

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.12.011

两种药物单独和联合使用对急性脑梗死患者血小板抑制率及超敏 C 反应蛋白水平的影响*

芦璐¹, 高阳², 房淑欣^{1△}

(1. 山东省血栓病防治工程技术研究中心/山东省立第三医院血栓科, 济南 250031;

2. 山东省立第三医院检验科, 济南 250031)

摘要:目的 研究急性脑梗死患者应用阿司匹林及氯吡格雷抗血小板的临床治疗效果及对血清相关炎症因子水平的影响,为临床抗血小板药物个体化治疗提供参考。方法 选取山东省立第三医院 2015 年 1 月至 2016 年 12 月收治的 300 例急性脑梗死患者分为阿司匹林组、氯吡格雷组及联合组,每组各 100 例。治疗前、治疗后 2 周应用血栓弹力图(TEG)测定花生四烯酸(AA)水平及二磷酸腺苷(ADP)途径诱导的血小板抑制率,采用免疫比浊法测定 3 组患者血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平。比较 3 组患者血小板抑制率、hs-CRP 水平、患者神经功能评分及卒中复发率。结果 3 组患者治疗后 AA 水平、ADP 途径诱导的血小板抑制率均高于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。3 组之间 AA 水平及 ADP 途径诱导的血小板抑制率差异均有统计学意义($P < 0.05$)。3 组患者治疗后血清 hs-CRP 水平较治疗前明显降低,联合组治疗后血清 hs-CRP 水平明显低于其余两组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。联合组神经功能恢复更佳,卒中复发率更低。结论 阿司匹林及氯吡格雷均具有抗血小板作用,但两种药物联合应用可从 2 个途径有效抑制血小板聚集,起到更强的抗血小板作用,降低血小板聚集活性,减少血管炎性反应,减少血栓复发的风险。

关键词:血栓弹力图; 花生四烯酸; 二磷酸腺苷受体; 血小板抑制率; 急性脑梗死

中图分类号:R743.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)12-1733-04

Effects of two drugs alone and combined on platelet inhibition rate and high sensitivity C reactive protein level in patients with acute cerebral infarction*

LU Lu¹, GAO Yang², FANG Shuxin^{1△}

(1. Department of Thrombus, Shandong Rearch Center for Thrombotic Disease Prevention Engineering Technology/Shandong Provincial Third Hospital, Jinan, Shandong 250031, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Shandong Provincial Third Hospital, Jinan, Shandong 250031, China)

Abstract: Objective To study the clinical therapeutic effect of aspirin and clopidogrel and their effect on the level of serum related inflammatory factors in patients with acute cerebral infarction, and to provide a reference for the individualized treatment of antiplatelet drugs. **Methods** A total of 300 patients with acute cerebral infarction admitted in Shandong Provincial Third Hospital from January 2015 to December 2016, were divided into aspirin group ($n=100$), clopidogrel group ($n=100$) and the combination group ($n=100$). Before and two weeks after treatment, thromboela-stogram (TEG) was used to determine the platelet inhibition rate of arachidonic acid (AA) level and adenosine diphosphate (ADP) pathway. Immunoturbidimetry was used to determine the level of serum hypersensitivity C reactive protein (hs-CRP) in the three groups of patients. Platelet inhibition rate, hs-CRP level, neurological function score and recurrence rate of stroke were compared between the three groups. **Results** The platelet inhibition rate induced by AA and ADP pathway after treatment in three groups were higher than those before treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The difference of platelet inhibition rate induced by AA level and ADP pathway between the 3 groups was statistically significant ($P < 0.05$). The level of serum hs-CRP in the 3 groups after treatment was significantly lower than before the treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The serum hs-CRP level in the combined group was significantly lower than those in the other two groups ($P < 0.05$).

* 基金项目:山东省交通科技创新计划基金资助项目(2013B21)。

作者简介:芦璐,女,主任医师,主要从事血栓与止血的临床和实验研究。△ 通信作者,E-mail:1216048988@qq.com。

The combined group had better neurological function recovery and lower stroke recurrence rate. **Conclusion** Both aspirin and clopidogrel have antiplatelet effect, but the combined use of two drugs can effectively inhibit platelet aggregation from two ways. It can play a stronger antiplatelet function, reduce platelet aggregation activity, reduce vasculitis reaction, and reduce the risk of thrombus recurrence.

Key words: thromboelastogram; arachidonic acid; adenosine diphosphate receptor; platelet inhibition rate; acute cerebral infarction

目前临床上常用的抗血小板药物有阿司匹林和氯吡格雷。然而,这两种药物的效果及给药途径尚未统一,国内相关指南倾向应用氯吡格雷,而美国相关指南则认为阿司匹林疗效更佳。因此,正确评价抗血小板药物的治疗效果,对心脑血管疾病患者临床用药具有指导意义。血栓弹力图(TEG)能动态监测患者血小板聚集和纤溶过程,从而能有效评价抗血小板药物的治疗效果^[1-3]。为此,本文拟采用 TEG 评价阿司匹林与氯吡格雷联合应用对血小板抑制率的影响,并对两种药物联合应用的抗炎效果进行分析,为心脑血管疾病患者的抗血小板治疗提供临床依据,现报道

如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取山东省立第三医院 2015 年 1 月至 2016 年 12 月收治的 300 例急性脑梗死患者作为研究对象,将患者随机分为阿司匹林组、氯吡格雷组及联合组,每组各 100 例。3 组患者年龄、性别等临床特征分布均衡,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经山东省立第三医院医学伦理委员会审批通过。所有入组患者均签署知情同意书。

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	n	男性 [n(%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, d)	高血压 [n(%)]	糖尿病 [n(%)]	吸烟 [n(%)]	高脂血症 [n(%)]
阿司匹林组	100	25(25.00)	58.26 ± 4.12	2.69 ± 0.78	10(10.00)	5(5.00)	18(18.00)	3(3.00)
氯吡格雷组	100	23(23.00)	57.63 ± 4.68	2.34 ± 0.92	10(10.00)	4(4.00)	20(20.00)	4(4.00)
联合组	100	23(23.00)	58.02 ± 4.03	2.51 ± 0.67	8(8.00)	4(4.00)	19(19.00)	3(3.00)
χ^2/t		1.025	0.296	0.815	0.468	0.312	0.989	0.306
P		0.862	0.713	0.185	0.569	0.715	0.216	0.123

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 头部计算机断层扫描(CT)或核磁共振(MRI)确诊为急性脑梗死(ACI)的患者;(2) 2 周内未使用抗凝和(或)抗血小板药物的患者。

1.2.2 排除标准 肝肾功不全、出血性脑卒中、凝血功能障碍、高血压(重度)、对研究药物过敏者。

1.3 方法

1.3.1 抗血小板治疗 阿司匹林组:阿司匹林(规格 100 毫克/片)100 mg,口服,1 次/天;氯吡格雷组:氯吡格雷(75 毫克/粒)75 mg,口服,1 次/天;联合组:氢氯吡格雷 75 mg (1 次/天) + 阿司匹林 100 mg (1 次/天),连续口服 14 d。

1.3.2 血小板抑制率测定 3 组患者服用抗血小板药物前及服药 1 周后于清晨空腹抽取静脉血 2 mL 测定血小板计数。取血后 2 h 内采用美国 Haemoscope 公司提供的 TEG 检测血小板抑制率,试剂包括高岭土、激活剂、花生四烯酸(AA)及二磷酸腺苷(ADP)。3 组患者均于清晨空腹采用 38 g/L 柠檬酸钠抗凝血(血:抗凝剂=9:1)真空采血管及肝素钠采血管收

集 2.7 mL 及 3.0 mL 血液,并于 2 h 内完成血小板抑制率测定。仪器通道 1 中加入柠檬酸钠及氯化钙血样,通道 2、3、4 中加入肝素化及激活无血样,以 0.5 g/L AA 及 10 μ mol/L ADP 诱导剂上机测试血小板抑制率。

1.3.3 血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)测定 3 组患者于用药前后抽取静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 3 min,上层为血清,-20 $^{\circ}$ C 保存。免疫比浊法(由专门试剂盒实现)测定血清 hs-CRP 水平,操作过程严格按照试剂盒说明书执行。

1.3.4 血小板抑制率效果评定标准 根据 Haemoscope 公司的产品说明,血小板抑制率 AA 途径和 ADP 途径 $> 75\%$ 为效果良好,20%~75%为有效, $< 20\%$ 为耐药。

1.3.5 临床神经功能缺损评分 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NHSS)评分,满分 22 分。

1.3.6 脑梗死复发评定 首次脑梗死发病症状基本痊愈或好转后,1 年内再次出现新的体征或原有症状加重,经颅脑 CT 或 MRI 检查证实有新发病灶或原

有病灶扩大。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均值比较采用方差分析, 各组间两两比较采用 LSD-*t* 检验; 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 3 组患者用药前后 AA、ADP 途径诱导血小板抑制率比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	AA 途径诱导血小板抑制率		ADP 途径诱导血小板抑制率	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阿司匹林组	100	10.22 ± 5.78	81.26 ± 21.78*	—	—
氯吡格雷组	100	—	—	26.98 ± 11.75	52.85 ± 13.78*
联合组	100	10.62 ± 6.17	97.22 ± 18.69*	27.12 ± 12.97	61.98 ± 22.17*
F		1.015	12.413	1.037	13.586
P		0.783	0.000	0.779	0.000

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; — 表示无数据

2.2 3 组患者治疗前后血清 hs-CRP 水平比较 见表 3。3 组患者治疗后 hs-CRP 水平较治疗前明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后联合组 hs-CRP 水平相对于阿司匹林组和氯吡格雷组明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 3 组患者治疗前后血清 hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)

组别	n	治疗前	治疗后
阿司匹林组	100	10.39 ± 2.15	2.16 ± 0.72*
氯吡格雷组	100	10.98 ± 3.17	2.29 ± 0.96*
联合组	100	10.23 ± 3.86	0.82 ± 0.13*#
F		0.978	7.025
P		0.772	0.000

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与阿司匹林组和氯吡格雷组治疗后比较, # $P < 0.05$

2.3 阿司匹林组和氯吡格雷组对血小板抑制效果比较 见表 4。联合组血小板抑制率与单用阿司匹林组、氯吡格雷组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 4 阿司匹林组和氯吡格雷组对血小板抑制效果比较 (n)

疗效	阿司匹林组		氯吡格雷组	
	单独使用	与氯吡格雷联合使用	单独使用	与阿司匹林联合使用
良好	74	70	44	70
有效	12	24	32	24
耐药	14	6*	24	6*
χ^2	4.460		7.232	
P	0.035		0.007	

2.4 3 组患者神经功能评分、复发率比较 见表 5。联合组 NHISS 评分明显低于阿司匹林组、氯吡格雷

2 结果

2.1 3 组患者治疗前后 AA、ADP 途径诱导血小板抑制率比较 见表 2。3 组患者治疗后 AA、ADP 途径诱导的血小板抑制率高于治疗前, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组患者 AA 及 ADP 途径诱导的血小板抑制率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

组, 联合组复发率与阿司匹林组、氯吡格雷组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 5 3 组患者 NHISS 评分及复发率比较

组别	n	NHISS 评分 ($\bar{x} \pm s, \text{分}$)		复发率 (%)
		治疗前	治疗后	
阿司匹林组	100	15.96 ± 2.35	13.16 ± 2.32	11
氯吡格雷组	100	17.31 ± 1.97	9.93 ± 1.84	7
联合组	100	16.89 ± 2.12	6.36 ± 3.45*	3*

注: 与阿司匹林组和氯吡格雷组比较, * $P < 0.05$

3 讨论

目前普遍认为, 抗血小板药物可作为预防脑梗死发病的有效方式, 然而药物作用机制及联合方式不同, 其临床效果及安全性尚未统一, 目前也缺乏有效的评价标准^[4]。TEG 是一种能动态监测血小板聚集、凝血、纤溶过程的检测仪, 受外界因素影响较小, 能提高对抗血小板聚集的检出率^[5]。目前 TEG 已被广泛应用在心血管外科手术中, 可有效指导患者手术后输血及动态监测患者凝血功能^[6]。有研究表明, 血小板聚集抑制可通过抑制 ADP 受体途径及环氧化酶血栓素 A2 途径实现, 而 TEG 正是通过上述原理来检测 AA 及 ADP 途径诱导血小板抑制率^[7]。

抗血小板治疗最常用的药物为阿司匹林和氯吡格雷, 但有研究发现, 抗血小板治疗的疗效在患者之间差异较明显, 甚至有些患者治疗后仍会发生血栓事件, 临床称之为血小板药物抵抗^[8-9]。MANNACIO 等^[10]分析了口服氯吡格雷的经皮腔内血管成形 + 支架置入术后患者 58 例, 发现半数以上患者发生药物低反应。李健等^[11]针对缺血性脑卒中患者进行了研究, 将其分为氯吡格雷组和阿司匹林组, 发现后者血小板抑制率明显低于前者。有研究表明, 药物联合使

用较单药明显降低了药物抵抗现象出现^[12]。本研究采用 TEG 评价阿司匹林 AA 途径及氯吡格雷 ADP 途径诱导的血小板抑制率,结果表明,急性脑梗死患者经阿司匹林及氯吡格雷治疗后血小板抑制率明显高于治疗前,表明阿司匹林 AA 途径诱导及氯吡格雷 ADP 途径诱导的血小板抑制率高于没用阿司匹林 AA 途径或氯吡格雷治疗的患者。对于 AA 途径诱导的血小板抑制率来说,联合组明显高于任一单药组,从而表明双抗药物(氯吡格雷+阿司匹林)能有效减少患者抵抗作用发生。联合组在 AA 途径及 ADP 途径诱导的血小板抑制率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),其原因可能与阿司匹林、氯吡格雷单一用药时已起到明显的抗血小板作用有关,导致效果不明显^[13]。但联合用药可从 2 条途径抑制血小板聚集,从而起到双抗作用,降低患者抵抗作用,提高用药效果^[14]。

hs-CRP 即血清 CRP,由肝细胞合成,正常情况下表达量较低,当发生炎症反应时,机体为了抵抗炎症反应,其合成量大大增加,因此,血清 CRP 表达量可有效反映机体抗炎能力^[15]。近年来有研究发现,ACI 的发生与 hs-CRP 紧密相关,hs-CRP 促进组织因子分泌增加,使血管内皮细胞表面的趋化因子、黏附分子及内皮素表达增加,从而导致血管狭窄、血流淤滞,促进血栓形成,进而促进 ACI 发生^[16]。本研究结果发现,阿司匹林和氯吡格雷都对炎症反应有一定的抵抗作用,治疗后血清 hs-CRP 水平均明显下降,且这一下降在联合组表现最明显,说明两种药物联合使用能更加有效地发挥抗炎作用,避免 hs-CRP 过多释放,提高患者预后。

综上所述,TEG 能有效评价 AA 途径或 ADP 途径诱导血小板抑制率,通过双抗药物的应用可提高机体抗血小板能力,降低炎症反应对机体的损害,促进患者预后改善。

参考文献

[1] 王艳海. 血栓弹力图在急性脑梗死患者凝血监测中的临床应用[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(22): 3312-3313.

[2] 黄媛, 陈水平, 宋世平, 等. 血栓弹力图法与光学比浊法监测冠心病患者阿司匹林抵抗的效果比较[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(23): 3277-3279.

[3] NAKAGAWA I, WADA T, PARK H S, et al. Platelet inhibition by adjunctive cilostazol suppresses the frequency of cerebral ischemic lesions after carotid artery stenting in patients with carotid artery stenosis [J]. J Vasc Surg, 2014, 59(3): 761-767.

[4] CHOI S W, CHOI D H, KIM H W, et al. Clinical outcome prediction from mean platelet volume in patients undergoing percutaneous coronary intervention in Korean cohort;

implications of more simple and useful test than platelet function testing[J]. Platelets, 2013, 12(4): 863-865.

[5] ERLINGE D, GURBEL P A, JAMES S, et al. Prasugrel 5 mg in the very elderly attenuates platelet inhibition but maintains noninferiority to prasugrel 10 mg in nonelderly patients: the GENERATIONS trial, a pharmacodynamic and pharmacokinetic study in stable coronary artery disease patients [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 62(7): 577-583.

[6] 刘莅欣, 胡桃红, 丁力平, 等. PCI 术后口服三联抗血小板治疗的有效性和安全性研究 [J]. 中国心血管病研究, 2013, 11(7): 493-496.

[7] PANOVA-NOEVA M, MARCHETTI M, RUSSO L, et al. ADP-induced platelet aggregation and thrombin Generation are increased in essential thrombocythemia and polycythemia vera [J]. Thromb Res, 2013, 132(1): 88-93.

[8] LI R Z, FRIES S, LI X W, et al. Microfluidic assay of platelet deposition on collagen by perfusion of whole blood from healthy individuals taking aspirin [J]. Clin Chem, 2013, 59(8): 1195-1204.

[9] 刘玲, 杨防, 李敏, 等. 血栓弹力图评价患者颅内动脉狭窄支架置入术后抗血小板聚集药物的疗效 [J]. 中国脑血管病杂志, 2012, 9(2): 67-71.

[10] MANNACIO V A, DI TOMMASO L, ANTIGNAN A, et al. Aspirin plus clopidogrel for optimal platelet inhibition following off-pump coronary artery bypass surgery: results from the CRYSSA (prevention of Coronary arteRY bypaSS occlusion After off-pump procedures) randomised study [J]. Heart, 2012, 98(23): 1710-1715.

[11] 李健, 曹剑, 王成彬, 等. 阿司匹林或氯吡格雷作用下血小板不同活化途径的反应特点 [J]. 中国心血管杂志, 2012, 17(4): 272-275.

[12] PATAL R, JONAS-KAMAHI T, MARGALIT N, et al. The effect of platelet transfusion on traumatic intracranial hemorrhage among patients treated with aspirin [J]. Harefuah, 2013, 151(1): 29-33.

[13] 许强, 张玉霄, 卢才义, 等. 氯吡格雷抵抗对老年冠心病合并糖尿病患者介入治疗预后的影响及其危险因素 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2013, 12(5): 354-357.

[14] LABARTHE B, BABIN J, BRYCKAERT M, et al. Effects of P2Y1 receptor antagonism on the reactivity of platelets from patients with stable coronary artery disease using aspirin and clopidogrel [J]. Br J Pharmacol, 2012, 166(1): 221-231.

[15] 王凡. C 反应蛋白的检测与临床应用进展 [J]. 检验医学与临床, 2011, 8(14): 1761-1763.

[16] 唐小勇, 钟万芬, 尚芙蓉. 降钙素原和 C 反应蛋白与急性脑梗死患者短期预后的相关性研究 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(13): 1803-1806.