

血小板聚集率对 ACS 短期发生心血管不良事件的预测价值

白玉豪¹ 李树仁² 郝潇² 苑智慧³ 罗飞¹ 高琳⁴ 安东⁴ 马军枝³ 张倩辉²

[摘要] 目的:探讨血小板聚集率对急性冠状动脉综合征(ACS)患者短期发生心血管不良事件的预测价值。方法:选取自2018年12月—2021年4月就诊于河北省人民医院的ACS患者169例。根据是否发生主要不良心血管事件(MACE)分为未发生事件组(A组,118例)和发生事件组(B组,51例),比较两组基本资料及血小板聚集水平。结果:花生四烯酸聚集率A组为(15.37±13.06)%,B组为(31.26±23.90)%,两组差异有统计学意义($P<0.001$)。ADP血小板聚集率A组为(29.32±12.05)%,B组为(55.74±11.42)%,两组差异有统计学意义($P<0.001$)。ROC曲线显示,花生四烯酸聚集率预测ACS短期发生MACE事件的截点、曲线下面积、灵敏度、特异度分别为12.45%、0.724、90.2%、50.0%,ADP血小板聚集率预测ACS短期发生MACE事件的截点、曲线下面积、灵敏度、特异度分别为41.25%、0.949、94.1%、86.4%。结论:血小板聚集水平对ACS患者短期内发生心血管不良事件有一定的预测价值。

[关键词] 急性冠状动脉综合征;血小板聚集;心血管不良事件

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.03.009

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

The predictive value of platelet aggregation level in predicting short-term adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome

BAI Yuhao¹ LI Shuren² HAO Xiao² YUAN Zhihui³ LUO Fei¹ GAO Lin⁴
AN Dong⁴ MA Junzhi³ ZHANG Qianhui²

(¹North China University of Technology, Tangshan, Hebei, 063210, China;²Department of Cardiology, Hebei Provincial People's Hospital;³Hebei Medical University;⁴Hebei North University)

Corresponding author: LI Shuren, E-mail: lsr64@126.com

Abstract Objective: To investigate the predictive value of platelet aggregation on short-term adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. **Methods:** A total of 169 patients with acute coronary syndrome were selected as the study subjects in Hebei General Hospital from December 2018 to April 2021. Ac-

¹华北理工大学(河北唐山,063210)

²河北省人民医院心血管内科

³河北医科大学

⁴河北北方学院

通信作者:李树仁,E-mail:lsr64@126.com

[21] Mkkab C, Michael V, Qin W, et al. Apolipoprotein A-I concentrations and risk of coronary artery disease: A Mendelian randomization study [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 299: 56-63.

[22] Lemmers RFH, van Hoek M, Lieverse AG, et al. The anti-inflammatory function of high-density lipoprotein in type II diabetes: A systematic review [J]. *Journal of Clinical Lipidology*, 2017, 712: 100.

[23] Barrett TJ, Distel E, Murphy AJ, et al. Apolipoprotein AI promotes atherosclerosis regression in diabetic mice by suppressing myelopoiesis and plaque inflammation [J]. *Circulation*, 2019, 140(14): 1170-1184.

[24] Niculescu LS, Robciuc MR, San Da GM, et al. Apolipoprotein A-I stimulates cholesteryl ester transfer protein and apolipoprotein E secretion from lipid-loaded macrophages: the role of NF-κB and PKA signaling pathways [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2011, 415(3): 497-502.

[25] Linthout SV, Foryst-Ludwig A, Spillmann F, et al. Impact of HDL on adipose tissue metabolism and adiponectin expression [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(2): 438-444.

[26] Stenkula KG, Lindahl M, Petrlova J, et al. Single injections of apoA-I acutely improve in vivo glucose tolerance in insulin-resistant mice [J]. *Diabetologia*, 2014, 57: 797-800.

[27] Carey AL, Siebel AL, Medini RL, et al. Skeletal muscle insulin resistance associated with cholesterol-induced activation of macrophages is prevented by high density lipoprotein [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56601.

(收稿日期:2021-09-22)

cording to the occurrence of MACE events, the patients were divided into group A($n=118$) and group B($n=51$), and the clinical data and platelet aggregation levels of the two groups were compared. **Results:** The average arachidonic acid aggregation rate and ADP platelet aggregation rate in group A were $(15.37 \pm 13.06)\%$ and $(29.32 \pm 12.05)\%$, respectively. The mean arachidonic acid aggregation rate was $(31.26 \pm 23.90)\%$, and the mean ADP platelet aggregation rate was $(55.74 \pm 11.42)\%$ in group B, with statistical difference between the two groups($P < 0.001$). ROC curve analysis showed that the cut-off point, area under curve, sensitivity and specificity of arachidonic acid aggregation rate for predicting short-term MACE events in patients with acute coronary syndrome were 12.45%, 0.724, 90.2%, and 50.0% respectively. The cut-off point, area under curve, sensitivity and specificity of ADP platelet aggregation rate for predicting short-term MACE events in patients with acute coronary syndrome were 41.25%, 0.949, 94.1%, and 86.4% respectively. **Conclusion:** Platelet aggregation level has certain predictive value for short-term adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome.

Key words acute coronary syndrome; platelet aggregation rate; cardiovascular adverse events

急性冠状动脉综合征(ACS)是临床上常见的急危重症之一,是由急性心肌缺血导致的临床综合征,病死率高达 76.04/10 万,其主要病理生理机制是不稳定斑块破裂或侵蚀导致血小板激活,最终造成冠状动脉(冠脉)内血栓形成。抗血栓治疗已经成为 ACS 治疗的基石,其中双联抗血小板治疗(DAPT),阿司匹林联合 P2Y₁₂ 受体拮抗剂,是国内外指南推荐的标准治疗^[1-4],通过不同途径抑制血小板激活,从而实现抑制血小板聚集的治疗目标^[5]。本研究旨在探讨血小板聚集水平与 ACS 患者短期内发生主要不良心血管事件(MACE)的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

选取自 2018 年 12 月—2021 年 4 月就诊于我院的部分行血小板聚集两项检测的 ACS 患者 169 例为研究对象。根据随访期间是否发生 MACE 事件分为 A 组 118 例(未发生事件组)和 B 组 51 例(发生事件组),纳入标准:①符合《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南 2016》诊断标准;②无 DAPT 禁忌证;③DAPT 至少 3 d 后检测血小板聚集两项。

排除标准:①合并先天性心脏病、严重心脏瓣膜疾病、心肌病等其他心脏疾病的患者;②碘或碘造影剂过敏患者;③并发或短期内存在严重肝肾功能不全、血液系统疾病、免疫性疾病、急性感染性疾病及其他消耗性疾病等;④病史资料收集不全患者。

本研究纳入患者均知情同意,并经本院伦理委员会审核。

1.2 方法

所有患者在发病后予以 DAPT 治疗(负荷量:阿司匹林 300 mg+氯吡格雷 300 mg 或替格瑞洛 180 mg;维持量:阿司匹林 100 mg 1 次/晚+氯吡格雷 75 mg 1 次/晚或替格瑞洛 90 mg 2 次/d),根据患者病情及意愿给予冠脉介入治疗或药物保守治疗。冠脉介入术由 2~3 名具有丰富手术经验的介入医师完成,按照临床对 ACS 治疗指南选用合适的介入类型及治疗方案。入院后给予抗血小板药物 3~7 d 后,检测患者血小板聚集两项。入选

对象均在同一时间点(晨起 6:00)从肘前静脉采血,抽血 2.7 mL 后注入 3.8%枸橼酸盐抗凝真空采血管混匀。采血后 1 h 内,采用美国 Helena 公司生产的全血阻抗法血小板聚集仪(AggRAM),采用光比浊法(LTA)检测花生四烯酸及二磷酸腺苷诱导的血小板聚集率。所有患者在入院后立即行心电图,完善快速肌钙蛋白、心肌酶、血液分析、凝血功能检查,并于 24 h 内完善生化全项、心脏超声等检查。收集所选患者全部临床资料,如年龄、性别、吸烟史、高血压病史、糖尿病病史等。通过门诊病历系统、住院病历系统、电话随访等方式进行随访,随访 6 个月比较两组主要 MACE 事件发生情况。随访主要终点事件:因心绞痛再入院、再发急性心肌梗死、脑卒中、再次血运重建、死亡;次要终点事件:其他部位出血、脑出血、消化道出血。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血小板聚集水平对 ACS 患者短期发生 MACE 事件的灵敏度、特异度、最佳临界值及曲线下面积。采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组男性比例和年龄有统计学差异($P < 0.05$)。两组在 BMI、既往冠心病史、心肌梗死病史、高血压病史、糖尿病史等方面无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组血小板聚集率对比

A 组花生四烯酸聚集率平均值为 $(15.37 \pm 13.06)\%$,B 组花生四烯酸聚集率平均值为 $(31.26 \pm 23.90)\%$,两组差异有统计学意义($P < 0.001$);A 组 ADP 血小板聚集率平均值为 $(29.32 \pm 12.05)\%$,B 组 ADP 血小板聚集率为 $(55.74 \pm 11.42)\%$,两组差异有统计学意义($P < 0.001$)。

表 1 两组患者临床基线特征比较

Table 1 Baseline clinical characteristics

指标	例(%), $\bar{X} \pm S$		
	A 组(118 例)	B 组(51 例)	P 值
男性	97(82.2)	32(62.7)	0.006
年龄/岁	60.30±9.50	65.33±9.32	0.008
BMI/(kg·m ⁻²)	25.61±3.47	26.00±2.94	0.497
心肌梗死	18(15.3)	10(19.6)	0.485
冠脉介入	21(17.8)	16(31.4)	0.050
冠脉移植	2(1.7)	1(2.0)	0.905
溶栓	4(3.4)	1(2.0)	0.993
冠心病	54(45.8)	28(54.9)	0.275
外周血管疾病	13(11)	15(29.4)	0.003
脑梗死或 TIA	11(9.3)	7(13.7)	0.394
心律失常	12(10.2)	6(11.8)	0.758
慢性肾病	0(0)	4(2.7)	0.011
高血压	76(64.4)	36(70.6)	0.435
1 级	13(11.0)	3(5.9)	
2 级	22(18.6)	6(11.8)	
3 级	41(34.7)	27(52.9)	
糖尿病	33(28.0)	13(25.5)	0.740
吸烟	47(39.8)	14(27.5)	0.124
高脂血症	12(10.2)	11(21.6)	0.047
家族史	35(29.7)	12(23.5)	0.414
心脏超声			
LVEF/%	59.05±8.29	58.31±10.90	0.974
LVEDD/mm	47.75±4.28	48.88±5.54	0.363
LVESD/mm	32.64±5.04	33.33±6.82	0.926
诊断			0.098
STEMI	43(36.4)	10(20.0)	
NSTEMI	10(8.5)	5(10.0)	
UA	65(55.1)	35(70.0)	

注: TIA: 短暂性脑缺血发作; LVEF: 左室射血分数; LVEDD: 左室舒张末内径; LVESD: 左室收缩末内径; STEMI: ST 段抬高型心肌梗死; NSTEMI: 非 ST 段抬高型心肌梗死; UA: 不稳定型心绞痛。

2.3 ROC 曲线结果

通过对花生四烯酸聚集率和 ADP 血小板聚集率判别 ACS 患者发生 MACE 事件的 ROC 曲线发现,花生四烯酸聚集率的灵敏度为 0.902,特异度为 0.500,曲线下面积为 0.724,最佳临界值为 12.45%($P < 0.001$)。ADP 血小板聚集率的灵敏度为 0.941,特异度为 0.864,曲线下面积为 0.949,最佳临界值为 41.25%($P < 0.001$)。提示血小板聚集水平对 ACS 患者短期内发生 MACE 事件有一定的预测价值。见图 1。

3 讨论

本研究通过对 ACS 患者短期预后进行随访研究,发现血小板聚集水平与患者预后相关,这之前研究结论一致^[6]。通过 ROC 曲线分析得出花生四烯酸聚集率低于 12.45%、ADP 血小板聚集率低于 41.25% 可有效降低 ACS 患者短期内发生 MACE 事件的风险。

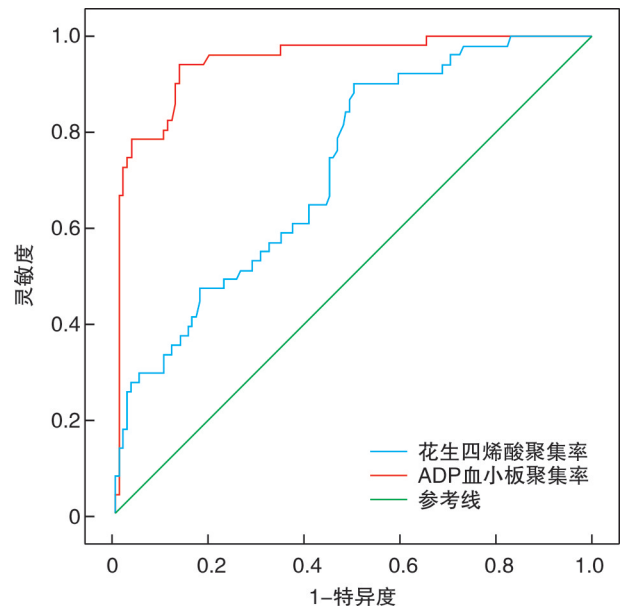


图 1 ROC 曲线图

Figure 1 ROC curve

ACS 发生的病理生理机制是冠脉不稳定斑块破裂导致血小板活化、聚集,冠脉内血栓形成,最终导致冠脉急性闭塞^[7]。血小板活化聚集主要通过以下两个途径^[8]:①纤维蛋白原与血小板表面的 GP II b/III a 受体相结合;②血栓素 2(TXA-2)与二磷酸腺苷(ADP)的激活。血小板激活后,P2Y12 通过与 Gi 蛋白偶联,增强血小板聚集效应。因此,抑制血小板活化聚集是 ACS 患者的治疗基础,DAPT 通过不同途径抑制血小板聚集活化,成为国内外指南推荐 ACS 患者抗血小板治疗的基石^[9]。应用光比浊法测定血小板聚集度是目前判断血小板聚集的金标准^[10-11]。

在本研究中,与 A 组相比,B 组患者外周血管疾病患病率较高,这提示该人群动脉粥样硬化程度往往较重,发生心脑血管疾病死亡风险较高^[12],因此需重视该类患者抗血小板聚集程度及降脂力度。多项研究均证实降脂治疗可使 ACS 患者临床获益^[13-14]。一方面,降脂药物通过增强肝细胞表面脂蛋白受体的活性,抑制体内甘油三酯及胆固醇的代谢,减少动脉粥样硬化斑块的形成;另一方面,在 ACS 患者中,降脂药物的应用可降低血清炎症因子水平、改善内皮功能,降低斑块不稳定性及脱落可能,增强抗血小板药物疗效^[15-19]。

PLATO 研究通过对 18 624 例 ACS 患者使用双抗方案治疗进行随访观察,证实 DAPT 方案作为 ACS 患者治疗的基础,可显著降低主要 MACE 事件的发生,且替格瑞洛优于氯吡格雷,与国内多项研究结论一致^[3,20-21],同时也证实替格瑞洛在改善心肌灌注方面优于氯吡格雷,但当随访时间 ≥ 12 个月时,替格瑞洛出血事件发生率高于氯吡格雷^[22-23]。此外,Bonello 等^[24]提出替格瑞洛还可通

过抑制红细胞膜上平衡型核苷转运体-1对腺苷的摄取,从而产生抑制血小板、扩张血管的效果^[25]。本研究通过检测ADP血小板聚集率,证实替格瑞洛通过抑制ADP激活途径实现抑制血小板聚集效果优于氯吡格雷。这可能与替格瑞洛作用方式相关,替格瑞洛通过与P2Y12受体可逆性结合抑制血小板激活,且不受肝酶细胞色素P450(cytochrome P450,CYP)2C19基因型的影响^[26]。

本研究通过对ACS患者应用抗血小板药物疗效进行随访观察,证实ACS患者血小板聚集水平与短期内发生MACE事件相关,且将花生四烯酸控制在12.45%、ADP血小板聚集率41.25%以内可有效降低ACS患者短期内发生MACE事件的风险。

本研究为单中心研究,且样本数量少、随访周期短,研究具有一定局限性,有必要扩大样本量、联合多中心进行长期随访研究,进一步评价血小板聚集两项指导ACS患者应用抗血小板药物疗效的临床价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 张楠,陆莹.中性粒细胞/淋巴细胞比值与急性冠脉综合征相关性的研究进展[J].中国急救医学,2021,41(3):265-269.

[2] 王鸽,赵冠棋,严研,等.幽门螺杆菌感染影响急性冠脉综合征抗栓治疗出血并发症的研究进展[J].中华医学杂志,2021,101(9):675-678.

[3] 陈奇,刘洋,衡紫微,等.氯吡格雷及替格瑞洛对老年急性冠脉综合征患者的疗效与安全性探讨[J].中国循证心血管医学杂志,2021,13(3):337-341.

[4] 刘江萍,木胡牙提.急性冠脉综合征流行病学及危险因素的研究进展[J].国际心血管病杂志,2019,46(1):1-3,7.

[5] 邓新立,刘渊,蔡力力,等.老年表观健康人群血小板聚集功能检验结果调查与分析[J].中华检验医学杂志,2021,44(1):45-49.

[6] Siller-Matula JM, Francesconi M, Dechant C, et al. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: the MADONNA study[J]. Int J Cardiol, 2013, 167(5): 2018-23.

[7] 杨家明,赵胖,张金盈,等.不同抗血小板治疗方案对急性冠状动脉综合征合并基线血小板中度减少患者预后的影响[J].临床心血管病杂志,2021,37(1):21-27.

[8] 聂珂,赵娉娉.双联强化抗血小板对急性冠脉综合征合并糖尿病患者的血小板活性及预后影响[J].标记免疫分析与临床,2019,26(3):380-384,388.

[9] Kim BK, Hong SJ, Cho YH, et al. Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: The TICO Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2020, 323(23): 2407-2416.

[10] Madsen EH, Saw J, Kristensen SR, et al. Long-term aspirin and clopidogrel response evaluated by light transmission aggregometry, VerifyNow, and thrombelastography in patients undergoing percutaneous

coronary intervention[J]. Clin Chem, 2010, 56(5): 839-847.

[11] 中国老年保健医学研究会检验医学分会.光学比浊法检测血小板聚集标准化专家共识[J].中华检验医学杂志,2021,44(6):472-479.

[12] 李世军,司全金.2017年欧洲心脏病学会外周动脉疾病诊断与治疗指南解读[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(6):669-672.

[13] 张宇琼,史旭波.急性冠脉综合征的血脂管理现状[J].现代中西医结合杂志,2018,27(33):3758-3762.

[14] Oh M, Kim H, Shin EW, et al. Comparison of high-dose rosuvastatin versus low-dose rosuvastatin plus ezetimibe on carotid atherosclerotic plaque inflammation in patients with acute coronary syndrome[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2020, 13(6): 900-907.

[15] 李军胜,刘岐涛.早期强化他汀类药物急性冠脉综合征的降脂原理及心肌保护作用[J].海峡药学, 2016, 28(4): 179-180.

[16] 王金艳,张庆华,亢瑞娜,等.急性冠脉综合征患者接受PCI治疗后中断他汀对预后的影响[J].重庆医学, 2014, (22): 2938-2940.

[17] 程光辉,谢芳,黄尾平,等.强化辛伐他汀对急性冠脉综合征合并慢性肾功能不全患者肾功能的影响[J].内科急危重症杂志, 2020, 26(1): 25-28.

[18] Vyshlov EV, Tsoy EI, Sultanov VS, et al. Hypolipidemic and hepatoprotective effects of a polyphenol-containing drug in patients with acute coronary syndrome[J]. Bull Exp Biol Med, 2018, 165(3): 319-321.

[19] Boklage SH, Malangone-Monaco E, Lopez-Gonzalez L, et al. Statin utilization patterns and outcomes for patients with acute coronary syndrome during and following inpatient admissions[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2018, 32(3): 273-280.

[20] 李靖,王乐丰, Li J, 等.急性冠脉综合征抗栓治疗出血情况研究现状[J].国际心血管病杂志, 2009, 36(5): 270-273.

[21] Sharma R, Kumar P, Prashanth SP, et al. Dual antiplatelet therapy in coronary artery disease[J]. Cardiol Ther, 2020, 9(2): 349-361.

[22] 王添艳,孙增先.新型ADP-P2Y12受体拮抗剂研究进展[J].浙江医学, 2020, 42(2): 192-197.

[23] 尹毓瑶,张新鑫,潘一龙,等.比较替格瑞洛和氯吡格雷治疗急性冠脉综合征合并糖尿病不同随访时间疗效和安全性的Meta分析[J].安徽医药, 2021, 25(10): 1909-1915.

[24] Bonello L, Laine M, Kipson N, et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(9): 872-877.

[25] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华医学会心血管病学分会介入学组,中华心血管病杂志编辑委员会.替格瑞洛临床应用中国专家共识[J].中华心血管病杂志, 2016, 44(2): 112-120.

[26] Ellithi M, Baye J, Wilke RA. CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy: promises and pitfalls[J]. Pharmacogenomics, 2020, 21(12): 889-897.