

· 论 著 ·

血小板聚集率检测在颅内动脉瘤介入治疗中的价值

张翔宇 马义辉 张庭保 李正伟 陈劲草

【摘要】目的 探讨血小板聚集率检测在颅内未破裂动脉瘤介入治疗中的价值。**方法** 回顾性分析 2020 年 1 月至 2022 年 4 月使用支架辅助栓塞治疗的 215 例颅内未破裂动脉瘤的临床资料。术前 1 d 检测血小板聚集率, 术后复查 CT、MRI 评估出血性和缺血性并发症。**结果** 术后发生缺血性并发症 16 例(7.4%), 出血性并发症 14 例(6.5%)。术前血小板聚集率 $\leq 15\%$ 的病人出血性并发症发生率(11.8%)较血小板聚集率 $>15\%$ 的病人(3.1%)明显增高($P<0.05$)。而血小板聚集率与缺血性并发症无明显关系($P>0.05$)。**结论** 抗血小板药物的使用降低了支架辅助栓塞颅内动脉瘤病人的缺血风险, 并且使术前血小板聚集率维持在较低水平, 而术前血小板聚集率过低可能是发生出血性并发症的危险因素。当血小板聚集率 $\leq 15\%$ 时, 需警惕出血风险。

【关键词】 颅内动脉瘤; 未破裂动脉瘤; 支架辅助栓塞; 出血性并发症; 缺血性并发症; 血小板聚集率

【文章编号】 1009-153X(2023)01-0001-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743.9; R 815.2

Value of platelet aggregation rate detection in interventional treatment for patients with unruptured intracranial aneurysms

ZHANG Xiang-yu, MA Yi-hui, ZHANG Ting-bao, LI Zheng-wei, CHEN Jin-cao. Department of Neurosurgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

【Abstract】 Objective To investigate the value of platelet aggregation rate detection in interventional treatment for patients with unruptured intracranial aneurysms. **Methods** The clinical data of 215 patients with unruptured intracranial aneurysms treated with stent-assisted embolization from January 2020 to April 2022 were retrospectively analyzed. The platelet aggregation rate was detected 1 day before surgery. CT or MRI was used to evaluate hemorrhagic and ischemic complications after the surgery. **Results** Ischemic complications occurred in 16 patients (7.4%) and hemorrhagic complications in 14 patients (6.5%). The incidence of hemorrhagic complications in patients with platelet aggregation rate $\leq 15\%$ (11.8%) was significantly higher than that (3.1%) in patients with platelet aggregation rate $>15\%$ ($P<0.05$). There was no significant relationship between platelet aggregation rate and ischemic complications ($P>0.05$). **Conclusions** Antiplatelet drugs can maintain the preoperative platelet aggregation rate at a low level and reduce the risk of ischemic complications in patients with unruptured intracranial aneurysms after stent-assisted embolization. However, a low preoperative platelet aggregation rate may be a risk factor for hemorrhagic complications. The platelet aggregation rate $\leq 15\%$ is a warning value for the bleeding.

【Key words】 Unruptured intracranial aneurysms; Stent-assisted embolization; Platelet aggregation rate; Hemorrhagic complications; Ischemic complications

支架辅助栓塞作为治疗颅内未破裂动脉瘤的方式之一逐渐被临床接受, 尤其是颅内宽颈动脉瘤^[1-3]。金属支架通过扰乱内皮细胞抗血小板功能和激活凝血因子促进血栓形成, 同时也可作为血栓附着物增加血栓栓塞并发症发生的风险^[4]。因此, 支架辅助栓塞术前抗血小板药物的使用是必要的, 然而抗血小板药物在有效降低缺血性并发症的同时也会增加出血风险^[5]。目前, 血小板功能检测评估抗血小板聚集药物疗效仍存在争议。研究表明血小板功能检

测提示抗血小板药物反应不敏感者发生缺血风险较高, 而反应过度者发生出血风险较高^[6]。本文探讨血小板聚集率检测在颅内未破裂动脉瘤介入治疗中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2020 年 1 月至 2022 年 4 月完成支架辅助栓塞治疗的 215 例颅内未破裂动脉瘤的临床资料, 其中男 72 例, 女 143 例; 平均年龄(57.6 \pm 9.1)岁。头痛 60 例, 头晕 57 例, 体检发现 41 例, 感觉障碍 37 例, 乏力 16 例, 眼睑下垂 4 例。责任动脉瘤直径中位数 5.2 mm(3.6 mm, 8.0 mm); 动脉瘤位于颈内动脉 136 例、椎-基底动脉 32 例、后交通动脉 25 例。术前口服氯吡格雷 64 例(30%), 口服替格

瑞洛 151 例 (70%)。术前血小板聚集率中位数 18.3% (8.3%, 24.9%)。

1.2 手术方法 全麻下采用 Seldinger 穿刺技术经股动脉入路插入 5/6F guiding 导管行全脑血管造影, 并对动脉瘤和载瘤动脉进行三维重建, 显示动脉瘤的形态、位置、大小、瘤颈以及与载瘤动脉的关系, 并明确动脉瘤类型、确定具体介入治疗方案。根据动脉瘤及载瘤动脉情况确定适宜的工作体位, 在路图透视及微导丝辅助下, 将微导管置入瘤腔内合适的位置。支架微导管超越瘤颈送至载瘤动脉远端, 根据瘤颈宽度选择合适的支架, 然后调整支架使其完全覆盖瘤颈两侧, 半释放或完全释放。根据动脉瘤大小挑选首个弹簧圈, 经微导管送入瘤腔内成篮。然后, 继续置入适当大小和型号的弹簧圈, 依据造影情况致密堵塞瘤腔后全释放支架。

1.3 抗血小板药物的治疗方案 术前口服阿司匹林 (100 mg, 1 次/d) 联合氯吡格雷 (75 mg, 1 次/d) 抗血小板治疗, 氯吡格雷抵抗者改用替格瑞洛 (90 mg, 2 次/d)。术前阿司匹林联合氯吡格雷至少口服 3 d, 阿司匹林联合替格瑞洛至少口服 2 d。术后口服双抗至少 3 个月, 口服阿司匹林至少 1 年。

1.4 血小板功能的检测 按计划且规律服用抗血小板药物, 术前 1 d 完成一次血小板聚集率检测。枸橼酸钠抗凝管采血 2 ml, 使用美国海伦娜公司血小板聚集仪依据光学比浊法检测血小板聚集率^[7]。聚集诱导剂主要成分含腺苷二磷酸钠盐浓度 5 μmol/L。取术前血小板聚集率最大值作参考, 正常值参考范围是 50.0%~84.0%。

1.5 出血性和缺血性并发症的评估 术后立即进行脑 CT 检查, 术后 1 d 以及出院前常规行脑 CT 或 MRI 检查, 评估脑缺血或脑出血。住院期间出现剧烈头痛、意识障碍等病情变化时行急诊脑 CT 检查。评估皮肤、黏膜、消化道、泌尿道出血情况。急性期颅内血肿 CT 平扫一般呈边界清楚的高密度影, 血肿周围可见水肿带, 局部脑室受压移位, 破入脑室可见脑室内高密度积血。术中动脉瘤破裂时, DSA 可见造影剂溢出, 脑 CT 平扫可见脑沟、脑池等高密度影, 大量积血则表现为高密度铸型。缺血性脑梗死发病 24 h 后 CT 平扫表现为低密度灶, 部位和范围与闭塞血管供血区一致, 皮髓质同时受累, 多呈扇形, 可有占位效应。MRI 在缺血性脑梗死发病后 1 h 即可出现局部脑回肿胀、脑沟变窄, 随之出现 T₁WI 低信号, T₂WI 和 T₂flair 高信号。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 25.0 软件分析; 正态分布

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验; 非正态分布计量资料用中位数及上下四分位数表示, 采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 出血性和缺血性并发症的发生率 术后发生缺血性并发症 16 例 (7.4%), 包括新发脑梗死 14 例 (图 1A、1B), 短暂性脑缺血发作 2 例, 术中未见急性支架内血栓形成。术后发生出血性并发症 14 例 (6.5%), 包括腹股沟血肿 8 例, 术中动脉瘤破裂 3 例 (图 2A、2B), 颅内血肿 2 例, 血尿 1 例。

2.2 出血性和缺血性并发症的相关因素 性别、年龄、血小板聚集率、抗血小板药物使用情况、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、脑梗死病史与缺血性并发症均无明显关系 (*P* > 0.05; 表 1), 发生脑缺血病人动脉瘤直径明显大于无脑缺血病人 (*P* < 0.05, 表 1)。发生出血性并发症病人的血小板聚集率明显低于无出血性并发症的病人 (*P* < 0.05, 表 2), 而性别、年龄、动脉瘤大小、抗血小板药物使用情况、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、脑出血病史与出血性并发症无明显关系 (*P* > 0.05, 表 2)。

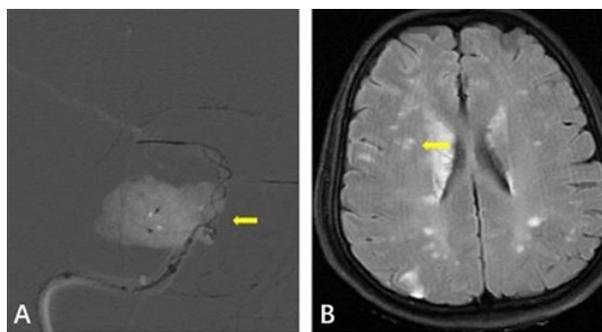


图1 右侧颈内动脉未破裂动脉瘤支架辅助栓塞前后影像 A. 术前 DSA 示右侧颈内动脉动脉瘤; B. 术后脑 MRI T₂ Flair 呈高信号影, 提示术后多发急性梗死灶

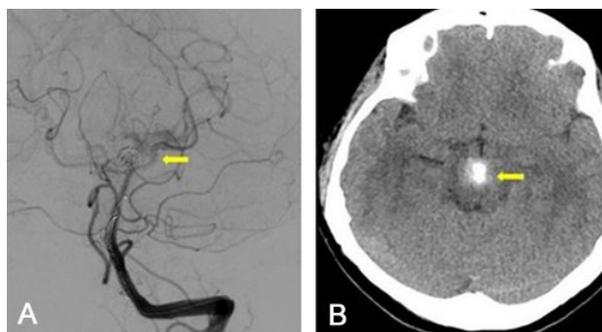


图2 基底动脉未破裂动脉瘤支架辅助栓塞前后影像 A. 术中 DSA 示基底动脉动脉瘤造影剂溢出; D. 术后脑 CT 示术区蛛网膜下腔出血和造影剂溢出

2.3 血小板聚集率与出血性并发症的关系 将术前血小板聚集率按 15%、20%、25%、30% 梯度划分,结果显示术前血小板聚集率 $\leq 15\%$ 的病人的发生出血性并发症发生率明显高于术前血小板聚集率 $>15\%$ 的病人($P<0.05$;表 3)。

3 讨论

抗血小板聚集药物的使用是降低颅内动脉瘤支架辅助栓塞后缺血性并发症的有效措施,而持续口服阿司匹林联合氯吡格雷 3~14 d 是颅内未破裂动脉瘤术前常用的方案^[1]。氯吡格雷经肝细胞色素 P450 (CYP450) 同工酶生物转化为活性代谢产物后不可逆地与血小板 P2Y₁₂ 受体结合,抑制 ADP 介导的血小板聚集。氯吡格雷在体内代谢受多种因素影响,

表 1 颅内未破裂动脉瘤支架辅助栓塞术后发生缺血性并发症的危险因素分析

危险因素	缺血组	未缺血组
性别(例,男/女)	4/12	68/131
年龄(岁)	58.6 \pm 9.6	57.5 \pm 9.1
动脉瘤直径(mm)	7.7(4.7,9.9)*	5.0(3.5,8.0)
血小板聚集率(%)	17.7(8.6,21.3)	18.3(8.3,25.0)
抗血小板药物(例)		
氯吡格雷	6(37.5%)	58(29.1%)
替格瑞洛	10(62.5%)	141(70.9%)
吸烟史(例)	3(18.8%)	29(14.6%)
高血压病史(例)	8(50.0%)	101(50.8%)
糖尿病史(例)	2(12.5%)	17(8.5%)
脑梗死病史(例)	3(18.8%)	28(14.1%)

注:与未缺血组相应值比,* $P<0.05$

表 2 颅内未破裂动脉瘤支架辅助栓塞术后发生出血性并发症的危险因素分析

危险因素	出血组	未出血组
性别(例,男/女)	6/8	66/135
年龄(岁)	58.1 \pm 9.7	57.5 \pm 9.1
动脉瘤直径(mm)	5.8(4.9,13.2)	5.1(3.5,8.0)
血小板聚集率(%)	8.8(3.5,20.6)*	18.4(9.5,25.0)
抗血小板药物(例)		
氯吡格雷	2(14.3%)	62(30.8%)
替格瑞洛	12(85.7%)	139(69.2%)
吸烟史(例)	1(7.1%)	31(15.4%)
高血压病史(例)	9(64.3%)	100(49.8%)
糖尿病史(例)	1(7.1%)	18(9.0%)
脑出血病史(例)	1(7.1%)	13(6.5%)

注:与未出血组相应值比,* $P<0.05$

CYP2C19 慢代谢基因型可能是其在体内活性降低的因素之一,并且与血栓栓塞性并发症相关^[8]。氯吡格雷抵抗是指经过代谢后不能通过抑制其作用靶点而降低血小板聚集,神经介入术中的发生率在 21%~53.1%^[4,9]。替格瑞洛是一种可逆性 P2Y₁₂ 受体拮抗剂,且代谢不受 CYP2C19 基因型的影响,在降低血栓栓塞并发症的同时并不增加出血风险,可作为氯吡格雷抵抗的替代药物之一^[10]。本文 64 例(30%)术前口服氯吡格雷,151 例(70%)口服替格瑞洛。

依据光学比浊法测定血小板聚集功能,测定值提示血小板在体内对抗板药物的反应性^[7],测定值越低提示药物对血小板聚集功能抑制越强。本文病例术前血小板聚集率中位数为 18.3%(8.3%,24.9%),低于正常值的下限(50.0%~84.0%)。血小板聚集功能受抑制后,降低血栓形成的风险,减少缺血事件^[11]。本文结果显示介入术前血小板聚集率可能并不是发生缺血性并发症的危险因素;但术前血小板聚集率过低可能是出血性并发症的危险因素。原因可能是接受抗血小板治疗后血小板聚集功能受抑制,降低了术后缺血风险^[12],但增加了血小板功能过度抑制的出血性风险^[13]。血小板聚集率测定采血管使用的抗凝剂枸橼酸钠通过降低正常血浆钙离子浓度抑制血小板聚集能力,导致血小板聚集率测量值低于真实值,会高估抗血小板药物对血小板的抑制作用^[7],可能是出现误差的原因之一。

本文可能存在的局限性:①受限于回顾性研究的样本量,纳入出血性并发症例数有限。②正常生理情况下,操作导致的出血可激活机体正常的生理性止血过程,而在使用抗血小板药物后,血小板聚

表 3 颅内未破裂动脉瘤支架辅助栓塞前血小板聚集率与术后出血性并发症的关系

血小板聚集率	出血组	未出血组
$\leq 15\%$	10(71.4%)*	75(37.3%)
$>15\%$	4(28.6%)	126(62.7%)
$\leq 20\%$	11(78.6%)	110(54.7%)
$>20\%$	3(21.4%)	91(45.3%)
$\leq 25\%$	12(85.7%)	153(76.1%)
$>25\%$	2(14.3%)	48(23.9%)
$\leq 30\%$	13(92.9%)	181(90.0%)
$>30\%$	1(7.1%)	20(10.0%)

注:与未出血组相应值比,* $P<0.05$

集功能受抑制,导致止血过程延迟,从而延长出血时间;术中动脉瘤破裂主要与术中操作有关,与抗血小板药物的作用可能性很小;腹股沟血肿的发生主要原因包括术后压迫止血的操作不当或者术后未按照医嘱严格制动穿刺侧下肢,以及抗血小板药物对血小板功能的影响等,将术中动脉瘤破裂和腹股沟血肿纳入出血性并发症进行分析,可能会夸大抗血小板药物导致的出血性并发症发生率。Kan 等^[14]纳入 9 例(6.8%)出血性并发症分析发现光学比浊法测定值是唯一影响出血性并发症发生的因素。Breet 等^[15]研究发现用光学比浊法评估血小板功能时,测定值与心血管支架术后缺血性结局相关,但无法区分出血性事件。光学比浊法是检测血小板功能的“金标准”,但是在临床的应用受到很大限制,主要原因包括诱导聚集剂种类及其浓度的选用和富血小板血浆及乏血小板血浆的制备缺乏统一标准^[4,7]。

总之,抗血小板药物的使用使术前血小板聚集率维持在较低水平,降低了颅内未破裂动脉瘤支架辅助栓塞术后缺血风险,但术前血小板聚集率过低可能是发生出血性并发症的危险因素,血小板聚集率≤15%时需警惕出血风险。

【参考文献】

[1] 中国医师协会神经介入专业委员会中国颅内动脉瘤计划研究组. 中国颅内未破裂动脉瘤诊疗指南 2021[J]. 中国脑血管病杂志, 2021, 18(9): 634-664.

[2] 姚益峰, 朱卫兵, 王 军. PED 治疗椎-基底动脉未破裂夹层动脉瘤的安全性和有效性[J]. 中国临床神经外科杂志, 2022, 27(9): 770-772.

[3] 梁甲宁, 张 广, 刘彬冰, 等. 颅内动脉瘤 LVIS 支架辅助栓塞后中长期随访分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2018, 23(3): 152-154.

[4] Kim KS, Fraser JF, Grupke S, *et al.* Management of antiplatelet therapy in patients undergoing neuroendovascular procedures [J]. *J Neurosurg*, 2018, 129(4): 890-905.

[5] Yamada NK, Cross DT, Pilgram TK, *et al.* Effect of antiplatelet therapy on thromboembolic complications of elective coil embolization of cerebral aneurysms [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007, 28(9): 1778-1782.

[6] Pearce S, Maingard JT, KuanKok H, *et al.* Antiplatelet drugs for neurointerventions: Part 2-- clinical applications [J].

Clin Neuroradiol, 2021, 31(3): 545-558.

[7] Le Quellec S, Bordet JC, Negrier C, *et al.* Comparison of current platelet functional tests for the assessment of aspirin and clopidogrel response: a review of the literature [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116(4): 638-650.

[8] Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, *et al.* Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2022 update [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 5(112): 959-967.

[9] Gurbel PA, BlidenKP, Etherington A, *et al.* Assessment of clopidogrel responsiveness: measurements of maximum platelet aggregation, final platelet aggregation and their correlation with vasodilator-stimulated phosphoprotein in resistant patients [J]. *Thromb Res*, 2007, 121(1): 107-115.

[10] Park KY, Ozaki T, Kostynskyy A, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in the dual antiplatelet regimen for intracranial stenting or flow-diverter treatment for unruptured cerebral aneurysms: a single-center cohort study [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2021, 42(9): 1638-1644.

[11] Bhatia KD, Kortman H, Orru E, *et al.* Periprocedural complications of second-generation flow diverter treatment using Pipeline Flex for unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11(8): 817-824.

[12] Xia PF, Huang YM, Chen G. The effect of ticagrelor for endovascular intervention of intracranial aneurysm patients with or without clopidogrel resistant--a meta-analysis [J]. *Brain Sci*, 2022, 8(12): 1077.

[13] Tantry US, Bonello L, Aradi D, *et al.* Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(24): 2261-2273.

[14] Kan I, Ishibashi T, Sakuta K, *et al.* Preoperative light transmission aggregometry values predict for thromboembolic complications after stent-assisted coil embolization [J]. *World Neurosurg*, 2020, 134: e731-e738.

[15] Breet NJ, van WerkumJW, BoumanHJ, *et al.* Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation [J]. *JAMA*, 2010, 303(8): 754-762.

(2022-11-16 收稿, 2022-12-28 修回)