·临床研究·

老年查体人群抗血小板药物应用的现况分析

于 茜,王 凡,刘宏斌*,肖湖南
(解放军总医院南楼心血管内科,北京 100853)

【摘 要】 **目的** 调查分析老年查体人群中抗血小板药物应用现况及起效概况。**方法** 入选2015年6月至2015年8月期间在解放军总医院南楼体检的老年人(≥60岁)共955人。依据是否服用抗血小板药物及药物种类分为4组:阿司匹林组($n=368$),氯吡格雷组($n=115$),双抗(阿司匹林和氯比格雷)组($n=43$)和无药物组($n=429$)。收集基线资料并完成血栓弹力图(TEG)测定,描述分析抗血小板药物应用及有效性情况,探讨影响抗血小板疗效的相关临床指标。**结果** 4组人群间的年龄分布、吸烟者比例以及具有卒中、冠心病、糖尿病、高脂血症病史者的比例、白细胞(WBC)计数、血小板(PLT)计数、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖、肌酐、估算肾小球滤过率(eGFR)和糖化血红蛋白(HbA1c)差异有统计学意义($P<0.05$),而凝血指标差异无统计学意义($P>0.05$)。阿司匹林组的花生四烯酸(AA)途径几近起效,氯吡格雷组的二磷酸腺苷(ADP)途径以及双抗组的AA途径和ADP途径均在起效范围内。氯吡格雷组的有效率显著高于阿司匹林组(76.52% *vs* 45.92%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。logistic回归分析发现WBC、PLT、活化部分凝血活酶时间(APTT)和LDL-C增加出血风险,年龄、PLT、eGFR、HbA1c和APTT增加血栓风险。**结论** 抗血小板药物的使用现况较为满意,可使老年人获益。

【关键词】 阿司匹林;氯吡格雷;血栓弹力图;主要心脑血管不良事件;血小板功能试验
【中图分类号】 R541.4;R917 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.216

Inventory survey of antiplatelet drugs application among the elderly taking physical examination

YU Qian, WANG Fan, LIU Hong-Bin*, XIAO Hu-Nan
(Department of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the current application and effectiveness of antiplatelet drugs in elderly people taking physical examination. **Methods** A total of 955 elderly patients (≥60 years old) who taking physical examination in our hospital from June to August 2015 were enrolled in this cross-sectional study. They were divided into 4 groups by treatment scheme, that is, aspirin group ($n=368$), clopidogrel group ($n=115$), dual-drug group (aspirin + clopidogrel, $n=43$), and non-drug group ($n=429$). Their baseline clinical data and the results of thrombelastography (TEG) were collected. The application and effectiveness of the antiplatelet agents were analyzed, and the related clinical indicators influencing drug efficacy were investigated. **Results** Significant differences were found in the age distribution, proportions of smokers, and those with the medical history of stroke, coronary heart disease, diabetes mellitus, hyperlipidemia, as well as white blood cell count (WBC), platelet count (PLT), total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fasting blood glucose (FBG), creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) ($P<0.05$), but not in the blood coagulation index ($P>0.05$). In aspirin group, the arachidonic acid (AA) pathway was nearly effective. The adenosine diphosphate (ADP) pathway was within the scope of effectiveness in the clopidogrel group. The ADP and AA pathway were both effective in the dual-drug group. The effectiveness was more significant in the clopidogrel group than in the aspirin group (76.52% *vs* 45.92%, $P<0.05$). Logistic regression analysis found that WBC, PLT, LDL-C and activated partial thromboplastin time (APTT) increased the risk of bleeding, while age, PLT, eGFR, HbA1c, and APTT increased the risk of thrombus. **Conclusion** The current application of antiplatelet agents is satisfying, which can bring benefit to the elderly.

【**Key words**】 aspirin; clopidogrel; thrombelastography; major adverse cadiovascular and cerebrovascular events; platelet function test
Corresponding author: *LIU Hong-Bin*, *E-mail*: *liuhbin301@sohu.com*

收稿日期: 2016-06-14; **修回日期**: 2016-08-11
通信作者: 刘宏斌, E-mail: liuhbin301@sohu.com

近年来,冠心病发病率及心脑血管疾病死亡率逐年上升,这与高血压、高血脂、超重或肥胖、吸烟、糖尿病等风险因素的增加密切相关[1]。目前有关冠心病的国内外大型临床研究主要针对一般人群,针对老年人的研究较多关注硬终点(如心肌梗死、卒中、死亡等),较少关注如何提高老年人生活质量[2]。服用抗血小板药物在防治心脑血管疾病方面的作用已经得到了普遍认可,但老年人群因生理条件变化具有自身的特殊性,尚缺乏抗血小板治疗的方案指南指导。因此,本研究针对目前老年人群口服抗血小板药物的情况进行了现况分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选2015年6月至2015年8月期间在解放军总医院南楼体检的老年人(≥60岁)共955人,研究经我院伦理委员会审查并批准。排除标准:(1)口服抗血小板药物<2周;(2)使用抗凝药物;(3)严重脏器功能损害,如血液系统疾病、凝血系统疾病、严重肝脏、肾脏疾病及透析者;(4)恶性肿瘤晚期、恶病质;(5)有严重的、不稳定的躯体疾病或心理状况,认知功能障碍;(6)经研究者判断存在任何不适合参加本研究的因素。依据是否服用抗血小板药物及药物种类分为4组:阿司匹林(aspirin)组(n=368),氯吡格雷(clopidogrel)组(n=115),双抗(阿司匹林和氯比格雷)组(n=43)和无药物组(n=429)。

1.2 方法

1.2.1 仪器及试剂 血小板功能检测采用血栓弹力图(thromboelastography,TEG)。TEG仪器与试剂均由美国Haemonetics公司提供。血凝分析采用SYSMAX CA-1500全自动分析仪,试剂包括高岭土(含1% kaolin液)、激活剂F(由爬虫酶和因子Ⅷ混合而成)、二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP)和花生四烯酸(arachidonic acid,AA)。选用药品为阿司匹林(拜耳公司)和氯吡格雷(杭州赛诺菲公司)。3.2%枸橼酸盐抗凝管及肝素锂抗凝管(BD公司,美国)。

1.2.2 试验指标及含义[3] (1)凝血反应时间(reaction time,R):代表一段潜在的反应时间,正常为6~8 min,起始为血样加入分析仪,终至首个纤维蛋白凝块发生,此过程映射着全部凝血因子的整体效能。(2)最大幅度(maximal amplitude,MA):即TEG描记图上的最大幅度,反映血凝块的最大强度及血栓形成的稳定性,主要受纤维蛋白及血小板影响,且以后者突出。研究表明[4,5],中国人发生出血或血栓风险最低的MA范围为31~47 mm。阿司匹林和氯吡格雷诱导的MA分别用MA_{AA}和MA_{ADP}表示。(3)ADP抑制率:ADP诱导的血小板抑制率,本研究中用于监测氯吡格雷疗效。(4)AA抑制率:AA诱导的血小板抑制率,本研究中用于监测阿司匹林疗效。疗效评价参考值如表1所示。

表1 抑制率的疗效评价参考值

Table 1 Reference value of inhibition rate for the evaluation of the efficacy (%)

Efficacy	AA inhibition rate	ADP inhibition rate
Uneffective	<50	<30
Effective	50-75	30-75
Significantly effective	>75	>75

ADP: adenosine diphosphate; AA: arachidonic acid

1.3 统计学处理

采用SPSS19.0软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用t检验。计数资料以百分率表示,组间比较采用χ^2检验。采用多因素logistic回归分析,筛选出血和血栓的独立危险因素。以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组基线资料比较

4组人群间的年龄分布、吸烟者比例以及具有卒中、冠心病、糖尿病和高脂血症病史者的比例差异具有统计学意义($P<0.05$;表2)。

2.2 各组生化指标比较

4组人群间的白细胞(white blood cell,WBC)计数、血小板(platelet,PLT)计数、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、空腹血糖、肌酐、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)和糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c,HbA1c)差异具有统计学意义($P<0.05$),而凝血指标差异无统计学意义($P>0.05$;表3)。

2.3 各组血小板抑制水平比较

阿司匹林组AA途径的有效率为(48.8±19.3)%,虽属无效范围内,但几近起效;氯吡格雷组ADP途径的有效率为(63.1±18.2)%,属起效范围内;双抗组AA途径的有效率为(51.6±16.5)%、ADP途径的有效率为(46.7±15.3)%,均在起效范围内。各组MA_{ADP}值和R值均处于正常范围内(表4)。

表 2 基线资料比较

Table 2 Comparison of baseline data among the four groups

Item	Aspirin group (n = 368)	Clopidogrel group (n = 115)	Dual-drug group (n = 43)	Non-drug group (n = 429)	P value
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	74.11 ± 10.44	80.54 ± 9.92	76.22 ± 10.52	69.21 ± 12.60	< 0.001
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	127.68 ± 16.56	130.11 ± 16.38	128.72 ± 15.99	125.36 ± 13.72	0.235
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	72.77 ± 9.18	69.96 ± 9.82	72.40 ± 8.72	72.99 ± 9.89	0.198
BMI(kg/m^2, $\bar{x} \pm s$)	24.93 ± 2.90	24.40 ± 3.93	24.65 ± 2.52	24.64 ± 6.42	0.356
Waistline(cm, $\bar{x} \pm s$)	92.27 ± 9.64	91.61 ± 12.98	91.83 ± 13.49	90.98 ± 9.67	0.267
Smoker[n(%)]	93(15.3)	11(6.0)	13(16.1)	117(15.2)	0.010
Diseases history[n(%)]					
Coronary heart disease	268(44.2)	119(65.4)	64(79.0)	137(17.9)	< 0.001
Stroke	33(5.5)	31(17.0)	7(8.6)	25(3.3)	< 0.001
Diabetes mellitus	205(33.8)	66(36.3)	28(34.6)	127(16.6)	< 0.001
Hyperlipidemia	260(42.9)	70(38.5)	27(33.3)	183(23.9)	< 0.001

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; BMI: body mass index. 1 mmHg = 0.133 kPa

表 3 各组生化指标比较

Table 3 Comparison of biochemical indices among the four groups ($\bar{x} \pm s$)

Index	Aspirin group (n = 368)	Clopidogrel group (n = 115)	Dual-drug group (n = 43)	Non-drug group (n = 429)	P value
WBC(× 10^9/L)	6.01 ± 1.42	6.09 ± 1.36	6.32 ± 1.53	5.83 ± 1.44	0.001
PLT(× 10^9/L)	191.7 ± 50.6	178.7 ± 46.4	185.7 ± 44.2	190.5 ± 50.9	0.030
D-dimer (mg/L)	0.60 ± 0.58	0.67 ± 0.99	0.53 ± 0.33	0.50 ± 0.74	0.192
INR	0.98 ± 0.23	0.99 ± 0.15	0.98 ± 0.05	1.01 ± 1.17	0.081
APTT(s)	35.67 ± 3.68	35.44 ± 2.97	35.48 ± 3.24	35.47 ± 3.86	0.668
TC(mmol/L)	4.10 ± 0.81	4.02 ± 1.10	3.85 ± 0.81	4.48 ± 0.86	< 0.001
TG(mmol/L)	1.37 ± 0.65	1.31 ± 0.65	1.31 ± 0.60	1.41 ± 0.79	0.553
HDL-C(mmol/L)	1.30 ± 0.35	1.33 ± 0.36	1.27 ± 0.29	1.33 ± 0.35	0.075
LDL-C(mmol/L)	2.57 ± 0.75	2.44 ± 0.69	2.36 ± 0.73	2.91 ± 0.77	< 0.001
FBG(mmol/L)	5.91 ± 1.19	5.82 ± 0.95	5.96 ± 1.00	5.74 ± 1.05	< 0.001
Creatinine(μmol/L)	87.7 ± 18.0	92.9 ± 22.1	92.0 ± 30.4	86.6 ± 16.7	0.002
eGFR[ml/(min · 1.73 m^2)]	76.9 ± 20.4	71.7 ± 14.5	80.5 ± 46.5	80.7 ± 32.0	< 0.001
HbA1c(%)	5.94 ± 0.73	5.91 ± 0.76	6.05 ± 0.65	5.78 ± 0.66	< 0.001

WBC: white blood cell; PLT: platelet; INR: international normalized ratio; APTT: activated partial thromboplastin time; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; FBG: fasting blood glucose; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c

表 4 各组血小板抑制水平比较

Table 4 Comparison of inhibitory level of platelet among the four groups ($\bar{x} \pm s$)

Index	Aspirin group(n = 368)	Clopidogrel group(n = 115)	Dual-drug group(n = 43)	Non-drug group(n = 429)
AA(%)	48.8 ± 19.3	22.2 ± 14.2	51.6 ± 16.5	20.2 ± 19.2
ADP(%)	38.5 ± 16.2	63.1 ± 18.2	46.7 ± 15.3	36.5 ± 19.5
MA_{AA}(mm)	35.84 ± 17.15	49.53 ± 13.30	34.13 ± 18.57	49.33 ± 12.14
MA_{ADP}(mm)	40.61 ± 13.88	34.21 ± 13.71	36.64 ± 13.80	41.08 ± 13.17
R(min)	6.16 ± 1.12	6.20 ± 1.42	6.12 ± 1.00	6.34 ± 1.16

MA: maximal amplitude; ADP: adenosine diphosphate; AA: arachidonic acid; R: reaction time

2.4 各组疗效比较

AA 途径中:阿司匹林组起效者 65 例,良好者 104 例,有效率为 45.92%(169/368);双抗组起效者 8 例,良好者 14 例,有效率为 51.16%(22/43)。ADP 途径中:氯吡格雷组起效者 63 例,良好者 25 例,有效率为 76.52%(88/115);双抗组起效者 23 例,良好者 6 例,有效率为 67.44%(29/43)。阿司匹林组与双抗组在 AA 途径中的疗效(P = 0.793)以及氯吡格雷组与双抗组在 ADP 途径中的疗效(P = 0.373)差异均无统计学意义。氯吡格雷组的有效率显著高于阿司匹林组,差异具有统计学意义(P < 0.05)。

2.5 危险因素分析

将各因素代入 logistic 回归分析中，以 MA_{ADP} < 31 mm 为出血风险增加段，得出 WBC 和 PLT 是增加出血的危险因素；以 MA_{ADP} > 47 mm 为血栓风险增加段，得出 PLT、eGFR 和 HbA1c 是血栓风险增加的危险因素；以 R < 6 min 为血栓风险增加段，得出年龄、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）和 HbA1c 是血栓风险增加的危险因素；以 R > 8 min 为出血风险增加段，得出 PLT、APTT 和 LDL-C 是增加出血的危险因素（表5）。

表5 出血与血栓的多因素分析

Table 5 Multivariate analysis of hemorrhage and thrombosis

Item	OR	95% CI	*P* value
MA_{ADP} <31 mm			
WBC	1.262	1.12 – 1.43	<0.001
PLT	0.995	0.99 – 1.00	0.013
MA_{ADP} >47 mm			
PLT	1.006	1.00 – 1.01	<0.001
eGFR	1.016	1.00 – 1.03	0.013
HbA1c	1.358	1.07 – 1.72	0.011
R <6 min			
Age	1.036	1.02 – 1.05	<0.001
APTT	0.897	0.86 – 0.94	<0.001
HbA1c	0.695	0.55 – 0.88	0.002
R >8 min			
PLT	0.990	0.98 – 1.00	0.005
APTT	1.090	1.03 – 1.16	0.006
LDL-C	1.673	1.14 – 2.45	0.008

MA：maximal amplitude；ADP：adenosine diphosphate；R：reaction time；WBC：white blood cell count；PLT：platelet count；eGFR：estimated glomerular filtration rate；HbA1c：glycosylated hemoglobin A1c；APTT：activated partial thromboplastin time；LDL-C：low-density lipoprotein cholesterol

3 讨 论

老年人是心脑血管疾病的高发人群，研究显示[6]，≥75 岁老年人占因急性冠脉综合征住院者的40%，因此老年人对抗血小板药物的应用越来越普遍。本研究入选 955 人，其中口服抗血小板药物者526 人，约占 55%。分组统计发现氯吡格雷组的年龄最大，可能是因为相对于阿司匹林，氯吡格雷对胃肠道黏膜的刺激较小，且双联抗血小板药物会增加出血风险[7]。颅内动脉大多为肌性动脉，缺乏弹力层，血管脆性增加可导致出血风险增高。有研究表明[8]，在高龄卒中人群中使用氯吡格雷单抗的获益可能更大。本研究也显示氯吡格雷在具有卒中病史的人群中应用更多。MATCH 研究[9]对比了双抗和氯吡格雷单抗在既往缺血性卒中或短暂性脑缺血患者中的临床获益，发现心血管事件发生率无显著差异。文献报道[10]，在冠心病患者中使用双抗可显著降低心脑血管终点事件的发生率，且并未增加严重出血风险。这与本研究显示的在冠心病患者中双抗治疗方案应用最广是一致的。

TEG 是整体动态地分析血凝块形成过程从而了解患者凝血状态的快速检测方法。本研究利用 TEG 血小板图系统检测，发现阿司匹林组有效水平几近起效，氯吡格雷组和双抗组均达到起效范围。近年来有研究表明，TEG 变量 MA_{ADP} 是不良心血管事件的预测因素，其最佳治疗范围为 31 ~ 47 mm[11]。本研究中各药物组的 MA_{ADP} 均在最佳治疗范围内，表明无论使用单抗还是双抗，均可将出血及血栓的风险降低。从 TEG 测得的药物抑制情况来看，抗血小板药物的使用现况还是较满意的。另外，在有效人数上氯吡格雷组（76.52%）显著多于阿司匹林组（45.92%），考虑可能是由于氯比格雷的血小板抑制程度更强，且不排除老年人生理条件下降导致的药物蓄积效应。

logistic 回归分析发现 WBC、APTT 和 LDL-C 增加出血风险，年龄、PLT、eGFR、HbA1c 和 APTT 增加血栓风险。德国一项研究发现[12]，WBC 通过 Gαi2 信号通路渗透过内皮屏障被招募到炎症部位引发炎症性出血，而抑制该通路后 WBC 招募减少，出血减少，与本文中发现相似。研究表明[13]，氧化型LDL-C 直接影响纤维蛋白和纤维蛋白原分子，后者直接影响纤维凝块结构或功能特性，延缓血凝块的形成，表现为 R 值升高，从而增加出血风险。关于糖尿病患者的研究发现[14]，MA 是不良事件发生的独立预测因素，学者推测可能与 2 型糖尿病凝血级联中外源性凝血途径激活而内源性途径衰减相关，但更精确的机制研究仍不清楚[15]。此外，多项研究显示老年人群中年龄本身即是死亡率升高的独立危险因素[16,17]。

随着对老年人群关注的增加，迫切需要相关针对性的治疗指南。本文在描述分析的基础上也为临床的前瞻性研究建立了随访队列，动态观察了不同抗血小板方案的获益及风险，为指导临床提供依据。

【参考文献】

[1] Zhang XH, Lu ZL, Liu L. Coronary heart disease in China[J]. Heart, 2008, 94(9): 1126 – 1131.

[2] Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges[J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 8(1): 13 – 28.

[3] Pommerening MJ, Goodman MD, Farley DL, *et al*. Early diagnosis of clinically significant hyperfibrinolysis using thrombelastography velocity curves [J]. J Am Coll Surg, 2014, 219(6): 1157-1166.

[4] Tantry US, Bonello L, Aradi D, *et al*. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(24): 2261-2273.

[5] Tang N, Yin S, Sun Z, *et al*. The relationship between on-clopidogrel platelet reactivity, genotype, and post-percutaneous coronary intervention outcomes in Chinese patients[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2015, 75(3): 223-229.

[6] Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, *et al*. Acute coronary care in the elderly, part Ⅰ: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology[J]. Circulation, 2007, 115(19): 2549-2569.

[7] Wang LP, Shen YM, Yin YL, *et al*. Clinical significance of thromboelastogram for the assessment of antiplatelet treatment in the elderly[J]. Pract Geriatr, 2015, 29(6): 504-506. [王丽萍, 沈彦明, 尹彦亮, 等. 血栓弹力图评价老年患者抗血小板治疗的临床意义[J]. 实用老年医学, 2015, 29(6): 504-506.]

[8] Ritz K, Denswil NP, Stam OC, *et al*. Cause and mechanisms of intracranial atherosclerosis[J]. Circulation, 2014, 130(16): 1407-1414.

[9] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, *et al*. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2004, 364(9431): 331-337.

[10] Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, *et al*. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(19): 1982-1988.

[11] Gurbel PA, Bliden KP, Navickas IA, *et al*. Adenosine diphosphate-induced platelet-fibrin clot strength: a new thrombelastographic indicator of long-term poststenting ischemic events[J]. Am Heart J, 2010, 160(2): 346-354.

[12] Hillgruber C, Pöppelmann B, Weishaupt C, *et al*. Blocking neutrophil diapedesis prevents hemorrhage during thrombocytopenia[J]. J Exp Med, 2015, 212(8): 1255-1266.

[13] Azizova OA, Roitman EV, Dement'Eva II, *et al*. Effects of low-density lipoproteins on blood coagulation and fibrinolytic activity[J]. Bull Exp Biol Med, 2000, 129(6): 541-544.

[14] Yao X, Dong Q, Song Y, *et al*. Thrombelastography maximal clot strength could predict one-year functional outcome in patients with ischemic stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2014, 38(3): 182-190.

[15] Yürekli BP, Ozcebe OI, Kirazli S, *et al*. Global assessment of the coagulation status in type 2 diabetes mellitus using rotation thromboelastography[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2006, 17(7): 545-549.

[16] Jyrkkä J, Vartiainen L, Hartikainen S, *et al*. Increasing use of medicines in elderly persons: a five-year follow-up of the Kuopio 75+Study[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2006, 62(2): 151-158.

[17] Schröder J, Müller-Werdan U, Reuter S, *et al*. Are the elderly different? Factors influencing mortality after percutaneous coronary intervention with stent implantation[J]. Z Gerontol Geriatr, 2013, 46(2): 144-150.

(编辑: 吕青远)