

· 临床研究 ·

替格瑞洛对脑血管支架置入术后再狭窄及临床事件的影响

马小强, 买买江·阿不力孜, 许敏华

新疆维吾尔自治区中医医院神经外科, 新疆 乌鲁木齐 830000

摘要: **目的** 观察替格瑞洛对脑血管支架置入术后再狭窄及临床事件的影响,探讨其对预防脑血管支架置入术后再狭窄的作用。**方法** 选取 2014 年 6 月至 2015 年 9 月收治的 70 例行脑血管支架置入术患者,随机分为对照组及实验组,每组 35 例。所有患者均行标准化脑血管支架置入术,术后,对照组给予以阿司匹林(100 mg/d),实验组给予替格瑞洛(首次负荷剂量 180 mg,之后服用 90 mg/d),连续服用 6 个月。观察对比两组治疗前后的血浆超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血小板聚集率的变化,支架置入前后 6 个月血管狭窄率变化及术后 6 个月两组支架内发生再狭窄的情况。所有患者均随访 12 个月并记录期间发生的临床事件。**结果** 治疗后两组血小板聚集率均较治疗前明显下降(P 均 < 0.05),血浆 hs-CRP 均较治疗前明显上升(P 均 < 0.05),且实验组血小板聚集率及 hs-CRP 水平均明显比对照组低,差异具有统计学意义(P 均 < 0.05)。两组患者术前血管狭窄率无明显差异,经脑血管支架置入术后,两组血管狭窄率均迅速下降,术后 6 个月实验组的血管狭窄率明显低于对照组[(8.23 ± 12.24)% vs (15.62 ± 21.36)%, $P < 0.05$];实验组术后再狭窄 3 例明显低于对照组 8 例(8.57% vs 22.86%),两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者在随访期间的临床事件发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 替格瑞洛可降低血小板聚集率及有效预防脑血管支架置入术后再狭窄,从而改善脑血管支架的长期疗效,且不增加临床事件的发生。

关键词: 替格瑞洛; 脑血管支架置入术; 支架内再狭窄; 血小板聚集率; 超敏 C 反应蛋白

中图分类号: R 651.1⁺1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)05-0617-04

脑血管狭窄是神经科常见的脑部疾病,也是引起缺血性脑卒中的主要原因,目前主要采用脑血管支架置入术治疗^[1]。脑血管内介入术经 20 余年的发展,在应用材料及临床经验上已取得显著进步,现很多临床报道证实,血管内支架置入术治疗颅外脑血管狭窄的临床疗效显著^[2]。赵辰生^[3]曾报道颅外脑血管狭窄采用血管内支架成形术治疗,87.75% 患者血管狭窄部位恢复正常,临床治疗总有效率可高达 100%。但脑血管支架术后置入 3 个月到 4 年的再狭窄发生率仍然是一个值得关注的问题,有文献报道术后支架内再狭窄发生率可在 20%~40%^[4],严重影响了支架的长期疗效。如何预防脑血管支架置入术后再狭窄目前已成为了神经血管介入领域的一个研究热点。本研究通过观察替格瑞洛对脑血管支架置入术后再狭窄及临床事件的影响,探讨替格瑞洛对预防脑血管支架置入术后再狭窄的作用。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 6 月至 2015 年 9 月新

疆维吾尔自治区中医医院神经外科收治的行脑血管支架置入术的 70 例患者,所有患者均经数字减影脑血管造影(DSA)或 CT 血管造影检查显示为脑血管狭窄,且病灶多位于颈内动脉、椎动脉、大脑中动脉等主要血管。其中,男 47 例,女 23 例,年龄 45~76 (60.9 ± 8.5)岁,按随机原则分为对照组及实验组,每组 35 例。对照组中病变血管颈内动脉 15 例,椎动脉 13 例,大脑中动脉 7 例;实验组病变血管颈内动脉 14 例,椎动脉 13 例,大脑中动脉 8 例。所有患者均符合以下入选标准及排除标准。两组患者术前狭窄程度分别为 (76.39 ± 12.56)% 及 (77.26 ± 13.35)%,且两组患者的性别、年龄、吸烟史、高血压、糖尿病、冠心病、卒中等病史差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性。见表 1。本研究经医院伦理学委员会批准。入选标准:(1)血管造影证实颅内外动脉狭窄,颅外血管狭窄程度:症状性狭窄率 $\geq 50\%$,无症状性狭窄率 $\geq 70\%$;颅内血管:症状性狭窄率 $\geq 70\%$,且规范药物治疗无效。(2)对该狭窄血管所采取的治疗方式是择期血管支架置入术;(3)患者及患者家属均知情同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)对阿司匹林、替格瑞洛、造影剂等过敏者;(2)有严重出血倾向者,有活动性消化道溃疡,近 3 个

表 1 两组一般临床资料比较 例(%)

组别	例数	男/女	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	吸烟	高血压	血脂异常	糖尿病	冠心病史	卒中病史
实验组	35	23/12	60.8 ± 9.6	9(25.71)	15(42.86)	13(37.14)	13(37.14)	8(22.86)	12(34.29)
对照组	35	24/11	61.4 ± 8.9	8(22.86)	14(40.00)	12(34.29)	14(40.0)	8(22.86)	11(31.43)

月内出现颅内出血或颅外出血;(3)未很好控制的恶性高血压;(4)血管扭曲、变异;(5)严重的心肺肝肾功能不全者及恶性肿瘤患者。

1.2 方法 所有患者于术前 3~7 d 开始口服阿司匹林(德国拜耳先灵医药有限公司生产,规格 100 mg/片)100 mg/d,以防止术中置入支架或球扩急性损伤后导致血栓形成。所有患者均遵照指南施行规范化标准化脑血管支架置入术,术后,对照组给予阿司匹林 100 mg/d,实验组给予替格瑞洛(瑞典 Astra Zeneca AB 生产,商品名:倍林达,规格 90 mg/片)首次负荷剂量 180 mg,之后服用 90 mg/d;两组连续服用 6 个月。用药期间严密观察患者的病情变化及药物不良反应等。有高血压、糖尿病、冠心病、血脂异常等,根据个体情况继续给予口服药治疗,常规使用他汀类药物稳定动脉粥样硬化斑块及对症支持等。

1.3 观察指标 观察对比两组服用阿司匹林、替格瑞洛前后的血浆超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血小板聚集率的变化,及术前、术后 6 个月血管狭窄率变化;术后 6 个月两组患者住院复查 DSA 以了解支架内发生再狭窄的情况。所有患者均随访 12 个月,随访方式主要通过门诊、电话、住院等渠道,随访时间为术后 3 d、1 个月、3 个月,以后每 2 个月随访一次。血浆 hs-CRP 及血小板聚集率:两组患者于用药前后抽取晨空腹血,使用超敏 CRP 试剂,采用散射免疫比浊法进行血浆 hs-CRP 检测;使用二磷酸腺苷作为诱导剂,采用比浊法进行血小板聚集率检测。脑血管狭窄率:借助 DSA 携带的血管狭窄定量分析软件(即 QC 分析软件)进行测量。颅外动脉狭窄采用北美症状性颈动脉内膜切除试验法计算^[5],颅外动脉狭窄率 = $(1 - a/b) \times 100\%$ (a:狭窄处最小血管直径,b:狭窄以远的正常颈内动脉直径);颅内动脉狭窄率 = $(1 - DS/DN) \times 100\%$ (DS:狭窄处最小血管直径;DN:狭窄处近端正常血管直径)。支架内再狭窄(ISR)标准^[6]:颅外动脉,复查时,脑血管造影显示植入支架附近 5 mm 内管腔直径较上次介入后缩小大于 50%。颅内动脉,复查时,脑血管造影显示植入支架附近 5 mm 内出现 50% 狭窄,或血管绝对管径较介入术后减小 20%。临床事件:随访期间详细记录患者的临床事件及发生时间,主要包括脑血管事件[包括出血性卒中、缺血性卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)、责任

血管同侧脑缺血、出血性脑梗死、脑出血]、心血管事件(心肌梗死、心衰、心律失常、心肌炎等)、出血事件(消化道出血、皮肤黏膜出血、鼻出血等)及死亡。

1.4 统计学分析 使用 SPSS 20.0 的统计软件对临床统计数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血小板聚集率及血浆 hs-CRP 变化 两组治疗前血小板聚集率和血浆 hs-CRP 比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。经相应治疗后,两组患者的血小板聚集率均较治疗前明显下降(P 均 < 0.05),血浆 hs-CRP 均较治疗前明显上升(P 均 < 0.05),且实验组 hs-CRP 水平及血小板聚集率明显低于对照组,差异具有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 2。

2.2 脑血管支架置入术后再狭窄情况 两组患者术前血管狭窄率分别是 $(76.39 \pm 12.56)\%$ 及 $(77.26 \pm 13.35)\%$,经脑血管支架置入术后,血管狭窄率均迅速下降为 $(6.47 \pm 8.25)\%$ 及 $(6.32 \pm 8.51)\%$,术前及术后两组比较差异不具统计学意义(P 均 > 0.05);而术后 6 个月复查实验组的血管狭窄率为 $(8.23 \pm 12.24)\%$,明显低于对照组的 $(15.62 \pm 21.36)\%$,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。术后 6 个月实验组支架内发生再狭窄 3 例 (8.57%) ,对照组 8 例 (22.86%) ,实验组支架内再狭窄发生率略低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 临床事件发生情况 对照组中有 3 例出现再发卒中或 TIA,主要原因为支架内血栓形成导致血管闭塞;1 例发生出血事件,表现为皮下瘀斑,未予处理,随访后消失;1 例出现心血管事件,表现为心肌梗死发作;1 例死亡,死亡原因为消化性溃疡引起大出血。而实验组再发卒中及发生出血事件各 2 例,其中 1 例皮下瘀斑及 1 例黑便,黑便患者给予质子泵抑制剂后症状消失;1 例出现心律失常。无死亡病例。两组临床事件发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 2 两组治疗前后血小板聚集率及血浆 hs-CRP 比较

组别	例数	$(\bar{x} \pm s)$			
		血小板聚集率(%)		血浆 hs-CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	56.58 ± 12.16	30.58 ± 11.35*	6.46 ± 3.32	12.74 ± 3.31*
实验组	35	56.62 ± 10.27	14.64 ± 10.26*#	6.73 ± 3.26	9.15 ± 3.12*#

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

表 3 两组支架置入术前后血管狭窄率变化 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术前	术后	术后 6 个月
对照组	35	76.39 ± 12.56	6.47 ± 8.25	15.62 ± 21.36
实验组	35	77.26 ± 13.35	6.32 ± 8.51	8.23 ± 12.24 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

表 4 临床事件发生情况比较 例(%)

组别	例数	再发卒中 或 TIA	出血事件	心血管 事件	死亡	临床事件
对照组	35	3(8.57)	1(2.86)	1(2.86)	1(2.86)	6(17.15)
实验组	35	2(5.72)	2(5.72)	1(2.86)	0(0)	5(14.29)

3 讨论

随着人们生活的提高,脑血管病现已经成为我国城乡居民主要的致死原因及致残原因,脑血管病具有“四高”特点,包括高发病率、高致残率、高复发率及高死亡率^[7]。严重影响着我国公民的身心健康,给社会及家庭带来严重的经济及护理负担。而缺血性脑血管疾病占有所有脑血管病的 85%,脑血管狭窄可致血流动力学改变或形成栓塞从而引发脑中风,导致患者致残或病死^[8]。有研究显示,颅外动脉中度狭窄约有 22% 的患者会发生脑卒中,而颅外动脉重度狭窄几率提升至 26%^[9],脑血管狭窄被认为是脑中风的主要危险因素,如对脑血管狭窄患者进行积极有效的临床救治,则可明显降低脑卒中的发生率,达到降低患者致残率及病死率的最终目的。近年来,血管内支架置入术是神经外科治疗脑血管狭窄推广使用的一种微创治疗方式^[10],也是一种能快速有效的重建动脉血运的治疗方法,现已经成为治疗脑血管狭窄十分重要的临床手段。血管内支架置入术主要是将具有固定及支撑作用的支架置入狭窄的血管腔内,以起到扩大管腔直径,恢复腔内血流,固定动脉粥样硬化斑块的目的^[11]。该手术具有创伤小、并发症少、安全性高、疗效确切等优点^[12],已被患者及家属接受。有研究表明^[13],对颅外脑血管狭窄患者进行血管内支架置入术后,可快速建立血管内血运重建,显著改善患者局部缺血、缺氧的状态,获得较为满意的临床疗效。但血管内支架置入术后出现的再狭窄问题已成为该治疗领域的难点问题,研究显示,脑血管动脉狭窄金属裸支架置入术后,随访 6 个月再狭窄率

为 32%^[14-16]。

血管内介入治疗后的支架内再狭窄目前被认为是支架置入后出现的生物反应及支架扩张引起血管壁损伤的机械反应^[17]。其发生机制认为有以下几点:(1)血小板的激活及黏附,一方面由于置入的支架在血管内作为异物会产生生物性及物理性吸附作用,另一方面支架扩张导致血管内皮细胞受损,而激活血小板表达出黏附分子及凝血因子等,并激活凝血酶原促进血小板向破损内皮聚集^[18],导致血小板覆盖在支架内表面,一般 5~7 d 附壁血栓可达到高峰,而导致支架内狭窄。(2)炎症反应,由于支架扩张时对血管壁造成损伤,会导致循环中的白细胞向破损内皮聚集,产生大量的炎性因子。李达文等^[19]研究表明,支架置入术后早期细胞炎症因子如白细胞介素(IL)1、IL-6、C 反应蛋白等明显增高,且与支架内再狭窄密切相关,是导致再狭窄的一个危险因素。本研究中,支架置入术后 hs-CRP 水平也明显比术前增高。(3)新生内膜增生,平滑肌细胞是增生内膜的主要成分,血管损伤后,血管内皮细胞、巨噬细胞等分泌大量趋化因子、生长因子及内皮素 1 促使血管平滑肌细胞增生^[20],并诱导血管平滑肌细胞从中膜迁移入内膜,使得血管平滑肌细胞大量增殖、迁移,形成新生内膜组织,引起血管重塑,导致新生内膜明显增厚,造成支架部位的再狭窄。

对于血管介入术后支架内再狭窄的预防,目前主要是术后服用抗凝药物或抗血小板药物^[21],较为完善的是在冠状动脉支架术的使用,但临床研究中,抗凝药物(肝素、华法令)或抗血小板药物(阿司匹林、噻氯匹定、前列环素、血栓素 a2 抑制剂)等对预防支架内再狭窄效果不明显^[22]。目前预防支架再狭窄的常规措施为长期口服阿司匹林及氯吡格雷等抗血小板药物。但有研究表明,有 5%~43% 患者服用氯吡格雷会产生“氯吡格雷抵抗”反应^[22],且这些抵抗患者更易出现支架内血栓、脑梗死等主要不良脑血管事件,可能会增加再狭窄率^[23]。且临床上氯吡格雷还存在诸多局限,如起效时间较迟,氯吡格雷停药后血小板功能恢复时间需要较长等。使得这两者的规范治疗对再狭窄的预防效果有限,且有可能还会带来一些额外的并发症。而替格瑞洛是一种新型的 P2Y12 受体抑制剂,无需经肝细胞色素同工酶转化^[24],作为抗凝药物同时还具有良好的抗炎作用,其机制可能是替格瑞洛能特异性阻断血小板二磷酸腺苷(ADP)与受体结合,抑制血小板活化脱颗粒,进而抑制释放炎症因子^[25]。对其疗效有研究表明,在 ADP 的诱导下,替格瑞洛能产生更强的抑制血小板聚集能力,且

更快达到最大药效时间,表现出比氯吡格雷作用更强、起效更快的优势^[26]。且替格瑞洛与 P2Y₁₂ 受体结合是可逆性的,治疗后不会破坏血小板,当替格瑞洛疗效过后,在血内代谢被清除后,血小板可恢复正常的活性,发挥作用,减少消化道甚至颅内出血等并发症的发生^[27]。

本研究使用替格瑞洛预防脑血管支架术后再狭窄,其术后 6 个月血管狭窄率明显低于对照组,术后再狭窄发生率也明显比对照组低,表明替格瑞洛可有效预防脑血管支架术后再狭窄。实验组治疗后 hs-CRP 水平及血小板聚集率也明显低于对照组,说明替格瑞洛可抑制血管内皮的炎性反应并降低血小板聚集率。且两组患者在随访期间的临床事件发生情况差异无统计学意义,表明替格瑞洛不增加临床事件的发生率。综上所述,替格瑞洛可降低血小板聚集率及有效预防脑血管支架术后再狭窄,从而改善脑血管支架的长期疗效,且不增加临床事件的发生。

参考文献

- [1] 刘建峰,侯凯,李辉,等. 颈动脉血管成形支架置入术治疗颈内动脉狭窄临床分析[J]. 中国全科医学,2014,17(5):588-590.
- [2] 刘玲,杨欢,李双成,等. 支架置入术在高危颅内外动脉狭窄患者中的临床应用[J]. 临床荟萃,2013,28(4):428-429.
- [3] 赵辰生. 颅外脑血管狭窄的血管内支架成形术的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2015,8(3):86-87.
- [4] 周露露,刘德志,李永坤,等. 阿加曲班对脑血管支架置入术后支架内再狭窄影响的随机对照研究[J]. 中华神经医学杂志,2013,12(4):381-385.
- [5] Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI, et al. Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analyses from WASID [J]. Neurology, 2006, 67(7):1275-1278.
- [6] Albuquerque FC, Levy EI, Turk AS, et al. Angiographic patterns of Wingspan in stent restenosis [J]. Neurosurgery, 2008, 63(1):23-27.
- [7] 谢鹏. 脑血管病 206 例临床分析[J]. 中华老年医学杂志,2013,32(7):771-772.
- [8] 祁小龙,陈罗蔓. 脑血管狭窄的无创性诊断研究现状[J]. 医学影像学杂志,2013,23(7):1119-1122.
- [9] 黄述春,赵延文,程刚,等. 血管内支架成形术治疗缺血性脑血管病临床报告[J]. 内蒙古中医药,2011,30(14):111.
- [10] 杨倩,周志明,赵守财,等. 经皮血管内支架置入术治疗颈动脉中重度狭窄[J]. 皖南医学院学报,2014,33(4):299-301.
- [11] 何娅,张桂莲,李洋,等. 血管狭窄支架置入术治疗缺血性脑血

管病的随访研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2013,30(2):157-160.

- [12] 张士永. 脑血管支架置入术治疗颅脑动脉狭窄引起的缺血性脑血管病及并发症分析[J]. 实用心脑血管病杂志,2011,19(10):1721-1722.
- [13] 王涛,安中平,李斌,等. 脑血管球囊成形支架置入术治疗急性脑梗死的疗效及其对患者纤溶系统的影响[J]. 山东医药,2014,54(5):28-29.
- [14] 严永兴,袁艳蓉,梁贞贞,等. 血管内支架成形术治疗症状性椎动脉狭窄[J]. 中华全科医学,2014,12(2):183-185.
- [15] 赵晖,陶庆玲,孙暄,等. 颈动脉支架成形术对缺血性进展性脑卒中的临床观察[J]. 中华全科医学,2014,12(5):679-681.
- [16] 董志领,耿云震,王镇钢,等. 脑血管狭窄支架治疗的风险评估[J]. 河北医药,2013,35(2):216-217.
- [17] 李宏建. 颅内动脉狭窄患者接受支架置入术会增加卒中风险[J]. 国际脑血管病杂志,2015,23(5):377.
- [18] 王云玲,毛玲群,林宝妹,等. 血栓素 A₂ 受体基因启动子多态性在急性脑梗死中的作用[J]. 中华危重病急救医学,2014,26(5):309-314.
- [19] 李达文,樊小兵,徐格林,等. 血清超敏 C-反应蛋白动态变化与颈内动脉支架置入术后再狭窄的相关性[J]. 国际脑血管病杂志,2012,20(2):130-134.
- [20] 贺雄军,缪中荣,凌锋,等. 症状性大脑中动脉狭窄患者支架置入术后再狭窄影响因素的分析[J]. 中国脑血管病杂志,2008,5(1):5-9.
- [21] 曹金英,徐江涛. 脑血管内支架置入术后再狭窄的预防[J]. 医学综述,2011,17(24):3760-3762.
- [22] 李文波,魏立平,张耀慧,等. 氯吡格雷治疗脑血管狭窄支架置入术后的疗效观察[J]. 中国老年保健医学,2015,13(2):63-64.
- [23] 朱甜甜,李春坚,张秋,等. 氯吡格雷低反应性与支架内血栓形成的关系[J]. 江苏医药,2012,38(12):1401-1403.
- [24] 李江,刘文娟,赵一楠,等. 替格瑞洛在治疗氯吡格雷抵抗患者时血小板聚集率分析[J]. 中国全科医学,2014,17(19):2231-2234.
- [25] Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H, et al. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial [J]. Circulation, 2013, 128(10):1055-1065.
- [26] Kohli P, Wallentin L, Reyes E, et al. Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO Study [J]. Circulation, 2013, 127(6):673-680.
- [27] 郭晓宁,牛永红,逄春鹏,等. 替格瑞洛对氯吡格雷抵抗的急性冠状动脉综合征患者临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(11):1322-1323.

收稿日期:2016-01-21 修回日期:2016-02-04 编辑:周永彬