

阿司匹林在脑血管疾病中的 应用（连载之三）

Felix Bochner(澳大利亚, 阿德莱德大学临床药理学教授)

脑血管疾病是西方国家引起死亡和发病的最常见原因。某些素质上的因素如全身性高血压、血胆固醇升高、糖尿病、心脏病（多数血栓性中风的病因）、吸烟和含雌激素类的口服避孕药等达到极限，通常就是中风和死亡的结局。

完全性中风就是一部分大脑丧失了血液供给的不可逆性损伤所致的表现。这种血液循环的中断可以是由于脑动脉内血栓形成，或一种血栓从邻近部位迁移至一个大脑内部的结果。

血小板在上述过程中所起的作用已被广泛注意，而且形成了现在流行治疗措施的某些理论基础。

血管内皮损伤在急、慢性脑血管疾病的产生中起着重要作用。血小板粘附和内皮损伤部位的生长因素诱导的血小板释放是导致动脉粥样硬化症发展的一种重要刺激因素。

动脉粥样硬化存在的本身进一步促进血小板集合物的沉积，并经实验表明，这是顺流栓塞而造成大脑损伤。如果缺血性发作后，在24小时内得以恢复大脑神经机能，这种情况就称为一过性缺血性发作（TIA）。

一过性缺血性发作的临床重要性在于大约患此病中的25~40%患者在五年内可发展为完全性中风，在头两个月内可出现高峰。TIA病人中的50%和90%经血管造影术证实有颈动脉损伤，据认为是血小板聚集提供一种病灶，随后形成血栓。

因而，假如可能防止一过性缺血性发

作，就有可能减少完全性中风和死亡的发生。

对减少一过性缺血性发作和中风发病率的许多措施已作了评价。这些措施包括颈动脉颅外部分的外科修补术，以及几种抗血小板药物——潘生丁、安妥明、苯磺唑酮和阿司匹林的应用。其中单用阿司匹林来预防一过性缺血性发作和有选择病人的中风，经证明是很有益的。

1977和1978年报道了第一个多中心研究对阿司匹林预防中风的作用进行了评价。这个研究的特殊目的是：①证明阿司匹林是否可减少或防止一过性缺血性发作的发生，②减少中风的发病率和因中风引起的死亡率。

受试病人分为两组：第一组在进入实验前已对颈动脉施行外科手术，而第二组事先未经手术。在178名未经手术的病人中2/3为男性，88名接受阿司匹林（650mg 2/日），另90名接受安慰剂。

观察二年后，发现服用阿司匹林组在统计学上优于安慰剂组，亦即在实验前6个月中患多发性一过性缺血性发作的病人发生上述的结局有所下降，且在头六个月中所有患一过性缺血性发作的病人发病的次数也减少。

阿司匹林能使伴有前述一过性缺血性发作症状的颈动脉损伤的病病人的中风和死亡率显著减少。但是，当以全体人口来考虑时，阿司匹林组与安慰剂组之间并无统计学的差异。

这些发现强调了在考虑血小板抗凝剂疗

法时，选择病人是重要的。阿司匹林在外科手术组与非手术组的病人中，其效果通常是相似的。

1978年报道了第二次大规模试验，此次试验将585名曾患一过性缺血性发作的病人，随机分为阿司匹林组（325mg 4/日）、苯磺唑酮组（200mg 4/日）、安慰剂组、以及阿司匹林与苯磺唑酮合并应用组。平均随访期为26个月。

此研究发现，阿司匹林能减少一过性缺血性发作连续的危险，使中风和死亡率降低全体人口的19%。阿司匹林仅限于使男性病人的中风和死亡（48%）下降。而苯磺唑酮却无效。

从现有的证明来看，阿司匹林对于有选择的病人，例如男性以及那些可证实为“适度的”颈动脉损伤者预防中风确有一定的价值。当然，这些结论目前尚不能外推至那些需要预防心肌再次梗塞的病人。

对这些病人进行的几次试验表明，阿司匹林在减少死亡率方面无统计学意义。为什么阿司匹林仅对男性病人的中风预防呈有利作用，其原因尚不清楚。近来研究表明，阿司匹林经过灵活的替换之后，其预防血栓形成作用仅对男性病人有益处。

应当注意到，阿司匹林在脑血管疾病临床试验的应用剂量为1.3g/天。而阿司匹林抑制血小板形成的最佳剂量尚未确立。

据信阿司匹林是通过灭活环氧化酶而抑制血小板的机能，从而预防凝血素 A_2 （ TXA_2 ）的形成。这种强力的血小板聚集介质是血小板对凝集剂反应而形成的。然而，阿司匹林同样能抑制血管内皮前列腺环素（ PGI_2 ）的形成；而前列腺环素是一种强力的血小板聚集抑制剂，故阿司匹林的这种效应可以促进而不是抑制血栓的形成。

已有研究认为，有可能选择阿司匹林合适剂量以防止凝血素 A_2 的形成，并节制前列腺环素的产生。这就要求依赖于阿司匹林对血小板内环氧化酶要比血管内皮的环氧化酶更为敏感；在该研究中发现，人用阿司匹林3.5mg/kg的剂量，已证明确可节制前列腺环素的合成，但却能完全抑制凝血素 A_2 的产生，而其它研究表明，每天只用阿司匹林40mg，长期给药即能获得这些结果。

然而，最近的资料表明，对这种给药方案表示怀疑。同时在减少给药次数的情况下，实际上血小板的环氧化酶一旦被阿司匹林乙酰化，有可能对血小板在平均寿命期仍保持抑制作用（8~10天）；而在血管内皮中新合成酶可以迅速地取代被抑制的酶。

因此，从最近的证明来看，为预防中风，目前推荐的阿司匹林所用的剂量（1.3g/天）也许偏高。有关处方设计的问题尚无法解释，因为此点尚无临床实验的验证。

阿司匹林肠溶衣片对抑制血小板聚集的作用与可溶或压缩片剂一样有效。因此采用这种处方设计似乎是明智的，因为阿司匹林肠溶衣片已证明比非肠溶制剂在胃中产生毒性要小。

总之，我们对血管闭塞性疾病的理解是不完全的，所以我们对影响一过性缺血性发作和中风的自然历程的能力也是极其有限的。阿司匹林是一种价廉的、也是相当安全的药物。在能获得更特殊的预防措施之前，阿司匹林对那些有选择性的病人预防中风和死亡的发生仍占有一定的地位。

（参考文献19篇，略）

〔AJP《澳大利亚药学杂志》，64（759）：436~437，1983（英文）〕

苏开仲译 张紫洞校