

# 合并血小板减少症的非心源性轻型脑卒中患者早期抗血小板治疗的安全性研究

徐冬娟<sup>1</sup>, 周欢<sup>2</sup>, 胡梦梦<sup>1</sup>, 沈依蕾<sup>1</sup>, 李鸿飞<sup>1</sup>, 韦澍滢<sup>1</sup>, 徐婧<sup>1</sup>, 蒋壮壮<sup>1</sup>,  
邵晓莉<sup>3</sup>, 奚振华<sup>4</sup>, 何松彬<sup>5</sup>, 楼敏<sup>2</sup>, 柯绍发<sup>6</sup>

1. 温州医科大学附属东阳医院神经内科, 浙江 金华 322100
2. 浙江大学医学院附属第二医院神经内科, 浙江 杭州 310009
3. 淳安县第一人民医院神经内科, 浙江 杭州 311700
4. 海盐县人民医院神经内科, 浙江 嘉兴 314300
5. 舟山医院神经内科, 浙江 舟山 316000
6. 台州医院神经内科, 浙江 台州 318000

**[摘要]** **目的:**探讨合并血小板减少症的非心源性轻型脑卒中患者早期接受抗血小板治疗的安全性。**方法:**从多中心登记数据库中纳入基线美国国立卫生研究院卒中量表评分3分及以下且血小板计数低于 $100\times 10^9/L$ 的急性缺血性脑卒中患者,并排除需要抗凝治疗或存在其他抗血小板治疗禁忌证者。短期安全性结局为院内出血事件,长期安全性结局为1年全因死亡,短期神经功能结局使用出院时改良Rankin量表(mRS)评分进行评价。采用二元logistic回归分析模型分析抗血小板治疗对患者临床结局的影响。**结果:**最终共1868例合并血小板减少症的非心源性轻型脑卒中患者纳入本研究。多因素回归分析显示,相比未接受抗血小板治疗,单抗治疗可以显著提高患者出院时mRS评分0~1分的比例( $OR=1.657$ ,  $95\%CI: 1.253\sim 2.192$ ,  $P<0.01$ ),且不增加颅内出血的风险( $OR=2.359$ ,  $95\%CI: 0.301\sim 18.503$ ,  $P>0.05$ )。而相比于单抗治疗,双抗治疗并没有带来更多的神经功能获益( $OR=0.923$ ,  $95\%CI: 0.690\sim 1.234$ ,  $P>0.05$ ),反而增加了胃肠道出血风险( $OR=2.837$ ,  $95\%CI: 1.311\sim 6.136$ ,  $P<0.01$ )。对于血小板计数 $75\times 10^9/L$ 及以下和 $90\times 10^9/L$ 以上的患者,抗血小板治疗显著改善了神经功能结局(均 $P<0.05$ ),而对于血小板计数为 $(>75\sim 90)\times 10^9/L$ 的患者,抗血小板治疗显著改善了1年生存曲线( $P<0.05$ )。即使患者同时存在凝血功能异常,单抗治疗也未增加各种类型出血风险(均 $P>0.05$ ),且能改善神经功能结局(均 $P<0.01$ )。对于单抗药物的选择,无论使用阿司匹林还是氯吡格雷,在各类出血事件、1年全因死亡风险以及神经功能结局上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。**结论:**对于合并血小板减少症的非心源性轻型脑卒



收稿日期(Received):2023-09-04 接受日期(Accepted):2024-03-21 网络预发表日期(Online):2024-03-25

基金项目(Funding):国家自然科学基金(81971101,82171276,U23A20426)

第一作者(First author):徐冬娟,主任医师,教授,硕士生导师,主要从事脑血管病的临床和基础研究;E-mail:xdj0108@126.com;https://orcid.org/0000-0002-0832-7417

通信作者(Corresponding author):柯绍发,主任医师,教授,硕士生导师,主要从事脑血管病的临床和基础研究;E-mail:kesf@enzemed.com;https://orcid.org/0000-0002-5162-5559

中患者,抗血小板治疗仍是合理的,且单抗治疗相比双抗治疗神经功能结局改善效果相当、胃肠道出血风险更低。

[关键词] 非心源性脑卒中;血小板减少症;抗血小板治疗;安全性;回顾性研究

[中图分类号] R743.3 [文献标志码] A

## Safety of early antiplatelet therapy for non-cardioembolic mild stroke patients with thrombocytopenia

XU Dongjuan<sup>1</sup>, ZHOU Huan<sup>2</sup>, HU Mengmeng<sup>1</sup>, SHEN Yilei<sup>1</sup>, LI Hongfei<sup>1</sup>, WEI Lianyan<sup>1</sup>, XU Jing<sup>1</sup>, JIANG Zhuangzhuang<sup>1</sup>, SHAO Xiaoli<sup>3</sup>, XI Zhenhua<sup>4</sup>, HE Songbin<sup>5</sup>, LOU Min<sup>2</sup>, KE Shaofa<sup>6</sup> (1. Department of Neurology, Affiliated Dongyang Hospital of Wenzhou Medical University, Jinhua 322100, Zhejiang Province, China; 2. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 3. Department of Neurology, the First People's Hospital of Chun'an, Hangzhou 311700, China; 4. Department of Neurology, Haiyan People's Hospital, Jiaxing 314300, Zhejiang Province, China; 5. Department of Neurology, Zhoushan Hospital, Zhoushan 316000, Zhejiang Province, China; 6. Department of Neurology, Taizhou Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China)

Corresponding author: KE Shaofa, E-mail: kesf@enzemed.com, <https://orcid.org/0000-0002-5162-5559>

[Abstract] **Objective:** To investigate the safety of early antiplatelet therapy for non-cardioembolic mild stroke patients with thrombocytopenia. **Methods:** Data of acute ischemic stroke patients with baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score  $\leq 3$  and a platelet count  $< 100 \times 10^9/L$  were obtained from a multicenter register. Those who required anticoagulation or had other contraindications to antiplatelet therapy were excluded. Short-term safety outcomes were in-hospital bleeding events, while the long-term safety outcome was a 1-year all-cause death. The short-term neurological outcomes were evaluated by modified Rankin scale (mRS) score at discharge. **Results:** A total of 1868 non-cardioembolic mild stroke patients with thrombocytopenia were enrolled. Multivariate regression analyses showed that mono-antiplatelet therapy significantly increased the proportion of mRS score of 0–1 at discharge ( $OR=1.657$ , 95% $CI$ : 1.253–2.192,  $P<0.01$ ) and did not increase the risk of intracranial hemorrhage ( $OR=2.359$ , 95% $CI$ : 0.301–18.503,  $P>0.05$ ), compared with those without antiplatelet therapy. However, dual-antiplatelet therapy did not bring more neurological benefits ( $OR=0.923$ , 95% $CI$ : 0.690–1.234,  $P>0.05$ ), but increased the risk of gastrointestinal bleeding ( $OR=2.837$ , 95% $CI$ : 1.311–6.136,  $P<0.01$ ) compared with those with mono-antiplatelet therapy. For patients with platelet counts  $\leq 75 \times 10^9/L$  and  $> 90 \times 10^9/L$ , antiplatelet therapy significantly improved neurological functional outcomes (both  $P<0.05$ ). For those with platelet counts  $(>75-90) \times 10^9/L$ , antiplatelet therapy resulted in a significant improvement of 1-year survival ( $P<0.05$ ). For patients even with concurrent coagulation abnormalities, mono-antiplatelet therapy did not increase the risk of various types of bleeding (all  $P>0.05$ ) but improved neurological functional outcomes (all  $P<0.01$ ). There was no significant difference in the occurrence of bleeding events, 1-year all-cause

mortality risk, and neurological functional outcomes between aspirin and clopidogrel (all  $P>0.05$ ). **Conclusions:** For non-cardioembolic mild stroke patients with thrombocytopenia, antiplatelet therapy remains a reasonable choice. Mono-antiplatelet therapy has the same efficiency as dual-antiplatelet therapy in neurological outcome improvement with lower risk of gastrointestinal bleeding.

[ **Key words** ] Non-cardioembolic stroke; Thrombocytopenia; Antiplatelet therapy; Safety; Retrospective study

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2024, 53(2): 175-183.]

[ **缩略语** ] 经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI);美国国立卫生院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS);改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS);比值比(odds ratio, OR);置信区间(confidence interval, CI);细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP)

抗血小板治疗在心脑血管疾病的二级预防中发挥着至关重要的作用<sup>[1-3]</sup>。对于未接受静脉溶栓的非心源性轻型脑卒中患者,指南推荐使用阿司匹林和氯吡格雷的双联抗血小板治疗(以下简称“双抗治疗”)21~90 d,然后转为单药抗血小板治疗(以下简称“单抗治疗”)<sup>[1-2]</sup>。然而,在日常诊疗实践中,临床医生可能会遇到因特定病史或合并症导致抗血小板药物使用禁忌的情况,这时需要在指南没有给出建议的情况下做出决策。例如,当合并血小板减少症的患者发生缺血事件时,临床可能会面临抗血小板药物治疗与潜在出血风险间的矛盾。

血小板减少症的定义是血小板计数低于实验室检测正常值范围的下限,通常阈值设定为 $150\times 10^9/L$ 或 $100\times 10^9/L$ <sup>[4]</sup>,其中后者的临床意义更为显著。然而,尽管血小板减少症患者的出血风险增加,其也同样容易发生缺血性脑卒中等血栓事件<sup>[5]</sup>。既往研究表明,接受 PCI 并进行双抗治疗的血小板减少症患者,其出血风险显著高于非血小板减少症患者<sup>[4]</sup>。因此有学者建议,对于血小板计数低于 $50\times 10^9/L$ 的急性冠脉综合征患者,应避免进行 PCI 和使用抗血小板药物<sup>[6]</sup>。目前针对合并血小板减少症的急性缺血性脑卒中患者的最优抗血小板治疗方案的相关研究很少<sup>[7]</sup>,针对非心源性轻型脑卒中患者早期双抗治疗相关的评估研究更是罕见。本研究旨在从多中心大样本数据库中收集合并血小板减少症的非心源性轻型脑卒中患者的数据,通过分析患者临床抗

血小板药物的使用情况以探讨相对安全的诊疗方案。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

对 2016 年 1 月至 2023 年 4 月在急性卒中质量评估与管理在线数据库(来源于 CASE-II 研究, NCT04487340)登记的数据进行回顾性分析。纳入标准:①临床诊断为急性缺血性脑卒中;②入院时血小板计数低于 $100\times 10^9/L$ ;③有完整的抗血小板药物使用记录,包括入院时、住院期间和出院时。排除标准:①基线 NIHSS 评分 3 分以上;②住院期间接受静脉溶栓或血管内治疗;③由于心房颤动、机械瓣膜置换、深静脉血栓、肺栓塞、高凝状态等情况需要抗凝治疗;④近期接受血管内介入治疗,如 12 个月内进行过 PCI、3 个月内放置过颈动脉或颅内支架等;⑤入院时存在抗血小板治疗禁忌证,如活动性胃溃疡或出血、颅内出血、感染性心内膜炎等。

根据上述纳排标准,共有 1868 例合并血小板减少症的非心源性轻型脑卒中患者纳入本研究,平均年龄为 $(72\pm 10)$ 岁,男性 1227 例(65.7%);血小板计数为 $85(71, 93)\times 10^9/L$ ;299 例(16.0%)未接受抗血小板治疗,1273 例(68.1%)接受了单抗治疗,296 例(15.8%)接受了双抗治疗。

本研究通过浙江大学医学院附属第二医院伦理委员会审查[(2018)伦审研第(095)号],所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 资料收集及相关定义

检索数据包括人口学信息(年龄、性别)、既往史(高血压、糖尿病、缺血性脑卒中、吸烟、抗血小板药物使用情况)、基线NIHSS评分、血小板计数、抗血小板方案、住院时间、住院期间的出血事件、出院时mRS评分以及1年全因死亡情况。凝血功能异常定义为凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间或国际标准化比值超过正常上限,或者纤维蛋白原低于正常下限。因发生出血事件而停用抗血小板药物的患者仍归类为抗血小板治疗组,而临时使用抗血小板药物( $\leq 3$  d)但未发生出血事件的患者被归类为非抗血小板治疗组。抗血小板药物的种类为阿司匹林、氯吡格雷及其他药物。

1.3 患者结局评价

短期安全性结局包括住院期间的颅内出血、胃肠道出血以及其他出血事件,如泌尿道出血、口腔黏膜出血和眼部出血等。颅内出血情况根据影像学表现进行评估,包括梗死灶内的出血转化、远隔部位脑实质出血、蛛网膜下腔出血、脑室内出血、硬膜下出血和硬膜外出血。长期安全性结局通过1年全因死亡数据进行评价。神经功能结局使用出院时mRS评分进行评价。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。正态分布的计量数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,非正态分布的计量数据以中位数(上下四分位数) $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,组间比较分别采用独立样本

$t$ 检验和Mann-Whitney  $U$ 检验;计数数据以例数(百分比) $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验。将以不同结局进行分组的单因素分析中 $P<0.1$ 的变量纳入对应结局为因变量的二元logistic回归分析模型。对于基线数据部分缺失的患者采用多重插补。描绘Kaplan-Meier生存曲线。显著性水平定义为双侧检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 是否接受抗血小板治疗的合并血小板减少症非心源性轻型脑卒中患者基线特征分析

表1比较了接受抗血小板治疗和未接受抗血小板治疗患者基线特征的差异。抗血小板治疗组的基线NIHSS评分更高,住院时间更长,罹患高血压、吸烟及既往抗血小板治疗的比例更高,血小板计数也更高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。提示对于合并症更多、症状更重、既往使用过抗血小板药物及住院时间较长的患者,临床上更倾向于使用抗血小板药物。

2.2 抗血小板治疗对合并血小板减少症的非心源性轻型脑卒中患者临床结局的影响

二元logistic回归分析结果显示,无论单抗治疗( $OR=2.359, 95\%CI: 0.301\sim 18.503, P>0.05$ )还是双抗治疗( $OR=4.082, 95\%CI: 0.454\sim 36.740, P>0.05$ )均未增加患者颅内出血的风险;但双抗治疗患者比单抗治疗患者发生更多胃肠道出血事件( $OR=2.837, 95\%CI: 1.311\sim 6.136, P<0.01$ )。无论

表1 是否抗血小板治疗的合并血小板减少症的非心源性轻型脑卒中患者基线特征比较

Table 1 Baseline characteristics of non-cardioembolic minor stroke patients with thrombocytopenia received antiplatelet therapy or not

| [ $\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(Q_1, Q_3)$ ] |          |                 |                |                              |                            |            |           |           |
|----------------------------------------------|----------|-----------------|----------------|------------------------------|----------------------------|------------|-----------|-----------|
| 组 别                                          | <i>n</i> | 年龄(岁)           | 男 性            | 基线 NIHSS 评分                  | 住院时间>7 d                   | 高血压        | 糖尿病       | 缺血性脑卒中    |
| 抗血小板治疗组                                      | 1569     | 72.3 $\pm$ 10.3 | 1045(66.6)     | 1(1,2)                       | 1237(78.8)                 | 1012(64.5) | 413(26.3) | 284(18.1) |
| 未抗血小板治疗组                                     | 299      | 72.3 $\pm$ 10.4 | 182(60.9)      | 1(0,2)                       | 213(71.2)                  | 163(54.5)  | 67(22.4)  | 59(19.7)  |
| $\chi^2$ 或 $Z$ 或 $t$ 值                       | —        | 0.042           | 3.663          | -2.417                       | 8.357                      | 10.729     | 2.016     | 0.446     |
| $P$ 值                                        | —        | >0.1            | <0.1           | <0.05                        | <0.01                      | <0.01      | >0.1      | >0.1      |
| 组 别                                          | <i>n</i> | 吸 烟             | 既往使用抗<br>血小板药物 | 血小板计数<br>( $\times 10^9/L$ ) | 血小板计数分层( $\times 10^9/L$ ) |            |           | 凝血功能异常    |
|                                              |          |                 |                |                              | $\leq 75$                  | >75~90     | >90       |           |
| 抗血小板治疗组                                      | 1569     | 550(35.1)       | 213(13.6)      | 87(76,94)                    | 381(24.3)                  | 581(37.0)  | 607(38.7) | 371(23.6) |
| 未抗血小板治疗组                                     | 299      | 86(28.8)        | 27(9.0)        | 62(45,75)                    | 229(76.6)                  | 44(14.7)   | 26(8.7)   | 82(27.4)  |
| $\chi^2$ 或 $Z$ 或 $t$ 值                       | —        | 4.427           | 4.634          | -17.666                      | -15.944                    |            |           | 1.953     |
| $P$ 值                                        | —        | <0.05           | <0.05          | <0.01                        | <0.01                      |            |           | >0.1      |

—:无相关数据. NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表.

单抗治疗( $OR=0.440, 95\%CI: 0.113\sim1.706, P>0.05$ )还是双抗治疗( $OR=0.473, 95\%CI: 0.067\sim3.320, P>0.05$ )均未改变1年全因死亡风险;抗血小板治疗能显著改善患者出院时mRS评分,然而双抗治疗并不能带来比单抗治疗更多的获益( $OR=0.923, 95\%CI: 0.690\sim1.234, P>0.05$ )。见表2。结果提示,单抗治疗具有短期临床获益,且不增加出血风险;相比单抗治疗,双抗治疗并未带来更多临床获益,且增加出血风险,主要是胃肠道出血。

2.3 抗血小板治疗对合并不同严重程度血小板减少症的非心源性轻型脑卒中患者临床结局的影响

根据血小板计数进行三分位分层,血小板计数 $75\times10^9/L$ 及以下的610例患者中,229例(37.5%)未接受抗血小板治疗,351例(57.5%)接受单抗治

疗,30例(4.9%)接受双抗治疗;血小板计数 $(>75\sim90)\times10^9/L$ 的625例患者中,44例(7.0%)未接受抗血小板治疗,468例(74.9%)接受单抗治疗,113例(18.1%)接受双抗治疗;血小板计数大于 $90\times10^9/L$ 的633例患者中,仅有26例(4.1%)未接受抗血小板治疗,454例(71.7%)接受单抗治疗,153例(24.2%)接受双抗治疗。

排除接受双抗治疗的患者后,血小板计数 $75\times10^9/L$ 及以下的患者580例,血小板计数 $(>75\sim90)\times10^9/L$ 的患者512例,血小板计数大于 $90\times10^9/L$ 的患者480例。不同严重程度血小板减少症患者单抗治疗和未抗血小板治疗的1年生存曲线见图1,患者临床结局的二元logistic回归分析结果见表3。对于血小板计数 $75\times10^9/L$ 及以下和大于 $90\times10^9/L$ 的患者,抗血小板治疗显著改善其神经

功能结局( $P<0.05$ );而对于血小板计数 $(>75\sim90)\times10^9/L$ 的患者,抗血小板治疗改善其1年生存曲线( $P<0.05$ )。提示对于血小板较少或血小板减少症严重程度较高的患者,抗血小板治疗均有获益。

2.4 抗血小板治疗对不同凝血功能的合并血小板减少症的非心源性轻型脑卒中患者临床结局的影响

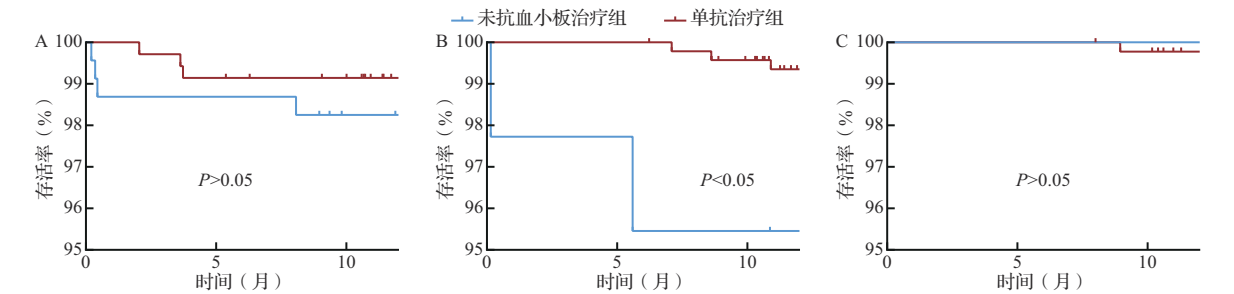
排除接受双抗治疗的患者后,对于凝血功能是否存在异常的血小板减少症患者进行二元logistic回归分析,结果见表4。无论患者凝血功能是否异常,单抗治疗均不增加各

表2 抗血小板治疗对合并血小板减少症的非心源性轻型脑卒中患者临床结局影响的多因素分析结果

Table 2 Multivariate analysis of the impact of antiplatelet therapy on clinical outcomes of non-cardioembolic minor stroke patients with thrombocytopenia [ $OR(95\%CI)$ ]

| 变 量     | 颅内出血                | 胃肠道出血                            | 其他出血*                            |
|---------|---------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 单抗相比未用药 | 2.359(0.301~18.503) | 1.087(0.365~3.240)               | 0.531(0.279~1.009)               |
| 双抗相比未用药 | 4.082(0.454~36.740) | 3.238(0.991~10.580)              | 0.390(0.661~2.888)               |
| 双抗相比单抗  | 1.730(0.539~5.555)  | 2.837(1.311~6.136) <sup>##</sup> | 2.628(1.428~4.838) <sup>##</sup> |
| 变量      | 1年全因死亡              | 出院mRS评分0~1分                      | 出院mRS评分0~2分                      |
| 单抗相比未用药 | 0.440(0.113~1.706)  | 1.657(1.253~2.192) <sup>##</sup> | 1.996(1.316~3.026) <sup>##</sup> |
| 双抗相比未用药 | 0.473(0.067~3.320)  | 1.603(1.106~2.323) <sup>#</sup>  | 1.750(0.922~3.319)               |
| 双抗相比单抗  | 1.761(0.352~8.810)  | 0.923(0.690~1.234)               | 0.821(0.553~1.219)               |

\*包括泌尿道出血、口腔黏膜出血和眼部出血等。# $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$ 。颅内出血无校正变量;胃肠道出血校正变量为年龄、既往缺血性脑卒中、凝血功能是否异常;其他出血校正变量为年龄、凝血功能是否异常;1年全因死亡校正变量为年龄、高血压、血小板计数;出院mRS评分0~1分校正变量为年龄、基线NIHSS评分、住院天数、既往缺血性脑卒中、吸烟;出院mRS评分0~2分校正变量为性别、年龄、基线NIHSS评分、吸烟、既往缺血性脑卒中、血小板分层。mRS:改良Rankin量表;NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表。



A:  $75\times10^9/L$ 及以下患者;B:  $(>75\sim90)\times10^9/L$ 患者;C:  $90\times10^9/L$ 以上患者。  
图1 合并不同严重程度血小板减少症的非心源性轻型脑卒中患者是否抗血小板治疗后1年生存曲线  
Figure 1 One-year survival curves of non-cardioembolic minor stroke patients with different severity of thrombocytopenia with or without antiplatelet therapy

表3 抗血小板治疗对合并不同严重程度血小板减少症的非心源性轻型卒中患者临床结局影响的多因素分析结果

Table 3 Multivariate analysis of the impact of antiplatelet therapy on clinical outcomes of non-cardioembolic minor stroke patients with different severity of thrombocytopenia

| [OR(95%CI)]                 |     |                    |                                  |                                 |
|-----------------------------|-----|--------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 血小板计数分层                     | n   | 颅内出血               | 胃肠道出血                            | 其他出血*                           |
| ≤75×10 <sup>9</sup> /L      | 580 | —                  | 1.795(0.470~6.863)               | 1.165(0.479~2.829)              |
| (>75~90)×10 <sup>9</sup> /L | 512 | 0.185(0.016~2.077) | 0.575(0.065~5.107)               | 0.206(0.060~0.702) <sup>#</sup> |
| >90×10 <sup>9</sup> /L      | 480 | —                  | —                                | 0.210(0.042~1.052)              |
| 血小板计数分层                     | n   | 1年全因死亡             | 出院mRS评分0~1分                      | 出院mRS评分0~2分                     |
| ≤75×10 <sup>9</sup> /L      | 580 | 0.132(0.132~3.988) | 1.733(1.195~2.515) <sup>##</sup> | 1.812(1.027~3.199) <sup>#</sup> |
| (>75~90)×10 <sup>9</sup> /L | 512 | 0.164(0.024~1.126) | 1.056(0.514~2.170)               | 1.411(0.551~3.608)              |
| >90×10 <sup>9</sup> /L      | 480 | —                  | 2.628(1.068~6.465) <sup>#</sup>  | 3.169(1.136~8.842) <sup>#</sup> |

—:无相关数据.\*包括泌尿道出血、口腔黏膜出血和眼部出血等。<sup>#</sup>*P*<0.05,<sup>##</sup>*P*<0.01。颅内出血无校正变量;胃肠道出血校正变量为年龄、既往缺血性脑卒中、凝血功能是否异常;其他出血校正变量为年龄、凝血功能是否异常;1年全因死亡校正变量为年龄、高血压、血小板计数;出院mRS评分0~1分校正变量为年龄、基线NIHSS评分、住院天数、既往缺血性脑卒中、吸烟;出院mRS评分0~2分校正变量为性别、年龄、基线NIHSS评分、吸烟、既往缺血性脑卒中。mRS:改良Rankin量表;NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表。

表4 凝血功能正常与否合并血小板减少症的非心源性轻型卒中患者抗血小板治疗后影响临床结局的多因素分析结果

Table 4 Multivariate analysis of the impact of no antiplatelet therapy versus monotherapy on clinical outcomes of non-cardioembolic minor stroke plus thrombocytopenia patients with normal and abnormal coagulation

| [OR(95%CI)] |      |                     |                                  |                                  |
|-------------|------|---------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 组别          | n    | 颅内出血                | 胃肠道出血                            | 其他出血*                            |
| 凝血功能正常组     | 1189 | 1.793(0.223~14.407) | 3.130(0.406~24.141)              | 0.630(0.278~1.428)               |
| 凝血功能异常组     | 383  | —                   | 0.488(0.109~2.210)               | 0.390(0.135~1.131)               |
| 组别          | n    | 1年全因死亡              | 出院mRS评分0~1分                      | 出院mRS评分0~2分                      |
| 凝血功能正常组     | 1189 | 0.849(0.117~6.158)  | 1.497(1.073~2.088) <sup>#</sup>  | 1.512(0.869~2.632)               |
| 凝血功能异常组     | 383  | 0.196(0.025~1.557)  | 2.105(1.237~3.583) <sup>##</sup> | 2.854(1.350~6.034) <sup>##</sup> |

—:无相关数据.\*包括泌尿道出血、口腔黏膜出血和眼部出血等。<sup>#</sup>*P*<0.05,<sup>##</sup>*P*<0.01。颅内出血无校正变量;胃肠道出血校正变量为年龄、既往缺血性脑卒中;其他出血校正变量为年龄;1年全因死亡校正变量为年龄、高血压、血小板计数;出院mRS评分0~1分校正变量为年龄、基线NIHSS评分、住院天数、既往缺血性脑卒中、吸烟;出院mRS评分0~2分校正变量为性别、年龄、基线NIHSS评分、吸烟、既往缺血性脑卒中、血小板计数分层。mRS:改良Rankin量表;NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表。

种类型出血风险和1年全因死亡率,且能改善患者出院时的神经功能结局。提示抗血小板治疗对于合并凝血功能异常的患者依然有益。

2.5 不同抗血小板治疗药物对合并血小板减少症的非心源性轻型卒中患者临床结局的影响

在接受单抗治疗的患者中,728例使用了阿司匹林,433例使用了氯吡格雷。二元logistic回归分析发现,使用阿司匹林或者氯吡格雷患者在各类出血事件、1年全因死亡风险以及短期神经

功能结局等方面差异均无统计学意义,见表5。提示对于非心源性轻型脑卒中患者选择阿司匹林或者氯吡格雷在临床获益及出血风险方面基本一致。

3 讨论

本研究主要探究了合并血小板减少症的非心源性轻型脑卒中患者接受早期抗血小板治疗的安全性,是目前该主题样本量最大的多中心队列研究。本文资料显示,急性期单抗方案未显著增加各类出血风险,反而改善了短期神经功能结局;但双抗方案会导致更多以胃肠道出血为主的颅外出血事件,且较单抗治疗没有带来进一步的神经功能改善。此外,单抗药物选择使用氯吡格雷或阿司匹林这两种方案对患者出血风险及神经功能结局无显著影响。

中重度血小板减少症患者发生缺血事件后在临床诊疗中更需要被关注,因为其常被各种临床试验排除在外。尽管研究者总是希望能够确定血小板计数的一个“临界点”,在这个点之下,出血事件的危害会超

过缺血事件治疗的益处,但现有研究通常没有足够的样本量来得出类似的结论,只有一些基于个体经验的推荐建议。如Long等<sup>[4]</sup>建议急性冠脉综合征患者在血小板计数低于50×10<sup>9</sup>/L时,避免进行PCI和使用抗血小板药物,而对于血小板计数为(50~100)×10<sup>9</sup>/L的患者则建议使用氯吡格雷进行单抗治疗;Provan等<sup>[8]</sup>提出在诊治原发性免疫性血小板减少症时,单抗治疗的血小板计数应不低于(30~50)×10<sup>9</sup>/L,双抗治疗的临界值应为

表5 不同抗血小板治疗药物对合并血小板减少症的非心源性轻型脑卒中患者临床结局影响的多因素分析结果

Table 5 Multivariate analysis of the effects of different antiplatelet therapeutic agents on clinical outcomes of patients with non-cardioembolic mild stroke combined with thrombocytopenia

| [n(%)]    |     |                     |                    |                    |
|-----------|-----|---------------------|--------------------|--------------------|
| 组别        | n   | 颅内出血                | 胃肠道出血              | 其他出血*              |
| 氯吡格雷组     | 433 | 3(0.7)              | 6(1.4)             | 11(2.5)            |
| 阿司匹林组     | 728 | 6(0.8)              | 4(0.5)             | 11(1.5)            |
| OR(95%CI) | —   | 0.678(0.159~2.890)  | 2.169(0.599~7.857) | 1.379(0.614~3.099) |
| P值        | —   | >0.05               | >0.05              | >0.05              |
| 组别        | n   | 1年全因死亡 <sup>#</sup> | 出院mRS评分0~1分        | 出院mRS评分0~2分        |
| 氯吡格雷组     | 433 | 3/417(0.7)          | 308(71.1)          | 377(87.1)          |
| 阿司匹林组     | 728 | 4/710(0.6)          | 523(71.8)          | 655(90.0)          |
| OR(95%CI) | —   | 1.108(0.220~4.711)  | 1.087(0.825~1.433) | 0.858(0.583~1.263) |
| P值        | —   | >0.05               | >0.05              | >0.05              |

—:无相关数据.\*包括泌尿道出血、口腔黏膜出血和眼部出血等。<sup>#</sup>统计例数氯吡格雷组为417,阿司匹林组为710.颅内出血校正变量为糖尿病、血小板计数分层;胃肠道出血校正变量为血小板计数;其他出血校正变量为糖尿病、血小板计数;1年全因死亡校正变量为血小板计数分层;出院mRS评分0~1分校正变量为年龄、基线NIHSS评分、住院时间、既往缺血性脑卒中;出院mRS评分0~2分校正变量为年龄、基线NIHSS评分、住院时间、高血压、既往缺血性脑卒中、吸烟.mRS:改良Rankin量表;NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表。

( $\geq 50\sim 70$ ) $\times 10^9/L$ 。然而,上述这两项研究均缺乏充分的循证医学证据的支持。而在急性缺血性脑卒中研究中,目前只有一项小样本回顾性研究探讨了该类患者使用抗血小板药物的情况<sup>[7]</sup>,提示抗血小板治疗可以改善缺血性脑卒中患者慢性的生活质量。本研究重点关注了非心源性轻型脑卒中,由于CHANCE研究提示这类患者急性期更适合双抗治疗<sup>[9]</sup>,且在合并血小板减少症的情况下临床医生的顾虑更大。正如本文资料显示,只有少数血小板计数低于 $75\times 10^9/L$ 的患者接受了双抗治疗(4.9%),约有1/5的血小板计数 $75\times 10^9/L$ 及以上患者接受双抗治疗。本研究进一步分析提示,对于合并血小板减少症的非心源性轻型脑卒中患者,双抗治疗并未带来更好的短期神经功能结局的改善,反而导致了更多的胃肠道出血。因此,对于这类人群,可能更推荐进行单抗治疗。但由于血小板计数为( $<10\sim 30$ ) $\times 10^9/L$ 的患者数据有限,无法确定血小板计数的治疗“临界点”。进一步按照血小板计数的三分位数进行分层分析发现,在相对高和低的两个亚组中,抗血小板治疗对患者神经功能具有改善作用;而位于中间的亚组,其1年生存曲线也有显著

改善。然而,鉴于可能存在的多重比较所引发的概率事件,临床上在解读结果时仍需谨慎。

为何血小板减少症患者仍有较高的缺血事件发生率?有一种理论认为,血小板破坏后的产物之一——血小板微粒可能起到了一定的作用。短暂性脑缺血发作或缺血性脑卒中患者的血清血小板微粒水平较对照组显著升高<sup>[10]</sup>,且与颅内动脉狭窄的进展有关<sup>[11]</sup>。另外也有学者提出,血小板减少症的存在可能提示动脉粥样硬化负担增加,导致血小板的消耗增加,或者形成了大负荷的血栓,因此反过来血小板减少症可以作为疾病严重程度的一种标志<sup>[12]</sup>。理论上来说,应同时考量血小板的数量和功能,但血小板功能的阈值更加难以划分,且临床应用也

更加困难。Liu等<sup>[13]</sup>未能在接受PCI的血小板减少症患者中明确治疗期血小板反应性与长期临床结局之间的联系。

目前,抗血小板治疗的主要目标包括:①抑制血栓素A2的合成,从而减少血小板活化(如阿司匹林);②对抗血小板P2Y<sub>12</sub>受体的功能(如氯吡格雷和替格瑞洛);③抑制血小板整合素 $\alpha IIb\beta 3$ 的活性(如替罗非班);④抑制磷酸二酯酶,从而提高血小板cAMP/cGMP水平(如西洛他唑)<sup>[14]</sup>。本文资料中,大多数患者接受了阿司匹林治疗,其次是氯吡格雷,少数患者使用了西洛他唑,没有患者使用替格瑞洛。既往一项随机对照试验显示,与阿司匹林(325 mg)比较,氯吡格雷(75 mg)显著降低了胃肠道出血的风险<sup>[15]</sup>。然而本文资料显示,阿司匹林和氯吡格雷的使用在胃肠道出血风险上并无显著差异,这可能是由于国内阿司匹林使用剂量较低(100~200 mg),以及前述试验中无血小板减少症患者的参与。此外,氯吡格雷的抗血小板效果需要通过肝CYP同工酶将其转化为活性代谢物,因而CYP2C19基因(OMIM 124020)的多态性是氯吡格雷耐药性的强有力指标<sup>[16]</sup>。尽管在亚洲人群中CYP2C19功能丧失变

异发生率很高<sup>[17]</sup>,但在血小板减少症患者短期临床结局中尚未观察到差异。

本研究存在一些局限性。首先,这是一项前瞻性登记研究,抗血小板治疗组和未抗血小板治疗组之间缺乏随机化过程,这可能会导致固有的选择偏倚。尽管使用多因素回归分析可以减少基线特征差异的影响,但仍可能忽视了一些潜在的相关因素。本研究选择患有轻型脑卒中的患者,由于这一群体终点事件的发生率可能较低,因此本研究结论仅适用于这一特定人群。其次,本研究未包括长期神经功能结局和脑血管事件发生率的数据,因此有必要进行进一步研究,以评估抗血小板治疗在这一人群中的长期预防效果和安全性。然而,值得注意的是,本研究侧重于间接的病死率指标、短期出血事件发生率以及短期神经功能改善等方面。这些结果提示,在使用抗血小板药物进行单抗治疗时,其益处可能超过潜在的出血风险。另外,选择阿司匹林作为抗血小板药物时,临床急性期应用的剂量可能存在差异,而其持续时间也尚不明确。这种剂量差异可能导致对预后和出血事件影响的不确定性。本研究中使用西洛他唑抗血小板治疗的患者较少(仅6例),因此难以对该药物的临床效用得出有意义的评价。最后,虽然大多数血小板减少症患者可能是特发性的,但血小板减少机制不明确可能会影响抗血小板治疗安全性和有效性的结论。

在真实世界中,合并血小板减少症的非心源性轻型脑卒中患者随着血小板计数的下降,抗血小板治疗的使用频率也逐渐降低,尤其是双抗治疗。本研究进一步表明,对于这类人群的抗血小板治疗仍是合理的,且单抗治疗与双抗治疗疗效相当,胃肠道出血风险更低。未来的研究应进一步探索个体化的抗血小板药物和剂量的选择。

志谢 研究得到国家自然科学基金(81971101,82171276,U23A20426)支持

**Acknowledgements** This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81971101, 82171276, U23A20426)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

**Conflict of Interests** The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2024. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## 参考文献(References)

- [1] 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.中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2022[J].中华神经科杂志,2022,55(10):1071-1110.  
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guideline for the secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack 2022[J]. **Chinese Journal of Neurology**, 2022, 55(10): 1071-1110. (in Chinese)
- [2] KLEINDORFER D O, TOWFIGHI A, CHATURVEDI S, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J/OL]. **Stroke**, 2021, 52(7): e364-e467.
- [3] DAWSON J, BÉJOT Y, CHRISTENSEN L M, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack[J]. **Eur Stroke J**, 2022, 7(3): I-II.
- [4] LONG M, YE Z, ZHENG J, et al. Dual anti-platelet therapy following percutaneous coronary intervention in a population of patients with thrombocytopenia at baseline: a meta-analysis[J]. **BMC Pharmacol Toxicol**, 2020, 21(1): 31.
- [5] ONG C Y, VASANWALA F F. Thrombotic paradox: ischaemic stroke in immune thrombocytopaenia. A case report and review[J/OL]. **Cureus**, 2017, 9(12): e1904.
- [6] MCCARTHY C P, STEG G, BHATT D L. The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum [J]. **Eur Heart J**, 2017, 38(47): 3488-3492.
- [7] GUO S, LIN Y, MA X, et al. Long-term safety and efficacy of antiplatelet therapy in patients with cerebral infarction with thrombocytopenia[J]. **Clin Appl Thromb Hemost**, 2021, 27: 1076029620980067.
- [8] PROVAN D, ARNOLD D M, BUSSEL J B, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. **Blood Adv**, 2019, 3(22): 3780-3817.
- [9] WANG Y, WANG Y, ZHAO X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack [J]. **N Engl J Med**, 2013, 369(1): 11-19.
- [10] ICHIJO M, ISHIBASHI S, OHKUBO T, et al. Elevated platelet microparticle levels after acute ischemic stroke with concurrent idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, 2014, 23(3): 587-589.
- [11] MURPHY S, LIM S T, KINSELLA J A, et al. Increased platelet count and reticulated platelets in recently

symptomatic versus asymptomatic carotid artery stenosis and in cerebral microembolic signal-negative patient subgroups: results from the HaEmostasis In carotid STenosis (HEIST) study[J]. **J Neurol**, 2018, 265(5): 1037-1049.

[12] WARKENTIN T E, CROWTHER M A. Adverse prognostic significance of thrombocytopenia in acute coronary syndrome: can anything be done about it?[J]. **Circulation**, 2009, 119(18): 2420-2422.

[13] LIU R, LI T, YUAN D, et al. Long-term effects of baseline on-treatment platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome and thrombocytopenia undergoing percutaneous coronary intervention[J]. **J Int Med Res**, 2022, 50(4): 3000605221081725.

[14] METHAROM P, BERNDT M C, BAKER R I, et al. Current state and novel approaches of antiplatelet therapy[J]. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 2015, 35(6): 1327-1338.

[15] BHATT D L, HIRSCH A T, RINGLEB P A, et al. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. CAPRIE investigators[J]. **Am Heart J**, 2000, 140(1): 67-73.

[16] MEGA J L, CLOSE S L, WIVIOTT S D, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel [J]. **N Engl J Med**, 2009, 360(4): 354-362.

[17] WANG Y, ZHAO X, LIN J, et al. Association between CYP2C19 loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack[J]. **JAMA**, 2016, 316(1): 70-78.

[本文编辑 沈 敏 余 方]

· 学术动态 ·

王良静/陈淑洁教授团队揭示肠道菌群助力肿瘤免疫治疗的新机制

2024年3月14日,《细胞》(*Cell*)在线刊登了浙江大学医学院王良静/陈淑洁团队的研究成果“Microbial metabolite enhances immunotherapy efficacy by modulating T-cell stemness in pan-cancer”(DOI: 10.1016/j.cell.2024.02.022)。该研究发现了一种肠道菌群产生的小分子代谢物吡啶丙酸,可以持续调动T淋巴细胞杀伤肿瘤,增强抗程序性死亡蛋白-1(PD-1)单抗在结直肠癌、乳腺癌、黑色素瘤等实体肿瘤中的疗效,有望为肿瘤的精准免疫治疗提供新策略。

研究人员首先发现小鼠中存在临床实践类似的免疫治疗“反应良好”鼠和“反应较差”鼠,基于粪菌移植验证了肠道菌群可影响肿瘤免疫治疗疗效;粪便菌群测序、筛选、自主分离了一株约氏乳酸杆菌(*L.j*菌),灌胃*L.j*菌可增加CD8<sup>+</sup>T细胞浸润增敏抗PD-1单抗疗效;利用代谢质谱、色氨酸缺乏饮食确定了起效的关键成分——吡啶丙酸。*Rag1*<sup>-/-</sup>小鼠、抗CD8中和抗体以及免疫过继实验验证了*L.j*菌及其衍生的吡啶丙酸依赖CD8<sup>+</sup>T细胞发挥增敏免疫治疗的作用;分选CD8<sup>+</sup>T细胞进行单细胞测序,吡啶丙酸灌胃显著增加了小鼠“干细胞样”耗竭前体CD8<sup>+</sup>T细胞(T<sub>pe</sub>)和效应CD8<sup>+</sup>T细胞比例,且两个细胞亚群存在克隆扩增、符合拟时序分化轨迹,利用*Tcf7*<sup>-/-</sup>小鼠验证了吡啶丙酸需要T<sub>pe</sub>细胞来发挥增敏免疫治疗的作用;结合单细胞转录组通路富集和ATAC测序,研究人员发现吡啶丙酸通过组蛋白乙酰化修饰调控了T<sub>pe</sub>细胞的染色质开放程度,免疫印迹、ChIP、CUT & RUN、CUT & Tag测序进一步发现吡啶丙酸可增加*Tcf7*超级增强子区域的H3K27乙酰化。研究人员接着探究了*L.j*菌如何产生吡啶丙酸。有趣的是,体外*L.j*菌培养上清液无法检测到吡啶丙酸产生,反而检测到吡啶丙酸的上游代谢物吡啶乳酸;基于抗生素鸡尾酒模型和腹腔注射模型推测吡啶乳酸在体内被其他肠道菌群进一步代谢为吡啶丙酸来发挥作用,并在无菌鼠模型中进行了验证;单独*L.j*菌定植无菌鼠只能产生吡啶乳酸,而与另一种梭菌属成员生孢梭菌联合定植无菌鼠可大量产生吡啶丙酸,增敏免疫治疗疗效;预测了*L.j*菌产生吡啶乳酸的关键酶ldhA,并在大肠杆菌中进行了异源表达,过表达ldhA酶的大肠杆菌可以增加吡啶丙酸产生,增敏小鼠免疫治疗。最后,研究者在多种小鼠肿瘤模型和患者来源的类器官上验证了吡啶丙酸对T<sub>pe</sub>细胞和免疫治疗的调控作用。

论文第一作者为贾丁佳成、王其温、戚亚东、姜堯、何嘉敏研究生。研究得到国家自然科学基金、浙江省自然科学基金和国家重点研发计划资助。