

应用血栓弹力图评价老年冠心病病人 PCI 术后双联抗血小板药物的疗效



吴东林¹, 习玲², 杨婧¹, 郝春艳², 王荣荣²

摘要:目的 应用血栓弹力图评价老年冠心病病人经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后口服双联抗血小板药物的疗效及相关影响因素。方法 选取2017年7月—2018年7月山西医科大学第一医院行PCI并应用血栓弹力图检测血小板功能的老年冠心病病人100例,所有病人口服阿司匹林联合氯吡格雷进行双联抗血小板治疗,根据血栓弹力图测定的血小板聚集抑制率分组,其中二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板抑制率 $<30\%$ 为氯吡格雷抵抗(CR)组;花生四烯酸(AA)诱导的血小板抑制率 $<50\%$ 为阿司匹林抵抗(AR)组;AR与CR同时存在为双重抵抗(DR)组;ADP诱导的血小板抑制率 $\geq 30\%$ 且AA诱导的血小板抑制率 $\geq 50\%$ 为抗血小板药物敏感(ADS)组。将各组相关临床资料和生化指标进行统计学分析。结果 100例病人中,AR组13例(13%),CR组18例(18%),DR组25例(25%),ADS组44例(44%)。DR组年龄、糖化血红蛋白及空腹血糖显著高于其他3组;AR组低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇与ADS组比较,糖化血红蛋白与DR组比较,总胆固醇与CR组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);CR组年龄、空腹血糖、糖化血红蛋白与DR组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);DR组年龄、空腹血糖、LDL-C、总胆固醇、糖化血红蛋白与ADS组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 通过血栓弹力图检测血小板抑制率可反映抗血小板药物疗效,及时发现PCI术后阿司匹林及氯吡格雷抵抗的老年病人。高龄、血糖控制不佳、高脂血症是抗血小板药物抵抗的危险因素,高脂血症老年病人更易出现AR。

关键词:冠心病;老年;经皮冠状动脉介入治疗;血栓弹力图;阿司匹林抵抗;氯吡格雷抵抗;高脂血症;血糖

中图分类号: R541.4 R256.2 **文献标识码:** B **doi:** 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.08.025

目前,老年冠心病病人数量急骤增长,随着年龄增加也带来一系列的生理和病理改变,如危险因素、临床表现及治疗方法等均与其他年龄段人群不同,因此选择合理有效的治疗方案具有重要临床意义。经皮冠状动脉介入术(PCI)是治疗冠心病的重要手段,但术后预防支架内血栓形成是临床关注的重点。根据欧洲心脏病学会(ESC)/欧洲心胸外科学会(EACTS)心肌血运重建指南^[1],建议围术期联合使用阿司匹林与血小板P2Y₁₂抑制剂抑制血小板活性。国内推荐联合应用阿司匹林与氯吡格雷作为PCI围术期的常规药物治疗,尽管严格规律用药,但某些病人仍出现术后血栓事件^[2-3],可能与双抗药物未有效抑制血小板活性有关^[4]。目前测定血小板活性方法包括:光学比浊法(LTA)、快速血小板功能分析(VerifyNow)、流式细胞仪VASP磷酸化测定及血栓弹力图等^[5]。每种方法各有优缺点,其中“金标准”LTA法因检测过程烦琐、质量难控等原因,在临床实际工作中存在局限。血栓弹力图是一种可监测凝血全过程方法,具有经济、方便等特点,也是美国食品药品监督管理局(FDA)认证的检测

抗血小板药物反应性方法。本研究应用血栓弹力图检测入组的老年病人服用双抗药物后血小板抑制率,分析阿司匹林和(或)氯吡格雷抵抗(CR)的临床相关因素,为临床治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2017年7月—2018年7月山西医科大学第一医院接受PCI治疗并完成血栓弹力图检测血小板功能的老年冠心病病人100例。入选标准:年龄 ≥ 60 岁;住院期间行PCI术;PCI术后口服阿司匹林和氯吡格雷;术后行血栓弹力图检测。排除标准:对抗血小板药物过敏或有禁忌证者;术前曾口服其他影响血小板活性的药物;有出血性疾病或出血倾向;合并严重肝、肾功能损害,恶性肿瘤,严重感染等。

1.2 治疗方法

1.2.1 药物治疗 PCI术前未服用过氯吡格雷和(或)阿司匹林或服药天数 < 5 d,首剂量给予阿司匹林300mg和氯吡格雷300mg,若服用过则给予阿司匹林每日100mg联合氯吡格雷每日75mg。术后阿司匹林每日100mg,联合氯吡格雷每日75mg,检测相关生化指标及血栓弹力图。

1.2.2 血栓弹力图测定 所用仪器为血栓弹力图5000(Haemonetics,美国)。其中,花生四烯酸(arachidonic acid,AA)诱导的血凝块强度由最大振幅(MA)AA通道表示,被腺苷二磷酸(adenosine diphosphate,ADP)激活的血小板形成血凝块强度由

作者单位 1.山西医科大学(太原 030001);2.山西医科大学第一医院

通讯作者 习玲, E-mail: xiling9002@163.com

引用信息 吴东林,习玲,杨婧,等.应用血栓弹力图评价老年冠心病病人PCI术后双联抗血小板药物的疗效[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(8):1210-1212.

MA ADP 通道表示^[6]。血小板聚集抑制率最终经计算得到。AA 诱导的血小板抑制率代表对阿司匹林的敏感性,ADP 诱导的血小板抑制率代表对氯吡格雷的敏感性^[7]。

1.2.3 分组 根据血栓弹力图测定的血小板聚集抑制率进行分组:ADP 诱导的血小板抑制率 < 30% 为 CR, AA 诱导的血小板抑制率 < 50% 为阿司匹林抵抗 (AR), AR 与 CR 同时存在为双重抵抗 (DR), ADP 诱导的血小板抑制率 ≥ 30% 且 AA 诱导的血小板抑制率 ≥ 50% 为抗血小板药物敏感 (ADS)^[8-9]。根据上述标准,将 100 例病人分为 AR 组、CR 组、DR 组和 ADS

组,AR 组 13 例,CR 组 18 例,DR 组 25 例,ADS 组 44 例。

1.2.4 观察指标 AR、CR 及 DR 发生率;对各组临床资料、生化检测结果等影响因素进行分析。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组组间比较采用 *t* 检验,多组比较采用方差分析;计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

4 组临床资料及生化检测结果比较(见表 1)

表 1 4 组临床资料及生化检测结果比较

组别	例数	年龄(岁)	性别(例)		BMI (kg/m ²)	糖尿病病程 (年)	高血压病程 (年)
			男	女			
AR 组	13	66.85 ± 8.80	8	5	24.43 ± 2.57	4.00 ± 6.18	9.15 ± 13.08
CR 组	18	65.89 ± 4.70 ²⁾	14	4	24.60 ± 2.59	5.39 ± 7.30	8.33 ± 11.68
DR 组	25	70.36 ± 5.51 ¹⁾	14	11	23.94 ± 1.43	5.60 ± 3.48	7.20 ± 9.58
ADS 组	44	66.32 ± 4.88	30	14	23.99 ± 2.67	3.95 ± 8.39	7.52 ± 10.47
统计值		<i>F</i> = 3.293	χ^2 = 2.430		<i>F</i> = 0.400	<i>F</i> = 0.404	<i>F</i> = 0.117
<i>P</i>		0.024	0.490		0.752	0.750	0.950

组别	吸烟年限 (年)	空腹血糖 (mmol/L)	血小板计数 (× 10 ⁹ /L)	血红蛋白 (g/L)	三酰甘油 (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
AR 组	7.69 ± 15.36	6.54 ± 1.85	194.77 ± 66.29	136.00 ± 23.88	2.56 ± 2.44	1.05 ± 0.20
CR 组	25.00 ± 20.07	6.13 ± 1.56 ²⁾	190.28 ± 68.85	135.78 ± 12.05	1.63 ± 0.50	0.92 ± 0.14
DR 组	17.60 ± 21.46	7.86 ± 3.53 ¹⁾	200.48 ± 87.22	137.52 ± 19.77	1.70 ± 0.76	1.02 ± 0.22
ADS 组	16.02 ± 17.34	6.22 ± 1.95	177.95 ± 48.54	136.86 ± 14.75	1.79 ± 0.91	0.96 ± 0.22
统计值	<i>F</i> = 2.214	<i>F</i> = 2.923	<i>F</i> = 0.692	<i>F</i> = 0.045	<i>F</i> = 2.066	<i>F</i> = 1.545
<i>P</i>	0.091	0.038	0.056	0.987	0.110	0.208

组别	LDL-C (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	糖化血红蛋白 (%)	D-二聚体 (ng/mL)	AA 抑制率 (%)	ADP 抑制率 (%)
AR 组	2.81 ± 0.69 ¹⁾	4.70 ± 1.18 ¹⁾³⁾	6.11 ± 0.95 ²⁾	206.54 ± 186.47	31.40 ± 20.33	60.73 ± 21.48
CR 组	2.29 ± 0.73	3.96 ± 0.92	5.95 ± 1.07 ²⁾	207.28 ± 185.09	74.56 ± 14.20	16.32 ± 8.65
DR 组	2.70 ± 0.82 ¹⁾	4.47 ± 1.06 ¹⁾	6.87 ± 1.57 ¹⁾	264.12 ± 254.82	22.50 ± 15.90	10.92 ± 7.77
ADS 组	2.26 ± 0.66	3.95 ± 0.87	5.69 ± 0.86	235.09 ± 395.70	88.99 ± 9.62	68.61 ± 21.66
统计值	<i>F</i> = 3.394	<i>F</i> = 3.058	<i>F</i> = 5.993	<i>F</i> = 0.156	<i>F</i> = 149.253	<i>F</i> = 80.366
<i>P</i>	0.021	0.032	0.001	0.925	0.000	0.000

注:HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇;与 ADS 组比较,1) $P < 0.05$;与 DR 组比较,2) $P < 0.05$;与 CR 组比较,3) $P < 0.05$

3 讨论

目前,我国人口老龄化进程加快,老年冠心病病人人数逐年增加。冠心病 PCI 术后如何预防血栓事件再发,为老年病人制定合理有效的抗血小板治疗方案尤为重要。

阿司匹林通过乙酰化环氧酶-1(COX-1)降低血小板活化,从而降低血小板产生的血栓素 A₂ (TXA₂)。有研究表明,环氧酶的基因多态性、血脂水平、炎症

状态等是发生 AR 的重要原因^[10]。高脂血症引起病人体内血小板和单核细胞易活化、黏附,从而导致脂质斑块形成,脂质斑块内存在大量炎症细胞,脂代谢异常引起多种炎症反应和氧化应激反应,促进血管内皮细胞、平滑肌细胞等诱导环氧酶的表达、活化,从而产生更多 TXA₂^[11]。另有研究表明,血糖升高可增强血小板糖基化反应,血小板结构改变,进而使阿司匹林作用相对减弱,导致 AR^[12]。氯吡格雷主要通过抑制 ADP 激

活 P2Y₁₂ 受体,减少血小板激活和聚集发挥抗血小板作用^[13]。有研究表明,胰岛素抵抗、血糖升高等均可上调与 CR 相关的 P2Y₁₂ 受体,从而导致氯吡格雷抗血小板作用降低^[14-15]。

血栓弹力图可快速、准确地观察和评估病人血小板活性和抗血小板聚集效果,与金标准“LTA”结果相关性较好,可监测病人 PCI 术后抗血小板药物疗效^[16-18]。

本研究应用血栓弹力图检测老年病人口服双抗药物后的血小板抑制率。纳入的 100 例老年病人中,13 例为 AR,18 例为 CR,25 例为 DR,44 例为 ADS。AR 组 LDL-C、总胆固醇与 ADS 组比较,总胆固醇与 CR 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究未发现与 CR 相关的影响因素,可能与样本量较少有关。DR 组年龄、空腹血糖、糖化血红蛋白明显高于其他 3 组,且与 ADS 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明老年冠心病病人随着年龄增加引起生理、病理的变化,并可能增加血小板抵抗风险,需引起足够重视,强调通过积极控制血糖、血脂,增加抗血小板药物剂量或换用新型口服抗血小板药物,降低老年冠心病病人 PCI 术后支架内血栓形成的发生率。

综上所述,通过血栓弹力图检测血小板抑制率体现抗血小板药物疗效,及时发现 PCI 术后阿司匹林及 CR 老年冠心病病人,为调整治疗方案提供依据。高龄、血糖控制不良和血脂异常是发生抗血小板药物抵抗的高危因素,需引起足够重视,积极给予综合管理血脂、血糖等危险因素,降低 PCI 术后支架内血栓形成发生率。

参考文献:

- [1] BAUMGARTNER H. The 2017 ESC/EACTS guidelines on the management of valvular heart disease [J]. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2018, 130(5/6): 168-171.
- [2] DASBISWAS A, HIREMATH S, PATEL T, et al. A comparative evaluation of prasugrel and clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Journal of the Association of Physicians of India*, 2013, 61(2): 114-116; 126.
- [3] LV H H, WU S, LIU X, et al. Comparison of verifynow P2Y₁₂ and thrombelastography for assessing clopidogrel response in stroke patients in China [J]. *Neurological Sciences*, 2016, 37(2): 277-282.
- [4] CLAVIJO L C, ALASADY N, DHILLON A, et al. Prevalence of high on-treatment (aspirin and clopidogrel) platelet reactivity in patients with critical limb ischemia [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2018, 19(5 Pt A): 516-520.
- [5] QUELLEC S L, BORDET J C, NEGRIER C, et al. Comparison of current platelet functional tests for the assessment of aspirin and clopidogrel response [J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 2016, 116(10): 638-650.
- [6] CONNELLY C R, YONGE J D, MCCULLY S P, et al. Assessment of three point-of-care platelet function assays in adult trauma patients [J]. *Journal of Surgical Research*, 2017, 212: 260-269.
- [7] LAM H, KATYAL N, PARKER C, et al. Thromboelastography with platelet mapping is not an effective measure of platelet inhibition in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage on antiplatelet therapy [J]. *Cureus*, 2018, 10(4): e2515.
- [8] SAMBU N, RADHAKRISHNAN A, DENT H, et al. Personalised antiplatelet therapy in stent thrombosis: observations from the Clopidogrel Resistance in Stent Thrombosis (CREST) registry [J]. *Heart*, 2012, 98(9): 706-711.
- [9] TANTRY U S, BLIDEN K P, GURBEL P A. Overestimation of platelet aspirin resistance detection by thrombelastograph platelet mapping and validation by conventional aggregometry using arachidonic acid stimulation [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005, 46(9): 1705-1709.
- [10] YI X, WANG C, ZHOU Q, et al. Interaction among COX-2, P2Y₁ and GP IIIa gene variants is associated with aspirin resistance and early neurological deterioration in Chinese stroke patients [J]. *Bmc Neurology*, 2017, 17(1): 4.
- [11] KAMEDA S, SAKATA T, KOKUBO Y, et al. Association of platelet aggregation with lipid levels in the Japanese population: the Suita study [J]. *Journal of Atherosclerosis & Thrombosis*, 2011, 18(7): 560.
- [12] ABOONABI A, SINGH I. The effectiveness of antioxidant therapy in aspirin resistance, diabetes population for prevention of thrombosis [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2016, 83: 277-282.
- [13] 韩雅玲.《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》正式发布 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2016, 31(6): 315-315.
- [14] ANGIOLILLO D J, BERNARDO E, CELIA RAMIREZ, et al. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006, 48(2): 298-304.
- [15] GOLBIDI S, BADRAN M, LAHER I. Antioxidant and anti-inflammatory effects of exercise in diabetic patients [J]. *Experimental Diabetes Research*, 2014, 2012(5): 941868.
- [16] TAHTO E, JADRIC R, POJSKIC L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relation with markers of inflammation and myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome [J]. *Medical Archives*, 2017, 71(5): 312-315.
- [17] KIM J, KANG J W, KIM K, et al. SEALONE (Safety and Efficacy of Coronary Computed Tomography Angiography with Low Dose in Patients Visiting Emergency Room) trial: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Clinical & Experimental Emergency Medicine*, 2017, 4(4): 208-213.
- [18] PSOTA M, BANDOSZ P, GONÇALVESOVÁ E, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality rates in the Slovak republic between 1993-2008 [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190090.

(收稿日期: 2018-10-29)

(本文编辑 薛妮)