

• 研究报告 •

血栓弹力图联合 CRUSADE 评分在非 ST 段抬高型心肌梗死患者抗栓治疗中的应用

郭志中¹ 刘杰²

[关键词] 血栓弹力图;CRUSADE 评分;出血;急性肾损伤;非 ST 段抬高型心肌梗死

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.10.022

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Application of CRUSADE bleeding score and thromboelastography in the therapy of NSTEMI

GUO Zhizhong¹ LIU Jie²

(¹Department of Emergency, ²Department of Cardiology, Beijing Charity Hospital, Beijing, 100068, China)

Corresponding author: GUO Zhizhong, E-mail: gzz_16@163.com

Summary Two hundred patients with non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) were randomly divided into group A (n=100) and group B (n=100). The decision of antithrombotic therapy was made on the basis of CRUSADE bleeding score (group A) or CRUSADE bleeding score combined with thromboelastography. In the patients with CRUSADE bleeding score >40, the rate of bleeding events in A group was higher than that in B group; While in the patients with CRUSADE bleeding score <40, the rate of major cardiovascular events in A group was higher than that in B group. But there was no difference in the total rate of bleeding events or major cardiovascular events in the two groups.

Key words thromboelastography; CRUSADE score; hemorrhage; acute kidney injury; non-ST segment elevation myocardial infarction

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是心血管疾病中最危重的急性事件。抗栓治疗在显著降低非 ST 段抬高型心肌梗死 (non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 患者主要心血管事件的同时,增加了出血风险^[1-2]。研究表明,出血发生率与患者远期预后呈正相关^[3]。2011 年欧洲心脏病协会年会新公布的 NSTEMI 治疗指南推荐采用 CRUSADE 评分评估患者远期预后和出血风险。血栓弹力图 (thromboelastography, TEG) 是应用血栓弹力图仪,动态检测凝血、血小板聚集、纤维蛋白溶解过程中凝血块的粘弹性变化,绘制的时间与血栓弹力的变化曲线,可动态检测凝血全貌,广泛应用于指导术中输血、高凝状态的监测及纠正、创伤患者的救治及凝血机制的研究,在心血管疾病患者的凝血监测、评估抗血小板药物疗效及抵抗等方面也得到越来越多的应用^[4-6]。本研究探讨 CRUSADE 评分联合 TEG 在指导 NSTEMI 患者抗栓治疗中的应用价

值。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2013-04—2016-02 于中国康复研究中心北京博爱医院急诊科及心内科住院的 NSTEMI 患者共 200 例。入选标准:患者有胸痛并伴有至少下列一项指标:心电图 ST 段压低或 T 波倒置;心肌损伤标志物升高;既往有明确冠心病史,包括不稳定型心绞痛及 NSTEMI 病史。排除标准:STEMI 或其他原因所致的胸痛;近期活动性出血;大手术;颅内动脉瘤;住院期间行 PCI 术。

1.2 分组及治疗方案

入选患者单日住院为 A 组,双日住院为 B 组,每组各 100 例。A 组应用 CRUSADE 评分对组内患者进行出血风险分层,根据分层结果制定抗血小板、抗凝方案。B 组应用 CRUSADE 评分 + TEG 对组内患者进行出血、缺血风险评估,根据评估结果制定抗血小板、抗凝方案。TEG 在入院当天检查,每隔 1 周复查。

A 组治疗方案:CRUSADE 评分 <40 患者抗血小板采用拜阿司匹林 100 mg、qd + 波立维 75

¹中国康复研究中心北京博爱医院急诊科(北京,10068)

²中国康复研究中心北京博爱医院心内科

通信作者:郭志中,E-mail:gzz_16@163.com

mg、qd+低分子肝素 0.4 ml、q12h; CRUSADE 评分 >40 患者采用拜阿司匹林 100 mg、qd+低分子肝素 0.4 ml、qd。B 组治疗方案: CRUSADE 评分 <40 且 TEG 中描计图上最大幅度(maximum amplitude, MA) >70 mm 或血小板二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)受体抑制率 <30%、花生四烯酸(arachidonic acid, AA)抑制率 <50% 患者, 给予替格瑞洛 90 mg、bid+低分子肝素 0.4 ml、q12h+替罗非班; CRUSADE 评分 >40 且 TEG 中 MA <50 mm 或 ADP-MA 值 <31 mm, 给予拜阿司匹林 100 mg、qd+低分子肝素 0.4 ml、qd。普通检测 R 值为肝素酶杯检测 R 值的 3 倍以上或普通检测 R 值 >20 min, 停用低分子肝素。

1.3 观察指标

电话或门诊随访 30 d 出血事件和心血管事件。出血事件包括: 大出血, 小出血, 不明显出血。大出血包括颅内出血或血红蛋白下降 >50 g/L, 或红细胞比容下降 >15%; 小出血包括可察觉出血或血红蛋白下降 >30 g/L, 或者红细胞比容下降 >10%; 不明显出血包括皮肤黏膜出血、穿刺部位血肿、尿潜血、便潜血、血红蛋白或红细胞比容下降未达到上述标准。主要心血管事件包括: 死亡、再梗死、梗死后中心绞痛、中风、再次冠心病心力衰竭住院治疗。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料

两组患者在性别、年龄、肌酐、血红蛋白、血压等方面差异无统计学意义, 见表 1。

表 1 两组患者基本资料

项目	A 组(100 例)	B 组(100 例)
女性/例	64	59
年龄/岁	83 ± 6	81 ± 4
高血压/例	42	39
糖尿病/例	20	23
肌酐/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	105.8 ± 6.3	84.9 ± 7.5
血红蛋白/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	110.2 ± 6.1	106.7 ± 8.1
收缩压/mmHg	130 ± 12	145 ± 8
合并脑血管病/例	36	27

2.2 30 d 出血及心血管事件

A 组 CRUSADE 评分 >40 患者 30 d 出血事件发生率高于 B 组 CRUSADE 评分 >40 患者, 但两组总的出血事件发生率差异无统计学意义。A 组 CRUSADE 评分 <40 患者心血管事件发生率高

于 A 组 CRUSADE 评分 <40 患者, 但两组总的心血管事件发生率差异无统计学意义。详见表 2。

表 2 各组出血及心血管事件

组别	出血事件	心血管事件
A 组		
CRUSADE 评分 >40(46 例)	30	13
CRUSADE 评分 <40(54 例)	5	45
B 组		
CRUSADE 评分 >40(51 例)	18 ¹⁾	20
CRUSADE 评分 <40(49 例)	11	23 ²⁾

与 A 组 CRUSADE 评分 >40 比较, ¹⁾ P < 0.05; 与 A 组 CRUSADE 评分 <40 比较, ²⁾ P < 0.05。

3 讨论

NSTEMI 患者强化抗栓治疗使大出血风险增加^[7]。有研究表明加, 大出血患者 1 个月内死亡风险增加 4 倍, 再发心肌梗死增加 5 倍, 卒中增加 3 倍^[8]。Kimura 等^[9]报道小出血导致患者 1 年主要心血管事件发生率显著升高, 抗血小板药物治疗停药率增加, 血栓再发风险增加。显然, 在急性冠脉综合征患者抗栓治疗过程中需要平衡临床获益和出血风险, 优化用药方案。CRUSADE 评分最初是作为 NSTEMI 院内出血的基线风险评估, 且可以有效识别接受 2 种以上抗血小板药物, 接受有创和保守治疗的出血风险。有研究表明, CRUSADE 评分系统对于 NSTEMI 患者出院后长期双联抗血小板治疗的出血风险有良好的评估价值。

TEG 能动态评估血小板与凝血级联反应相互作用, 可全面分析血液凝固及溶解全过程, 及时调整抗血小板药物, 指导临床药物选择^[10]。武文学等^[11]研究表明, TEG 可作为冠心病(尤其是急性心肌梗死)指导抗凝治疗的指标和病情发展的监测指标。患者对氯吡格雷反应低下可能会增加患者近期缺血事件发生概率, 根据 TEG 检测血小板聚集抑制率可以有效指导临床的降纤治疗, 减少近期缺血事件的发生。2010 年欧洲心脏病协会年会心肌血运重建指南强调出血导致结局恶化, 可通过以下措施避免: 规范评估并记录每一位患者的出血风险, 避免交叉使用普通肝素和低分子肝素, 基于体质量和肾功能调整抗栓药物剂量, 高危出血患者使用桡动脉通路^[3]。

随着 CRUSADE 出血评分的增加, 患者大出血的发生率增加。临床工作中也常常遇到 NSTEMI 患者双联抗血小板治疗后上消化道出血发病率增加, 使用质子泵抑制剂可以减低出血风险。Juurlink 等^[12]研究表明, 泮托拉唑具有独特的药代动力学, 很少与氯吡格雷发生相互作用, 适合

NSTEMI 合并消化道出血患者使用。CRUSADE 评分系统兼具 GRACE 评分的准确性和 TIMI 患者的易操控性,可对 NSTEMI 患者发生大出血的风险进行有效的评估。

本研究在对 NSTEMI 患者进行 CRUSADE 评分的基础上,进一步行 TEG 检测。对出血风险偏低的患者,着重关注主要心血管事件发生的可能性,根据 TEG 结果调整抗血小板药物的使用,必要时加用其他药物,同时监测肝素过量可能导致的出血风险。对于出血风险偏高的患者,着重关注出血事件发生的可能性。从表面上看,出血风险的分层和 TEG 检测增加了临床医师的工作量,但这一做法无疑有利于制定更安全的诊疗策略。事实上,由于联合 CRUSADE 评分及 TEG,使得 NSTEMI 患者抗凝及抗血小板治疗和监测更加精细化并具有目标针对性,有利于及时调整治疗方案,加强了患者的个体化治疗。本次结果显示,两组患者总的 30 d 内出血事件及心血管事件发生率差异无统计学意义,但两组 CRUSADE 评分 >40 患者 30 d 出血事件发生率及 CRUSADE 评分 <40 患者 30 d 主要心血管事件发生率差异有统计学意义。CRUSADE 评分 >40 患者亦有一定比例发生心血管事件,分析其原因,与该类患者住院期间发生急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)有关。据相关研究表明,合并 AKI 的 NSTEMI 患者再次发生心力衰竭、心肌梗死的风险明显增高^[13]。其潜在可能机制是:AKI 可引起系统性炎症反应及肾素-血管紧张素的激活,随后促进心肌细胞的凋亡以及心肌间质与血管周围纤维化,最终引起心脏功能不全。CRUSADE 评分 <40 患者亦有一定比例发生出血事件,分析其原因,与该类部分患者存在慢性持续性心房颤动,曾长期口服华法林抗凝治疗,凝血中国际标准化比值均有所延长相关。

目前 TEG 应用范围较大,在急诊和重症监护室可用于血栓/出血风险评估,DIC/纤溶亢进协助诊治,不明原因出血分析,指导成分输血,死亡风险评估等。其最大优点是操作简单,结果精确,短时间内快速记录血液凝固及纤维蛋白形成过程的动力学变化。在 ICU 存在凝血功能障碍的危重患者中,使用 TEG 也可对出血风险给予有效评估^[6,14]。随着 CRUSADE 评分联合 TEG 广泛应用,相信在急性冠脉综合征的治疗中一定能逐步实现抗凝、抗血小板的精准调控。

参考文献

- [1] VALGIMIGLI M, SAIAF, GUASTARROBA P, et al. Transradial Versus transfemoral intervention for acute myocardial infarction; a Propensity score-adjusted and-matched analysis from the REAL multicenter registry [J]. J ACC Cardiovascular Intery, 2012,5:23
- [2] CHAN M Y, SUN J L, WANG T Y, et al. Patterns of Discharge antiPlatelet therapy and late outcomes among 8,582 Patients with bleeding during acute coronary syndrome: a pooled analysis from PURSUIT, PARAGON-A, PARAGON-B, and SYNERGY [J]. Am Heart J, 2010, 160:1056-1064.
- [3] WIJINS W, KOLH P, DANCHIN N, et al. Guidelines on myocardial revascularization[J]. Eur Heart J, 2010, 31:2501-2555.
- [4] 赵树武. 血栓弹力图在冠心病抗血小板治疗中的临床应用[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014,6(3):328-329.
- [5] 贾媛芳,张雪娟,郭俊杰. 血栓弹力图在心血管疾病诊治中的应用进展[J]. 心血管病学进展, 2015,36(2):207-209.
- [6] 李晨,段军,张祎,等. 血栓弹力图在快速检测 ICU 术后患者凝血功能中的应用[J]. 中日友好医院学报, 2015,29(3):161-163.
- [7] MEHRAN R, POCOCC S J, STONE G W, et al. Association of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial [J]. Eur Heart J, 2009,30:1457-1466.
- [8] GRANGER C B, GOLDBERG R J, DABBOUS O H, et al. Global registry of acute coronary events investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events [J]. Arch Intern Med, 2006, 163:2345-2353.
- [9] KIMURA T, MORIMOTOT, NAKAGAWA Y, et al. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation[J]. Circulation, 2009,119:987-995.
- [10] 王丽丽,李群,康林,等. 应用血栓弹力图评估 ACS 患者替格瑞洛与氯吡格雷抗血小板的疗效[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014,6(3):281-283.
- [11] 武文学. 血栓弹力图对 PCI 患者术后指导抗血小板治疗及监测缺血事件发生中的作用分析[C]. 全国硕士学位论文全文数据库, 2015.
- [12] JUURLINK D, GOMES T, KO D, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel [J]. CMAJ, 2009, 180:713-718.
- [13] GAMMELAGER H, CHRISTIANSEN C F, JOHANSEN M B, et al. Three-year risk of cardiovascular disease among intensive care patients with acute kidney injury: a population-based cohort study [J]. Critical Care, 2014,18:492-495.
- [14] 王宝燕,郭斌,万春晶,等. 血栓弹力图在危重患者救治中的应用评价[J]. 临床血液学杂志(输血与检验版), 2014,27(2):274-276.