

氯吡格雷联合阿托伐他汀对颈动脉重度狭窄患者支架成形术后血小板功能及炎症因子的影响

陈士新¹, 赵永昌^{1*}, 刘亚民², 李强¹, 冷保山¹, 王雅莉¹, 邱蕾¹

1. 汉中 3201 医院影像介入科, 陕西 汉中 723000

2. 西安交通大学第一附属医院周围血管科, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 探讨颈动脉重度狭窄患者支架成形术后氯吡格雷对其血小板功能及炎症因子的影响。**方法** 选取 120 例经颈动脉支架成形术治疗的颈动脉重度狭窄患者, 随机分为两组, 对照组应用阿司匹林联合阿托伐他汀, 观察组应用氯吡格雷联合阿托伐他汀, 术前使用 3~5 d, 术后均连续服用 3 个月。观察用药后血清 D-二聚体 (DD) 水平、纤维蛋白原 (FIB) 水平、炎症因子 P-选择素水平以及再狭窄事件的发生率。**结果** 术前, 两组 DD 及 FIB 水平无显著差异; 术后 24 h, 对照组及观察组 DD 及 FIB 水平均明显升高 ($P < 0.05$)。术后 1 个月, 两组 DD 及 FIB 水平均明显下降, 但仍明显高于术前 ($P < 0.05$)。术后 3 个月, DD 及 FIB 水平和术前相比, 无显著差异, DD 及 FIB 水平均在正常范围内。术后 24 h、1 个月、3 个月, 观察组 DD 及 FIB 水平均明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。术前, 两组的 P-选择素对比无统计学意义, 术后均明显下降, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组的再狭窄事件的发生率均低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 氯吡格雷联合阿托伐他汀可抑制重度颈动脉狭窄患者术后血小板聚集预防血栓形成, 降低再狭窄事件的发生率, 同时可抑制炎症因子 P-选择素的表达预防动脉粥样硬化。

关键词: 氯吡格雷; 颈动脉重度狭窄; 颈动脉支架成形术; 凝血因子 DD; FIB; 炎症因子 P-选择素

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2017)07-0983-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.07.022

Influence of clopidogrel on platelet function and inflammation factor in treatment of severe carotid artery stenosis after stent-assisted angioplasty

CHEN Shi-xin¹, ZHAO Yong-chang¹, LIU Ya-min², LI Qiang¹, LENG Bao-shan¹, WANG Ya-Li¹, QIU Lei¹

1. Invasive Technology Department, San Er Ling Yi Hospital, Hanzhong 723000, China

2. Peripheral Vascular Branch, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of clopidogrel on platelet function and inflammation factor in treatment of severe carotid artery stenosis after stent-assisted angioplasty. **Methods** Patients (120 cases) with severe carotid artery stenosis after stent-assisted angioplasty were chosen and divided into two groups, the control group were given atorvastatin combined with aspirin, and the observation group were given atorvastatin combined with chlorine. The serum coagulants DD level, FIB level, inflammation factor P-chosen element level and restenosis event incidence of two groups were observed. **Results** D-double polymer of two groups had no significant difference; After surgery, the D-double polymer and FIB level of two groups were all higher ($P < 0.05$). After surgery for 24 h, the D-double polymer and FIB level of observation group were higher, after 3 months of surgery, the D-double polymer and FIB level had no significant differences compared with before surgery, which were all in normal level. After 24 h, 1 month, 3 months of surgery, the D-double polymer and FIB level of observation group were all lower than control group ($P < 0.05$). Before treatment, the P-chosen selectin of two groups had no significant differences, which were all decreased after surgery, and the observation group was lower than control group ($P < 0.05$); The restenosis event of observation group was lower than control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Clopidogrel could control the platelet aggregation of severe carotid stenosis after surgery to prevent the

收稿日期: 2017-04-02

作者简介: 陈士新 (1967—), 男, 陕西汉中, 本科, 副主任医师, 研究方向为外周血管介入、神经血管介入、非血管介入。

Tel: 13700260619 E-mail: chenshixin_1967@papmedi.com

*通信作者 赵永昌 (1976—), 男, 陕西汉中, 本科, 主治医师, 研究方向为外周血管介入、神经血管介入、非血管介入。

Tel: 13892631666 E-mail: zhaoyongchang_1976@papmedi.com

thrombogenesis and decrease the restriction incidence, while control the inflammation factor expression to prevent the atherosclerosis.

Keywords: clopidogrel; severe carotid artery stenosis; carotid artery stenting; blood coagulation factor DD; FIB; inflammation factor

颈动脉狭窄可能导致缺血性脑血管病, 对于颈动脉重度狭窄的患者, 引发缺血性卒中的风险明显增高^[1]。积极治疗重度颈动脉狭窄对预防缺血性卒中的发生有着重要的意义。经临床应用证实, 颈动脉支架成形术(carotid artery stenting, CAS)可明显地改善甚至解除重度颈动脉狭窄, 是治疗重度颈动脉狭窄的主要方法之一^[2]。但术后短期内支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)有着较高的发生率^[3]。支架内附壁血栓形成是血管再狭窄、血管闭塞的主要病理机制之一^[4]。短期内再狭窄、血栓形成是影响血管内介入治疗疗效的主要障碍。目前, 在 CAS 治疗里会经常使用氯吡格雷, 氯吡格雷通过抑制血小板聚集来预防血栓形成, 同时, 氯吡格雷可以抑制炎症因子 P-选择素的表达, 有研究表明, 氯吡格

雷具有抗炎作用^[5]。因此, 本文回顾性分析了 CAS 后颈动脉重度狭窄患者给予氯吡格雷, 观察并监测其对血小板凝血功能及炎症因子 P-选择素的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2012 年 1 月—2017 年 1 月汉中 3201 医院收治的患者 120 例, 所有患者经脑血管造影以及彩色多普勒超声检查确诊为颈动脉重度狭窄, 均已在本院接受 CAS 治疗。其中男 76 例, 女 44 例, 年龄 36~75 岁, 平均(65.2±10.68)岁。所有患者及家属知情且同意。将患者随机分为两组, 分别为对照组和观察组, 每组各 60 人。两组患者在性别、年龄、血压、血脂、血糖水平及体质指数等方面相比, 差异均无统计学意义, 具有可比性。见表 1。

表 1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	男/例	女/例	年龄/岁	原发性高血压/例	高脂血症/例	体质指数/(kg·m ⁻²)
对照	60	36	24	65.87±11.02	25	17	23.90±4.01
观察	60	40	20	64.91±10.63	24	18	24.13±3.22

1.2 方法

对照组术前口服阿托伐他汀(大连辉瑞制药有限公司生产, 规格为 10 mg/片, 批号 R97412), 每天 1 次, 每次 20 mg, 同时口服阿司匹林 100 mg/d(北京拜耳医药有限公司, 规格为 100 mg/片, 批号 DJ33531); 观察组服用阿托伐他汀(大连辉瑞制药有限公司生产, 规格为 10 mg/片, 批号 R97412), 每天 1 次, 每次 20 mg, 同时口服氯吡格雷 75 mg/d(杭州赛诺菲制药有限公司生产, 规格为 75 mg/片, 批号 6A723), 术前使用 3~5 d。术后, 对照组继续口服阿托伐他汀(每天 1 次, 每次 20 mg)及阿司匹林(每晚 1 次, 每次 100 mg), 观察组继续口服阿托伐他汀(每天 1 次, 每次 20 mg)及氯吡格雷(75 mg/d)。两组术后均连续服用 3 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 血小板凝血功能 于术前、术后 24 h、1 个月、3 个月分别检测两组患者的血清 D-二聚体(DD)水平、纤维蛋白原(FIB)水平。采用免疫比浊法对 DD 进行测定, 凝固法原理对 FIB 进行测定。

1.3.2 炎症因子 P-选择素 所有患者均空腹, 术前

及术后 1 天清晨采集肘静脉血 4 mL, 抗凝, 离心, 冷冻保存。P-选择素的测定选用福建太阳生物技术公司的试剂盒, 以酶联免疫吸附测定法进行测定。

1.4 统计学方法

选择 SPSS17.0 软件, 计数资料用百分比表示, 用 χ^2 检验对比分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 t 检验对比分析。

2 结果

2.1 两组患者术后血清凝血因子变化

术前, 两组 DD 及 FIB 水平无显著差异; 术后 24 h, 对照组及观察组 DD 及 FIB 水平均明显升高, 同术前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后 1 个月, 两组 DD 及 FIB 水平均明显下降, 但仍明显高于术前, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后 3 个月, DD 及 FIB 水平和术前相比, 无显著差异, DD 及 FIB 水平均在正常范围内。术后 24 h、1 个月、3 个月, 观察组 DD 及 FIB 水平均明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 术后两组患者血浆 P-选择素对比

术前, 对照组的 P-选择素为(26.78±2.89)

ng/mL, 观察组为 (27.01 ± 2.35) ng/mL; 术后, 两组的 P-选择素水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 颈动脉重度狭窄患者支架成形术后血清凝血因子水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes of serum coagulation factors in patients with severe carotid stenosis after stent angioplasty ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	DD/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	FIB/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	60	术前	196.85 $\pm$ 57.21	4.11 $\pm$ 0.52
		术后 24 h	613.31 $\pm$ 86.19*	5.46 $\pm$ 0.62*
		术后 1 个月	412.07 $\pm$ 67.83*	5.23 $\pm$ 1.02*
		术后 3 个月	205.65 $\pm$ 52.76	4.86 $\pm$ 0.69
观察	60	术前	201.27 $\pm$ 32.71	4.15 $\pm$ 0.56
		术后 24 h	576.26 $\pm$ 79.17*#	5.12 $\pm$ 0.52*#
		术后 1 个月	392.82 $\pm$ 62.15*#	4.82 $\pm$ 0.86*#
		术后 3 个月	196.31 $\pm$ 48.03#	3.75 $\pm$ 0.49#

与同组术前比较: * $P < 0.05$; 与对照组同期比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before operation; # $P < 0.05$ vs control group at same time

表 3 两组血浆 P-选择素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on plasma P-selectin levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	P-选择素/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
		术前	术后
对照	60	26.78 $\pm$ 2.89	16.13 $\pm$ 1.56*
观察	60	27.01 $\pm$ 2.35	15.26 $\pm$ 1.41*#

与同组术前比较: * $P < 0.05$; 与对照组同期比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before operation; # $P < 0.05$ vs control group at same time

2.3 术后两组再狭窄的事件的发生率对比

CAS 术后 3 个月, 对照组再狭窄发生 9 例, 发生率为 15% (9/60), 观察组再狭窄发生 5 例, 发生率为 8.33% (5/60)。观察组术后再次狭窄事件发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

近年, 缺血性脑卒中患者在国内逐渐增多, 动脉粥样硬化是其中的一个重要因素, 而颈动脉狭窄, 对全身性动脉粥样硬化来说, 是一个标志^[6]。就动脉狭窄的治疗, 随着材料以及神经介入技术的进步, 已越来越广泛的应用 CAS, 其优越性逐渐显示。CAS 有操作相对简单、微创、手术并发症少等特点^[7-8]。但术后部分患者会出现支架内血栓形成、再狭窄等反应, 形成机制复杂^[9], 可能与炎症反应等

有关^[10-11]。因而, 抗血小板、抗血栓形成制剂、抗炎制剂的应用对预防术后血栓形成、抗炎、预防再狭窄是有益的。

DD 为纤维蛋白水解的产物, 可作为确定体内有无继发性纤溶以及血栓形成的指标^[12]。FIB 为一种急性期的反应蛋白质, 可作为炎症因子促进血小板聚集, 引起血管壁纤维蛋白的沉着, 影响血液黏稠度, 因而, FIB 可反应血液高凝状态, 同时, FIB 也可作为动脉硬化活动性的标志物^[13]。有学者认为, FIB 与 CAS 术后血栓形成以及支架内再狭窄有很大相关性^[14]。在本次研究里, 术后 24 h, DD、FIB 水平发生明显的升高, 提示术后凝血纤溶系统改变, 增大了血栓形成风险。P-选择素在活化的血小板膜上被发现, 是一种重要的细胞黏附分子选择素, 在机体炎症反应以及血栓形成的过程里起着重要的作用。因而, P-选择素被认为是血小板活化的金标准。其与缺血性脑血管疾病密切相关。

氯吡格雷是新型的噻吩吡啶类药物, 作用机制是抑制二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 与 ADP 受体结合, 抑制 ADP 介导的糖蛋白 IIb/III 复合物活化, 从而选择性地抑制 ADP 诱导的血小板聚集。同时, 氯吡格雷还可阻断血小板激活后的级联放大反应。因而, 氯吡格雷可通过双重机制抑制血小板活化^[15]。阿司匹林主要是通过抑制血小板环氧化物酶, 是单一机制来抑制血小板活化。有临床研究表明, 对血栓进行治疗, 氯吡格雷的效果要优于阿司匹林。氯吡格雷可抑制血小板 P-选择素的表达, 来抑制血小板的活化。有研究报道, 氯吡格雷可通过抑制炎症因子 P-选择素, 来预防动脉粥样硬化的发生及发展。

本研究表明, 术后 24 h 及 1 个月, 观察组凝血因子 DD、FIB 水平同对照组相比较低。且术后 3 个月, 观察组血浆 P-选择素以及再狭窄事件的发生率低于对照组。提示氯吡格雷联合阿托伐他汀可通过抑制血小板活化, 降低 CAS 术后 DD、FIB 水平, 抑制血栓形成, 改善凝血功能以及预防再狭窄的发生。

综上所述, 氯吡格雷联合阿托伐他汀可抑制重度颈动脉狭窄患者术后血小板聚集, 从而抑制血小板活化, 来预防血栓形成, 从而凝血因子 DD、FIB 表达为低水平; 可降低再狭窄事件的发生率; 可抑制炎症因子 P-选择素的表达, 从而预防动脉粥样硬化。

参考文献

- [1] 孙雅轩, 刘毅, 胡风云. 颈内动脉支架置入对重度颈动脉狭窄患者认知功能影响的临床研究 [J]. 中国药物与临床, 2015, 13(1): 95-97.
- [2] 李宏建. 有症状重度颈动脉狭窄患者动脉内膜切除术与血管成形术比较的长期随访研究 [J]. 国际脑血管病杂志, 2015, 23(2): 85-85.
- [3] 赵启媛, 金平, 吴章松, 等. 颈动脉支架置入术对无症状重度颈动脉狭窄患者认知功能的影响 [J]. 国际脑血管病杂志, 2014, 22(3): 172-175.
- [4] 朱文瑶. CYP2C19 基因多态性与颈动脉支架置入术后氯吡格雷治疗临床疗效的关系 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2016.
- [5] 何嫒, 王建榜. 经皮颈动脉支架植入术治疗颈动脉狭窄的近、远期预后和生存率分析 [J]. 微循环学杂志, 2017, 27(1): 34-38.
- [6] 牛苏, 曹驰, 李国均, 等. 补阳还五汤联合小剂量阿司匹林治疗中老年患者颈动脉狭窄支架植入术后的远期临床疗效观察 [J]. 中医药信息, 2016, 33(2): 84-86.
- [7] 吴迎春, 王哲, 王俊梅, 等. 颈动脉支架置入术对认知功能的影响 [J]. 卒中与神经疾病, 2016, 23(6): 478-478.
- [8] 胡勇. 颈动脉内膜剥脱术与颈动脉支架置入术治疗颈动脉狭窄的比较 [J]. 现代仪器与医疗, 2016, 22(2): 29-31.
- [9] 高颖, 李肖春, 骆丹越, 等. 颈动脉支架置入术对缺血性眼病患者眼部血流的影响 [J]. 浙江医学, 2016, 38(23): 1890-1892.
- [10] 刘洁, 郑立建, 佟小光. 分期椎动脉支架置入术和颈动脉内膜剥脱术治疗椎动脉并颈动脉粥样硬化狭窄 [J]. 山东医药, 2016, 56(43): 68-70.
- [11] 逢淑峰, 徐大海, 赵利华. 冠状动脉内支架置入术后再狭窄与炎症反应 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(2): 163-165.
- [12] 严广东, 张稳柱, 李自成. D-二聚体检测的临床应用新进展 [J]. 医学综述, 2014, 20(4): 627-630.
- [13] 赵斌, 张玉蓉, 刘娜娜, 等. 颈动脉粥样硬化斑块稳定性相关生化因子研究及其对斑块稳定性的预测价值 [J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(4): 413-414.
- [14] 时占楼. 纤维蛋白原与支架内再狭窄的相关性研究 [J]. 河北医学, 2015, 21(12): 1967-1970.
- [15] 曹剑. 阿司匹林和氯吡格雷药物抵抗的研究进展 [J]. 武警医学, 2013, 24(1): 1-4.