doi:10.11659/jjssx.11E023126

·临床研究·

低剂量替格瑞洛在颅内动脉瘤支架辅助栓塞术后的应用

向阳芳[1],刘 羽[2],周志凌[1],程光森[2] [1.珠海市人民医院(暨南大学珠海临床医学院)药学部,广东 珠海 519000;2.珠海市人民医院(暨南大学珠海临床医学院)脑血管病科,广东 珠海 519000]

[摘 要] **目的** 探讨低剂量替格瑞洛联合阿司匹林在颅内动脉瘤患者支架辅助栓塞术后的应用效果。**方法** 回顾性分析2021年1月至2023年1月在我院接受支架辅助栓塞治疗的未破裂颅内动脉瘤患者的临床资料,根据患者术前双联抗血小板治疗方案分为替格瑞洛组[阿司匹林(100 mg,每日1次)+低剂量替格瑞洛(每次60 mg,每日2次)]和氯吡格雷组[阿司匹林(100 mg,每日1次)+氯吡格雷(75 mg,每日1次)]。共纳入158例行支架辅助栓塞治疗的患者,其中替格瑞洛组84例,氯吡格雷组74例。术后对患者进行3个月的随访,观察2组患者的缺血事件及出血事件发生情况并进行比较。**结果** 替格瑞洛组与氯吡格雷组术后3个月的出血事件发生率(11.9% *vs.* 12.2%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$);替格瑞洛组和氯吡格雷组术后3个月的缺血事件发生率(11.9% *vs.* 25.7%)比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。多因素*Cox*回归分析显示,低剂量替格瑞洛(*HR*=0.44,95%*CI*:0.21~0.93,$P=0.035$)是支架辅助栓塞术后缺血事件的保护因素。**结论** 与氯吡格雷相比,颅内动脉瘤支架辅助栓塞术后应用低剂量替格瑞洛(每次60 mg,每日2次)可显著降低术后缺血性卒中事件发生率,低剂量替格瑞洛联合阿司匹林可作为颅内动脉瘤支架辅助栓塞术后双联抗血小板治疗方案。

[关键词] 颅内动脉瘤;支架辅助栓塞;低剂量替格瑞洛

[中图分类号] R651.1+2 [文献标志码] A [收稿日期] 2023-11-28

Application of low-dose ticagrelor after stent-assisted embolization of intracranial aneurysm

XIANG Yang-fang[1], LIU Yu[2], ZHOU Zhi-ling[1], CHENG Guang-sen[2] [1. Department of Pharmacy, Zhuhai People's Hospital (Zhuhai Clinical Medical College of Jinan University), Zhuhai Guangdong 519000, China; 2. Department of Cerebrovascular Disease, Zhuhai People's Hospital (Zhuhai Clinical Medical College of Jinan University), Zhuhai Guangdong 519000, China]

Abstract: Objective To investigate the application effect of low-dose ticagrelor combined with aspirin in patients with intracranial aneurysm after stent-assisted embolization. **Methods** The clinical data of patients with unruptured intracranial aneurysm who underwent stent-assisted embolization in our hospital from January 2021 to January 2023 were retrospectively analyzed and divided into the ticagrelor group [aspirin (100 mg, once a day)+low-dose ticagrelor (60 mg, twice a day)] and the clopidogrel group [aspirin (100 mg, once a day)+clopidogrel (75 mg, once a day)] according to the preoperative dual antiplatelet therapy regimen. A total of 158 patients who underwent stent-assisted embolization were included, including 84 patients in the ticagrelor group and 74 patients in the clopidogrel group. The patients were followed up for 3 months after surgery, and the occurrence of ischemic events and hemorrhagic events in the two groups were observed and compared. **Results** There was no statistically significant difference in the incidence of hemorrhagic events 3 months after surgery (11.9% *vs.* 12.2%) between the ticagrelor group and the clopidogrel group ($P>0.05$). There was a statistically significant difference in the

[基金项目] 珠海市医学科研基金项目(2220009000306-03)

[通信作者] 程光森,E-mail:cgs58@126.com

[14] Sofferman RA, Haisch CE, Kirchner JA, et al. The nasogastric tube syndrome[J]. Laryngoscope, 1990, 100(9): 962-968. doi: 10.1288/00005537-199009000-00010.

[15] 陈德利,葛思堂,左芦根,等. 胃癌术后早期肠内营养对术后炎症反应及肠屏障功能的影响[J]. 肠外与肠内营养,2020,27(4):222-225. doi:10.16151/j.1007-810x.2020.04.007.

[16] 何沁蔓,彭 毅,董云娅,等. 早期肠内营养对结直肠癌根治术患者胃肠功能恢复的影响[J]. 局解手术学杂志,2021,30(9):792-795. doi:10.11659/jjssx.09E020059.

[17] Venara A, Hamel JF, Cotte E, et al. Intraoperative nasogastric tube during colorectal surgery may not be mandatory: a propensity score analysis of a prospective database[J]. Surg Endosc, 2020, 34(12): 5583-5592. doi:10.1007/s00464-019-07359-9.

[18] Mundi MS, Patel J, McClave SA, et al. Current perspective for tube feeding in the elderly: from identifying malnutrition to providing of enteral nutrition[J]. Clin Interv Aging, 2018, 13: 1353-1364. doi: 10.2147/CIA.S134919.

(编辑:杨 颖)

incidence of ischemic events 3 months after surgery(11.9% *vs.* 25.7%) between the ticagrelor group and theclopidogrel group (P<0.05). Multivariate *Cox* regression analysis showed that low-dose ticagrelor (HR=0.44, 95%CI: 0.21 to 0.93, P=0.035) was a protective factor for ischemic events after stent-assisted embolization. **Conclusion** Compared with clopidogrel, the application of low-dose ticagrelor (60 mg, twice a day) after stent-assisted embolization of intracranial aneurysm can significantly reduce the incidence of postoperative ischemic stroke events, and low-dose ticagrelor combined with aspirin can be used as a dual antiplatelet therapy regimen after stent-assisted embolization of intracranial aneurysm.

Keywords: intracranial aneurysm; stent-assisted embolization; low-dose ticagrelor

随着血管内介入治疗在脑血管疾病中的发展,支架辅助栓塞的应用显著提高了宽颈、微小及夹层等复杂动脉瘤的手术成功率,但术后血栓形成可导致缺血性并发症,其发生率在3.7%~28.0%[1-5]。目前预防术后缺血事件的常用方案为阿司匹林联合氯吡格雷的双联抗血小板治疗[5],但氯吡格雷抵抗会导致血栓事件风险增加。较氯吡格雷而言,替格瑞洛非前体药物,且其代谢不受CYP2C19基因调控,无抵抗现象。最新CHANCE-2研究显示,常规剂量替格瑞洛(每次90 mg,每日2次)联合阿司匹林双联抗血小板的脑卒中二级预防作用优于氯吡格雷联合阿司匹林,但会导致总出血事件增加[6]。亚裔人群抗血小板治疗相关的致死性颅内出血风险高于其他种族人群(0.8% *vs.* 0.1%)[7-8],低剂量替格瑞洛是否更适用于亚裔人群,以及是否可有效抑制血小板功能并在预防脑卒中的同时不增加出血的发生率尚不明确。因此,本研究探讨低剂量替格瑞洛联合阿司匹林在颅内动脉瘤患者支架辅助栓塞术后的短期疗效及安全性,总结临床应用经验,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2021年1月至2023年1月我院收治的确诊为未破裂颅内动脉瘤且行支架辅助栓塞治疗的患者为研究对象。本研究经珠海市人民医院伦理委员会审批[伦理批号:(2023)伦审【研】第(87)号]。

纳入标准:年龄≥18周岁;术前经CTA、MRA或DSA证实为颅内动脉瘤,同意并接受支架辅助栓塞手术;术后严格遵医嘱规律服用双联抗血小板药物。排除标准:行脑室外引流术;有阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛过敏史;凝血功能障碍或存在血小板减少;既往3个月内有出血性疾病病史;合并肝、肾功能衰竭;存在认知障碍以及精神类疾病,不能配合随访;肿瘤晚期及预期寿命小于3个月。

根据患者双联抗血小板治疗方案分为阿司匹林+替格瑞洛组(替格瑞洛组)和阿司匹林+氯吡格雷组(氯吡格雷组),分别于术前服用阿司匹林(100 mg,每日1次)+替格瑞洛(每次60 mg,每日2次)、阿司匹林(100 mg,每日1次)+氯吡格雷(75 mg,每日1次),3 d后行介入治疗;术后延用双联抗血小板治疗方案持续3个月。

共纳入158例行支架辅助栓塞治疗的颅内动脉瘤患者,其中替格瑞洛组84例,氯吡格雷组74例。2组患者性别、年龄、合并症、动脉瘤大小及位置、栓塞结果等基线资料均无统计学差异(P>0.05),见表1。

表1 2组患者基线资料比较

基线资料		替格瑞洛组(n=84)	氯吡格雷组(n=74)	P
性别[例(%)]	男	32(38.1)	22(29.7)	0.269
	女	52(61.9)	52(70.3)	
年龄(岁)		59.11±9.527	55.89±11.82	0.060
吸烟[例(%)]		26(31.0)	23(31.1)	0.986
饮酒[例(%)]		18(21.4)	14(18.9)	0.695
高血压病[例(%)]		50(59.5)	44(59.5)	0.993
糖尿病[例(%)]		9(10.7)	7(9.5)	0.794
高血脂[例(%)]		37(44.0)	32(43.2)	0.919
同型半胱氨酸(μmol/L)		12.70±3.59	12.14±3.56	0.345
动脉瘤特征(mm)	动脉瘤直径	5.06±3.00	12.44±3.58	0.312
	瘤颈宽度	3.86±1.80	3.87±2.19	0.969
颅内外大动脉狭窄[例(%)]		22(26.2)	19(25.7)	0.941
动脉瘤位置[例(%)]	大脑前动脉	9(10.7)	5(6.8)	0.394
	颈内动脉	51(60.7)	54(73.0)	
	大脑中动脉	18(21.4)	10(13.5)	
	椎-基底动脉	6(7.1)	5(6.8)	
栓塞结果[例(%)]	完全栓塞	55(65.4)	51(68.9)	0.142
	瘤颈残余	3(3.6)	2(2.7)	
	瘤体残余	26(31.0)	21(28.4)	

1.2 观察指标

术后3个月随访,完成颅脑DSA、CT或MRI检查,记录患者缺血事件发生情况,包括短暂性脑缺血发作、缺血性卒中(具体定义参考《内科学》)[9]及支架内血栓形成或闭塞(经影像学证实,可伴随或不伴随神经功能缺损症状),排除其他非缺血性病因(如脑出血、癫痫、造影剂脑病、低血糖等)。评估双联抗血小板治疗方案所导致的出血风险,参考GUSTO出血分级标准[10]分为:①严重或危及生命的出血,包括颅内出血;②中度出血;③轻度出血。

1.3 统计学方法

应用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析；定量指标用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，采用t检验；定性指标采用χ^2检验；应用*Cox*比例风险回归模型分析支架辅助栓塞术后缺血事件发生的危险因素；$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果

术后3个月，158例行支架辅助栓塞治疗的颅内动脉瘤患者共发生缺血事件29例(18.4%)，其中替格瑞洛组10例(11.9%)，氯吡格雷组19例(25.7%)，替格瑞洛组缺血事件发生率明显低于氯吡格雷组($P<0.05$)。替格瑞洛组中有2例患者分别由于术后大脑中动脉血栓形成及支架不贴壁所致局部血栓形成，将替格瑞洛剂量调整为每次90 mg，每日2次，在后续随访中无缺血事件发生。氯吡格雷组出现严重出血(左侧基底节出血)1例、中度出血(玻璃体出血)1例、轻度出血7例；而替格瑞洛组仅轻度出血10例，主要表现为皮肤瘀斑及牙龈出血，但2组出血事件发生率比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，见表2。

表2 2组患者出血事件及缺血事件发生情况比较[例(%)]

组别	n	出血事件				P	缺血事件				P
		轻	中	严重	合计		短暂性脑缺血发作	支架内血栓/闭塞	缺血性卒中	合计	
氯吡格雷组	74	7(9.5)	1(1.4)	1(1.4)	9(12.2)	0.960	5(6.8)	2(2.7)	12(16.2)	19(25.7)	0.026
替格瑞洛组	84	10(11.9)	0(0)	0(0)	10(11.9)		1(1.2)	1(1.2)	8(9.5)	10(11.9)	

2.2 支架辅助栓塞术后缺血事件的危险因素

对支架辅助栓塞术后缺血事件进行*Cox*比例风险回归分析，结果显示，低剂量替格瑞洛相对于氯吡格雷是术后缺血事件的保护因素(*HR*=0.44，95%*CI*：0.21~0.93，$P=0.035$)，见表3。

表3 术后缺血事件多因素*Cox*回归分析

组别	n	缺血事件[例(%)]	*HR*(95%*CI*)	P
替格瑞洛组	84	10(11.9)	0.44(0.21~0.93)	0.035
氯吡格雷组	74	19(25.7)		

3 讨论

目前支架辅助栓塞术后通常予以阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗，然而即使规律使用抗血小板聚集药物，血栓形成仍是支架辅助栓塞治疗颅内动脉瘤的并发症之一。氯吡格雷为前体药物，需经肝脏CYP2C19酶代谢转化为活性药物才能发挥抗血小板作用，因此携带CYP2C19功能缺失等位基因的患者易出现氯吡格雷抵抗现象。研究表明，携带CYP2C19功能缺失型等位基因(CYP2C19*2、CYP2C19*3等)患者的卒中复发风险是未携带此基因患者的1.92倍，然而亚洲人群携带CYP2C19功能缺失基因比例高达58.8%，因此卒中复发率较高[11-12]。研究显示，对于携带CYP2C19功能缺失等位基因的轻型卒中或短暂性脑缺血患者，常规剂量替格瑞洛(每次90 mg，每日2次)联合阿司匹林双联抗血小板的脑卒中二级预防作用优于氯吡格雷联合阿司匹林，但增加了总出血事件[6]。基于常规剂量替格瑞洛的出血风险及氯吡格雷的抵抗现象，从2014年起便有学者研究低剂量替格瑞洛在亚洲人群冠心病中的临床疗效及安全性。多项研究证实低剂量替格瑞洛(每次60 mg，每日2次)治疗急性冠脉综合征的疗效与常规剂量相近，并且优于氯吡格雷，且低剂量替格瑞洛的大出血风险较常规剂量显著降低[13-15]。然而目前暂无低剂量替格瑞洛联合阿司匹林双重抗血小板治疗在颅内动脉瘤患者支架辅助栓塞术后的应用研究。

本研究中158例颅内动脉瘤患者均成功行支架辅助栓塞术，对围术期及随访过程中发生缺血事件进行统计分析发现，低剂量替格瑞洛(每次60 mg，每日2次)相对于氯吡格雷可显著降低术后缺血事件发生率，且不增加出血风险，提示低剂量替格瑞洛(每次60 mg，每日2次)联合阿司匹林可作为颅内动脉瘤围术期及术后短期的双联抗血小板治疗方案。据统计，与颅内动脉瘤支架辅助栓塞相关的缺血性事件发生率为3.8%~28.0%，支架内血栓形成发生率为4.6%[3-5,16]。同时也有研究报道颅内动脉瘤支架辅助栓塞术后54.2%的患者磁共振成像提示存在缺血病灶，但多数患者无症状[17]。本研究回顾性分析158例颅内动脉瘤支架辅助栓塞术患者的临床资料，其中29例(18.4%)术中或术后发生缺血事件，3例(1.9%)支架内血栓形成或闭塞，与上述文献报道相近。本研究对部分患者基于缺血事件进行了抗血小板药物方案调整：替格瑞洛组1例患者出现大脑中动脉血栓形成，1例患者出现支架不贴壁导致局部血栓形成，均经急诊取栓后调整替格瑞洛剂量为每次90 mg，后续随访中患者未出现缺血事件；氯吡格雷组中7例患者术后约3个月时复查头颅CT提示新发梗死灶，因此延长双联抗血小板治疗时间或更换为替格瑞洛进行治疗。虽有研究发现在血小板功能或基因检测指导下调整冠状动脉

介入术后患者抗血小板治疗方案可改善临床疗效[18]，但血小板功能及基因检测价格昂贵，未列入医保报销范围，且检测时间较长，我院并未常规应用，故无法确保所有患者双联抗血小板治疗方案的精准化。本研究还发现4例CYP2C19*1/*1患者服用氯吡格雷联合阿司匹林后仍发生缺血事件，这提示可能存在其他危险因素导致缺血事件发生，但术后缺血事件多因素*Cox*回归分析仅提示替格瑞洛的使用为保护因素，这可能是由于本研究样本量少且随访时间较短，导致研究结果存在一定误差。因此本课题组后续拟开展替格瑞洛在颅内动脉瘤术后长期应用的随机对照研究，同时基于血小板功能及基因检测调整替格瑞洛剂量以确保替格瑞洛的疗效及安全性，为临床用药提供更多的依据。

综上所述，本研究首次证实了低剂量替格瑞洛（每次60 mg，每日2次）联合阿司匹林对颅内动脉瘤患者支架辅助栓塞术后的疗效与安全性，为临床用药提供了新思路。

［参考文献］

[1] Nabizadeh F, Valizadeh P, Balabandian M. Stent-assistant versus non-stent-assistant coiling for ruptured and unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis and systematic review [J]. World Neurosurg X, 2024, 21: 100243. doi: 10.1016/j.wnsx.2023.100243.

[2] Zaidat O, Hanel R, Sauvageau E, et al. Pivotal trial of the neuroform atlas stent for treatment of anterior circulation aneurysms: one-year outcomes[J]. Stroke, 2020, 51: 2087-2094. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028418.

[3] Nishido H, Piotin M, Bartolini B, et al. Analysis of complications and recurrences of aneurysm coiling with special emphasis on the stent-assisted technique[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2014, 35(2): 339-344. doi: 10.3174/ajnr.A3658.

[4] Imamura H, Sakai N, Satow T, et al. Factors related to adverse events during endovascular coil embolization for ruptured cerebral aneurysms [J]. J Neuro Surg, 2020, 12(6): 605-609. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015459.

[5] Zhang X, Zuo Q, Tang H, et al. Stent assisted coiling versus non-stent assisted coiling for the management of ruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis and systematic review[J]. J Neuro Surg, 2019, 11(5): 489-496. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014388.

[6] Wang Y, Meng X, Wang A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in CYP2C19 loss-of-function carriers with stroke or TIA [J]. N Engl J Med, 2021, 385(27): 2520-2530. doi: 10.1056/NEJMoa2111749.

[7] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2009, 361(11): 1045-1057. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.

[8] 赵敏捷，周玉杰，梁 静，等. 替格瑞洛联合阿司匹林用于经皮冠状动脉介入术后长期抗血小板治疗的安全性观察[J]. 心肺血管病杂志, 2016, 35(4): 260-265. doi: 10.3969/j.issn.1007-5062.2016.04.003.

[9] 葛均波，王 辰，王建安. 内科学[M]. 第10版. 北京：人民卫生出版社, 2024.

[10] Bassand JP. GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator in Occluded arteries): logic wins at last[J]. Eur Heart J, 1994, 15(1): 2-4. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060374.

[11] 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024913.

[12] Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. N Engl J Med, 2013, 369(1): 11-19. doi: 10.1056/NEJMoa1215340.

[13] Park DW, Lee PH, Jang S, et al. Effect of low-dose versus standard-dose ticagrelor and clopidogrel on platelet inhibition in acute coronary syndromes[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(14): 1594-1595. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.010.

[14] 赵宏伟，栾 波，侯爱洁，等. 低剂量替格瑞洛在冠状动脉慢性完全闭塞性病变PCI后抗血小板治疗的有效性及安全性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(1): 58-61. doi: 10.3969/j.issn.1674-4055.2020.01.15.

[15] Orme RC, Parker W, Thomas MR, et al. Study of two dose regimens of ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease (STEEL-PCI) [J]. Circulation, 2018, 138(13): 1290-1300. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034790.

[16] McLaughlin N, McArthur DL, Martin NA. Use of stent-assisted coil embolization for the treatment of wide-necked aneurysms: a systematic review [J]. Surg Neurol Int, 2013, 4: 43. doi: 10.4103/2152-7806.109810.

[17] Yang H, Li Y, Jiang Y. Insufficient platelet inhibition and thromboembolic complications in patients with intracranial aneurysms after stent placement[J]. J Neurosurg, 2016, 125(2): 247-253. doi: 10.3171/2015.6.JNS1511.

[18] Galli M, Benenati S, Capodanno D, et al. Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2021, 397(10283): 1470-1483. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00533-X.

（编辑：贺绍梅）