

花生四烯酸和腺苷二磷酸抑制率与颅内动脉瘤介入治疗术后微栓塞性梗死的相关性分析

毛磊¹, 马晨城¹, 张广见¹, 沈榆棋¹, 常晗晓¹, 路华²

1. 南京医科大学, 江苏 南京, 211100; 2. 江苏省人民医院神经外科, 江苏 南京, 212028

通信作者: 路华, E-mail: luhua@njmu.edu.cn

【摘要】 目的 评估花生四烯酸(AA)抑制率和腺苷二磷酸(ADP)抑制率与颅内动脉瘤血管内治疗术后微梗死间的关系。方法 回顾性分析 2021 年 12 月至 2023 年 11 月间前瞻性收集的数据, 使用 Logistic 回归分析 AA 和 ADP 抑制率与微梗死间的关系以及导致微梗死的原因。结果 Logistic 回归分析显示, AA 抑制率与微梗死间无显著相关性 ($OR: 1.00, 95\%CI: 0.98\sim 1.02, P=0.988$); ADP 抑制率与微梗死发生显著相关 ($OR: 0.99, 95\%CI: 0.97\sim 1.00, P=0.044$), 但 ADP 抑制率对微梗死的发生无明显的剂量依赖作用。多因素分析显示, ADP 抑制率降低是微梗死发生的显著危险因素 ($OR: 0.98, 95\%CI: 0.96\sim 0.99, P=0.007$)。结论 ADP 抑制率降低是微梗死发生的显著危险因素, 为微梗死的预防和抗血小板治疗方案的调整提供了依据。

【关键词】 颅内动脉瘤; 介入治疗; 腺苷二磷酸; 脑梗死

【文章编号】 2095-834X (2024)07-14-04

本文著录格式: 毛磊, 马晨城, 张广见, 等. 花生四烯酸和腺苷二磷酸抑制率与颅内动脉瘤介入治疗术后微栓塞性梗死的相关性分析[J]. 当代介入医学电子杂志, 2024, 1(7): 14-17.

Correlation analysis between arachidonic acid and adenosine diphosphate inhibition rates and microembolic infarction after intracranial aneurysm interventional therapy

Mao Lie¹, Ma Chencheng¹, Zhang Guangjian¹, Shen Yuqi¹, Chang Hanxiao¹, Lu Hua²

1. Nanjing Medical University, Nanjing 211100, Jiangsu, China; 2. Department of Neurosurgery, Jiangsu Provincial People's Hospital, Nanjing 212028, Jiangsu, China

Corresponding author: Lu Hua, E-mail: luhua@njmu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To evaluate the relationship between arachidonic acid (AA) inhibition rate, adenosine diphosphate (ADP) inhibition rate, and postoperative microembolic infarction after endovascular treatment of intracranial aneurysms. **Method** A retrospective analysis was conducted on collected data prospectively between December 2021 and November 2023. Logistic regression was used to analyze the relationship between AA and ADP inhibition rates and microembolism, as well as the causes of microembolism. **Result** Logistic regression analysis showed no significant correlation between AA inhibition rate and micro infarction ($OR: 1.00, 95\%CI: 0.98\sim 1.02, P=0.988$); ADP inhibition rate showed a significant correlation with the occurrence of micro infarction ($OR: 0.99, 95\%CI: 0.97\sim 1.00, P=0.044$), but ADP inhibition rate had no significant dose-dependent effect on the occurrence of micro infarction. Multivariate analysis showed that a decrease in ADP inhibition rate is a significant risk factor for the occurrence of micro infarction ($OR: 0.98, 95\%CI: 0.96\sim 0.99, P=0.007$). **Conclusion** A decrease in ADP inhibition rate is a significant risk factor for the occurrence of micro infarction. This provides a basis for the prevention of micro infarction and the adjustment of antiplatelet therapy plans.

【Keywords】 Intracranial aneurysm; Interventional therapy; adenosine diphosphate; Brain infarction

血栓栓塞并发症是颅内动脉瘤介入治疗术后常见并发症之一,发生率约 4%~22%^[1-4]。随着技术的进步和材料的更新,症状性梗死的发生率明显降低。但部分患者术后头颅磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)序列上出现点片状高亮信号,被称为微栓塞性梗死(微梗死),发生率约 10.0%~76.5%^[5]。目前认为导致微梗死的主要原因是微血栓栓塞^[6,7],因此抗血小板治疗对微梗死的预防有重要意义。血栓弹力图检测中的花生四烯酸(arachidonic acid, AA)抑制率和腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)抑制率常被用来评估抗血小板治疗效果,但其对颅内动脉瘤介入治疗术后血栓栓塞并发症的预测效果仍存在争议。本研究的目的是评估 AA 抑制率和 ADP 抑制率与颅内动脉瘤血管内治疗术后微梗死间的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究对江苏省人民医院自 2021 年 12 月至 2023 年 11 月间前瞻性收集的数据进行回顾性分析,共纳入 120 例颅内未破裂动脉瘤患者。本研究经医院伦理委员会审批同意。纳入标准:

(1)年龄 18~75 周岁;(2)经影像学检查诊断为颅内未破裂动脉瘤;(3)1 年内无出血性疾病;(4)无头颅磁共振检查禁忌症。排除标准:(1)合并畸形、烟雾病等其他易导致缺血和出血的脑血管疾病;(2)近期(1 年内)有消化道出血、泌尿/生殖道出血、皮肤青紫等出血症状;(3)夹层动脉瘤、假性动脉瘤;(4)血小板减少患者(血小板计数 $<100 \times 10^9/L$);(5)肾功能不全患者;(6)严重的未控制的高血压(收缩压 >180 mmHg 和/或舒张压 >110 mmHg)。所有患者在进行手术前至少接受 3 d 的口服双抗(氯吡格雷 75 mg/d,阿司匹林 100 mg/d)治疗,术中进行全身肝素化,部分患者接受静脉注射替罗非班($6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 3 min 静脉推注+ $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 静脉泵注)治疗来预防血栓形成。

1.2 检查方法 所有患者在手术前抽取外周静脉血 3 ml 放置于枸橼酸抗凝管和肝素化抗凝管保存,2 h 内送输血科行血栓弹力图检测。利用 Haemoscope 血栓弹力仪(美国,型号 TEG 5000)检测 AA 抑制率和 ADP 抑制率。术后 72 h 内完成 MRI 3.0 T 检查(单次激发、自旋回波、回波平面成像技术,b 值为 $1000 \text{ s}/\text{mm}^2$,成像参数:回波时间,56 ms;重复时间,3000 ms;视野,250 mm \times 250 mm;矩阵大小,128 \times 128;切片厚度,5 mm,间隙 2 mm;切片数:20;平均数,1),

DWI 图像由 2 名经验丰富的影像科医师阅片并记录高亮信号的位置和数量,排除伪影(图 1)。当 2 名医师读片结果不一致时,最终结果为讨论后的决定。

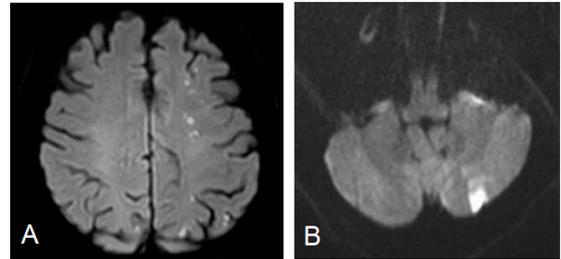


图 1 术后头颅 MRI 的 DWI 序列图像

注:A 为点状高亮信号(微梗死);B 为片状伪影。

1.3 统计学方法 用 SPSS 27.0 进行数据分析,数值以 $M(P_{25}-P_{75})$ 表示。采用 Logistic 回归分析 AA 和 ADP 抑制率与微梗死发生间的相关性,并绘制二者之间的剂量反应关系直方图。采用单因素和多因素回归分析微梗死发生的危险因素。 $P<0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料数据 表 1 显示了所有患者的基线特征。患者中位年龄为 57(53~64)岁,男性患者 22 例(18.3%),女性患者 98 例(81.7%),高血压患者 30 例(25.0%),经桡动脉通路患者 41 例(34.2%),动脉瘤位于前循环 117 例(97.5%),位于后循环 3 例(2.5%)。

表 1 患者基线特征

患者特征	数量
性别 [例 (%)]	
男性	22 (18.3)
女性	98 (81.7)
年龄: [$M(P_{25}-P_{75})$, 岁]	57 (53~64)
高血压 [例 (%)]	30 (25)
血栓弹力图检测	
ADP 抑制率 [$M(P_{25}-P_{75})$, %]	61.3 (0~100)
AA 抑制率 [$M(P_{25}-P_{75})$, %]	98.9 (0~100)
手术通路: TRA [例 (%)]	41 (34.2)
动脉瘤位置: 前循环 [例 (%)]	117 (97.5)
动脉瘤最大径: [$M(P_{25}-P_{75})$, mm]	4.5 (1.5~19)
支架 [例 (%)]	
ENTERPRISE	52 (45.2)
ENTERPRISE 2	35 (30.4)
Solitaire AB	18 (15.7)
LVIS	6 (5.2)
Tubridge	4 (3.5)

注:AA 为花生四烯酸,ADA 为腺苷二磷酸。

2.2 微梗死及手术相关并发症 66 例(55.0%)患者术后头颅磁共振 DWI 序列上出现了微梗死, 3 例(3.5%)患者出现症状性梗死(1 例肢体活动障碍, 2 例视力下降/视野缺损), 3 例(2.5%)患者出现出血并发症(2 例穿刺点出血, 1 例气管插管相关出血)。

2.3 相关性分析及导致微梗死的因素 因后循环动脉瘤患者较少(2.5%, 3/120), 因此未分析动脉瘤位置的影响。Logistic 回归分析显示(表 2), AA 抑制率与微梗死间无显著相关性($OR: 1.00, 95\%CI: 0.98\sim 1.02, P=0.988$); ADP 抑制率与微梗死发生显著相关($OR: 0.99, 95\%CI: 0.97\sim 1.00, P=0.044$), 但 ADP 抑制率对微梗死的发生无明显的剂量依赖作用(图 2)。单因素分析显示, 动脉瘤大小、性别、高血压、手术通路对微梗死的发生无显著影响, 替罗非班的使用可以显著降低微梗死的发生($OR: 0.15, 95\%CI: 0.07\sim 0.33, P<0.001$)。多因素分析显示, 替罗非班的使用是微梗死发生的保护因素($OR: 0.56, 95\%CI: 0.23\sim 1.33, P<0.001$), 表明即使在抗血小板药物反应不佳的患者群体中, 替罗非班的使用仍然可以有效减少微梗死的发生。在校正了替罗非班的影响后, ADP 抑制率降低仍然是微梗死发生的显著危险因素($OR: 0.98, 95\%CI: 0.96\sim 0.99, P=0.007$), 表明 ADP 抑制率对微梗死的发生有一定的预测作用。

表 2 Logistic 回归分析结果

变量	单因素			多因素		
	OR 值	95%CI 值	P 值	OR 值	95%CI 值	P 值
ADP 抑制率	0.99	0.97~1.00	0.044	0.98	0.96~0.99	0.007
AA 抑制率	1.00	0.98~1.02	0.988	1.02	0.99~1.04	0.153
动脉瘤大小	1.10	0.94~1.30	0.230	1.14	0.95~1.36	0.158
性别	0.99	0.39~2.52	0.994	—	—	—
高血压	1.58	0.68~3.70	0.291	2.11	0.82~5.43	0.124
手术通路 (TRA vs. TFA)	0.59	0.28~1.26	0.171	0.46	0.20~1.05	0.064
替罗非班的使用	0.15	0.07~0.33	<0.001	0.56	0.23~1.33	<0.001

注: AA 为花生四烯酸, ADA 为腺苷二磷酸。

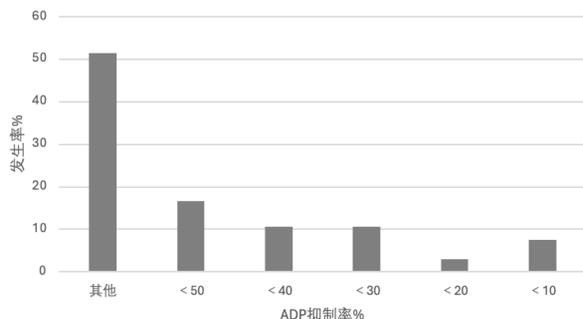


图 2 腺苷二磷酸(ADP)抑制率与微梗死发生率之间的剂量反应关系

3 讨论

微梗死是介入手术相关的脑组织急性缺血性损

伤, 其发生率高、普通 CT 检查难以发现, 增加了患者术后症状性梗死的风险。有研究显示, 微梗死可作为评估症状性梗死发生风险的指标^[8]。由于技术的进步和材料的更新, 症状性梗死的发生率已经明显降低。因此我们选择头颅磁共振上的微小梗死来评估 ADP 抑制率对血栓栓塞并发症的预测价值。尽管导致微梗死的微栓子来源可能不仅仅是微血栓(如微气泡和粥样硬化斑块碎片)^[6,7], 但是我们的研究发现替罗非班的使用明显降低了微梗死的发生率, 这表明微血栓是微栓子的主要来源。因此评估抗血小板治疗效果对预防微梗死的发生十分重要。

目前临床上缺乏便捷、有效的方式来评估抗血小板治疗效果。基于血栓弹力图的血小板功能检测是常用的检测方法, 对预测手术相关并发症及指导抗血小板治疗方案的调整有重要意义。AA 和 ADP 抑制率是主要的参考标准, 但其检测结果受检测条件的影响大, 与其他常用检测方法(如 VerifyNow P2Y12 分析)的结果差异较大, 对血栓形成风险的预测效果仍存在争议^[9]。

本研究主要讨论 ADP 抑制率与微梗死间的联系, 因为与阿司匹林反应不佳相比, 氯吡格雷反应不良的患者显然更多。临床上通常将 ADP 抑制率 <30 定义为氯吡格雷反应不佳, <10 为氯吡格雷抵抗。研究显示, 氯吡格雷抵抗的发生率约 5%~10%^[10]。ADP 抑制率的数值大多来源于血栓弹力图检测。已经有多项研究证实了血栓弹力图检测在缺血和出血风险预测中的价值^[11,12]。但由于临床上 ADP 抑制率的检测受检测条件影响较大, 准确性无法保证, 难以确定导致血栓栓塞并发症的 ADP 抑制率阈值, 因此 ADP 抑制率仅适合参考而不适合作为药物调整的绝对依据。我们的研究也表明, ADP 抑制率与微梗死间无明显的剂量依赖作用。我们的研究仅将 ADP 抑制率作为参考标准, 有研究同时将凝血块最大强度和 ADP 抑制率作为评价血栓风险的标准, 结果与我们的研究相似^[13,14]。因此临床上单独参考 ADP 抑制率并不会导致最终的评价结果出现显著偏倚, 且可以避免过多的检测结果干扰对抗血小板治疗效果的评估。

除血栓弹力图外, VerifyNow P2Y12 分析、光透射聚合法(LTA)以及基因检测均是评估血小板功能的有效方式。其中, LTA 更是被认为是评估血小板功能的“金标准”。但 LTA 耗时昂贵, 且忽略了血小板和纤维蛋白间的相互作用对血栓形成的影响^[14]。氯吡格雷反应性取决于血小板表面的 P2Y12 受体, 因此基因检测似乎是最准确的评估方法。但由于参与血栓形成基因的多样性以及其检测方式繁琐、价格昂贵的特点使其难以在临床上广泛应用。VerifyNow P2Y12 分析的结果虽然与血栓弹力图差异较大, 但最终对缺血事件

的预测价值并无太大差异^[15]。尽管本研究证实了血栓弹力图检测中的ADP抑制率对微梗死有一定的预测作用,但其准确性还需大型随机对照试验的验证。

我们的研究有一定的局限性。首先,我们只使用了血栓弹力图来检测血小板功能,没有和其他血小板功能检测方法进行比较。其次,本研究中有相当一部分患者在术中使用了替罗非班,这可能会影响微梗死的发生率,即使我们使用多因素回归分析校正替罗非班的影响后仍然证明了ADP抑制率是微梗死发生的显著危险因素,但这会降低ADP抑制率在临床上的实际预测价值。此外,不同中心之间的微梗死发生率差异较大,而本研究为一项单中心研究,因此不仅研究结果受样本量的限制,研究结果的代表性也受限。因此,我们需要重新设计多中心、大样本、具有针对性的前瞻性研究,进一步验证ADP抑制率对微梗死发生的影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Akpek S, Arat A, Morsi H, et al. Self-expandable stent-assisted coiling of wide-necked intracranial aneurysms: a single-center experience[J]. AJNR, 2005, 26(5): 1223-1231.
- [2] Kanaan H, Jankowitz B, Aleu A, et al. In-stent thrombosis and stenosis after neck-remodeling device-assisted coil embolization of intracranial aneurysms[J]. Neurosurgery, 2010, 67(6): 1523-1533.
- [3] Mordasini P, Walser A, Gralla J, et al. Stent placement in the endovascular treatment of intracranial aneurysms[J]. Swiss Med Wkly, 2008, 138(43-44): 646-654.
- [4] Mocco J, Fargen KM, Albuquerque FC, et al. Delayed thrombosis or stenosis following enterprise-assisted stent-coiling: is it safe? Midterm results of the interstate collaboration of enterprise stent coiling[J]. Neurosurgery, 2011, 69(4): 908-914.
- [5] Bendszus M, Koltzenburg M, Burger R, et al. Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study[J]. Lancet, 1999, 354(9190): 1594-1597.
- [6] Moody DM, Bell MA, Challa VR, et al. Brain microemboli during cardiac surgery or aortography[J]. Ann Neurol, 1990, 28(4): 477-486.
- [7] Eidt JF, Allison P, Noble S, et al. Thrombin is an important mediator of platelet aggregation in stenosed canine coronary arteries with endothelial injury[J]. J Clin Invest, 1989, 84(1): 18-27.
- [8] Tokunaga K, Hatano T, Nakahara I, et al. Factors associated with postprocedural diffusion-weighted imaging-positive lesions in endovascular treatment for unruptured cerebral aneurysms[J]. World Neurosurg, 2019, 130: e457-e462.
- [9] Corliss BM, Freedman R, Brennan MM, et al. Laboratory assessments of therapeutic platelet inhibition in endovascular neurosurgery: complication prediction using the VerifyNow P2Y12 assay and thromboelastography with platelet mapping[J]. J Neurosurg, 2020, 134(3): 884-892.
- [10] Michos ED, Ardehali R, Blumenthal RS, et al. Aspirin and clopidogrel resistance[J]. Mayo Clin Proc, 2006, 81(4): 518-526.
- [11] Song J, Shin YS. Antiplatelet drug resistance did not increase the thromboembolic events after stent-assisted coiling of unruptured intracranial aneurysm: a single center experience of 99 cases[J]. Neurol Sci, 2017, 38(5): 879-885.
- [12] 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.
- [13] Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, et al. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study[J]. J Am Coll Cardiol. 2005, 46(10): 1820-1826.
- [14] Gurbel PA, Bliden KP, Navickas IA, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet-fibrin clot strength: a new thrombelastographic indicator of long-term poststenting ischemic events[J]. Am Heart J, 2010, 160(2): 346-354.
- [15] Kim YG, Suh JW, Sibbing D, et al. A laboratory association between hemoglobin and VerifyNow P2Y12 reaction unit: A systematic review and meta-analysis[J]. Am Heart J, 2017, 188: 53-64.

(本文编辑: 马萌萌, 许守超)