

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.04.027

❖ 临床研究 ❖

血栓弹力图评估经皮冠状动脉介入术后双联抗血小板治疗的疗效及与临床事件的相关性

李倩倩¹, 张磊², 薄晓红²

(皖南医学院附属太和医院, 1. 输血科; 2. 心内科, 安徽 阜阳 236600)

【摘要】目的: 探讨血栓弹力图(TEG)评估经皮冠状动脉介入(PCI)术后双联抗血小板治疗的疗效及与临床事件的相关性。**方法:** 选取 126 例 PCI 患者为研究对象, 所有患者术后均采取双联(阿司匹林与氯吡格雷)抗血小板治疗, 于术后 7 d 采用 TEG 检测患者血小板功能, 并根据是否发生药物抵抗分为正常组($n = 82$)和抵抗组($n = 44$)。此后随访 1 年, 比较两组患者血红蛋白(Hb)、纤维蛋白原(FIB)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平, 分析其与临床事件的相关性。**结果:** 抵抗组血红蛋白(Hb)、纤维蛋白原(FIB)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平高于正常组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, Hb 及 FIB 偏高是发生药物抵抗的独立危险因素($P < 0.05$)。两组各临床事件发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。Cox 回归分析显示, 药物抵抗不是预测 PCI 术后临床事件的独立因素($P > 0.05$)。**结论:** TEG 可用于评估 PCI 术后双联抗血小板治疗的疗效, 但药物抵抗与临床事件无明显相关性。

【关键词】 经皮冠状动脉介入术; 血栓弹力图; 抗血小板; 临床预后

【中图分类号】 R743.3

【文献标志码】 A

Thrombelastography in evaluating the efficacy of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention and its correlation with clinical events

LI Qian-qian¹, ZHANG Lei², BO Xiao-hong²

(1. Department of Blood Transfusion; 2. Department of Cardiology, the Taihe Hospital of Wannan Medical College, Fuyang 236600, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To evaluate the efficacy of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention (PCI) by thrombelastography (TEG) and its correlation with clinical events. **Methods:** 126 patients with PCI were selected as the research objects. All patients were treated with dual antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel). Platelet function was detected by TEG on the 7th day after operation, and divided into normal group ($n = 82$) and resistance group ($n = 44$) according to whether drug resistance occurred. After 1 year of follow-up, the levels of hemoglobin (Hb), fibrinogen (FIB), cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were compared between the two groups, the correlation between clinical events and antiplatelet therapy was analyzed. **Results:** Compared with the normal group, the levels of Hb, FIB, TC and LDL-C in the resistance group were significantly higher ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that high Hb and FIB were independent risk factors for drug resistance ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of clinical events between the two groups ($P > 0.05$). Cox regression analysis showed that drug resistance was not an independent factor in predicting clinical events after PCI ($P > 0.05$). **Conclusion:** TEG can be used to evaluate the efficacy of dual antiplatelet therapy after PCI, but there is no significant correlation between drug resistance and clinical events.

【Key words】 Percutaneous coronary intervention; Thrombelastogram; Antiplatelet; Clinical prognosis

经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)是临床治疗冠心病的主要手段。近年研究^[1]显示,我国 PCI 治疗进展显著,总量占据全球首位。虽然 PCI 能够有效扩张冠脉血管,但仍有缺血风险,术后需要给予抗血小板治疗。双联抗血

小板治疗即阿司匹林 + P2Y₁₂抑制剂是目前临床首推的 PCI 术后用药方案^[2]。PCI 术后规律使用双联抗血小板治疗也会出现药物抵抗现象,从而增加临床不良事件发生率。因此,临床建议在 PCI 术后进行血小板功能监测,以便及时改善方案,提高治疗效

果。血栓弹力图(TEG)是一种能够反映凝血全过程的检测方法,同时还具有操作简便、重复性好的优点,因此成为血小板功能监测领域关注的重点^[3]。本研究旨在探讨 TEG 对 PCI 术后双联抗血小板治疗疗效的评估作用,分析其与临床事件的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 9 月至 2021 年 10 月皖南医学院附属太和医院 126 例进行 PCI 治疗的患者为研究对象。纳入标准:(1)符合冠心病临床诊断标准^[4],且行 PCI 治疗;(2)术后按照双联抗血小板治疗方案规律用药 1 年及以上;(3)临床资料齐全。排除标准:(1)伴有严重肾功能不全者;(2)患有自身免疫性疾病、凝血功能障碍者;(3)既往有出血史者;(4)对阿司匹林或氯吡格雷不耐受者;(5)正在服用其他抗凝药物者。

1.2 方法

对行急诊 PCI 患者,术前 30 min 给予负荷剂量 300 mg 的阿司匹林与 300 ~ 600 mg 的氯吡格雷。对无禁忌择期行 PCI 患者,术前 1 d 给予负荷剂量 300 mg 的阿司匹林与 300 mg 的氯吡格雷。术中通过动脉鞘管注入 100 U/kg 的肝素,视手术时间追加一定量的肝素(1 000 U),同时根据患者病情变化给予糖蛋白 II b/III a 拮抗剂。术后,所有患者均接受双联抗血小板治疗方案:口服阿司匹林 100 mg/d + 氯吡格雷 75 mg/d,规律用药至少 1 年。同时,术后 7 d 取患者清晨空腹静脉血 3 mL,使用 TEG 仪(型号 Haema T4,深圳麦科田生物医疗技术有限公司)通过花生四烯酸(AA)、二磷酸腺苷(ADP)途径测量血小板抑制率。血小板抑制率计算公式:抑制率 = $[1 - (MA - MA_{fibrin}) / (MA_{thrombin} - MA_{fibrin})] \times 100\%$ 。MA 为不同诱导剂 AA 或 ADP 作用下的血凝块强度,MA_{fibrin} 为纤维蛋白的血凝块强度,MA_{thrombin} 为凝血酶诱导的血凝块强度。结果判定:通过 AA 诱导的血小板抑制率(TEG-AA) < 50% 为阿司匹林抵抗,通过 ADP 诱导的血小板抑制率(TEG-ADP) < 30% 为氯吡格雷抵抗,并根据是否发生药物抵抗抵抗组($n = 82$)和正常组($n = 44$)。

1.3 观察指标

(1)血小板抑制率;(2)一般资料及实验室检查指标:包括性别、年龄、体质指数(BMI)、吸烟史、合并糖尿病、合并高血压、支架植入个数、合并服用他汀类、合并服用 β 受体阻滞剂、括血小板(Plt)、血红蛋白(Hb)、纤维蛋白原(FIB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、甘油三脂

(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);(3)多因素 Logistic 分析发生抗血小板药物抵抗的危险因素;(4)术后 1 年临床事件发生情况:包括全因死亡、心肌梗死、卒中、支架内血栓、血运重建、主要不良心血管事件(MACE)、出血事件等;(5)药物抵抗与临床事件的相关性。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验;相关性采用 Logistic 多因素回归分析或 Cox 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血小板抑制率比较

126 例患者中,单纯阿司匹林抵抗 15 例,单纯氯吡格雷抵抗 18 例,阿司匹林与氯吡格雷双抵抗 11 例,抗血小板药物抵抗发生率为 34.92% (44/126)。抵抗组和正常组 TEG-AA、TEG-ADP 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者血小板抑制率比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	TEG-AA	TEG-ADP
抵抗组($n = 44$)	44.59 ± 8.25	27.63 ± 4.02
正常组($n = 82$)	85.76 ± 9.31	65.23 ± 7.54
t 值	24.597	30.776
P 值	< 0.001	< 0.001

2.2 两组患者一般资料及实验室检查指标比较

抵抗组与正常组 Hb、FIB、TC、LDL-C 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);一般资料及其他实验室指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析

以是否发生药物抵抗为因变量,以 Hb、FIB、TC、LDL-C 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,Hb 及 FIB 偏高是发生药物抵抗的独立危险因素($P < 0.05$),TC、LDL-C 不是影响药物抵抗的独立因素($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者术后 1 年临床事件发生情况比较

抵抗组与正常组各临床事件发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

2.5 药物抵抗与临床事件的相关性

Cox 回归分析显示,药物抵抗不是各临床事件的独立预测因子($P > 0.05$)。见表 5。

表2 两组患者一般资料及实验室检查指标比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	抵抗组(n=44)	正常组(n=82)	χ^2/t 值	P值
男/女(例)	25/19	47/35	0.003	0.957
年龄(岁)	57.86 ± 9.21	58.14 ± 9.50	0.159	0.874
BMI(kg/m ²)	26.79 ± 4.26	26.53 ± 4.38	0.321	0.749
有吸烟史	26(59.09)	43(52.44)	0.511	0.475
合并糖尿病	14(31.82)	21(25.61)	0.550	0.458
合并高血压	27(61.36)	50(60.98)	0.002	0.966
支架植入个数(个)	1.88 ± 0.57	1.82 ± 0.55	0.576	0.565
合并服用他汀类	42(95.45)	81(98.78)	1.363	0.243
合并服用β受体阻滞剂	40(90.91)	77(93.90)	0.387	0.534
Plt($\times 10^9/L$)	6.83 ± 1.95	6.76 ± 1.92	0.194	0.847
Hb(g/L)	141.28 ± 13.75	135.92 ± 14.10	2.052	0.042
FIB(g/L)	4.13 ± 1.02	3.62 ± 0.84	2.839	0.005
ALT(U/L)	38.26 ± 5.24	37.50 ± 5.11	0.789	0.432
AST(U/L)	52.81 ± 6.30	54.21 ± 6.18	1.204	0.231
Scr(μmol/L)	72.58 ± 10.36	75.01 ± 11.05	1.202	0.232
TG(mmol/L)	1.85 ± 0.34	1.76 ± 0.32	1.472	0.143
TC(mmol/L)	4.27 ± 0.86	3.81 ± 0.74	3.141	0.002
HDL-C(mmol/L)	0.98 ± 0.23	0.97 ± 0.22	0.239	0.811
LDL-C(mmol/L)	2.63 ± 0.71	2.25 ± 0.65	3.029	0.003

表3 多因素 Logistic 回归分析

变量	β值	SE值	wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
Hb	0.057	0.024	5.641	1.059	1.010 ~ 1.110	0.018
FIB	0.421	0.139	9.173	1.523	0.660 ~ 0.854	0.003
TC	0.216	0.147	2.159	1.241	0.930 ~ 1.656	0.142
LDL-C	0.327	0.178	3.375	1.387	0.978 ~ 1.966	0.067

表4 两组术后1年临床事件发生率比较[n(%)]

项目	抵抗组(n=44)	正常组(n=82)	OR(95% CI)	P值
全因死亡	1(2.27)	2(2.44)	0.386(0.227 ~ 0.694)	0.413
心肌梗死	1(2.27)	1(1.22)	0.591(0.375 ~ 1.910)	0.783
卒中	1(2.27)	2(2.44)	0.756(0.581 ~ 1.215)	0.136
支架内血栓	1(2.27)	0	0.624(0.467 ~ 1.003)	0.586
血运重建	4(9.09)	6(7.32)	0.472(0.843 ~ 1.256)	0.079
MACE	5(11.36)	7(8.54)	0.258(0.417 ~ 1.503)	0.250
出血事件	3(6.82)	5(6.10)	0.165(0.280 ~ 0.839)	0.781

表5 药物抵抗与临床事件的 Cox 回归分析

项目	OR(95% CI)	P值
全因死亡	1.000(0.997 ~ 1.003)	0.849
心肌梗死	1.002(0.985 ~ 1.025)	0.710
卒中	1.000(0.991 ~ 1.008)	0.504
支架内血栓	1.001(0.996 ~ 1.017)	0.832
血运重建	1.005(0.989 ~ 1.033)	0.416
MACE	1.000(0.978 ~ 1.002)	0.653
出血事件	0.994(0.969 ~ 1.015)	0.293

3 讨论

PCI术后血栓复发是影响冠心病患者临床预后的重要因素,既往研究^[5]显示,血栓的形成与机体凝血状态密切相关,而抗血小板治疗可改善患者预后。因此,阿司匹林联合氯吡格雷治疗成为PCI术

后标准治疗方案。但临床发现,部分患者在规律使用双联抗血小板药物后依然会出现支架内血栓、心肌梗死、全因死亡等事件,猜测是患者对抗血小板药物“低反应”或“抵抗”所致^[6]。因此,对PCI患者进行血小板功能检测,及时调整临床用药非常有必要。

本研究通过TEG检测PCI术后患者血小板抑制率显示,126例患者中,15例为单纯阿司匹林抵抗,18例为单纯氯吡格雷抵抗,11例为双药抵抗,抗血小板药物抵抗发生率为34.92%(44/126),与既往报道^[7-8]相符。TEG是近年临床新兴的一种血小板功能检测方法,其可通过物理感应准确反映血液凝固、溶解的全过程,且还能在AA及ADP诱导下测量阿司匹林及氯吡格雷抑制率^[9]。邹行斌等^[10]研究显示,根据TEG测量的血小板抑制率对PCI患者进行分组,可靠性好、稳定性高,提示TEG对PCI患者血小板功能有较高的监测价值。本研究结果显示,抵抗组与正常组Hb、FIB、TC、LDL-C比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),一般资料及其他实验室指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明抗血小板药物的抵抗的发生可能与Hb、FIB及血脂水平有关。进一步Logistic回归分析显示,Hb及FIB偏高是发生抗血小板药物抵抗的独立危险因素($P < 0.05$)。众所周知,血小板激活后,FIB会与其表面的蛋白发生结合并促发释放反应,从而使血小板产生聚集,形成血栓。另外,FIB还会对血管内皮功能产生影响,进一步加剧冠脉血栓的形成^[11]。张岩等^[12]研究还显示,FIB对预测氯吡格雷治疗的血小板高反应性有一定的预测价值,故FIB偏高可导致抗血小板药物抵抗。对于Hb,临床尚存争议,有研究^[13]显示,Hb偏高是发生双药抵抗的危险因素,但也有研究^[14]显示,Hb与阿司匹林或氯吡格雷抵抗无关,甚至在发生药物抵抗时水平会降低。

本研究在PCI术后进行1年的随访发现,两组患者全因死亡、支架内血栓、心肌梗死、卒中、血运重建及MACE、出血事件等临床事件发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而且经Cox多因素回归分析显示,抗血小板药物抵抗与以上临床事件无关($P > 0.05$),不能作为临床事件预测指标,与目前大多数研究^[15]结果一致。PCI患者临床不良事件的发生多与机体炎症反应、年龄、心肌灌注损伤等有关。理论上,采取DAPT治疗会相应增加出血风险,但正常剂量及规律用药对出血的影响较小。

(下转第535页)