

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.17.020

血栓弹力图指导抗血小板个性化治疗对非心源性缺血性卒中患者 AA 抑制率、ADP 抑制率及 Lp-PLA2 水平的影响*

禹霞¹ 牛晓珊^{1Δ} 张岩鹏² 王菲菲³ 李菲⁴

(1 新疆维吾尔自治区人民医院全科医疗科 新疆 乌鲁木齐 830000;

2 新疆医科大学第四附属医院重症医学科 新疆 乌鲁木齐 830000;

3 新疆维吾尔自治区人民医院急救中心 新疆 乌鲁木齐 830000;

4 新疆维吾尔自治区人民医院输血科 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 目的: 观察应用血栓弹力图指导抗血小板个性化治疗对非心源性缺血性卒中患者 AA 抑制率、ADP 抑制率及脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平的影响。**方法:** 将本院 2019 年 4 月-2022 年 4 月收治的 110 例非心源性缺血性卒中患者为研究对象,根据随机数字表法随机分为研究组(给予个性化治疗)和对照组(给予常规治疗)各 55 例。统计两组 AA 抑制率、ADP 抑制率的起效、达标情况及 Lp-PLA2 水平,用药不同组 AA 抑制率、ADP 抑制率的起效、达标情况及 Lp-PLA2 水平及两组 AA 抑制率、ADP 抑制率的起效、达标时间,并统计 1 年内随访结果。**结果:** 研究组 AA 抑制率、ADP 抑制率起效、达标情况均优于对照组, Lp-PLA2 水平较对照组低($P<0.05$);阿司匹林联合氯吡格雷用药的 AA 抑制率、ADP 抑制率起效、达标情况均优于阿司匹林及氯吡格雷,且 Lp-PLA2 水平低于阿司匹林及氯吡格雷($P<0.05$);氯吡格雷 AA 抑制率达标率明显低于阿司匹林($P<0.05$);氯吡格雷 ADP 抑制率起效、达标率明显高于阿司匹林($P<0.05$);而两组 Lp-PLA2 水平比较,差异不显著($P>0.05$)。研究组 AA 抑制率、ADP 抑制率的起效、达标时间均低于对照组($P<0.05$);本研究所有患者均完成为期 1 年的随访。随访期间,研究组临床终点事件发生率均低于对照组($P<0.05$)。**结论:** 应用血栓弹力图可指导非心源性缺血性卒中患者抗血小板个性化治疗,以提高 AA 抑制率、ADP 抑制率,降低 Lp-PLA2 水平,值得临床推广使用。

关键词: 血栓弹力图;抗血小板个性化治疗;非心源性缺血性卒中患者

中图分类号:R743 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)17-3303-06

Thromboelastic Chart-guided Anti-platelet Personalized Therapy on AA Suppression rate, ADP Suppression Rate and Lp-PLA2 Level in Patients with Non-cardiac Ischemic Stroke*

YU Xia¹, NIU Xiao-shan^{1Δ}, ZHANG Yan-peng², WANG Fei-fei³, LI Fei⁴

(1 Department of General medical, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi, Xinjiang, 830000, China;

2 Department of Critical Care Medicine, The Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University,

Urumqi, Xinjiang, 830000, China; 3 Emergency center, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi, 830000, China;

4 Department of Blood transfusion, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of using thromboelastography to guide anti-platelet personalized therapy on AA suppression rate, ADP suppression rate and Lp-PLA2 level in patients with non-cardiac ischemic stroke. **Methods:** A total of 110 patients with first noncardiac ischemic stroke admitted from April 2019 to April 2022 were randomly divided into study group (personalized treatment) and matched group (conventional treatment) according to the randomized number table method. There were 55 cases each in the matched group (given conventional treatment). Statistics of the two groups of AA refusal rate, the onset and achievement of ADP refusal rate and the level of Lp-PLA2, the AA refusal rate of different groups of medication, the onset and achievement of ADP refusal rate, the level of Lp-PLA2 and the two groups The onset of AA and ADP dependence rate, the time to reach the standard, and the follow-up results within 1 year. **Results:** The study group's AA repressive rate, ADP repressive rate onset and compliance were better than those of the matched group, and the Lp-PLA2 level was lower than that of the matched group ($P<0.05$); AA repressive treatment of aspirin combined with clopidogrel The rate of onset and achievement of ADP repression rate were better than that of aspirin and clopidogrel, and the level of Lp-PLA2 was lower than that of aspirin and clopidogrel ($P<0.05$); the rate of compliance with clopidogrel AA reversion rate lower than aspirin ($P<0.05$); the onset and compliance rate of clopidogrel ADP was higher than that of aspirin ($P<0.05$).

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2020D01C089)

作者简介:禹霞(1983-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:内科及急危重症,电话:13899917150, E-mail: yuxia198307@163.com

Δ 通讯作者:牛晓珊(1973-),女,硕士研究生,主任医师,研究方向:内科学,电话:13201390688, E-mail: yuxia198307@163.com

(收稿日期:2022-03-06 接受日期:2022-03-29)

05); while the two groups of Lp-PLA2 levels were not different ($P>0.05$). The onset and standard time of the AA repressive rate and ADP repressive rate of the study group were lower than those of the matched group ($P<0.05$); all patients in this study completed the 1-year follow-up. During the follow-up period, the incidence of clinical endpoint events in the study group was lower than that in the matched group ($P<0.05$). **Conclusion:** The application of thromboelastography can guide the personalized antiplatelet therapy of patients with non-cardiac ischemic stroke, so as to increase the rate of AA suppression, ADP suppression, and reduce the level of Lp-PLA2. It is worthy of clinical application.

Key words: Thromboelastography; Personalized antiplatelet therapy; Patients with non-cardiac ischemic stroke

Chinese Library Classification(CLC): R743 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2022)17-3303-06

前言

随着我国人口老龄化的加速,急性缺血性卒中是我国民众重要的死亡和残疾病因^[1]。脑卒中的主要特点为高发病率、高致残率及高死亡率,严重影响到患者正常工作及生命健康。控制该病复发已成为国际和国内研究的重要课题之一^[2]。在缺血性脑卒中的发病及复发中与血栓的形成及进展关系密切,理论上给予有效的抗血小板治疗可起到积极预防缺血性脑卒中复发的作用,但服用阿司匹林或氯吡格雷治疗的部分患者仍会再次发生缺血性脑卒中,这可能与阿司匹林抵抗及氯吡格雷抵抗相关^[3,4]。据相关研究提示^[5],急性缺血性脑卒中患者中高达 33% 的患者可发生阿司匹林抵抗,该类患者的治疗效果及预后均较差。易兴阳^[6]等人,通过研究发现阿司匹林抵抗患者缺血性脑卒中复发率明显高于阿司匹林敏感者。然而,给予阿司匹林/氯吡格雷抵抗者抗血小板个性化治疗是否会降低复发率,国内外的研究甚少。利用血栓弹力图对患者阿司匹林抵抗进行测定,只需取全血,检测相对简单、方便、快捷、可重复性操作,不需要处理血样,且不受肝素类药物影响,具有较好的临床相关性^[7,8]。基于此,本研究以 102 例非心源性缺血性卒中患者为研究对象,探讨血栓弹力图指导抗血小板个性化治疗对非心源性缺血性卒中患者花生四烯酸(Arachidonic acid, AA)抑制率、二磷酸腺苷(Adenosine diphosphate, ADP)抑制率及脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)水平的影响,以期为临床治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

将 2019 年 4 月-2022 年 4 月收治的 110 例非心源性缺血性卒中患者为研究对象,随机将其分为研究组和对照组各 55 例。本研究经本院伦理委员会批准。

纳入标准:诊断标准符合 2014 年《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[9]中的脑梗死诊断标准;发病 <7 d;临床资料完整;TOAST 病因分型为非心源性栓塞型;意识清醒且可配合检查者;重脏器功能正常,且无恶性肿瘤者;患者及家属均知情同意并签订知情同意书。

排除标准:近期出现活动性出血;活动性消化性溃疡;短暂性脑缺血发作;入院后行急诊动静脉溶栓或取栓;同侧颈内动脉曾行内膜剥脱术或支架治疗、存在脑血管畸形或动静脉瘘的患者。

1.2 方法

治疗初期所有患者均根据 2014 年《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》中缺血性卒中治疗标准给予阿司匹林(生产企业:Bayer S.P.A.;国药准字:J20080078)抗血小板治疗。符合双抗条件的给予足疗程阿司匹林和氯吡格雷(生产企业:赛诺菲(杭州)制药有限公司;国药准字:J20180029)联合抗血小板聚集治疗。

治疗前,所有患者均采用血栓弹力图进行抗血小板聚集检查,在服阿司匹林 7 天后复查血栓弹力图评价患者 AA/ADP 诱导的血小板聚集抑制率。

研究组若存在阿司匹林实验室抵抗,换用氯吡格雷抗血小板聚集治疗,7 天后再进行血栓弹力图检查评价血小板抑制率;如存在氯吡格雷实验室抵抗,长期给予阿司匹林和氯吡格雷联合抗血小板聚集治疗;如存在氯吡格雷实验室抵抗,去除影响血小板 ADP 途径抑制率降低的原因后,长期给予氯吡格雷抗血小板聚集治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 血小板聚集抑制率检测方法 使用血栓弹力图凝血分析仪(美国 Haemoscope 公司 5000 型),试剂:高岭土(含 1% Kadin 液)、激活剂。患者晨起时空腹抽取 4 mL 静脉血,分别置于 2 mL 含 3.13%枸橼酸钠和肝素钾的采血管(第 1 管)和 2 mL 分离胶管内(第 2 管),2 h 内应用血栓弹力图凝血分析仪对第 1 管检查。由血栓弹力图软件计算出血小板聚集抑制率。

1.3.2 Lp-PLA2 第 2 管用于检测 Lp-PLA2,待标本凝固 2 h 后离心,分离血清,放于 -40 °C 保存备用,采用酶联免疫吸附测定法(中国天津康尔克生物科技有限公司)对 Lp-PLA2 进行检测。

1.3.3 达标标准 AA 抑制率达标标准:AA 抑制率对应的药物为阿司匹林,药效有效、达标为 $\geq 50\%$,药效不足 $<50\%$ 。ADP 抑制率达标标准:ADP 抑制率对应的药物为氯吡格雷,药效达标为 $\geq 50\%$,药效起效 $\geq 30\%$,药效不足 $<30\%$ 。在首次检测时,患者若 AA 抑制率、ADP 抑制率均达标,无需再次检测;若首次检测未起效,未达到的患者需再次给抗血小板药物,连服 3 d 后复测,若仍不达标,主治医师需依据患者病情及用药时间判断并决定是否重测,或视为 AA 抑制率、ADP 抑制率不达标^[10,11]。

1.3.4 随访 所有患者均进行为期 1 年的随访,随访方式以电话、微信及门诊为主,每周责任护士需通过微信或电话对患者进行随访一次,每个月月初患者需到门诊复诊 1 次,采用改

良 Rankin 量表(mRS)评分评估临床转归,并对患者服药情况、终点事件的发生进行统计分析。终点事件包括:血栓栓塞事件(外周血栓栓塞、短暂性脑缺血发作及脑梗死)、出血事件及死亡事件。

1.4 统计学方法

应用 21.00 软件统计分析数据。以 表示血栓弹力图及实验室检测等计量资料,采用 t 检验;AA 抑制率、ADP 抑制率的起

效、达标情况等计数资料以 n(%)表示,采用卡方 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异显著。

2 结果

2.1 血栓弹力图及实验室检测比较

两组患者血栓弹力图、感染指标、脂代谢指标、凝血指标、Lp-PLA2 水平及用药比较,差异不显著($P>0.05$),见表 1。

表 1 血栓弹力图及实验室检测比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of thrombus ejection gram and laboratory tests of patients ($\bar{x}\pm s$)

Items	Study Group(n=55)	Matched group (n=55)
The ADP inhibition rate,(%)	48.93±9.81	49.76±7.83
AA inhibition ratio(%)	38.52±6.53	39.87±6.43
R (min)	5.78±0.38	5.69±0.21
K (min)	1.69±0.03	1.70±0.05
Angular Angle (degree)	66.87±4.39	66.32±4.19
MA (mm)	62.19±6.35	62.09±5.49
CI	0.33±0.09	0.32±0.08
Hypersensitive C-reactive protein (mg/L)	3.28±0.21	3.21±0.32
Erythrocyte sedimentation rate (mm / h)	15.39±2.39	14.04±3.01
Total cholesterol (mmol/L)	4.23±0.83	4.31±0.79
Total triglycerides (mmol/L)	1.18±0.21	1.34±0.17
HDL cholesterol (mmol/L)	1.19±0.09	1.21±0.07
Low-density lipoprotein cholesterol (mmol/L)	2.31±0.17	2.39±0.21
Prothrombin time (s)	13.29±2.31	13.21±2.13
Partial live thrombin time (s)	37.01±0.38	36.98±0.31
Fibrinogen(g/L)	3.35±0.42	3.29±0.39
Lipoprotein-associated phospholipases A2(ng/mL)	221.98±23.91	223.78±21.98
Pharmacy (n)		
Clopidogrel	28	29
Aspirin	11	12
Aspirin in combination with clopidogrel	16	14

2.2 两组 AA 抑制率、ADP 抑制率的起效、达标情况及 Lp-PLA2 水平比较

研究组 AA 抑制率、ADP 抑制率起效、达标情况均优于对照组,Lp-PLA2 水平低于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 不同用药最终 AA 抑制率、ADP 抑制率的起效、达标情况及 Lp-PLA2 水平比较

阿司匹林联合氯吡格雷用药的 AA 抑制率、ADP 抑制率起效、达标情况均优于阿司匹林及氯吡格雷,且 Lp-PLA2 水平低于阿司匹林及氯吡格雷($P<0.05$);氯吡格雷 AA 抑制率达标率明显低于阿司匹林($P<0.05$);氯吡格雷 ADP 抑制率起效、达标率明显高于阿司匹林($P<0.05$);而两组 Lp-PLA2 水平比较,差异不显著($P>0.05$),见表 3。

2.4 两组 AA 抑制率、ADP 抑制率的起效、达标时间比较

研究组 AA 抑制率、ADP 抑制率的起效、达标时间均低于

对照组($P<0.05$),见表 4。

2.5 随访结果

本研究所有患者均完成为期 1 年的随访。随访期间,研究组临床终点事件发生率均低于对照组($P<0.05$),见表 5。

3 讨论

在临床中治疗非心源性脑梗死患者的常用抗血小板药物为阿司匹林和氯吡格雷,然而,由于个体化差异,部分非心源性脑梗死患者抗血小板的效果较差,且会再次发生血栓栓塞事件,被成为阿司匹林/氯吡格雷抵抗;另外,若发生血栓栓塞事件会诱发临床终点事件,进一步增加该类患者的病死率^[12-14]。故针对非心源性脑梗死患者采用最优化抗血小板聚集治疗,可有效平衡抗血小板聚集,从而改善患者预后,对临床具有重要意义。

血栓弹力图获得美国 FDA 批准,可用于评估抗血小板聚

表 2 两组 AA 抑制率、ADP 抑制率的起效、达标情况及 Lp-PLA2 水平比较

Table 2 Comparison of AA inhibition rates, onset of ADP inhibition rates, compliance, and Lp-PLA2 levels between the two groups

Items	Study Group(n=55)	Matched group(n=55)
AA inhibition ratio(n)		
Lack of efficacy	6*	22
Reach the standard	49	33
ADP inhibition rate(n)		
Lack of efficacy	4*	21
Start effect	21	16
Reach the standard	30	18
Lp-PLA2(ng/mL)	189.73±12.39*	208.73±13.09

Note: Compared with the negative group, * $P<0.05$.

表 3 不同用药最终 AA 抑制率、ADP 抑制率的起效、达标情况及 Lp-PLA2 水平比较

Table 3 Comparison of final AA inhibition, ADP inhibition, compliance and Lp-PLA2 levels

Items	Clopidogrel (n=57)	Aspirin (n=23)	Aspirin in combination and clopidogrel (n=30)	χ^2/t	P
AA inhibition ratio (n)					
Lack of efficacy	34	6	2	25.178	<0.001
Reach the standard	23	17 ^a	28 ^{ab}		
ADP inhibition rate (n)					
Lack of efficacy	7	11	3	22.283	<0.001
Start effect	12	8	6		
Reach the standard	38 ^b	4	21 ^{ab}		
Lp-PLA2(ng/mL)	216.98±12.87	218.73±11.38	178.93±9.87	116.232	<0.001

Note: Compared with clopidogrel, ^a $P<0.05$, Compared with aspirin, ^b $P<0.05$.

表 4 两组 AA 抑制率、ADP 抑制率的起效、达标时间比较

Table 4 Comparison of AA inhibition rate and ADP inhibition rate between the two groups

Items	Study Group (n=55)	Matched group (n=55)
AA inhibition rate standard time (d)	0.82±0.03*	1.27±0.21
Time of onset of ADP inhibition rate (d)	0.96±0.04*	1.32±0.16
ADP inhibition rate standard time (d)	0.86±0.02*	1.23±0.18

表 5 两组临床终点事件比较

Table 5 Comparison of the clinical end-point events between the two groups

Items	Study Group (n=55)	Matched group (n=55)
Thromboembolic event	3	13
Haemorrhage		
Minor bleeding	1	5
massive hemorrhage of Gastrointestinal tract	0	2
Large intracranial hemorrhage	0	1
Total incidence	4*	21

集药物^[15]。然而,关于血栓弹力图指导抗血小板个性化治疗对非心源性缺血性卒中患者的 AA 抑制率、ADP 抑制率的起效、达标情况及 Lp-PLA2 水平的影响的研究较少,因此,需进一

步评估血栓弹力图的临床价值。本研究结果显示,研究组 AA 抑制率、ADP 抑制率起效、达标情况均优于对照组,Lp-PLA2 水平低于对照组($P<0.05$),提示采用个性化治疗后,经血栓弹

力图检测非心源性缺血性卒中患者 AA 抑制率、ADP 抑制率起效、达标情况均为最优,且 Lp-PLA2 水平较低。安鑫^[16]等的研究提示,阿司匹林联合氯吡格雷药物可有效提高缺血性卒中患者血小板抑制率,用药效果更加明显。在血栓形成过程中,环氧合酶依赖的 AA 途径参与整个过程。而阿司匹林可通过多种方式与环氧合酶的活性中心结合,使其乙酰化失活,以起到抑制血小板聚集的作用^[17]。ADP 诱导是血栓形成的另一条途径,当缺血对机体产生损伤时,会使得血小板活化,促使 ADP 释放,进而影响血小板表面的 P2Y12 受体,致使细胞内信号转导,改变血小板膜糖蛋白 II b/IIIa 构象,暴露与纤维蛋白原的结合位点,最终导致血栓的形成^[18-20]。氯吡格雷活性代谢物与 P2Y12 受体可有效结合,进而破坏 ADP 与 P2Y12 结合,以起到抗血小板聚集作用^[21]。对以上两种不同抗血小板药物作用的机制进行分析得出,虽然具有不同的靶点,但均可导致血小板膜糖蛋白 II b/IIIa 构象发生变化,将与纤维蛋白原的结合位点暴露促使血栓形成。血栓弹力图的检测原理为血小板膜糖蛋白 II b/IIIa 受体的主要直接激活剂是凝血酶^[22,23],ADP 和血栓素 A2 是另外血小板受体,其激活后会致使 II b/IIIa 受体被激活,血栓素 A2 生成与环氧合酶密切相关,但会受到阿司匹林抑制,氯吡格雷是 ADP 抑制剂可抑制 ADP 受体(P2Y12)^[24]。

本研究通过对不同用药患者的 AA 抑制率、ADP 抑制率起效、达标情况及 Lp-PLA2 水平进行对比,结果显示,阿司匹林联合氯吡格雷用药的 AA 抑制率、ADP 抑制率起效、达标情况均优于阿司匹林及氯吡格雷,且 Lp-PLA2 水平低于阿司匹林及氯吡格雷($P<0.05$),氯吡格雷 AA 抑制率达标率明显低于阿司匹林($P<0.05$);氯吡格雷 AA 抑制率 ADP 抑制率起效、达标率明显高于阿司匹林($P<0.05$),提示采用个性化治疗后,经血栓弹力图检测非心源性缺血性卒中患者给予阿司匹林联合氯吡格雷用药的 AA 抑制率、ADP 抑制率起效、达标情况最优,且可明显降低 Lp-PLA2 水平,而阿司匹林 AA 抑制率达标率最优,氯吡格雷 ADP 抑制率起效、达标情况最优,充分证实了阿司匹林和氯吡格雷的协同作用。武丽娜^[25]等的研究证实,Lp-PLA2 水平能反映斑块的不稳定性,缺血性脑卒中患者动脉粥样硬化血栓形成主要是由不稳定粥样斑块破裂引起。Lp-PLA2 由肥大细胞、T 淋巴细胞及单核巨噬细胞共同合成,分泌入血后可结合低密度脂蛋白,可水解氧化对低密度脂蛋白,使其产生氧化型游离脂肪酸和溶血磷脂酰胆碱等强致炎因子,对血管内皮细胞合成释放细胞因子起到诱导作用,聚集单核细胞并进入血管内膜中,从而分为为泡沫细胞、巨噬细胞,形成粥样斑块^[26,27]。

药代动力学研究提示,对缺血性卒中患者给予口服阿司匹林肠溶片 100 mg/d,需连续 3 天可达到稳定的作用,而口服氯吡格雷 75 mg/d,需连续 3-7 天方可达到稳定的作用^[28],因此,本研究在患者知情同意情况下将血栓弹力图检测的时间间隔缩短,从而找到最接近患者 AA 抑制率、ADP 抑制率起效、达标的时间,因此本研究将此时间隔定设置为 7 天。本研究结果显示,研究组 AA 抑制率、ADP 抑制率的起效、达标时间均低于对照组($P<0.05$),提示采用个性化治疗后,经血栓弹力图检测非心源性缺血性卒中患者 AA 抑制率、ADP 抑制率的起效、达标时

间均较快。Rowe^[29]等通过的研究提示,血栓弹力图在急性期脑梗死抗血小板聚集个体化治疗中,可有效监测药物效果,且可改善患者的临床转归;王凯^[30]等通过的研究提示,血栓弹力图检测可指导个体化抗血小板药物应用,以减少治疗后缺血事件的发生。本研究所有患者均完成为期 1 年的随访。随访期间,研究组临床终点事件发生率均低于对照组($P<0.05$),提示采用血栓弹力图检测个体化治疗可有效降低非心源性缺血性卒中患者临床终点事件发生情况,但并未避免临床终点事件的发生,因此,在后期研究中应展开对抗血小板药物基因检测来选择用药方案可能更为妥当,后期会展开该类研究。

综上,在非心源性缺血性卒中患者采用血栓弹力图检测指导个性化治疗,可有效提高 AA 抑制率、ADP 抑制率,且可有效降低 Lp-PLA2 水平,且可降低终点事件的发生,具有重要的临床价值,值得临床推广应用。

参考文献(References)

- [1] Liu L, Wang Y, Xie X, et al. China Antihypertensive Trial in Acute Ischemic Stroke II (CATIS-2): rationale and design [J]. Stroke Vasc Neurol, 2021, 6(2): 286-290
- [2] Caprio FZ, Sorond FA. Cerebrovascular Disease: Primary and Secondary Stroke Prevention [J]. Med Clin North Am, 2019, 103(2): 295-308
- [3] Paciaroni M, Ince B, Hu B, et al. Benefits and Risks of Clopidogrel vs. Aspirin Monotherapy after Recent Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Cardiovasc Ther, 2019, 19(2): 1607181
- [4] Kheiri B, Osman M, Abdalla A, et al. Clopidogrel and aspirin after ischemic stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. J Thromb Thrombolysis, 2019, 47(2): 233-247
- [5] Rahman H, Khan SU, Nasir F, et al. Optimal Duration of Aspirin Plus Clopidogrel After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack [J]. Stroke, 2019, 50(4): 947-953
- [6] 易兴阳, 苏微微, 林静, 等. 脑梗死二级预防中阿司匹林抵抗及其与血管事件的关系[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(6): 375-378
- [7] Yu G, Kim YJ, Jeon SB, et al. Thromboelastography for prediction of hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke[J]. Am J Emerg Med, 2020, 38(9): 1772-1777
- [8] He D, Guo Y, Zhang Y, et al. Thromboelastography predicts dual antiplatelet therapy-related hemorrhage in patients with acute ischemic stroke[J]. J Neurointerv Surg, 2021, 23(12): 17615-17618
- [9] 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. 中国脑出血诊治指南 (2014)[J]. 中华神经科杂志 2015, 48(6): 435-444
- [10] 李富荣, 樊瑞军, 柳斌, 等. 血栓弹力图及血小板图在评估颅脑创伤中的价值研究[J]. 宁夏医学杂志, 2021, 43(12): 3
- [11] 杨劲, 何安华, 李凌波, 等. 血栓弹力图检测 AA 途径及 ADP 途径血小板抑制率的回顾性分析[J]. 临床输血与检验, 2020, 22(2): 4
- [12] Yang Y, Huang Z, Zhang X. Efficacy and safety of clopidogrel and/or aspirin for ischemic stroke/transient ischemic attack: An overview of systematic reviews and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(50): e27804
- [13] Li F, Xu D, Hou K, et al. Pretreatment of Indobufen and Aspirin and their Combinations with Clopidogrel or Ticagrelor Alleviates

- Inflammasome Mediated Pyroptosis Via Inhibiting NF- κ B/NLRP3 Pathway in Ischemic Stroke[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2021, 16(4): 835-853
- [14] Lun R, Dhaliwal S, Zitkyte 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
- [15] Quan X, Qin Q, Que X, et al. Utility of Thromboelastography to Identify Hypercoagulability in Lung Cancer Related Ischemic Stroke Patients[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26(2): 10760-10763
- [16] 安鑫, 王振华, 丁仕艳, 等. 采用血栓弹力图评价缺血性卒中患者规范使用阿司匹林及氯吡格雷后血小板抑制率的变化[J]. *中国医药指南*, 2017, 15(33): 28-29
- [17] Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(3): 207-217
- [18] Zhang L, Li X, Wang D, et al. Risk Factors of Recurrent Ischemic Events after Acute Noncardiogenic Ischemic Stroke [J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(45): 4827-4834
- [19] Guo Y, Zhao J, Zhang Y, et al. Triglyceride glucose index influences platelet reactivity in acute ischemic stroke patients [J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 409
- [20] Sun Y, Xu DP, Qin Z, et al. Protective cerebrovascular effects of hydroxysafflor yellow A (HSYA) on ischemic stroke [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 818(12): 604-609
- [21] Tsuchida R, Sumitani M, Abe H, et al. Clopidogrel, an ADP-P2Y12 Receptor Antagonist, Can Prevent Severe Postoperative Pain: A Retrospective Chart Review[J]. *Life (Basel)*, 2020, 10(6): 92
- [22] Koch BC, Motta L, Wiinberg B, et al. D-Dimer Concentrations and Thromboelastography in Five Dogs With Ischemic Stroke [J]. *Front Vet Sci*, 2019, 6(2): 255
- [23] Shi Z, Zheng WC, Fu XL, et al. Hypercoagulation on Thromboelastography Predicts Early Neurological Deterioration in Patients with Acute Ischemic Stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2018, 46(3-4): 125-131
- [24] Ristorto J, Messas N, Marchandot B, et al. Antiplatelet Therapy in ACS Patients: Comparing Appropriate P2Y12 Inhibition by Clopidogrel to the Use of New P2Y12 Inhibitors [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(8): 674-689
- [25] 武丽娜, 李新华, 柴芳芳, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠状动脉斑块特征相关分析 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2018, 17(4): 287-291
- [26] Li X, Xu L, Xu Z. The diagnostic and prognostic performance of Lp-PLA2 in acute ischemic stroke[J]. *Med Clin (Barc)*, 2021, 156(9): 437-443
- [27] Chong Y, Wen M, Feng F. Lp-PLA2 Predicts the Risk of Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study in the Chinese Population [J]. *Neurologist*, 2021, 26(6): 284-285
- [28] Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2018, 363(18): k5108
- [29] Rowe AS, Greene CL, Snider CC, et al. Thromboelastographic changes in patients experiencing an acute ischemic stroke and receiving alteplase[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(6): 1307-1311
- [30] 王凯, 荣良群, 魏秀娥, 等. 血栓弹力图对急性非心源性脑梗死患者抗血小板聚集治疗的临床价值 [J]. *中华生物医学工程杂志*, 2018, 24(5): 337-341

(上接第 3283 页)

- [15] Höge A, Hohmann S, Millenet S, et al. Attention deficit hyperactivity disorder in childhood and adolescence: Current state of research[J]. *Nervenarzt*, 2020, 91(7): 599-603
- [16] Berridge MJ. Vitamin D deficiency: infertility and neurodevelopmental diseases (attention deficit hyperactivity disorder, autism, and schizophrenia)[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 314(2): C135-C151
- [17] Kittel-Schneider S, Reif A. Adult attention deficit hyperactivity disorder and comorbidity: new findings on epidemiological and genetic factors[J]. *Nervenarzt*, 2020, 91(7): 575-582
- [18] 杨霞, 周文智, 田萍, 等. 感觉统合训练结合常规康复训练对痉挛型脑瘫患儿平衡控制及运动功能的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(13): 2543-2546
- [19] 冯璐, 郝乔, 李林欣, 等. 中药治疗配合感觉统合训练治疗儿童多动症的有效性[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(8): 1639-1641
- [20] 许晶莹, 刘新民. 感觉统合训练对多动症儿童的行为及智力的疗效研究[J]. *中国健康心理学杂志*, 2011, 19(5): 576-578
- [21] 李荣源, 龚惠兰. 感觉统合训练对孤独症儿童疗效影响的实验研究[J]. *北京体育大学学报*, 2008, 31(2): 190-192
- [22] 廖东山, 凌恩, 吕计宝, 等. 针刺配合枕骨全息推拿疗法治疗儿童多动症疗效观察[J]. *上海针灸杂志*, 2013, 32(5): 394-395
- [23] 朱吕群, 陈朝明. 陈朝明 " 通督益髓法 " 治疗小儿多动症经验[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(7): 1392-1395
- [24] 胡梦超, 刘伟, 张慈浩, 等. 基于数据挖掘探究针灸治疗儿童多动症的取穴规律[J]. *环球中医药*, 2021, 14(7): 1212-1218
- [25] 孟秀会, 张清华. 针刺配合西药治疗儿童多动症疗效观察[J]. *上海针灸杂志*, 2012, 31(10): 732-733
- [26] Lee MS, Choi TY, Kim JI, et al. Acupuncture for treating attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *Chin J Integr Med*, 2011, 17(4): 257-260
- [27] 周光涛, 杨翊. " 通督静脑 " 针刺法治疗儿童多动症 51 例[J]. *针灸临床杂志*, 2015, 31(1): 17-19
- [28] 廖瑾, 中鹏飞. 调神补肾针刺法治疗注意缺陷多动障碍疗效观察 [J]. *上海针灸杂志*, 2017, 36(1): 30-33
- [29] 杨立强, 胡忆兰. 儿童多动症的经颅多普勒脑血流学研究[J]. *职业与健康*, 2005, 21(11): 1813-1815
- [30] Li S, Yu B, Zhou D, et al. Acupuncture for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children and adolescents [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 13(4): CD007839