

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.01016

脑供血动脉支架置入术前不同抗血小板治疗方案的初步疗效评价

袁林, 刘建民*, 洪波, 黄清海, 张永巍, 许奕, 赵文元

第二军医大学长海医院神经外科, 上海 200433

[摘要] **目的** 采用血栓弹力图(TEG)检测拟行颅内动脉支架置入术前患者双联抗血小板治疗后血小板抑制情况, 寻找术前最佳给药时间、给药剂量, 以指导临床。**方法** 据既往是否有单纯阿司匹林服用史及术前阿司匹林不同给药剂量, 将我院93例患者, 分为4组, 分别为: 无服药史低剂量组(阿司匹林100 mg+氯吡格雷75 mg)、无服药史高剂量组(阿司匹林300 mg+氯吡格雷75 mg)、有服药史低剂量组、有服药史高剂量组。TEG检测服药后1 d和服药后3 d花生四烯酸(AA)通路血小板抑制率和二磷酸腺苷(ADP)通路血小板抑制率。**结果** 不同时间点分析: 既往无服药史低剂量组, 服药后3 d血小板抑制率[AA: (89.09±17.42)%, ADP: (57.02±23.97)%]高于服药后1 d[AA: (82.24±22.25)%, ADP: (49.62±25.44)%], 差异有统计学意义($P<0.05$); 既往无服药史高剂量组, 服药后3 d血小板抑制率[AA: (95.06±8.05)%, ADP: (47.76±24.95)%]高于服药后1 d[AA: (88.88±14.66)%, ADP: (36.17±22.71)%], 差异有统计学意义($P<0.05$)。不同剂量分析: 相同服药时间下, 无服药史低剂量组与高剂量组、有服药史低剂量组与高剂量组, AA通路抑制率差异均无统计学意义。**结论** 对既往未服用过阿司匹林的脑血管病患者, 支架置入术前抗血小板治疗3 d比治疗1 d可达到更好的血小板抑制效果, 而低剂量与高剂量间血小板抑制效果相当。

[关键词] 脑血管障碍; 血管成形术; 血小板聚集抑制剂; 阿司匹林; 氯吡格雷; 血栓弹力图

[中图分类号] R 743 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)09-1016-05

Efficacy of different anti-platelet aggregation regimens before percutaneous transluminal angioplasty and stenting

YUAN Lin, LIU Jian-min*, HONG Bo, HUANG Qing-hai, ZHANG Yong-wei, XU Yi, ZHAO Wen-yuan

Department of Neurosurgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To use thromboelastograph (TEG) technique for examining the platelet inhibition effect by aspirin and clopidogrel before percutaneous transluminal angioplasty and stenting (PTAS), so as to search for the optimal timing, dosage for clinical practice. **Methods** The clinical data of 93 patients were divided into 4 groups according to the aspirin history and different doses of aspirin before PTAS; the 4 groups were: non-medication history with aspirin+lower dose aspirin (aspirin 100 mg+clopidogrel 75 mg, Group 1), non-medication history with aspirin+higher dose aspirin (aspirin 300 mg+clopidogrel 75 mg, Group 2), medication history with aspirin+lower dose aspirin (Group 3), and medication history with aspirin+higher dose aspirin (Group 4). The blood samples were collected on day 1, 3 after anti-platelet aggregation drugs; TEG technique was used to detect arachidonic acid (AA)-induced inhibition rate of platelet aggregation and adenosine diphosphate (ADP) receptor-induced inhibition rate of platelet aggregation. **Results** For different time points: in group 1, the inhibition rates of platelet aggregation of aspirin and clopidogrel were significantly higher on day 3 (AA: [89.09±17.42]%, ADP: [57.02±23.97]%) as compared with those on day 1 (AA: [82.24±22.25]%, ADP: [49.62±25.44]%; $P<0.05$); in group 3, the inhibition rates of platelet aggregation were also significantly higher on day 3 (AA: [95.06±8.05]%, ADP: [47.76±24.95]%) than those on day 1 (AA: [88.88±14.66]%, ADP: [36.17±22.71]%; $P<0.05$). For different doses, the AA-induced inhibition rates were not significantly different between group 1 and group 2 or between group 3 and group 4 on day 1 and 3. **Conclusion** Without aspirin history, the inhibitory effect of platelet aggregation of aspirin before PTAS for 3 d is better than

[收稿日期] 2013-03-25 **[接受日期]** 2013-07-08

[基金项目] 上海市市级医院新兴前沿技术联合攻关项目 (SHDC12012103). Supported by Municipal Level Hospital Project for Emerging and Frontier Technology of Shanghai (SHDC12012103).

[作者简介] 袁林, 硕士. E-mail: yuanlinshanghai@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161800, E-mail: liujm118@163.vip.com

that for 1 d, and there is no difference between those of lower and higher doses.

[Key words] cerebrovascular disorders; angioplasty; platelet aggregation inhibitors; aspirin; clopidogrel; thromboelastograph

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(9): 1016-1020]

为防止脑供血动脉手术期间血栓的形成,《中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)二级预防指南(2010)》及《2011年美国心脏协会(AHA)/美国卒中学会(ASA)卒中二级预防指南》均明确推荐:支架植入术前即给予氯吡格雷和阿司匹林联用^[1-2],但对于具体剂量及用药时间未展开详述。《中国缺血性脑血管病血管内介入诊疗指南》进一步指出:脑血管病血管内介入治疗术前应联合应用阿司匹林和氯吡格雷,但每种抗血小板药物剂量在不同操作者之间不一样,抗血小板药物的安全性、剂量和药物联用时间等目前尚未形成一致意见^[3]。

血栓弹力图(thromboelastography, TEG)最初被用于检测单个血样的整体凝血功能^[4]。后经改良,将血样用肝素进行处理,抑制凝血酶的作用,并加入其他血小板激动剂,如花生四烯酸(arachidonic acid, AA)、二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)等,可检测某些抗血小板药的治疗效果^[5],目前已被多个临床中心采用。

因此,本研究采用TEG检测不同抗血小板药物组合及不同药物准备时间对脑供血动脉支架置入患者血小板抑制率及并发症发生率的影响,初步探讨不同用药方案的安全性及有效性,为临床有关患者术前抗血小板药物的具体应用方案选择提供依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象 2012年3月至2012年8月在第二军医大学长海医院临床神经医学中心经数字减影血管造影(DSA)确诊为未破裂宽颈动脉瘤或脑供血动脉狭窄的患者,符合行支架辅助栓塞术或支架成形术适应证,无手术禁忌,经与家属谈话拟行手术。排除抗血小板治疗禁忌证,排除1个月内使用过氯吡格雷、西洛他唑等其他抗血小板药物患者,排除1个月内使用过华法林、肝素等抗凝药物患者,排除7d内服用过阿司匹林(不含7d)或1个月内服用阿司匹林但剂量非每天100mg的患者。排除抗血小板药物过敏,排除严重的肺功能减退、严重的肝肾功能不全,排除3个月内有脑出血、消化系统或其他脏器

出血史,排除各种原因所致的血小板计数 $<10 \times 10^9/L$ 、凝血功能障碍、出血倾向及因个人原因停用抗血小板药物者。

共入选患者93例,其中未破裂宽颈动脉瘤53例,脑供血动脉狭窄40例。年龄为27~87岁,平均(60.3±10.8)岁;其中男61例,女32例。控制脑血管病危险因素,包括血压、血糖、高同型半胱氨酸水平的控制;生活方式的调节,包括戒烟、限酒、饮食控制、减轻体质量、减少钠的摄入、增加运动量等。术前给予抗血小板药物期间避免服用奥美拉唑。

根据既往有无单纯服用阿司匹林100mg/d,连续服用7d或7d以上,将患者分为既往服药史(+)与既往服药史(-)两组。

1.2 TEG检测方法 术前给予抗血小板治疗:(1)未破裂宽颈动脉瘤患者,给予阿司匹林低剂量100mg+氯吡格雷75mg(100+75),根据患者既往有无服用阿司匹林史分为服药史(-)、服药史(+);(2)脑供血动脉狭窄患者,给予阿司匹林300mg+氯吡格雷75mg(300+75),根据患者既往有无服用阿司匹林分为服药史(-)、服药史(+)

分别在服药后第1天(1d)清晨[服药时间为11~19h,平均(15.35±2.45)h]、第3天(3d)清晨[服药时间为59~67h,平均(63.35±2.45)h]抽取静脉血6mL,分别置入枸橼酸钠和肝素试管中,2h内完成血小板抑制率的检测。经美国Haemoscope生产的血栓弹力仪(型号TEG5000)检测。分别由白陶土、P物质、AA、ADP试剂处理,测定患者服用阿司匹林的血小板抑制率(AA%)和氯吡格雷的血小板抑制率(ADP%)。分别比较同一患者两种药物介导的抑制率在服药1d和服药3d的差异有无统计学意义。比较在相同给药时间内,100mg阿司匹林与300mg阿司匹林血小板抑制率的差异及对相同剂量的氯吡格雷(75mg)的影响。将AA% $<50\%$ 定义为阿司匹林药物低反应性,ADP% $<30\%$ 定义为氯吡格雷低反应性,分析4组患者在服药1d和3d仍然处于药物低反应性患者所占的比例。

1.3 统计学处理 采用SPSS 18.0统计软件,测定

患者服用阿司匹林的血小板抑制率(AA%)和氯吡格雷的血小板抑制率(ADP%),以 $\bar{x} \pm s$ 表示。同组患者两种药物不同准备时间抑制率差异通过配对 t 检验进行比较;组间进行两独立样本 t 检验比较。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 药物安全性分析 围手术期内 93 例入选患者

均顺利完成手术,无出血或支架内血栓形成等事件发生。

2.2 药物低反应性分析 根据目前对抗血小板药物低反应性的定义,一般认为的 TEG 检测结果诊断标准是阿司匹林血小板抑制率 $<50\%$,氯吡格雷的血小板抑制率 $<30\%$ 。以此为标准,分析 4 组患者在 1 d 和 3 d 仍然处于药物低反应性患者所占的比例,具体数据见表 1。

表 1 93 例患者用药 1 d 和用药 3 d 后药物低反应性患者比例

分组	N	AA% $<50\%$		ADP% $<30\%$	
		用药 1 d	用药 3 d	用药 1 d	用药 3 d
100+75 服药史(-)	40	10	5	20	15
100+75 服药史(+)	13	7.7	0	30.77	30.77
300+75 服药史(-)	18	5.56	0	50	27.78
300+75 服药史(+)	22	0	0	40.91	36.36

100+75: 100 mg 阿司匹林+75 mg 氯吡格雷; 300+75: 300 mg 阿司匹林+75 mg 氯吡格雷

2.3 抗血小板聚集药物准备时间的分析 结果(表 2)表明:既往未服用阿司匹林患者,术前每天给予阿司匹林 100 mg+氯吡格雷 75 mg,AA%(1 d)与 AA%(3 d)两者差异有统计学意义($P=0.039$)。ADP%(1 d)与 ADP%(3 d)两者差异有统计学意义($P=0.007$)。既往服用阿司匹林患者,术前每天给予阿司匹林 100 mg+氯吡格雷 75 mg,AA%(1 d)与 AA%(3 d)两者差异无统计学意义($P=0.556$)。ADP%(1 d)与 ADP%(3 d)两者差异无统计学意义($P=0.077$)。

既往未服用阿司匹林患者,术前每天给予阿司匹林 300 mg+氯吡格雷 75 mg,AA%(1 d)与 AA%(3 d)两者差异有统计学意义($P=0.039$)。ADP%(1 d)与 ADP%(3 d)两者差异有统计学意义($P=0.016$)。既往服用阿司匹林患者,术前每天给予阿司匹林 300 mg+氯吡格雷 75 mg,AA%(1 d)与 AA%(3 d)两者差异无统计学意义($P=0.857$)。ADP%(1 d)与 ADP%(3 d)两者差异无统计学意义($P=0.249$)。

表 2 不同组别患者用药 1 d 和用药 3 d 血小板抑制率

分组	N	AA %		ADP %	
		1 d	3 d	1 d	3 d
100+75 服药史(-)	40	82.24 \pm 22.25	89.09 \pm 17.42*	49.62 \pm 25.44	57.02 \pm 23.97**
100+75 服药史(+)	13	83.10 \pm 23.96	87.25 \pm 16.24	44.98 \pm 28.64	50.95 \pm 30.89
300+75 服药史(-)	18	88.88 \pm 14.66	95.06 \pm 8.05*	36.17 \pm 22.71	47.76 \pm 24.95*
300+75 服药史(+)	22	93.78 \pm 8.54	93.47 \pm 7.73	45.48 \pm 30.73	48.93 \pm 30.35

100+75: 100 mg 阿司匹林+75 mg 氯吡格雷; 300+75: 300 mg 阿司匹林+75 mg 氯吡格雷. * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 与相应 1 d 比较

2.4 抗血小板聚集药物使用剂量分析 将给予阿司匹林 100 mg 治疗组与给予 300 mg 阿司匹林治疗

组患者的抑制率进行比较,结果(表 2)发现无论患者既往有无阿司匹林服药史,此次服药后第 1 天和第 3

天,阿司匹林和氯吡格雷血小板抑制率差异均无统计学意义。

3 讨论

脑血管病血管内介入技术,继冠脉介入治疗之后,近20多年来逐渐开展并迅速发展。为了防止手术期间血栓形成,术前应联合应用阿司匹林和氯吡格雷。但每一种抗血小板药物剂量在不同操作者之间不尽相同。抗血小板药物的安全性、剂量和药物联用时间等目前还没有一致意见^[1]。2011年12月出版的《中国缺血性脑血管病血管内介入诊疗指南》是目前国内最新一版指导临床医生选择介入治疗患者,进行标准化评估和制定介入治疗策略的文献。该指南推荐:对颈动脉狭窄的患者应着重关注的是降低血栓脱落的风险和防治动脉粥样硬化部位血栓形成。颈动脉支架置入术(CAS)前应给予抗血小板、术中给予抗凝治疗。患者至少在手术前24 h服用阿司匹林(100~300 mg)和氯吡格雷(75~300 mg),但最好是在CAS术前4 d即开始服用(Ⅱ级推荐、C级证据)。椎动脉狭窄患者实施血管内介入治疗,术前3~5 d应开始口服阿司匹林(100~300 mg/d)和氯吡格雷(75 mg/d)(Ⅱ级推荐)。颅内病变血管内治疗患者,目前多数中心采用的方案如下,术前已经接受长期阿司匹林治疗的患者应在介入治疗前每天给予100~300 mg;以往未服用阿司匹林的患者应在介入治疗术前至少2 h,最好24 h前给予300 mg口服^[3]。上述推荐均未达到Ⅰ级推荐水平。

本研究针对颅内血管支架置入术前抗血小板用药时间设计实验,发现对于既往未服用阿司匹林的患者给予常规抗血小板治疗,术前给予阿司匹林和氯吡格雷,两种药物均需要3 d以上才能达到稳定的抗血小板治疗效果。对于既往已接受抗血小板治疗的患者,术前给予阿司匹林和氯吡格雷,患者服用两种药物1 d即可达到稳态。

针对不同服药剂量,本研究发现阿司匹林100 mg治疗组与300 mg治疗组相比,无论患者既往有无服用阿司匹林,在进行双联抗血小板治疗后第1天和第3天,患者对阿司匹林和氯吡格雷两种药物的反应性差异均无统计学意义。

阿司匹林与氯吡格雷均为抗血小板药物,但作用靶点不同,两者联用可增强抗血小板作用。但不同剂量阿司匹林及长期服用阿司匹林是否会对氯吡

格雷起效产生影响,目前尚无大规模临床研究。本研究提示既往服用阿司匹林患者,术前每天给予阿司匹林300 mg(100 mg)+氯吡格雷75 mg,AA%(1 d)与AA%(3 d)两者差异无统计学意义($P=0.857,0.556$)。ADP%(1 d)与ADP%(3 d)两者差异无统计学意义。既往未长期服用阿司匹林的患者,服用氯吡格雷75 mg,ADP%(1 d)与ADP%(3 d)差异存在统计学意义,提示长期服用阿司匹林对氯吡格雷起效可能存在影响。此外,服用300 mg阿司匹林的氯吡格雷的低反应性发生率均高于服用100 mg阿司匹林组,提示大剂量阿司匹林可能对氯吡格雷起效存在抑制作用。但本研究病例数较少,尚无法得到确切结论,需进一步加大样本量。

不同患者对抗血小板治疗的反应存在个体差异。研究证实即使给予双重抗血小板治疗,仍有部分患者因反应不良而发生临床缺血事件^[6]。对此提出阿司匹林与氯吡格雷抵抗的概念已多年,近年来提出将其称为药物的低反应性。但至今没有准确的定义和统一的诊断标准,临床发生率差别很大。文献报道阿司匹林的发生率为5.5%~60%^[7],氯吡格雷为5%~44%^[8]。本研究中未发生阿司匹林的病例,可能与样本量不足有关,也可能与TEG检测并定义的阿司匹林抵抗的标准有关。临床无血栓事件发生,可能与观察时间较短有关,也可能与单中心样本量较小有关。

本研究通过对不同组别患者双联抗血小板用药1 d和3 d,患者药物低反应性发生率进行分析,发现阿司匹林与氯吡格雷的低反应性发生率与目前的文献报道基本一致。阿司匹林低反应性的发生率较低,适当延长给药时间或增加给药剂量可降低药物低反应性的发生。氯吡格雷药物低反应性发生率相对较高,与之为前体药物,进入体内需经生物转化才能起到抑制血小板功能的作用有关。从氯吡格雷的低反应性受阿司匹林的影响上看,无论既往是否长期服用阿司匹林,无论1 d还是3 d,此次服用大剂量阿司匹林组的氯吡格雷的低反应性发生率均高于小剂量组,提示大剂量阿司匹林可能对氯吡格雷起效存在抑制作用。

目前识别抗血小板药物抵抗的主要手段是进行血小板功能测定,如应用光学比浊法的血小板聚集率检测,应用特异抗原抗体反应的流式细胞仪,以及床旁快速检测的PFA-100和TEG。研究显示血栓弹力图检测血小板功能的效应与其他检查类似^[9]。

通过个体化的治疗,可以改善抗血小板药物治疗效果,TEG可即时监测血小板功能,指导临床治疗^[10]。但用于评估患者抗血小板药物疗效从而指导临床治疗还缺乏经验,也没有指南或专家共识的推荐。

本研究为单中心研究,且样本量相对偏少,检测次数有限,药物起效的时间点尚不够精确。此外,本研究缺乏远期缺血事件的随访数据,且目前抗血小板治疗疗效评价尚缺乏公认的快速、有效、可重复性高的检测方法和统一标准。本研究仅采用目前临床较为常用的血小板功能检测手段之一(TEG)对结果进行检测,缺乏与其他方法的比较。这些都将在我们后续的研究中进一步完善。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑卒中二级预防指南撰写组. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43:154-160.
- [2] Furie K L, Kasner S E, Adams R J, Albers G W, Bush R, Fagan S C, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2011, 42:227-276.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑血管病血管内介入诊疗指南撰写组. 中国缺血性脑血管病血管内介入诊疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44: 863-869.
- [4] Bischof D, Dalbert S, Zollinger A, Ganter M T, Hofer C K. Thrombelastography in the surgical patient[J]. Minerva Anesthesiol, 2010, 76:131-137.
- [5] Collyer T C, Gray D J, Sandhu R, Berridge J, Lyons G. Assessment of platelet inhibition secondary to elopidogrel and aspirin therapy in preoperative acute surgical patients measured by Thrombelastography Platelet Mapping[J]. Br J Anaesth, 2009, 102:492-498.
- [6] Małek A, Spiewak M, Filipiak K J, Grabowski M, Szpotańska M, Rosiak M, et al. Persistent platelet activation is related to very early cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes [J]. Kardiologia Pol, 2007, 65:40-45.
- [7] Gasparyan A Y, Watson T, Lip G Y. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51:1829-1843.
- [8] Snoep J D, Hovens M M, Eikenboom J C, van der Bom J G, Jukema J W, Huisman M V. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis[J]. Am Heart J, 2007, 154:221-231.
- [9] Bliden K P, DiChiara J, Tantry U S, Bassi A K, Chaganti S K, Gurbel P A. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49:657-666.
- [10] Sambu N, Radhakrishnan A, Dent H, Calver A L, Corbett S, Gray H, et al. Personalised antiplatelet therapy in stent thrombosis: observations from the Clopidogrel Resistance in Stent Thrombosis(CREST) Registry[J]. Heart, 2012, 98:706-711.

[本文编辑] 贾泽军