

丹参多酚酸联合双联抗血小板聚集药物 对 CYP2C19 基因变异的颅内动脉 支架成形术后患者的影响

高灵利 李延红 李凤仙 蒋令修 李晓晖

【摘要】 目的 探讨丹参多酚酸联合双联抗血小板聚集药物对 CYP2C19 基因变异的颅内动脉支架成形术后患者的影响。**方法** 研究对象选取于本院 2015 年 7 月 - 2018 年 3 月进行颅内动脉支架成形术合并 CYP2C19 基因变异患者 102 例,使用随机数字表法分为双联组(51 例)及联合组(51 例),双联组仅给予双联抗血小板聚集药物,联合组在其治疗基础上给予丹参多酚酸针剂,比较 2 组治疗前后氧化应激反应、血管内皮功能、血小板功能及治疗后不良事件发生率。**结果** 治疗前 2 组丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、血小板活化标志物(CD62p、CD63)水平无显著差异($P>0.05$)。治疗后联合组 MDA、ET-1、CD62p 及 CD63 水平显著低于双联组;SOD、NO 水平显著高于双联组;联合组不良事件发生率显著低于双联组($P<0.05$)。**结论** 丹参多酚酸联合双联抗血小板聚集药物能有效降低 CYP2C19 基因变异的颅内动脉支架成形术后患者氧化应激反应,改善其血管内皮功能及血小板功能,减少不良事件发生率。

【关键词】 丹参多酚酸 双联抗血小板聚集药物 CYP2C19 基因变异 颅内动脉支架成形术

【中图分类号】 R543.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)02-0206-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.02.018

The effects of Danshen polyphenolic acid combined with dual antiplatelet drugs on patients with CYP2C19 gene mutation after intracranial and extracranial stenting Gao Lingli, Li Yanhong, Li Fengxian, et al. Department of General Practice, The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng Henan 475001

【Abstract】 Objective To investigate the effects of Danshen polyphenolic acid combined with dual antiplatelet drugs on patients with CYP2C19 gene mutation after intracranial and extracranial stenting. **Methods** A total of 102 patients with intracranial and extracranial stenting and CYP2C19 gene mutation were enrolled in our hospital from July 2015 to March 2018. The patients were randomly divided into two groups: the double group (51 cases) and the combination group (51 cases). The double group was given only dual antiplatelet drugs, and the combined group was given dual antiplatelet drugs and administration of salvianolate. The incidence of oxidative stress, vascular endothelial function, platelet function and adverse events after treatment were compared between the two groups. **Results** The levels of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1) and platelet activation markers (CD62p, CD63) were not detected before treatment, and there were not significant differences between two groups ($P>0.05$). The levels of MDA, ET-1, CD62p and CD63 in the combined group were significantly lower than those in the double group after treatment, the levels of SOD and NO were significantly higher than those in the double group, the incidence of adverse events in the combined group was significantly lower than that in the double group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Danshen polyphenolic acid combined with dual antiplatelet drugs could effectively reduce the oxidative stress response of patients with CYP2C19 gene mutation after intracranial and extracranial stenting, improve their vascular endothelial function and platelet function, and reduce the incidence of adverse events.

【Key words】 Salvia polyphenols Dual antiplatelet drugs CYP2C19 gene mutation Intracranial and extracranial stenting

脑血管病作为一种老年常见疾病,近年来随着我国老龄化进程的加快,脑血管疾病患者显著增加,且脑血管疾病发病率呈现上升趋势,有研究报道指出,我国脑血管疾病患病人数较多,且其年增幅高达 5% 以上^[1]。随着外科技术的发展,颅内外动脉支架成形术因其能有效改善患者脑缺血,减少不良事件的发生,已在脑血管疾病中得到广泛应用^[2]。但其作为有创手术,术中对患者血管功能造成一定损害,引起其应激反应。术后仍有患者出现血栓、心梗等不良事件。目前,临床多采用氯吡格雷和阿司匹林双联抗血小板聚集治疗方案对其进行预防,多数患者能取得较好疗效^[3-4]。但有研究发现,当患者发生 CYP2C19 等位基因变异后此治疗方法疗效显著降低,无法满足治疗要求^[2,5]。随着我国传统医学的发展,中成药逐渐得到广泛应用,丹参多酚酸即是其中一种,其具有抗氧化、活血、祛瘀、通络效果^[6]。目前其对冠心病治疗研究较多,但其应用于颅内外动脉支架成形术后较为鲜见。本研究对近年本院收治的 CYP2C19 基因变异的颅内外动脉支架成形术患者给予丹参多酚酸联合双联抗血小板聚集药物进行治疗,旨在为此类患者寻找更优治疗方案并取得较好效果,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

对本院 2015 年 7 月 - 2018 年 3 月收治的颅内外动脉支架成形手术合并 CYP2C19 基因变异患者 102 例行前瞻性研究,纳入标准:①于本院进行颅内外动脉支架成形手术并资料完备者;②基因芯片检测确诊为 CYP2C19 * 2 / CYP2C19 * 3 等位基因变异者;③治疗依从性高,能积极配合此次研究者;④年龄 ≥ 18 岁。排除标准:①合并严重肝肾功能、凝血功能障碍者;②合并恶性肿瘤者;③对本研究所用药物过敏者;④研究前 1 月内有相同药物服用史者。无患者排除,合计共纳入 102 例,本研究经本院伦理委员会批准且所有患者均知情同意并签署知情同意书。使用随机数字表法分为双联组及联合组,每组各 51 例。经统计学检验,2 组年龄、病程等一般资料无明显差异 ($P > 0.05$),具有可比性(表 1)。

1.2 治疗

所有患者均进行颅内或颅外动脉支架成形术,术后均给予生命体征监测等常规处理。双联组使用

双联抗血小板聚集药物治疗,即①给予阿司匹林 (100 mg/片) 口服,1 片/次, qd; ②硫酸氢氯吡格雷片 (75 mg/7 片) 口服,2 片/次, qd。联合组在其治疗基础上给予注射用丹参多酚酸针剂 (0.13g/支 (含丹参多酚酸 100 mg) 静脉滴注,1 次 1 支 (100 mg),临用前以适量 0.9% 氯化钠注射液溶解,再用 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 稀释,1 次/d; 用药期间需严格控制滴速,不高于 40 滴/min,疗程 14 d。

1.3 观察指标

①2 组治疗前后氧化应激反应;②2 组治疗前后血管内皮功能、血小板功能;③2 组治疗后不良血管事件发生率,不良事件发生率 = 不良事件发生例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 判断标准

①氧化应激反应:取患者外周静脉血 4 mL,低速离心后取上清液,使用放射免疫沉淀法测定其 MDA、SOD 水平。

②血管内皮功能、血小板功能:标本选取同上,使用放射免疫试剂盒测定 NO、ET-1 水平;使用流式细胞仪测定其血小板 CD62p、CD63 水平。

1.5 统计学处理

采用 SPSS21.0 专业统计学软件;计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,干预前后组内比较采用重复测量方差分析进行检验;所有的计数资料用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 评价为差异具有显著性。

2 结果

2.1 2 组治疗前后氧化应激反应比较

治疗前 2 组 MDA、SOD 水平无显著差异 ($P > 0.05$),治疗后联合组 MDA 水平显著低于双联组, SOD 水平显著高于双联组 ($P < 0.05$) (表 2)。

2.2 2 组治疗前后血管内皮功能、血小板功能比较

治疗前 2 组 NO、ET-1、CD62p 及 CD63 水平差异不显著 ($P > 0.05$),治疗后联合组 NO 水平显著高于双联组, ET-1、CD62p 及 CD63 水平显著低于双联组 ($P < 0.05$) (表 3)。

2.3 2 组治疗后不良事件发生率比较

联合组不良事件发生率显著低于双联组 ($P < 0.05$) (表 4)。

3 讨论

随着我国人民生活质量的提高,饮食及生活方

表 1 2 组一般资料比较

组别	平均年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质量 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	脑血管病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	性别 (男/女, 例)	基因变异(例)	
					CYP2C19 * 2	CYP2C19 * 3
双联组($n=51$)	1.44 \pm 4.28	24.76 \pm 3.08	0.65 \pm 0.11	25/26	21	30
联合组($n=51$)	51.69 \pm 4.31	25.01 \pm 3.17	0.67 \pm 0.13	29/22	24	27

表 2 2 组治疗前后氧化应激反应比较($\bar{x} \pm s$)

组别	MDA(μ mol/L)		SOD(mU/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
双联组($n=51$)	11.26 \pm 1.64	8.05 \pm 1.23	62.34 \pm 19.56	76.37 \pm 17.66
联合组($n=51$)	11.17 \pm 0.59	6.44 \pm 1.02 *	63.08 \pm 20.03	82.79 \pm 19.78 *

注:与双联组比较, * $P < 0.05$

表 3 2 组治疗前后血管内皮功能、血小板功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	NO(ng/L)		ET-1(μ mol/L)		CD62p(%)		CD63(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
双联组($n=51$)	55.49 \pm 9.28	70.16 \pm 10.02	75.81 \pm 12.65	60.76 \pm 7.90	11.49 \pm 1.28	7.96 \pm 0.94	10.35 \pm 1.07	7.79 \pm 0.85
联合组($n=51$)	55.73 \pm 9.42	82.04 \pm 11.73 *	76.12 \pm 12.72	47.25 \pm 6.53 *	11.52 \pm 1.30	5.88 \pm 0.81 *	10.56 \pm 1.10	5.24 \pm 0.64 *

注:与双联组比较, * $P < 0.05$

表 4 2 组治疗后不良事件发生率比较[n(%)]

组别	头疼	脑血栓	非致死性 脑梗塞	出血 事件	发生率
双联组 ($n=51$)	9(17.65)	1(1.96)	2(3.92)	1(1.96)	13(25.49)
联合组 ($n=51$)	3(5.88)	0(0.00)	1(1.96)	1(1.96)	5(9.80) *

注:与双联组比较, * $P < 0.05$

式的改变,加之老年群体占比增加,近年来脑血管疾病发病率显著上升。颅内动脉支架成形术是目前治疗脑血管疾病最为有效的方法之一。在颅内动脉支架成形术过程中患者血管内膜受损,加之支架贴合患者血管内壁等因素,极易引起血栓等不良症状,造成患者再住院率增加,甚者导致血管堵塞等严重并发症,威胁患者生命。目前,临床多采用双联抗血小板聚集药物,即氯吡格雷联合阿司匹林对颅内动脉支架成形术患者术后抗血小板聚集、血栓等并发症进行预防或治疗^[7]。有研究认为,氯吡格雷作为一种二磷酸腺苷受体拮抗剂,能通过结合血小板膜上 ADP 受体,阻断糖蛋白与纤维蛋白原结合,有效抑制由二磷酸腺苷引起的血小板聚集,进而控制患者血栓、动脉粥样硬化形成及发展^[8]。阿司匹林对氯吡格雷药效无增强效果,但其可下调血小板花生四烯酸合成,抑制血小板聚集。两者联用具有较好疗效。但有临床研究显示,氯吡格雷疗效个体差异较大,部分患者表现出低反应甚至无反应的氯吡格雷抵抗症状,从而导致治疗效果不理想,患者不良事件增多^[9]。氯吡格雷作为一种需 CYP2C19 酶代谢后活化作用的药物,其抵抗与患者 CYP2C19

基因变异具有相关性^[10]。其中,我国最为常见的 CYP2C19 * 2 基因变异为 CYP2C19 第 5 外显子及 CYP2C19 * 3 第 4 外显子变异,丧失酶活性^[11]。

祖国医学认为,颅内外动脉支架成形术后血栓、血小板聚集等属“血瘀”、“血滞”范畴,病机为气滞血瘀,当行活血化瘀法^[12]。丹参多酚酸为丹参纯化提取物,其能增加冠状动脉血流,促进血液循环,保护血管细胞^[13];具活血、祛瘀、通络疗效。SOD 是一种自由基特异性降解酶,其能清除机体自由基,减轻氧化应激反应,保护血管内皮细胞;MDA 则能反映患者机体氧化应激程度。当机体受到外部刺激时 SOD 水平降低,MDA 升高,引起其氧化损伤。本研究结果显示,治疗前 2 组 MDA、SOD 水平无显著差异($P > 0.05$),治疗后联合组 MDA 水平显著低于双联组,SOD 水平显著高于双联组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示患者氧化应激反应降低,机体自由基清除能力增加。NO 能促进机体血管扩张,ET-1 则能促进血管收缩,两者互相拮抗,维持患者正常血管功能,但对颅内外动脉支架成形术后患者来讲,由于患者血管内皮受损,其 ET-1 水平上升,NO 水平降低,从而引起其血管过度收缩,影响其运血能力^[13]。CD62p 及 CD63 是检测血小板活化的理想指标,当患者机体血小板活化时 CD62p 大量分泌,并存在于血小板质膜表面,CD63 在正常血小板中表达较少,当血小板活化时其水平显著增加,本研究中治疗前 2 组 NO、ET-1、CD62p 及 CD63 水平差异不显著($P > 0.05$),治疗后联合组 NO 水平

(下转第 213 页)

(上接第 208 页)

显著高于双联组,ET-1、CD62p 及 CD63 水平显著低于双联组($P<0.05$),提示丹参多酚酸能有效调节患者 NO 及 ET-1 水平,促进患者血管扩张,同时抑制其血小板活化,进而降低其血液凝固机率,减少血栓形成。此外,本研究结果还显示,联合组不良事件发生率显著低于双联组($P<0.05$),这提示患者应激反应的降低及血管的改善,血小板活化的抑制及丹参多酚酸的脑血管细胞保护作用而引起此结果的重要原因。

综上所述,丹参多酚酸联合双联抗血小板聚集药物能有效降低 CYP2C19 基因变异的颅内动脉支架成形术患者氧化应激反应,改善其血管内皮功能及血小板功能,减少不良事件发生率,但本研究样本较少,且全为本院患者,加之由于时间、患者位置等因素无法进行远期疗效随访,可能对本研究可信度造成一定影响,此结论有待多中心、大样本实验证实。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组.中国缺血性脑血管病血管内介入诊疗指南 2015[J].中华神经科杂志,2015,48(10):830-837.
- [2] 刘海平,朱辉.药物与支架成形术治疗颅内血管狭窄的疗效比较[J].神经疾病与精神卫生,2017,17(1):37-40.

- [3] 刘晶,王玉琳,闫丽丽.双联抗血小板药物联合低分子肝素治疗进展性脑梗死的研究[J].山西医药杂志,2015,44(23):2772-2774.
- [4] 唐杰,廖艳,李光勤,等.颅外颈动脉支架置入术后抗血小板聚集治疗的对比研究[J].卒中与神经疾病,2017,24(4):310-313.
- [5] 刘浙波,夏豪,杨洋,等.氯吡格雷药物代谢相关基因 CYP2C19 多态性对冠心病 PCI 术后患者 MACE 的影响[J].中国心血管病研究,2016,14(6):1672-5301.
- [6] 牟世伟,高金娥,刘颖.注射用丹参多酚酸盐治疗高龄冠心病心绞痛病人的临床疗效及对血脂、BNP、CRP 的影响研究[J].内蒙古医科大学学报,2017,39(5):449-452.
- [7] 谢湘桂,刘赫,贾建文,等.老年脑缺血患者颅内动脉支架成形术后再狭窄分布研究[J].中华老年医学杂志,2015,34(7):748-750.
- [8] 徐美桃,常燕飞,王悦喜.冠心苏合丸联合双联抗血小板药物防治 PCI 术后再次狭窄的临床观察[J].中医药导报,2016,22(2):71-73.
- [9] 王伊龙,孟霞,赵性泉,等.氯吡格雷用于急性非致残性脑血管事件高危人群临床研究结果解读[J].中国实用内科杂志,2014,34(2):180-182.
- [10] 沈智杰,陈晓康,王英杰,等.229 例急性冠脉综合征氯吡格雷抵抗患者 CYP2C19 基因多态性与中医证型分布的相关性[J].中国中西医结合杂志,2017,37(3):291-296.
- [11] 陈昕滕,金晶,黄民,等.CYP2C19、P2Y12 基因多态性与缺血性脑卒中患者氯吡格雷抵抗的相关性研究[J].中国药师,2014,17(6):885-888.
- [12] 黄婷.缺血性脑血管病脑动脉狭窄支架置入治疗与中医证型研究[D].广州:广州中医药大学,2014.
- [13] 张晓雷,陈俊华,郭春霞,等.丹参多酚酸盐的药理作用研究[J].世界临床药物,2013,34(5):292-297.

(2018-09-17 收稿)