

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research

替格瑞洛联合阿司匹林用于首发动脉粥样硬化性急性脑梗死青年患者的临床研究

Clinical trial of ticagrelor in young patients with first-onset atherosclerotic acute cerebral infarction

王宁宁^a, 段红芬^a, 李倩^a,
王立敏^a, 曲明卫^a, 杨潮萍^a,
张欢^b(沧州市中心医院 a. 眩晕一科; b. 药学部,
河北 沧州 061000)WANG Ning-ning^a,
DUAN Hong-fen^a,
LI Qian^a, WANG Li-min^a,
QU Ming-wei^a, YANG Chao-ping^a,
ZHANG Huan^b(a. Department of Vertigo; b. Pharmacy
Department, Cangzhou Central Hospital,
Cangzhou 061000, Hebei Province,
China)基金项目:沧州市重点研发计划自筹资金资助
项目(23244102093)作者简介:王宁宁(1989-),女,主治医师,主要
从事脑血管病及眩晕方面的工作和
研究

通信作者:王宁宁

MP:13313377511

E-mail:13313377511@163.com

摘要:目的 研究替格瑞洛片联合阿司匹林肠溶片用于首发动脉粥样硬化性急性脑梗死青年患者的临床疗效,并进行安全性评价。方法 将首发动脉粥样硬化性急性脑梗死青年患者根据不同的治疗方案,分为试验组和对照组,试验组给予阿司匹林肠溶片联合替格瑞洛片治疗,首次剂量:阿司匹林肠溶片 100 mg·d⁻¹,替格瑞洛片 180 mg·d⁻¹;维持剂量:阿司匹林肠溶片 100 mg·d⁻¹,替格瑞洛片 90 mg·d⁻¹;对照组给予阿司匹林肠溶片联合氯吡格雷片治疗,首次剂量:阿司匹林肠溶片 100 mg·d⁻¹,氯吡格雷片 300 mg·d⁻¹;维持剂量:阿司匹林肠溶片 100 mg·d⁻¹,氯吡格雷片 75 mg·d⁻¹;2组疗程均为3个月。治疗3个月后,比较2组的疗效、美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分、脑血流动力学、Barthel指数、血小板聚集率、不良心血管事件并进行安全性评价。结果 共入组103例患者,试验组53例,对照组50例。治疗3个月后,试验组与对照组的总有效率分别为92.45%(49例/53例)和88.00%(44例/50例),2组比较,在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组和对照组治疗3个月后大脑中动脉(MCA)的平均血流速度(V_{mean})分别为(56.73 ± 11.05)和(50.50 ± 10.33)cm·s⁻¹,大脑前动脉(ACA)的 V_{mean} 分别为(45.92 ± 9.83)和(41.28 ± 8.22)cm·s⁻¹,大脑后动脉(PCA)的 V_{mean} 分别为(50.11 ± 10.33)和(45.59 ± 9.12)cm·s⁻¹,椎动脉(VA)的 V_{mean} 分别为(52.67 ± 10.49)和(47.81 ± 9.63)cm·s⁻¹,基底动脉(BA)的 V_{mean} 分别为(53.75 ± 10.28)和(48.29 ± 9.60)cm·s⁻¹,血小板聚集率分别为(22.71 ± 7.33)%和(26.47 ± 7.35)%,上述指标,2组间比较,在统计学上差异均有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。治疗3个月后试验组和对照组NIHSS评分分别为(1.23 ± 0.47)和(1.38 ± 0.49)分,Barthel指数分别为(92.17 ± 5.17)和(90.08 ± 6.37)分,试验组上述指标与对照组比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。试验组与对照组的不良心血管事件发生率分别为0%和8.00%(4例/50例),在统计学差异上无统计学意义($P>0.05$)。试验组药物不良反应包括消化道反应、出血倾向、高尿酸血症、心动过缓,总不良反应发生率为13.21%(7例/53例),对照组药物不良反应包括消化道反应、出血倾向,总药物不良反应发生率为10.00%(5例/50例),在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 首发动脉粥样硬化性急性脑梗死青年患者应用替格瑞洛片联合阿司匹林肠溶片治疗可明显改善脑血流动力学,更具优势。

关键词:替格瑞洛片;氯吡格雷片;阿司匹林肠溶片;急性脑梗死;动脉粥样硬化;脑血流动力学

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.04.003

中图分类号:R743.3

文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2026)04-0464-08

Abstract: Objective To analyze the therapeutic effects and safety of

ticagrelor tablets combined with aspirin enteric-coated tablets on young patients with first-onset atherosclerotic acute cerebral infarction. **Methods** According to different treatment plans, the patients with first-onset atherosclerotic acute cerebral infarction were divided into the treatment group and the control group. The treatment group was treated with aspirin enteric-coated tablets combined with ticagrelor tablets (initial dose: aspirin enteric-coated tablets $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ and ticagrelor tablets $180 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, maintenance dose: aspirin enteric-coated tablets $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ and ticagrelor tablets $90 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$). The control group was treated with aspirin enteric-coated tablets combined with clopidogrel tablets (initial dose: aspirin enteric-coated tablets $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ and clopidogrel tablets $300 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, maintenance dose: aspirin enteric-coated tablets $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ and clopidogrel tablets $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$). The courses of treatment for both groups were 3 months. After 3 months of treatment, the efficacy, National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) scores, cerebral hemodynamics, Barthel index, platelet aggregation rate, modified Rankin scale (mRS) scores, adverse cardiovascular events, and adverse reactions were observed. **Results** A total of 103 patients were enrolled, with 53 cases in treatment group and 50 patients in control group. After 3 months of treatment, the total effective rates in the treatment group and the control group were 92.45% (49 cases/53 cases) and 88.00% (44 cases/50 cases), with no statistically significant difference between groups ($P > 0.05$). After 3 months of treatment, the mean blood flow velocities (V_{mean}) of the middle cerebral artery (MCA) in the treatment group and the control group were (56.73 ± 11.05) and (50.50 ± 10.33) $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$, respectively; the V_{mean} of the anterior cerebral artery (ACA) were (45.92 ± 9.83) and (41.28 ± 8.22) $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$, respectively; the V_{mean} of the posterior cerebral artery (PCA) were (50.11 ± 10.33) and (45.59 ± 9.12) $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$, respectively; the V_{mean} of the vertebral artery (VA) were (52.67 ± 10.49) and (47.81 ± 9.63) $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$, respectively; the V_{mean} of basilar artery (BA) were (53.75 ± 10.28) and (48.29 ± 9.60) $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$, respectively; the platelet aggregation rates were (22.71 ± 7.33)% and (26.47 ± 7.35)%, respectively; the above indexes in the treatment group were significantly different from those in the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). After 3 months of treatment, the NIHSS scores of the treatment group and the control group were (1.23 ± 0.47) and (1.38 ± 0.49) points, respectively, and the Barthel indexes were (92.17 ± 5.17) and (90.08 ± 6.37) points, respectively. There was no statistically significant difference in the NIHSS score and Barthel index between the treatment group and the control group (all $P > 0.05$). The incidences of adverse cardiovascular events in treatment group and control group were 0% and 8.00% (4 cases/50 cases), respectively, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). Adverse drug reactions in the treatment group included gastrointestinal reactions, bleeding tendency, hyperuricemia, and bradycardia, with a total incidence of 13.21% (7 cases/53 cases); adverse drug reactions in the control group included gastrointestinal reactions and bleeding tendency, with a total incidence of 10.00% (5 cases/50 cases); there was no statistically significant difference between groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Applying ticagrelor tablets to treat young patients with first-onset atherosclerotic acute cerebral infarction can significantly improve cerebral hemodynamics, with more advantages. **Key words:** ticagrelor tablet; clopidogrel tablet; aspirin enteric-coated tablet; acute cerebral infarction; atherosclerosis; cerebral hemodynamics

近年来,动脉粥样硬化性急性脑梗死在青年人群中的发病率呈上升趋势^[1]。与老年患者脑梗死相比,青年患者脑梗死主要表现为颅内动脉中重度狭窄伴血流动力学不足^[2-3]。双联抗血小板是治疗急性脑梗死的主要方案,已有研究证实相比阿司匹林单独治疗,阿司匹林联合 P2Y₁₂ 嘌呤受体 12 (P2Y₁₂ purinoceptor 12, P2Y₁₂) 抑制剂氯吡格雷可以有效治疗急性轻中度脑梗死^[4]。但临床发现氯吡格雷的疗效受细胞色素 P450 氧化酶 (cytochrome P450 family 2 subfamily C

member 19, CYP2C19) 基因多态性影响,部分患者存在氯吡格雷抵抗现象,而替格瑞洛作为非前体药,其抗血小板效应不受代谢基因型限制,可能更适用于脑梗死患者^[5]。目前,阿司匹林分别联合替格瑞洛、氯吡格雷治疗脑梗死的研究多局限于中老年人群,对青年患者的疗效以及血流动力学的影响尚未明确^[6]。基于此,本研究针对首发动脉粥样硬化性急性脑梗死青年患者,对比阿司匹林联合替格瑞洛与氯吡格雷两种治疗方案的临床疗效和安全性,并深入分析其对血

流动力学的影响,为青年患者首发动脉粥样硬化性急性脑梗死的个体化抗血小板策略提供依据,降低致残风险。

材料、对象与方法

1 病例选择

2024年1月至2025年1月以我院收治的首发动脉粥样硬化性急性脑梗死青年患者纳入为研究对象。本研究获得沧州市中心医院伦理委员会批准(伦理批号:2025-030-01)。

诊断与入选标准 ①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》中关于急性脑梗死的诊断标准^[7],患者有肢体麻木、偏身感觉减退、失语、共济失调等临床表现,头部计算机断层扫描(computed tomography, CT)显示低密度梗死灶和灰白质分界模糊,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)显示缺血半暗带,CT血管造影显示大脑动脉狭窄或闭塞;②经CT血管造影显示动脉粥样硬化,管腔狭窄 $\geq 50\%$;③CT或MRI显示新发梗死灶;④年龄18~45岁;⑤脑梗死首次发作;⑥美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分 ≤ 5 分^[8];⑦患者接受阿司匹林联合氯吡格雷或者替格瑞洛治疗,遵医嘱服药良好;⑧病历资料齐全,治疗3月内的复查和随访资料完整。

排除标准 ①接受溶栓或手术治疗者;②发病前3个月内有使用其他抗血小板、抗凝药物或影响凝血功能的药物者;③既往有脑卒中、颅脑损伤、颅内感染史者;④合并有心、肺、肝、肾功能不全者;⑤凝血功能障碍者;⑥近3个月内有消化道出血、颅内出血史或出血倾向者;⑦自身免疫疾病史者;⑧恶性肿瘤史者;⑨精神病史者;⑩痴呆者;⑪妊娠或哺乳期女性。

2 药品、试剂与仪器

阿司匹林肠溶片,规格:每片100 mg,批号:20230516、20240630,批准文号:国药准字HJ20160685,德国Bayer公司生产;替格瑞洛片,规格:每片90 mg,批号:20231009、20240825,批准文号:国药准字HJ20171079,英国Astra Zeneca AB公司生产;氯吡格雷片,规格:每片75 mg,批号:20231003、20240814,批准文号:国药准字HJ20171238,法国Sanofi公司生产;丁苯酞氯化钠注射液,规格:每瓶100 ml(丁苯酞25 mg与氯化钠0.9 g),批号:20230827、20240610,批准文号:国药准字H20100041,河北石药集团恩必普药业有限公司生产;依达拉奉注

射液,规格10 ml:15 mg,批号:20231128、20240915,批准文号:国药准字H20193254,江苏南京优科制药有限公司生产;阿托伐他汀钙片,规格10 mg,批号:20231015、20230817,批准文号:国药准字H20133127,浙江乐普制药科技有限公司生产。

KJ-2V1M超声经颅多普勒血流分析仪,江苏南京科进实业有限公司产品;Chrono-log700全自动血小板聚集分析仪,德国兰波公司产品。

3 分组与治疗方法

将首发动脉粥样硬化性急性脑梗死患者根据治疗方法分为对照组和试验组。2组患者均接受常规治疗,包括控制基础疾病、改善脑循环、神经保护剂、调节血脂。丁苯酞氯化钠注射液每次100 mL,每天2次,静脉滴注。依达拉奉注射液每次15 mg,每天2次,静脉滴注。阿托伐他汀钙片每次10 mg,每天2次,口服。

试验组给予阿司匹林肠溶片联合替格瑞洛治疗,首次剂量:阿司匹林肠溶片 $100\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,替格瑞洛片 $180\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$;维持剂量:阿司匹林肠溶片 $100\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,替格瑞洛片 $90\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,疗程3个月。对照组给予阿司匹林肠溶片联合氯吡格雷片治疗,首次剂量:阿司匹林肠溶片 $100\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,氯吡格雷片 $300\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$;维持剂量:阿司匹林肠溶片 $100\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,氯吡格雷片 $75\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,疗程3个月。2种药片可同时服用,口服,饭后温水送服。疗程3个月。

4 观察指标与疗效判定

NIHSS评分^[8] 于治疗前和治疗1、2、3个月,用NIHSS评分评估患者神经功能缺损程度。NIHSS量表包含意识水平、提问、指令反应、上肢/下肢抗重力能力、偏盲、构音障碍、失语等项目,评分范围为0~42分,分数越高表示神经受损越严重。0分为正常,1~4分为轻度卒中,5~15分为中度卒中,16~20分为中重度卒中,21~42分为重度卒中。

脑血流动力学^[9] 于治疗前和治疗1、2、3个月,分别用超声经颅多普勒血流分析仪评估大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)、大脑前动脉(anterior cerebral artery, ACA)、大脑后动脉(posterior cerebral artery, PCA)、椎动脉(vertebral artery, VA)、基底动脉(basilar artery, BA)的平均血流速度(mean blood flow velocities, Vmean)。选用2 MHz脉冲波探头,调整取样容积为10~15 mm,患者仰卧位,定位耳屏前1~5 cm,颞弓上方,探头深度50~65 mm,探头稍指向前方,轻微调整角度至听到响亮、高频血流声,逐步增加深度至60~70 mm可定位MCA分叉处,检测

MCA 的血流速度。然后调整探头深度增至 70 ~ 75 mm 并向前调整探头角度,每 5 mm 步进深度,观察频谱变化,避免误认血管,动态压迫同侧颈总动脉,检测 ACA 血流速度。深度 60 ~ 70 mm,探头指向枕部,检测 PCA 血流速度。调整患者体位为俯卧位,颈部前屈暴露枕骨大孔。探头深度 50 ~ 75 mm,稍偏向外侧,检测 VA 血流速度。然后深度 80 ~ 120 mm,探头居中指向鼻根,检测 BA 血流速度。

Barthel 指数^[10] 于治疗前和治疗 1、2、3 个月,用 Barthel 指数评估患者日常生活活动能力。Barthel 指数对进食、穿衣、行走、如厕、洗澡等 10 项基本活动中的独立程度进行评分,总分范围 0 ~ 100 分,分数越高表明自理能力越强。 ≤ 40 分为重度依赖,41 ~ 60 分为中度依赖,61 ~ 99 分为轻度依赖,100 分为完全独立。

血小板聚集率^[11] 于治疗前和治疗 1、2、3 个月,用枸橼酸抗凝管采集患者静脉血,分离富含血小板血浆,经花生四烯酸诱导后采用血小板聚集仪检测血小板聚集率。

改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS)^[12] 治疗 3 个月后采用 mRS 评分评估预后。0 分为无任何神经功能缺损症状,可完成所有日常活动。1 分为轻微症状但无残疾,不影响生活能力,能完成所有日常活动。2 分为轻度残疾,可独立处理日常事务,但部分活动受限。3 分为中度残疾,需部分帮助完成日常活动,但可独立行走。4 分为中重度残疾,无法独立行走,且无法自理基础需求。5 分为重度残疾,卧床、大小便失禁、完全依赖他人照料。6 分为死亡。

临床疗效^[13] 疗效标准根据临床经验总结,包括显效、有效、无效。显效:治疗后患者脑梗死症状恢复正常,NIHSS 评分下降 $\geq 80\%$ 。有效:治疗后患者脑梗死症状好转,NIHSS 评分下降 30% ~ 79%。无效:治疗后患者脑梗死症状基本无改善,NIHSS 评分下降 $< 30\%$ 。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

安全性评价 观察患者治疗期间是否发生短暂性脑缺血发作、再发脑梗死等不良心血管事件^[14]。记录药物不良反应,包括消化道反应、出血倾向、高尿酸血症、心动过缓出现情况。

5 统计学处理

用 SPSS 28.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间年龄、入院时 NIHSS 评分、发病至入院时间比较用独立样本 t 检验。2 组间多时间点 NIHSS 评分、脑血流动力学、Barthel 指数、血小板聚集

率比较采用重复测量方差分析,两两比较用 $LSD - t$ 检验。计数资料以率 (%) 表示,用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验。2 组分级资料比较应用独立秩和检验。

结 果

1 一般资料

本研究共筛选 106 例,符合纳入与排除标准共 103 例,其中对照组 50 例,试验组 53 例。试验组和对照组患者的性别、年龄、体质量指数、发病至入院时间、高血压、糖尿病、高脂血症等一般资料在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表 1。

2 2 组患者 NIHSS 评分的比较

试验组与对照组患者治疗不同时刻的 NIHSS 评分在重复测量方差分析的时间效应具有统计学意义 ($P < 0.001$),但在组间效应和交互效应均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。与治疗前相比,2 组患者治疗 1、2、3 个月后 NIHSS 评分均显著降低 (均 $P < 0.001$);2 组间比较,在统计学上差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$),见表 2。

3 2 组患者脑血流动力学的比较

2 组患者治疗不同时刻 MCA、ACA、PCA、VA、BA 的 Vmean 在重复测量方差分析的组间、时间以及交互效应均具有统计学意义 (均 $P < 0.001$)。与治疗前相比,2 组患者治疗 1、2、3 个月后 MCA、ACA、PCA、VA、BA 的 Vmean 均显著升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$);试验组治疗 1、2、3 个月后, MCA、ACA、PCA、VA、BA 的 Vmean 均显著高于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$),见表 3。

表 1 2 组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general information between two groups

Item	Control ($n = 50$)	Treatment ($n = 53$)
Gender (male/female)	42/8	40/13
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	39.72 $\pm$ 3.41	40.85 $\pm$ 3.25
Body mass index ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	22.75 $\pm$ 2.26	22.24 $\pm$ 2.18
Time from onset to hospitalization (h, $\bar{x} \pm s$)	15.22 $\pm$ 3.82	16.38 $\pm$ 4.29
Hypertension (n , %)	18 (36.00)	23 (43.40)
Diabetes (n , %)	11 (22.00)	10 (18.87)
Hyperlipidemia (n , %)	16 (32.00)	14 (26.42)
Heart rate (beats $\cdot \text{min}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	75.38 $\pm$ 7.26	77.45 $\pm$ 6.89
Systolic blood pressure (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	125.20 $\pm$ 11.22	123.74 $\pm$ 10.50
Diastolic blood pressure (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	76.34 $\pm$ 9.36	78.17 $\pm$ 8.67

Treatment group: Aspirin combined with ticagrelor; Control group: Aspirin combined with clopidogrel

表2 2组患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of National Institute of Health stroke scale (NIHSS) scores between two groups (points, $\bar{x} \pm s$)

Time	Control(<i>n</i> = 50)	Treatment(<i>n</i> = 53)
Before treatment	4.02 ± 0.77	3.89 ± 0.87
After one month of treatment	2.02 ± 0.74 ***	1.91 ± 0.71 ***
After two month of treatment	1.68 ± 0.55 ***▲	1.58 ± 0.53 ***▲
After three month of treatment	1.38 ± 0.49 ***▲▲▲△△	1.23 ± 0.47 ***▲▲▲△△△

Compared with before treatment in the same group, ****P* < 0.001;
Compared with one month in the same group, ▲*P* < 0.05, ▲▲*P* < 0.001;
Compared with two month in the same group, △△*P* < 0.01, △△△*P* < 0.001

表3 2组患者脑血流动力学的比较($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of cerebral hemodynamics between two groups($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

Item	Time	Control(<i>n</i> = 50)	Treatment(<i>n</i> = 53)
MCA Vmean	Before treatment	42.35 ± 7.46	44.30 ± 8.12
	After one month of treatment	45.83 ± 9.05 *	49.70 ± 9.62 * ##
	After two months of treatment	48.24 ± 9.26 * * ▲	52.65 ± 10.43 * * * #▲
	After three months of treatment	50.50 ± 10.33 * * * ▲	56.73 ± 11.05 * * * ##▲
ACA Vmean	Before treatment	31.86 ± 6.09	33.63 ± 6.74
	After one month of treatment	34.92 ± 7.14 *	39.69 ± 7.82 * * ##
	After two months of treatment	37.85 ± 7.49 * * * ▲	43.04 ± 8.47 * * * ##▲
	After three months of treatment	41.28 ± 8.22 * * * ▲▲△	45.92 ± 9.83 * * * #▲▲△
PCA Vmean	Before treatment	34.90 ± 6.65	35.48 ± 7.03
	After one month of treatment	37.95 ± 7.62 *	42.04 ± 8.41 * * * #
	After two months of treatment	41.37 ± 8.34 * * * ▲	47.89 ± 9.56 * * * ###▲
	After three months of treatment	45.59 ± 9.12 * * * ▲▲▲△	50.11 ± 10.33 * * * #▲▲▲△
VA Vmean	Before treatment	36.50 ± 7.24	38.85 ± 7.63
	After one month of treatment	39.59 ± 7.93 *	43.12 ± 8.60 * * #
	After two months of treatment	43.59 ± 8.75 * * * ▲▲	48.52 ± 9.64 * * * ##▲▲
	After three months of treatment	47.81 ± 9.63 * * * ▲▲▲△	52.67 ± 10.49 * * * #▲▲▲△
BA Vmean	Before treatment	39.53 ± 8.01	41.87 ± 8.42
	After one month of treatment	43.66 ± 8.72 *	48.94 ± 10.08 * * * ##
	After two months of treatment	45.16 ± 9.10 * *	51.68 ± 10.36 * * * ##
	After three months of treatment	48.29 ± 9.60 * * * ▲	53.75 ± 10.28 * * * ###▲

MCA: Middle cerebral artery; ACA: Anterior cerebral artery; PCA: Posterior cerebral artery; VA: Vertebral artery; BA: Basilar artery; Vmean: Mean blood flow velocities; Compared with before treatment in the same group, **P* < 0.05, ***P* < 0.01, ****P* < 0.001; Compared with after one month in the same group, ▲*P* < 0.05, ▲▲*P* < 0.01, ▲▲▲*P* < 0.001; Compared with after two months in the same group, △*P* < 0.05; Compared with control group at the same time, #*P* < 0.05, ##*P* < 0.01, ###*P* < 0.001

表4 2组患者 Barthel 指数的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of Barthel index between two groups (points, $\bar{x} \pm s$)

Time	Control(<i>n</i> = 50)	Treatment(<i>n</i> = 53)
Before treatment	63.88 ± 9.83	65.21 ± 10.02
After one month of treatment	75.44 ± 11.52 ***	77.57 ± 10.39 ***
After two months of treatment	86.46 ± 8.13 ***▲▲▲	88.75 ± 7.55 ***▲▲▲
After three months of treatment	90.08 ± 6.37 ***▲▲▲△△	92.17 ± 5.17 ***▲▲▲△△

Compared with before treatment in the same group, ****P* < 0.001; Compared with after one month in the same group, ▲▲▲*P* < 0.001; Compared with after two months in the same group, △△*P* < 0.01.

4 2组患者 Barthel 指数的比较

2组患者治疗不同时刻 Barthel 指数在重复测量方差分析的时间效应具有统计学意义(*P* < 0.05),但在组间效应和交互效应无统计学意义(*P* > 0.05)。与治疗前相比,2组患者治疗1、2、3个月后 Barthel 指数均显著升高(均 *P* < 0.001),2组间比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05),见表4。

5 2组患者血小板聚集率的比较

2组患者治疗不同时刻血小板聚集率在重复测量方差分析的组间、时间以及交互效应均具有统计学意义(*P* < 0.001)。与治疗前相比,2组患者治疗1、2、3个月后血小板聚集率均显著降低(均 *P* < 0.001);试验组治疗1、2、3个月后血小板聚集率均显著低于对

照组(均 $P < 0.05$),见表5。

6 2组患者 mRS 评分的比较

治疗3个月后,试验组与对照组的 mRS 评分比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表6。

7 临床疗效

治疗3个月后,试验组与对照组的总有效率比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表7。

8 安全性评价

试验组与对照组的不良心血管事件、药物不良反

应发生率在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),2组患者不良反应症状轻微,对症处理后症状缓解,不影响干预,见表8。

表7 2组临床疗效的比较($n, \%$)

Table 7 Comparison of therapeutic effects between two groups ($n, \%$)

Item	Control($n = 50$)	Treatment($n = 53$)
Significant efficiency	23(46.00)	29(54.72)
Efficiency	21(42.00)	20(37.73)
Inefficiency	6(12.00)	4(7.55)
Total efficiency	44(88.00)	49(92.45)

表6 2组患者治疗3个月后改良 Rankin 量表(mRS)评分的比较($n, \%$)

Table 6 Comparison of modified Rankin scale (mRS) scores between two groups after 3 months of treatment ($n, \%$)

Item	Control($n = 50$)	Treatment($n = 53$)
Level 0	23(46.00)	27(50.94)
Level 1	10(20.00)	13(24.53)
Level 2	11(22.00)	9(16.98)
Level 3	6(12.00)	4(7.55)
Level 4	0(0)	0(0)
Level 5	0(0)	0(0)
Level 6	0(0)	0(0)

表8 2组患者不良心血管事件和药物不良反应发生率的比较($n, \%$)

Table 8 Comparison of incidence of adverse cardiovascular events and adverse reactions between two groups ($n, \%$)

Item	Control($n = 50$)	Treatment($n = 53$)
Transient ischemic attack	3(6.00)	0(0)
Recurrent cerebral infarction	1(2.00)	0(0)
Total adverse cardiovascular events	4(8.00)	0(0)
Gastrointestinal reaction	3(6.00)	2(3.77)
Bleeding tendency	2(4.00)	3(5.66)
Hyperuricemia	0(0)	1(1.89)
Bradycardia	0(0)	1(1.89)
Total adverse reactions	5(10.00)	7(13.21)

表5 2组患者血小板聚集率比较($\%, \bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of platelet aggregation rate between two groups at different time($\%, \bar{x} \pm s$)

Time	Control($n = 50$)	Treatment($n = 53$)
Before treatment	43.59 $\pm$ 10.29	42.58 $\pm$ 10.46
After one month of treatment	34.72 $\pm$ 9.19 ***	30.65 $\pm$ 8.37 ***#
After two months of treatment	28.52 $\pm$ 8.06 ***▲▲	25.18 $\pm$ 7.84 ***▲▲
After three months of treatment	26.47 $\pm$ 7.35 ***▲▲▲	22.71 $\pm$ 7.33 ***#▲▲▲△

Compared with before treatment in the same group, *** $P < 0.001$; Compared with after one month in the same group, ▲▲ $P < 0.01$, ▲▲▲ $P < 0.001$; Compared with after two month in the same group, △ $P < 0.05$; Compared with the control group at the same time, # $P < 0.05$.

讨 论

动脉粥样硬化性急性脑梗死主要由动脉粥样硬化斑块破裂或血管狭窄引发,患者常伴有高血压、高脂血症、糖尿病等慢性病^[15]。该病通常表现为头晕、肢体无力、言语障碍。抗血小板是主要治疗方案,预后相对较好,但复发风险较高^[16-17]。本研究发现,随着治疗时间变化,试验组患者治疗1、2、3个月后,NIHSS评分逐渐降低,提示替格瑞洛治疗后患者的神经功能缺损症状好转,这与既往研究^[18-19]报道相似,

同样证实了替格瑞洛治疗可以促进脑梗死患者的神经功能恢复,改善预后。不过,本研究也发现,治疗1、2、3个月后试验组与对照组的NIHSS评分和Barthel指数比较,在统计学上差异无统计学意义,说明替格瑞洛、氯吡格雷治疗首发动脉粥样硬化性急性脑梗死青年患者的有效性基本相当,这与MARINHEIRO等^[20]研究报道相似。分析原因可能是青年首发动脉粥样硬化性脑梗死为轻度卒中,神经功能缺损程度较轻,恢复空间有限,阿司匹林作为基础抗血小板治疗可能部分掩盖了替格瑞洛、氯吡格雷的疗效差异^[21-22]。而且本研究随访时间较短,2种药物的远期

预后和不良血管事件仍需要长期随访观察。与治疗前比较,2组患者治疗1、2、3个月后,Barthel指数逐渐升高,提示替格瑞洛治疗后患者的生活自理能力改善。在抗血小板作用上,替格瑞洛可以拮抗P2Y₁₂受体,直接抑制二磷酸腺苷诱导的血小板聚集,减少血栓形成,改善脑缺血区的微循环灌注,从而改善脑梗死患者神经功能。在腺苷介导的神经保护上,替格瑞洛可以激活腺苷A_{2A}受体,扩张脑血管,减少神经细胞凋亡和缺血再灌注损伤,从而改善脑梗死患者神经功能^[23]。

本研究显示,试验组治疗1、2、3个月后MCA、ACA、PCA、VA、BA的V_{mean}均显著高于对照组,说明阿司匹林联合替格瑞洛在改善脑血流动力学的效果更好。随着治疗时间变化,大脑各动脉的平均血流速度明显提高,脑血流动力学明显改善,大脑灌注逐渐恢复,这与既往研究^[24]报道相似,同样也证实了替格瑞洛可以提高血流速度,改善血液循环灌注,分析原因可能与替格瑞洛更强的抗血小板活性有关^[25]。相比氯吡格雷,替格瑞洛作为非前体药物,直接作用于血小板P2Y₁₂受体,无需依赖肝酶代谢激活,可以直接快速减少微血栓形成并扩张血管、促进侧支循环开放,提高大脑各动脉的平均血流速度,从而改善大脑微循环灌注。与氯吡格雷相比,替格瑞洛具有明显优势,它起效快,约2h可达到血药峰值,抗血小板作用更强,而且药效不受CYP2C19基因多态性影响。本研究显示,对照组不良心血管事件发生率为8.00%,而试验组未报告不良心血管事件,提示替格瑞洛存在心血管保护作用。对于合并糖尿病、慢性肾病、多支血管病变的脑梗死患者,替格瑞洛的强效抗血小板作用可进一步减少不良心血管事件,临床获益更显著,因此优先推荐替格瑞洛治疗^[26]。尽管总药物不良反应率组间比较,在统计学上差异无统计学意义,但试验组出现高尿酸血症和心动过缓,其机制与替格瑞洛的药理特性密切相关。替格瑞洛通过抑制红细胞腺苷转运体升高细胞外腺苷浓度,腺苷可激活心脏窦房结受体,导致心动过缓。而且腺苷代谢产物为尿酸,可能诱发高尿酸血症。尽管高尿酸血症和心动过缓的发生率较低且症状轻微,但对于心力衰竭患者、痛风或高尿酸血症病史者,需要警惕替格瑞洛特有的高尿酸血症和心动过缓药物不良反应。

本研究提示:阿司匹林分别联合替格瑞洛、氯吡格雷治疗首发动脉粥样硬化性急性脑梗死青年患者的有效性和安全性基本相当,替格瑞洛在改善

脑血流动力学的效果更好。本研究仍具有一定局限性,样本量较少,病例来源单一,随访时间较短,难以评估替格瑞洛治疗的长期有效性和安全性。建议今后开展多中心、大样本、长期随访研究,验证替格瑞洛在不同遗传背景、生活习惯差异人群中的疗效普适性,并深入分析替格瑞洛治疗剂量的累积效应与大脑血流动力学和微循环灌注改善的剂量-效应关系,探索替格瑞洛改善脑血流动力学的具体分子机制,纳入CYP2C19基因检测以评估氯吡格雷抵抗,建立替格瑞洛治疗的决策树模型,推动个体化、精准化的抗血小板治疗。

参考文献:

- [1] NAMAGANDA P, NAKIBUUKA J, KADDUMUKASA M, et al. Stroke in young adults, stroke types and risk factors: A case control study[J]. *BMC Neurol*, 2022, 22(1): 335—340.
- [2] PERERA K S, BOASQUEVISQUE D, MELACINI P, et al. Evaluating rates of recurrent ischemic stroke among young adults with embolic stroke of undetermined source: The young esus longitudinal cohort study [J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(5): 450—458.
- [3] EKKER M S, VERHOEVEN J I, SCHELLEKENS M M I, et al. Risk factors and causes of ischemic stroke in 1322 young adults[J]. *Stroke*, 2023, 54(2): 439—447.
- [4] CHEN H S, CUI Y, WANG X H, et al. Clopidogrel plus aspirin vs aspirin alone in patients with acute mild to moderate stroke: The atamis randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(5): 450—460.
- [5] WANG Y, MENG X, WANG A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in CYP2C19 loss of function carriers with stroke or TIA [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(27): 2520—2530.
- [6] VALGIMIGLI M, GRAGNANO F, BRANCA M, et al. Ticagrelor or clopidogrel monotherapy vs dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: A systematic review and patient level Meta analysis[J]. *JAMA Cardiol*, 2024, 9(5): 437—448.
- [7] 彭斌, 吴波. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666—682.
- [8] HENDRIX P, MELAMED I, COLLINS M, et al. NIHSS 24 h after mechanical thrombectomy predicts 90 day functional outcome[J]. *Clin Neuroradiol*, 2022, 32(2): 401—406.
- [9] 李景轩, 佟媛媛. 醒脑开窍针刺法在老年脑卒中后昏迷中的促觉醒作用[J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(23): 5642—5646.
- [10] MAHMOODKHANI M, AMINMANSOUR B, SHAFIEI M, et al. Citicoline on the barthel index: Severe and moderate brain injury [J]. *Indian J Pharmacol*, 2023, 55(4): 223—228.
- [11] 刘巧方, 刘宇, 马静静, 等. PAI-1、F5基因多态性和血小板聚集率对孕产妇静脉血栓形成的影响[J]. *中国计划生育学杂志*, 2025, 33(10): 2368—2373.
- [12] CRUDDAS L, BAKER D M. Does modified Rankin score (mRS) matter? The impact of stroke severity on carotid artery endarterectomy

- (CEA) outcomes[J]. *Ann Vasc Surg*, 2023, 7(93): 351—354.
- [13] 许英冬,李致文,李瑞英,等. 尤瑞克林联合依达拉奉治疗老年急性脑梗死的临床疗效及对血清 sFas、sFasL 水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(24): 5913—5916.
- [14] 王治国,富奇志. 急性脑梗死患者静脉溶栓后出血不良事件发生的影响因素[J]. 航空航天医学杂志, 2023, 34(5): 548—550.
- [15] 朱德坤,陈宇,王艳,等. 脑梗死后吞咽障碍肺部感染患者病原菌特点分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2021, 14(5): 602—604.
- [16] 郝铃钰,张英杰,陈吕佳,等. 针刺通过调节 Wnt/ β -联蛋白信号通路治疗脑梗死的研究进展[J]. 世界中医药, 2024, 19(12): 1852—1859.
- [17] 郭凯,张永喜,熊勇,等. HIV 阳性和 HIV 阴性梅毒合并脑梗死的临床特征分析[J]. 皮肤病与性病, 2024, 46(1): 5—9.
- [18] LUN R, DHALI WAL S, ZITIKYTE G, *et al.* Comparison of ticagrelor vs clopidogrel in addition to aspirin in patients with minor ischemic stroke and transient ischemic attack: A network Meta analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(2): 141—148.
- [19] ZEINHOM M G, ELBASSIOUNY A, MOHAMED A M, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in acute large vessel ischemic stroke: A randomized controlled single blinded trial[J]. *CNS Drugs*, 2024, 38(5): 387—398.
- [20] MARINHEIRO G, ARAÚJO B, MONTEIRO GA, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in dual antiplatelet therapy after minor stroke or transient ischemic attack: An updated network Meta analysis[J]. *J Neurol*, 2024, 271(6): 3030—3038.
- [21] WANG C, JIA W, JING J, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in minor stroke or transient ischemic attack with intracranial artery stenosis: A post hoc analysis of CHANCE 2[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(21): 3161—3170.
- [22] MENG X, WANG A, TIAN X, *et al.* One-year outcomes of early therapy with ticagrelor vs clopidogrel in CYP2C19 loss of function carriers with stroke or TIA trial[J]. *Neurology*, 2024, 102(3): 2078—2079.
- [23] NARDIN M, VERDOIA M, PERGOLINI P, *et al.* Impact of adenosine A2a receptor polymorphism rs5751876 on platelet reactivity in ticagrelor treated patients[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 5(129): 27—33.
- [24] JEONG Y J, PARK K, KIM Y D. Comparison between ticagrelor and clopidogrel on myocardial blood flow in patients with acute coronary syndrome, using ^{13}N -ammonia positron emission tomography[J]. *Am Heart J*, 2020, 4(222): 121—130.
- [25] PAN Y, MENG X, JIN A, *et al.* Time course for benefit and risk with ticagrelor and aspirin in individuals with acute ischemic stroke or transient ischemic attack who carry CYP2C19 loss of function alleles: A secondary analysis of the CHANCE 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(8): 739—745.
- [26] 张玲,郭利军. 氢氯吡格雷与替格瑞洛在急性 ST 段抬高型心肌梗死合并 2 型糖尿病患者经皮冠状动脉介入治疗中的效果观察[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(10): 1339—1342.
- (本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2025-09-22)

· 科学文摘 ·

用于治疗小鼠自身免疫性疾病的抗体偶联间充质基质细胞药物递送系统

引自: XIE Q, *et al.* Antibody-conjugated mesenchymal stromal cell drug delivery system for the treatment of autoimmune diseases in mice[J]. *Nat Commun*, 2026, 17(1): 830.

自身免疫性疾病(autoimmune diseases, AIDs),如银屑病和类风湿性关节炎,由免疫功能障碍驱动,导致慢性炎症和组织损伤。间充质基质细胞(mesenchymal stromal cells, MSCs)具有免疫调节和组织修复特性;然而,由于全身输注后归巢效率低, MSCs 的治疗应用受到限制。受抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugates, ADC)的启发,本研究开发了一种基于抗体偶联 MSC 的药物递送系统(antibody-conjugated MSC-based drug delivery system, AcM-DDS),该系统将 CD4 单克隆抗体偶联的 MSC(CD4-mBMSC)与脂质体包封的 Cedirogant(一种 ROR γ t 反向激动剂)相结合。AcM-DDS 靶向自身免疫性疾病的关键驱动因子——CD4⁺ T 细胞,并精确递送 ROR γ t 拮抗剂以抑制 Th17 介导的炎症。在咪喹莫特诱导的银屑病和胶原诱导的关节炎小鼠模型中, AcM-DDS 增强了 MSC 向炎症组织的归巢,降低了 Th17 活性,减少了促炎细胞因子的产生,并保护了软骨和骨骼的完整性。因此,结果表明,这一工程化平台在靶向免疫调节方面具有广阔的应用前景,并支持该治疗方法用于治疗自身免疫性疾病的适用性。