

血栓弹力图监测抗血小板药物抑制率在老年急性冠脉综合征患者临床治疗中的价值

刘新正¹ 李晓龙¹

【摘要】 目的:应用血栓弹力图(TEG)监测老年急性冠脉综合征(ACS)患者不同抗血小板药物的血小板抑制率,评估药物疗效。方法:选取2018-01—2019-06住院的老年ACS患者(年龄 ≥ 60 岁)234例,应用TEG监测并比较在不同诱导途径下抗血小板药物的抑制率,随访出院后6个月内患者出血及不良心血管事件(MACE)等发生情况。结果:2组发生四烯酸(AA)途径血小板抑制率比较,差异无统计学意义($t=1.274, P=0.078$);A组较B组二磷酸腺苷(ADP)途径血小板抑制率高,药物抵抗的发生率低,差异有统计学意义($t=2.421, P=0.035$)。2组抗血小板药物AA途径低反应性比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.17, P=0.623$);A组ADP途径低反应性明显低于B组,差异有统计学意义($\chi^2=9.15, P=0.004$)。A组MACE发生率低于B组,差异有统计学意义($\chi^2=4.60, P=0.043$);A组呼吸困难发生率高于B组,差异有统计学意义($\chi^2=8.98, P=0.005$);2组出血事件发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.02, P=0.90$)。结论:阿司匹林联合替格瑞洛双联抗血小板药物治疗确切,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改善抗血小板药物的低反应性,取得良好效果且并不增加出血风险,有临床应用价值。

【关键词】 血栓弹力图;血小板抑制率;急性冠脉综合征

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2020.06.013

[中图分类号] R457.1 [文献标志码] A

Clinical value of monitoring antiplatelet drug inhibition rate by thromboelastography in elderly patients with acute coronary syndrome

LIU Xinzheng LI Xiaolong

(Department of Blood Transfusion, Yellow River Sanmenxia Hospital, Sanmenxia, 472000, China)

Abstract Objective: To monitor the platelet inhibition rate of different antiplatelet drug in elderly patients with acute coronary syndrome(ACS) by thromboelastography(TEG)and evaluate the efficacy of drugs. **Method:** From January 2018 to June 2019,234 elderly patients with ACS(age ≥ 60 years)were selected. The inhibition rate of antiplatelet drug was monitored by TEG, patients were followed up for 6 months after discharge for bleeding and adverse cardiovascular events. **Result:** There was no significant difference in the platelet inhibition rate of arachidonic acid(AA)pathway between two groups($t=1.274, P=0.078$);Group A had higher platelet inhibition rate and lower drug resistance rate than those in Group B by adenosine diphosphate(ADP)pathway($t=2.421, P=0.035$). There was no significant difference in AA pathway low reactivity between two groups($\chi^2=20.17, P=0.623$);ADP pathway low reactivity in Group A was significantly lower than that in Group B($\chi^2=29.15, P=0.004$). The incidence of MACE in Group A was significantly lower than that in Group B($\chi^2=24.60, P=0.043$), and the incidence of dyspnea in Group A was significantly higher than that in Group B($\chi^2=28.98, P=0.005$). **Conclusion:** Aspirin combined with Tigrelo antiplatelet therapy is effective in reducing the incidence of cardiovascular events, and in improving the antiplatelet drug response to replacement or antiplatelet drug in patients with platelet resistance, it has good effect without increasing the risk of bleeding and has clinical application value.

Key words thromboelastogram; platelet inhibition rate; acute coronary syndrome

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭,继发完全或不完全闭塞性血栓形成为病理基础的一组临床综合征,血小板的聚集活化和分泌总形成血栓导致冠状动脉狭窄堵塞是发生ACS的主要原因。

我国老年ACS患者的发病率及病死率也随着人口老龄化进程的加快而呈现逐年增高趋势。因

此,抗血小板药物的及早合理应用已成为治疗老年ACS的重要环节^[1]。由于患者对不同抗血小板药物存在着个体反应性差异,在服用抗血小板治疗的情况下仍然会发生不良心血管事件(MACE)^[2]。血栓弹力图(thromboelastogram, TEG)不仅能动态监测凝血全貌,也能反映出ACS患者对不同抗血小板药物的效果。本文应用TEG监测血小板抑制率,观察老年ACS患者在应用不同抗血小板药物后其血小板抑制率的变化,从而评估药物疗效并指导临床治疗。

¹黄河三门峡医院输血科(河南三门峡,472000)

1 资料与方法

1.1 资料

收集我院心血管内科 2018-01—2019-06 住院且服用双联抗血小板药物的 ACS 患者 234 例作为研究对象。患者均在 60 岁及以上,符合 ACS 的诊断标准,均经冠状动脉造影术确诊,心功能 NYHA 分级在 I ~ III 级,未使用华法林等抗凝药物。根据 P2Y12 受体拮抗剂类型将其分为 A 组(阿司匹林+替格瑞洛)96 例和 B 组(阿司匹林+氯吡格雷)138 例。其中 A 组男 57 例,女性 39 例,年龄 60 ~ 91 岁,平均(72.16 ± 12.56)岁;B 组男 78 例,女 60 例;年龄 60 ~ 89 岁,平均(73.48 ± 13.71)岁。2 组患者性别、年龄等基本临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。排除标准:对阿司匹林、氯吡格雷或替格瑞洛过敏或禁忌者;严重肝、肾功能损害和心功能不全;急性感染、恶性肿瘤、贫血或血小板异常、有活动性出血、凝血功能障碍及出血倾向患者;未能接受全程治疗以及失访患者。

1.2 方法

2 组患者入院后即给予初始负荷剂量(阿司匹林 300 mg、氯吡格雷 300 mg、替格瑞洛 180 mg)口服后按照常规剂量(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,至少服用 5 d,入院前 3 d 服用上述药物者给予常规剂量服用。2 组患者进行 TEG 监测血小板的抑制率,花生四烯酸(AA)途径诱导下血小板抑制率 < 50% 或者二磷酸腺苷(ADP)途径诱导下血小板抑制率 < 30% 为抗血小板药物低反应性^[3],对药物低反应性的患者增加药物剂量或更换抗血小板药物后重新进行评价,并进行组间比较。

1.3 不良事件

随访患者出院后 6 个月内服用双联抗血小板药物期间发生出血性不良事件和 MACE 等情况,主要包括皮下淤青、眼底出血、牙龈出血、心绞痛再发、支架内血栓、胸闷、呼吸困难等症状。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 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,计数资料以频数和 % 表示;计数资料比较采用 χ^2 检验,2 组计量资料之间的比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者抗血小板药物抑制率比较

2 组 AA 途径血小板抑制率比较,差异无统计学意义($t = 1.274, P = 0.078$);A 组较 B 组 ADP 途径血小板抑制率高,药物抵抗的发生率低,差异有统计学意义($t = 2.421, P = 0.035$),见表 1。

表 1 抗血小板药物抑制率比较 % , $\bar{x} \pm s$

组别	例数	AA 途径	ADP 途径
A 组	96	73.12 ± 16.55	78.13 ± 18.12
B 组	138	72.91 ± 17.17	59.16 ± 15.37

2.2 2 组患者对抗血小板药物低反应性比较

2 组抗血小板药物 AA 途径低反应性比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.17, P = 0.623$);A 组 ADP 途径低反应性明显低于 B 组,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.15, P = 0.004$),见表 2。

表 2 抗血小板药物低反应性比较 例(%)

组别	例数	AA 途径低反应性	ADP 途径低反应性
A 组	96	15(15.62)	5(5.21)
B 组	138	19(13.77)	26(18.84)

2.3 2 组患者发生不良事件情况比较

A 组 MACE 发生率低于 B 组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.60, P = 0.043$);A 组呼吸困难发生率高于 B 组,差异有统计学意义($\chi^2 = 8.98, P = 0.005$);2 组出血事件发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.02, P = 0.90$),见表 3。

表 3 治疗期间不良事件发生结果比较

例(%)

组别	例数	MACE				呼吸 困难	出血事件			
		心绞痛再发	支架内血栓	胸闷	合计		皮下瘀斑	眼底出血	牙龈出血	合计
A 组	96	2(2.08)	1(1.04)	1(1.04)	4(4.17)	11(11.46)	3(3.13)	1(1.04)	2(2.08)	6(6.25)
B 组	138	10(7.25)	4(2.90)	3(2.17)	17(12.32)	2(1.45)	7(5.07)	0(0.00)	1(0.72)	8(5.80)

3 讨论

血小板活化是心血管缺血事件发生的病理学关键因素。抗血小板药物能有效抵抗血小板的聚集而阻止血栓形成,被广泛应用于 ACS 的临床治疗。阿司匹林联合一种 P2Y12 受体拮抗剂双联抗

血小板疗法是预防 ACS 患者再缺血事件及支架内血栓发生的标准治疗方案^[4]。

氯吡格雷是一种抗血小板聚集的前体药物,需经肝酶细胞色素 P450 系统代谢为活性代谢产物,抑制 ADP 与它的血小板受体的结合及继发的

ADP 介导的糖蛋白 GPⅢb/Ⅲa 复合物的活化,能抑制磷酸二酯酶的活性,是一种选择性不可逆的 P2Y₁₂ 受体抑制剂;替格瑞洛是抗血小板聚集的非前体药物,无须经肝脏代谢激活即可直接起效,可直接作用于 P2Y₁₂ 受体并与其可逆性结合,从而抑制由 ADP 介导的血小板聚集,而且其起效时间以及停药后血小板恢复时间均较氯吡格雷短^[5]。本文结果表 1 中显示,替格瑞洛组患者 ADP 抑制率明显高于氯吡格雷组,但替格瑞洛组仍有 5.21% 的患者 ADP 通路抑制率 < 30%,存在着较明显的替格瑞洛低反应性,而氯吡格雷组有 18.84% 的患者存在药物抵抗,明显高于替格瑞洛组。因此,阿司匹林联合替格瑞洛在抗血小板聚集作用效果优于氯吡格雷。然而仍有部分患者接受了阿司匹林及替格瑞洛或氯吡格雷双联抗血小板药物后再次出现 MACE,可能与血小板受体的基因多态性以及患者的基础疾病状态有关^[6]。

阿司匹林是一种环氧酶(COX)抑制剂,多种刺激因素可激活磷脂酶 A 使花生四烯酸从膜磷脂中释放出来。可使 COX 丝氨酸位点乙酰化从而阻断催化位点与底物的结合,导致 COX 永久失活,血小板生成 TXA₂ 受到抑制,从而抑制血小板聚集,是临床应用最广泛的抗血小板药物。Lau 等^[7] 研究发现,人群中阿司匹林低反应性的发生率为 8%~40%,老年人群发生率会更高。本文结果表 2 中显示 A 组 15 例、B 组 19 例患者呈现阿司匹林低反应性,其发生率分别为 15.6%、13.8%,无显著性差异。2 组 34 例阿司匹林低反应性患者通过增加药物剂量,血小板抑制率均达到 50% 以上。国内外的一些临床研究也已证实^[8],阿司匹林的抗血小板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。一种抗血小板药物可产生不同的抗血小板效应,低反应性者增加血栓事件风险,由于阿司匹林其抗血小板作用相对较弱,合理联合使用多种抗血小板药可通过多途径共同作用而增强抗血小板作用。抗血小板药物低反应性与再缺血事件及支架内血栓发生有密切联系,因此 TEG 可以作为一种监测血小板功能的手段来指导个体化抗血小板治疗。

随访调查患者出院 6 个月内发生的不良事件,发现替格瑞洛组患者出现 MACE 发生率为 4.17%,明显低于氯吡格雷组;2 组患者出血事件的发生率,差异无统计学意义,其中有 1 例患者在

服用替格瑞洛期间因眼底出血更换为氯吡格雷。上述结果发现阿司匹林联合替格瑞洛可有效降低患者 MACE 发生率,且不增加出血风险。服用替格瑞洛期间共有 11 例(11.46%) 出现呼吸困难,明显高于氯吡格雷组,患者呼吸困难均可耐受并逐渐缓解,主要与替格瑞洛期药物不良反应有关。

综上所述,采取阿司匹林联合替格瑞洛在老年 ACS 患者进行抗血小板治疗较氯吡格雷疗效更佳,具有较高的安全性且不增加出血风险,在指导临床药物治疗方面具有重要的价值。

参考文献

- [1] 孙阿林,庞军涛,张振,等.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[J]. 临床心血管病杂志,2017,33(5):431-434.
- [2] Garg PK, Singh J, Singh TP, et al. Evaluation of the Relative Efficacy and Safety of Prasugrel and Clopidogrel in Medically Managed High Risk UA/ NSTEMI ACS Population[J]. 2015,4:809-871.
- [3] 张金洪,孙永安.血栓弹力图评价缺血性心脑血管病患者抗血小板药物疗效及影响因素[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2016,18(6):623-627.
- [4] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2016,37:267-315.
- [5] 高洁,耿晓雯,吕中华,等.血栓弹力图指导下的替格瑞洛与氯吡格雷在急性冠脉综合征患者中的疗效比较[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2016,15(5):353-357.
- [6] Jessica L, Sandra L, Stephen, et al. Genetic variants in ABCB1, CYP2C19, and cardiovascular outcomes following treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis [J]. Lancet, 2010,376:1312-1319.
- [7] Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, et al. Contribution of Hepatic cytochrome P450 3A4. Metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance[J]. Circulation, 2004,109:166-171.
- [8] 程春晓,夏冉.急性冠脉综合征患者应用替格瑞洛抗血小板治疗的近期疗效和安全性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(17):4-6.

(收稿日期:2020-03-24)