

PCI 术后早期抗血小板药物反应性与西雅图心绞痛量表评分的相关性研究

马元^a, 丁亚辉^{a*}, 屈百鸣^a, 车贤达^a, 陈秉宇^b, 沈健^b, 邹海^a (浙江省人民医院, a.心血管内科, b.输血科, 杭州 310014)

摘要: 目的 评估 PCI 术后早期血栓弹力图(thromboelastography, TEG)测定的阿司匹林和氯吡格雷反应性与西雅图心绞痛量表(SAQ)评分之间的相关性。方法 43 例 PCI 术后患者使用 TEG 测定出花生四烯酸(AA)和二磷酸腺苷(ADP)的最大血块强度(maximum amplitude, MA)和血小板抑制率(inhibition rate, IR)。阿司匹林反应性根据 AA-IR 分为低(<50%), 中(50%~85%), 高(>85%)。氯吡格雷反应性根据 ADP-MA 分为低(>47 mm), 中(31~47 mm), 高(<31 mm)。根据 2 种药物的反应性组合为联合高反应组、联合中反应组和联合低反应组。患者在 PCI 术前和术后 4 周进行 SAQ 评分。结果 3 组患者的性别构成、年龄、植入支架数、高血压和糖尿病患病率的差异均无统计学意义。3 组患者术前 SAQ 评分无显著差异, 术后 4 周 SAQ 评分均较术前明显提高, 但联合低反应组患者的 SAQ 评分较其他 2 组相对较低($P<0.05$)。术后 SAQ 评分与抗血小板药物反应性之间存在相关性(Pearson 法)。结论 PCI 术后早期阿司匹林和氯吡格雷反应性与 SAQ 评分具有相关性, 抗血小板药物低反应可能是患者 PCI 术后早期再发心绞痛的重要危险因素。

关键词: 血栓弹力图; 经皮冠状动脉介入治疗; 抗血小板药物; 药物抵抗; 西雅图心绞痛量表

中图分类号: R699.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2017)04-0587-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.04.024

Correlation Between Response Variability of Platelet Aggregation Inhibitors and Seattle Angina Questionnaire in Early Stage Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Patients

MA Yuan^a, DING Yahui^{a*}, QU Baiming^a, CHE Xianda^a, CHEN Bingyu^b, SHEN Jian^b, ZOU Hai^a (Zhejiang Provincial People's Hospital, a.Department of Cardiology, b.Department of Blood Transfusion, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To assess the correlation between response variability of aspirin and clopidogrel detecting by thromboelastography(TEG) and Seattle angina questionnaire(SAQ) in early stage undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) patients. **METHODS** Forty-three post-PCI patients were detected maximum amplitude(MA) and inhibition rate(IR) of arachidonic acid(AA) and adenosine diphosphate(ADP) using TEG. According to AA-IR, aspirin response variability defined as: low(<50%), medium(50%~85%) and high(>85%). According to ADP-MA, clopidogrel response variability defined as: low(>47 mm), medium(31~47 mm) and high(<31 mm). The patients were divided into 3 groups by antiplatelet drug response variability: combined high response group, combined medium response group and combined low response group. SAQ assessment was performed before and 4 weeks after PCI in all patients. **RESULTS** Among 3 groups, the gender, age, stent count, and prevalence of hypertension and diabetes had no significant differences. SAQ scores in 3 groups had no significant differences before PCI, and increased 4 weeks after PCI. But SAQ scores in the combined low response group were lower than other groups relatively. Relevant between post-PCI SAQ scores and antiplatelet drugs response was confirmed by Pearson correlation coefficient. **CONCLUSION** Response variability of aspirin and clopidogrel is associated with SAQ scores in early stage post-PCI patients. Antiplatelet drug low response may be an important risk factor of angina pectoris in early stage post-PCI patients.

KEY WORDS: thromboelastography; percutaneous coronary intervention; platelet aggregation inhibitors; drug resistance; Seattle angina questionnaire

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是目前冠心病患者血运重建的重要方法之一, 术后患者的心肌缺血和心绞痛症状可得到明显的缓解, 但部分患者术后仍会发生心绞痛, 甚至发生支架内血栓、再梗死等心血管严

重不良事件。为减少 PCI 术后心血管严重不良事件的发生, 美国 2016 年 ACC/AHA 关于冠心病患者双联抗血小板治疗指南重点更新中明确要求冠脉支架术后至少使用双联抗血小板药物 12 个月^[1], 其中最常用的药物是阿司匹林和氯吡格雷。通常

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2012KYB013)

作者简介: 马元, 男, 硕士, 主治医师 Tel: (0571)85893531
Tel: (0571)85893531 E-mail: dyh@zjheart.com

E-mail: mayuan_7@hotmail.com

*通信作者: 丁亚辉, 男, 副主任医师

将抗血小板药物抑制血小板聚集的能力被称为抗血小板反应性。研究发现这 2 种药物的抗血小板反应性都存在个体差异,会产生药物抵抗或过量,增加不良事件发生率^[2]。目前对 PCI 术后的研究多集中在主要心血管事件上,对心绞痛关注不多,尤其是 PCI 术后抗血小板药物反应性和心绞痛之间关系尚缺少研究,因此本研究采用血栓弹力图(thromboelastograph, TEG)测定阿司匹林和氯吡格雷的抗血小板反应性,并结合冠脉支架术前和术后 4 周的西雅图心绞痛量表(Seattle angina questionnaire, SAQ)评分的变化,了解抗血小板反应性与 PCI 术后早期心绞痛的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2012 年 12 月—2015 年 12 月在浙江省人民医院住院诊断为冠心病心绞痛并行 PCI 术植入药物涂层支架的患者。排除标准:术前 3 个月内的急性心肌梗死;术后有其他需要血运重建的冠脉病变;需长期合并使用其他抗凝方案者;严重心功能不全者(NYHA4 级);严重肝肾功能损害者[丙氨酸氨基转移酶或天门冬氨酸氨基转移酶大于正常参考值上限 3 倍、eGFR<60 mL·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹];术前 6 个月内有出血史或肝素诱发血小板减少者;术前 3 个月以内发生脑血管意外患者;术前 1 个月内有重大外科手术史的患者;术后 1 个月内发生急性心肌梗死、死亡、脑卒中、再次血运重建;无法完成量表评估。共入选病例 43 例,其中男性 36 例,女性 7 例,均为汉族。

1.2 方法

所有患者在 TEG 检测前至少口服阿司匹林片(拜阿司匹灵,拜耳医药保健有限公司)100 mg, qd 和氯吡格雷片(波利维,赛诺菲安万特(杭州)制药有限公司)75 mg, qd, 5 d 以上。抽取静脉血使用 TEG 5000 型(美国 Haemoscope 公司)检测血小板聚集活性。

1.2.1 血小板聚集活性的测定 TEG 检测系统使用配套试剂通过 4 个通道进行检测,包括高岭土、激活剂 F(由蝮蛇血凝酶和血小板 XI-IIa 因子混合而成),花生四烯酸(AA, Haemoscope 公司,批号: HMO283)2 μmol·L⁻¹ 或二磷酸腺苷(ADP, Haemoscope 公司,批号: HMO227)2 μmol·L⁻¹,测定出 AA 和 ADP 诱导的的最大血块强度(maximum amplitude, MA),并用 TEG 软件计算

出抗血小板药物的抑制率(inhibition rate, IR)。为了增加患者相互之间可比性和减少相关不确定因素对激活剂 F 的影响,激活剂 F 的实验以添加 TEG 功纤试剂(Haemoscope 公司,批号: HMO166)。

1.2.2 患者分组 根据 TEG 测定的结果,将 AA-IR<50%定义为阿司匹林低反应, AA-IR>85%定义为阿司匹林高反应, AA-IR 在 50%~85%之间定义为阿司匹林中反应。将 ADP-MA>47 mm 定义为氯吡格雷低反应, ADP-MA<31 mm 定义为氯吡格雷高反应, ADP-MA 在 31~47 mm 之间定义为氯吡格雷中反应。根据阿司匹林和氯吡格雷反应情况将患者分为 3 组,见表 1。

表 1 根据阿司匹林和氯吡格雷反应情况分组

Tab. 1 Group by response variability of aspirin and clopidogrel

分 组	阿司匹林	氯吡格雷
联合高反应	+	+
	+	±
	±	+
联合中反应	+	-
	-	+
	±	±
联合低反应	±	-
	-	±
	-	-

注: +为高反应, ±为中反应, -为低反应。

Note: +high response, ±medium response, -low response.

1.2.3 SAQ 评估 PCI 术前和术后 4 周分别使用 SAQ 进行评估,评估方法包括门诊随访和电话随访。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。计量资料先进行正态性检验分析,若符合正态分布,则表示为 $\bar{x} \pm s$, 并行方差齐性检验。方差齐,则进一步采取 *t* 检验或单因素方差分析;方差不齐则进一步采用非参数检验。若计量资料不符合正态分布,则表示为中位数,组间使用非参数检验。计数资料的统计学分析:定性数据以例数(百分比)表示,组间计数资料比较采用 χ^2 检验。如 $P<0.05$, 则判定为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

3 组患者的性别构成、年龄、植入支架个数、高血压和糖尿病患病率的差异均无统计学意义,结果见表 2。

2.2 患者 SAQ 评分的比较

3 组间术前 SAQ 评分差异无统计学意义, 而术后 SAQ 评分的差异具有统计学意义($P<0.05$), 结果见表 3。3 组两两比较(LSD 法): 联合高反应

组与联合中反应组 $P=0.589$, 联合高反应组与联合低反应组 $P=0.000$, 联合中反应组与联合低反应组 $P=0.001$ 。3 组患者术后 SAQ 评分较术前均显著升高, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 结果见表 4。

表 2 性别、年龄、植入支架个数、高血压和糖尿病患病率的比较

Tab. 2 Comparison of the gender, age, stent count, and prevalence of hypertension and diabetes

分 组	例数	构成比/%	性别(男/女)	年龄/岁	支架数/个*	高血压/例(%)	糖尿病/例(%)
联合高反应	16	37.21	14/2	61.25±9.44	1	8(50.0)	3(18.8)
联合中反应	12	27.91	9/3	62.50±13.19	2	8(66.7)	1(8.3)
联合低反应	15	34.88	13/2	65.07±12.00	1	10(66.7)	2(13.3)

注: *植入支架数不符合正态分布, 采用中位数表示。

Note: *Stent counts are not subject to the normal distribution, so they are showed by the median.

表 3 各组患者 TEG 测定结果以及 PCI 术前后 SAQ 评分

Tab. 3 Results of TEG and SAQ scores of pre-PCI and post-PCI in each groups

分 组	ADP-MA	ADP-IR	AA-MA	AA-IR	术前 SAQ	术后 SAQ
联合高反应	21.27±9.41	76.83±16.98	17.71±8.24	84.21±13.00	31.69±9.49	72.25±4.79
联合中反应	42.30±9.19	39.56±18.17	25.35±9.88	71.65±18.77	31.24±6.09	70.97±4.36
联合低反应	51.25±10.04	25.92±17.36	39.84±13.52	48.58±23.78	35.90±9.00	62.08±8.36
<i>F</i>	39.924	35.229	16.647	14.448	1.317	11.960
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.279	0.000

表 4 PCI 术前后 3 组患者 SAQ 评分比较

Tab. 4 Comparison of SAQ scores between pre-PCI and post-PCI in 3 groups

分 组	联合高反应	联合中反应	联合低反应
术前 SAQ	31.69±9.49	31.24±6.09	35.90±9.00
术后 SAQ	72.25±4.79	70.97±4.36	62.08±8.36
<i>T</i> 值	-15.361	-18.002	-11.678
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

2.3 患者术后 SAQ 评分与抗血小板药物反应性的相关性分析

使用 Pearson 法可见总体样本术后 SAQ 评分与 ADP-MA、ADP-IR、AA-MA 和 AA-IR 的 Pearson 相关系数分别为-0.532, 0.583, -0.483, 0.506, 存在相关性($P<0.05$)。

3 讨论

据报道, 14.2%患者在 PCI 术后仍有反复的心绞痛症状发作^[3], 对生活质量产生了不良影响, 并可显著增加心血管事件的发生^[4]。目前 PCI 术后发生心绞痛的原因尚不明确, 一般认为与支架内血栓形成、慢血流现象、冠脉痉挛、分支血管闭塞、支架牵张、精神心理因素等有关^[5-6]。PCI 术后心绞痛的原因中很多与血小板活化有关。血小板活化一方面促进血小板聚集, 激活凝血瀑布, 导致

血栓形成, 影响冠脉血流, 另一方面血小板活化后释放血栓素 A₂ 会引起冠脉收缩^[7-8], 这都会造成心肌供血不足, 并可导致慢血流现象, 进一步加剧血小板聚集和血栓形成。目前已有大量研究表明 MACE 的发生与抗血小板药物低反应有关^[9-11], 但 PCI 术后早期心绞痛的发生与抗血小板药物低反应是否有关, 目前尚缺少研究。

本研究将 TEG 作为检测抗血小板药物反应性的方法。TEG 是一种检测凝血全过程的技术, 也是目前常用的血小板功能检查方法之一, 能测定使用抗血小板药物后的血小板活性并排除纤维蛋白的影响, 因此常被用于评估冠心病尤其是 PCI 术后患者抗血小板药物反应性的评估, 可通过测量 AA 和 ADP 诱导的血小板聚集情况分别评估阿司匹林和氯吡格雷两种药物的反应性。Gurbel 等^[12]针对 ADP-MA 与 PCI 术后患者预后关系研究表明, ADP-MA>47 mm 时心肌缺血事件明显增加, 而 ADP-MA<31 mm 则出血发生率明显增加。因此本研究在定义氯吡格雷反应性时参考了这一研究的结果。由于目前尚缺乏 TEG 测定的 AA-MA 值和 AA-IR 的参考值, 本研究结合前期 TEG 测定数据的分布特点, 将 AA-IR 50%~85%定义为阿司匹林中反应的参考范围。

为量化评估患者心绞痛发作的情况,本研究采用了目前使用较多的SAQ量表。SAQ量表是针对冠心病心绞痛患者生活质量评分的特异性量表,1994年由Spertus等^[13]研制,1996年被翻译引进到中国^[14],目前常用于冠心病干预治疗后心绞痛患者生活质量的评估,具有较好的可信度。本研究使用SAQ量表在患者行PCI术前进行一次评估,并在术后4周再次评估,以便量化评估患者PCI术前心绞痛情况的基线数据和术后早期的心绞痛情况。

本研究根据阿司匹林和氯吡格雷的联合反应性将患者组合为3组,结果发现PCI术前各组患者的SAQ评分的基线数据无明显差异,而PCI术后4周所有分组SAQ评分较术前均有显著改善,说明PCI术可以有效缓解患者心绞痛情况。同时术后SAQ评分与抗血小板药物反应性存在相关性,说明抗血小板药物低反应与PCI术后早期心绞痛的发生存在相关性,血小板的活化在PCI术后早期心绞痛的发生可能起到了重要作用,但这需要更多的研究证实。本研究还发现联合高反应组和联合中反应组的术后SAQ评分并无显著差异,这可能表明当抗血小板药物反应性较高时,抗血小板反应性对心绞痛的影响并不大。

本研究使用TEG初步发现了抗血小板药物反应性与PCI术后早期心绞痛的关系,但因为样本量较小,还需要更大样本量的研究去进一步证实。

阿司匹林和氯吡格雷反应性与PCI术后早期SAQ评分具有相关性,抗血小板药物低反应可能是PCI术后早期再发心绞痛的重要危险因素。

REFERENCES

- [1] LEVINE G N, BATES E R, BITTL J A, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the american college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 133. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000404.
- [2] XIAO F Y, ZHANG W, ZHOU H H, et al. Progress of genetic polymorphisms affecting the efficacy of clopidogrel [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2016, 33(3): 375-380.

- [3] 白延涛, 李燕. 冠心病PCI术后胸痛原因分析[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(1): 31-32.
- [4] ROBBINS M A, MARSO S P, WOLSKI K, et al. Chest pain-a strong predictor of adverse cardiac events following percutaneous intervention (from the Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting Trial [EPISSENT]) [J]. Am J Cardiol, 1999, 84(11): 1350-1353, A8.
- [5] HE J S, LIU J, BAI F W. The progress of the chest pain after percutaneous coronary intervention among patients with coronary atherosclerotic heart disease [J]. Med Recap(医学综述), 2011, 17(16): 2461-2463.
- [6] CHEN T S, ZHENG H C, LV J B, et al. Effect of immediate intravenous nitroglycerin on the incidence of postprocedural chest pain and minor myocardial necrosis after coronary stenting [J]. J Clin Cardiol(临床心血管病杂志), 2003, 19(3): 129-131.
- [7] SUEDA, S, KOHNO, H, INOUE, K, et al. Intracoronary administration of a thromboxane A2 synthase inhibitor relieves acetylcholine-induced coronary spasm [J]. Circ J, 2002, 66(9): 826-830.
- [8] SHEN L, GU Z C, WEI A H, et al. Risk factors analysis of high on-treatment platelet reactivity in patients of clopidogrel treatment with acute coronary syndrome [J]. Clin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2015, 34(10): 778-783.
- [9] GODINO C, MENDOLICCHIO L, FIGINI F, et al. Comparison of VerifyNow-P2Y12 test and Flow Cytometry for monitoring individual platelet response to clopidogrel. What is the cut-off value for identifying patients who are low responders to clopidogrel therapy? [J]. Thromb J, 2009, 7: 4. Doi: 10.1186/1477-9560-7-4.
- [10] PAARUP DRIDI N, JOHANSSON P I, LONBORG J T, et al. Tailored antiplatelet therapy to improve prognosis in patients exhibiting clopidogrel low-response prior to percutaneous coronary intervention for stable angina or non-ST elevation acute coronary syndrome [J]. Platelets, 2015, 26(6): 521-529.
- [11] LAI Y S, YANG L T, KAO YANG Y H, et al. Pharmacologic strategy for one repeated stent thrombosis patient with hyporesponsiveness to standard dual antiplatelet therapy [J]. J Formos Med Assoc, 2015, 114(10): 1022-1024.
- [12] GURBEL P A, BLIDEN K P, NAVICKAS I A, 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.
- [13] SPERTUS J A, WINDER J A, DEWHURST T A, et al. Monitoring the quality of life in patients with coronary artery disease [J]. Am J Cardiol, 1994, 74(12): 1240-1244.
- [14] WANG H H, CHENG G, LIU X L. Clinical observation of Liu Wu Yi Pills (651 pills) in the treatment on angina pectoris of coronary heart disease [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2015, 32(12): 1505-1510.

收稿日期: 2016-08-28

(本文责编: 曹粤锋)