

不同抗血小板治疗对急性脑梗死患者血小板活化聚集状态的比较

沈明强¹,程庆璋¹,石冬敏²

(¹南京医科大学附属苏州医院神经内科,²检验科,江苏 苏州 215002)

[摘要] **目的:**探讨不同抗血小板治疗对脑梗死急性期患者血小板活化及聚集状态的影响。**方法:**97例脑梗死患者随机入组不同的抗血小板治疗组(阿司匹林治疗组、氯吡格雷治疗组、阿司匹林联合氯吡格雷治疗组),在入院第1天(治疗前)和第10天采用流式细胞仪检测血小板CD62P、比浊法检测花生四烯酸(arachidonic acid, AA)诱导的血小板最大聚集率(MAR_{AA})和二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)诱导的血小板最大聚集率(MAR_{ADP})。**结果:**3组患者入院第1天CD62P、MAR_{AA}、MAR_{ADP}无显著差异,治疗10d后3组的CD62P、MAR_{AA}、MAR_{ADP}值均下降,与入院第1天的CD62P、MAR_{AA}、MAR_{ADP}值比较,差异有统计学意义。3组脑梗死患者血小板MAR_{ADP}下降程度组间比较有差异,氯吡格雷组MAR_{ADP}下降明显,阿司匹林联合氯吡格雷治疗组下降更明显。血小板MAR_{AA}、血小板CD62P下降程度组间比较无显著差异。**结论:**阿司匹林、氯吡格雷、阿司匹林联合氯吡格雷3种抗血小板治疗方法均能有效减少脑梗死急性期的血小板活化,降低血小板最大聚集率,提示临床治疗均有效;氯吡格雷和阿司匹林联合治疗更能抑制血小板的聚集,抗血小板疗效更好。

[关键词] 脑梗死;血小板活化;CD62P;血小板聚集率;抗血小板治疗

[中图分类号] R743.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)02-213-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20130215

Study of the influence on the platelet activation and aggregation in patients with acute cerebral infarction which received different antiplatelet therapy

Shen Mingqiang¹, Cheng Qingzhang¹, Shi Dongmin²

(¹Department of Neurology, ²Clinical Laboratory, Suzhou Hospital Affiliated to NJMU, Suzhou 215002, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the influence of different antiplatelet therapies on the platelet activation and aggregation in patients with acute cerebral infarction. **Methods:** CD62P was measured by flow cytometry, arachidonic acid-induced platelet maximal aggregation rate (MAR_{AA}), adenosine diphosphate-induced platelet maximal aggregation rate (MAR_{ADP}) were performed by turbidimetry. A total of 97 cerebral infarction patients were randomly divided into different antiplatelet therapy groups (the aspirin group, the clopidogrel group and the aspirin plus clopidogrel group). CD62P, MAR_{AA} and MAR_{ADP} were measured on the 1st day (before treatment) and 10th day after admission. **Results:** On the first day, comparisons of CD62P, MAR_{AA} and MAR_{ADP} among the three treatment groups were not significant. The levels of CD62P, MAR_{AA} and MAR_{ADP} in each group were significantly decreased from 1 day to 10 day after admission. Comparison of MAR_{ADP} decrease extent among the three treatment groups was significant, MAR_{ADP} of the aspirin plus clopidogrel group decreased more distinctly than the clopidogrel group and even more than the aspirin group. Comparisons of CD62P and MAR_{AA} decrease extent among three treatment groups was not significant. **Conclusion:** Three antiplatelet therapies (aspirin, clopidogrel, aspirin plus clopidogrel) all reduced platelet activation and maximum aggregation rate, which indicated that each antiplatelet therapy was effective. Aspirin plus clopidogrel therapy could most significantly reduce platelet aggregation, which indicated that the curative effect was better among three antiplatelet therapies.

[Key words] cerebral infarction; platelet activation; CD62P; platelet aggregation; antiplatelet therapy

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(2): 213-216]

[基金项目] 苏州市科教兴卫基金课题(SWKQ1023)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: shmq304@yahoo.com.cn

脑梗死是神经科的常见疾病,目前发病率、致残率均较高^[1]。研究发现脑梗死是一种多病因多致病基因的疾病。血小板活化、黏附及聚集在急性缺血

性脑血管病的发生、发展中起着关键作用^[2]。抗血小板治疗是脑梗死治疗中重要的一种治疗方法。阿司匹林和氯吡格雷为 2 种常用抗血小板药物,本研究通过监测血小板 CD62P、花生四烯酸(arachidonic acid, AA)诱导的血小板最大聚集率(MAR_{AA})、二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)诱导的血小板最大聚集率(MAR_{ADP})来观察 2 种药物的 3 种组合治疗对急性脑梗死患者血小板活化、聚集状态的影响,以期指导个体化的抗血小板治疗。

1 资料和方法

1.1 一般资料

1.1.1 对象

选自南京医科大学附属苏州医院神经内科 2010 年 10 月~2012 年 3 月住院的首次发病的脑梗死患者。本组共收集病例 97 例,男 59 例,年龄(63.95 ± 12.02)岁;女 38 例,年龄(70.47 ± 8.55)岁。脑梗死组入选标准:①符合全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准;②首次发病,起病 6~48 h 以内;③发病后经头颅 CT 或 MRI 扫描证实为急性脑梗死;④ TOAST 分型为大动脉硬化型和腔隙性脑梗死;⑤患者或家属知情同意。排除标准:①感染、肿瘤、肝肾疾病、自身免疫性疾病、心血管病和下肢动静脉血栓形成等;②近 1 个月内服用过阿司匹林、潘生丁、氯吡格雷等影响血小板活化药物者;③需要溶栓、降纤、抗凝治疗的患者。

1.1.2 仪器及试剂

CD62P 采用美国贝克曼公司的 FC-500 流式细胞仪检测,PE 标记的 CD62P 单克隆抗体(CD62P-PE)购自美国 Becton-Dickinson 公司。MAR 采用普利生 LBY-NJ2 血液分析仪。AA 终浓度为 200 mg/L,由上海度生公司提供;ADP 终浓度为 11.2 μmol/L,由普利生公司提供;均使用仪器配套校准品和质控品进行定期校准和每日批间质控。

1.2 方法

收集患者姓名、性别、年龄、血压、高血压史、

糖尿病史、心脏病史、吸烟史。进行常规检查,包括血常规、肝肾功能、血脂、肿瘤系列指标、C-反应蛋白、血液流变学、凝血功能、DD 二聚体等,进行 ESSEN、NIHSS 评分。患者入院后按随机数随机入组不同的抗血小板治疗组。第 1 组为阿司匹林治疗组(阿司匹林肠溶胶囊 100 mg/d),第 2 组为氯吡格雷治疗组(氯吡格雷 75 mg/d),第 3 组为阿司匹林和氯吡格雷联合治疗组(阿司匹林肠溶胶囊 100 mg/d、氯吡格雷 75 mg/d)。3 组的基线资料如年龄、NIHSS 评分、ESSEN 评分经统计学检验无显著性差异,具有可比性(表 1)。患者入院后 24 h(1 d,未行抗血小板治疗前)及治疗 10 d 分别采血,全血流式细胞术检测血小板 CD62P,比浊法检测 AA 诱导的 MAR_{AA} 和 ADP 诱导的 MAR_{ADP}。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行分析。计量数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用 χ^2 检验,治疗前后的计量资料采用配对 *t* 检验,组间比较采用单因素方差分析 *F* 检验,组间多重比较采用 LSD 法。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

脑梗死患者未治疗前 CD62P、MAR_{AA}、MAR_{ADP} 值差异无统计学意义(表 2),血小板活化程度、血小板易聚集程度统计学上无显著性差异,具有可比性。治疗 10 d,不同治疗组经抗血小板治疗后 CD62P、MAR_{AA}、MAR_{ADP} 均有下降,经前后配对 *t* 检验, P 值均 < 0.05 ,差异均有统计学意义,提示不同抗血小板药物的抗血小板治疗均能减少血小板的活化和聚集,均有疗效。不同抗血小板治疗组脑梗死治疗 10 d CD62P、MAR_{AA}、MAR_{ADP} 差值进行比较,3 组间血小板 MAR_{ADP} 下降程度组内比较差异有统计学意义($P = 0.015$,表 3),提示氯吡格雷治疗后 MAR_{ADP} 下降明显,联合治疗下降更明显。3 组间血小板 MAR_{AA} 下降程度组内比较,发现阿司匹林治疗组 MAR_{AA} 下降明显,联合治疗未增加 MAR_{AA} 下降程度,但 3 组

表 1 脑梗死不同治疗组的一般资料比较

Table 1 Comparisons of different groups of cerebral infarction therapy

($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	ESSEN 评分(分)	NIHSS 评分(分)
阿司匹林治疗组	31	66.67±8.63	2.61±1.28	5.71±4.08
氯吡格雷治疗组	33	67.36±11.79	2.48±1.28	5.00±3.53
联合治疗组	33	65.39±12.91	2.58±1.32	6.15±5.17
<i>F</i> 值		0.263	0.084	0.598
<i>P</i> 值		0.769	0.920	0.552

间比较差异无统计学意义($P = 0.126$,表3)。不同抗血小板治疗组间血小板CD62P下降程度比较统计学上无显著性差异。从实验室数据检测比较看,氯

吡格雷和阿司匹林联合治疗更能抑制血小板的聚集,抗血小板治疗疗效较好。

表2 治疗前与治疗10 d后脑梗死不同治疗组CD62P、MAR_{AA}、MAR_{ADP}值比较

Table 2 Comparison of CD62P, MAR_{AA} and MAR_{ADP} among the three treatment groups measured on the first day and the 10th day (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前			治疗10 d		
		CD62P	MAR _{AA}	MAR _{ADP}	CD62P	MAR _{AA}	MAR _{ADP}
阿司匹林治疗组	31	24.16±11.43	63.87±14.79	65.53±11.54	18.47±12.56*	49.49±16.46*	57.63±15.89*
氯吡格雷治疗组	33	28.51±13.42	59.41±18.56	64.70±12.32	19.33±12.11*	53.35±17.75*	49.12±15.04*
联合治疗组	33	27.35±14.88	61.11±18.83	69.02±11.22	18.88±13.85*	48.08±15.45*	47.29±17.98*
F值		0.902	0.525	1.258	0.036	0.891	3.602
P值		0.409	0.593	0.289	0.965	0.414	0.031

与治疗前相比,* $P < 0.05$ 。

表3 不同治疗组脑梗死10 d内CD62P、MAR_{AA}、MAR_{ADP}差值比较

Table 3 Difference comparisons of CD62P, MAR_{AA} and MAR_{ADP} in different antiplatelet therapy groups measured on the 10th day (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD62P差值	MAR _{AA} 差值	MAR _{ADP} 差值
阿司匹林治疗组	31	5.69±11.62	14.39±14.77	7.90±18.68
氯吡格雷治疗组	33	9.18±9.18	6.06±18.75	15.58±16.69
联合治疗组	33	8.47±13.79	13.03±18.52	21.72±20.49 [▲]
F值		0.789	2.12	4.386
P值		0.457	0.126	0.015

与阿司匹林治疗组比较,[▲] $P = 0.004$ 。

3 讨论

血小板活化、黏附及聚集在急性缺血性脑血管病的发生、发展中起着关键作用。抗血小板治疗是通过药物阻止血小板黏附、聚集和释放而起到预防血栓形成、减少缺血性卒中事件的发生。阿司匹林是唯一在急性缺血性卒中治疗方面经过评价的抗血小板药,能大大降低卒中和其他血管事件的风险^[3]。但急性缺血性卒中采用规律的阿司匹林治疗仍然有较高的卒中复发率,出现阿司匹林抵抗现象^[4]。CAPRIE研究^[5]表明,对既往有缺血性卒中、心肌梗死和周围血管病的患者,氯吡格雷较阿司匹林更能降低卒中的远期风险和其他血管事件的发生率,氯吡格雷的疗效优于阿司匹林。CHARISMA研究^[6]表明,对于既往有缺血性事件史的高危患者,在阿司匹林基础上加用氯吡格雷比单用阿司匹林能增加疗效。2005年CARESS试验^[7]及2009年CLAIR研究^[8]表明阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗具有更强的抗栓作用。阿司匹林和氯吡格雷为2种常用抗血小板药物,本研究入选患者随机分组予不同的抗血小板药物治疗,从实验室数据检测比较看,在

脑梗死急性期,阿司匹林、氯吡格雷、阿司匹林联合氯吡格雷等3种抗血小板治疗方法均能有效减少血小板的活化,降低血小板的最大聚集率,提示临床治疗均有效,氯吡格雷和阿司匹林联合治疗更能抑制血小板的聚集,抗血小板治疗疗效更好。原因可能由于血小板聚集是多途径、多因素参与的瀑布过程,环氧化酶抑制只是其中的一个环节,阿司匹林不能阻止血小板聚集的其他途径;氯吡格雷选择性抑制ADP与血小板受体结合及继发的ADP介导的糖蛋白GP II b/III a复合物的活化,由此抑制血小板聚集;氯吡格雷还能阻断其他激动剂通过释放ADP引起的血小板聚集。因此阿司匹林联合氯吡格雷治疗能抑制血小板聚集的多个途径,从而发挥良好的较强的抗栓作用。

中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2010^[9]和2011年美国心脏协会/美国卒中学会卒中二级预防指南^[10]均推荐:对于非心源性栓塞性缺血性卒中或短暂性脑缺血患者,建议给予抗血小板药物来降低缺血性卒中/短暂性脑缺血复发和其他心血管事件的发生率(I级推荐,A级证据)。在临床上,对于脑梗死非溶栓患者,应尽早予抗血小板治

疗,对卒中患者的复发风险进行分层评估,鉴别出高危患者后,可采用氯吡格雷或阿司匹林联合氯吡格雷进行更积极的抗血小板治疗。

[参考文献]

- [1] Suwanwela N, Koroshetz WJ. Acute ischemic stroke: overview of recent therapeutic developments[J]. *Annu Rev Med*, 2007, 58: 89-106
- [2] Htun P, Fateh-Moghadam S, Tomandl B, et al. Course of platelet activation and platelet-leukocyte interaction in cerebrovascular ischemia[J]. *Stroke*, 2006, 37(9): 2283-2287
- [3] The International Stroke Trial(IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group[J]. *Lancet*, 1997, 349(9065): 1569-1581
- [4] Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance[J]. *Lancet*, 2006, 367(9510): 606-617
- [5] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)[J]. *Lancet*, 1996, 348(9038): 1329-1339
- [6] Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(19): 1982-1988
- [7] Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler emboli signal detection: the clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis (CARESS) trial[J]. *Circulation*, 2005, 111(17): 2233-2240
- [8] Wong KL, Chen C, Fu J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study) a randomized, open-label, blinded-endpoint trial[J]. *Lancet Neural*, 2010, 9(5): 489-497
- [9] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑卒中二级预防指南撰写组. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2010[J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43(2): 154-160
- [10] Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or permanent ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American

热烈祝贺《南京医科大学(自然科学版)》在第三届中国学术期刊评价中被评为“RCCSE 中国核心学术期刊(A)”! 本次共有 6448 种中文学术期刊参与评价, 经过综合评价后得到期刊相应的等级, 共计 1939 种学术期刊进入核心期刊区。