

· 论著 ·

血栓弹力图评价缺血性心血管病患者抗血小板药物治疗效果的价值及影响药物抵抗的相关因素分析

王晓华* 常 亚 张树敏

连云港市第一人民医院(江苏 连云港 222000)

【摘要】目的 探究血栓弹力图评估缺血性心血管病(ICVD)患者抗血小板药物治疗效果的价值并分析患者发生药物抵抗的影响因素。**方法** 回顾性选取2022年2月~2023年2月在本院接受阿司匹林联合氯吡格雷双抗治疗的缺血性心血管病患者200例。收集其治疗7日后血栓弹力图测量结果。于服药6个月后进行随访,根据药物治疗效果将患者分为治疗有效组和治疗无效组,比较2组AAi、ADPi差异,并应用ROC曲线分析AAi、ADPi对ICVD患者疗效的预测价值。统计阿司匹林抵抗和氯吡格雷抵抗发生情况并将患者分为药物抵抗组和非药物抵抗组,采用Logistic回归模型分析影响ICVD患者药物抵抗的因素。**结果** 治疗有效组AAi和ADPi均高于治疗无效组($P<0.05$); AAi和ADPi有利于预测ICVD患者抗血小板药物治疗效果,其中二者联合检测评价ICVD药物治疗效果的价值最高, AUC为0.945, 敏感度、特异度分别为96.55%、73.94%; 200例患者中发生阿司匹林抵抗21例(10.50%)、氯吡格雷抵抗38例(19.00%)、阿司匹林和氯吡格雷双药抵抗12例(6.00%); 药物抵抗组合并高血压或糖尿病、多重用药 >5 种、使用阿托伐他汀的比例高于非药物抵抗组($P<0.05$); 合并高血压或糖尿病、多重用药 >5 种、使用阿托伐他汀均为影响ICVD患者血小板药物抵抗的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 血栓弹力图与ICVD患者抗血小板药物治疗效果密切相关, AAi和ADPi越高患者抗血小板药物治疗效果越好; 合并高血压或糖尿病、多重用药 >5 种、使用阿托伐他汀均为影响ICVD患者血小板药物抵抗的危险因素, 临床应积极关注并控制上述指标, 以提高患者抗血小板药物治疗效果。

【关键词】 血栓弹力图; 缺血性心血管病; 抗血小板药物; 药物抵抗; 影响因素

【中图分类号】 R543

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.6.021

The Value of Thromboelastography in Evaluating the Efficacy of Antiplatelet Drugs in Patients with Ischemic Cardiovascular Disease and Analysis of the Related Factors Affecting Drug Resistance

WANG Xiao-hua*, CHANG Ya, ZHANG Shu-min.

The First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222000, Jiangsu Province, China

Abstract: Objective To explore the value of thromboelastography in evaluating the efficacy of antiplatelet drugs in patients with ischemic cardiovascular disease (ICVD) and to analyze the influencing factors of drug resistance. **Methods** 200 patients with ischemic cardiovascular disease who received aspirin combined with clopidogrel in our hospital from February 2022 to February 2023 were retrospectively selected. The results of thrombogram were collected 7 days after treatment. Patients were followed up 6 months after taking the drug, and the patients were divided into effective treatment group and ineffective treatment group according to the drug treatment effect. The differences of AAi and ADPi between the two groups were compared, and the predictive value of AAi and ADPi on the efficacy of ICVD patients was analyzed by ROC curve. The incidence of aspirin resistance and clopidogrel resistance were analyzed and the patients were divided into drug resistance group and non-drug resistance group. The factors affecting drug resistance in ICVD patients were analyzed by Logistic regression model. **Results** The AAi and ADPi in the effective treatment group were higher than those in the ineffective treatment group ($P<0.05$). AAi and ADPi were beneficial to predict the efficacy of antiplatelet drug therapy in ICVD patients. The combination of AAi and ADPi had the highest value in evaluating the efficacy of ICVD, with AUC of 0.945, sensitivity and specificity of 96.55% and 73.94%, respectively. Among the 200 patients, 21 cases (10.50%) had aspirin resistance, 38 cases (19.00%) had clopidogrel resistance, and 12 cases (6.00%) had aspirin and clopidogrel resistance. Drug resistance combination with hypertension or diabetes, multiple drugs > 5 , the proportion of atorvastatin use was higher than non-drug resistance group ($P<0.05$); Hypertension or diabetes mellitus, multiple drugs > 5 kinds and atorvastatin use were independent risk factors for platelet drug resistance in ICVD patients ($P<0.05$). **Conclusion** Thromboelasticity is closely related to the efficacy of antiplatelet drugs in ICVD patients. The higher the AAi and ADPi, the better the efficacy of antiplatelet drugs. Hypertension or diabetes mellitus, multiple drugs > 5 kinds, and atorvastatin use are all risk factors affecting platelet drug resistance in ICVD patients. The above indicators should be actively paid attention to and controlled in clinic to improve the efficacy of antiplatelet drug therapy in patients.

Keywords: Thrombogram; Ischemic Cardiovascular Disease; Antiplatelet Drugs; Drug Resistance; Influencing Factor

缺血性心血管病(ICVD)是心血管疾病的主要类型,与高血压、肥胖、心脏血管畸形等多种因素共同作用导致患者心肌缺血缺氧有关,发病率和死亡率均处于较高水平^[1]。且随着人口老龄化进展,我国ICVD发病和死亡例数持续增加,防控现状不容乐观^[2]。血小板激活是导致ICVD发生发展的重要原因,激活的血小板易聚集于血管破损处,形成血栓,加速血管硬化,导致急性心肌梗死等严重并发症^[3]。因此使用抗血小板药物减少血小板聚集,对降低ICVD发生风险、改善ICVD患者预后积极意义。阿司匹

林和氯吡格雷作为常见抗血小板药物,临床使用较为广泛,但这2种药物在人群中的抗血栓效果不尽相同,部分患者易出现药物抵抗,治疗效果存在个体差异^[4]。血栓弹力图反映机体血液凝固动态变化,有利于评估心血管疾病患者血小板活性和聚集效果,但其评估ICVD患者抗血小板药物治疗效果中的价值尚未完全明确^[5]。此外,目前临床虽重视对明确ICVD患者抗血小板治疗后药物抵抗相关因素的研究,但研究结果仍存在一定争议^[6]。鉴于此,本研究对200例接受抗血小板药物治疗的ICVD患者进行研究随

【第一作者】 王晓华,女,副主任技师,主要研究方向:临床输血。E-mail: 124807120@qq.com

【通讯作者】 王晓华

访，旨在探讨血栓弹力图在评估ICVD患者抗血小板药物治疗效果中的价值以及影响ICVD患者发生药物抵抗的因素，现详述如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取2022年2月~2023年2月本院收治的200例ICVD患者，男女分别为102例、98例；年龄35~79岁，平均(60.42±12.85)岁；心功能分级^[7]：Ⅰ级124例、Ⅱ级76例。

纳入标准：符合ICVD相关诊断^[8]；治疗依从性好；年龄≥18岁；心功能分级Ⅰ~Ⅱ级；均接受阿司匹林和氯吡格雷双抗治疗。排除标准：因妊娠、哺乳、过敏等原因无法进行抗血小板治疗；肝肾功能障碍；近1个月内使用过阿司匹林等抗凝药物；合并具有凝血功能障碍的疾病；血流动力学不稳定；近3个月内出现过脑出血等出血性疾病。

1.2 治疗及研究方法

1.2.1 治疗方法 所有患者入院后均给予阿司匹林(国药准字H32023680；金陵药业股份有限公司南京金陵制药厂；300mg)和氯吡格雷(国药准字H20203269；南京正大天晴制药有限公司；75mg)各300mg口服，之后将剂量调整为阿司匹林100mg/次/日、氯吡格雷75mg/次/日。

1.2.2 血栓弹力图 收集患者服药后第7日经血栓弹力图仪(5000；美国Haemoscope公司)检测并计算的经花生四烯酸(AA)途径诱导的血小板抑制率(AAi)和经二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板抑制率(ADPi)，试剂盒均购自Haemoscope公司。

1.2.3 疗效评估 收集患者服药6个月后的随访结果，根据《临床诊疗指南：心血管分册》^[9]将患者连续3个月未出现胸痛、呼吸急促等临床症状，冠状动脉造影结果显示缺血性改变恢复≥75%视为显效；将患者连续3个月内胸痛、呼吸急促等临床症状出现频次及程度较治疗前减少>70%，且冠状动脉造影结果显示缺血性改变恢复50%~75%视为有效；将未达到上述标准视为无效。随访结果将患者分为治疗有效组(n=142)和治疗无效组(n=58)。

1.2.4 抗血小板药物抵抗：将治疗后AAi<50%视为阿司匹林抵抗，将治疗后ADPi<30%视为氯吡格雷抵抗^[10]，将治疗后AAi<50%且ADPi<30%视为阿司匹林和氯吡格雷双药抵抗，根据双药抵抗情况将患者分为药物抵抗组(n=12)和非药物抵抗组

(n=188)，采用单因素、多因素回归模型分析影响ICVD患者抗血小板药物抵抗的危险因素。

1.3 统计学分析 采用SPSS 22.0分析数据。计数资料用%表示，行卡方检验，计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，行t检验；应用受试者工作特征(ROC)曲线评价血栓弹力图对ICVD患者抗血小板药物治疗效果的价预测效能；采用Logistic回归模型分析影响ICVD患者血小板药物抵抗的危险因素，P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗有效组和治疗无效组AAi和ADPi比较 治疗有效组AAi和ADPi均高于治疗无效组，差异有统计学意义(P<0.05)，见表1。

2.2 血栓弹力图评价ICVD患者抗血小板药物治疗效果的价值 AAi约登指数最大时对应cut-off为71.51%，AUC为0.922，敏感度、特异度分别为91.38%、78.87%；ADPi约登指数最大时对应cut-off为47.91%，AUC为0.940，敏感度、特异度分别为93.10%、76.06%；二者联合检测评价ICVD患者抗血小板药物治疗效果的效能最高，AUC为0.945，敏感度、特异度分别为96.55%、73.94%，见表2和图1。

2.3 影响ICVD患者血小板药物抵抗的单因素分析 发生阿司匹林抵抗21例(10.50%)、氯吡格雷抵抗38例(19.00%)、阿司匹林和氯吡格雷双药抵抗12例(6.00%)。药物抵抗组合并高血压或糖尿病、多重用药>5种、使用阿托伐他汀的比例高于非药物抵抗组，差异有统计学意义(P<0.05)，见表3。

2.4 影响ICVD患者血小板药物抵抗的多因素分析 合并高血压或糖尿病、多重用药>5种、合用阿托伐他汀均为影响ICVD患者血小板药物抵抗的独立危险因素(P<0.05)，见表4。

表1 治疗有效组和治疗无效组AAi和ADPi比较

组别	n	AAi	ADPi
治疗有效组	14	284.16±9.28	64.71±10.94
治疗无效组	58	56.32±14.83	32.02±9.29
t		16.002	19.995
P		<0.001	<0.001

表2 血栓弹力图评价ICVD患者抗血小板药物治疗效果的价值

指标	截点值	AUC	95%可信区间	P	约登指数	敏感度(%)	特异性(%)
AAi	71.51%0.922	0.875~0.955	<0.001	0.703	91.3878.87		
ADPi	47.91%0.940	0.898~0.969	<0.001	0.692	93.1076.06		
联合检测	-	0.945	0.904~0.973	<0.001	0.705	96.5573.94	

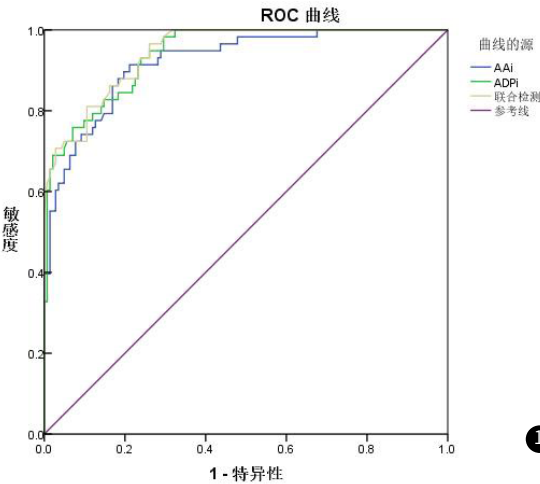


图1 血栓弹力图评价ICVD患者抗血小板药物治疗效果的价值

表3 影响ICVD患者血小板药物抵抗的单因素分析[例(%)]

变量	人数	药物抵抗组 (n=12)	非药物抵抗组 (n=188)	χ^2	P
性别	男	1095(4.59)	104(95.41)	0.848	0.357
	女	917(7.69)	84(92.31)		
年龄(岁)	≤75	923(3.26)	89(96.74)	2.266	0.132
	>75	1089(8.33)	99(91.67)		
吸烟史	是	1158(6.96)	107(93.04)	0.439	0.508
	否	854(4.70)	81(95.29)		
合并高血压	是	849(10.71)	75(89.29)	5.707	0.017
	否	1163(2.59)	113(97.41)		
合并糖尿病	是	597(11.86)	52(88.14)	5.103	0.024
	否	1415(3.55)	136(96.45)		
高脂血症	有	1096(5.50)	103(94.50)	0.104	0.747
	无	916(6.59)	85(93.40)		
阿托伐他汀 使用	使用	698(11.59)	61(88.41)	5.845	0.016
	未使用	1314(3.05)	127(96.95)		
多重用药(种)	≤5	879(10.34)	78(89.66)	5.154	0.023
	>5	1133(2.65)	110(97.35)		

表4 影响ICVD患者血小板药物抵抗的多因素分析

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	95%可信区间	P值
高血压	0.398	0.102	15.225	1.489	1.219~1.818	<0.001
糖尿病	0.726	0.334	4.725	2.067	1.074~3.977	0.030
阿托伐他汀	0.438	0.116	14.257	1.550	1.234~1.945	<0.001
多重用药	0.519	0.147	12.456	1.680	1.260~2.241	<0.001

3 讨论

本研究治疗有效组AAi和ADPi均高于治疗无效组，且AAi、ADPi以及二者联合预测ICVD患者抗血小板药物治疗效果的效能较高，提示血栓弹力图对预测ICVD患者抗血小板药物治疗效果有一定价值。分析原因，血小板活化主要包括ADP诱导的血小板聚集途径、AA诱导的血小板聚集途径以及凝血酶诱导的血小板聚集途径，阿司匹林主要通过AA途径阻止血小板活化，氯吡格雷主要通过ADP途径阻止血小板活化^[11]。而血栓弹力图能够有效监测AA和ADP途径，时刻动态反映血小板状态，进而反映药物治疗效果^[12]。此外，血栓弹力图相较于传统凝血功能检查具有动态全程性和更高敏感性的特点，陈勇等^[13]研究表明血栓弹力图能有效评估老年急性缺血性脑卒中患者对不同抗血小板药物的反应性，进而提升抗血小板治疗效果，与本研究结果相似。

钟旋旋等^[14]对214例服用阿司匹林和/或氯吡格雷的急性缺血性脑卒中患者进行研究，结果发现高血压、糖尿病对抗血小板药物抵抗有一定影响。本研究药物抵抗组合并高血压或糖尿病的比例高于非药物抵抗组，且合并高血压、糖尿病是造成ICVD患者药物抵抗的危险因素，与上述研究结果相似。分析原因可能与血小板聚集途径异常以及血小板糖基化有关。阿司匹林主要通过阻断环氧化酶和环氧化酶旁途径来发挥抑制血小板聚集的作用，而高血压患者环氧化酶旁路功能代偿性增强，阿司匹林无法有效阻断环氧化酶旁路途径，进而阿司匹林抵抗^[15]。此外，既往研究表明，血小板功能受自身糖基化调节影响，而糖尿病患者血小板蛋白糖基化异常，这有利于刺激血小板聚集，减弱抗血小板药物抑制血小板聚集的作用^[16]。本研究结果显示药物抵抗组合用阿托伐他汀的比例高于非药物抵抗组，且合用阿托伐他汀是导致ICVD患者药物抵抗的重要原因。考虑原因在于，氯吡格雷和阿托伐他汀均

可经细胞色素P4503A4酶(CYP3A4)代谢，但阿托伐他汀亲和性更强，二者合用时对氯吡格雷的抑制率可高达90%，这导致氯吡格雷作用显著减弱，易发生氯吡格雷抵抗。

多重用药是指同一患者同时使用5种以上药物的现象^[17]。蒋端等^[18]通过比较发生氯吡格雷抵抗患者与未发生氯吡格雷抵抗患者多重用药的差异，结果发现多重用药是导致冠心病患者发生药物抵抗的重要原因。本研究结果显示药物抵抗组多重用药>5种的比例高于非药物抵抗组，且多重用药>5种为造成ICVD患者药物抵抗的危险因素，与上述研究结果相似。分析原因，多种药物联合使用时药物与药物、药物与疾病之间易发生相互作用，增加药物不良反应和不良事件发生风险。阿司匹林属于水杨酸衍生物有机化合物，在消化吸收过程中逐渐被水解为水杨酸，失去抗血小板聚集功能，而奥美拉唑等质子泵抑制剂具有升高胃内酸碱度的作用，可加快阿司匹林水解，使其阻止血小板活化的作用减弱，进而出现阿司匹林抵抗。此外，氯吡格雷为前体药物，必须经药物代谢酶代谢为活性产物后发挥抗血栓作用，而奥美拉唑等质子泵抑制剂与氯吡格雷合用时可竞争性抑制药物代谢酶作用，降低其抗血栓作用。再者，阿司匹林可促使环氧化酶乙酰化，但布洛芬等非甾体抗炎药与阿司匹林合用时可竞争性阻碍阿司匹林与环氧化酶作用位点结合，导致其抑制环氧化酶的作用减弱，进而导致阿司匹林抵抗。

综上所述，血栓弹力图与ICVD患者抗血小板药物治疗效果密切相关，AAi和ADPi越高患者抗血小板药物治疗效果越好；合并高血压或糖尿病、多重用药≥7种、使用阿托伐他汀均为影响ICVD患者血小板药物抵抗的危险因素，临床应积极关注并控制上述指标，以提高患者抗血小板药物治疗效果。

参考文献

[1] Mohebi R, Chen C, Ibrahim NE, et al. Cardiovascular disease projections in the United States based on the 2020 census estimates[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(6): 565-578.

[2] 赵冬, 刘静, 吴兆苏. 中国心血管病流行病学50年的发展历程回顾[J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(11): 1111-1117.

[3] 龙雪蛟, 洪绍彩, 贝俊杰. 血小板参数在心血管疾病中的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2023, 44(10): 945-948, 954.

[4] 李嘉仪, 贾晓静, 贾少杰, 等. 阿司匹林和氯吡格雷双重抗血小板治疗对急性缺血性脑卒中并发微出血患者出血转归及预后的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(6): 1531-1537.

[5] 王凯阳, 闵轩, 宁怡, 等. GRACE评分联合血栓弹力图对急性冠脉综合征患者主要心血管不良事件的早期预测价值[J]. 石河子大学学报(自然科学版), 2022, 40(3): 383-389.

[6] 许晶晶, 姜琳, 宋莹, 等. 以血栓弹力图定义的血栓弹力图及氯吡格雷双药抵抗对经皮冠状动脉介入治疗远期预后的评估价值[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(12): 1164-1169.

[7] Ajabnoor A, Mukhtar A. Effect of trimetazidine on the functional capacity of ischemic heart disease patients not suitable for revascularization: Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. PLoS One, 2022, 17(2): e0263932.

[8] 中国心血管病风险评估和管理指南[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(1): 4-28.

[9] 中华医学会. 临床诊疗指南: 心血管分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 67-75.

[10] 姚懿, 唐晓芳, 宋莹, 等. 急性冠状动脉综合征患者抗血小板药物抵抗的影响因素分析[J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(5): 799-803.

[11] 朱学芳, 朱建建, 韩鲜艳. 替罗非班桥接阿司匹林和氯吡格雷双抗对超时间窗急性脑梗死患者血小板活化的影响研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2022, 56(4): 363-367.

[12] 傅敏, 唐敏, 蔡欣怡, 等. 血栓弹力图在动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者中的应用[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(29): 2298-2302.

[13] 陈勇, 冷辉林, 曾瀛. TEG指导下应用阿司匹林、氯吡格雷双抗治疗老年急性缺血性脑卒中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(9): 2094-2096.

[14] 钟旋旋, 于挺敏. 214例急性缺血性卒中患者抗血小板药物反应性的观察及影响因素的探究[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(1): 17-20.

[15] 王嘉晶, 况杰, 涂江龙, 等. 氯吡格雷联合阿司匹林精准用药与脑卒中患者短期预后的关系[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(13): 1737-1741.

[16] 屈晨雪, 李丽萍. 一种潜在的治疗靶点: 血小板糖基化[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(4): 323-326.

[17] 舒冰, 方玉婷, 李民, 等. 老年多重用药患者潜在不当用药情况及其影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(17): 2134-2139, 2147.

[18] 蒋端, 李静. 多重用药对冠心病患者发生氯吡格雷抵抗的影响研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(30): 3709-3713.

(收稿日期: 2024-02-25)

(校对编辑: 翁佳鸿)