

第4版

老药新用

主编 陈冠容



人民卫生出版社

老約新川

2017 年 11 月 11 日

第4版

老药新用

主 编 陈冠容

主 审 王永铭

副主编 宋红萍 刘忠 平成斌

编 委 (按姓氏笔画为序)

平成斌 刘 立 刘 忠 齐江洪

杜丽芬 李 咏 李晶晶 何小龙

宋红萍 张定宇 陈冠容 徐 隽

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

老药新用/陈冠容主编. —4版. —北京:人民卫生出版社, 2011.3

ISBN 978-7-117-13758-4

I. ①老… II. ①陈… III. ①药理学 IV. ①R9

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第231152号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

老药新用

第4版

主 编: 陈冠容

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 44

字 数: 1424千字

版 次: 1981年8月第1版 2011年3月第4版第8次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-13758-4/R·13759

定 价: 99.00元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

药品是临床治疗疾病的有力武器,任何一个药品上市前都要进行临床前和临床试验的完整设计。新药在批准上市时都有特定的适应证,但由于临床试验观察的指标相对单一,上市前临床试验通常只能确定药物的一种或几种疗效和适应证。随着医药科学技术的飞速发展,许多药物新的药理作用逐渐被发现并探索应用于临床,如阿司匹林作为解热镇痛的百年老药,于1971年发现有抗血小板的药理作用机制,相继临床不断验证了阿司匹林新的适应证,作为一级预防和二级预防降低心脑血管事件的危险,奠定其心脑血管疾病防治中的地位。又如沙丁胺醇(舒喘灵),系 β_2 受体激动药,其适应证为治疗哮喘,而临床实践已被用于治疗习惯性流产。从伦理学和法律的角度审视一般来说药品新适应证必须经药品行政管理部门批准允许后,方可用于患者。据美国药物开发调查估计一个新药注册上市的平均成本高达897 000 000美金,并需要7~15年的时间。因此,只有当新适应证能带来药品销售丰厚利润时,厂家才会申请临床试验以获得新的适应证注册许可,之后才能纳入药品说明书中。故药品说明书上规定的适应范围不一定代表了该药当前的治疗信息,而是常滞后于当前医疗实践中所发现的适用范围。

随着新药开发的难度越来越大,从而使“老药新用”日益受到重视。来自美国艾美士市场研究中心(IMS Health Inc.)公布的1982~2003年期间的统计在全球共有913个新药上市。通过临床和研究论文分析,并非新药都比现有的药物要好,也不是所有新药都能替代老的品种,和老药相比新药的疗效有些只有略微提高。例如,第二代头孢菌素头孢尼西、头孢替安,厂商宣传要比老的第二代头孢呋辛疗效好,然而从患者用药疗效来看,两者疗效几乎相等。又如他汀类调脂药阿托伐他汀(立普妥)为全球排列前名的畅销药,同样在临床上很难证明比其他他汀类(如辛伐他汀)药物更好。最好的临床疗效证据是对新药和现有老药的疗效和不良反应进行头对头的比较和系统的荟萃分析。因此,重视基础研究和临床实践,仔细敏锐观察药物使用后的各种反应,可能为新的适应证发现提供线索。据悉,国外目前有百余种老药正在进行新适应证的临床试验。药品说明书以外的用法(unlabeled use, off-label uses, out-of-label usage or outside of labelling)已在国内外临床中广泛使用。面对超说明书用药现象,医师面临“理”和“法”两难选择。1982年美国食品药品监督管理局(FDA)对“药品说明书以外的用法”发表声明没有限制医生如何使用药物,对于上市后品种,医生的治疗方案、适应人群可以不在说明书之内,在某些情况下,医学文献报道的“说明书以外的用法”是合理的。而我国超说明书用药尚无统一定义。药品说明书具有明显的法律效力。

陈冠容教授主编的《老药新用》一书已相继出版了1、2、3版,是一本深受医药卫生人员好评的好书。作者在人民卫生出版社的大力支持下,对本书进行了第4版书写。本人再次有幸承担主审,阅后深感作者在第4版中参考了大量国内外医药文献资料,充实了当前药物治疗信息和内容以及循证医学的证据和临床经验的积累,对第3版中原有的药物进行补充和修订,同时增加了新的药物品种,尽管有些药物的新适应证尚有争论,有待临床进一步研究验证。

各国药品管理机构对“药品说明书之外的用法”有不同的政策,但老药新的适应证在临床药物治疗学中已确立其重要的地位。临床医师在探索使用老药新用时,要充分掌握药物治疗信息和科学的文献资料,谨慎进行临床实践,对比药物有效作用和不良反应,保证患者的利益大于可能出现的风险,积累经验,为进一步临床试验奠定基础。

王永铭

2010年9月

自《老药新用》第1、2、3版出版以来,一直得到广大读者的关注。尽管各国对待“老药新用”即“药品说明书之外的用法”有不同的政策和观点,但老药新用在当今临床实践和药物治疗中发挥了重要的作用,它的存在是合理的。美国FDA对“药品说明书之外的用法”明确表示“不强迫医生必须完全遵守官方批准的药品说明书用法”。药品说明书往往滞后于科学知识和文献,若说明书之外用法是根据合理的科学理论、专家意见或临床对照试验获得的,是为了患者利益,没有欺骗行为,“药品说明书之外的用法”是合理的。临床医学不断的发展其治疗药物也提出了新的需求,要么开发新药,要么在已有药物中寻求探索发展新的用途。随着新药开发难度的加大、开发费用的高昂,世界各国已将药物开发的重点转移到产品的二次开发,如拓展老药的新适应证、开发新剂型等,以期获得新的有效治疗药物。因此,“老药新用”日益受到重视。老药经受了上市后长时间的大量病例的临床观察,其安全性得到保证,不良反应认识全面,而且价格便宜。老药开发其新用途,其临床前以及前期临床试验耗费的成本亦可相对节省。由于新适应证的批准通常需要经过前瞻性、随机对照、大规模临床试验的验证,再申报药品注册机构的批准,方能补充纳入到药品说明书中。因此,药品说明书的内容不能及时反映当前临床药物治疗的信息。故而临床医师在药物治疗中超说明书用药是非常普遍现象,在普通成人中用药占到了7.5%~40%。美国160种常用药物处方中有21%超出FDA批准的适应证使用。我国超说明书用药情况更为突出。如二甲双胍是经典的治疗2型糖尿病的药物,而临床实践已被扩大用于治疗多囊卵巢综合征。使用二甲双胍,可使癌症干细胞产生抑制作用,从而起到增强疗效和延迟疾病复发的作用。唑来磷酸是一种抗骨质疏松的药物,而临床发现它能使乳房癌肿缩小,使其用途扩大到治疗乳腺癌。羧甲斯坦是一种祛痰的老药,临床发现可以缓解慢性阻塞性肺疾病。总之,研究老药,拓展其新的适应证,不仅极大地促进了临床治疗学的发展,也为节约卫生资源和延长老药在市场生命的周期产生重要的价值。在人民卫生出版社的大力支持下,我们对2004年出版的《老药新用(第3版)》进行了全面的修订,检索阅读了外文医学期刊数据库资料如Pubmed、FMjs、Chochran等和中文期刊网上数据库资料,以及经典的著作如Martindale: The extra pharmacopoeia(35版), Goodman & Gilman's, the pharmacology basis of therapeutics(11版),《临床药物治疗学》等参考书籍。第4版,增加了38个品种,删除了第3版中27个品种,并对第3版原有的品种进行全面的修订。第4版共收集了123品种,对每一个药物收载的新用途力求介绍较新的资料,其中有些新适应证列举了循证医学的证据和指南的收载,有些存在争论,我们仍列出其不同的观点,有待临床进一步观察和验证。当然对于老药新适应证严格地说必须经政府药品注册机构批准允许后方可用于患者。故本书收载的新用途,系来自国内外文献和临床的经验累积,有些缺乏随机、双盲、多中心、安慰剂对照试验(RCT)的系统研究和高质量证据,因此仅供临床研究参考,而强调不作为临床用药的依据。读者在选择应用时应充分掌握药物治疗信息,谨慎进行临床实践,为进一步验证其有效性和安全性奠定基础。

为了提高本书的质量水平,我们感谢我国著名的临床药理学家复旦大学药学院王永铭教授审阅,并在百忙中为本书写序言。本版的编写过程中得到我院(华中科技大学同济医学院附属普爱医院)胡绍院长的全力支持,在此深表谢意。当前国内外医药信息资料日新月异,限于时间和我们的水平,书中难免有许多不足和错误之处,期望广大读者和同道给予批评指正。

主编 陈冠容

2010年8月

目 录

第一章 前列腺素及抑制前列腺素合成药	1
阿司匹林	1
布洛芬	12
吲哚美辛	16
前列腺素 E_1	26
第二章 心血管系统药物	34
第一节 血管扩张药	34
硝酸甘油	34
硝普钠	42
酚苄明	49
酚妥拉明	52
罂粟碱	59
米诺地尔	62
己酮可可碱	67
乌拉地尔	80
丁咯地尔	86
第二节 抗心律失常药	91
利多卡因	92
三磷腺苷	96
二磷酸果糖	99
第三节 抗高血压药物	104
卡托普利	105
可乐定	112
硫酸镁	118
特拉唑嗪	122
美托洛尔	129
卡维地洛	133
第四节 钙通道阻滞剂	138
硝苯地平	139
维拉帕米	143
地尔硫革	148
尼莫地平	153
氟桂利嗪	157
第五节 调血脂药	163
辛伐他汀	163

普罗布考	176
泛癸利酮	182
第六节 改善微循环药	191
山莨菪碱	191
东莨菪碱	203
七叶皂苷	209
第三章 抗微生物药物	214
米诺环素	214
克拉霉素	219
红霉素	227
利福平	231
多黏菌素	236
夫西地酸	242
克霉唑	246
酮康唑	248
左氧氟沙星	252
甲硝唑	256
异烟肼	264
小檗碱	266
氯己定	272
第四章 消化系统药物	277
西咪替丁	277
甲氧氯普胺	281
哌仑西平	284
西沙必利	286
茴三硫	289
熊去氧胆酸	293
α -硫辛酸	298
第五章 神经系统药物	305
甲氯芬酯	305
多塞平	309
卡马西平	317
苯妥英钠	320
丙戊酸钠	325
加巴喷丁	329
托吡酯	332
左旋多巴	336
新斯的明	343
加兰他敏	347
地西洋	352
氟西汀	354

帕罗西汀·····	362
丁螺环酮·····	367
银杏叶提取物·····	372
第六章 泌尿系统药物·····	380
氢氯噻嗪·····	380
螺内酯·····	384
呋塞米·····	392
非那雄胺·····	395
西地那非·····	401
高渗氯化钠溶液·····	405
甘油·····	410
甘露醇·····	413
第七章 酶制剂·····	418
溶菌酶·····	418
糜蛋白酶·····	422
乌司他丁·····	429
玻璃酸酶·····	436
第八章 免疫调节药·····	443
左旋咪唑·····	443
香菇多糖·····	449
环孢素 A ·····	455
来氟米特·····	465
沙利度胺·····	471
第九章 抗痛风药·····	479
秋水仙碱·····	479
别嘌醇·····	485
第十章 抗肿瘤药·····	491
氟尿嘧啶·····	491
甲氨蝶呤·····	493
硫唑嘌呤·····	496
他莫昔芬·····	498
第十一章 血液系统药·····	502
双嘧达莫·····	502
氨甲环酸·····	505
肝素·····	507
第十二章 呼吸系统药·····	523
羧甲司坦·····	523

乙酰半胱氨酸	525
氨溴索	531
氨茶碱	535
沙丁胺醇	542
第十三章 麻醉药	548
氯胺酮	548
丙泊酚	554
第十四章 解毒药	561
亚甲蓝	561
纳洛酮	566
谷胱甘肽	575
第十五章 维生素与营养药	584
维生素 C	584
维生素 E	600
维生素 K	604
叶酸	612
烟酰胺	616
维生素 B ₂	622
维生素 B ₆	626
维生素 D	629
精氨酸	639
第十六章 内分泌系统药物	652
高血糖素	652
黄体酮	656
米非司酮	659
二甲双胍	664
第十七章 眼科用药	671
乙酰唑胺	671
毛果芸香碱	673
玻璃酸钠	676
第十八章 其他	681
唑来膦酸	681
葡萄糖酸锌	683
色甘酸钠	689
中文药名索引	693
英文药名索引	695

第一章

前列腺素及抑制前列腺素合成药

提 要

前列腺素是在1935年发现的,当时以为它的来源是前列腺(实际上是精囊),因而命名为前列腺素。现已知前列腺素广泛存在于身体各处,具有广泛的生理活性。前列腺素是由花生四烯酸在前列腺合成酶作用下而形成的。它不像激素那样有一定的分泌腺,作用于一定的靶器官,而是在神经或激素的影响下,在局部释放。前列腺素既是激素又是神经递质。它在体内起着调节生物体内遗传信息、神经递质和激素水平作用。几乎所有的机体器官的生理生化过程均有前列腺素参与,如兴奋妊娠子宫、胃肠道和心脏平滑肌,但对血管和支气管平滑肌则有抑制作用,此外还参与维持生殖功能等。前列腺素与多种疾病的病理过程有着密切的关系,如血栓形成、高血压、脑血管疾病、肺动脉高压、妊娠高血压综合征、消化性溃疡等。

本章收载的前列腺素 E_1 用于心脑血管疾病以及肺动脉高压、消化性溃疡、糖尿病周围神经病变等的治疗。阿司匹林、布洛芬和吲哚美辛早期作为解热、镇痛消炎药应用于临床,1971年获知其有抑制前列腺素合成作用。以后发现阿司匹林具有抗血小板作用,其作用机制主要系抑制环加氧酶,阻碍花生四烯酸(AA)衍变为血栓素 A_2 (TXA_2)。目前认为,许多心血管疾病的发生与前列环素(PGI_2)/ TXA_2 平衡失调有关。故作为解热镇痛的经典老药阿司匹林,现已被用于心脑血管疾病的一级和二级预防,这奠定了其在心脑血管事件中的基石地位。吲哚美辛不仅有抗炎、抗风湿、止痛等作用,还具有降低颅内压、减轻脑水肿、抗肿瘤作用。布洛芬通过抑制环加氧酶,减少前列腺素合成,除用于解热、镇痛和类风湿性关节炎等,还可用于儿童夜间遗尿症,降低直肠、结肠和乳腺癌的风险以及肿瘤发热等。所有这些都使这些老药在临床治疗学方面发挥其应有的潜力。

阿司匹林(乙酰水杨酸)

Aspirin(Acetylsalicylic Acid, ASA)

阿司匹林,即乙酰水杨酸,1899年由德国拜耳公司的 Hoffmann 合成,作为风湿治疗药,已经有100年的历史。20世纪60年代ASA抑制血小板凝集的作用得以证实,1979年,美国FDA准许其作为预防脑血栓再发药物而使用,随着临床试验研究的不断深入,阿司匹林的临床新用途不断扩展。

【药理作用】

1. 抑制前列环素(PGI_2)的合成及血小板功能 ASA通过灭活脂肪酸环加氧酶而抑制前列环素(PGI_2)的合成及循环血中血小板的功能。当血管内发生血小板黏着及聚集过程时,血小板释放多种血小板因子,包括5-羟色胺(5-HT)及血栓素 A_2 (TXA_2)等,具有强烈的收缩血管活性,并导致血栓形成。同时, PGI_2 具有血管扩张活性。ASA对 PGI_2 合成的抑制远不如对 TXA_2 的抑制明显。

2. 直接的神经保护作用^[1] 神经保护作用的主要机制为抑制核转录因子 κB ($Ny-\kappa B$)的激活,减少自由基生成,抑制兴奋性氨基酸释放,抑制诱生型一氧化氮合酶的表达,增加神经细胞的缺氧耐受性,抑制炎症反应。关于ASA神经保护作用的剂量,各研究报道不尽一致。Grilli等报道大剂量的ASA(治疗慢性炎症时的

剂量)有神经保护作用,而小剂量的 ASA(抗血栓形成时的剂量)无直接的神经保护作用;Moro 等实验表明小剂量的 ASA 同样有神经保护作用,较高剂量神经保护作用更明显。Khayyam 等用大鼠大脑中动脉局灶性梗死模型,发现 ASA 15mg/kg 及以上剂量可显著减少脑梗死体积,最大效应量为 20mg/kg,高于 20mg/kg 并不增加疗效。多个研究结果表明,ASA 预处理对缺血性脑损伤有神经保护作用,缺血后应用 ASA 对缺血性脑损伤无保护作用;但 Fredduzzis 等发现大鼠大脑中动脉闭塞后 10 分钟应用硝基阿司匹林可显著减少细胞凋亡及脑梗死体积,表明缺血后应用硝基阿司匹林仍然有效。因此 ASA 神经保护作用的剂量及时间仍有待进一步研究。

3. 抗肿瘤作用 ASA 防治癌症可能与 ASA 刺激免疫系统产生某些抵抗癌细胞生长的化学物质有关。另外转化生长因子- β (TGF- β)受体可分布于多种组织细胞,ASA 也可以通过与 TGF- β 反应来抑制多种组织中癌细胞的生长,从而起到防癌和治疗癌症的作用。抑制肿瘤组织微血管形成可能是 ASA 预防和治疗肿瘤的机制之一。环加氧酶-2(COX-2)使前列腺素 E_2 (PGE₂)过度表达,由于 PGE₂ 对机体免疫功能有重要的负调控作用,使肿瘤细胞逃避免疫监视;COX-2 可促进肿瘤血管生长,给肿瘤提供营养,同时增加细胞的侵袭性,促进肿瘤细胞的侵袭与转移。ASA 通过抑制 COX-2 的合成,抑制肿瘤细胞生长。

4. 阿司匹林对肾脏代谢的作用^[2] ASA 对尿酸具有双重作用,大剂量(>3g/d)促进尿酸排泄,而小剂量(1~2g/d)则引起尿酸潴留。最近 Caspi 等研究了微小剂量的 ASA(75~325mg/d)对老年人肾功能和尿酸的影响。结果第 1 周服用 75mg/d ASA 后,患者平均血尿酸水平增加了 6.2%,平均尿酸清除率下降了 22.8%。在随后的第 2 周,尽管 ASA 的用量上升到 150mg/d,但血尿酸浓度和尿酸清除率逐渐回到接近基线水平。到第 3 周(325mg/d),血尿酸浓度和尿酸清除率与基线水平无显著差异。结果显示 ASA 能明显改变患者肾功能和尿酸清除能力,75~325mg/d 就能损害老年人肾功能和尿酸清除能力。

【临床新用途】

1. 心脑血管事件的预防

(1) 一级预防用药:ASA 在心血管疾病(CVD)一级预防中的作用一直存在争议。2003 年,英国医师研究(BDT)、美国医师研究(PHS)、血栓形成预防试验(TPT)、高血压最佳治疗研究(HOT)、一级预防研究(PPP)等一级预防荟萃分析结果显示,小剂量 ASA 使首次心肌梗死发生率降低 32%。一项妇女健康研究^[3](WHS)首次证实了 ASA 对健康女性卒中一级预防的益处,显示 ASA 能显著降低女性发生卒中,特别是缺血性卒中的危险,同时未增加出血性卒中的发生率。WHS 是一项随机、双盲、安慰剂对照研究,39 876 例身体健康、年龄 ≥ 45 岁的妇女随机分配接受 ASA 100mg 隔天 1 次或安慰剂治疗,连续 10 年监测患者的首次严重心血管事件(即心肌梗死、卒中或心血管原因所致死亡)发生率。结果显示:ASA 组与安慰剂组相比,所有患者的卒中危险下降了 17%($P=0.04$),尤其是缺血性卒中显著降低 24%($P=0.009$),非致死性卒中下降 19%($P=0.02$),短暂性脑缺血发作(TIA)降低 22%($P=0.01$)。亚组分析显示,小剂量 ASA 使年龄 ≥ 65 岁妇女的严重心血管事件显著降低 26%($P=0.008$),首次心肌梗死降低 34%($P=0.04$),首次缺血性卒中降低 30%($P=0.05$)。相对于年轻个体, ≥ 65 岁女性发生心血管事件的危险较高,这样的患者服用 ASA 获益更大。另外 ASA 未显著增加出血性卒中的发生危险[相对危险(RR)=1.24,95%可信区间(95%CI):0.82~1.87, $P=0.31$]。但与安慰剂组相比,需要输血的胃肠道出血风险增加(相对危险=1.40,95%CI:1.07~1.83, $P=0.02$)。2006 年 ASA、氯吡格雷加 ASA 预防动脉粥样硬化事件的对照研究(CHARISMA)^[4]再次肯定了 ASA 是心血管事件一级、二级预防中长期应用的最基本治疗方案。这项在全球 26 个国家进行、超过 15 000 例患者参加的大型临床研究,研究目的为对照单纯使用 ASA 与 ASA 加氯吡格雷联合治疗防治心脑血管事件的疗效,结果显示对于心血管事件高危患者(一级预防)和心血管疾病患者(二级预防)单纯 ASA 治疗组疗效与氯吡格雷加 ASA 治疗组疗效差异无统计学意义,但氯吡格雷组出血并发症发生率显著高于 ASA 组。美国心脏病学会(ACC)、欧洲心脏病学会(ESC)等各国指南均推荐 ASA 用于心脑血管事件的一级预防。

然而 2009 年 5 月 30 日 Lancet 杂志发表了对 ASA 用于血管疾病一、二级预防的临床试验荟萃分析的结果^[5],对 ASA 一级预防的地位提出了质疑。研究包括 6 个一级预防试验(处于低平均危险的 95 000 人,660 000 人年,3554 个严重血管事件)和 16 个二级预防试验(处于高平均危险的 17 000 人,43 000 人年,3306 个严重血管事件),对比长期使用 ASA 与安慰剂的作用。结果在一级预防试验中,ASA 组严重血管事件的发

生率相对减少了12% (每年ASA组0.51% vs 对照组0.57%, $P=0.0001$), 主要是非致命性心肌梗死大约减少了1/5 (每年0.18% vs 0.23%, $P<0.0001$)。卒中的发生率在两组中没有显著差异 (每年0.20% vs 0.21%, $P=0.4$; 出血性卒中0.04% vs 0.03%, $P=0.05$; 其他卒中每年0.16% vs 0.18%, $P=0.08$)。血管性死亡也没有显著差异 (每年0.19% vs 0.19%, $P=0.7$)。ASA组消化道和颅外出血性事件较多 (每年0.10% vs 0.07%, $P<0.0001$), 冠心病的主要危险因素也是出血的危险因素。这与“越高危的人群使用ASA一级预防的净效益越明显”的传统观念是不同的。美国糖尿病学会(ADA)、美国心脏学会(AHA)与美国心脏病学会基金会(ACCF)于2009年12月29日发表了对糖尿病指南的新修订声明, 将对有心血管病(CVD)危险的糖尿病患者应用ASA进行心血管事件一级预防的年龄推后至男性50岁以上、女性60岁以上。

因此ASA用于一级预防虽然可减少阻塞性血管事件, 但出血风险增加, 因此, ASA用于一级预防应个体化评估, 平衡血栓与出血的风险, 尤其对老年人, 胃肠道出血不可忽视。

(2) 二级预防: 二级预防旨在预防有动脉粥样硬化或有血栓形成趋向的高危人群的心血管事件的发生, 这类患者包括既往缺血性卒中、TIA、急性心肌梗死、既往心肌梗死和其他心血管疾病(不稳定和稳定型心绞痛、血管性疾病术后、周围血管性疾病、血栓栓塞症、心房纤颤、心瓣膜疾病等)。全球超过20万例受试者的临床试验数据荟萃分析结果显示: ASA使心肌梗死、卒中的发生和死亡率降低约1/4, 其中非致死性心梗的风险减低1/3, 非致死性卒中的风险减低1/4, 血管事件死亡率减低1/6。美国和欧洲等多个国家的心脑血管疾病防治指南均将ASA列为二级预防的基础用药。

2. 真性红细胞增多症 真性红细胞增多症(PV)是病因不明的造血干细胞克隆性疾病, 属于骨髓增殖性疾病(MPD)的一种^[6]。血液学特征为红细胞和全血容量绝对增多, 血液黏稠度增高, 常伴白细胞和血小板增多, 晚期可伴有骨髓纤维化或转化为急性白血病。血栓形成是PV常见的并发症和死亡原因。前瞻性随机研究结果显示小剂量ASA能降低PV患者血栓形成的发生率, 同时不增加出血的风险。Landolfi^[7]等对518例无明显ASA治疗适应证也无禁忌证的真性红细胞增多症患者进行一项随机、双盲、安慰剂对照临床试验, 评估小剂量ASA(100mg, 每日1次)预防治疗的安全性和疗效。两项主要终点是非致死性心肌梗死、非致死性卒中或心血管原因所致死亡的累计发生率, 以及非致死性心肌梗死、非致死性卒中、肺栓塞、大静脉血栓形成或心血管原因所致死亡的累计发生率。平均随访时间大约为3年。与安慰剂比较, ASA治疗可降低下列复合终点的发生危险: 由非致死性心肌梗死、非致死性卒中或心血管原因所致死亡组成的复合终点(相对危险: 0.41, 95% CI: 0.15~1.15, $P=0.09$), 以及由非致死性心肌梗死、非致死性卒中、肺栓塞、大静脉血栓形成或心血管原因所致死亡组成的复合终点(相对危险度=0.40, 95% CI: 0.18~0.91, $P=0.03$)。总死亡率和心血管病死率没有显著降低。

欧洲真性红细胞增多症协作组(ECLAP)的一项多国家、多中心、同步、双盲、随机临床试验研究共收集了1630例PV患者。结果显示ASA可降低心血管并发症的相关死亡率、非致死性心肌梗死或脑血管意外发生率及其他大动脉或静脉血栓的形成率。总死亡率降低46%, 心血管疾病相关死亡率降低59%。除鼻出血明显增加外, 其他全身出血和局部出血倾向未有显著增加。

3. 降低血压 Hermida等^[8]研究发现, 每日睡前服用一次100mg的ASA可使血压降低7/5mmHg, 早晨服用同等剂量的ASA则无此效果, 作者对300例从未接受过干预措施的高血压I级患者进行了追踪研究, 将300例患者随机分为3组: 1组接受生活方式调整; 2组在调整生活方式的基础上早晨加用100mg ASA; 3组在调整生活方式的基础上, 睡前服用100mg ASA, 持续观察3个月。干预措施前后每个人接受48小时的动态血压监测。结果显示, 早晨服用ASA患者的血压略微升高, 约为2.6/1.6mmHg ($P=0.002$), 睡前服用ASA的患者血压有明显的降低, 并持续了24小时。纪艾玲^[9]将高血压患者150例随机分为对照组30例, ASA I组60例, ASA II组60例。对照组口服硝苯地平30mg, 每日1次。ASA I组在对照组治疗基础上, 早晨给予0.1g阿司匹林顿服。ASA II组在对照组治疗基础上于睡前顿服0.1g ASA。结果显示睡前服用, 血压下降较其他两组更明显, 分析原因可能是因为ASA抑制前列腺素合成, 夜间前列腺素合成的减少间接影响到患者次日晨间机体内活动型肾素的分泌以及非活动型肾素的活化, 降低了夜间肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性的波动, 因此消除了一氧化氮产生的夜间谷值, 降低凌晨血压高峰效应。李阳^[10]研究也显示睡前

服用 ASA 有降压的作用。

4. 抗肿瘤作用 动物实验和体外细胞培养提示 ASA 具有抑制结肠癌细胞株增殖的作用,1982 年 Doubilet 等首次报道长期服用 ASA 的结肠癌发病率较普通人群明显降低。Ruffin 等发现 ASA 明显抑制直肠黏膜 PGE₂ 水平的最低剂量为 81mg,故推荐 81mg/d 作为直肠癌预防用药^[11]。而 Frommel 等^[12]则认为 325mg/d 足够。

Cole BF 等^[13]对有关 ASA 预防结肠癌有效性进行了一项荟萃分析。4 个临床试验共 2967 名患者。每个试验评估了 ASA 对结肠癌的二级预防。ASA 的剂量范围在 81 ~ 325mg/d,2698 名参与者接受随访性结肠镜检查,在随机分组后对包括腺瘤和早期病变的发生率进行分析。给予安慰剂 1156 名参与者发现有腺瘤为 424 人(37%),给予任一剂量 ASA 的 1542 名参与者发现有腺瘤为 507 人(33%)。早期病变发现在安慰剂组为 12%,ASA 组为 9%。任何剂量 ASA 与安慰剂的腺瘤总风险比为 0.83(95% CI:0.72 ~ 0.96),绝对风险减少了 6.7%(95% CI:3.2% ~ 10.2%)。结果显示 ASA 能预防历史性病变患者结肠癌的发生。

2009 年 2 月 18 日《美国国立癌症研究所杂志》上的两项研究再次证实,规律应用 ASA 可切实降低结直肠癌复发危险^[14,15]。第一项研究为 ASA/叶酸息肉预防研究(AFPPS)的观察性随访研究:在 ASA 治疗 3 年后继续规律使用 ASA,腺瘤复发危险降低。第二项为纳入 4 项随机、双盲、安慰剂对照研究的荟萃分析:ASA 治疗使腺瘤复发的相对危险降低 17%,绝对危险降低 6.7%。同时 2009 年《外科学》发表的一项研究^[16]表明,服用 ASA 与化疗相关肝损伤发生危险降低相关。

大量临床研究显示 ASA 可减少大肠癌的发病率。Baron,JA^[17]的一项随机双盲试验表明小剂量 ASA 对大肠腺瘤有中度的预防作用。将最近经组织学证实腺瘤病史的患者 1121 例随机分组,分别接受安慰剂(372 例)、81mg ASA(377 例)或 325mg ASA(372 例)每日一次治疗。对患者进行随访性结肠镜检查,比较各组在随机分组治疗后至少一年发生一个或多个肿瘤(腺瘤或结直肠癌)的危险。结果显示:1 个或多个腺瘤的发生率在安慰剂组中为 47%,在每日 81mg ASA 组中为 38%,在每日 325mg ASA 组中为 45%(总 $P=0.04$)。发生所有腺瘤的未校正相对危险(与安慰剂组比较)在 81mg 组中为 0.81(95% CI:0.69 ~ 0.96),在 325mg 组中为 0.96(95% CI:0.81 ~ 1.13)。对于晚期肿瘤(直径至少为 1cm 或有管状绒毛或绒毛特征的腺瘤、重度发育不良或侵袭性癌),相对危险分别为 0.59(95% CI:0.38 ~ 0.92)和 0.83(95% CI:0.55 ~ 1.23)。还有研究表示基因突变与 ASA 预防结直肠腺瘤危险作用更强相关^[18]。二磷酸尿苷葡萄糖苷酸转移酶 1A6(UGT1A6)基因变异的 616 例妇女,每周服用 2 片或 2 片以上 ASA 者,其腺瘤危险减少 34%;腺瘤危险的减少有剂量依赖性,每周服用 ASA 7 片以上者,腺瘤危险减少 59%。但对于正常基因型妇女,ASA 不能使腺瘤危险显著减少,增大剂量亦不增加获益。

在 2009 年美国放射肿瘤学学会上,芝加哥大学放射肿瘤学者最近报道的一项研究显示,前列腺癌患者在接受放射治疗期间服用抗凝药物如 ASA,其前列腺癌复发危险降低。芝加哥大学从 1988 到 2005 年对通过放射治疗的 662 例前列腺癌患者进行研究,196 例患者服用 ASA,58 例患者服用华法林,24 例患者服用氯吡格雷,其他患者不服用抗凝药物。治疗 4 年后,在服用抗凝药物的患者中,仅有 9% 的患者前列腺癌复发,而没有服用抗凝药物的患者前列腺癌复发率是 22%。更显著的益处是对具有高危浸润性癌症的患者,他们在放射治疗过程中未发生癌症转移。服用抗凝药物的患者前列腺癌复发率是 18%,而没有服用抗凝药物者的复发率高达 42%。

2010 年 2 月 16 日《临床肿瘤学杂志》在线发表的一项大型、前瞻性观察性研究^[19]显示,定期服用 ASA 与乳腺癌远处复发和乳腺癌死亡的降低相关,每周服用 2 ~ 5 次或 6 ~ 7 次 ASA 可相应减少 71% 或 64% 的乳腺癌死亡危险。

ASA 可降低卵巢癌的危险性。在第 32 届妇产科肿瘤学家协会年会上,一项观察性研究^[20]表明,定期服用 ASA 可使发生卵巢癌的危险性降低 40%。Akhmedkhanov 等从纽约大学妇女健康研究的 14 000 名受试者中挑选了一部分人,并对其进行了研究。研究人员在 1994 ~ 1996 年间通过邮寄问卷调查表的方式收集了有关服用 ASA 的资料。在平均 12 年的随访期间,有 140 名妇女发生了卵巢癌,其中有 68 人完成了服用 ASA 的研究。研究结果是根据 68 名接受研究的卵巢癌患者和 680 名无癌对照者的数据资料而得出的。Akhmedkhanov 指出,每周服用 3 次 ASA 并至少维持 6 个月便可降低卵巢癌上皮癌的危险性,若服用更长的时间还

可增加这种保护作用。

Thun 等^[21]发现使用 ASA 可降低食管癌、胃癌患者的死亡率。每月服用 ASA 16 次或以上至少坚持 1 年者,与未使用 ASA 者相比,经多变量分析发现除食管癌以外,患者的死亡率均降低接近 40%,坚持 10 年或以上者这种作用更明显。Farrow 等^[22]发现连续服用 ASA 降低了食管腺癌和胃癌的危险性,但对贲门癌无影响。

5. 局部应用治疗带状疱疹神经痛及其他皮肤和肌肉表面痛^[23] 波恩大学皮肤病医院和门诊部 Kays-teen 首先在模型中局部应用 ASA 进行治疗,结果中度疼痛(在最大疼痛强度为 100% 的视觉模拟量表上疼痛强度为 20%)者症状完全消失的占 93%,强烈疼痛(在视觉模拟量表上疼痛强度 50%)者症状完全消失的占 73%,并呈剂量依赖性。在一项双盲临床研究中,对 28 例严重带状疱疹患者应用 ASA 进行了验证:患者急性带状疱疹痛,在视觉模拟量表上大于 20%。在洗液 Lotio alba 中掺入乳糖(安慰剂)或 ASA,涂在受累皮肤上,每日 2 次,共 7 天。治疗第二天疼痛减轻,作用持续三个月。与安慰剂相比,全身用镇痛剂用量明显减少,在 ASA 治疗组较少出现带状疱疹后神经痛(本组 5 例,安慰剂 11 例),而且疼痛期缩短。Steen 建议局部用 ASA 作为急性带状疱疹痛和带状疱疹后神经痛的标准治疗剂,还用于治疗其他的皮肤和肌肉表面痛。李艳红^[24]对 79 例选用 ASA 口服(39 例)和外用治疗(40 例)带状疱疹神经痛患者进行了临床观察。口服组:给予静脉滴注利巴韦林 0.5g,每日 1 次;维生素 E 0.1g,每日口服 1 次;ASA 0.3g,每日 3 次口服;皮损部位外用炉甘石洗剂,每日 4~5 次。外用组:皮肤部位外用阿司匹林酊每日 4~5 次,其余给药与口服组相同。结果表明,治疗后第 1 天,外用组疼痛开始缓解 35 例(87.5%),显著高于口服组 25 例(64%);第 3 天和第 7 天的疼痛减轻度,外用组也高于口服组;第 15 天外用组疼痛消失者为 33 例,占 82.5%,口服组疼痛消失者 25 例,占 66.7%;且治疗过程中口服组出现 21 例胃肠道刺激,占 53.9%,外用组未出现不良反应。

6. 预防使用琥珀胆碱的术后肌痛 Mcloughlin 等将术前口服 ASA 和先注射右旋筒箭毒碱预防使用琥珀胆碱的术后肌痛作比较时发现,前者的肌痛发生率为 21%,后者为 36%,认为术前口服 ASA 具有方便、有效且不影响插管条件等优点。胡兴国^[25]将 40 例外科、妇产科手术患者随机分为两组。每组 20 例。ASA 组术前 1 小时口服 ASA 0.6g,对照组术前不用药,均静脉注射硫喷妥钠 4~6mg/kg,琥珀胆碱 1.0mg/kg 后气管插管。麻醉维持用芬太尼-氯胺酮混合液,结果对照组 12 例发生肌痛,发生率为 60%,而 ASA 组仅 3 例有术后肌痛,占 15%,其肌痛发生率明显低于对照组($P < 0.01$)。对照组有 1 例出现重度肌痛,6 例中度肌痛,5 例轻度肌痛,而 ASA 组轻度肌痛 2 例,中度肌痛 1 例,无重度肌痛;ASA 组发生肌肉颤动 16 例(80%),其中 1 级 7 例(35%),2 级 6 例(30%),3 级 3 例(15%);对照组发生 17 例(85%),其中 1 级 6 例(30%),2 级 9 例(45%),3 级 2 例(10%);ASA 组的插管反应占 70%,对照组占 65%,两组比较差异不显著。认为术前口服 ASA 是减轻使用了琥珀胆碱的术后肌痛的有效方法。

7. 防治糖尿病并发症 高剂量 ASA 通过抑制 TNF- α 表达,能够减轻糖尿病鼠视网膜白细胞黏附、血视网膜屏障(BRB)损害,并减少视网膜 ICAM-1 表达,并有抑制 CD11a,CD11b 和 CD18 表达的作用^[26]。Kern 等^[27]在动物实验中发现 ASA 可以预防早期的视网膜病变,但还没有大量的临床研究能够证明这点。另有研究表明^[28],每日服用 ASA 既不能增加也不能减少人类糖尿病视网膜病变(DR)的发生和发展,同时,与糖尿病患者玻璃体出血或糖尿病黄斑水肿(DME)增加也无关。陈雪梅^[29]收集 123 例早期 DR 患者,观察组 64 例(108 眼),对照组 59 例(101 眼)。两组患者均控制饮食及常规治疗,观察组加用 ASA(75mg/d),复方丹参滴丸,每次 10 粒,3 次/天。疗效指标为治疗前及治疗 6 个月、1 年和 2 年后视网膜改变情况。其中视网膜新生血管出现率作为防治效果的主要指标。结果显示:对照组和观察组 6 个月、1 年和 2 年后有效率分别为 45.6% vs 47.2% ($P > 0.05$),38.1% vs 74.1% ($P < 0.01$),36.7% vs 71.3% ($P < 0.01$)。观察组短期效果略高于对照组但无显著差异,而观察组治疗的远期效果显著。且观察组治疗后各阶段的视网膜新生血管的发生率均明显低于对照组($P < 0.01$)。

8. 预防药物引致的听力丧失^[30] 据安阿伯密执安大学的 Joehen Schacht 报道,6 只投用庆大霉素和 ASA 的动物的毛细胞损害较少,听力丧失不足 20db。但另外 6 只单纯注射庆大霉素的豚鼠丧失许多毛细胞,且听力却丧失达 70db 之多。Schacht 报道说,在豚鼠试验中,所提供的保护作用的水杨酸盐水平低于对人进行消炎疗法推荐的范围。目前,研究人员正在服用氨基糖苷类药物的中国患者中检验 ASA 治疗的

效果。

当氨基糖苷类与铁结合时,可产生自由基,损害或杀伤细胞的不稳定分子。内耳中的毛细胞(不能再生,对听力起关键作用)特别敏感。即使在那些医师能够严格监测药物副作用的国家中,约有1/5投用氨基糖苷类药物的患者将发生听力丧失。ASA可迅速分解成水杨酸盐,能吸收额外的铁并因此阻止氨基糖苷类形成自由基的化合物。

9. 偏头痛 德国偏头痛和头痛协会的用药准则指出:对于轻、中度偏头痛发作,建议使用1000mg ASA或1000mg对乙酰氨基酚(扑热息痛)或400~800mg布洛芬。事前约15分钟应服用20mg甲氧氯普胺或20~30mg多潘立酮,以便刺激胃和肠道的能动性,使镇痛剂吸收理想。但ASA绝不能作为偏头痛预防剂。其服用时间应在偏头痛发作出现第一个症状时,在先兆期使用,可有效地减轻后来的疼痛强度。对口服无效者,在头痛后期静脉注射1000mg ASA也可奏效,因为静脉注射时活性物的浓度比大剂量口服时较高,相反,继续增大口服剂量,疗效不会增强。认为ASA在偏头痛中的作用机制,与其在炎症反应和阻断产生痛感的伤害感受器的各种效应有关。

Aspirin-Migrane(ASA泡腾片,泡腾片中的缓冲剂能提高胃内的pH值,加速胃排空,相当于胃能动力剂)被批准用于治疗偏头痛,一项有343例偏头痛患者加入的随机、双盲多中心研究显示,在服用ASA泡腾片组(每次发作服1000mg),55%患者在服药后2小时,头痛从2度(中度头痛)或3度(强烈头痛)减轻到0度(无头痛)或1度(轻度头痛);而在安慰剂组,只有36.8%患者头痛减轻的情况与上述相似。

梁勇^[31]将83例偏头痛的患者,随机分为A组(尼莫地平组)40例和B组(ASA组)43例,A组给予尼莫地平每次20mg,3次/天,口服;B组给予ASA每次50mg,每日1次,口服。后将两组患者的治疗效果、并发症发生率及半年内复发率等指标进行统计分析。结果显示:B组的治疗有效率(86.0%)明显高于A组(67.5%),且并发症发生率也低于A组,同时半年内复发率也低于A组, P 均小于0.05,均有显著差异。偏头痛发作期的患者血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)明显高于健康人。说明了偏头痛的发病机制中存在炎症和免疫调节障碍,ASA能显著降低血清超敏CRP值,可能是抑制了血管炎性反应^[32]。

10. 血液透析患者中的应用 日本Hasegawa^[33]报道,每日服用1片ASA有助于延长血液透析患者动静脉内瘘(AVF)的使用时间。Hasegawa对全球2815例血液透析患者服用ASA和AVF使用时间的资料进行了多变量回归分析。与未服用过ASA者相比,基线时服用ASA的透析患者AVF完全失败的危险显著降低(风险比为0.70, $P=0.05$),既往规律服用ASA者AVF失败危险更低(风险比为0.56, $P=0.03$)。患者服用ASA与新发胃肠道出血无明显相关。该研究表明持续服用ASA显著降低了透析患者AVF的失败危险,延长了其使用时间。羊淑敏选择尿毒症末期、首次血透患者60例,随机分为治疗组和对照组。两组均予常规对症支持治疗,同时继续行颈内静脉临时双腔导管血透治疗。治疗组在此基础上给予ASA 0.1g口服,每日1次。结果表明内瘘建立成功治疗组28例占93%,对照组22例占73%,2组比较有显著差异($P<0.05$)。内瘘是目前维持性血液透析最常用的一种血管通路,其感染发生率低,但内瘘术后第1个月内易因血栓形成而发生阻塞,而ASA能有效预防和治疗血栓的形成,可提高内瘘术的成功率。

11. 骨质疏松 Carbone^[34]发现使用COX-2选择性非甾体消炎药(NSAIDs)及ASA人群的骨密度要比未使用的高,这表明ASA有治疗骨质疏松的作用。2835例参与者使用NSAIDs和ASA后测定骨密度,经校正各种因素后对不同选择性的NSAIDs和ASA后的骨密度进行分析。结果表明使用COX-2选择性NSAIDs和ASA有一个更高的骨密度值,经电子断层扫描测量全身骨密度(4.2%,95%CI:1.2~7.3)、全髌(4.6%,95%CI:0.5~8.8)、两个小梁(34.1%,95%CI:15.4~52.7)和皮质脊柱(12.8%,95%CI:2.3~23.3)。数据表明联合使用COX-2选择性NSAIDs及ASA在多个骨骼部位有较高的骨密度。NSAIDs抑制参与骨代谢调节的环加氧酶,减少前列腺素生成。而前列腺素的生成与骨质流失有关,ASA可能对前列腺素有单独的影响途径。Yamaza^[35]等用低剂量ASA为去势小鼠进行为期3个月的治疗,ASA治疗显著改善去势小鼠骨小梁和皮质骨密度。为了进一步证实ASA的改善成骨的作用,他们在人的骨髓间质干细胞培养基中发现ASA有促进矿物积累的作用。

12. 预防前列腺增生急性尿潴留 前列腺增生(BPH)为老年男性常见病,其常见并发症为急性尿潴留(AUR)。既往临床经验显示,BPH患者发生AUR可能与前列腺梗死存在密切关系,而ASA能够抗血栓形

成,对急性前列腺栓塞有一定的防治作用。沈文等^[36]进行了一项随机双盲试验,选择前列腺增生急性尿潴留高危患者127例,分为ASA治疗组60例及对照组67例。治疗组给予非那雄胺5mg/d,坦索罗辛0.2mg/d及ASA肠溶片50mg/d;对照组不用ASA,其余同治疗组。记录治疗前后前列腺大小、国际前列腺症状评分(IPSS评分)、最大尿流率、需手术治疗例数、手术治疗患者平均出血量、发生急性尿潴留人次及其他ASA相关严重副作用发生例次。结果显示:治疗组和对照组治疗后前列腺大小、IPSS评分、最大尿流率比较均无显著差异(均 $P>0.05$),治疗组中18例(30.0%)接受手术,明显低于对照组32例(47.8%)($P<0.05$),接受手术患者术中出血量与对照组比较无统计学差异($P>0.05$);治疗组发生急性尿潴留11例(18.3%),显著低于对照组23例(34.3%)($P<0.05$),治疗组患者未发生胃出血、严重出血倾向或哮喘等ASA相关严重副作用。结果表明:ASA能安全有效地预防BPH患者发生AUR,降低BPH患者手术治疗风险;但并不能缩小BPH患者前列腺,也不能改善最大尿流率和症状。

13. 增加体外受精(IVF)出生率 ASA具有血管舒张功能和抗凝剂的性质,因此能作为体外受精(IVF)的辅助用药,改善卵巢和子宫内膜的血流灌注,从而改善子宫内膜的生长,提高胚胎植入率或妊娠率。瑞典Waldenström等^[37]的一项随机对照的前瞻性研究显示,短程服用小剂量ASA可增加IVF过程的出生率。开放研究中,在1380个连续的IVF周期期间,接受IVF的妇女被随机分组,1组服用ASA75mg/d[自胚胎移植(ET)之日起,至妊娠试验检测阳性之日止],2组不服用ASA。结果显示:1组平均每次ET的出生率为27.2%,而2组仅为23.2%。经ET数目校正后,短程小剂量ASA可使出生率增加20%。ASA组的出生率明显提高。

但Haapsamo等^[38]一项随机双盲研究认为,在非选择性IVF/胞浆内单精子注射(ICSI)妇女中,小剂量ASA协同控制性促排卵(COH)治疗,在胚胎移植日并不影响子宫动脉血管阻抗,而在IVF/ICSI周期中,ASA组与安慰剂组受精率与妊娠率均无差异。Days^[39]通过meta分析10个随机对照试验(RCT)表明,ASA治疗组与安慰剂组或不予治疗组,在统计学上对临床妊娠率无显著改善。

对于ASA在IVF中的应用问题国际上至今仍未达成一致。究其原因可能与应用的方式、起始时间(在月经周期中第几天应用)、剂量及时间长短有关,故有待进一步研究。

14. 治疗妊娠高血压综合征^[40] Steyn等^[41]认为,先兆子痫与广泛的血管内皮损伤和血小板活化有关,而活化的血小板可引起扩张血管的 PGI_2 减少,收缩血管的 TXA_2 与5-羟色胺的释放增多,同时,内皮细胞5-羟色胺受体-1的损伤使得引起血小板聚集和血管收缩的受体-2失去抑制。于是Steyn等研究酮色林与ASA同时服用的降压效果,对138名舒张压大于10.7kPa(80mmHg)健康初产妇,从20孕周起随机分为两组,一组($n=69$)服用ASA+酮色林,另一组($n=69$)服用ASA+安慰剂,结果显示在酮色林组与安慰剂组子痫前期的发生例数为2:13,相对危险度0.15,95%CI 0.04~0.66;围产儿死亡例数为1:16。因此研究者认为在预防妊娠高血压综合征时ASA和酮色林共同作用能选择性、有效地降低妊娠高血压综合征的发生率。舒小庆^[42]以妊娠高血压综合征高危孕妇200例为研究对象,随机分为两组,观察组给予小剂量ASA60mg,1次/天;对照组给予安慰剂。观察其妊娠高血压综合征(妊高征)、胎盘早剥的发生率及产后出血情况。观察组中轻度、中度、重度妊娠高血压综合征的发生率分别为13.0%、7.0%、4.0%,胎盘早剥2例;对照组中轻度、中度、重度妊娠高血压综合征的发生率分别为35.0%、11.0%、4.0%,未见胎盘早剥,两组差异有显著性($P<0.01$)。但两组患者产后出血量的比较无明显差异。廖文平^[43]对小剂量ASA影响妊娠高血压综合征患者凝血功能进行了研究。将有发生妊娠高血压综合征危险的高危孕妇109例随机分成ASA治疗组55例,对照组54例。ASA治疗组在孕20周时开始口服小剂量ASA(50mg/d),对照组给予安慰剂治疗,均至分娩前结束治疗。观察治疗前后凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)及纤维蛋白原(Fg)含量。ASA治疗组与对照组孕妇妊娠高血压综合征发生率间差别有统计学意义($P<0.01$),两组产妇产后出血量间差别无统计学意义($P>0.05$),ASA治疗组孕妇服药前后PT、APTT、Fg间差别均有统计学意义。说明小剂量ASA除了能降低妊娠高血压综合征的发生率,还能改善孕妇的凝血功能。阚淑娟^[44]的研究结果也表明:钙剂加小剂量肠溶ASA治疗妊娠期高血压,能有效降低平均动脉血压、尿蛋白,提高血清钙,改善患者孕妇凝血功能和血栓前状态。但几项多中心研究却未能取得一致的结果,在CLASP研究中^[45],9364个高危妊娠的妇女被随机分为治疗组与安慰剂组,治疗组每日口服60mg的ASA,74%的人参加先兆子痫的预防,