

. 经验介绍 .

替格瑞洛在氯吡格雷抵抗的颅内动脉瘤病人介入术后的应用

李荔荣 任少华 郝旭东 王力军

【摘要】目的 探讨替格瑞洛联合阿司匹林在氯吡格雷抵抗的颅内动脉瘤病人支架辅助栓塞术后的应用效果。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月至 2021 年 12 月收治的 214 例支架辅助栓塞治疗的颅内动脉瘤的临床资料。术后 112 例应用阿司匹林+氯吡格雷抗血小板治疗(A+C 组), 102 例应用阿司匹林+替格瑞洛抗血小板治疗(A+T 组)。术后随访 3 个月, 观察缺血事件和出血事件发生情况。**结果** 术后 3 个月, 共发生缺血性事件 37 例(17.3%), 其中 A+T 组 10 例, A+C 组 27 例; 无严重出血事件, 轻中度出血 8 例, 其中 A+T 组 5 例, A+C 组 3 例。A+T 组脑梗死或短暂性脑缺血发作发生率(8.9%)明显低于 A+C 组(21.4%; $P<0.05$), 而两组出血事件发生率无统计学差异($P>0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示, 高血压病($HR=1.18$; 95% CI 1.05~1.51; $P=0.025$)、年龄 ≥ 50 岁($HR=1.23$; 95% CI 1.07~1.89; $P=0.012$)是术后缺血事件的独立危险因素, 而基于血小板功能换用替格瑞洛($HR=0.57$; 95% CI 0.38~0.85; $P=0.011$)是术后缺血事件的保护因素。**结论** 颅内动脉瘤支架辅助栓塞术后应血栓弹力图检测结果合理选择抗血小板治疗药物。对于存在氯吡格雷抵抗的病人, 建议更换为替格瑞洛, 可显著降低术后缺血性卒中事件发生率。

【关键词】 颅内动脉瘤; 支架辅助栓塞; 抗血小板治疗; 氯吡格雷抵抗; 替格瑞洛

【文章编号】 1009-153X(2022)05-0390-03 **【文献标志码】** B **【中国图书资料分类号】** R 743.9; R 815.2

介入治疗是颅内动脉瘤常用的治疗方式, 特别是宽颈动脉瘤、复杂动脉瘤, 血流导向装置以及支架的应用显著提高手术成功率^[1,2]。但血流导向装置及支架辅助术后血栓形成造成缺血性并发症, 围手术期发生率在 3.7%~9.2%^[3-5]。术后阿司匹林联合氯吡格雷的双联抗血小板治疗是目前被广泛接受的预防术后缺血事件的标准治疗方案^[6]。有些病人存在氯吡格雷抵抗情况, 会增加血栓事件的几率。替格瑞洛不受 CYP2C19 基因调节, 可降低氯吡格雷抵抗病人的血小板反应性, 更高效地抑制血小板聚集。本文总结替格瑞洛在氯吡格雷抵抗的颅内动脉瘤病人支架辅助栓塞术后的应用经验。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2014 年 1 月至 2021 年 12 月收治的 214 例支架辅助栓塞治疗的颅内动脉瘤的临床资料, 其中男 115 例, 女 99 例; 平均年龄(46.9 \pm 13.7)岁; 破裂动脉瘤 78 例, 未破裂动脉瘤 136 例; 合并高血压病 45 例。

根据术后抗血小板治疗方案分为两组: 阿司匹

林+氯吡格雷组(A+C 组; $n=112$)和阿司匹林+替格瑞洛组(A+T 组; $n=102$)。两组年龄、高血压病比例存在统计学差异($P<0.05$), 其他基线资料无统计学差异($P>0.05$), 详见表 1。

1.2 病例选择标准 ①纳入标准: CTA 或 DSA 证实颅内动脉瘤; 支架辅助栓塞。②排除标准: 凝血功能障碍; 行脑室外引流术; 合并心肺功能、肝肾功能衰竭; 存在血小板减少或阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛过敏史; 肿瘤晚期及预期寿命小于 3 个月; 存在认知障碍以及精神类疾病不能配合随访; 存在 3 个月内出血性疾病病史。

1.3 抗血小板药物用法 ①未破裂动脉瘤, 术前应用阿司匹林(100 mg, 1 次/d)+氯吡格雷(75 mg, 1 次/d)3 d 再进行介入治疗。②破裂动脉瘤, 术前 1 h 顿服阿司匹林、氯吡格雷各 300 mg 后进行介入治疗。所有病人术后应用阿司匹林(100 mg, 1 次/d)联合氯吡格雷(75 mg, 1 次/d)抗血小板治疗。对于存在氯吡格雷抵抗的病人, 由手术医师根据病人具体情况结合病人及家属意愿选择继续使用氯吡格雷或者替格瑞洛(90 mg, 2 次/d)持续 3 个月。

1.4 氯吡格雷抵抗的定义 术前、术后 5 d 应用血栓弹力图测定血小板抑制率, 如果术前血小板抑制率与术后血小板抑制率的差值 $\leq 10\%$, 则认为存在氯吡格雷抵抗^[7]。

1.5 观察指标 术后 3 个月随访, 完成 CT、MRI、CTA

检查。

主要有效终点:①缺血性卒中:出现新的局灶性神经功能缺损症状或影像学显示脑梗死,持续时间超过24 h,排除其他非缺血性病因(如脑出血、癫痫、低血糖等);②短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA):突发局灶性脑缺血或视网膜缺血造成的神经功能缺损,可完全缓解,持续时间小于24 h,影像学检查(CT或MRI)无新发脑梗死证据,排除其他非缺血性病因(如脑出血、癫痫、低血糖等);③影像证实支架内血栓、动脉闭塞伴或不伴有神经功能缺损症状。

安全性终点:①出血事件,采用GUSTO定义并分为3级(严重出血,因大出血死亡,需要输血、输液、使用止血药物和需要外科干预的出血;中等出血,需要补液但不需要输血或升压治疗,包括血红蛋白/红细胞压积绝对降低;轻度出血,包括穿刺部位出血、血肿、皮下及粘膜出血等);②颅内出血,头CT明确的脑实质出血或蛛网膜下腔出血。

1.6 统计学方法 应用SPSS 26.0软件进行分析;正态分布定量资料用 $\bar{x}\pm s$ 描述,采用 t 检验;非正态分布定量资料用中位数描述,采用Mann-Whitney U检验;定性资料采用 χ^2 检验;应用Cox比例回归风险模型分析术后缺血事件的危险因素; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果 术后3个月,214例中,共发生缺血性事件37例(17.3%),其中A+T组10例(9.8%),A+C组27例(24.1%)。无严重出血事件,轻中度出血8例,其中A+T组5例,A+C组3例。A+T组脑梗死或TIA发生率明显低于A+C组($P<0.05$),而两组轻中度出血事件发生率无统计学差异($P>0.05$)。见表2。

2.2 术后缺血事件的危险因素 多因素Cox回归分析显示,高血压病(HR=1.18;95% CI 1.05~1.51; $P=0.025$)、年龄 ≥ 50 岁(HR=1.23;95% CI 1.07~1.89; $P=0.012$)是术后缺血事件的独立危险因素,而基于血小板功能换用替格瑞洛(HR=0.57;95% CI 0.38~0.85; $P=0.011$)是术后缺血事件的保护因素。

3 讨论

本文结果显示颅内动脉瘤支架辅助栓塞术后缺血事件发生率为17.3%,根据血小板功能调整抗血小板治疗药物可有效降低术后缺血事件发生率,而不增加出血风险。这提示对血小板功能检测发现氯

吡格雷反应不良的病人,应用替格瑞洛治疗有较好的效果。

血小板高反应性是指对抗血小板药物的抵抗或无反应性。氯吡格雷需要肝酶转化成活性体才能发挥抗血小板作用,CYP2C19是调节氯吡格雷代谢的关键基因,但是近60%的亚洲人群为CYP2C19功能缺失基因携带者^[8]。研究表明,血小板高反应性还受

表1 两组病人基线资料

基线资料	A+T组(n=102)	A+C组(n=112)
男性(例)	55(53.9%)	60(53.6%)
年龄 ≥ 50 岁(例)	48(47.1%)	64(57.1%)*
吸烟(例)	30(29.4%)	35(31.3%)
饮酒(例)	20(19.6%)	27(24.1%)
高血压病(例)	17(15.2%)	28(27.5%)*
糖尿病(例)	11(10.8%)	12(10.7%)
脂代谢紊乱(例)	45(44.1%)	57(50.9%)
动脉瘤特征		
动脉瘤直径(mm)	8.00 \pm 5.90	7.63 \pm 6.03
瘤颈宽度(mm)	5.25 \pm 3.74	5.60 \pm 4.45
颅内外大动脉狭窄(例)	9(8.8%)	9(8.0%)
动脉瘤位置(例)		
大脑前动脉	17(16.7%)	19(16.9%)
颈内动脉	57(55.9%)	44(39.3%)
大脑中动脉	18(17.6%)	33(29.4%)
椎-基底动脉	10(9.8%)	16(14.3%)
总胆固醇(mg/dl)	4.45 \pm 1.17	4.49 \pm 1.04
低密度脂蛋白(mg/dl)	1.95 \pm 2.52	1.81 \pm 2.47
破裂动脉瘤(例)	14(13.7%)	15(13.4%)
栓塞结果(例)		
完全栓塞	80(78.4%)	91(81.3%)
瘤颈残余	16(15.7%)	14(12.5%)
瘤体残余	4(3.9%)	7(5.4%)

注:与A+T组相应值比,* $P<0.05$

表2 两组随访结果的比较(例)

随访结局	A+C组(n=112)	A+T组(n=102)
主要有效终点事件	27(24.1%)*	10(9.8%)
脑梗死	22(19.6%)*	8(7.8%)
支架内血栓/闭塞	2(1.8%)	1(0.9%)
短暂性脑缺血发作	3(2.7%)	1(0.9%)
安全性终点事件	3(2.7%)	6(5.9%)
大出血	0	0
中度出血	0	1
轻度出血	3	4

注:与A+T组相应值比,* $P<0.05$

年龄、糖尿病等诸多因素影响。替格瑞洛是一种选择性 ADP 受体拮抗剂,作用于 P2Y₁₂ ADP 受体,以抑制 ADP 介导的血小板活化和聚集,不依赖 CYP2C19 基因进行代谢,可显著降低血小板反应性^[9,10]。血小板反应性可较好地预测动脉瘤栓塞术后缺血事件发生风险^[11]。研究发现,颅内动脉瘤血流导向装置辅助栓塞术后应用氯吡格雷抗血小板治疗,对存在血小板高反应性病人,更换替格瑞洛后,缺血事件发生率显著下降^[12]。Li 等^[13]研究发现,颅内动脉瘤支架辅助栓塞术后,根据血小板功能检测结果,选择抗血小板治疗方案,如果为氯吡格雷治疗后血小板高反应性病人,则更换为替格瑞洛,结果显示替格瑞洛明显降低缺血事件发生率,但增加轻中度出血风险。

研究表明 CYP2C19 功能缺失等位基因病人比未携带者卒中复发风险增加 92%^[8],而携带者联合氯吡格雷治疗获益不明显^[14]。另外,氯吡格雷抵抗与 CYP2C19 功能缺失等位基因高度相关。因此,CYP2C19 功能缺失等位基因检测也是指导神经介入术后的常用方法,但关于基因检测对介入后药物调整研究报道较少,且基因检测价格昂贵,检测时间较长,我院尚未开展。

总之,颅内动脉瘤支架辅助栓塞术后应血栓弹力图检测结果合理选择抗血小板治疗药物。对于存在氯吡格雷抵抗的病人,建议更换为替格瑞洛,可显著降低术后缺血性卒中事件发生率。

【参考文献】

[1] Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management [J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12: 699-713.

[2] Brown RD Jr, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13: 393-404.

[3] Kang DH, Kim BM, Kim DJ, *et al.* MR-DWI-positive lesions and symptomatic ischemic complications after coiling of unruptured intracranial aneurysms [J]. *Stroke*, 2013, 44 (3): 789-791.

[4] Pierot L, Spelle L, Vitry F, *et al.* Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular approach: results of the ATENA study [J]. *Stroke*, 2008, 39(9): 2497-2504.

[5] Higashi E, Matsumoto S, Nakahara I, *et al.* Clopidogrel response predicts thromboembolic events associated with coil embolization of unruptured intracranial aneurysms: a prospective cohort study [J]. *PLoS One*, 2021, 16(4): e0249766.

[6] Hwang G, Jung C, Park SQ, *et al.* Thromboembolic complications of elective Coil embolization of unruptured aneurysms: the effect of oral antiplatelet preparation on periprocedural thromboembolic complication [J]. *Neurosurgery*, 2010, 67(3): 743-748.

[7] Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, *et al.* Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity [J]. *Circulation*, 2003, 107(23): 2908-2913.

[8] Pan Y, Chen W, Xu Y, *et al.* Genetic polymorphisms and clopidogrel efficacy for acute ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis [J]. *Circulation*, 2017, 135(1): 21-33.

[9] Wang Y, Chen W, Wang Y, *et al.* Ticagrelor plus aspirin versus clopidogrel plus aspirin for platelet reactivity in patients with minor stroke or transient ischaemic attack: open label, blinded endpoint, randomised controlled phase II trial [J]. *BMJ*, 2019, 365: l2211.

[10] Verdoia M, Pergolini P, Nardin M, *et al.* Ticagrelor and prasugrel in acute coronary syndrome: a single-arm cross-over platelet reactivity study [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2021, 22(9): 686-692.

[11] Kim CH, Hwang G, Kwon OK, *et al.* P2Y₁₂ reaction units threshold for implementing modified antiplatelet preparation in coil embolization of unruptured aneurysms: a prospective validation study [J]. *Radiology*, 2017, 282(2): 542-551.

[12] Adeeb N, Griessenauer CJ, Foreman PM, *et al.* Use of platelet function testing before Pipeline embolization device placement: a multicenter cohort study [J]. *Stroke*, 2017, 48 (5): 1322-1330.

[13] Li W, Zhu W, Wang A, *et al.* Effect of adjusted antiplatelet therapy on preventing ischemic events after stenting for intracranial aneurysms [J]. *Stroke*, 2021, 52(12): 3815-3825.

[14] Wang Y, Zhao X, Lin J, *et al.* Association between CYP2C19 loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack [J]. *JAMA*, 2016, 316: 70-78.

(2022-03-10 收稿, 2022-03-30 修回)