

# 脑动脉支架置入患者抗血小板聚集治疗的研究进展

刘晨曦 王进平 李光勤

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)02-0214-06  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.02.019

缺血性脑卒中作为脑卒中最常见的类型,具有较高发病率、致残率、病死率及复发率等特点。脑动脉支架置入术是一种微创手术,能够有效改善脑动脉狭窄,实现病变动脉重新导通,对缺血性脑卒中起到治疗及预防作用,在临床上越来越普及。由于目前的脑动脉支架均是网状结构,易形成血栓,故需使用抗血小板聚集药物来预防或减少支架内闭塞或再狭窄。对于脑动脉支架置入术前后的抗血小板聚集方案,目前还没有统一的规范<sup>[1]</sup>。所以,本研究对于近年来脑动脉支架置入患者的抗血小板聚集治疗方面做1个归纳总结,希望能为今后的临床应用提供一定的参考。

## 1 目前常用的抗血小板聚集药物及作用途径

抗血小板聚集药物主要通过抑制花生四烯酸代谢、抑制血小板膜相关受体活化等环节干扰血小板活化或聚集,按照作用机制可分为如下7类:(1)血栓素 A<sub>2</sub> (Thromboxane A<sub>2</sub>)抑制剂,代表药物有阿司匹林、吲哚布芬;(2)Adenosine diphosphate P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂,代表药物有氯吡格雷、替格瑞洛;(3)血小板糖蛋白 IIb/IIIa受体拮抗剂(Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor, GPD),代表药物有替罗非班;(4)磷酸二酯酶抑制剂,代表药物有西洛他唑;(5)血栓烷合成酶抑制剂,代表药物有奥扎格雷;(6)血小板腺苷环化酶刺激剂,代表药物有前列环素;(7)5-羟色胺受体拮抗剂,代表药物有沙格雷酯。目前临床上常用的抗血小板聚集药物有阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛、西洛他唑、替罗非班、吲哚布芬。

## 2 指南推荐

### 2.1 脑动脉支架置入术前抗血小板聚集治疗

对于术前的抗血小板聚集治疗方案,目前国内外指南中的差异主要在急诊术前,国内指南则着重于不同支架部位带来的影响:(1)对于急诊的支架置入,国内的指南普遍主张术前负荷剂量的阿司匹林 300 mg 联合氯吡格雷 300 mg<sup>[2]</sup>。国外的指南则主张术前直接使用 300 mg 的氯吡格雷负荷量<sup>[3]</sup>;(2)对于非急诊的情况而言,如果术前未长期抗血小板聚集治疗,多数主张术前 3~5 d 内使用阿司匹林 100 mg qd 联合氯吡格雷 75 mg qd<sup>[4]</sup>。但不同的支架置入部位会有一定的差异,如对于颈动脉支架(Carotid artery stenting,

CAS)治疗的患者,至少术前 24 h 内服用阿司匹林 100~300 mg 和氯吡格雷 75~300 mg;对椎动脉支架置入患者则主张使用阿司匹林 100~300 mg qd 加氯吡格雷 75 mg qd<sup>[4]</sup>;如果是颅内动脉支架置入的患者,应在介入治疗前予以氯吡格雷 100~300 mg qd<sup>[4]</sup>;(3)对于非急诊术前已经长期单用抗血小板聚集药物的患者,如果单用阿司匹林,则加用氯吡格雷 300~600 mg 作为术前连续服用双联抗血小板聚集治疗 3 d 的替代疗法<sup>[3,5]</sup>。

### 2.2 脑动脉支架置入术后抗血小板聚集治疗

在术后抗血小板聚集这一方面,国内和国外的指南在药物使用剂量和时间上有着较大的差异:(1)目前国内的指南普遍主张,对非急诊的支架置入,以阿司匹林 100 mg qd 联合氯吡格雷 75 mg qd 治疗至少 3 个月<sup>[4]</sup>;对于急诊支架置入,术后的抗血小板聚集时间相对来说更短,认为急诊支架置入术后每天应阿司匹林 100 mg qd 联合氯吡格雷 75 mg qd 治疗 1~3 个月(至少 1 个月),并且都是后期改为长期单用阿司匹林或根据病因及发病机制选择用药<sup>[2]</sup>;(2)综合国外的指南,却有明显不同。2011 年美国颅内颈动脉和椎动脉疾病管理指南<sup>[6]</sup>以及欧洲血管外科学会(ESVS)2023 动脉粥样硬化颈动脉和椎动脉疾病管理临床实践指南<sup>[3]</sup>主张在颈动脉支架置入之后至少 1 个月,建议使用阿司匹林 81~325 mg qd 联合氯吡格雷 75 mg qd 进行双重抗血小板聚集治疗。欧洲和美国的指南在阿司匹林剂量和时间范围的规定上更加宽泛。相似的是,国内外的指南都主张对于阿司匹林不耐受或氯吡格雷抵抗的患者用抗血小板聚集的替代治疗。

## 3 双联抗血小板聚集治疗最佳时间存在一定争议

对于术后的抗血小板聚集治疗,Sussman 等<sup>[7]</sup>通过收集 IBM MarketScan 研究数据库 2007~2016 年接受颈动脉支架治疗的患者,并且对纳入研究的患者按氯吡格雷使用的时间分为 3 组(<30 d 组、30~180 d 组、>180 d 组),统计术后第 1、2、3 个月后的脑卒中再入院率、无脑卒中生存率、颅内出血率,结果发现与术后第 1 或 2 个月比较,在术后第 3 个月通过阿司匹林联合规定 P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂(P2Y<sub>12</sub> antagonist)的使用,降低了术后脑卒中再发的风险,提高了无脑梗死的生存率,但颅内出血的风险增加。此研究从大型数据库的分析角度提示了支架术后较长时间的抗血小板聚集治疗在更有效地预防术后血栓形成的同时,导致了更高的出血风险。疗效和风险的平衡是目前双联抗血小板聚集治疗在治疗时间上的主要难点,因此国内外在脑动脉支架置入术

基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(cstc2021jcyj-msxmX0709)

作者单位:400016 重庆医科大学附属第一医院神经内科[刘晨曦 李光勤(通信作者)];重庆大学附属中心医院神经内科(王进平)

后双联抗血小板聚集治疗的时间上一直都没有 1 个统一的结论。

目前在脑动脉支架置入术前抗血小板聚集治疗最佳时间上还没有相关的临床研究。是否既往抗血小板聚集治疗的时间会对脑动脉支架术预后产生显著影响,未来待进一步的临床实验来验证。

#### 4 其他的抗血小板聚集药物

目前阿司匹林不耐受或者氯吡格雷抵抗得到了越来越多的关注,出现了一系列可替代的抗血小板聚集药物方案。2020 版中国缺血性脑血管病非急诊介入治疗术前评估专家共识<sup>[5]</sup>:对于阿司匹林不耐受患者,可以改用替格瑞洛或西洛他唑等抗血小板聚集药物予以替代。对于氯吡格雷抵抗的患者,可调整药物剂量或以其他类型的抗血小板聚集药物予以替代。2011 年美国颅外颈动脉和椎动脉疾病管理指南<sup>[6]</sup>:对于氯吡格雷抵抗患者,可以用噻氯匹定 250 mg bid 来做替代治疗。

**4.1 氯吡格雷抵抗** 因为氯吡格雷是一种前体药物,需经肝脏细胞色素酶 (Cytochrome, CYP) P450 系统 (CYP2C19, CYP3A4) 代谢转化为活性代谢底物,与血小板表面的 ADP P2Y<sub>12</sub> 受体特异性不可逆结合,从而抑制血小板聚集<sup>[8]</sup>。当细胞色素酶 (CYP) P450 系统活性降低使得氯吡格雷前体药物转化障碍,可以导致氯吡格雷活性低下,出现氯吡格雷抵抗,对于抗血小板聚集治疗产生耐药性,进而引起急性血栓的形成。有研究显示,持续接受氯吡格雷治疗 5 d 依然有超过 30% 的患者存在抵抗<sup>[8]</sup>。此外,在东亚人群中携带使得 CYP2C19 功能丧失的等位基因的人数比例是明显高于其他人种<sup>[9]</sup>。氯吡格雷抵抗患者的替代治疗已成为研究热点。

血小板抑制和患者结局 (Platelet inhibition and patient outcomes, PLATO) 试验<sup>[10]</sup> 和基因型指导 PCI 后抗血小板聚集治疗 (Tailored antiplatelet initiation to lesson outcomes due to decreased clopidogrel response after percutaneous coronary intervention, TAILOR-PCI) 试验<sup>[11]</sup> 的研究结果均显示:利用基因检测指导治疗的患者,尤其是在 CYP2C19 慢代谢组中替格瑞洛治疗 3 个月可显著地改善冠心病患者 PCI 术后的主要终点事件,并且不会增加出血事件的发生率。此外,对于急性冠脉综合征患者,作为氯吡格雷抵抗的患者的替代治疗方案之一,普拉格雷相对于替格瑞洛来说有更低的病死率、更低的出血率<sup>[12]</sup>。氯吡格雷用于伴有急性非致残性脑血管事件高危人群的疗效研究 (Clopidogrel in high-risk patients with acute nondisabling cerebrovascular events-2, CHANCE-2) 研究<sup>[13]</sup> 发现携带 CYP2C19 功能缺失等位基因的缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作 (Transient ischemic attack, TIA) 患者,替格瑞洛联合阿司匹林显著降低了 3 个月内脑卒中发生率、1 个月内再发缺血性脑卒中、不良血管事件的发生率。

近期的一项研究发现,对于急性症状性颈动脉狭窄的患者,氯吡格雷的活性低下组有着更高的颈动脉狭窄程度<sup>[14]</sup>,故 Honig 等<sup>[14]</sup> 认为氯吡格雷抵抗在急性症状性颈动脉狭窄患者中相对更加常见。这提示了未来需要更多关于氯吡

雷抵抗的颈动脉支架置入术患者的抗血小板聚集研究。

#### 4.2 磷酸二酯酶的选择性抑制剂 (西洛他唑)

对于高风险缺血性脑卒中患者,西洛他唑联合阿司匹林或氯吡格雷不仅能在不增加出血风险的前提下进一步降低缺血性事件发生的数量<sup>[15]</sup>,而且作为单抗也较传统单抗有着更低的出血性脑卒中发生率<sup>[16]</sup>。故其在预防支架内再狭窄及预防血栓形成方面有着重要价值。

颈动脉支架内再狭窄与外加西洛他唑 (Carotid artery stenting with cilostazol addition for restenosis, CAS-CARE) 研究将症状性 (>50%) 或无症状性 (>80%) 颈动脉狭窄患者按照 1:1 随机分组,分别接受阿司匹林联合西洛他唑 (50 mg 或 100 mg bid) 或其他双联抗血小板聚集药物,从颈动脉支架置入术前 3 d 开始用药,后持续 2 年;发现对于颈动脉支架术的患者,西洛他唑联合其他抗血小板聚集药物可以在较长时间内降低支架内血栓发生率 (9.5% vs 15.0%),有效抑制支架内狭窄。

#### 4.3 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂

##### 4.3.1 替格瑞洛

相比于氯吡格雷,新一代 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂 (P2Y<sub>12</sub> antagonist) 替格瑞洛一方面是具有可逆性的 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂;另一方面,其为非前体药物,不需经过肝酶代谢<sup>[17]</sup>,起效更快。对于氯吡格雷抵抗的脑卒中患者,替格瑞洛是目前最常使用的替代性抗血小板聚集药物。故近几年对于替格瑞洛研究一直是脑卒中领域的研究热点,各地相继开展了多项多中心大型前瞻性临床试验:替格瑞洛和阿司匹林治疗急性缺血性脑卒中或 TIA 预防脑卒中和死亡 (Acute stroke or transient ischaemic attack treated with ticagrelor and ASA for prevention of stroke and death, THALES) 研究证明替格瑞洛联合阿司匹林能显著降低缺血性脑卒中和 TIA 发生后 1 个月内再发脑卒中和病死率<sup>[18]</sup>;急性非致残性脑血管事件高危人群血小板反应性 (Platelet reactivity in acute non-disabling cerebrovascular events, PRINCE) 试验发现,相比于传统的双联抗血小板聚集治疗,予以替格瑞洛联合阿司匹林的患者有着更低的小血小板反应率<sup>[19]</sup>;氯吡格雷用于伴有急性非致残性脑血管事件高危人群的疗效研究 (Clopidogrel in high-risk patients with acute nondisabling cerebrovascular events-2, CHANCE-2) 研究首次从基因层面发现携带 CYP2C19 功能缺失等位基因的缺血性脑卒中和 TIA 患者,替格瑞洛联合阿司匹林显著降低了 3 个月内脑卒中发生率和 1 月内再发缺血性脑卒中、不良血管事件的发生率<sup>[13]</sup>。也有研究显示,对于氯吡格雷抵抗的患者,在神经介入手术围术期内使用阿司匹林联合替格瑞洛有着更高的抗血小板聚集的作用<sup>[16]</sup>。

目前对于替格瑞洛在脑动脉支架置入患者中的应用而言,Ghamraoui 等<sup>[20]</sup> 回顾性研究了因颈动脉狭窄而接受经颈动脉血管重建术 (Transcarotid artery revascularization, TCAR) 并且置入支架的患者,术后行阿司匹林 81 mg qd + 替格瑞洛 90 mg bid 治疗,结果提示就 TCAR + 脑动脉支架植入术后的双联抗血小板聚集治疗 (Dual antiplatelet therapy, DAPT) 方案中替格瑞洛是氯吡格雷抵抗患者的一种安

全有效的替代方案。

另外,于2021年发表的 Marcaccio 等<sup>[21]</sup>的大数据统计研究收集了美国血管外科 VQI (Vascular quality initiative registry)数据库登记的所有经股动脉颈动脉支架置入术患者,通过倾向评分匹配对氯吡格雷和替格瑞洛做比较,得出术后使用阿司匹林加替格瑞洛抗血小板聚集方案有着更低的病死率、脑卒中再发率、出血发生率。

随着近年来对氯吡格雷抵抗的缺血性脑卒中患者抗血小板聚集方案研究的重大进展,今后还需多中心前瞻性地对脑动脉支架置入术前后替格瑞洛抗血小板聚集治疗的随机临床试验。

#### 4.3.2 坎格雷洛

坎格雷洛是一种静脉内使用的新型 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂,具有起效快、中断治疗后血小板恢复快等特点。目前已经广泛地应用于冠脉的经皮冠状动脉介入治疗 (Percutaneous coronary intervention, PCI) 手术,但是在脑动脉支架置入中的应用还未普及。因为口服的 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂在需要急诊神经介入的患者中效果欠佳,近年来就坎格雷洛的有效性和安全性上有了更多的研究。

对颅外颈内动脉急诊取栓并置入支架的患者,Delvoye 等<sup>[22]</sup>就三种静脉内抗血小板聚集药:坎格雷洛、阿司匹林、阿昔单抗的疗效和并发症上做对比研究,发现坎格雷洛和阿司匹林比阿昔单抗具有更好的安全性,颅内出血率更低,临床预后(改良 Rankin 评分 < 2 分)良好率更高。

对非急诊支架置入, Cervo 等<sup>[23]</sup>回顾性研究了其机构中于围手术期予以坎格雷洛的脑动脉支架置入患者,发现整个脑动脉支架置入的过程中没有患者出现之前预测的脑血管事件,但是研究并未证实其相较于其他的抗血小板聚集药物具有更佳的有效性;进而, Aguilar-Salinas 等<sup>[24]</sup>对于坎格雷洛联合阿司匹林的使用进行了前瞻性研究,实验组中无患者发生脑动脉栓塞等事件,并且 75% 的患者取得了良好的临床预后(改良 Rankin 量表评分 0~2 分),结果说明坎格雷洛可以作为急性支架置入治疗脑血管病变有希望的替代品,但是以上的实验样本量小,结论需要更大样本进一步研究,以准确阐明其在脑动脉支架置入术中的安全性和有效性。

因为目前坎格雷洛在脑动脉支架置入中的应用并不广泛,还没有制定规范化的指南,未来还需更多的临床随机对照研究。

#### 4.4 血小板糖蛋白 IIb/IIIa (Glycoprotein IIb/IIIa, GPIIb/IIIa) 受体拮抗剂

##### 4.4.1 替罗非班

作为目前应用最广泛的 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂,替罗非班在机制上不仅直接抑制了血小板聚集的最终通路,而且与 GPIIb/IIIa 受体为可逆性结合,这使得其具有起效快、半衰期短的特点。

2018 年急性缺血性脑卒中血管内治疗中国指南<sup>[25]</sup>推荐静脉内予以负荷量  $0.1 \sim 0.2 \text{ ug} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,持续泵入不超过 24 h。2019 年替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识<sup>[26]</sup>指出,对于非急性期动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄病变患者,推荐围手术期预防性使用替罗非

班  $0.15 \text{ ug} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  维持 36 h 对降低操作所致的血栓栓塞、再狭窄等并发症的发生率可能有益。

现有的临床研究结果支持在脑动脉支架术围术期内使用合适剂量的替罗非班有助于扩张狭窄的脑动脉、改善脑动脉闭塞性脑卒中患者的血管再通、降低脑卒中患者的病死率、提高脑卒中后的功能独立性、改善预后等<sup>[27-29]</sup>。

##### 4.4.2 阿昔单抗

静脉注射的阿昔单抗与 GPIIb/IIIa 受体高亲和力结合,起效快、作用时间长,目前已经在急性冠脉综合征 (Acute coronary syndromes, ACS) 的患者中广泛应用,显著降低了不良缺血性事件的发生率<sup>[30]</sup>。之前的一项系统综述认为在行神经介入的患者中阿昔单抗可以有效降低并发栓塞率<sup>[31]</sup>,但是却有着很高的颅内出血率和高病死率<sup>[32]</sup>。故对于阿昔单抗是否可以被用于脑动脉支架置入术还尚属未知。

Delgado 等<sup>[33]</sup>的回顾性研究汇总了在该中心接受静脉予以阿昔单抗脑动脉支架置入患者的资料,患者术中单次通过静脉给予剂量为  $0.125 \text{ mg/kg}$  的阿昔单抗,并次日起用阿司匹林  $150 \text{ mg qd}$  及氯吡格雷  $75 \text{ mg qd}$ ,对颅内支架和颅外支架组分别双联抗血小板聚集治疗维持 1、6 个月后均改阿司匹林;根据最终结果显示没有症状性颅内出血 (Symptomatic intracranial haemorrhage, sICH) 发生,有 4 例患者出现脑实质出血,13 例患者出现出血性脑栓塞。从结果来看,研究中单次予以  $0.125 \text{ mg/kg}$  的阿昔单抗,并配合其后的双联抗血小板聚集治疗方案是安全且有效的。

#### 5 脑动脉支架置入患者的三联抗血小板聚集治疗

既往脑卒中和短暂性脑缺血发作 (Transient ischemic attack, TIA) 的研究发现,三联抗血小板聚集治疗比单药或双联能够更加有效地抑制血小板聚集、血小板-白细胞结合和白细胞激活,但是却有更大可能增加出血的风险<sup>[34]</sup>。比如, Bath 等<sup>[35]</sup>的 TARDIS 试验发现三联抗血小板聚集药物强化治疗(联合阿司匹林、氯吡格雷、双嘧达唑)未降低复发性脑卒中或 TIA 的发生率和严重程度,但是却显著增加了严重出血的风险。但是有专家认为这个研究存在一定的缺陷,比如患者的脑卒中严重程度没有得到控制、部分患者同时接受了静脉溶栓治疗,故此研究的结论的可靠性不算很高<sup>[36]</sup>,也不能说明三联抗血小板聚集治疗是否可以用于脑动脉支架置入的患者。Nakagawa 等<sup>[37]</sup>对于行颈动脉支架置入患者的分组临床试验中 2 个实验组患者于术前 4 周开始抗血小板聚集治疗;研究者对第 2 组中氯吡格雷抵抗的患者在予以阿司匹林  $100 \text{ mg qd}$ 、氯吡格雷  $75 \text{ mg qd}$  的基础上于术前 2 d 外加西洛他唑  $200 \text{ mg qd}$ ,结果显示相较于第 1 组(所有患者予以阿司匹林  $100 \text{ mg qd}$  加氯吡格雷  $75 \text{ mg qd}$ ),第 2 组有着明显更低的新发单侧脑缺血 ( $5.6\% \text{ vs } 25\%$ ),但是在出血和栓塞事件上 2 组没有统计学意义上的差异。过去有研究显示,如果在首次脑卒中发生后数周或数月开始治疗,可观察到西洛他唑联合其他抗血小板聚集药物治疗的稳健获益,但是更短的时间内(比如 1 周内),则与单药治疗无明显差别<sup>[38]</sup>,这也许是 Nakagawa 等研究中延长术前抗血小板聚集治疗时间的原因。此研究一定程度上证实

了西洛他唑联合阿司匹林和氯吡格雷的三联抗血小板聚集治疗方案对于颈动脉支架置入患者的可行性。

Wu 等<sup>[39]</sup>的前瞻性研究也得出与三联抗血小板聚集治疗降低缺血性脑卒中后患者依耐性相关 (Triple antiplatelets for reducing dependency after ischemic stroke, TARDIS) 试验相反的结论。将阿司匹林或/和氯吡格雷抵抗的脑动脉支架置入患者分为双联抗血小板聚集 (Dual antiplatelet therapy, DAT) 组和三联抗血小板聚集 (Triple antiplatelet therapy, TAT) 组; DAT 组口服阿司匹林 300 mg qd 联合氯吡格雷 75 mg qd, TAT 组口服阿司匹林 300 mg qd、氯吡格雷 75 mg qd、西洛他唑 100 mg bid, 并且是在支架置入前至少 12 h 给予 200 mg 西洛他唑, 通过血栓弹力图 (Thromboelastography, TEG) 测试抗血小板聚集能力; 发现 TAT 组主要并发症 [短暂性脑缺血发作 (Transient ischemic attack, TIA)、再发脑卒中、支架血栓、颅内出血] 的发生率明显低于 DAT 组, TEG 指导下的 TAT 是一种安全的抗血小板聚集策略。

与之前的 TARDIS 试验相比, Nakagawa 等<sup>[40]</sup>和 Wu 等<sup>[39]</sup>在患者类型、药物组合、检查手段等都有明显不同, 影响了药物潜在使用风险和疗效, 也说明了此领域还有待更多大数据的研究。

## 6 非传统支架的抗血小板聚集治疗方案

血管支架的发展主要经历了 3 个阶段: 裸金属支架 (Bare metal stents, BMS)、药物洗脱支架 (Drug-eluting stents, DES)、可降解支架 (Bioresorbable scaffold, BRS)。传统的裸金属支架置入人体后相对容易诱发血栓、内皮增生等不良反应, 从而造成血管内再狭窄。药物洗脱支架和可降解支架这类非传统类支架则可有效降低术后再次狭窄率。

6.1 药物洗脱支架 传统金属裸支架 (BMS) 1 年内再狭窄可以达到 15%~33%, 而药物洗脱支架 (DES) 却有效降低了支架内血栓的发生率<sup>[41]</sup>。虽然目前药物洗脱支架已经在冠脉支架手术中广泛应用<sup>[42-43]</sup>, 但是在颅内外的血管介入中研究较少。目前国内外的指南也没有专门提及药物洗脱支架使用后的抗血小板聚集治疗方案。

Chen 等<sup>[44]</sup>对于症状性椎动脉源性狭窄平诊药物洗脱支架置入的患者在术前 3 d 予以阿司匹林总量 300 mg 联合氯吡格雷 75 mg qd, 9 个月后改单用 100 mg 阿司匹林, 所有患者中有 2 例患者 (4.2%) 出现再发脑卒中; 经术后数字减影血管造影的患者中有 2 例 (5.3%) 患者出现支架内再狭窄。Vajda 等<sup>[45]</sup>对于纳入的颅内大动脉粥样硬化狭窄的患者, 置入紫杉醇涂层的支架, 术前至少 1 d 顿服阿司匹林 500 mg 加氯吡格雷 600 mg, 术后阿司匹林 100 mg qd 加氯吡格雷 75 mg qd 至少 1 年后改单用阿司匹林 100 mg qd, 经临床和影像学随访, 3 例无症状性狭窄复发, 1 例出现晚期支架内血栓形成。就以上的研究结果来看, 传统脑动脉支架抗血小板聚集方案在药物涂层支架中依然有着良好的有效性和安全性。

之前医学界对于药物洗脱支架是否能够降低颅内动脉粥样硬化狭窄 (Intracranial artery stenosis, ICAS) 患者发生支架内再狭窄 (In-stent restenosis, ISR) 的风险尚不清楚, 但

是 Jia 等<sup>[41]</sup>的重度颅内动脉粥样硬化患者的多中心、回顾性随机对照试验发现, 在传统的术前和术后的双联抗血小板聚集治疗方案下 DES 在降低 ISR 的发生率和靶血管区域缺血性卒中复发的风险方面明显优于传统金属裸支架 (BMS), 有着更低的 1 年内支架内再狭窄率 (9.5% vs 30.3%)、卒中中再发生率 (0.8% vs 6.9%)。此发现不仅体现出颅内药物涂层支架在未来巨大的发展潜力, 而且会很大程度上推进 DES 围术期抗血小板聚集治疗相关研究的进展和相关指南的制定。

## 7 总结与展望

随着脑动脉支架植入术越来越广泛地运用于缺血性脑卒中的治疗中, 相关血小板聚集治疗也愈发重要。目前国内外的指南和相关研究主张以阿司匹林联合氯吡格雷为基础的双联抗血小板聚集治疗方案, 但是因为患者脑动脉狭窄部位的不同、缺血性脑卒中进展情况的不同、新型支架和抗血小板聚集药物的应用、部分患者存在阿司匹林不耐受或氯吡格雷抵抗等原因, 使得脑动脉支架植入术不同阶段内抗血小板聚集方案发生了变化。现有的指南和研究结果可以很大程度上为临床和科研提供一些参考, 未来还需要进行更多的多中心、大样本、可信度更高的质量临床随机对照研究来探索更优的抗血小板聚集治疗策略。

## 参 考 文 献

- [1] Kargiotis O, Tsivgoulis G. The 2020 breakthroughs in early secondary prevention: dual antiplatelet therapy versus single antiplatelet therapy[J]. Curr Opin Neurol, 2021, 34(1): 45-54.
- [2] 刘新峰, 孙文, 朱武生, 等. 中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 683-691.
- [3] Naylor AR, Rantner B, Ancetti S, et al. European society for vascular surgery (ESVS) 2023 Clinical practice guidelines on the management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2022 (22): S1078-5884(22)00237.
- [4] 刘新峰, 朱武生, 孙文, 等. 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.
- [5] 中国缺血性脑血管病非急诊介入治疗术前评估专家共识[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(4): 277-285.
- [6] Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease; executive summary: a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines, and the american stroke association, american association of neuroscience nurses, american association of neurological surgeons, american college of radiology, american society of neuroradiology, congress of neurological surgeons, society of atherosclerosis imaging and prevention, society for cardiovascular angiography and interventions, society of interventional radiology, society of neurointerventional surgery, society for

- vascular medicine, and society for vascular surgery. developed in collaboration with the american academy of neurology and society of cardiovascular computed tomography[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 81(1): E76-123.
- [7] Sussman ES, Jin M, Pendharkar AV, et al. Dual antiplatelet therapy after carotid artery stenting; trends and outcomes in a large National database[J]. *J Neurointerv Surg*, 2021, 13(1): 8-13.
  - [8] 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.
  - [9] Jeong YH, Hwang JY, Kim IS, et al. Adding cilostazol to dual antiplatelet therapy achieves greater platelet inhibition than high maintenance dose clopidogrel in patients with acute myocardial infarction; results of the adjunctive cilostazol versus high maintenance dose clopidogrel in patients with AMI (ACCEL-AMI) study[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, 3(1): 17-26.
  - [10] Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the Plato trial[J]. *Lancet* (London, England), 2010, 376(9749): 1320-1328.
  - [11] Pereira NL, Farkouh ME, So D, et al. Effect of genotype-Guided oral P2Y12 inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention; the TAILOR-PCI randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 324(8): 761-771.
  - [12] Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(16): 1524-1534.
  - [13] 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.
  - [14] Honig A, Sacaggi T, Filioglo A, et al. Clopidogrel underactivity is a common in patients with acute symptomatic severe carotid stenosis[J]. *J Neurol Sci*, 2021, 425: 117450.
  - [15] Kim BJ, Kwon S, Park JH, et al. Cilostazol versus aspirin in ischemic stroke patients with High-Risk cerebral hemorrhage; subgroup analysis of the PICASSO trial[J]. *Stroke*, 2020, 51(3): 931-937.
  - [16] Kim SM, Jung JM, Kim BJ, et al. Cilostazol mono and combination treatments in ischemic stroke: an updated systematic review and Meta-Analysis[J]. *Stroke*, 2019, 50(12): 3503-3511.
  - [17] 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.
  - [18] Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(3): 207-217.
  - [19] Wang Y, Chen W, Lin 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(8202): 12211.
  - [20] Ghamraoui AK, Ricotta J2. Outcomes and strategy of tailored antiplatelet therapy with ticagrelor in patients undergoing transcatheter artery revascularization[J]. *J Vasc Surg*, 2021, 73(1): 132-141.
  - [21] Marcaccio CL, Patel PB, Liang P, et al. Efficacy and safety of perioperative dual antiplatelet therapy with ticagrelor versus clopidogrel in carotid artery stenting[J]. *J Vasc Surg*, 2022, 75(4): 1293-1303. e8.
  - [22] Delvoye F, Maier B, Escalard S, et al. Antiplatelet therapy during emergent extracranial internal carotid artery stenting: comparison of three intravenous antiplatelet perioperative strategies[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(2): 105521.
  - [23] Cervo A, Ferrari F, Barchetti G, et al. Use of cangrelor in cervical and intracranial stenting for the treatment of acute ischemic stroke: a « real Life » single-center experience [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020, 41(11): 2094-2099.
  - [24] Aguilar-Salinas P, Agnoletto GJ, Brasiliense LC, et al. Safety and efficacy of cangrelor in acute stenting for the treatment of cerebrovascular pathology: preliminary experience in a single-center pilot study[J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11(4): 347-351.
  - [25] 霍晓川, 高峰. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2018[J]. *中国卒中杂志*, 2018, 13(7): 706-729.
  - [26] 替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识[J]. *中国卒中杂志*, 2019, 14(10): 1034-1044.
  - [27] Sun L, Zhang J, Song Y, et al. Safety and efficacy of tirofiban in rescue treatment for acute intracranial intraprocedural stent thrombosis[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 492.
  - [28] Sun L, Zhang J, Song Y, et al. Safety and efficacy of prophylactic tirofiban infusion for acute intracranial intraprocedural stent thrombosis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 21326.
  - [29] Gruber P, Hlavica M, Berberat J, et al. Acute administration of tirofiban versus aspirin in emergent carotid artery stenting [J]. *Interventional Neuroradiology*, 2019, 25(2): 219-224.
  - [30] Thiele H, Wöhrle J, Hambrecht R, et al. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction; a randomised trial[J]. *Lancet* (London, England), 2012, 379(9819): 923-931.
  - [31] Kansagra AP, Mceachern JD, Madaeil TP, et al. Intra-arterial versus intravenous abciximab therapy for thromboembolic complications of neuroendovascular procedures: case review and meta-analysis[J]. *J Neurointerv Surg*, 2017, 9(2): 131-136.
  - [32] Walsh RD, Barrett KM, Aguilar MI, et al. Intracranial hemorrhage following neuroendovascular procedures with abciximab is associated with high mortality: a multicenter series [J]. *Neurocrit Care*, 2011, 15(1): 85-95.
  - [33] Delgado F, Oteros R, Jimenez-Gomez E, et al. Half bolus dose of intravenous abciximab is safe and effective in the setting of acute stroke endovascular treatment[J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11(2): 147-152.

- the 6-Hydroxydopamine-Treated rats[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2019, 8(5): 490-499.
- [57] Li Q, Wang Z, Xing H, et al. Exosomes derived from miR-188-3p-modified adipose-derived mesenchymal stem cells protect Parkinson's disease[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 1334-1344.
- [58] Chen HX, Liang FC, Gu P, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells repair a Parkinson's disease model by inducing autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 288.
- [59] Raza C, Anjum R, Shakeel N. Parkinson's disease: mechanisms, translational models and management strategies[J]. *Life Sci*, 2019, 226: 77-90.
- [60] Jarmalaviciute A, Tunaitis V, Pivoraite UA, et al. Exosomes from dental pulp stem cells rescue human dopaminergic neurons from 6-hydroxy-dopamine-induced apoptosis[J]. *Cytotherapy*, 2015, 17(7): 932-939.
- [61] Goh SY, Chao YX, Dheen ST, et al. Role of MicroRNAs in Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5649.
- [62] Chu F, Shi M, Zheng C, et al. The roles of macrophages and microglia in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 318: 1-7.
- [63] Li Z, Liu F, He X, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells attenuate inflammation and demyelination of the central nervous system in EAE rats by regulating the polarization of microglia[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 268-280.
- [64] Soundara RT, Giacoppo S, Diomedea F, et al. Human periodontal ligament stem cells secretome from multiple sclerosis patients suppresses NALP3 inflammasome activation in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2017, 30(3): 238-252.
- [65] Riazifar M, Mohammadi MR, Pone EJ, et al. Stem cell-derived exosomes as nanotherapeutics for autoimmune and neurodegenerative disorders[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(6): 6670-6688.
- [66] Guo H, Huang B, Wang Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes improve injury of hippocampal neurons in rats with depression by upregulating microRNA-26a expression[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 82: 106285.  
(2022-06-30 收稿)
- 
- (上接第 218 页)
- [34] Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, et al. Triple versus guideline antiplatelet therapy to prevent recurrence after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack; the TARDIS RCT[J]. *Health Technol Assess*, 2018, 22(48): 1-76.
- [35] Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, et al. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial[J]. *Lancet (London, England)*, 2018, 391(1123): 850-859.
- [36] Amarenco P. Learning from TARDIS: time for more focused trials in stroke prevention[J]. *Lancet (London, England)*, 2018, 391(1123): 819-821.
- [37] Nakagawa I, Wada T, Park HS, et al. Platelet inhibition by adjunctive cilostazol suppresses the frequency of cerebral ischemic lesions after carotid artery stenting in patients with carotid artery stenosis[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 59(3): 761-767.
- [38] Toyoda K, Omae K, Hoshino H, et al. Association of timing for starting dual antiplatelet treatment with cilostazol and recurrent stroke: a CSPS.com trial post Hoc analysis[J]. *Neurology*, 2022, 98(10): e983-e992.
- [39] Wu Z, Liu AF, Zhou J, et al. The safety of triple antiplatelet therapy under thromboelastography guidance in patients undergoing stenting for ischemic cerebrovascular disease[J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11(4): 352-356.
- [40] Nakagawa I, Park HS, Wada T, et al. Efficacy of cilostazol-based dual antiplatelet treatment in patients undergoing carotid artery stenting[J]. *Neurol Res*, 2017, 39(8): 695-701.
- [41] Jia B, Zhang X, Ma N, et al. Comparison of Drug-Eluting stent with Bare-Metal stent in patients with symptomatic high-grade intracranial atherosclerotic stenosis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(2): 176-184.
- [42] O'gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction; a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2013, 127(4): e362-e425.
- [43] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines and the society for cardiovascular angiography and interventions[J]. *Circulation*, 2011, 124(23): e574-e651.
- [44] Chen XP, Huang QH, Hong B, et al. Drug-eluting stent for the treatment of symptomatic vertebral origin stenosis: long-term results[J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(1): 47-51.
- [45] Vajda Z, Aguilar M, Göhringer T, et al. Treatment of intracranial atherosclerotic disease with a balloon-expandable paclitaxel eluting stent: procedural safety, efficacy and mid-term patency[J]. *Clin Neuroradiol*, 2012, 22(3): 227-233.  
(2022-08-26 收稿)