

替格瑞洛联合阿司匹林抗血小板方案在高危非致残性缺血性脑血管事件中的应用^Δ

王力闯^{1*}, 苏蕊雅^{2#}, 江 康³(1. 南阳医学高等专科学校临床系, 河南 南阳 473061; 2. 南阳医学高等专科学校第一附属医院冠心病监护病房, 河南 南阳 473000; 3. 南阳医学高等专科学校第一附属医院神经内科, 河南 南阳 473000)

中图分类号 R969.4; R743 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)11-1462-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.11.14



摘要 **目的** 探索替格瑞洛联合阿司匹林抗血小板方案在高危非致残性缺血性脑血管事件(HR-NICE)中的应用效果。**方法** 回顾性选择2023年1月1日至2025年1月1日于南阳医学高等专科学校第一附属医院就诊的232例HR-NICE患者为研究对象,根据不同的抗血小板治疗方案将其分为3组:A组(78例)采用氯吡格雷首日300 mg负荷后再以75 mg, qd联合阿司匹林100 mg, qd; B组(69例)采用替格瑞洛首日120 mg负荷后再以60 mg, bid联合阿司匹林100 mg, qd; C组(85例)采用替格瑞洛首日180 mg负荷后再以90 mg, bid联合阿司匹林100 mg, qd; 各组双联抗血小板治疗21 d后改为阿司匹林单药维持。比较3组患者的主要观察结局[早期神经功能恶化(END)发生率]和次要观察结局(出院后90 d内缺血性事件发生率、30/90 d预后良好的比例、90 d内出血事件发生率)。采用Logistic回归模型分析不同抗血小板治疗方案与END发生风险之间的关系,并进一步纳入治疗方案与人口学及临床基线特征的交互项,分析不同亚组患者中治疗方案与END发生风险之间的交互效应。采用倾向评分匹配(PSM)进行稳健性分析验证。**结果** 在主要观察结局上,C组患者的END发生率明显低于A组($P<0.05$);在次要观察结局上,3组患者出院后90 d内缺血性事件发生率、30/90 d预后良好的比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);B组和C组患者轻度出血事件的发生率明显高于A组($P<0.05$);3组患者在中度和严重出血事件的发生率上差异无统计学意义($P>0.05$)。交互效应分析结果显示,缺血性脑血管病、年龄-血压-临床症状-症状持续时间-糖尿病评分(ABCD2)、REACH风险评分及埃森卒中评分(ESSEN)与治疗方案之间存在显著交互作用($P<0.05$);在合并缺血性脑血管病以及ABCD2 ≥ 6 分、REACH风险评分 ≥ 6 分、ESSEN ≥ 3 分的患者中,B组或C组方案相较于A组方案与更低的END发生风险相关。PSM分析结果与匹配前分析方向基本一致。**结论** 替格瑞洛(尤其是90 mg, bid)联合阿司匹林方案与HR-NICE患者较低的END发生风险相关,但会增加轻度出血事件发生风险。合并缺血性脑血管病及具有较高ABCD2、REACH风险评分、ESSEN的患者可能为该联合方案的潜在获益人群。

关键词 替格瑞洛;阿司匹林;高危非致残性缺血性脑血管事件;双联抗血小板治疗;早期神经功能恶化

Application of ticagrelor combined with aspirin antiplatelet therapy in high-risk non-disabling ischemic cerebrovascular events

WANG Lichuang¹, SU Ruiya², JIANG Kang³(1. Dept. of Clinical Medicine, Nanyang Medical College, Henan Nanyang 473061, China; 2. Coronary Care Unit, First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Henan Nanyang 473000, China; 3. Dept. of Neurology, First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the application effect of ticagrelor combined with aspirin antiplatelet therapy in high-risk non-disabling ischemic cerebrovascular events (HR-NICE). **METHODS** A total of 232 patients with HR-NICE treated at the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College from January 1, 2023 to January 1, 2025 were retrospectively selected. According to different antiplatelet regimens, the patients were divided into three groups: group A (78 cases) received clopidogrel 300 mg as a loading dose on the first day, followed by clopidogrel 75 mg, qd combined with aspirin 100 mg, qd; group B (69 cases) received ticagrelor 120 mg as a loading dose on the first day, followed by ticagrelor 60 mg, bid combined with aspirin 100 mg, qd; group C (85 cases) received ticagrelor 180 mg as a loading dose on the first day, followed by ticagrelor 90 mg, bid combined with

aspirin 100 mg, qd. All groups received dual-antiplatelet therapy for 21 days and were then switched to aspirin monotherapy. The primary outcome [incidence of early neurological deterioration (END)] and secondary outcomes, including incidence of ischemic events within 90 days post-

^Δ基金项目 河南省科技攻关计划项目(No.232102111080)

* 第一作者 主治医师,讲师。研究方向:缺血性脑血管病的临床诊治及教学。E-mail:lichuang138377@163.com

通信作者 副主任医师,硕士。研究方向:心血管内科。E-mail:1422919981@qq.com

discharge, favorable prognosis at 30/90 days, and incidence of bleeding events within 90 days, were compared among the three groups. Logistic regression was used to analyze the relationship between different antiplatelet regimens and END. Interaction terms between treatment regimen and demographic and clinical baseline characteristics were further included to evaluate the interaction effect between treatment regimen and END risk in different subgroups. Propensity score matching (PSM) was performed for sensitivity analysis. **RESULTS** For the primary outcome, the incidence of END in group C was significantly lower than that in group A ($P<0.05$). For secondary outcomes, there were no statistically significant differences among the three groups in the incidence of ischemic events within 90 days post-discharge, favorable prognosis at 30/90 days ($P>0.05$). The incidence of minor bleeding events in groups B and C was significantly higher than that in group A ($P<0.05$), while no significant differences were observed among the three groups in moderate or severe bleeding events ($P>0.05$). Interaction analysis showed that ischemic cerebrovascular disease, Age-Blood Pressure-Clinical Feature-Duration-Diabetes Score (ABCD2), REACH risk score, and Essen Stroke Risk Score (ESSEN) had significant interactions with treatment regimen ($P<0.05$). Among patients with ischemic cerebrovascular disease, $ABCD2\geq 6$ points, REACH risk score ≥ 6 points, or ESSEN ≥ 3 points, regimens B or C were associated with a lower risk of END compared with regimen A. The PSM results were generally consistent with the analysis before matching. **CONCLUSIONS** Ticagrelor, especially the 90 mg bid regimen, plus aspirin, was associated with a lower risk of END in patients with HR-NICE, but increased the risk of minor bleeding events. Patients with ischemic cerebrovascular disease and higher ABCD2, REACH risk score, or ESSEN may be potential beneficiaries of this combination regimen.

KEYWORDS ticagrelor; aspirin; high-risk non-disabling ischemic cerebrovascular events; dual-antiplatelet therapy; early neurological deterioration

缺血性脑卒中是我国城乡居民致死、致残的重要原因,其中很大部分病例属于非致残性缺血性脑血管事件(non-disabling ischemic cerebrovascular events, NICE),包括轻型缺血性卒中和短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA),其临床症状相对轻微,但仍存在早期复发和神经功能恶化风险^[1]。需要重视的是,有相当一部分NICE患者处于不稳定状态,会在发病后短期内复发,甚至进展为致死、致残性脑卒中,即高危NICE(high-risk NICE, HR-NICE)^[2]。因此,当前的临床指南多推荐将HR-NICE的早期防治作为国家卒中防控工作的重要窗口并尽早进行干预治疗^[3]。

目前,国际指南对HR-NICE多推荐使用阿司匹林联合氯吡格雷的双联抗血小板治疗(dual-antiplatelet therapy, DAPT)方案^[4-5]。然而,基于中国CHANCE-2研究成果,对于携带CYP2C19功能缺失等位基因的HR-NICE患者,替格瑞洛联合阿司匹林治疗方案在预防90 d内卒中复发的效果上显著优于氯吡格雷联合阿司匹林方案,且不会显著增加严重的出血风险^[6]。研究显示,大约30%的东亚人群携带CYP2C19功能缺失等位基因^[7],但在未明确患者基因型的情况下,国内临床医师对替格瑞洛联合阿司匹林的使用仍然缺乏足够经验。本研究探索了替格瑞洛联合阿司匹林对HR-NICE患者的治疗效果及潜在优势,以期临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究。收集2023年1月1日至2025年1月1日于南阳医学高等专科学校第一附属医院

(以下简称“我院”)就诊的247例HR-NICE患者的病历资料,其中因随访失访或结局资料不完整排除15例,最终232例纳入统计分析。根据患者实际接受的DAPT方案分为3组,分别为A组78例、B组69例、C组85例。本研究获得我院科研伦理委员会审批同意(意见号:IRB-Y-L2026008)。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)参照《轻型卒中临床诊疗中国专家共识(2024版)》^[8]中的相关标准诊断为HR-NICE(包括高危TIA或非致残性轻型缺血性卒中)的患者。其中,轻型缺血性卒中定义为美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分 ≤ 5 分;非致残性轻型缺血性卒中定义为未出现完全偏盲、严重失语、忽视、不能持续抵抗重力的肢体无力等明显致残性神经功能缺损,且NIHSS总分 ≤ 5 分,无其他临床医生判断为具有潜在致残性的功能缺损;高危TIA定义为年龄-血压-临床症状-症状持续时间-糖尿病评分(Age-Blood Pressure-Clinical Feature-Duration-Diabetes Score, ABCD2) ≥ 4 分。(2)年龄 ≥ 18 岁。(3)发病时间 < 24 h。(4)患者为首次发病或既往有脑梗死病史但未遗留影响本次NIHSS评分的明确后遗症,即既往改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评分 ≤ 1 分。(5)按照医嘱要求口服相关药物。(6)临床资料完善。

本研究的排除标准为:(1)存在出血性卒中,或合并颅内动静脉畸形、颅内肿瘤等颅内出血高危病变者;(2)

心源性因素或其他不明原因所致脑梗死者;(3)合并严重肝、肾、肺等重要器官功能障碍者;(4)合并有明显出血倾向的血液系统疾病患者;(5)既往有机体脏器出血者;(6)意识障碍者;(7)对本研究所使用药物过敏或不耐受者。

1.3 抗血小板治疗方案及分组依据

各组患者均给予阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字HJ20160685,规格100 mg)口服,每次100 mg,每日1次。在此基础上,A组患者首日给予硫酸氢氯吡格雷片[赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字H20056410,规格75 mg]300 mg负荷剂量口服,次日起剂量为每次75 mg,每日1次;B组患者首日给予替格瑞洛片(阿斯利康制药有限公司,国药准字H20217034,规格60 mg)120 mg负荷剂量口服,次日起剂量为每次60 mg,每日2次;C组患者首日给予替格瑞洛片(阿斯利康制药有限公司,国药准字H20217033,规格90 mg)180 mg负荷剂量口服,次日起剂量为每次90 mg,每日2次。各组患者均连续开展21 d的DAPT,之后停用氯吡格雷或替格瑞洛,自第22天起改为口服阿司匹林肠溶片维持治疗,每次100 mg,每日1次。本研究中,替格瑞洛60 mg每日2次或90 mg每日2次方案的选择主要由主管医师结合患者年龄、体重、出血风险、既往抗血小板药物耐受性、合并疾病、经济负担及患者/家属意愿等因素综合决定。其中,B组替格瑞洛60 mg每日2次方案并非HR-NICE急性期标准推荐剂量,主要反映临床在出血顾虑或耐受性顾虑下的个体化降阶用药选择。

1.4 观察指标

1.4.1 人口学及临床基线资料

收集所有患者的性别、年龄、体重指数(body mass index,BMI)、既往史(高血压、糖尿病、缺血性脑血管病、冠心病)、个人史(吸烟史、饮酒史)、NIHSS评分、ABCD₂、REACH风险评分、mRS评分、急性卒中治疗Org 10172试验(Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment,TOAST)分型、埃森卒中评分(Essen Stroke Risk Score,ESSEN)及HR-NICE分类(非致残性轻型缺血性卒中/高危TIA)。

1.4.2 结局指标

本研究结局指标包括主要观察结局和次要观察结局,其中主要观察结局即急性缺血性脑血管病早期神经功能恶化(early neurological deterioration,END)发生率^[8],END定义为发病24 h~7 d内NIHSS总分较基线增加 ≥ 2 分,或NIHSS运动项目评分增加 ≥ 1 分。次要观察结局包括:(1)出院后90 d内缺血性事件(包括新发的急性缺血性脑卒中、急性心肌梗死、四肢深静脉血栓形成等)发生率;(2)出院后30 d、90 d预后良好的比例,预

后良好的定义是mRS评分 ≤ 2 分^[9];(3)出院后90 d内出血事件[根据全球应用链激酶和组织型纤溶酶原激活剂治疗闭塞冠状动脉(global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries,GUSTO)研究^[10]制定的出血分级标准分为严重出血(致死性出血、颅内出血以及其他需要输血等干预措施或导致血流动力学障碍的出血事件)、中度出血(需要输血但未导致严重血流动力学障碍的出血事件)及轻度出血(不需要输血或未导致任何血流动力学障碍的出血事件)]发生率。

1.4.3 随访指标

患者住院期间的临床资料及END发生情况通过住院病历系统回顾性收集。出院后30 d和90 d的随访主要采用门诊复诊记录查询与电话随访相结合的方式,内容包括出院后30 d和90 d时的mRS评分、出院后90 d内是否发生缺血性事件及出血事件。电话随访未完成者,进一步核查门诊及再入院记录;若仍无法获得相应结局资料,则判定为失访,不纳入相应随访结局分析。

1.5 统计学方法

本研究所有统计分析均使用SPSS 22.0软件完成,检验水准 $\alpha=0.05$ 。符合正态分布且方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,若差异显著则进一步用Tukey's HSD法进行两两比较;非正态或方差不齐的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis H 秩和检验,进一步两两比较采用Dunn's法。计数资料以例数或百分比(%)表示,多组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,进一步两两比较采用经Bonferroni法校正的 χ^2 检验。

主要观察结局END为二分类变量,采用二分类Logistic回归模型分析不同抗血小板治疗方案与END发生风险之间的关系,并计算比值比(odds ratio,OR)及其95%置信区间(95% confidence interval,95%CI)。在此基础上,进一步在Logistic回归模型中纳入治疗方案与关键人口学及临床基线资料的交互项,分析不同亚组患者中治疗方案与END发生风险之间的交互效应。

考虑到本研究为单中心回顾性研究,为降低不同治疗方案选择带来的混杂偏倚,本研究以A组为参照,分别对A组与B组、A组与C组进行1:1倾向评分匹配(propensity score matching,PSM)分析。倾向评分模型纳入性别、年龄、BMI、高血压、糖尿病、缺血性脑血管病、冠心病、吸烟史、饮酒史、NIHSS评分、ABCD₂、REACH风险评分、ESSEN、mRS评分、HR-NICE分类及TOAST分型等变量;采用最近邻匹配法,卡钳值设为0.2。匹配后采用标准化均差(standardized mean differ-

ence, SMD)评价协变量平衡性, SMD<0.10认为匹配后组间平衡性良好。匹配后结局比较采用配对资料的统计学方法进行。

2 结果

2.1 3组患者的人口学及临床基线资料

本研究共筛选出符合纳入标准的HR-NICE患者247例,其中因随访失访或结局资料不完整排除15例(A组5例、B组4例、C组6例),最终有232例纳入统计分析,整体随访完成率为93.93%。纳入分析的患者中,A组78例、B组69例、C组85例。3组患者各项基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。结果如表1所示。

表1 3组患者人口学及临床基线资料比较结果

项目	分类	A组(n=78)	B组(n=69)	C组(n=85)	$\chi^2/F/Z$	P
性别/例(%)	男	49(62.82)	43(62.32)	51(60.00)	0.156	0.925
	女	29(37.18)	26(37.68)	34(40.00)		
年龄[M(P_{25} , P_{75})]/岁		65(55,70)	64(54,69)	66(58,70)	0.543	0.774
BMI($\bar{x}\pm s$)/(kg/m ²)		24.81 $\pm$ 2.34	24.60 $\pm$ 2.18	24.57 $\pm$ 2.01	0.309	0.891
既往史/例(%)	高血压	59(75.64)	57(82.61)	70(82.35)	1.159	0.458
	糖尿病	45(57.69)	36(52.17)	42(49.41)	1.633	0.442
	缺血性脑血管病	18(23.08)	15(21.74)	15(17.65)	0.797	0.671
	冠心病	14(17.95)	11(15.94)	11(12.94)	0.792	0.673
个人史/例(%)	吸烟史	38(48.72)	35(50.72)	44(51.76)	0.154	0.926
	饮酒史	19(24.36)	14(20.29)	19(22.35)	0.298	0.862
NIHSS[M(P_{25} , P_{75})]/分		2(1,4)	2(1,4)	2(1,4)	0.091	0.932
ABCD2[M(P_{25} , P_{75})]/分		6(5,6)	6(5,6)	6(5,6)	0.048	0.977
REACH评分($\bar{x}\pm s$)/分		6.43 $\pm$ 1.62	6.63 $\pm$ 1.58	6.58 $\pm$ 1.49	0.623	0.445
ESSEN评分[M(P_{25} , P_{75})]/分		3(2,4)	3(2,5)	3(2,4)	0.071	0.940
mRS评分[M(P_{25} , P_{75})]/分		1(0,1)	1(0,1)	1(0,1)	0.072	0.989
HR-NICE分类/例(%)	非致残性轻型缺血性卒中	59(75.64)	54(78.26)	67(78.82)	0.263	0.877
	高危TIA	19(24.36)	15(21.74)	18(21.18)		
TOAST分型/例(%)	LAA	63(80.77)	53(76.81)	68(80.00)	0.388	0.824
	SAO	15(19.23)	16(23.19)	17(20.00)		

LAA:大动脉粥样硬化型;SAO:小动脉闭塞型。

2.2 3组患者的观察结局

在主要观察结局上,C组患者的END发生率明显低于A组($P<0.05$),A组与B组、B组与C组比较的差异均无统计学意义($P>0.05$)。在次要观察结局上,3组患者出院后90 d内缺血性事件发生率、30/90 d预后良好的比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);B组和C组患者轻度出血事件的发生率明显高于A组($P<0.05$),而B组与C组比较的差异无统计学意义($P>0.05$);3组患者在中度和严重出血事件的发生率上差异无统计学意义($P>0.05$)。结果如表2所示。

2.3 不同抗血小板治疗方案与END发生风险的Logistic回归分析

Logistic回归分析结果显示,与A组相比,B组患者的END发生风险呈下降趋势,但差异无统计学意义(单因素模型:OR=0.57,95%CI为0.24~1.33, $P=0.191$;多

表2 3组患者结局比较结果[例(%)]

结局指标	分类	A组(n=78)	B组(n=69)	C组(n=85)	χ^2	P
END		18(23.08)	10(14.49)	7(8.24) ^a	7.021	0.030
出院后90 d内发生缺血性事件		5(6.41)	4(5.80)	3(3.53)	0.766	0.682
出院后30 d预后良好		68(87.18)	64(92.75)	82(96.47)	4.942	0.084
出院后90 d预后良好		75(96.15)	66(95.65)	84(98.82)	0.339	0.790
出院后90 d内发生出血事件	轻度出血	2(2.56)	9(13.04) ^a	14(16.47) ^a	8.707	0.013
	中度出血	1(1.28)	2(2.90)	3(3.53)	0.018	0.982
	严重出血	0(0)	0(0)	0(0)	0.000	1.000

a:与A组比较, $P<0.05$ 。

因素模型:OR=0.61,95%CI为0.25~1.47, $P=0.266$);C组与较低的END发生风险相关(单因素模型:OR=0.30,95%CI为0.12~0.78, $P=0.013$;多因素模型:OR=0.34,95%CI为0.13~0.89, $P=0.028$)。C组患者的END发生风险低于B组,但差异无统计学意义(单因素模型:OR=0.53,95%CI为0.19~1.49, $P=0.229$;多因素模型:OR=0.56,95%CI为0.19~1.62, $P=0.283$)。多因素模型校正了性别、年龄、高血压、糖尿病、缺血性脑血管病、NIHSS评分、ABCD2、REACH风险评分及ESSEN,模型拟合尚可(Hosmer-Lemeshow检验的 $P=0.648$,Nagelkerke $R^2=0.218$)。

2.4 不同抗血小板治疗方案与患者基线特征对主要观察结局影响的交互效应

交互效应分析结果显示,缺血性脑血管病、ABCD2、REACH风险评分及ESSEN与治疗方案之间存在显著交互作用($P<0.05$);并且在缺血性脑血管病、ABCD2 $\geq$ 6分、REACH风险评分 $\geq$ 6分及ESSEN $\geq$ 3分的患者中,B组或C组方案相较于A组方案与更低的END发生风险相关。其余基线特征与治疗方案之间的交互作用差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果如表3所示。

2.5 PSM分析结果

PSM后,A组与B组成功匹配60对,匹配前最大SMD为0.213,匹配后最大SMD降至0.072;A组与C组成功匹配66对,匹配前最大SMD为0.228,匹配后最大SMD降至0.081,提示匹配后组间基线平衡性良好。匹配后结局分析结果显示,在主要结局方面,与A组相比,B组患者的END发生率仍呈下降趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$);C组患者的END发生率仍明显低于A组($P<0.05$)。在次要结局方面,匹配后3组患者在出院后90 d内发生缺血性事件及30、90 d预后良好方面差异均无统计学意义($P>0.05$);C组患者轻度出血事件发生率仍高于A组($P<0.05$)。上述结果与主分析方向基本一致,提示本研究结果具有一定稳健性。结果如表4所示。

表3 不同治疗方案与患者基线特征对主要观察结局影响的交互效应

项目	分类	B组与A组比较		C组与A组比较	
		OR(95%CI)	P(交互)	OR(95%CI)	P(交互)
年龄	≥65岁	0.76(0.42~1.36)	0.405	0.68(0.35~1.29)	0.550
	<65岁	0.73(0.39~1.35)		0.66(0.34~1.25)	
性别	男	0.75(0.41~1.37)	0.468	0.70(0.38~1.29)	0.536
	女	0.78(0.40~1.52)		0.74(0.37~1.46)	
BMI	≥24.64 kg/m ²	0.74(0.40~1.37)	0.339	0.79(0.42~1.47)	0.701
	<24.64 kg/m ²	0.77(0.41~1.43)		0.81(0.44~1.49)	
高血压	是	0.78(0.43~1.41)	0.611	0.72(0.39~1.32)	0.394
	否	0.75(0.38~1.48)		0.71(0.36~1.39)	
糖尿病	是	0.80(0.44~1.45)	0.319	0.74(0.40~1.36)	0.550
	否	0.84(0.46~1.55)		0.76(0.41~1.42)	
缺血性脑血管病	是	0.68(0.44~0.93)	0.021	0.61(0.38~0.89)	0.009
	否	0.86(0.53~1.39)		0.88(0.55~1.42)	
冠心病	是	0.75(0.39~1.44)	0.304	0.73(0.37~1.41)	0.449
	否	0.77(0.43~1.39)		0.72(0.40~1.30)	
吸烟史	是	0.78(0.43~1.42)	0.281	0.74(0.40~1.36)	0.582
	否	0.76(0.41~1.40)		0.73(0.39~1.34)	
饮酒史	是	0.74(0.38~1.44)	0.338	0.76(0.39~1.47)	0.298
	否	0.72(0.40~1.31)		0.75(0.41~1.37)	
NIHSS评分	≥2分	0.79(0.44~1.43)	0.417	0.74(0.40~1.36)	0.592
	<2分	0.77(0.39~1.49)		0.75(0.38~1.47)	
ABCD2	≥6分	0.58(0.36~0.91)	0.003	0.49(0.28~0.84)	0.001
	<6分	0.91(0.52~1.59)		0.87(0.49~1.54)	
REACH风险评分	≥6分	0.63(0.39~0.99)	0.008	0.54(0.32~0.89)	0.004
	<6分	0.95(0.54~1.67)		0.89(0.50~1.58)	
ESSEN	≥3分	0.66(0.41~0.98)	0.006	0.52(0.30~0.88)	0.003
	<3分	0.93(0.53~1.63)		0.88(0.50~1.56)	
mRS评分	≥2分	0.75(0.41~1.37)	0.448	0.74(0.40~1.36)	0.502
	<2分	0.78(0.42~1.45)		0.73(0.39~1.37)	
HR-NICE分类	轻型缺血性卒中	0.72(0.40~1.28)	0.294	0.69(0.38~1.24)	0.602
	TIA	0.76(0.39~1.47)		0.73(0.37~1.43)	
TOAST分型	LAA	0.74(0.42~1.31)	0.374	0.71(0.39~1.28)	0.772
	SAO	0.78(0.40~1.53)		0.75(0.38~1.48)	

表4 PSM后3组治疗方案结局比较[例(%)]

结局指标	分类	A组与B组匹配			A组与C组匹配		
		匹配后A组 (n=60)	匹配后B组 (n=60)	P	匹配后A组 (n=66)	匹配后C组 (n=66)	P
END		10(16.67)	7(11.67)	0.429	11(16.67)	5(7.58) ^a	0.046
出院后90 d内发生缺血性事件		4(6.67)	3(5.00)	1.000	4(6.06)	2(3.03)	0.678
出院后30 d预后良好		53(88.33)	56(93.33)	0.338	57(86.36)	63(95.45)	0.071
出院后90 d预后良好		58(96.67)	57(95.00)	1.000	63(95.45)	65(98.48)	0.620
出院后90 d内发生出血事件	轻度出血	2(3.33)	6(10.00)	0.143	2(3.03)	10(15.15) ^a	0.015
	中度出血	1(1.67)	2(3.33)	1.000	1(1.52)	2(3.03)	1.000
	严重出血	0(0)	0(0)	—	0(0)	0(0)	—

a: 与匹配后A组比较, $P<0.05$; —: 无法计算。

3 讨论

NICE 虽症状轻微,但仍存在早期复发和神经功能损伤的风险,尤其HR-NICE患者是卒中二级预防的关键人群^[11]。目前,短程DAPT是HR-NICE急性期治疗的重要策略,但不同P2Y12受体抑制剂(如氯吡格雷、替格瑞洛、普拉格雷)在真实世界DAPT中的应用价值仍需进一步明确^[12-13]。鉴于氯吡格雷的疗效可能受CYP2C19

基因多态性影响(因其需经该基因编码的酶代谢活化),而替格瑞洛不依赖该活化进程,本研究比较了不同DAPT方案在HR-NICE患者中的疗效及安全性。

本研究结果显示,接受替格瑞洛90 mg,bid联合阿司匹林方案(C组)患者的END发生率显著低于接受氯吡格雷联合阿司匹林方案(A组)的患者,且在多因素Logistic回归和PSM分析后结果方向基本一致,提示替格瑞洛90 mg,bid联合阿司匹林方案与较低END发生风险相关。END是急性缺血性卒中预后不良的重要因素,其发生可能与血栓进展、再栓塞、侧支循环不足及梗死灶扩大等机制有关^[14]。替格瑞洛作为直接、可逆的P2Y12受体抑制剂,较氯吡格雷起效更快、抗血小板作用更稳定,可能有助于减少急性期微血栓进展,从而降低END发生风险^[15]。这一结果与CHANCE-2研究的核心结论一致^[13]。CHANCE-2研究中替格瑞洛采用180 mg负荷后再以90 mg,bid维持,现有急性缺血性卒中/高危TIA相关研究和说明书给药方案也主要采用该剂量。本研究B组患者60 mg,bid方案并非该场景下的标准推荐方案,而是真实世界中因出血、耐受性顾虑等因素形成的个体化降阶用药方案。因此,B组与A组的差异虽未显示出统计学意义,但从END发生率、Logistic回归的OR值及PSM后的结果方向来看,其均呈现低于A组的趋势,提示替格瑞洛60 mg,bid方案可能具有一定的潜在作用;但鉴于该剂量方案并非HR-NICE急性期标准推荐剂量,且结果未见统计学意义,相关结果仍应谨慎看待。

在次要结局方面,3组患者在出院后90 d内缺血性事件发生率以及30/90 d预后良好的比例上差异无统计学意义,这可能与本研究样本量相对有限、随访时间较短,以及各组均接受积极的DAPT治疗有关。两组替格瑞洛(B组和C组)患者的轻度出血事件发生率均显著高于氯吡格雷组(A组),但中度和严重出血事件未见显著增加,提示替格瑞洛方案可能增加轻微出血风险。这与探讨替格瑞洛在卒中患者中安全性的研究结论一致^[16]。PSM分析后,C组患者的轻度出血事件发生率仍高于A组,而其他次要结局差异仍未达到统计学意义,说明轻度出血增加这一现象在校正部分基线混杂因素后依然存在,也进一步提示替格瑞洛方案的临床应用需在获益与轻度出血之间进行权衡。

交互效应分析结果显示,缺血性脑血管病、ABCD2≥6分、REACH风险评分≥6分及ESSEN≥3分与治疗方案之间存在交互作用。ABCD2、REACH风险评分和ESSEN分别反映短期卒中风险、全身动脉粥样硬化血栓负荷和卒中复发风险,高分值患者通常具有更高的血栓风险和更差的血管基础^[3]。因此,上述临床高危特征可

能有助于识别替格瑞洛方案潜在获益人群。但由于该结果来源于回顾性亚组交互分析,不宜直接作为确定性用药依据。

综上所述,替格瑞洛(尤其是90 mg, bid)联合阿司匹林方案与HR-NICE患者较低的END发生风险相关,但会增加轻度出血事件;合并缺血性脑血管病及ABCD₂、REACH风险评分、ESSEN较高的患者可能是该方案的潜在获益人群。需要指出的是,本研究为单中心回顾性研究,虽进一步采用PSM分析降低了基线混杂影响,但仍无法完全排除选择偏倚、信息偏倚及未测量混杂因素;同时,由于样本量有限、缺乏基因型数据、随访时间较短,部分亚组和交互分析结果仍具有探索性,需谨慎对待。因此,当前结果更适合作为真实世界相关性证据,仍需多中心、前瞻性研究进一步验证。

(利益冲突声明:所有作者声明均不存在利益冲突)

参考文献

- [1] LIU Z Z, WU S D, LIN X M, et al. Impact of age on clinical characteristics and 1-year outcomes of non-disabling ischemic cerebrovascular events: a multicenter prospective cohort study[J]. BMC Geriatr, 2024, 24(1): 884.
- [2] LIU S M, GAO Z E, MENG R, et al. Preventing ischemic cerebrovascular events in high-risk patients with non-disabling ischemic cerebrovascular events using remote ischemic conditioning: a single-arm study[J]. Front Neurol, 2021, 12: 748916.
- [3] 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. 轻型卒中临床诊疗中国专家共识: 2024版[J]. 中华神经科杂志, 2025, 58(5): 462-474.
- [4] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2019, 50(12): e344-e418.
- [5] DAWSON J, MERWICK Á, WEBB A, et al. European Stroke Organisation expedited recommendation for the use of short-term dual antiplatelet therapy early after minor stroke and high-risk TIA[J]. Eur Stroke J, 2021, 6(2): VI.
- [6] PAN Y S, MENG X, JIN A M, 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.
- [7] DE GODOY TORSO N, RODRIGUES-SOARES F, ALTAMIRANO C, et al. CYP2C19 genotype-phenotype correlation: current insights and unanswered questions[J]. Drug Metab Pers Ther, 2025, 39(4): 201-206.
- [8] KWAN J, HAND P. Early neurological deterioration in acute stroke: clinical characteristics and impact on outcome[J]. QJM, 2006, 99(9): 625-633.
- [9] SAVER J L, CHAISINANUNKUL N, CAMPBELL B C V, et al. Standardized nomenclature for modified Rankin scale global disability outcomes: consensus recommendations from stroke therapy academic industry roundtable XI[J]. Stroke, 2021, 52(9): 3054-3062.
- [10] GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 1993, 329(10): 673-682.
- [11] CHEN Z Z, LI M C, WU Z H, et al. Cerebral circulation time is a potential predictor of disabling ischemic cerebrovascular events in patients with non-disabling middle cerebral artery stenosis[J]. Front Neurol, 2021, 12: 653752.
- [12] WANG A X, MENG X, TIAN X, et al. Bleeding risk of dual antiplatelet therapy after minor stroke or transient ischemic attack[J]. Ann Neurol, 2022, 91(3): 380-388.
- [13] ZHANG X M, JING J, WANG A X, et al. Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy in the elderly for stroke prevention: a subgroup analysis of the CHANCE-2 trial[J]. Stroke Vasc Neurol, 2024, 9(5): 541-550.
- [14] JIANG M E, LI G M, HE Q M, et al. Multimodal imaging evaluation of early neurological deterioration following acute ischemic stroke[J]. Quant Imaging Med Surg, 2024, 14(7): 4763-4778.
- [15] GE Z, KAN J, GAO X F, et al. Ticagrelor alone versus ticagrelor plus aspirin from month 1 to month 12 after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes (ULTIMATE-DAPT): a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial[J]. Lancet, 2024, 403(10439): 1866-1878.
- [16] LUN R, DHALIWAL 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.

(收稿日期: 2026-01-21 修回日期: 2026-05-26)

(本文责编: 胡晓霖)