

· 临床研究 ·

血栓弹力图评价急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后阿司匹林抵抗及其影响因素

吴 琼, 程 芮*

(武警总医院南一科, 北京 100039)

【摘要】目的 利用血栓弹力图(TEG)结果评价急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入(PCI)治疗后的阿司匹林抵抗(AR)发生率,并分析其影响因素,为患者个体化治疗提供依据。**方法** 选取2014年来我院就诊的急性心肌梗死PCI术后患者170例,收集并分析患者的临床资料及其TEG结果,根据TEG检测花生四烯酸抑制率(AA抑制率)分为阿司匹林敏感组(105例)及AR组(65例),对两组患者的临床资料进行单因素及多因素logistic回归分析。**结果** 170例患者AR发生率为38.2%(65/170),AR组和阿司匹林敏感组AA抑制率分别为 $(32.14 \pm 12.77)\%$ 和 $(74.48 \pm 16.19)\%$ 。两组患者长期吸烟史、高脂血症病史比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),性别、年龄、长期饮酒史、糖尿病病史、高血压病史、心律失常病史及血常规、生化指标、TEG各参数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。多因素logistic回归分析结果显示,长期吸烟为AR的影响因素。**结论** 长期吸烟可能是急性心肌梗死行PCI术后发生AR的危险因素。

【关键词】 阿司匹林抵抗;血栓弹力图;阿司匹林;花生四烯酸抑制率;心肌梗死,急性

【中图分类号】 R452

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.06.0104

Aspirin resistance and its influencing factors in acute myocardial infarction patients after percutaneous coronary intervention: a clinical study by thromboelastography

WU Qiong, CHENG Rui*

(The First Department of South Building, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China)

【Abstract】Objective To observe the incidence of aspirin resistance (AR) in the patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention (PCI) by thromboelastography (TEG), and analyze its influencing factors to provide the basis for individualized treatment. **Methods** A total of 170 patients with acute myocardial infarction undergoing PCI in our hospital in 2014 were enrolled in this study. Their clinical data and TEG results were collected and analyzed. The patients were divided into aspirin sensitive group ($n=105$) and AR group ($n=65$) based on the inhibitory rate of arachidonic acid (AA). Univariate and multivariate logistic regression analyses were carried out on the obtained clinical data of the two groups. **Results** The incidence of AR was 38.2% (65/170), and the inhibitory rate of AA was $(32.14 \pm 12.77)\%$ in AR group, and $(74.48 \pm 16.19)\%$ in aspirin sensitive group. Histories of long-term smoking and hyperlipidemia were statistically different between the two groups ($P < 0.05$), but sex, age, long-term drinking, diabetes, hypertension, arrhythmia, indices of blood routine and biochemical examination, and TEG parameters had no statistical discrepancies ($P > 0.05$). Multivariate regression analysis showed that long-term smoking was an influencing factor of AR. **Conclusion** Long-term smoking may be a risk factor for AR in the patients with acute myocardial infarction after PCI.

【Key words】 aspirin resistance; thromboelastography; aspirin; inhibitory rate of arachidonic acid; acute myocardial infarction

Corresponding author: CHENG Rui, E-mail: chengrui2017@163.com

阿司匹林(aspirin)作为临床上最常用的抗血小板药物,其联合氯吡格雷(clopidogrel)双联抗血小板治疗是指南推荐的经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后患者的常规治疗方

案,是冠心病和脑血管病一级预防和二级预防的有效药物^[1]。但由于个体差异,部分患者服用阿司匹林过程中仍会出现缺血事件的再次发生,其根本原因是阿司匹林未能达到预期的抑制血小板聚集的效

果,即发生了阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR)。AR是指阿司匹林不能阻止血栓并发症的发生、延长出血时间和阻止血小板血栓素A₂(thromboxane A₂, TXA₂)的生物合成等现象^[2]。目前检测血小板聚集率的方法有很多,如比浊法、阻抗集合度测定、血小板功能分析仪、流式细胞仪、血小板释放因子测定等,但还没有一种实验室检测标准被公认,不同实验方法之间缺乏一致性,也是导致测得的数据之间差异较大的原因之一。本实验采用血栓弹力图(thromboelastography, TEG)方法,它是一种可动态分析凝血全过程的检测仪器^[7],并通过加入不同的血小板激活剂,得到在不同激活剂下未被激活的血小板所占的比例,可反映不同的抗血小板的疗效^[8],其操作简单,不需要前期处理标本,又集合了凝血因子和血小板的级联反应,并能较好地克服血小板聚集实验的单一性。TEG结合了包括凝血酶、血小板、纤维蛋白原和凝血因子在内的各种凝血成分,对全血在体外形成血凝块的速度、强度及稳定性以图形的形式展现出来^[3],并可以反映药物的起效情况。本研究旨在利用TEG评价急性心肌梗死患者服用双联抗血小板药物后AR的发生率,并分析其影响因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本文回顾性地研究2014年武警总医院住院的急性心肌梗死PCI术后患者。患者同时服用阿司匹林100 mg和氯吡格雷75 mg,用药时间>30 d^[1]。入选病例170例,男性123例,女性47例,年龄34~90(62.5±11.8)岁。患者若符合以下任一条件者则不能入选本研究:(1)恶性肿瘤及血液系统疾病;(2)服用除阿司匹林、氯吡格雷的其他抗血小板药物;(3)服用其他规格阿司匹林、氯吡格雷药物;(4)需长期合并应用华法林、非甾体抗炎药(如布洛芬)等药物。

1.2 检测方法

仪器与试剂:血栓弹力图仪(型号:GE5000)。激活物:花生四烯酸(arachidonic acid, AA)

(Haemoscope公司,美国);阿司匹林(拜耳医药保健有限公司);氯吡格雷(杭州赛诺菲公司)。方法:两组患者均于清晨采用一次性塑料注射器空腹抽血4 ml(外周静脉采血),0.5 h内送检,同时送检血常规、生化。

1.3 相关定义及诊断标准

将TEG测出的AA途径诱导的血小板抑制率(AA抑制率)<50%作为AR标准,其中20%<AA抑制率≤50%作为阿司匹林半抵抗的标准^[4]。长期吸烟:20支/d,烟龄≥20年或吸烟支数≥400支/年^[5]。高脂血症诊断标准:清晨空腹血清总胆固醇≥5.18 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇≥3.37 mmol/L,甘油三酯≥1.70 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇<1.04 mmol/L^[6]。

1.4 统计学处理

采用SPSS16.0软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准表示,组间比较用 t 检验;计数资料用频数表示,组间比较采用 χ^2 检验。多因素分析采用logistic回归分析方法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组TEG指标的比较

AR组患者共计65例,阿司匹林敏感组患者105例,AR的发生率为38.2%。两组AA抑制率比较,差异具有统计学意义($P=0.007$);但两组TEG其他各指标比较结果无明显差异($P>0.05$;表1)。

2.2 AR相关因素的单因素分析

AR组长期吸烟、高脂血症患者比例均明显高于阿司匹林敏感组($P<0.05$);其余各指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$;表2)。

2.3 AR相关因素的多因素分析

在单因素分析的基础上,将单因素分析中有意义的因素如长期吸烟、高脂血症代入到多因素logistic回归分析中,得出长期吸烟是AR的独立危险因素($P<0.05$;表3)。

表1 两组TEG指标的比较

Table 1 Comparison of TEG indices between two groups

($\bar{x} \pm s$)

Group	n	R value (min)	K value (min)	MA (mm)	Angle	AA inhibitory rate (%)
Aspirin sensitive	105	8.90 ± 3.72	2.80 ± 1.91	63.46 ± 6.92	57.33° ± 12.09°	74.48 ± 16.19
Aspirin resistant	65	9.44 ± 3.78	3.12 ± 2.20	62.41 ± 10.30	53.42° ± 13.96°	32.14 ± 12.77*

TEG: thromboelastography; R: reaction time; K: clotting time; MA: maximum amplitude; AA: arachidonic acid. Compared with aspirin sensitive group,

* $P<0.05$

表2 两组基线资料的单因素比较

Table 2 Comparison of baseline characteristics between two groups

Item	Aspirin sensitive group (n = 105)	Aspirin resistant group (n = 65)	t/χ^2	P value
Male[n(%)]	72(68.6)	51(78.5)	1.963	0.161
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	62.50 $\pm$ 12.16	62.52 $\pm$ 11.25	1.784	0.184
Smoker[n(%)]	53(50.5)	45(69.2)	5.784	0.016
Drinker[n(%)]	26(24.8)	22(33.8)	1.635	0.201
Diabetes[n(%)]	44(41.9)	18(27.7)	3.500	0.061
Hypertension[n(%)]	71(67.6)	46(70.8)	0.186	0.667
Hyperlipidemia[n(%)]	80(76.2)	58(89.2)	4.468	0.035
Arrhythmia[n(%)]	12(11.4)	11(16.9)	1.036	0.309
WBC($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	7.21 $\pm$ 2.60	7.18 $\pm$ 2.24	2.290	0.132
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	133.32 $\pm$ 17.82	132.22 $\pm$ 17.99	0.001	0.975
HCT(% , $\bar{x} \pm s$)	40.04 $\pm$ 5.12	39.48 $\pm$ 5.25	0.109	0.742
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	32.41 $\pm$ 41.11	33.86 $\pm$ 44.92	0.178	0.673
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	36.58 $\pm$ 49.40	37.42 $\pm$ 58.62	0.200	0.655
Alb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	40.95 $\pm$ 3.80	40.48 $\pm$ 4.64	1.317	0.253
SCr($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	84.64 $\pm$ 38.83	81.95 $\pm$ 24.28	0.435	0.511
BUN($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	6.19 $\pm$ 2.25	5.90 $\pm$ 2.06	0.009	0.925
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.79 $\pm$ 1.10	1.95 $\pm$ 1.66	1.910	0.169
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.04 $\pm$ 1.12	4.22 $\pm$ 1.07	0.254	0.615
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.32 $\pm$ 0.93	2.40 $\pm$ 0.94	0.000	0.984
FBG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.06 $\pm$ 2.05	5.95 $\pm$ 2.21	0.560	0.457
HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$)	6.16 $\pm$ 1.22	6.09 $\pm$ 1.09	0.151	0.698

WBC: white blood cell; Hb: hemoglobin; HCT: hematocrit; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; Alb: albumin; SCr: serum creatinine; BUN: blood urea nitrogen; TG: triglycerides; TC: total cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; FBG: fasting blood glucose; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c

表3 急性心肌梗死患者 PCI 术后阿司匹林抵抗的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis of influencing factors for aspirin resistance in patients with AMI after PCI

Item	β	SE	Wald	OR	95% CI	P value
Long-term smoking	-0.704	0.342	4.326	0.495	0.253 - 0.967	0.040
Hyperlipidemia	-0.812	0.470	2.988	0.444	0.177 - 1.115	0.084

AMI: acute myocardial infarction; PCI: percutaneous coronary intervention

3 讨论

急性心肌梗死是冠脉综合征中的严重类型,可发生心律失常、休克、心力衰竭等危及生命的临床表现。在条件允许的情况下,均应积极行 PCI 治疗。阿司匹林作为 PCI 术后的常规用药,也是临床上最常用的抗血小板药物,服药后应积极监测其起效情况,既可避免其过度起效,出现组织器官出血,又可观察是否达到其抑制血小板的作用,如未达到即发生了 AR。有关报道 AR 的发生率在 5% ~ 70%^[9],本研究的 AR 发生率为 38.2%。在临床上,服用阿司匹林的患者仍有血栓事件发生的现象确实也尤为常见,即发生临床 AR;对其进行血小板聚集率测定,发现其血小板聚集现象未发生明显改变,即为实验室 AR,二者有一定相关性^[10]。

AR 发生机制尚不明确,国内外各研究结果不尽相同^[11-13]。本研究发现长期吸烟是急性心肌梗

死患者 PCI 术后 AR 的发生的独立危险因素,AR 的发生率在长期吸烟患者与非长期吸烟患者中的发生率分别为 50.5% 和 69.2%,并发现吸烟为 AR 发生的危险因素。可能与长期吸烟患者血液中尼古丁等有害物质引起炎性细胞的活化、调控细胞的凋亡、长期损害血管内皮细胞及细胞膜相关。这些变化导致内皮细胞功能紊乱,从而导致了血小板反应性的改变^[14]。其发病机制可能与吸烟影响体内血小板 TXA2 释放水平、无法阻止 TXA2 介导的血小板激活和聚集、从而降低了阿司匹林的抗血小板活性有关^[15]。活化的炎性细胞使 TXB2 生成增多,促使血小板上的分化抗原 CD40/CD40L 表达上调,从而降低前列环素(prostaglandin, PGI2)反应,继而减少了血小板介导的 NO 释放,影响阿司匹林的反应性^[16]。但是否戒烟后有助于减少 AR 的发生,还未见相关报道。高脂血症患者的 AR 发生率明显高于非高脂血症患者。有研究报道,甘油三酯是 AR 的

独立危险因素,可能与其升高导致血小板表面膜脂代谢紊乱、使得阿司匹林与靶点结合困难有关^[17]。但本研究中甘油三酯对AR的发生并无影响,可能与患者服用降脂药物相关。据文献报道,糖尿病、高脂血症为AR的危险因素^[18]。本研究中结果与此不一致,可能是与本实验中糖尿病患者均经药物治疗,血糖、血脂控制较好,空腹血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯、胆固醇等在正常范围内相关。且本研究属回顾性研究,结果有待进一步大样本的前瞻性专项研究分析证实。

虽然对急性心肌梗死PCI术后AR发生机制及影响因素的研究结果不尽相同^[18-20],但AR现象确实存在,本研究也证实了这一观点。故临床医师应重视急性心肌梗死PCI术后血小板功能的监测,规律服用阿司匹林后应通过TEG测得的血小板聚集率以明确是否达到抗血小板的作用,根据结果对患者进行个体化治疗,以防止再次心肌梗死的发生。

参考文献

- [1] Wu ZS, Shao HG, Hou YW. Related factors of aspirin resistance in elderly patients with coronary heart disease by thromboelastography[J]. Chin J Gen Pract, 2014, 12(2): 247-249. [吴争胜,邵海刚,侯亚文. TEG检测老年冠心病患者AR相关因素的研究[J]. 中华全科医学, 2014, 12(2): 247-249.]
- [2] Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical readouts[J]. J Thromb Haemost, 2003, 1(18): 1710-1713.
- [3] Liu YW, Sun JJ, Zhang HT. Effect of antiplatelet drugs on in-stent restenosis in patients after percutaneous coronary intervention: a study evaluated by thromboelastography[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2015, 14(5): 347-351. [刘英伟,孙津津,张海涛. 血栓弹力图评估抗血小板药物疗效对冠状动脉支架术后支架内再狭窄的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2015, 14(5): 347-351.]
- [4] Si XY, Zhao YQ. Research advances in aspirin resistance[J]. Acta Acad Med Sci Sin, 2009, 31(5): 644-650. [斯晓燕,赵永强. 阿司匹林抵抗研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2009, 31(5): 644-650.]
- [5] Jiang S, Shi HZ, Sun XW, et al. Endovascular embolization for the management of cryptogenic massive hemoptysis in long-term smokers[J]. Chin J Radiol, 2011, 45(12): 1199-1202. [江森,史宏彰,孙希文,等. 长期吸烟者隐源性大咯血的血管内栓塞治疗[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45(12): 1199-1202.]
- [6] Jiang WY, Song QF, Wang XZ, et al. Impact of atorvastatin therapy on blood pressure and pregnancy associated plasma protein A in patients with prehypertension and hyperlipidemia[J]. Chin Gen Pract, 2011, 14(32): 3741-3742. [江文燕,宋巧凤,王希柱,等. 阿托伐他汀对高血压前期合并高脂血症患者血压及妊娠相关血浆蛋白A的影响[J]. 中国全科医学, 2011, 14(32): 3741-3742.]
- [7] Chen A, Teruya J. Global hemostasis testing thromboelastography: old technology, new applications[J]. Clin Lab Med, 2009, 29(2): 391.
- [8] Yang R, Jiao JR, Lin Q, et al. Experimental monitoring of aspirin efficacy in elderly hypertensive patients by TEG[J]. Chin J Lab Diagn, 2010, 14(8): 1205-1208. [杨蓉,焦洁茹,林青,等. TEG对老年高血压患者阿司匹林疗效监测的研究[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(8): 1205-1208.]
- [9] Feher G, Feher A, Pusch G, et al. Clinical importance of aspirin and clopidogrel resistance[J]. World J Cardiol, 2010, 2(7): 171-186.
- [10] Yu Y, Liu ZP, Wang XH, et al. Clinical study of aspirin resistance in patients with metabolic syndrome[J]. Chin J Pract Intern Med, 2006, 26(16): 1262-1264. [于扬,刘兆平,王新华,等. 代谢综合征患者阿司匹林抵抗的临床研究[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(16): 1262-1264.]
- [11] Pan SM, Wu ZB, Fei AH. Thromboelastography in monitoring aspirin effect on acute ischemic stroke[J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2011, 25(11): 1078-1079. [潘曙明,吴增斌,费爱华. 血栓弹力图对急性脑梗死患者阿司匹林疗效监测价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(11): 1078-1079.]
- [12] Woo KS, Kim BR, Kim JE, et al. Determination of the prevalence of aspirin and clopidogrel resistances in patients with coronary artery disease by using various platelet-function tests[J]. Korean J Lab Med, 2010, 30(5): 460-468.
- [13] Pamukcu B, Oflaz H, Onur I, et al. Aspirin resistant platelet aggregation in a cohort of patients with coronary heart disease[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2007, 18(5): 461-465.
- [14] Du Y, Han BF, Hu XY. Impact of nicotine on the expression of PAI-1 in the vascular endothelial cell[J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis, 2010, 8(6): 707-708. [杜艳,韩葆芬,胡晓芸. 尼古丁对血管内皮细胞PAI-1表达水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(6): 707-708.]
- [15] Ye M, Qiao Y, Liu C, et al. Smoking associated with aspirin and clopidogrel resistance in patients with stable angina after percutaneous coronary intervention[J]. Chin J Rehabil Theory Practice, 2010, 16(11): 1057-1059. [叶明,乔岩,刘畅,等. 吸烟对冠心病心绞痛型患者经皮冠状动脉介入治疗术后二联抗血小板疗效的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2010, 16(11): 1057-1059.]
- [16] Harding SA, Sarma J, Josephs DH, et al. Upregulation of the CD40/CD40 ligand dyad and platelet-monocyte aggregation in cigarette smokers[J]. Circulation, 2004, 109(16): 1926-1929.
- [17] Xie H, Zhu YM, Hao HP, et al. Research advances of aspirin resistance in patients with diabetes[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2014, 19(2): 233-235. [谢浩,朱语眉,郝海平,等. 糖尿病状态下阿司匹林抵抗的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(2): 233-235.]
- [18] Guo SZ, Wang YO, Cai L, et al. Influencing factor of aspirin resistance in coronary heart disease patients[J]. Tianjin Med J, 2004, 32(11): 663-664. [郭素箴,王彦欧,蔡林,等. 冠心病患者阿司匹林抵抗的影响因素[J]. 天津医药, 2004, 32(11): 663-664.]
- [19] Li K, Li J, Wang GB. Application of PFA-100 and thromboelastography for monitoring clinical efficacy of aspirin in elderly patients with cardiovascular disease[J]. Chin J Misdiagn, 2011, 11(16): 3789-3791. [李康,李健,王成彬. 用血小板功能分析仪和血栓弹力图分析仪监测阿司匹林疗效的临床研究[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(16): 3789-3791.]
- [20] Ozben B, Tanrikulu MA, Ozben T, et al. Aspirin resistance in hypertensive patients[J]. J Clin Hypertens, 2010, 12(9): 714-720.
- [21] Cao YH. Aspirin resistance in the elderly patients with coronary artery disease and its associated clinical factor[J]. Chin Gen Pract, 2010, 13(34): 3873-3875. [曹益红. 老年冠心病患者阿司匹林抵抗的相关因素研究[J]. 中国全科医学, 2010, 13(34): 3873-3875.]

(编辑:王雪萍)