

血栓弹力图在老年急性冠脉综合征患者 抗血小板药物治疗中的应用

孙阿林¹ 庞军涛¹ 张振² 高安路² 李晓东² 王健²

【摘要】 **目的:**应用血栓弹力图测定老年急性冠脉综合征(ACS)患者应用不同抗血小板药物后的血小板抑制率,评估药物疗效并寻找改善抗血小板药物抵抗的对策。**方法:**选取60周岁以上老年ACS患者280例,在常规药物治疗基础上给予抗血小板药物治疗,随机分为单抗组(A组)和双抗组(B组),A组随机分为阿司匹林组(A1)40例、氯吡格雷组(A2)40例、替格瑞洛组(A3)40例,B组随机分为阿司匹林+氯吡格雷组(B1)80例、阿司匹林+替格瑞洛组(B2)80例,共5组。各组患者服用药物1个月后,应用血栓弹力图测定血小板经AA途径诱导的抑制率及经ADP途径诱导的抑制率,对各组患者不同药物的血小板抑制率及抗血小板有效率进行比较,并统计患者6个月内的出血或心血管缺血等不良事件发生情况;对存在抗血小板抵抗的患者,采取加大药物剂量或更换抗血小板药物的方式以改善血小板抵抗。**结果:**B组抗血小板有效率明显优于A组($P<0.05$),B2组经ADP途径诱导的抑制率及有效率明显优于B1组($P<0.05$);A1组抗血小板无效的患者更换药物为替格瑞洛,以及B2组抗血小板无效的患者替格瑞洛加量均获得了良好的效果($P<0.05$),且未增加任何出血风险($P>0.05$),并可降低心血管不良事件的发生率($P<0.05$)。**结论:**阿司匹林联合替格瑞洛双联抗血小板疗法疗效确切,并可降低心血管事件的发生率;对存在血小板抵抗患者更换或加量抗血小板药物是改善抗血小板药物抵抗,取得临床疗效的好对策,且并不增加出血风险。

【关键词】 血栓弹力图;血小板抑制率;冠心病;血小板抵抗

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.05.009

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A

Applications of thrombelastogram in antiplatelet therapy in elderly patients with acute coronary syndrome

SUN Alin¹ PANG Juntao¹ ZHANG Zhen² GAO Anlu² LI Xiaodong² WANG Jian²

(¹Intensive Care Unit, ²Department of Cardiology, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong, 261041, China)

Corresponding author: WANG Jian, E-mail:13953670058@163.com

Abstract Objective: To observe the curative effect of different antiplatelet drugs in elderly patients with acute coronary syndromes (ACS) and look for strategies to ameliorate the antiplatelet drug resistance through monitoring platelet inhibition rate by using thrombelastogram (TEG). **Method:** The elderly patient with ACS ($n=280$) with oral antiplatelet drugs on the basis of the routine drugs were randomly divided into single resistance group (A group) and double resistance group (B group), the patients in group A were randomly divided into aspirin group (A1 group, $n=40$ cases), clopidogrel group (A2 group, $n=40$) and ticagrelor group (A3 group, $n=40$), while the patients in group B were randomly divided into aspirin + clopidogrel group (B1 group, $n=80$) and aspirin + ticagrelor group (B2 group, $n=80$). The AA induced platelet inhibition rate and the ADP induced inhibition rate were measured by using TEG after one month of taking drugs. The platelet inhibition rates and antiplatelet effective rates of different drugs were compared, and the bleeding or adverse events such as cardiovascular ischemia in 6 months were collected. Increasing dosage or substituting drugs were taken to improve platelet resistance. **Result:** The antiplatelet efficient rate in B group was obviously higher than that in group A ($P<0.05$). The ADP induced inhibition rate and the effective rate in B2 group were obviously higher than those in B1 group ($P<0.05$). The anti-platelet drugs failed to work in patients of A1 group were replaced with ticagrelor, while those in B2 group increased the dosage of ticagrelor. All of the above patient had good antiplatelet efficacy without an increase of bleeding risk and with an decrease of adverse cardiovascular events ($P<0.05$). **Conclusion:** Aspirin combination with ticagrelor dual antiplatelet therapy has obvious curative effect, can reduce the incidence of adverse events. Replace or add antiplatelet drugs are good strategies to improve the antiplatelet drug resistance, and does not increase the risk of bleeding.

Key words thromboelastogram; platelet inhibition rate; coronary heart disease; antiplatelet drug resistance

¹潍坊市人民医院重症医学科(山东潍坊,261041)

²潍坊市人民医院心内科

通信作者:王健,E-mail:13953670058@163.com

在急性冠脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)患者冠状动脉(冠脉)粥样硬化形成过程中,血小板(blood platelet, PLT)的活化、分泌和聚集是血栓形成导致冠脉狭窄闭塞的中心环节^[1]。伴随着人口老龄化进程的加快,我国老年ACS患者发病率及病死率呈逐年增高的趋势,及早合理应用抗PLT药物已成为治疗老年ACS的重要环节。然而患者对不同抗PLT药物存在反应差异,在使用抗PLT治疗的情况下仍存在血栓形成及冠脉事件发生的情况,即抗PLT药物抵抗现象^[2-3]。血栓弹力图(thromboelastogram, TEG)可通过动态检测全血黏弹性的变化来反映凝血、PLT聚集及纤维溶解等血液凝固情况,能可靠地反映不同抗PLT药物在ACS患者中的效果^[4-5]。本研究通过应用TEG对老年ACS患者应用不同抗PLT方案后PLT抑制率及有效率进行比较,评估药物疗效并寻找改善抗PLT药物抵抗的对策。

1 对象与方法

1.1 对象

选取潍坊市人民医院心内科2015-03—2016-07连续入院的60周岁以上的老年ACS患者280例。入院后记录患者基础资料,常规采集静脉血测定PLT数、血糖、血脂、肝功能、肾功能、凝血常规等生化指标。经医院伦理委员会批准,患者签署知情同意后,将280例患者按照就诊顺序,在常规治疗的基础上,随机分为单抗组(A组)和双抗组(B组),A组随机分为阿司匹林组(A1)40例、氯吡格雷组(A2)40例、替格瑞洛组(A3)40例,B组随机分为阿司匹林+氯吡格雷组(B1)80例、阿司匹林+替格瑞洛组(B2)80例。每组患者入院后即给予上述药物对应的负荷剂量(阿司匹林300 mg、氯吡格雷300 mg、替格瑞洛180 mg)口服(入院前3 d服用上述药物者给予常规剂量)后按照常规剂量(阿司匹林100 mg 1次/d、氯吡格雷75 mg 1次/d、替格瑞洛90 mg 2次/d)服用,且经选择性冠脉造影证实存在冠脉狭窄率在50%以上,但未行冠脉介入(percutaneous transluminal coronary intervention, PCI)干预治疗,需强化药物治疗,所有患者术后继续维持剂量服用上述药物。入选标准:①年龄在60周岁以上的老年患者,以ACS为主要诊断入院,拟行选择性冠脉造影检查;②经选择性冠脉造影证实ACS,且冠脉狭窄率在50%以上,未行PCI干预治疗的患者;③未使用华法林等抗凝药物;④心功能NYHA分级在I~II级;⑤患者知情同意,依从性良好。排除标准:①对阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛有禁忌证;②贫血或血小板异常($<100 \times 10^9/L$ 或 $>450 \times 10^9/L$);③肝肾功能不全;④近期

有其他出血或半年之内发生过脑卒中。

1.2 方法

1.2.1 PLT抑制率及抗PLT有效率测定 所有患者服用上述药物1个月后,复查时采集静脉血分别置于肝素钠抗凝管和枸橼酸抗凝管各3 ml,2 h内应用TEG5000血栓弹力图仪以花生四烯酸(arachidonic acid, AA)和二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)为激活物分别测定5组患者服用抗PLT药物后的PLT抑制率,分析各组抗PLT药物的有效率。定义经AA途径诱导的PLT抑制率 $<50\%$ 为存在阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR),经ADP途径诱导的PLT抑制率 $<30\%$ 为存在氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance, CPGR)或替格瑞洛抵抗(ticagrelor resistance)^[6-10];定义经AA途径诱导的PLT抑制率 $<50\%$ 且经ADP途径诱导的PLT抑制率 $<30\%$ 为抗PLT药物无效。

1.2.2 改善PLT抵抗对策 对B1组抗PLT无效的患者更换替格瑞洛常规剂量服用1个月及对B2组抗PLT无效的患者替格瑞洛加倍(180 mg, 2次/d)服用1个月后再测定经AA诱导的PLT抑制率和经ADP诱导的PLT抑制率,重新评估抗PLT有效率。

1.3 不良事件

随访患者6个月内的主要不良事件,主要包括出血事件与再发心绞痛、胸闷、呼吸困难等心血管症状。

1.4 统计学处理

采用SPSS19.0软件包对相关数据进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用频数和百分比表示;计数资料比较采用 χ^2 检验;两组计量资料之间的比较采用 t 检验;多组计量资料之间的比较采用 F 检验,对于 F 检验结果有统计学意义的结果,采用多重比较SNK检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者基线资料比较

入院时各组患者年龄、性别、BMI、高血压病、糖尿病、血脂异常、吸烟、PLT计数及用药情况均无统计学差异,具有可比性。见表1。

2.2 各组患者不同药物PLT抑制率及抗PLT有效率的比较

A1、B1、B2组患者PLT经AA途径诱导的抑制率无明显统计学差异($P > 0.05$);经ADP途径诱导的抑制率A3组优于A2组($P < 0.05$);抗PLT有效率B组明显优于A组($P < 0.01$),且A3组明显优于A2组($P < 0.01$)。见表2。

表 1 各组患者基线资料情况比较
 Table 1 General clinical data

分组	男性/例(%)	年龄/岁	BMI	高血压病 /例(%)	2型糖尿病 /例(%)	血脂异常 /例(%)	$\bar{x} \pm s$
A1组(40例)	24(60.0)	67.05±5.53	24.65±3.56	18(45.0)	10(25.0)	24(60.0)	
A2组(40例)	20(50.0)	65.85±5.23	24.62±2.27	20(50.0)	12(30.0)	22(55.0)	
A3组(40例)	23(57.5)	66.00±4.91	25.31±4.53	19(47.5)	10(25.0)	23(57.5)	
B1组(80例)	44(55.0)	64.72±6.34	25.03±3.09	38(47.5)	22(27.5)	44(55.0)	
B2组(80例)	40(50.0)	65.90±5.61	24.40±2.88	40(50.0)	18(22.5)	48(60.0)	
分组	吸烟/例(%)	PLT计数 ×10 ⁹ /L	β受体阻滞剂 /例(%)	他汀类调脂药 /例(%)	ACEI/ARB /例(%)	硝酸酯类药 /例(%)	$\bar{x} \pm s$
A1组(40例)	6(15.0)	192.12±34.93	28(70.0)	38(95.0)	26(65.0)	26(65.0)	
A2组(40例)	7(17.5)	172.72±30.33	32(80.0)	35(87.5)	31(77.5)	28(70.0)	
A3组(40例)	6(15.0)	185.65±40.80	29(72.5)	36(90.0)	33(82.5)	28(70.0)	
B1组(80例)	14(17.5)	175.37±35.99	68(85.0)	66(82.5)	64(80.0)	58(72.5)	
B2组(80例)	14(17.5)	177.69±42.44	60(75.0)	76(95.0)	68(85.0)	54(67.5)	

表 2 各组患者不同药物 PLT 抑制率及抗 PLT 有效率比较
 Table 2 The platelet inhibition rates and antiplatelet effective rates

组别	AA 途径诱导的抑制率/%	ADP 途径诱导的抑制率/%	抗 PLT 有效率/例(%)	$\bar{x} \pm s$
A1(40例)	70.49±23.39	—	30(75.0)	
A2(40例)	—	48.56±18.62	27(67.5)	
A3(40例)	—	61.82±20.84 ¹⁾	30(75.0) ¹⁾	
B1(80例)	71.00±22.12	50.43±17.52	66(82.5) ²⁾	
B2(80例)	72.10±18.65	66.69±19.56	74(92.5) ²⁾	
P 值	0.954	<0.001	0.009	

与 A2 组比较,¹⁾ P<0.05;与 A 组比较,²⁾ P<0.05。

2.3 改善 PLT 抵抗的对策

对 B1 组抗 PLT 无效的 14 例患者更换替格瑞洛常规剂量服用 1 个月后,10 例患者经 ADP 途径诱导的 PLT 抑制率达到了 30% 以上,总有效率为 95.00%;B2 组抗 PLT 无效的 6 例患者替格瑞洛剂量加倍服用 1 个月后,3 例患者 ADP 途径诱导的 PLT 抑制率均达到了 30% 以上,未出现新的出血事件,总有效率达到了 100%,且未增加出血风险。

2.4 不良事件

B 组患者心血管症状及累计主要不良心脏事件(MACE)发生率较 A 组均下降(P<0.05),而出血症状未有明显增加,差异无统计学意义。见表 3。

表 3 各组患者主要不良事件比较
 Table 3 Major adverse events 例(%)

分组	心血管症状	出血症状	累计 MACE 事件
A1(40例)	12(30.0)	2(5.0)	14(35.0)
A2(40例)	14(35.0)	1(2.5)	15(37.5)
A3(40例)	10(25.0)	1(2.5)	11(27.5)
B1(80例)	8(10.0)	6(7.5)	14(17.5)
B2(80例)	6(7.5)	4(5.0)	10(12.5)
P 值	<0.001	0.716	0.005

与 A 组比较,¹⁾ P<0.05。

3 讨论

动脉粥样硬化血栓形成是导致 ACS 不良事件发生的病理基础,PLT 的活化、分泌和聚集在其形成过程中起核心作用。抗 PLT 药物能有效抵抗动脉粥样硬化血栓形成而被广泛应用于 ACS 的临床治疗,但老年患者因各器官功能的减退,对药物的反应性及耐受性均降低,较其他人群更易出现不良反应。阿司匹林是一种环氧化酶(cyclooxygenase, COX)抑制剂,通过使 COX-1 活性部位多肽链 529 位丝氨酸残基的羟基发生不可逆的乙酰化,导致 COX 失活,继而阻断 AA 转化为血栓烷 A2(TXA2)的途径,抑制 PLT 聚集,是抗 PLT 的经典药物。然而阿司匹林对 PLT 的作用缺乏一致性,Lau^[11]和 Feher^[12]的研究发现,人群中阿司匹林抵抗(AR)的发生率分别为 8%~40%、5%~70%,老年人群 AR 发生率可能更高。本实验中阿司匹林组有 10 例患者经 AA 途径诱导的 PLT 抑制率<50%,AR 发生率为 25%,与上述研究结果一致。其可能原因是,COX2 含量增多,而阿司匹林抑制 COX1 的作用是 COX2 的 170 倍,不能完全抑制 TXA2 的生成,进而导致 AR。国内外的一些临床研究也已证实,阿司匹林的抗 PLT 效果不存在剂量依赖性,而其产生的不良反应却存在明显的剂量

依赖性。一种抗 PLT 药物可产生不同的抗 PLT 效应,低反应性者血栓事件增加,高反应性者出血事件风险增加,合理联合使用多种抗 PLT 药可通过多途径共同作用而增强抗 PLT 作用。

多项研究证实,阿司匹林和 P2Y₁₂ 受体拮抗剂的双联抗 PLT 治疗用于 ACS 具有良好的疗效和安全性,在采用阿司匹林+氯吡格雷双联抗 PLT 治疗非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征 (NSTE-ACS) 较单服阿司匹林心脏事件的相对危险性降低了 20%^[13]。但是,氯吡格雷是一种前体药,需经肝脏细胞色素 P450(CYP450)系统代谢后才发挥作用。氯吡格雷通过其活性代谢物与 P2Y₁₂ 受体不可逆性结合,引起 P2Y₁₂ 受体结构变化,使得受体对 PLT 无功能化。因此,氯吡格雷抑制 PLT 作用的个体变异性较大。一般认为,约 30% 患者具有氯吡格雷低反应性,其不良临床事件发生率增高。新型抗 PLT 药物 P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛是一种环戊三咪啶啉 (CPTP) 类化合物,可与 P2Y₁₂ 受体可逆性结合,阻断 ADP 信号传导和 PLT 活化,使 P2Y₁₂ 受体维持在非活化状态,抑制 PLT 聚集。所以,替格瑞洛对 PLT 的抑制效果较氯吡格雷更加快速有效且可逆,大大减少不良事件的发生^[14]。

本实验通过使用 TEG 对研究对象进行 PLT 功能检测,结果显示应用含有阿司匹林的 3 组患者 PLT 经 AA 途径诱导的抑制率无明显统计学意义,说明阿司匹林与 P2Y₁₂ 受体拮抗剂在 PLT 抑制方面无协同作用,这与国内相关报道一致^[15-16];单独应用 P2Y₁₂ 受体拮抗剂均未能取得良好的 PLT 抑制效果;阿司匹林在加用 P2Y₁₂ 受体拮抗剂氯吡格雷、替格瑞洛后较单用阿司匹林相比,分别增高患者抗 PLT 有效率 7.5%、17.5%,降低不良事件发生率 17.5%、22.5%,表明阿司匹林联合 P2Y₁₂ 受体拮抗剂在拮抗 PLT 效果方面显著优于单用阿司匹林及单用 P2Y₁₂ 受体拮抗剂;替格瑞洛双抗组经 ADP 途径诱导的抑制率及抗 PLT 有效率均明显优于氯吡格雷双抗组,且不良事件发生率降低了 10%,有效率达到了 95%,这表明替格瑞洛在老年冠心病患者中应用安全有效。然而仍有部分患者在使用双联抗 PLT 药物后出现了 PLT 抵抗,尝试在保持双联抗 PLT 的基础上调整用药方案,发现在更换或加量 P2Y₁₂ 受体拮抗剂后获得了良好的抗 PLT 疗效,且并未增加这部分患者的出血风险,可作为临床类似患者的用药指导。这可能与阿司匹林与 P2Y₁₂ 受体拮抗剂作用机制不同且相互独立有关,联合应用可增加抗 PLT 疗效,降低不良心血管事件发生率,但不增加出血风险。

综上所述,阿司匹林联合替格瑞洛双抗 PLT 疗法疗效确切,并可降低不良心血管事件发生率;对存在 PLT 抵抗患者更换或加量抗 PLT 药物是

改善抗 PLT 药物抵抗取得临床疗效的好对策,且并不增加出血风险。

参考文献

- [1] PAN Y, WANG A, LIU G, et al. Cost-effectiveness of clopidogrel-aspirin versus aspirin alone for acute transient ischemic attack and minor stroke [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 17:e000912-e000912.
- [2] GARG P K, SINGH J, SINGH T P, et al. Evaluation of the Relative Efficacy and Safety of Prasugrel and Clopidogrel in Medically Managed High Risk UA/NSTEMI ACS Population[J]. 2015, 4:809-817.
- [3] GASPARYAN A Y, WATSON T, LIP G Y. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance [J]. *Am Coll Cardiol*, 2008,51:1829-1843.
- [4] XU Z, LI Y, YANG X, et al. Early detection of coagulation abnormalities in patients at nutritional risk: the novel role of thromboelastography [J]. *Am Surg*, 2014,80:81-86.
- [5] 邱林,龚艳君. 血栓弹力图在经皮冠状动脉介入治疗中的应用[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2014,22(9):582-585.
- [6] 王璐璐,王雁. 阿司匹林抵抗与其分子生物学机制[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(4):431-433.
- [7] 顾永丽,孙增先. 阿司匹林抵抗与氯吡格雷抵抗的研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(10):866-869.
- [8] SAMBU N, RADHAKRISHMAN A, DENT H, et al. Personalised antiplatelet in stent thrombosis: observations from the Clopidogrel Resistance in Stent Thrombosis (crest) registry[J]. *Heart*, 2012,98:706-711.
- [9] NEUBAUER H, KAISER A F, ENDRES H G, et al. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance-The BOchum CLopidogrel and Aspirin Plan (BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy [J]. *BMC Med*, 2011,9:3.
- [10] 阮爱兵. 氯吡格雷抵抗机制的研究进展[J]. *河北联合大学学报(医学版)*, 2015, 34(4):79-82.
- [11] LAU W C, GURBEL P A, WATKINS P B, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance [J]. *Circulation*, 2004,109:166-171.
- [12] FEHER G, FEHER A, PUSCH G, et al. Clinical importance of aspirin and clopidogrel resistance [J]. *World J Cardiol*, 2010,2:171-186.
- [13] 王婧,袁晋青. 血小板功能检测指导下个体化抗血小板治疗的研究进展[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2013(12):5507-5509.
- [14] DAVIS E M, KNEZEVICH J T, TEPLY R M. Advances in antiplatelet technologies to improve cardiovascular disease morbidity and mortality: a review of ticagrelor [J]. *Clin Pharmacol*, 2013,19:67-83.
- [15] 王热华,林锋,陈诗,等. 血栓弹力图评估阿司匹林和氯吡格雷血小板抑制率的临床应用[J]. *中国老年学杂志*, 2013,33(17):4111-4112.
- [16] 张兵兵,唐海沁,张勇,等. 血栓弹力图评价冠心病患者抗血小板药物治疗的临床疗效[J]. *中国临床保健杂志*, 2015,18(4):370-372.

(收稿日期:2016-08-19 修回日期:2016-12-17)