

血栓通注射液治疗急性脑梗死氯吡格雷抵抗的临床观察

赵菁, 耿文静, 翟博智

天津市天津医院 神经科, 天津 300211

摘要: **目的** 观察血栓通注射液对伴有氯吡格雷抵抗 (CR) 脑梗死患者的血小板聚集的影响。**方法** 选取 2012 年 3 月—2014 年 8 月在天津市天津医院神经科住院的急性脑梗死患者 390 例, 从中挑选存在 CR 的患者 104 例, 按 1:1 比例随机分为两组, 即对照组和治疗组各 52 例, 对照组患者在常规西医治疗的基础上加用氯吡格雷 75 mg/d (口服), 治疗组患者在对照组治疗的基础上给予血栓通注射液 (5 mL 溶于 250 mL 生理盐水中静脉滴注)。治疗组和对照组均治疗 14 d, 对比观察两组最大血小板聚集率的变化。**结果** 治疗后两组患者血小板聚集率均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组血小板聚集率低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 血栓通注射液可降低伴有 CR 的脑梗死患者的血小板聚集水平, 是 CR 治疗的有益补充。

关键词: 血栓通注射液; 血小板聚集; 氯吡格雷抵抗; 脑梗死; 临床观察

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)14-2122-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.14.018

Clinical observation on Xueshuantong Injection in treatment of acute cerebral infarction patients with Clopidogrel resistance

ZHAO Jing, GENG Wen-jing, ZHAI Bo-zhi

Department of Neurology, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

Abstract: **Objective** To observe the effect of Xueshuantong Injection on platelet aggregation in acute cerebral infarction patients with Clopidogrel resistance (CR). **Methods** This study selected acute cerebral infarction patients with CR from March 2012 to August 2014 in Tianjin Hospital. Patients (104 cases) were randomly divided into two groups ($n = 52$). The patients in the control group were treated with Western Medicine and Clopidogrel 75 mg/d, and the patients in treatment group were treated with Western Medicine and Clopidogrel 75 mg/d and given Xueshuantong Injection (5 mL dissolved in 0.9% saline 250 mL, iv drip). The two groups were treated for 14 d. **Results** The platelet aggregation in the two groups was reduced significantly after treatment ($P < 0.05$), and after treatment the platelet aggregation in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xueshuantong Injection can reduce platelet aggregation in acute cerebral infarction patients with CR, and is a beneficial supplement therapy for CR.

Key words: Xueshuantong Injection; platelet aggregation; Clopidogrel resistance; cerebral infarction; clinical observation

在全世界范围内, 脑梗死是一种致死率和致残率都很高的疾病, 而且 41%~79% 的脑卒中都是缺血性脑疾病造成的^[1]。在我国脑卒中早已经成为成年人死亡的最主要原因之一。在存活的脑血管疾病患者中, 约有 3/4 不同程度丧失生活自理能力, 其中重度致残者约占 40%。目前脑梗死急性期治疗的主要手段是抗血小板药物、他汀类药物以及控制血压。氯吡格雷是急性脑梗死临床常用的抗血小板药物, 目前已经有大量的国内外临床试验证明长期使用氯吡格雷能有效减少主要不良心脑血管事件的发生^[2]。然而研究者也发现, 部分患者尽管规律服

用抗血小板药物, 仍有缺血性血管事件发生, 于是提出氯吡格雷抵抗 (clopidogrel resistance, CR) 的概念^[3]。抗血小板药抵抗是指在服用抗血小板药期间仍发生血栓形成事件的现象^[4]。抗血小板药抵抗的确切原因尚无定论, 生物利用度下降、基因多态性、其他血小板激活通路被激活、循环血小板增加以及抗血小板药抵抗状态有关的多种因素都可引起血小板抑制的不足, 导致抗血小板药抵抗。本研究旨在观察血栓通注射液对急性脑梗死 CR 患者血小板聚集功能的影响, 为其临床用于脑梗死治疗提供依据。

收稿日期: 2015-01-05

作者简介: 赵菁 (1973—), 女, 硕士, 副主任医师。

1 资料与方法

1.1 入选标准

所有病例均经头颅磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 或计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 确诊; 符合中华医学会神经病学分会脑血管病学组制定的缺血性卒中诊断标准^[5]; 发病在 48 h 以内; 血小板计数 $1.00 \times 10^{11} \sim 4.50 \times 10^{11}/L$; 年龄 45~85 岁; 初次口服氯吡格雷, 或入组前至少自行停药 2 周。

1.2 排除标准

有出血倾向者; 血小板计数 $>4.50 \times 10^{11}/L$ 或 $<1.00 \times 10^{11}/L$; 合并严重肝功能不全 [丙氨酸转氨酶 (ALT) $\geq 80 U/L$]; 肾功能不全 [肌酐 (Cr) $\geq 178 \mu mol/L$] 及造血系统疾病; 近 4 周内行较大外科手术史; 近 1 个月内使用非甾体抗炎药、西洛他唑、潘生丁、华法林、低分子肝素等影响血小板功能的药物; 合并严重感染、合并恶性肿瘤、严重心力衰竭 (NYHA IV 级)。

1.3 脑梗死 CR 患者的筛选及 CR 危险因素分析

1.3.1 脑梗死 CR 患者的筛选 2012 年 3 月—2014 年 8 月于天津市天津医院神经科住院的急性脑梗死患者 390 例, 入院后患者口服氯吡格雷片 [商品名波立维, 规格 75 mg, Sanofi Winthrop Industrie, 赛诺菲安万特 (杭州) 制药有限公司分装] 75 mg/d, 7 d 后采集外周静脉血, 光学聚集法测定血小板聚集率。服用氯吡格雷的脑梗死患者, $10 \mu mol/L$ ADP 诱导的最大血小板聚集率 $\geq 70\%$ 定义为 CR。根据患者外周血血小板聚集率测定结果, 入院的 390 例脑梗死患者中存在 CR 的有 104 例, 对氯吡格雷敏感 (CS) 的患者有 286 例。

1.3.2 CR 危险因素分析 对入选的 390 例患者进行评估, 记录患者性别、年龄; 询问患者既往史, 如冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压、糖尿病等; 询问患者吸烟史 (平均每天吸烟 ≥ 1 支而且持续超过 1 年)^[6]、饮酒史 (男性 $\geq 25 g/d$, 女性 $\geq 15 g/d$, 持续的时间超过 1 年)^[7]; 询问患者家族史, 如家族中是否存在脑梗死病史; 询问既往服药史, 如是否服用钙离子拮抗剂、血管紧张素抑制剂、调脂药及质子泵抑制剂等药物。所有患者入院后当日行颅脑 CT 或 MRI 检查, 次日行血常规、凝血常规、生化常规、血脂常规、糖化血红蛋白及服药前血小板聚集率等检查。通过单因素分析发现脑梗死患者中 CR 和 CS 患者在年龄、性别、吸烟

史、饮酒史、高血压病、血小板计数、血脂、空腹血糖、糖化血红蛋白等方面差异无显著性。CR 患者合并糖尿病、既往短暂性脑缺血发作的比例均高于 CS 患者。

1.4 脑梗死 CR 患者的一般资料及分组情况

脑梗死 CR 患者 104 例, 其中男 62 例, 女 42 例; 平均年龄 (63.8 ± 7.6) 岁, 随机分为血栓通治疗组及氯吡格雷对照组。治疗组 52 例, 其中男 22 例, 女 30 例, 平均年龄 (62.7 ± 7.6) 岁; 对照组 52 例, 其中男 21 例, 女 31 例, 平均年龄 (63.5 ± 7.8) 岁。两组患者在性别、年龄、吸烟史、饮酒史、高血压病、糖尿病、血常规、血生化指标 (如血脂、糖化血红蛋白、肝肾功能、空腹血糖等) 等方面均无显著性差异, 具有可比性。试验得到本院伦理委员会的批准, 患者均签署知情同意书。

1.5 治疗方法

血栓通治疗组 52 例患者在口服氯吡格雷 (75 mg/d) 的同时, 静脉滴注血栓通注射液 [其含三七总皂苷 95%, 规格 150 mg/瓶, 批号 11018432, 广西梧州制药 (集团) 股份有限公司] 5 mL, 加入生理盐水 250 mL, 每天 1 次, 连用 14 d。氯吡格雷治疗组 52 例患者口服氯吡格雷 (75 mg/d), 连用 14 d。两组同时给予营养脑神经及对症治疗, 对合并冠心病、高血压、糖尿病者予相应治疗。疗程均为 2 周。

1.6 血小板聚集率的测定

分别于治疗前及治疗 14 d 采集患者肘静脉血, 血标本置于 1:9 枸橼酸钠抗凝管中, 先以 1 000 r/min 离心 8 min, 制备富血小板血浆, 再以 3 000 r/min 离心 15 min, 制备贫血小板血浆, 用贫血小板血浆做空白对照。所用诱导剂及终浓度按说明书分别为二磷酸腺苷 (ADP) $10 \mu mol/L$ 。使用血小板聚集仪 (美国 chronoLog 公司, 双通道) 进行血小板聚集实验, 记录最大血小板聚集率。

1.7 疗效判定

按照美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分标准^[8]: 减少 90%~100% 为基本痊愈, 减少 50%~89% 为显著进步, 减少 15%~49% 为进步, 减少 $<15\%$ 为无变化, 转外科治疗或死亡为恶化。共分为 5 级。计算总有效率 [总有效率 = (基本痊愈例数 + 显著进步例数 + 进步例数) / 总例数]。

1.8 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 13.0 统计软

件分析, 组间计量资料比较采用 t 检验, 率的比较用 χ^2 检验, 多因素分析采用 Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 两组治疗前后患者血小板聚集率的比较

治疗前两组患者血小板聚集率差异无显著性 ($P>0.05$); 两组治疗后患者血小板聚集率均显著降低 ($P<0.05$), 且治疗组患者血小板聚集率低于对照组 ($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后患者 NIHSS 评分比较

两组治疗前 NIHSS 评分统计学无显著性差异 ($P>0.05$), 治疗 14 d 后两组患者的 NIHSS 评分较治疗前均显著性降低 ($P<0.05$), 且治疗组较对照组降低更明显 ($P<0.01$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后疗效比较

治疗组总有效率为 84.6%, 对照组总有效率为 57.7%, 治疗组治疗效果优于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 1 两组治疗前后患者血小板聚集率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on platelet aggregation between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	最大血小板聚集率/%	
		治疗前	治疗后
对照	52	8.37 $\pm$ 2.28	3.78 $\pm$ 1.65 [*]
治疗	52	8.74 $\pm$ 2.36	2.52 $\pm$ 1.74 ^{*#}

与同组治疗前比较: ^{*} $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [#] $P<0.05$

^{*} $P<0.05$ vs pretreatment of same group; [#] $P<0.05$ vs posttreatment of control group

表 2 两组治疗前后患者 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on NIHSS score between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗	52	7.8 $\pm$ 1.6	3.4 $\pm$ 1.5 ^{*##}
对照	52	7.4 $\pm$ 1.7	4.8 $\pm$ 1.6 [*]

与同组治疗前比较: ^{*} $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ^{##} $P<0.01$

^{*} $P<0.05$ vs pretreatment of same group; ^{##} $P<0.01$ vs posttreatment of control group

表 3 两组疗效比较

Table 3 Comparison on treatment efficacy between two groups before and after treatment

组别	例数	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	总有效率/%
治疗	52	14	18	12	8	0	84.6 [#]
对照	52	8	12	10	22	0	57.7

与对照组比较: [#] $P<0.05$

[#] $P<0.05$ vs control group

2.4 不良反应

治疗组在治疗过程中没有发现药物不良反应, 对照组有 1 例病人出现皮肤出血点, 未发现其他明显药物不良反应。

3 讨论

氯吡格雷抗血小板效应存在较大个体差异, 有报道显示 CR 的发生率高达 31%^[9]。氯吡格雷是一种前体药物, 经过肠道吸收后, 约 85% 被酯酶水解成非活性物质, 只有 15% 在肝脏经过一系列的细胞色素 P450 (CYP450) 酶转化为有活性的代谢产物^[10], 从而抑制血小板的聚集。Cuisset 等^[10]指出影响氯吡格雷低反应的因素主要有单核苷酸基因多态性、药物间的相互反应, 如质子泵抑制剂等影响细胞色素 CYP450 肝酶系统活性的药物及肥胖、糖尿病等。Tantry 等^[11]指出年龄、肾功能受损、吸烟、冠状动脉疾病的状态等因素也参与了氯吡格雷低反应。在国内外研究中, 基因多态性被认为是造成氯吡格雷反应变异性的主要原因之一, 导致其抗血小板效应

难以预测。有关基因主要包括 CYP2C192 基因多态性、P2Y₁₂ 受体基因多态性以及 GPIIb/IIIa 受体基因多态性。而 CYP2C192 等位基因在人群中普遍存在, 多项调查显示, 其存在率在 25%~35%。

在脑梗死急性期及脑梗死的二级预防方面使用氯吡格雷抗血小板治疗非常重要, 因此早期识别氯吡格雷低反应人群也是至关重要的。目前有关 CR 发生率的研究数据大部分来源于冠心病患者的研究, 还没有关于脑梗死患者 CR 发生率的大宗临床试验研究。本研究脑梗死患者中 CR 的发生率为 26.67%, 与文献报道相似^[12-13]。Fukuoka 等^[14]在小样本研究中使用不同实验方法检测到的缺血性脑梗死患者 CR 发生率为 8%~18%。研究初步对纳入患者的临床基础资料及实验室指标进行单因素分析, 结果 CR 组和 CS 组在年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压病、血小板计数、血脂常规、空腹血糖、糖化血红蛋白等方面差异无显著性。CR 组合并糖尿病、既往短暂性脑缺血发作比例均高于 CS 组。

上述研究结果与相关研究结果相似^[15-16]。胰岛素有抑制血小板活化和聚集的作用。正常人中胰岛素可通过抑制血小板 P2Y₁₂ 途径而降低血小板活化,减少血小板聚集,但 2 型糖尿病由于胰岛素抵抗,胰岛素的生物效应下降,使 P2Y₁₂ 途径活性上调导致血小板活性增加,聚集能力增强,因此 2 型糖尿病患者易出现抗血小板药物抵抗^[17]。关于他汀类药物是否会产生 CR 的研究有 2 种结果:会减低或者无影响。有研究结果表明使用他汀类药物容易产生 CR,原因是两者共同的代谢途径产生了 CYP3A4 的竞争性抑制,减少了氯吡格雷的活性代谢产物,从而减低了抗血小板效应^[18]。本研究中伴有高脂血症的使用他汀类药物脑梗死患者同时服用氯吡格雷未得出抗血小板效应减低的结果,与有关研究不同。对于出现 CR 的患者,希望找到新的治疗方法能够起到类似氯吡格雷的抗血小板作用。

急性脑梗死在祖国医学属于“缺血性中风”范畴。气滞血瘀是其主要病因,病位在心、脑、肝,中医治疗原则为活血化瘀、通脉活血通络。血栓通冻干粉的主要有效成分为三七总皂苷,是一种作用较强的内皮素拮抗剂,可以抑制花生四烯酸(AA)、ADP 以及血小板活化因子的作用,同时可阻碍凝血酶诱导的血小板聚集作用,具有较为强大的纤维溶解作用。王炎等^[19]研究注射用血栓通对实验性高脂血症家兔血小板功能的影响,结果表明血栓通能降低高脂血症家兔血脂水平;抑制 ADP、AA、胶原诱导的血小板聚集,降低聚集曲线斜率,并能延迟聚集时间。有研究表明,血栓通能够有效改善微循环、抑制血小板聚集、防止血栓形成和减少神经元坏死、减少缺血区及周围半暗带的氧自由基生成。同时,血栓通还能够降低纤维蛋白原浓度、改变红细胞的变能力,提高其到达缺氧、缺血区域的数量,达到治疗作用^[20-22]。余瑞铭^[23]证实三七皂苷在体内外均可明显抑制血小板聚集,作用机制可能与降低血小板浓度有关。另有研究表明血小板从静息状态转变为具有功能的活化血小板时,随着颗粒内容物的释放,颗粒膜蛋白(GMP-140)与开放管道系统的膜融合,形成血小板表面膜上的 GMP-140,因此 GMP-140 为血小板活化的特异性指标^[24]。谭建^[25]研究发现血栓通可使冠心病心绞痛患者 GMP-140 水平显著降低,说明血栓通在增强血小板活性方面有较好的效果。本研究中血栓通治疗后患者血小板聚集率、NIHSS 评分显著降低,且

均低于对照组;两组疗效比较,治疗组治疗效果优于对照组。本研究选择传统中药血栓通注射液,希望通过其抗血小板作用解决临床难题。

综上所述,氯吡格雷在缺血性脑梗死急性期及二级预防治疗中占有举足轻重的地位,与患者的预后密切相关。CR 现象应引起临床医生的重视,及早发现 CR 患者,以免延误患者的治疗。本研究中血栓通联合氯吡格雷治疗 CR 的急性脑梗死患者,较单用氯吡格雷有更好的治疗效果,这一研究结果可能为临床医生治疗脑梗死同时伴有 CR 的患者找到一条治疗途径。但本研究样本量偏小,患者依从性较差,采血的时间不太一致。采血过程中可能激活血小板使其发生聚集,这样便会产生误差。脑梗死治疗中营养脑神经及治疗冠心病、高血压、糖尿病者予相应药物与 CR 之间有无影响还需要进一步研究。

参考文献

- [1] Tsai C F, Tilomas B, Sudlow C L. Epidemiology of stroke and its Sub-types in Chinese vs white populations: a systematic review [J]. *Neurology*, 2013, 81(3): 264-272.
- [2] Sofi F, Marcucci R, Gori A M, et al. Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity. An updated meta-analysis [J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(4): 841-848.
- [3] Vadasz D, Sztriha L K, Sas K, et al. Aspirin and clopidogrel resistance: possible mechanisms and clinical relevance. Part I: Concept of resistance [J]. *Ideggyogy Sz*, 2012, 65(11/12): 377-385.
- [4] Hankey G J, Eikelboom J W. Aspirin resistance [J]. *Lancet*, 2006, 367(9510): 606-617.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 [J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43(2): 146-153.
- [6] 中国营养学会. 中国居民膳食指南 (2011 年修订版) [M]. 拉萨: 西藏人民出版社, 2011.
- [7] World Health Organization. *Guidelines for Controlling and Monitoring the Tobacco Epidemic* [M]. Geneva: WHO, 1998.
- [8] 陈清棠. 脑卒中患者临床神经功能损伤程度评分标准及临床疗效判定标准 [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 371-383.
- [9] Gurel P A, Antonino M J, Tantry U S. Recent developments in clopidogrel pharmacology and their relation to clinical outcomes [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2009, 5(8): 989-1004.

- [10] Cuisset T, Cayla G, Silvain J. Clopidogrel resistance: What's new? [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2010, 103(6/7): 349-353.
- [11] Tantry U S, Jeong Y H, Navarese E P, *et al.* Influence of genetic pol-ymorphisms on platelet function, response to antiplatelet drugs and clinical outcomes in patients with coronary artery disease [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, 11(4): 447-462.
- [12] Lee J M, Park S, Shin D J, *et al.* Relation of genetic polymorphism in the cytochrome P450 gene with clopidogrel resistance after drug-eluting stent implantation in koreans [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104(1): 46-51.
- [13] Collet J P, Montalescot G. Platelet function testing and implications for clinical practice [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2009, 14(3): 157-169.
- [14] Fukuoka T, Furuya D, Takeda H, *et al.* Evaluation of clopidogrel resistance in ischemic stroke patients [J]. *Intern Med*, 2011, 50(1): 31-35.
- [15] Westerbacka J, Yki H J, Turpeinen A, *et al.* Inhibition of platelet-collagen interaction: an *in vivo* action of insulin abolished by insulin resistance in obesity [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(1): 167-172.
- [16] Andreas S, Daniela F, Martin E, *et al.* Rosuvastatin reduces platelet activation in heart failure role of no bioavailability [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(5): 1071-1077.
- [17] Angiolillo D J, Capranzano P, Goto S, *et al.* A randomized study assessing the impact of cilostazol on platelet function profiles in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease on dual antiplatelet therapy: results of the OPTIMUS-2 study [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(18): 2202-2211.
- [18] Hdegaard S S, Hvas A M, Grove E L, *et al.* Optical platelet aggregation versus thromboxane in healthy individuals and patients with stable coronary artery disease after low-dose aspirin administration [J]. *Thromb Res*, 2009, 124(1): 96-100.
- [19] 王炎炎, 朱会超, 许文平. 注射用血栓通对高脂血症家兔血小板功能的影响 [J]. *中草药*, 2015, 46(3): 396-400.
- [20] Nomura T, Kusaba T, Kodama N, *et al.* Clinical characteristics of silent myocardial ischemia diagnosed with adenosine 99mTc-tetrofosmin myocardial scintigraphy in Japanese patients with acute cerebral infarction [J]. *Heart Vessels*, 2013, 28(1): 27-33.
- [21] Zhang H, Kang T, Li L, *et al.* Electroacupuncture reduces hemiplegia following acute middle cerebral artery infarction with alteration of serum nSE, s-100b and endothelin [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2013, 10(3): 216-221.
- [22] 吴兰鸥, 詹合琴, 闫俊岭, 等. 三七皂苷 Rg₁ 对大鼠脑缺血-再灌注损伤的保护作用及机制探讨 [J]. *中草药*, 2006, 37(2): 229-233.
- [23] 余瑞铭. 血栓通注射液对大鼠实验性血栓形成的影响 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2011, 32(19): 3087-3088.
- [24] 吴庆莹. CHD 患者治疗前后血浆 ET-1 和 GMP-140 检测的临床意义 [J]. *放射免疫学杂志*, 2010, 23(6): 632.
- [25] 谭建. 血栓通注射液治疗冠心病心绞痛的疗效及其对血小板活化功能的影响 [J]. *临床合理用药*, 2014, 7(6): 42-43.