

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.01.024

西洛他唑联合阿司匹林对颈动脉内膜剥脱术后患者血小板功能及炎性因子的影响*

李山峰¹,王 翠²,赵 峰¹,何运良¹,鄂亚军¹

(1. 河北大学附属医院,河北 保定 071000; 2. 河北医科大学第一医院,河北 石家庄 050030)

摘要:目的 探讨西洛他唑联合阿司匹林治疗颈动脉内膜剥脱术后颈动脉狭窄的临床疗效,以及对患者血小板功能及炎性因子水平的影响。方法 选取河北大学附属医院2018年11月至2021年11月收治的颈动脉狭窄患者96例,按随机抽签法分为观察组和对照组,各48例。两组患者均予颈动脉内膜剥脱术治疗,术后口服阿司匹林,观察组患者在此基础上加用西洛他唑,均以4周为1个疗程,连续治疗3个疗程。结果 观察组总有效率为91.67%,显著高于对照组的72.92%($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分显著低于对照组,蒙特利尔认知评估量表(MoCA)和简易智力状态检查量表(MMSE)评分均显著高于对照组($P < 0.05$);观察组患者的平均血小板体积(MPV)、血小板聚集率(PAgT)、血小板反应蛋白1(THBS-1)均显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患者的炎性因子指标包括细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血清可溶性血凝素样氧化低密度脂蛋白受体1(sLOX-1)的水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组和对照组患者治疗期间不良反应发生率相当(16.67%比10.42%, $P > 0.05$)。结论 西洛他唑联合阿司匹林可提高颈动脉内膜剥脱术后颈动脉狭窄患者的临床疗效,改善患者颅神经损伤程度,调节血小板功能,抑制炎性因子表达,且治疗安全性良好。

关键词:西洛他唑;阿司匹林;颈动脉狭窄;颈动脉内膜剥脱术;颅神经损伤;血小板功能;炎性因子

中图分类号:R969.4;R973+.2

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)01-0096-04

Effect of Cilostazol Combined with Aspirin on Platelet Function and Inflammatory Factors in Patients Underwent Carotid Endarterectomy

LI Shanfeng¹, WANG Cui², ZHAO Feng¹, HE Yunliang¹, E Yajun¹

(1. Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei, China 071000; 2. The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050030)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of cilostazol combined with aspirin in the treatment of carotid stenosis in patients underwent the carotid endarterectomy, and its effect on the platelet function and inflammatory factor levels of patients.

Methods A total of 96 patients with stenosis admitted to the Affiliated Hospital of Hebei University from November 2018 to November 2021 were selected and divided into the observation group and the control group by the random lottery method, with 48 cases in each group. The patients in the two groups all underwent the carotid endarterectomy, and took aspirin after the operation, on this basis, the patients in the observation group took cilostazol. Both groups were treated continuously for three courses with four weeks as a course of treatment. **Results** The total effective rate in the observation group was 91.67%, which was significantly higher than 72.92% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score in the observation group was significantly lower than that in the control group, and the scores of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the mean platelet volume (MPV), platelet aggregation rate (PAgT) and thrombospondin-1

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题项目[20220391]。

第一作者:李山峰,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为介入血管外科学,(电子信箱)lishanfeng2021@163.com。

- ness[J]. J Chin Med Assoc, 2019, 82(2): 126-132.
- [3] GUDBJARTSSON T, SIGURDSSON E, GOTTFREDSSON M, et al. High altitude illness and related diseases — a review[J]. Laeknabladid, 2019, 105(11): 499-507.
- [4] 宋红儒, 汤迎爽, 李红梅, 等. 圣脑康丸防治急性高原反应的现场观察[J]. 中国药业, 2011, 20(24): 28-29.
- [5] 张源博, 汪 源, 刘学良, 等. 人与高原[M]. 西宁: 青海人民出版社, 1996: 310-322.
- [6] 洪 丽, 申宝德, 王 镜, 等. 抗高原反应的药物研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(1): 125-128.
- [7] 黄海涛. 高原反应的药物预防与治疗[J]. 武警医学, 2017, 28(12): 1282-1285.
- [8] 靳婉君, 马慧萍, 杨林鹏, 等. 抗缺氧中药的研究进展[J]. 解放军医药杂志, 2020, 7(3): 436-440.
- [9] 马亚中, 吴 清, 吉保民, 等. 中药抗高原病方的抗缺氧效能及其机制研究[J]. 空军医学杂志, 2020, 36(3): 226-230.
- [10] 李 鹏, 胡 露, 张 勇, 等. 五麦党黄汤对小鼠抗疲劳、耐缺氧和抗寒热能力的影响[J]. 西南国防医药, 2012, 22(1): 16-18.

(收稿日期: 2022-07-06)

(THBS - 1) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of inflammatory factors including intercellular adhesion molecule - 1 (ICAM - 1) and serum soluble lectin - like oxidized low - density lipoprotein receptor - 1 (sLOX - 1) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group during treatment (16.67% vs. 10.42%, $P > 0.05$). **Conclusion** Cilostazole combined with aspirin is effective and safe in the treatment of carotid stenosis in patients underwent the carotid endarterectomy, which can improve the cranial nerve injury, regulate the platelet function, and inhibit the expression of inflammatory factors.

Key words: cilostazol; aspirin; carotid stenosis; carotid endarterectomy; cranial nerve injury; platelet function; inflammatory factor

颈动脉是人体中将血液由心脏输送至颈部、头部、面部的大血管,是颅脑组织供血的主要血管,在机体全身血液循环过程中扮演着重要作用^[1]。颈动脉狭窄为颈动脉管腔内径变小,血液循环不畅,导致患者脑部供血不足,颅脑神经组织功能的缺血缺氧坏死,引发脑梗死等颅脑疾病^[2]。颈动脉狭窄是脑梗死、脑卒中疾病发生的最直接危险因素,且狭窄程度越高者发生脑梗死的概率也越高。颈动脉狭窄患者确诊后给予积极、有效的治疗干预可恢复颈动脉的血液循环^[3]。颈动脉内膜剥脱术是颈动脉狭窄最常用的手术治疗方案,通过剥离患者颈动脉内膜,清除附着在颈动脉内膜上的粥样硬化斑块等栓塞物质,重建正常的颈动脉管腔,恢复颅脑正常的血流供应^[4-5]。但术后患者管腔内仍残留有微栓子聚集,可能导致颈动脉狭窄的再次发生^[6]。术后给予相应的辅助药物,可进一步提高手术效果。西洛他唑是一种新型抗血小板聚集药物,具有强效抗血小板聚集作用,既往用于脑梗死复发的治疗效果良好^[7]。本研究中探讨了西洛他唑联合阿司匹林治疗颈动脉内膜剥脱术后颈动脉狭窄的临床疗效,以及对患者血小板功能及炎性因子水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:确诊为颈动脉狭窄,符合《颈动脉狭窄诊治指南》中相关诊断标准^[8];具有颈动脉内膜剥脱术手术指征;对所用药无禁忌证。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:合并其他部位动脉狭窄;基础数据、观察指标数据缺失或统计遗漏;未严格执行治疗方案;中途自愿退出。

病例选择与分组:选取河北大学附属医院2018年11月至2021年11月收治的颈动脉狭窄患者96例,按随机抽签法分为观察组和对照组,各48例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均予颈动脉内膜剥脱术治疗,取仰卧位,全身静脉麻醉,麻醉起效后在颈部胸锁乳突肌前缘处

表1 两组患者一般资料比较($n = 48$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 48$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	ASA分级 (I级/II级,例)	合并症(例)		
					高血压	糖尿病	高脂血症
观察组	23/25	59.92 ± 9.97	23.21 ± 2.98	35/13	7	9	9
对照组	25/23	62.38 ± 10.36	23.65 ± 2.90	31/17	9	8	7
χ^2/t 值	0.354	1.314	0.813	0.672	0.454		
P 值	0.567	0.191	0.418	0.412	0.793		

注:ASA指美国麻醉医师协会。

Note: ASA is short for American Society of Anesthesiologists.

切开,游离胸锁乳突肌并打开筋膜组织,用牵张器撑开手术视野,充分暴露颈动脉,打开动脉鞘,将阻断带分别穿过颈内动脉、颈外动脉和颈总动脉,在颈动脉窦位置局部注射2%利多卡因注射液阻断窦神经,以血管钳夹闭颈动脉狭窄处的两端,外翻颈动脉,充分暴露颈动脉狭窄处,剥离并清除狭窄处颈动脉内膜和附着的斑块,以肝素注射液冲洗剥离区域,清除剥离后残留的内膜和斑块碎屑,冲洗至颈动脉管壁光滑,松开颈动脉两端的血管夹至颈动脉可见回血,沿动脉鞘放置引流管,缝合切口,加压包扎固定,完成手术操作。术后第1天,对照组患者口服阿司匹林肠溶片(万邦德制药集团,国药准字H13023762,规格为每片25 mg),每次75 mg,每日1次。观察组患者在对照组基础上加用西洛他唑,术后第1天口服西洛他唑片(浙江大冢制药有限公司,国药准字H10960014,规格为每片50 mg),每次100 mg,每日2次。两组患者均以4周为1个疗程,连续治疗3个疗程。

1.3 观察指标与疗效判定标准

颅神经损伤程度^[9]:分别于治疗前后采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、简易智力状态检查量表(MMSE)评估患者的颅神经损伤程度。NIHSS评分0~42分,评分越高表明患者的神经缺损越严重;MoCA量表包括11个评分项,总分30分,评分越高表明患者的认知功能越好;MMSE量表包括7个评分项,总分30分,评分越高表明患者的认知功能越好。

血小板功能指标:采集患者治疗前后空腹肘静脉血各3 mL,在TDZ5-WS型多功能台式高速离心机(湘仪离心机仪器有限公司)中离心(转速为5 000 r/min,离心半径为5 cm,温度为25 ℃)15 min,采用C2000-A型全自动凝血分析仪(上海企晟医疗器械有限公司)检测血小板功能指标,包括平均血小板体积(MPV)、血小板聚集率(PAgT)、血小板反应蛋白1(THBS-1)。

炎症损伤指标:采用酶联免疫吸附法检测患者血清中细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血清可溶性血凝素样氧化低密度脂蛋白受体1(sLOX-1)的水平,检测仪器为BIOBSE1000型全自动免疫分析仪(济南铭倍医疗器械公司),试剂盒由江苏科特生物科技公司提供。

疗效判定^[10]:显效,头晕、昏迷、定向力障碍、意识障碍等症状完全消退,NIHSS评分下降>70%,血小板功能指标恢复至正常范围;有效,上述临床症状均有所改善,NIHSS评分下降30%~70%,血小板指标显著改善;无效,临床症状、血小板指标均无改善,NIHSS评分下降<30%。总有效=显效+有效。

安全性:统计患者治疗期间的恶心呕吐、血小板减少、转氨酶升高、肺出血等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料均符合正态分布和方差齐性规律以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=48$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n=48$]				
组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	26(54.17)	18(37.50)	4(8.33)	44(91.67)
对照组	20(41.67)	15(31.25)	13(27.08)	35(72.92)
χ^2 值	5.674			
P 值	0.018			

表3 两组患者神经损伤评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=48$)

Tab.3 Comparison of nerve injury scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 48$)						
组别	NIHSS评分		MoCA评分		MMSE评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	31.87 ± 5.49	11.43 ± 3.09 [*]	18.24 ± 3.78	26.93 ± 3.01 [*]	19.01 ± 3.76	27.03 ± 2.95 [*]
对照组	32.81 ± 5.92	14.76 ± 3.78 [*]	18.09 ± 3.90	24.26 ± 3.82 [*]	19.74 ± 3.85	23.81 ± 3.09 [*]
<i>t</i> 值	0.894	5.239	0.212	4.217	1.042	5.790
<i>P</i> 值	0.373	0.000	0.832	0.000	0.300	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4和表5同。

Note: Compared with those before treatment,* $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 5).

表4 两组患者血小板功能比较($\bar{X} \pm s$, $n=48$)

Tab. 4 Comparison of platelet function between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n=48$)						
组别	MPV(fL)		PAgT(%)		THBS-1(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	19.43 $\pm$ 4.97	11.43 $\pm$ 3.09 [*]	68.24 $\pm$ 7.97	29.43 $\pm$ 3.91 [*]	89.01 $\pm$ 9.32	47.03 $\pm$ 5.95 [*]
对照组	18.79 $\pm$ 5.92	14.36 $\pm$ 3.71 [*]	67.09 $\pm$ 7.38	34.26 $\pm$ 4.97 [*]	90.75 $\pm$ 9.18	53.91 $\pm$ 6.09 [*]
t 值	0.636	4.661	0.813	5.867	1.022	6.207
P 值	0.526	0.000	0.418	0.000	0.309	0.000

表5 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=48$)

Tab. 5 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n=48$)				
组别	ICAM-1(μ g/L)		sLOX-1(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	242.61 $\pm$ 29.09	123.65 $\pm$ 15.21 [*]	78.31 $\pm$ 8.90	37.42 $\pm$ 4.99 [*]
对照组	240.17 $\pm$ 28.16	132.86 $\pm$ 17.11 [*]	80.26 $\pm$ 8.93	42.83 $\pm$ 5.87 [*]
t 值	0.463	3.090	1.188	5.394
P 值	0.644	0.003	0.237	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=48$]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n=48$]					
组别	恶心呕吐	血小板减少	转氨酶升高	肺出血	合计
观察组	2(4.17)	2(4.17)	2(4.17)	2(2.08)	8(16.67)
对照组	2(4.17)	1(2.08)	1(2.08)	1(2.08)	5(10.42)
χ^2 值	0.611				
P 值	0.434				

3 讨论

动脉粥样硬化斑块形成是导致颈动脉狭窄最直接的原因,特别是中老年人群受高血压、高脂血症、糖尿病等基础疾病的影响,脂质类物质在血管壁上堆积,形成动脉粥样硬化斑块并逐渐增大,使管腔内径变窄,影响颈动脉内血流的正常运行^[11]。在动脉粥样硬化斑块形成过程中,血栓栓塞性物质、血小板聚集、血管内皮功能改变及炎症损伤均与其密切相关。颈动脉内膜剥脱术是治疗颈动脉狭窄最有效的方法^[12],可清除大部分的粥样硬化斑块,但仍有细小的微栓子脱落,影响手术效果。故在颈动脉内膜剥脱术后给予相应的辅助干预措施十分必要。

西洛他唑是一种新型抗血小板聚集药物,属磷酸二酯酶Ⅲ抑制剂,具有强效抗血小板聚集作用,既往用于脑梗死复发效果良好^[13]。本研究中,观察组患者术后给予西洛他唑治疗,临床疗效进一步提升,表明西洛他唑能提高颈动脉内膜剥脱术后颈动脉狭窄患者的治疗效果。西洛他唑可显著抑制由二磷酸腺苷、胶原、花生四烯酸、肾上腺素、凝血酶导致的血小板聚集,还可抑制切应力诱导的血小板聚集,进而抑制患者颈动脉内

部的血小板聚集和微栓子的形成^[14]。相关动物实验表明,其可抑制血栓形成,减少静脉血栓、肺栓塞的发生,还具有扩血管作用,可松弛氯化钾、地诺前列腺素引起的犬离体股动脉、大脑中动脉及基底动脉的收缩,增加股动脉、椎动脉、颈总动脉及颈内动脉的血流量,改善颈动脉狭窄术后的血流^[15],有较弱的直接抗血栓作用。因此,西洛他唑的应用可通过多种药理学途径对颈动脉狭窄术后患者发挥良好的治疗作用。本研究中,观察组患者治疗后的NIHSS评分显著低于对照组,MoCA评分和MMSE评分均显著高于对照组,表明西洛他唑能进一步提升患者的手术效果,改善颅神经缺损状态,提高预后评分。

颈动脉狭窄的发生与血小板功能异常密切相关。本研究中,观察组患者治疗后的MPV, P_{ag}T, THBS-1均显著低于对照组,表明西洛他唑能抑制血小板聚集,调节机体的血小板功能^[16]。颈动脉狭窄的发生也伴随炎症因子水平的异常表达。ICAM-1是一种参与细胞活化、转移、增殖分化过程的重要细胞因子,能黏附在血管内皮细胞上,加重对患者血管内皮功能的损伤,在动脉粥样硬化斑块及血栓栓塞形成中有促进作用^[17]。sLOX-1是一种在动脉内皮细胞中表达的氧化低密度脂蛋白受体,能介导低密度脂蛋白对血管内皮的损伤作用,并能激活机体的血管内皮促炎因子的分泌^[18]。本研究中,观察组患者治疗后的ICAM-1和sLOX-1水平均显著低于对照组,表明西洛他唑能抑制机体的炎症因子的表达。西洛他唑可抑制血管内皮细胞的磷酸二酯酶Ⅲ活性,并能抑制前列腺素的释放,改善患者的血管内皮损伤,减少各种炎症因子的释放。观察组患者增加西洛他唑治疗的不良反应未显著增加,提示安全性良好。

综上所述,西洛他唑、阿司匹林联合颈动脉内膜剥脱术治疗颈动脉狭窄的临床疗效良好,可改善患者的颅神经损伤程度,调节机体的血小板功能,抑制炎症因子表达,且治疗安全性良好。

参考文献

- [1] SABOUR S. Comment on: Diagnostic value of miR-186-5p for carotid artery stenosis and its predictive significance for future cerebral ischemic event[J]. Diagnostic pathology, 2020, 15(1):138.
- [2] CHIBA T, FUJIWARA S, OURA K, et al. Superb Microvascular Imaging Ultrasound for Cervical Carotid Artery Stenosis for Prediction of the Development of Microembolic Signals on Transcranial Doppler during Carotid Exposure in Endarterectomy[J]. Cerebrovasc Dis Extra, 2021, 11(2):61-68.
- [3] 王洋, 田迎春. 颈动脉内膜剥脱术对颈动脉狭窄病人血清炎症因子及认知功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(22):3884-3886.
- [4] 高燕, 王国琴. 围术期循证护理在颈动脉内膜剥脱术治疗症状性颈动脉狭窄中的效果分析[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2020, 5(22):30.
- [5] 禹博文, 李付勇, 邹建军, 等. 颈动脉内膜剥脱术治疗颈动脉狭窄的临床分析[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2020, 25(2):72-75.
- [6] 付强. 阿托伐他汀联合阿司匹林治疗缺血性脑卒中中对颈动脉斑块及卒中复发的影响[J]. 中国药业, 2017, 26(18):29-31.
- [7] 卢山, 唐波, 詹建伟, 等. 西洛他唑改善脑梗死急性期小鼠脑血流量作用机制研究[J]. 浙江医学, 2020, 42(1):16-19.
- [8] 陈忠, 杨耀国. 颈动脉狭窄诊治指南[J]. 中国血管外科杂志:电子版, 2017, 9(3):169-175.
- [9] 滕乐群, 沈晨阳. 颈动脉血管重建术对颈动脉狭窄患者认知功能的影响[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(10):1128-1133.
- [10] 于逢春. 颈动脉与冠状动脉同期血运重建专家共识[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(12):772-783.
- [11] BARBALATA T, MORARU OE, STANCU CS, et al. MiR-223-3p levels in the plasma and atherosclerotic plaques are increased in aged patients with carotid artery stenosis; association with HDL-related proteins[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(7):6779-6788.
- [12] SANADA T, SHIRAI W, YAMAMOTO S, et al. A case of carotid endarterectomy assisted with a three-way junction shunting tube for the internal carotid artery stenosis involving a persistent primitive hypoglossal artery[J]. J Surg Case Rep, 2021, 2021(8):rjab362.
- [13] 王静悦, 柴海霞, 彭延波, 等. 急性脑梗死脑微出血发生的危险因素及西洛他唑治疗作用分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(15):2630-2634.
- [14] 艾秋玲, 左雪容, 杨静, 等. 西洛他唑片对急性冠脉综合征经皮冠状动脉介入术后患者内皮功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(17):2610-2613.
- [15] 何梅, 黎风, 胡厚祥, 等. 西洛他唑对阿司匹林不耐受的急性心肌梗死患者心功能影响研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(35):4475-4480.
- [16] 刘云兵, 严青春. 西洛他唑联合阿司匹林及氯吡格雷治疗老年脑血管疾病神经介入后抗血栓作用的疗效及安全性[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(6):956-957.
- [17] PINI R, FAGGIOLI G, VACIRCA A, et al. The benefit of deferred carotid revascularization in patients with moderate-severe disabling cerebral ischemic stroke[J]. Journal of Vascular Surgery, 2021, 73(1):117-124.
- [18] LEE AS, WANG YC, CHANG SS, et al. Detection of a High Ratio of Soluble to Membrane-Bound LOX-1 in Aspirated Coronary Thrombi From Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction[J]. Journal of the American Heart Association, 2020, 9(2):e014008.

(收稿日期:2022-02-11;修回日期:2022-06-27)