]。本研究结果表明,21 d 双抗组出血事件明显高于单抗组和 7 d 双抗组,提示双抗血小板导致出血风险增加与双抗疗程密切相关,与“出血事件主要发生在双抗 8 d 后”^[8]的研究结果一致,这也是本研究提出 7 d 双抗方案的依据。

循环中非高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和 LDL-C 水平升高是导致动脉粥样硬化斑块形成的关键^[25]。他汀类药物作为 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(3-Hydroxy-3-methylglutarate monoacyl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂,能有效降低循环中非 HDL-C 和 LDL-C 水平,具有稳定斑块、抑制血栓的形成和促进血栓溶解的作用^[26];瑞舒伐他汀可促进体内一氧化氮的形成,抑制血管平滑肌细胞生长和炎症因子的释放^[27],从而减少血栓的形成;强化他汀^[28-29]还具有免疫调节、抗炎抗氧化等多效性作用^[30],改善血管内皮细胞功能,抑制脂质斑块表浅侵蚀,阻止血栓的形成^[26,28],减少梗死面积,抑制细胞凋亡^[31-32],缓解神经缺损症状^[33-34],降低再发脑梗死的风险^[35-36];还有学者认为,目前阿司匹林预防心脑血管疾病获益-风险比降低的主要原因包括他汀类药物广泛使用^[17],本研究结果与其一致:7 d DAPT 联合强化瑞舒伐他汀方案降低 AIS 患者再发脑梗死风险等效于 21 d DAPT 联合瑞舒伐他汀方案,这也是本研究为确保疗效,在缩短 DAPT 疗程(7 d)的基础上提出联合强化他汀治疗的依据。

临床药物治疗都是在获益-风险的动态平衡中寻找最有利于获益的平衡点,强化他汀亦如此。既往研究显示,他汀类药物,尤其是脂溶性他汀,可诱导药物性肝损害和 SAM,导致 ALT、AST 或 CK 水平明显升高^[37]。由于瑞舒伐他汀开环结构中含有一个羟基而成为亲水性 HMG-CoA 还原酶抑制剂,只能经肝细胞膜上特殊转运蛋白,高选择性进入肝细胞而有效降低血清胆固醇水平,很少进入肌细胞而导致肌酶升高;他汀类药物与其他药物的相互作用大多通过对肝脏药物代谢酶(主要是细胞色素 P450 3A4 酶)的影响而产生,瑞舒伐他汀不经肝细胞色素 P450 3A4 代谢,极少导致肝酶的升高;经肝肾双通道清除,对肝肾功能不全者可以代偿改变代谢途径而清除,故可以适应于轻度肝或肾功能不全者^[38]。

4 结论

7 d DAPT 联合强化瑞舒伐他汀在不增加出血事件、他汀相关性肝损害及 SAM 的前提下,能很好地降低轻型 AIS 患者 90 d 内再发脑梗死的风险,为临床 AIS 提供一种可选择性的治疗方案。由于该研究为单中心、小样本、非完全随机对照设计,该结论还需扩大样本量、多中心、随机对照设计进一步完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] GBD Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Feigin VL, Nguyen G, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(25):2429-2437.
- [2] 王拥军,李子孝,谷鸿秋,等.中国卒中报告 2020(中文版)(1)[J]. *中国卒中杂志*, 2022, 17(5):433-447.
- [3] Sun T, Chen SY, Wu K, et al. Trends in incidence and mortality of stroke in China from 1990 to 2019[J]. *Front Neurol*, 2021, 12:759221.
- [4] Zhang Y, Guan YL, Zhang YJ, et al. Recurrence rate and relevant associated factors of stroke among patients with small artery occlusion in Northern China[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):2834.
- [5] 《中国卒中防治报告》编写组.《中国卒中防治报告 2019》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2020, 17(5):272-281.
- [6] 《中国卒中防治报告》编写组.《中国卒中防治报告 2020》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2022, 19(2):136-144.
- [7] Wang YJ, Wang YL, Zhao XQ, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(1):11-19.
- [8] Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(3):215-225.
- [9] Wang D, Gui L, Dong Y, et al. Dual antiplatelet therapy may increase the risk of non-intracranial haemorrhage in patients with minor strokes: a subgroup analysis of the CHANCE trial[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2016, 1(2):29-36.
- [10] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4):246-257.
- [11] Ghandehari K. Challenging comparison of stroke scales[J]. *J Res Med Sci*, 2013, 18(10):906-910.
- [12] GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(10):673-682.
- [13] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.血脂异常基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(5):417-421.
- [14] Tournadre A. Statins, myalgia, and rhabdomyolysis

- [J]. *Joint Bone Spine*, 2020, 87(1): 37-42.
- [15] Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(21): 2004-2013.
- [16] Libby P, Pasterkamp G, Crea F, et al. Reassessing the mechanisms of acute coronary syndromes [J]. *Circ Res*, 2019, 124(1): 150-160.
- [17] 施仲伟. 阿司匹林在心血管疾病预防中的应用现状[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(5): 292-295.
- [18] Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review[J]. *JAMA*, 2007, 297(18): 2018-2024.
- [19] Maffrand JP. The story of clopidogrel and its predecessor, ticlopidine: could these major antiplatelet and antithrombotic drugs be discovered and developed today? [J]. *Comptes Rendus Chimie*, 2012, 15(8): 737-743.
- [20] 朱雯雯, 李莺, 周小玉. 血栓弹力图评估心脑血管疾病抗血小板药物使用疗效的影响因素[J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(4): 225-230.
- [21] Li Y, Jing QM, Wang B, et al. Extended antiplatelet therapy with clopidogrel alone versus clopidogrel plus aspirin after completion of 9- to 12-month dual antiplatelet therapy for acute coronary syndrome patients with both high bleeding and ischemic risk. Rationale and design of the OPT-BIRISK double-blinded, placebo-controlled randomized trial[J]. *Am Heart J*, 2020, 228: 1-7.
- [22] Ullah W, Zahid S, Sandhyavenu H, et al. Extended, standard, or De-escalation antiplatelet therapy for patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention? A trial-sequential, bivariate, influential, and network meta-analysis[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2022, 8(7): 717-727.
- [23] Condello F, Liccardo G, Ferrante G. Clinical effects of dual antiplatelet therapy or aspirin monotherapy after acute minor ischemic stroke or transient ischemic attack, a meta-analysis[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(40): 4140-4146.
- [24] Ringler J, Steck M, Shah SP, et al. Indications and evidence for dual antiplatelet therapy after acute ischemic stroke[J]. *Crit Care Nurs Q*, 2020, 43(2): 122-137.
- [25] Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights; a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(24): 2313-2330.
- [26] Mollazadeh H, Tavana E, Fanni G, et al. Effects of statins on mitochondrial pathways[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(2): 237-251.
- [27] 姚宇, 王文军, 梁玉灵. 他汀类药物对 70 例肺栓塞患者预后的影响[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2020, 58(11): 76-80.
- [28] Räber L, Taniwaki M, Zaugg S, et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(8): 490-500.
- [29] Kilit C, Koçak FE, Paşalı Kilit T. Comparison of the effects of high-dose atorvastatin and high-dose rosuvastatin on oxidative stress in patients with acute myocardial infarction: a pilot study [J]. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2017, 45(3): 235-243.
- [30] Nenna A, Nappi F, Lusini M, et al. Effect of statins on platelet activation and function: from molecular pathways to clinical effects [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6661847.
- [31] Vavlukis A, Vavlukis M, Dimovski A, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of rosuvastatin in patients with low-to-moderate cardiovascular risk[J]. *Acta Pharm*, 2022, 72(2): 303-315.
- [32] Lee SH, Shin HS, Oh I. The protective effects of statins towards vessel wall injury caused by a stent retrieving mechanical thrombectomy device: a histological analysis of the rabbit carotid artery model [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2021, 64(5): 693-704.
- [33] Christophe B, Karatela M, Sanchez J, et al. Statin therapy in ischemic stroke models: a meta-analysis [J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(4): 590-600.
- [34] Cheng ZJ, Dai TM, Shen YY, et al. Atorvastatin pretreatment attenuates ischemic brain edema by suppressing aquaporin 4 [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(11): 3247-3255.
- [35] Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, et al. Association between intensity of statin therapy and mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(1): 47-54.
- [36] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(6): 549-559.
- [37] Kiortsis DN, Filippatos TD, Mikhailidis DP, et al. Statin-associated adverse effects beyond muscle and liver toxicity [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 195(1): 7-16.
- [38] 吕晓东, 贡联兵. 瑞舒伐他汀 [J]. *中国新药杂志*, 2002, 11(8): 650-651.

(收稿日期: 2022-12-23)