

文章编号:1003-2754(2026)03-0204-10

doi:10.19845/j.cnki.zfysjzbzz.2026.0036

急性缺血性脑卒中抗栓治疗的药物 相互作用机制与临床挑战

寇为民^{1,2}, 华星^{1,2}, 何昊洋^{1,2}, 王亚楠^{1,2}, 刘鸣^{1,2}, 吴思缈^{1,2}

摘要: 目的 系统总结缺血性脑卒中抗栓药物的药理学特性、临床应用及其与脑卒中常见合并症治疗药物的相互作用,为临床用药提供参考依据。方法 基于UpToDate数据库,结合药代动力学与药效学机制,系统分析抗栓药物之间及其与合并症治疗药物的相互作用,依据证据等级进行分类评估。结果 不同抗栓药物的药理学机制决定了其药物相互作用的不同模式。抗栓药物联用可产生协同抗栓作用,但增加出血风险;与心血管系统疾病、代谢性疾病、神经精神系统疾病以及感染性疾病等药物合用时,存在广泛的相互作用,主要涉及细胞色素P450(CYP450)酶和P-糖蛋白途径,可能影响疗效以及增加出血或血栓风险。结论 缺血性脑卒中抗栓治疗中多种药物存在相互作用,临床实践中需重视药代动力学及药效学机制的影响,结合药物基因组学、治疗药物监测等工具,实施个体化用药策略,以实现抗栓疗效与安全性的平衡。

关键词: 缺血性脑卒中; 抗栓药物; 药物-药物相互作用; UpToDate

中图分类号: 743.3 **文献标识码:** A

Drug-drug interaction mechanisms and clinical challenges in antithrombotic therapy for acute ischemic stroke

KOU Weimin^{1,2}, HUA Xing^{1,2}, HE Haoyang^{1,2}, WANG Yanan^{1,2}, LIU Ming^{1,2}, WU Simiao^{1,2}. (1. Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China; 2. Center of Cerebrovascular Diseases, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China)

Abstract: Objective To systematically summarize the pharmacological characteristics and clinical applications of antithrombotic medications in ischemic stroke, as well as their interactions with drugs used for common comorbidities, and to provide a reference for clinical medication. **Methods** Based on the UpToDate database and the integration with pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms, this study systematically analyzed interactions between antithrombotic agents and between antithrombotics and drugs for comorbid conditions. Interactions were categorized and evaluated based on the level of evidence. **Results** The distinct pharmacological mechanisms of different antithrombotic drugs determine their patterns of drug-drug interactions. Combination antithrombotic therapy produces synergistic antithrombotic effects but increases the risk of hemorrhage. Extensive interactions exist when antithrombotics are co-administered with medications for cardiovascular diseases, metabolic disorders, neuropsychiatric conditions, and infectious diseases. These interactions primarily involve the cytochrome P450 enzyme system and P-glycoprotein pathways, which may compromise therapeutic efficacy or elevate the risk of bleeding and thrombosis. **Conclusion** Multiple drug interactions are present in antithrombotic therapy for ischemic stroke. In clinical practice, it is essential to consider the impact of pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms. By integrating tools such as pharmacogenomics and therapeutic drug monitoring, individualized medication strategies should be implemented to achieve an optimal balance between antithrombotic efficacy and safety.

Key words: Ischemic stroke; Antithrombotic drug; Drug-drug interaction; UpToDate

脑卒中是全球第二大致死病因、第三大致残原因,也是我国成年居民致死、致残的首位病因,对全球公共卫生系统带来严峻挑战^[1,2]。缺血性脑卒中作为最主要的脑卒中亚型,具有高发病率、高致残率、高复发率及高死亡率的特点,给社会及家庭带来了沉重的负担^[3]。脑卒中患者常合并其他慢性病,称为共病,其中以心血管疾病、神经系统疾病和代谢性疾病最常见^[4]。抗栓药物是缺血性脑卒中治疗的基石,其共病管理带来多重用药的挑战^[5]。因此,本综述基于UpToDate数据库,系统总结抗栓药物的药理学特性,梳理缺血性脑卒中抗栓药物之间及与常见合并症用药的相互作用,为临床合理用药提供参考。

1 药物相互作用分类

药物-药物相互作用(drug-drug interaction, DDI)指两种或两种以上药物的直接或间接相互作用,可改变药物的药理学特性^[6]。DDI通过药代动力学或药效学机制影响血药浓度或直接改变效能^[7]。在药

收稿日期:2025-12-01;修订日期:2026-02-28

基金项目:成都市科技局项目(2024-YF05-00525-SN);四川大学华西医院学科卓越发展1·3·5工程临床研究基金(2024HXFH022);四川大学华西医院专职博士后研发基金(2024HXBH139)

作者单位:(1. 四川大学华西医院神经内科,四川成都610041;2. 四川大学华西医院脑血管病中心,四川成都610041)

通信作者:吴思缈,E-mail:simiao.wu@hotmail.com

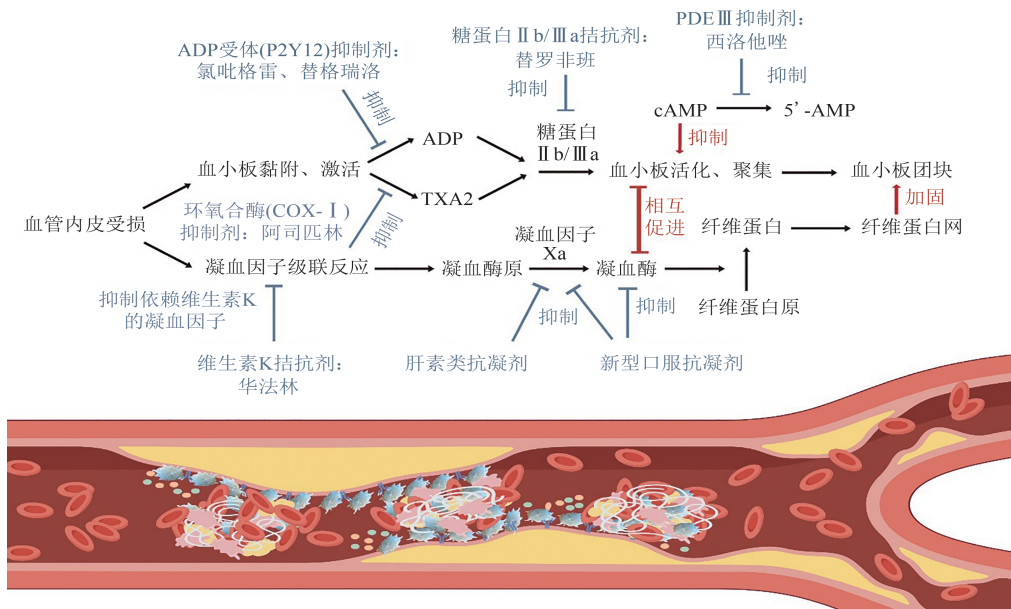
代动力学方面,一种药物可改变另一药物的吸收、分布、代谢或排泄,影响药物的血药浓度和全身暴露量,导致药物疗效不足或毒性增加。比如抗凝药物利伐沙班经细胞色素 P450 3A4 (cytochrome P450 3A4, CYP3A4)代谢和P-糖蛋白转运,而地尔硫草可通过抑制这两种酶从而提高利伐沙班的血药浓度,增加出血风险^[8]。在药效学方面,不同药物作用于共同的效应靶点或通路,可以发挥协同或拮抗的临床效应。比如阿司匹林抑制血小板激活,氯吡格雷抑制血小板间的交联聚集,二者联用可增强抗血小板作用,但同时增加出血风险^[9]。

DDI根据相互作用的严重程度和干预必要性,从高风险到低风险分为:X级、D级、C级、B级和A级^[10]。X级代表禁止合用,因两种药物联用的风险远大于获益,通常会导致严重的毒性反应或器官损伤。D级考虑调整治疗,指药物联用虽然风险很高,但并非绝对禁忌,在某些特殊情况下可能仍需使用。故需个体化评估利弊,并积极监测、调整剂量或更换

药物等。C级需监测治疗,药物联用存在相互作用,但风险相对可控,获益可能大于风险。应适当监测,可能需调整剂量。B级为无需采取行动,药物联用虽有相互作用,但临床效应通常不显著,不会导致伤害。A级表示无已知相互作用,可以安全合用。

2 抗栓药物的药理学特征及相互作用

动脉粥样硬化是缺血性脑卒中发生的主要病因^[11]。在高血压、糖尿病等血管危险因素作用下,血管内皮细胞受损,激活血小板异常活化与聚集,异常高凝状态下纤维蛋白网形成将血小板固定于受损内皮表面,形成不可逆的血栓^[12]。抗栓药物通过干预这一过程发挥作用,抗血小板药可抑制血栓素 A2 (thromboxane A2, TXA2)或二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP)介导的激活通路、调节环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平、拮抗糖蛋白 (glycoprotein, GP) II b/III a受体,从而阻止血小板聚集;抗凝药通过抑制凝血因子的生成或活化,阻断纤维蛋白网的形成(见图1)。



注:COX- I,环氧合酶 I 型; TXA2,血栓素 A2; ADP, 二磷酸腺苷; cAMP, 环磷酸腺苷; 5'-AMP,腺苷 5'-单磷酸;PDE III, 磷酸二酯酶3。

图1 缺血性脑卒中抗栓药物的作用机制及靶点

2.1 抗栓药物的药理学特征 抗血小板药物包括血栓素 A2 (thromboxane A2, TXA2)抑制剂(如阿司匹林)、嘌呤能 P2Y12 (purinergic P2Y12 receptor, P2Y12)受体抑制剂(如氯吡格雷、替格瑞洛)、磷酸二酯酶3 (phosphodiesterase 3, PDE3)抑制剂(如西洛他唑)以及 GP II b/III a 拮抗剂类(如替罗非班)。抗凝药物包括肝素类(如普通肝素、低分子肝素)、维生素 K 拮抗剂(华法林)、新型口服抗凝剂,包括 Xa 因子抑制剂(如利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班)和 II a 因子抑制剂(如达比加群酯)。不同药物的药理学特性决定了其特定的相互作用模式(见表1)。

阿司匹林是最常用于缺血性脑卒中的抗血小板药物,其药效具有剂量依赖性^[37]。低剂量(75~325 mg/d)阿司匹林不可逆地乙酰化血小板环氧合酶-I型(cyclooxygenase- I, COX- I),导致TXA2生成减少,从而发挥抗血小板作用^[16]。中高剂量(650 mg/d~8 g/d)阿司匹林抑制血小板环氧合酶-II型(cyclooxygenase- II, COX- II)和前列腺素生成,发挥解热、镇痛及抗炎作用^[16],但存在胃肠道出血甚至水杨酸中毒风险^[38]。单次低剂量阿司匹林的抗血小板作用在24 h后可维持约60%^[39],连续7 d给药可达到稳定的平台效应,故1次/d低剂量阿司匹林,可发挥稳定的抗栓作用^[40]。

表1 缺血性脑卒中抗栓药物的药理学特征

药物	作用机制	有效剂量	血药峰浓度 时间	半衰期	主要代谢途径	主要排泄途径	停药后凝血 功能恢复时间
阿司匹林	TXA2抑制剂	75~325 mg, 1次/d, 口服	30 min ^[13]	2~3 h ^[13]	肝脏甘氨酸偶联 途径代谢 ^[14]	肾脏 ^[15]	7~10 d
氯吡格雷	P2Y12受体抑 制剂	75 mg, 1次/d, 口服	2~4 h ^[16]	8 h ^[16]	肝脏和血浆酯酶、 肝脏CYP2C19酶	肾脏、粪便 ^[17]	5~7 d
替格瑞洛	P2Y12受体抑 制剂	90 mg, 2次/d, 口服 ^[18]	0.5~2 h ^[19]	7~8.5 h ^[19]	肝脏CYP3A4酶	粪便	3~5 d
西洛他唑	PDE3抑制剂	100 mg, 2次/d, 口服 ^[20]	3 h ^[21]	10 h ^[21]	肝脏CYP3A4酶 ^[22]	肾脏	2 d ^[23]
替罗非班	GP II b/III a拮 抗剂	0.1 μg/(kg·min), 维持 24~48 h, 静脉输注 ^[24]	0.5~1 h ^[25]	2 h ^[25]	-	肾脏 ^[26]	4~8 h ^[26]
普通肝素	凝血酶(II a因 子)间接抑制剂	首次80 U/kg后18 U/(kg·h), 每4~6 h根据APTT调整剂量, 静脉注射	3~5 min ^[27]	0.5~1 h ^[27]	肝脏内皮细胞或 巨噬细胞 ^[28]	肾脏 ^[28]	4~6 h
低分子肝素	凝血酶(II a因 子)间接抑制剂	100 U/kg, 1次/12 h, 皮下注射	3 h ^[28]	5 h ^[28]	肝脏少量代谢	肾脏	12~24 h
华法林	维生素K拮抗剂	首次1.5~3.0 mg/d, 2 d后 根据INR调整剂量, 口服	2~6 h ^[29]	35 h ^[29]	肝脏CYP2C9酶	肾脏	3~5 d
利伐沙班	Xa因子抑制 剂	15 mg, 1次/d, 口服	0.5~4 h ^[30]	5~7 h ^[30]	肝脏CYP3A4酶 或CYP2J2酶 ^[31]	肾脏	12~24 h ^[30]
达比加群酯	凝血酶(II a因 子)直接抑制剂	150 mg, 2次/d, 口服	1.5~2 h ^[32]	12~17 h ^[32]	肝脏和血浆酯酶 ^[33]	肾脏 ^[32]	12~24 h
阿哌沙班	Xa因子抑制剂	5 mg, 2次/d, 口服	2.5~4 h ^[34]	12 h ^[34]	肝脏CYP3A4酶、 CYP3A5酶 ^[35]	粪便 ^[35]	12~24 h
依度沙班	Xa因子抑制剂	60 mg, 1次/d, 口服	1~2 h ^[36]	10~14 h ^[36]	肝脏和血浆酯酶, 少量肝脏CYP3A4 酶、CYP3A5酶 ^[36]	肾脏、粪便 ^[36]	12~24 h

注:TXA2, 血栓素 A2; GP II b/III a, 糖蛋白 II b/III a; PDE3, 磷酸二酯酶 3; APTT, 活化部分凝血活酶时间; INR, 国际标准化比值; CYP酶, 细胞色素 P450 酶。

由于成熟血小板无法合成新的 COX- I, 血小板功能恢复依赖于血小板的生理更新周期^[41]。血小板每日自然更新率为 10%~12%^[41], 伴随约 10% 的 COX- I 活性恢复^[42], 故阿司匹林停药后机体可在 7~10 d 内恢复血小板功能^[43]。

氯吡格雷是一种无活性的前体药物, 口服后约 85% 经羧酸酯酶水解为无活性的羧酸衍生物, 约 15% 主要经肝脏 CYP2C19 酶代谢为具有活性的中间代谢物^[44]。中间代谢物会与血小板表面的 P2Y12 受体不可逆结合, 阻断 ADP 介导的血小板活化通路^[45]。单次予 75 mg 氯吡格雷, 24 h 内可维持抗血小板抑制作用约 40%~60%^[46]。连续 3~7 d 给药可达到稳态水平, 故 1 次 75 mg/d 可用于维持稳定的血小板抑制作用^[46]。由于成熟血小板无法合成新的 P2Y12 受体, 药效持续时间取决于血小板的生理更新周期, 故氯吡格雷停药后机体可在 5~7 d 内恢复血小板功能^[16]。而 CYP2C19 酶基因具有高度多态性。携带功能缺失等位基因的中间代谢与慢代谢患者, 因酶

活性受损导致活性代谢物生成不足, 从而抗血小板效应下降^[47]。

替格瑞洛可直接可逆结合 P2Y12 受体, 无需代谢活化, 抑制 ADP 介导的血小板活化^[19]。其经 CYP3A4 酶代谢生成的中间体也具备抗血小板活性^[48]。替格瑞洛停药后血小板功能的恢复需 3~5 d^[16]。替格瑞洛还抑制平衡型核苷转运体减少细胞内腺苷摄取, 进而引起呼吸困难等^[49]。替格瑞洛及其代谢物主要经肝胆系统清除^[50]。

西洛他唑是一种磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE) 抑制剂, 通过阻断 cAMP 的水解显著提高细胞内 cAMP 浓度, 进而抑制血小板活化聚集^[51]。其还激活蛋白激酶 A 介导的信号通路, 发挥内皮及神经保护等作用^[52]。口服给药后个体生物利用度差异较大, 易受食物影响^[21]。

替罗非班通过可逆性抑制纤维蛋白原与活化糖蛋白 II b/III a 受体的结合, 发挥强效抗血小板作用^[26]。临床实践中对于大动脉动脉粥样硬化性脑卒

中以 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉输注维持 24~48 h^[24], 停药后 4~8 h 内血小板功能可恢复^[26]。

普通肝素是天然存在于肝脏细胞的高分子量聚糖, 可通过特异五糖与抗凝血酶 (antithrombin, AT) 结合, 同时桥接凝血酶 (II a 因子) 与 X a 因子, 表现对 II a 因子和 X a 因子均衡抑制, 抗 X a/II a 比率接近 1:1^[53]。普通肝素需监测活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 以确保治疗窗^[54]。低分子肝素是普通肝素降解获得的短分子链化合物, 有选择性抑制作用, 仅对 X a 因子保持高效抑制, 抗 X a/II a 比率约为 2:1~4:1^[53]。

华法林通过抑制肝脏细胞内的维生素 K-环氧化物还原酶 (vitamin K epoxide reductase complex 1, VKORC1), 进而阻断维生素 K 依赖性凝血因子 (II、VII、IX、X) 的生物合成^[55]。其血浆蛋白结合率极高 (>99%), 易受其他高结合率药物影响。华法林主要经肝脏 CYP2C9 酶代谢。编码 CYP2C9 代谢酶及 VKORC1 酶的基因多态性直接影响药物清除^[56]。其代谢产物经肾脏排泄, 停药 3~5 d 后可恢复凝血功能^[29]。用药期间需定期监测并控制国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 在 2.0~3.0 范围内^[57]。

利伐沙班可直接抑制 X a 因子从而有效抑制凝血酶生成^[58]。血浆蛋白结合率为 92%~95%, 不易透过血脑屏障或胎盘^[59]。达比加群酯是一种直接凝血酶抑制剂, 通过直接抑制凝血因子 II a 阻断凝血级联反应形成血栓^[60]。阿哌沙班是一种直接 X a 因子抑制剂, 可逆性抑制游离和凝血块结合的 X a 因子, 阻断凝血酶生成^[61]。依度沙班可直接抑制凝血因子 X a 发挥抗凝作用^[62]。

2.2 抗栓药物适应证与禁忌证 脑卒中防治应根据病因选择抗栓药物。对于动脉粥样硬化性脑卒中, 早期口服抗血小板药可有效预防脑卒中复发^[63]。阿司匹林是脑卒中二级预防的基石, 氯吡格雷常用于阿司匹林不耐受或高危患者。阿司匹林联合氯吡格雷是轻型缺血性脑卒中或高危短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 的早期强化抗栓方案^[64]。替格瑞洛可作为阿司匹林不耐受或氯吡格雷抵抗的替代选择^[65]。西洛他唑则适用于存在高出血风险或不耐受其他药物的患者^[20]。静脉用替罗非班是脑卒中急性再灌注治疗后的主要辅助抗栓手段^[24]。抗凝药物主要用于心源性脑卒中或合并血栓栓塞性疾病的治疗^[66]。合并瓣膜性心脏病的患者可早期规律给予华法林; 合并非瓣膜性房颤以及其他血栓栓塞性疾病的患者, 短期抗凝可皮下注射低分子肝素, 长期抗凝应使用新型口服抗凝剂^[67]。普通肝素多适用于急性危重、需快速干预且可随时逆转的临床情况, 如心脑血管术中强效抗凝需求。

抗栓药物均禁用于对其成分过敏、存在活动性病理性出血及严重出血倾向等情况^[68-79]。抗血小板药物中, 阿司匹林禁用于重度心力衰竭、血友病、哮喘、痛风及消化道溃疡等。氯吡格雷禁用于严重肝功能不全、哺乳等。替格瑞洛禁用于中-重度肝功能不全, 且禁用于强效 CYP3A4 抑制剂 (如酮康唑、克拉霉素等) 联合用药。西洛他唑禁用于中重度充血性心力衰竭、妊娠妇女等。替罗非班禁用于血小板减少症等, 在严重肾功能不全、合并其他溶栓或抗栓药时慎用。抗凝药物中, 肝素类药物禁用于严重高血压、严重肾功能不全及新近的颅脑外伤、中枢神经系统操作 (如腰椎穿刺、硬膜外麻醉) 前 2~4 h 等。低分子肝素禁用于体外循环术中抗凝、血小板减少症等。华法林禁用于严重肝肾功能不全、外伤、各种原因所致的维生素 K 缺乏、脑脊髓及眼科手术、妊娠妇女等。新型口服抗凝剂禁用于严重肝功能不全以及同时联用多种抗凝剂等。达比加群酯和依度沙班禁用于严重肾功能不全。

2.3 抗栓药物联合治疗的临床应用 抗栓药物的 DDI 主要表现为药效学的协同效应^[10]。联合用药通过抑制血小板活化通路及凝血级联反应, 发挥强效抗栓效能, 但也增加了出血风险。因此, 联合抗栓需个体化评估指征与时程。近年来, 缺血性脑卒中抗血小板联合治疗 (见表 2) 以及抗血小板联合抗凝治疗方案在不断探索中。

目前阿司匹林联合氯吡格雷的双联抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT) 是轻型缺血性脑卒中或高危 TIA 的标准疗法^[67,80]。针对氯吡格雷抵抗人群, 替格瑞洛联合阿司匹林可作为替代治疗方案^[65,81]。针对亚洲人群的研究发现, 西洛他唑联合阿司匹林可以降低脑卒中复发, 且不增加严重出血风险^[20]。对于颅内动脉粥样硬化所致脑卒中患者, 血管内介入术后可持续静脉输注替罗非班并与口服抗血小板药物重叠 4~6 h 进行桥接^[24]。有研究发现阿司匹林+氯吡格雷+双嘧达莫三联抗血小板方案可导致大出血风险增加, 该研究因此提前终止, 提示对于联合抗栓治疗需谨慎权衡风险与获益^[82]。

对于合并心血管疾病的脑卒中患者, 少数情况下需要短期抗血小板联合抗凝治疗^[66]。对植入生物瓣膜的复发缺血性脑卒中患者, 出血风险低时, 可考虑华法林结合阿司匹林治疗^[66]。对于既往有脑卒中史的冠状动脉或外周动脉疾病患者, 阿司匹林联合利伐沙班治疗与单用阿司匹林相比, 能够降低心脑血管事件的发生风险^[83]。对于合并房颤与动脉粥样硬化的复发性脑卒中患者, 口服抗凝药联合抗血小板药物与单纯抗凝相比, 未能改善临床获益且增加了出血风险^[84]。近期有研究发现, 对于急性进展性缺血性脑卒中, 阿加曲班联合常规抗血小板治疗与常规抗血小板治疗相比, 改善了 90 d 功能结局且两组安全性相似^[86]。

表2 抗血小板联合治疗缺血性卒中相关随机对照试验

研究	研究设计	研究结论
MATCH (2004) ^[9]	P: 高危缺血性卒中或TIA患者(既往3个月患缺血性卒中或TIA,或既往有心肌梗、心绞痛、糖尿病及有症状的外周动脉疾病等危险因素) I: 氯吡格雷(75 mg/d)+阿司匹林(75 mg/d) C: 氯吡格雷(75 mg/d) O: 18个月主要血管事件、致死或重大出血	在缺血性卒中或TIA患者中,氯吡格雷联合阿司匹林较氯吡格雷单药未显著减少主要血管事件,但增加致死或重大出血风险
CHANCE(2013) ^[64]	P: 发病24 h内中国轻型卒中或TIA患者 I: 氯吡格雷(300 mg首日负荷后75 mg/d)+阿司匹林(75~300 mg首日负荷后75 mg/d×21 d) C: 阿司匹林(75~300 mg首日负荷后75 mg/d) O: 90 d新发卒中、中度至重度出血	在发病后24 h内的轻型卒中或TIA患者中,氯吡格雷联合阿司匹林在降低前90 d卒中风险方面优于阿司匹林单用,且不增加出血风险
POINT(2018) ^[81]	P: 发病12 h内的国际轻型卒中或TIA患者 I: 氯吡格雷(600 mg首日负荷后75 mg/d)+阿司匹林(50~325 mg/d) C: 阿司匹林(50~325 mg/d) O: 90 d主要血管事件、主要出血	氯吡格雷联合阿司匹林较阿司匹林单药减少主要血管事件的同时显著增加主要出血风险
TARDIS(2018) ^[82]	P: 发病48 h内的急性缺血性卒中或TIA患者 I: 阿司匹林(75 mg/d)+氯吡格雷(75 mg/d)+双嘧达莫(200 mg 2次/d) C: 指南推荐治疗 O: 90 d内卒中/TIA复发及严重程度、出血事件	阿司匹林+氯吡格雷+双嘧达莫三联抗血小板治疗未能减少卒中复发,却显著增加出血发生率
CSPS.com (2019) ^[20]	P: 试验开始前8~180 d前由MRI诊断的日本高危非心源性卒中患者 I: 西洛他唑(100 mg 2次/d)+阿司匹林(81 mg/d或100 mg/d)或氯吡格雷(50 mg/d或75 mg/d) C: 阿司匹林(81 mg/d或100 mg/d)或氯吡格雷(50 mg/d或75 mg/d) O: 中位1.4年(最长3.5年)缺血性卒中复发、致死或严重出血	西洛他唑联合阿司匹林或氯吡格雷较单药抗血小板治疗可显著降低缺血性卒中复发率,且严重出血风险相似
THALES(2020) ^[87]	P: 发病24 h内的轻至中度急性非心源性缺血性卒中或TIA I: 替格瑞洛(180 mg首日负荷后90 mg bid)+阿司匹林(300~325 mg首日负荷后75~100 mg/d) C: 阿司匹林(300~325 mg首日负荷后75~100 mg/d) O: 30 d卒中复发或死亡及严重出血	替格瑞洛联合阿司匹林较阿司匹林单药降低30 d卒中或死亡风险,但严重出血发生率升高
CHANCE-2 (2021) ^[65]	P: 发病24 h内中国CYP2C19缺失的轻型卒中或TIA I: 替格瑞洛(180 mg首日负荷后90 mg bid)+阿司匹林(300 mg首日负荷后75~100 mg/d) C: 氯吡格雷(300 mg首日负荷后75 mg/d)+阿司匹林(75 mg×21 d) O: 90 d卒中复发及中至重度出血	在CYP2C19功能缺失等位基因携带者中,替格瑞洛联合阿司匹林较氯吡格雷联合阿司匹林进一步降低90 d卒中风险,出血风险无显著差异
INSPIRES (2023) ^[88]	P: 发病72 h内的轻型卒中或TIA I: 氯吡格雷(300 mg首日负荷后75 mg/d)+阿司匹林(100~300 mg首日负荷后100 mg/d×21 d) C: 阿司匹林(100~300 mg首日负荷后100 mg/d) O: 90 d新发卒中复发及中度-重度出血	对发病72 h内的动脉粥样硬化性轻型卒中或高危TIA患者,氯吡格雷联合阿司匹林较阿司匹林单药减少90 d新发卒中,但中度至重度出血风险升高

注: P, Population, 患者群体; I, Intervention, 干预措施; C, Comparison, 对照措施; O, Outcome, 结局指标; 主要有效性结局: 主要血管事件(MATCH、POINT), 包括缺血性卒中、心肌梗死、血管性死亡、因缺血性事件再次住院等的复合结局; 新发卒中(CHANCE、THALES、CHANCE-2、INSPIRES), 缺血性卒中和出血性卒中的复发。主要安全性结局(出血事件): CHANCE、CSPS.com、THALES、CHANCE-2、INSPIRES参照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试验(Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries, GUSTO)标准^[89], POINT、TARDIS参照国际血栓与止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)标准^[90]。

然而,在急性非心源性缺血性卒中患者中,FXIa抑制剂asundexian联合常规抗血小板治疗与单用抗血小板治疗相比,未能减少隐匿性脑梗死或缺血性卒中复发,也没有增加出血事件发生^[85]。目前针对缺血性卒中抗凝联合抗血小板治疗指征尚

不明确,国内外相关诊治指南尚无明确推荐意见。

3 抗栓药物与其他药物相互作用

卒中中常合并心血管系统疾病、代谢性疾病、神经精神系统疾病以及感染性疾病等。本文基于缺血性卒中急性期常用药物^[80],依托UpToDate数据库系统梳

理了药物-药物共性相互作用。针对抗栓药物与特定类别药物的相互作用评估,采取“类药物效应归纳”原则,参照该类别药物中多数药物所呈现的证据确定其DDI等级。如果无法判断某类药物的共性DDI等级,如C级和D级数量一样,选择风险最高级别。如果只是个别药物DDI等级为D或X级,仍遵循“类效归纳”原则确定该类药物的共性DDI等级,同时注释这个药物的D级或X级DDI等级以作警示(见表3)。

3.1 心血管系统药物 多数降压药与抗栓药物的DDI风险较低。阿司匹林可能减弱血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)和利尿剂的降压疗效(C级)。肝素类药物与ACEI、血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)及保钾利尿剂联用,均存在明确的高钾血症风险(C级)。利尿剂可减弱华法林的抗凝效能(C级)。钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)中,二氢吡啶类CCB可能轻微减弱氯吡格雷的抗血小板作用(B级);而非二氢吡啶类CCB因其对CYP3A4和P-糖蛋白的双重抑制,会显著升高影响经此途径代谢的口服抗栓药的血药浓度(C、D级),也可干扰钙代谢及TXA₂生成,增强阿司匹林的抗血小板药效。

I类和II类抗心律失常药物主要与口服抗凝药发生相互作用(B~D级)。I_a类(如奎尼丁)和I_c类(如普罗帕酮)作为P-糖蛋白抑制剂,可增加直接口服抗凝剂的血药浓度(C级)。β受体阻滞剂属于II类抗心律失常药。比索洛尔及卡维地洛会增加达比加群酯(C级)、阿哌沙班(B级)的血药浓度,增加出血风险。III类药物作为强效CYP与P-糖蛋白抑制剂,可显著增强口服抗凝剂的药效(C、D级);决奈达隆会影响经CYP3A4代谢的西洛他唑(D级)及替格瑞洛(C级)的血药浓度。IV类药物为非二氢吡啶类CCB,可双重抑制CYP3A4和P-糖蛋白。冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗药物中硝酸酯类药物会增强阿司匹林的抗血小板效应(B级),但会减弱肝素的抗凝作用。心力衰竭治疗药物中,钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)与阿司匹林联用时,其降血糖效果会增强(C级)。

3.2 代谢性疾病药物 糖尿病、高脂血症是脑卒中的常见危险因素。针对合并糖尿病的脑卒中患者,应注意阿司匹林会增加各类降糖药物的降糖作用,存在低血糖风险(C级)。华法林与磺脲类降糖药相互增强各自的药效(C级)。氯吡格雷增加格列奈类降糖药(D级)、噻唑烷二酮类(C级)降糖药的血清浓度。胰高血糖素样肽-1受体激动剂

(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)升高华法林的血清浓度,增强抗凝效应(B、C级)。针对合并高脂血症的患者,使用他汀类药物可减弱氯吡格雷的抗血小板效应(B级),但增加华法林和达比加群酯的抗凝效果(C级)。贝特类药物也可增加华法林的抗凝效果(C级)。替格瑞洛(C、D级)和西洛他唑(B、C级)均可增加他汀类的血药浓度。

3.3 神经及精神疾病药物 脑卒中患者常合并癫痫。针对合并癫痫的脑卒中患者,第一代抗癫痫药主要与口服抗凝剂以及经CYP3A4代谢的药物发生相互作用。卡马西平作为强效CYP3A4诱导剂,可显著降低替格瑞洛(X级)及口服抗凝剂(D~X级)的血药浓度。西洛他唑作为CYP3A4抑制剂会增加卡马西平的血药浓度(C级)。苯巴比妥、扑痫酮和丙戊酸多会增加口服抗凝药的血药浓度(C级)。第二、三代抗癫痫药尚未发现与抗栓药物有显著DDI风险。

脑卒中患者常伴有抑郁、焦虑等情绪障碍以及睡眠障碍。常见的抗抑郁药,如选择性5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、5-HT及去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)再摄取抑制剂(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)可增强抗栓药物的药效,增加出血风险(C级)。SSRIs类的氟西汀和氟伏沙明作为CYP2C19抑制剂,会显著增加西洛他唑的血药浓度(D级)。米氮平和三环类抗抑郁药会增强华法林的抗凝效果(C级)。抗焦虑药物大多数与抗栓药物无相互作用,阿普唑仑与西洛他唑联用时可能因CYP3A4抑制导致血药浓度升高(C级)。针对合并睡眠障碍的脑卒中患者,双重食欲素受体拮抗剂达利雷生和地达西尼作为P-糖蛋白抑制剂,会增加口服抗凝剂的血药浓度(B、C级)。西洛他唑可增加莱博雷生的血药浓度(D级)。

3.4 抗感染药物 感染是脑卒中的常见合并症。β-内酰胺类(C级)和磺胺类药物会增强华法林的抗凝效果(D级)。阿司匹林会增加喹诺酮类及四环素类抗生素的血药浓度(C级)。针对合并真菌性感染的脑卒中患者,唑类抗真菌药联用口服抗血小板药物与口服抗凝药会有显著的DDI风险(C~X级)。康唑类作为CYP2C19及CYP3A4抑制剂可增加氯吡格雷(D级)、替格瑞洛(X级)、西洛他唑(D级)的血药浓度,作为P-糖蛋白抑制剂增强口服抗凝剂的抗凝效果(C~X级),其中,伊曲康唑或泊沙康唑与利伐沙班禁止联用(X级),与阿哌沙班避免联用或联用时调整剂量、密切监测。常见的抗病毒药物,如洛韦类等未见有显著的DDI风险。

续表

药物	阿司匹林	氯吡格雷	替格瑞洛	西洛他唑	普通肝素	低分子肝素	华法林	利伐沙班	达比加群酯	阿哌沙班	依度沙班
抗感染药物											
β-内酰胺类							■				
磺胺类							■				
喹诺酮类							■				
硝基咪唑类											
康唑类		■	■	■			■	■	■	■	■
芬净类											
抗病毒药											

注: ■, X级; ■, D级; ■, C级; ■, B级; ■, A级。D级, 奎尼丁与依度沙班联用; 决奈达隆、莱博雷生与西洛他唑联用; 卡马西平与依度沙班联用; 托吡酯、唑尼沙胺与阿司匹林联用; 氟康唑与华法林联用; 伊曲康唑与依度沙班联用; 来特莫韦与西洛他唑联用。X级, 卡马西平与替格瑞洛、利伐沙班、达比加群酯、阿哌沙班禁止联用。5-HT₂、5-羟色胺; NE, 去甲肾上腺素。

4 结论与展望

缺血性脑卒中抗栓治疗药物之间存在复杂的相互作用, 影响药物疗效与安全。从抗血小板药物间的协同作用, 到抗栓药物与抗凝药物、心血管疾病药物、代谢性疾病药物、神经精神系统疾病药物和感染性疾病药物的联合使用, 存在导致血栓或出血风险改变的可能。未来, 临床实践需探索个体化精准用药, 通过整合药物基因组学、治疗药物监测及人工智能辅助决策工具, 系统评估并管控药物相互作用的相关风险, 从而为患者制定出疗效最大化且安全性最优的个体化抗栓策略。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 寇为民、华星负责论文设计、撰写论文、论文修改; 华星、何昊洋负责数据收集、数据整理; 王亚楠负责图表绘制; 吴思缈、刘鸣负责指导写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

[1] Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization: Global stroke fact sheet 2025[J]. *Int J Stroke*, 2025, 20(2): 132-144.

[2] Wu S, Wu B, Liu M, et al. Stroke in China: Advances and challenges in epidemiology, prevention, and management[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 394-405.

[3] Steinmetz JD, Seehr KM, Schiess N, et al. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(4): 344-381.

[4] She R, Yan Z, Hao Y, et al. Comorbidity in patients with first-ever ischemic stroke: Disease patterns and their associations with cognitive and physical function[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 887032.

[5] Barow E, Probst AC, Pinnschmidt H, et al. Effect of comorbidity burden and polypharmacy on poor functional outcome in acute ischemic stroke[J]. *Clin Neuroradiol*, 2023, 33(1): 147-154.

[6] Rodrigues AD. *Drug-Drug Interactions* [M]. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press, 2019.

[7] Currie GM. Pharmacology, part 1: Introduction to pharmacology and pharmacodynamics[J]. *J Nucl Med Technol*, 2018, 46(2): 81-86.

[8] Xu Y, Chang AR, Inker LA, et al. Concomitant use of diltiazem with direct oral anticoagulants and bleeding risk in atrial fibrillation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(14): e025723.

[9] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2004, 364(9431): 331-337.

[10] Fox GN, Moawad N. UpToDate: A comprehensive clinical database[J]. *J Fam Pract*, 2003, 52(9): 706-710.

[11] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multi-center clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35-41.

[12] Tsoumani ME, Tselepis AD. Antiplatelet agents and anticoagulants: From pharmacology to clinical practice[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(9): 1279-1293.

[13] Nagelschmitz J, Blunck M, Kraetzschmar J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetylsalicylic acid after intravenous and oral administration to healthy volunteers[J]. *Clin Pharmacol*, 2014, 6: 51-59.

[14] Visagie JL, Aruwajoye GS, van der Sluis R. Pharmacokinetics of aspirin: Evaluating shortcomings in the literature[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2024, 20(8): 727-740.

[15] Gibson T, Zaphiropoulos G, Grove J, et al. Kinetics of salicylate metabolism[J]. *Brit J Clinical Pharma*, 1975, 2(3): 233-238.

[16] Gelbenegger G, Jilma B. Clinical pharmacology of antiplatelet drugs[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2022, 15(10): 1177-1197.

[17] Caplain H, Donat F, Gaud C, et al. Pharmacokinetics of clopidogrel[J]. *Semin Thromb Hemost*, 1999, 25(Suppl 2): 25-28.

[18] Hiasa Y, Teng R, Emanuelsson H. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of ticagrelor in Asian patients with stable coronary artery disease [J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2014, 29(4): 324-333.

- [19] Teng R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist, in healthy subjects [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66(5): 487-496.
- [20] Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: A multicentre, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(6): 539-548.
- [21] Schrör K. The pharmacology of cilostazol [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2002, 4(Suppl 2): S14-S19.
- [22] Hiratsuka M, Hinai Y, Sasaki T, et al. Characterization of human cytochrome p450 enzymes involved in the metabolism of cilostazol [J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35(10): 1730-1732.
- [23] 蒲善宇, 潘岳松, 王拥军. INSURE研究解读: 吲哚布芬在脑卒中领域的应用价值[J]. *中国卒中杂志*, 2023, 18(6): 633-635.
- [24] 中国脑卒中学会, 中国脑卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会脑卒中预防与控制专业委员会介入学组. 替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识[J]. *中国卒中杂志*, 2019, 14(10): 1034-1044.
- [25] McClellan KJ, Goa KL. Tirofiban. A review of its use in acute coronary syndromes[J]. *Drugs*, 1998, 56(6): 1067-1080.
- [26] Kondo K, Umemura K. Clinical pharmacokinetics of tirofiban, a nonpeptide glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist: Comparison with the monoclonal antibody abciximab [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(3): 187-195.
- [27] Bara L, Billaud E, Gramond G, et al. Comparative pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (PK 10 169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration [J]. *Thromb Res*, 1985, 39(5): 631-636.
- [28] Heestermans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, et al. Anticoagulants: A short history, their mechanism of action, pharmacology, and indications[J]. *Cells*, 2022, 11(20): 3214.
- [29] Holford NH. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Understanding the dose-effect relationship [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1986, 11(6): 483-504.
- [30] Kubitza D, Becka M, Voith B, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78(4): 412-421.
- [31] Apostolakis S, Lip GYH, Lane DA, et al. The quest for new anticoagulants: From clinical development to clinical practice [J]. *Cardiovasc Ther*, 2011, 29(6): e12-e22.
- [32] Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2008, 47(5): 285-295.
- [33] Stangier J, Stähle H, Rathgen K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2008, 47(1): 47-59.
- [34] Byon W, Garonzik S, Boyd RA, et al. Apixaban: A clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic review [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(10): 1265-1279.
- [35] Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans [J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(1): 74-81.
- [36] Parasrampur DA, Truitt KE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant that inhibits clotting factor xa [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(6): 641-655.
- [37] Tohgi H, Konno S, Tamura K, et al. Effects of low-to-high doses of aspirin on platelet aggregability and metabolites of thromboxane A₂ and prostacyclin [J]. *Stroke*, 1992, 23(10): 1400-1403.
- [38] McEvoy L, Carr DF, Pirmohamed M. Pharmacogenomics of NSAID-induced upper gastrointestinal toxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 684162.
- [39] Jakubowski JA, Stampfer MJ, Vaillancourt R, et al. Cumulative antiplatelet effect of low-dose enteric coated aspirin [J]. *Br J Haematol*, 1985, 60(4): 635-642.
- [40] Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects [J]. *J Clin Invest*, 1982, 69(6): 1366-1372.
- [41] Burch JW, Stanford N, Majerus PW. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin [J]. *J Clin Invest*, 1978, 61(2): 314-319.
- [42] Bradlow BA, Chetty N. Dosage frequency for suppression of platelet function by low dose aspirin therapy [J]. *Thromb Res*, 1982, 27(1): 99-110.
- [43] Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P, et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition [J]. *Circulation*, 1985, 72(6): 1177-1184.
- [44] Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2022 update [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 112(5): 959-967.
- [45] Savi P, Herbert JM. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y₁₂ adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2005, 31(2): 174-183.
- [46] Savcic M, Hauer J, Bachmann F, et al. Clopidogrel loading dose regimens: Kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects [J]. *Semin Thromb Hemost*, 1999, 25(Suppl 2): 15-19.
- [47] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(4): 354-362.
- [48] Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety [J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(10): 1077-1090.
- [49] Aungraheeta R, Conibear A, Butler M, et al. Inverse agonism at the P2Y₁₂ receptor and ENT1 transporter blockade contribute to platelet inhibition by ticagrelor [J]. *Blood*, 2016, 128(23): 2717-2728.
- [50] Teng R, Oliver S, Hayes MA, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ticagrelor in healthy subjects [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(9): 1514-1521.
- [51] Colman RW. Platelet cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterases: Targets for regulating platelet-related thrombosis [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2004, 30(4): 451-460.
- [52] Hattori Y, Suzuki K, Tomizawa A, et al. Cilostazol inhibits cytokine-induced nuclear factor-kappaB activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(1): 133-139.
- [53] Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety [J]. *Chest*, 2001, 119(1 Suppl): 64S-94S.
- [54] Dean CL. An overview of heparin monitoring with the anti-Xa assay [J]. *Methods Mol Biol*, 2023, 2663: 343-353.
- [55] Whitton DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanism of coumarin action: Significance of vitamin K epoxide reductase inhibition [J]. *Biochemistry*, 1978, 17(8): 1371-1377.

- [56] Wu AHB, Wang P, Smith A, et al. Dosing algorithm for warfarin using CYP2C9 and VKORC1 genotyping from a multi-ethnic population: Comparison with other equations [J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(2): 169-178.
- [57] Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. *Chest*, 2008, 133(6 Suppl): 160S-198S.
- [58] Perzborn E, Roehrig S, Straub A, et al. Rivaroxaban: A new oral factor Xa inhibitor [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(3): 376-381.
- [59] Kubitzka D, Becka M, Roth A, et al. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(10): 2757-2765.
- [60] Eisert WG, Huel N, Stangier J, et al. Dabigatran: An oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(10): 1885-1889.
- [61] Luetgen JM, Knabb RM, He K, et al. Apixaban inhibition of factor Xa: Microscopic rate constants and inhibition mechanism in purified protein systems and in human plasma [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2011, 26(4): 514-526.
- [62] Furugohri T, Isobe K, Honda Y, et al. DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: In vitro and in vivo pharmacological profiles [J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(9): 1542-1549.
- [63] CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20, 000 patients with acute ischaemic stroke [J]. *Lancet*, 1997, 349(9066): 1641-1649.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] 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. 中国缺血性脑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.
- [67] Powers WJ, Rabinstein AA, 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.
- [68] 中国医药信息查询平台. 阿司匹林药品说明书 [EB/OL]. (2015) [2025-12-25]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1151076.html>.
- [69] 中国医药信息查询平台. 氯吡格雷药品说明书 [EB/OL]. (2015) [2025-12-25]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1151945.html>.
- [70] 中国医药信息查询平台. 替格瑞洛药品说明书 [EB/OL]. (2015) [2025-12-25]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1152621.html>.
- [71] 中国医药信息查询平台. 西洛他唑药品说明书 [EB/OL]. (2015) [2025-12-25]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1156310.html>.
- [72] 中国医药信息查询平台. 替罗非班药品说明书 [EB/OL]. (2015) [2025-12-25]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1153486.html>.
- [73] 中国医药信息查询平台. 肝素药品说明书 [EB/OL]. (2015) [2025-12-25]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1152067.html>.
- [74] 中国医药信息查询平台. 低分子肝素药品说明书 [EB/OL]. (2015) [2025-12-25]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1157887.html>.
- [75] 中国医药信息查询平台. 华法林药品说明书 [EB/OL]. (2015) [2025-12-25]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1152353.html>.
- [76] 中国医药信息查询平台. 利伐沙班药品说明书 [EB/OL]. (2015) [2025-12-25]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1156479.html>.
- [77] 中国医药信息查询平台. 达比加群酯药品说明书 [EB/OL]. (2015) [2025-12-25]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1158003.html>.
- [78] 中国医药信息查询平台. 阿哌沙班药品说明书 [EB/OL]. (2015) [2025-12-25]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1153481.html>.
- [79] 中国医药信息查询平台. 依度沙班药品说明书 [EB/OL]. (2015) [2025-12-25]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1156470.html>.
- [80] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2023 [J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(6): 523-559.
- [81] Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(3): 215-225.
- [82] Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, et al. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): A randomised, open-label, phase 3 superiority trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10123): 850-859.
- [83] Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, et al. Stroke outcomes in the COMPASS trial [J]. *Circulation*, 2019, 139(9): 1134-1145.
- [84] Okazaki S, Tanaka K, Yazawa Y, et al. Optimal antithrombotics for ischemic stroke and concurrent atrial fibrillation and atherosclerosis: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2025, 82(12): 1227-1234.
- [85] Shoamanesh A, Mundt H, Smith EE, et al. Factor XIa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): An international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial [J]. *Lancet*, 2022, 400(10357): 997-1007.
- [86] Zhang X, Zhong W, Xue R, et al. Argatroban in patients with acute ischemic stroke with early neurological deterioration: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(2): 118-125.
- [87] Johnston SC, Amarencu 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.
- [88] Gao Y, Chen W, Pan Y, et al. Dual antiplatelet treatment up to 72 hours after ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(26): 2413-2424.
- [89] Patrice M, Ringo MD. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(10): 673-682.
- [90] Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(4): 692-694.

引证本文:寇为民,华星,何昊洋,等.急性缺血性脑卒中抗栓治疗的药物相互作用机制与临床挑战 [J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2026, 43(3): 204-213.