

西洛他唑联合阿司匹林及氯吡格雷对颈动脉狭窄患者神经介入后血栓影响及安全性分析

杨德民, 苏珊, 巨岩, 杨文佳

杨凌示范区医院 神经内二科, 陕西 杨凌 712100

摘要: **目的** 探讨西洛他唑片联合阿司匹林肠溶片及硫酸氢氯吡格雷片对颈动脉狭窄患者神经介入后血栓影响及安全性。**方法** 选择2015年1月—2017年12月杨凌示范区医院收治的60例行神经介入治疗的颈动脉狭窄患者, 根据随机数字表法, 分为观察组及对照组。两组患者采用远端保护装置, 根据病变血管的特征, 选择合适的支架种类进行前后扩张。对照组患者口服阿司匹林肠溶片300 mg/次, 1次/d, 硫酸氢氯吡格雷片75 mg/次, 1次/d; 观察组在对照组基础上口服西洛他唑片200 mg/d, 2次/d。两组疗程均为术前1周至术后6个月。观察两组患者治疗前后的血小板聚集率、血流动力学及血脂指标, 观察两组治疗过程中的不良反应、缺血事件及缺血病灶例数。**结果** 治疗后, 两组血小板聚集率、红细胞压积、纤维蛋白原均明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后观察组均明显低于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 均明显降低, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 明显上升, 同组治疗前后比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组明显优于对照组, 组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者的不良反应无统计学意义; 观察组的缺血事件及缺血病灶发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 西洛他唑片联合阿司匹林肠溶片及硫酸氢氯吡格雷片三联疗法对颈动脉狭窄患者神经介入术后抗血栓作用较好, 且不增加不良反应发生率。

关键词: 西洛他唑片; 阿司匹林肠溶片; 硫酸氢氯吡格雷片; 颈动脉狭窄; 抗血栓

中图分类号: 969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 09-1798-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.09.016

Effect and safety of cilostazol combined with aspirin and clopidogrel on thrombosis after neurointervention in patients with carotid artery stenosis

YANG Demin, SU Shan, JU Yan, YANG Wenjia

Department of Neurology, Yangling Demonstration Zone Hospital, Yangling 712100, China

Abstract: Objective To investigate the effect and safety of Cilostazol Tablets combined with Aspirin Enteric-coated Tablets and Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets on thrombosis after neurointervention in patients with carotid artery stenosis. **Methods** 60 cases with carotid artery stenosis after neurointervention in Yangling Demonstration Zone Hospital were chosen, who were divided into the observation group and control group according to random number table method. Patients in two groups were treated with distal protection device. According to the characteristics of the lesion vessels, appropriate stent types were selected for anterior and posterior dilatation. Patients in the control group were administered with Aspirin Enteric-coated Tablets, 300 mg/time, once daily, and Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets 75 mg/time, once daily. Patients in the observation group administered with Cilostazol Tablets on the basis of control group, 200 mg/d, twice daily. Both groups were treated from 1 week before operation to 6 months after operation. The platelet aggregation rate, hemodynamics and blood lipids indexes in two groups before and after treatment, and the adverse reactions, ischemic events and ischemic lesions number were compared. **Results** After treatment, the platelet aggregation rate, hematocrit and fibrinogen in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observation group was significantly lower than the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, TC, TG, LDL-C in two groups were significantly decreased, HDL-C was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observation group was

收稿日期: 2019-01-26

第一作者: 杨德民(1968—), 男, 安徽人, 本科, 副主任医师, 研究方向为神经内科疾病诊断与治疗, 尤其擅长神经介入治疗。E-mail: yangdemin_1968@163.com

significantly better than the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups. The incidence of ischemic events and ischemic lesions in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Cilostazol Tablets combined with Aspirin Enteric-coated Tablets and Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets triple antiplatelet had better antithrombotic effects on thrombosis after neurointervention in patients with carotid artery stenosis, and which could not increase the adverse reactions incidence.

Key words: Cilostazol Tablets; Aspirin Enteric-coated Tablets; Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets; carotid stenosis; antithrombotic

脑血管疾病具有高发病率、高死亡率等特点,有研究发现,我国脑血管疾病的患病人数已超过1亿,而每年的死亡人数为200万左右,占我国每年死亡人数的30%,颈动脉狭窄是一种常见脑血管疾病。目前,临床常用神经介入治疗颈动脉狭窄,其对机体的损伤较小、并发症发生率低,是治疗颈动脉狭窄的主要治疗方法^[1]。颈动脉支架置入是神经介入治疗的一种常见治疗方法,但支架治疗的患者采用阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗后,仍有再狭窄及血栓形成等并发症发生^[2]。西洛他唑是一类新型的抗血小板治疗药物,可选择性抑制磷酸二酯酶的活性,提高环磷酸腺苷水平,抑制血小板释放5-羟色胺及二磷酸腺苷,从而发挥舒张血管及抗血小板作用^[3]。有研究发现^[4-5],氯吡格雷、阿司匹林联合西洛他唑三联抗血小板治疗PCI介入术后的血管再狭窄较阿司匹林联合氯吡格雷治疗双联抗血小板治疗效果好^[5],但三联疗法在脑血管中是否有相似的作用,相关研究较少。因此本文探讨了西洛他唑片联合阿司匹林及氯吡格雷对颈动脉狭窄患者神经介入后血栓影响及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年1月—2017年12月杨凌示范区医院收治的60例行神经介入治疗的颈动脉狭窄患者作为研究对象,所有患者均符合《颈动脉狭窄患者的诊断和检查》(2010ESVS指南)中关于颈动脉狭窄的标准;排除焦虑、抑郁、存在意识或精神障碍的患者,存在大面积脑出血、脑梗死、脑栓塞及恶性肿瘤者。其中男37例,女23例;年龄(55.1 ± 5.4)岁;体质指数(BMI)为(22.9 ± 2.2) kg/m^2 ;病程为(22.6 ± 3.9)个月。根据随机数字表法,将所有患者分为观察组及对照组,观察组31例,对照组29例,两组患者的性别、年龄、BMI、病程对比无统计学意义(表1)。本研究患者知情同意,且经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

两组患者采用远端保护装置,根据病变血管的特征,选择合适的支架种类进行前后扩张。并行血

表1 两组患者的一般资料对比

Table 1 Compared on general information between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	病程/月
		男	女			
对照	29	18	11	55.7 ± 5.3	23.1 ± 2.3	23.2 ± 4.2
观察	31	19	12	55.6 ± 5.9	22.5 ± 2.1	22.4 ± 3.5

脂、血压、血糖及改善循环等治疗。

对照组口服阿司匹林肠溶片(拜耳医药有限公司生产,国药准字J20080078,规格0.1 g,生产批号1504005、1606003、1708007),300 mg/次,1次/d,硫酸氢氯吡格雷片[赛诺菲(杭州)制药有限公司生产,国药准字J20180029,规格75 mg,生产批号151205、160903、170801],75 mg/次,1次/d。观察组在对照组基础上口服西洛他唑片(四川省旭晖制药有限公司生产,国药准字H20074099,规格50 mg,生产批号150403、160702、171001),200 mg/d,2次/d。两组疗程均为术前1周至术后6个月。

1.3 观察指标

1.3.1 血小板聚集率 于治疗前及治疗后1周检测两组患者的血小板聚集率,采用美国CHRONOLOG型双刀抗血小板集聚仪比浊法检测血小板聚集率,诱导剂为25 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的磷酸二腺苷

1.3.2 血流动力学指标 于治疗前及治疗后1周检测两组患者血流动力学指标,包括红细胞压积及纤维蛋白原,红细胞压积使用微量离心法(8 000 r/min下离心10 min)检测;纤维蛋白原检测方法为凝固法,检测仪器为ST-R全自动血凝仪。

1.3.3 血脂水平 于治疗前及治疗后1周对比两组患者的血脂水平,包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)及高密度脂蛋白(HDL-C),其中TC、TG检测用酶法,试剂购自北京莱帮公司;LDL-C及HDL-C采用一步法检测,试剂购自日本协和公司,使用仪器为美国贝克曼全自动生化分析仪。

1.3.4 不良反应 观察两组患者的不良反应及治疗后的缺血事件及缺血病灶例数。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件分析本文数据,计数资料用 n 或百分比表示,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 两组血小板聚集率及血流动力学指标对比

治疗前,两组的小血小板聚集率、红细胞压积、纤维蛋白原对比无统计学意义。治疗后,两组的小血小板聚集率、红细胞压积、纤维蛋白原水平均明显下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P <$

0.05);且治疗后观察组均明显低于对照组,组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表2。

2.2 两组治疗前后血脂水平对比

治疗前,两组 TC、TG、LDL-C、HDL-C 对比无统计学意义。治疗后,两组 TC、TG、LDL-C 均明显降低,HDL-C 明显上升,同组治疗前后比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);且观察组血脂水平优于对照组,组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表3。

2.3 两组不良反应、缺血事件及缺血病灶情况对比

两组患者的不良反应无统计学意义。观察组的缺血事件及缺血病灶发生率明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表4。

表2 两组血小板聚集率及血流动力学指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on platelet aggregation and hemodynamic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	血小板聚集率/%		红细胞压积/%		纤维蛋白原/(g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	29	66.9±12.4	55.9±9.8*	41.8±8.2	38.7±7.7*	4.6±1.1	3.9±0.7*
观察	31	67.1±11.5	44.9±7.1**	42.1±7.9	32.8±6.5**	4.7±1.0	3.2±0.6**

与同组治疗前相比: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后相比: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组治疗前后血脂水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on blood lipid levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TC/(mmol·L ⁻¹)		TG/(mmol·L ⁻¹)		LDL-C/(mmol·L ⁻¹)		HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	29	5.1±1.3	4.4±1.1*	1.8±0.4	1.4±0.3*	3.7±1.1	2.9±0.6*	1.2±0.3	1.4±0.3*
观察	31	5.2±1.0	3.8±0.9**	1.8±0.3	1.1±0.3**	3.6±1.0	2.4±0.6**	1.1±0.3	1.8±0.3**

与同组治疗前相比, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后相比, # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组不良反应、缺血事件及缺血病灶发生情况对比

Table 4 Compared on adverse reactions, ischemic events and ischemic lesions between two groups

组别	n/例	不良反应				缺血	
		头痛/例	恶心/例	呕吐/例	发生率/%	缺血事件/%	缺血病灶/%
对照	29	3	0	5	27.6	10.3	48.3
观察	31	5	5	4	45.2	0*	32.3*

与对照组相比: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

脑部颈动脉狭窄是一种常见的脑血管病,是造成脑缺血的危险因素,脑动脉狭窄后会造多条脑动脉狭窄,影响患者的脑神经功能^[6],其好发于中老年患者,临床治疗多采用脑动脉狭窄支架置入治疗^[7],尽管患者术前给予了标准抗血小板治疗(阿司匹林联合氯吡格雷),仍无法避免微小血栓的形成,术后证实微小血栓导致缺血病灶的发生高达 50%

左右,使得患者难以接受^[8]。西洛他唑具有抗血小板的效果,还可通过保护血管内皮细胞,对血管内皮细胞增生产生抑制作用来预防血管狭窄^[9],目前多用于 PCI 术中以预防血栓形成且预防血管再狭窄。有研究发现^[10],西洛他唑可用于脑血栓的预防中且效果肯定。因此,本文分析了在标准治疗的基础上联合应用西洛他唑,判断对颈动脉狭窄患者行神经介入术后血栓形成的影响。

本研究表明,治疗后,两组的小血小板聚集率、红细胞压积、纤维蛋白原均明显下降,且观察组以上指标均明显低于对照组($P < 0.05$);观察组的缺血事件及缺血病灶发生率明显低于对照组($P < 0.05$),均表明氯吡格雷、阿司匹林联合西洛他唑三联疗法对颈动脉狭窄患者术后抗血栓作用较阿司匹林联合氯吡格雷治疗双联疗法好,主要是由于西洛他唑可通过选择性抑制PDEIII活性,使得富含PDEIII细胞内的cAMP水平上升,主要包含血管平滑肌、血小板、内皮细胞、脂肪细胞及心肌细胞,从而使血管扩张,抑制血小板聚集,防止了血栓形成阻塞血管^[11],同时还可通过对TXA2引起的血小板聚集产生抑制作用,降低血小板第4因子、 β -血栓球蛋白浓度,解离血栓聚集块,从而预防血栓形成^[12];也可通过阻断PKA依赖的信号通路,阻断钙离子释放,抑制血管平滑肌收缩,产生扩张血管作用^[13];还可通过抑制血管平滑肌细胞的增殖及其内膜增生,以预防颈动脉狭窄患者支架置入术后再狭窄^[14];其作用机制与氯吡格雷及阿司匹林均不相同,可通过互补作用,起到抗血小板和抗血栓作用。治疗后,两组的TC、TG、LDL-C均明显降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$);HDL-C明显上升,且观察组明显高于对照组($P < 0.05$)。表明氯吡格雷、阿司匹林联合西洛他唑三联疗法的抗血脂较阿司匹林联合氯吡格雷双联疗法好,主要是由于西洛他唑提高患者血管平滑肌细胞内的cAMP水平后,会减少肝细胞内LDL-C及TG的分泌,升高HDL-L水平,从而减少患者术后动脉硬化形成^[15],也可降低神经介入术后血栓的形成。两组患者的不良反应均无统计学意义,表明三联疗法与双联疗法均适合颈动脉狭窄神经介入术后抗血栓的治疗。本研究所有患者均完成治疗,无中途退出者,发生的头痛、恶心、呕吐并发症在停药后好转,主要是由于西洛他唑的停药后在机体内的维持时间短(2~3 d),使得其副作用较少^[16]。

综上所述,西洛他唑联合氯吡格雷、阿司匹林三联疗法对颈动脉狭窄患者术后抗血栓作用较好,且不良反应发生率低。

参考文献

- [1] 谷胜利,邵静,王晓平,等.阿司匹林肠溶片联合西洛他唑对进展性脑梗死患者神经功能的影响分析[J].中国医师杂志,2017,19(5):777-778.
- [2] 武琪,陈亮.双联抗血小板治疗伴易损斑块的轻度症状性颈动脉狭窄的疗效和安全性[J].神经疾病与精神卫生,2016,16(2):186-188,191.
- [3] 顾崇怀,赵昕,韩雅玲.氯吡格雷联合西洛他唑治疗急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗术后合并消化道出血患者1例[J].中国介入心脏病学杂志,2016,24(3):166-168.
- [4] 张梅.氯吡格雷、阿司匹林单用及双联抗血小板长期治疗对老年冠心病患者经皮冠状动脉介入术后的影响[J].血栓与止血学,2016,22(2):134-136.
- [5] 许丹艳,徐领域,金杨君,等.西洛他唑联合阿司匹林和氯吡格雷用于老年脑血管病患者经皮冠状动脉介入治疗术后的抗血栓作用分析[J].中国基层医药,2018,25(8):1062-1066.
- [6] 陈士新,赵永昌,刘亚民,等.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[J].药物评价研究,2017,40(7):983-986.
- [7] 肖淑英,杜会山,孟繁花,等.分期介入治疗颈动脉狭窄合并冠心病的临床疗效及随访效果观察[J].临床和实验医学杂志,2017,16(4):363-367.
- [8] 田荣,毛更生,李冬梅,等.介入支架植入术治疗颈动脉狭窄的临床研究及对炎症因子、凝血功能、神经功能的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(9):1124-1128.
- [9] 程欣,林志坚,吴军.西洛他唑预防脑梗死的研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2016,33(5):475-478.
- [10] 李剑勇,陈佳海,熊建美,等.西洛他唑对颈动脉内中层厚度影响的荟萃分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(6):618-622.
- [11] 陈俊,章萍,王岳松,等.以西洛他唑为基础的三联抗血小板在冠状动脉支架植入术中的研究进展[J].安徽医药,2016,20(6):1034-1039.
- [12] 江威,李国良.红花注射液联合西洛他唑治疗急性缺血性脑梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(4):617-620.
- [13] 许香俊.抗血小板药物的研究进展[J].天津药学,2016,28(3):66-70.
- [14] 梁春波,李江,黄带发.西洛他唑在高龄缺血性脑卒中二级预防中疗效及安全性研究[J].临床军医杂志,2017,45(10):1050-1052.
- [15] 李继敏,叶梓,邹誉,等.西洛他唑联合氯吡格雷对冠状动脉药物涂层支架术后支架内再狭窄的影响[J].同济大学学报:医学版,2017,38(3):56-59.
- [16] 涂强,曹政.西洛他唑的药理作用机制及其临床应用的研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2017,25(6):644-648.