

# 血栓弹力图评价老年患者口服阿司匹林抗血小板疗效

梅梦寒 陈秉宇

缺血性心脏疾病预计到2020年将成为全球死亡的首要原因<sup>[1]</sup>。随着年龄的增长,冠状动脉疾病患病率不断提高,65~74岁的患病率约是45~64岁的2.8倍,心脑血管事件发生风险与抗血小板治疗失败密切相关<sup>[2]</sup>。作为抗血小板药物,阿司匹林是在高血压心脑血管并发症的一级、二级预防中应用最广泛的药物。近年来,血栓弹力图被广泛应用于指导术中输血、凝血功能的监测和凝血机制的研究,而用于评估老年患者阿司匹林抗血小板的疗效研究在国内较少。本次研究采用血栓弹力图法检测和分析2 446例口服阿司匹林老年患者的血小板的抑制率,以评估抗血小板治疗的效果。现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2010年8月至2016年2月在浙江省人民医院治疗的口服阿司匹林的老年患者2 446例,纳入标准:①年龄 $\geq 60$ 岁;②服用阿司匹林剂量 $\geq 75$  mg;③口服时间一个月以上。其中男性1 778例、女性668例;平均年龄(75.96 $\pm$ 8.21)岁。

1.2 方法 患者空腹12 h,于清晨采静脉血置于3.8%枸橼酸钠抗凝管、肝素抗凝管中。采血后2 h内完成检测。仪器为TEC5000型凝血检测系统(由Haemoscope公司生产),配套试剂。血栓弹力图检测:样本在血栓弹力图分析仪相关通道上进行检测:①CK通道检测:取枸橼酸钠抗凝血1 ml置高岭土管混匀,取340  $\mu$ l血样,加20  $\mu$ l 0.1% CaCl<sub>2</sub>。②激活剂通道、AA通道检测:肝素抗凝血360  $\mu$ l加10  $\mu$ l激活剂F或激活剂F+AA。电脑自动记录AA通道的 $\alpha$ 角、K时间、曲线最大幅度MA。通过血小板图,计算机自动计算AA受体抑制率以及血小板聚集率。

1.3 评定标准 根据血栓弹力图检测结果,判定标

准如下:花生四烯酸(1 mmol/L)诱导的血小板抑制率 $< 50\%$ 为阿司匹林低反应性(抵抗),血小板抑制率 $\geq 90\%$ 为阿司匹林高反应性,血小板抑制率为50%~90%为正常。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件。连续变量采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。分类变量以百分率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 阿司匹林对血小板的抑制 用血栓弹力图法检测2 446例老年患者,其中阿司匹林低反应性为68.97%(1 687/2 446),正常占22.98%(562/2 446),高反应性为8.05%(197/2 446)。

2.2 不同性别的老年患者阿司匹林反应性的比较 1 687例阿司匹林低反应患者中,男性阿司匹林低反应发生率为68.22%(1 213/1 778)、女性为70.96%(474/668),两者比较,差异无统计学意义( $\chi^2=1.70$ ,  $P > 0.05$ );在197例阿司匹林高反应患者中,男性阿司匹林高反应发生率为9.17%(163/1 778)、女性为5.09%(34/668),两组比较,差异有统计学意义( $\chi^2=10.90$ ,  $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

动脉血栓性疾病已经成为我国首位死亡原因,阿司匹林在治疗与预防动脉血栓性疾病方面有着不可替代的地位,是抗动脉血栓治疗的基石。2009年,国际抗栓临床试验协作组,再次强调了阿司匹林在缺血性动脉疾病二级预防中的作用。阿司匹林是抗血小板治疗的常用药,能非竞争性、不可逆的抑制环氧酶1,从而抑制花生四烯酸转化为血栓A2。血栓A2被抑制后,糖蛋白IIb/IIIa受体的激活受到影响,血小板活化随后被抑制,凝血过程被阻断<sup>[3]</sup>。有Meta分析表明抗血小板治疗使联合终点事件下降

1/4,非致命性心肌梗死减少1/3,非致命性中风减少1/4,血管疾病病死率减少1/6,然而并非所有的患者均能在阿司匹林治疗下获益,有时常规剂量甚至加大剂量的阿司匹林并不能完全抑制血栓素的生成和血小板的聚集,仍发生心脑血管事件,这一现象被称为阿司匹林抵抗。使用血栓弹力图进行凝血状态的监测可有效评价阿司匹林抗血小板的疗效。

血栓弹力图是根据凝血过程中凝血块的黏弹性变化所绘制出的图像,反映了全血的凝血和纤溶能力,因此被广泛应用于指导术中输血、高凝状态的监测及纠正、创伤病人的救治以及凝血机制的研究<sup>[4]</sup>,反映了全血的凝血及纤溶能力。所以血栓弹力图可以更好地为临床服务<sup>[5]</sup>。现已成为肝脏移植、心脏搭桥等围手术期监测凝血功能的重要指标。国际上已经用于冠心病抗栓治疗、评估血小板活性和抗血小板效果等方面。

临床上,每个病人对于阿司匹林抗血小板治疗的反应性是不同的,一般分为高反应性(易出血)、正常反应性和低反应性(抗血小板治疗抵抗),医师需要根据个体差异对病人进行抗血小板药物治疗。本次研究显示,在老年患者中,阿司匹林低反应性发生率为68.97%,与文献报道阿司匹林低反应性发生率5%~70%相近<sup>[6]</sup>。本次研究中阿司匹林低反应发生率较高,可能与地区、年龄、个人用药习惯、检测方法等因素有关<sup>[7]</sup>。有关阿司匹林低反应与临床预后的关系已有大量文献报道,Stejskal等<sup>[8]</sup>发现,急性冠脉综合征患者阿司匹林抵抗的发生率显著高于正常对照者,随访4年,阿司匹林抵抗患者心血管事件的复发率明显高于阿司匹林敏感者,实验室阿司匹林抵抗患者中,发生不良心血管事件是阿司匹林敏感患者的3.8倍。当前,发生阿司匹林抵抗现象的机制尚不明了,可能与阿司匹林自身的药效有关,无法抵抗其它途径发生的血小板聚集。也可能患者需要比常规小剂量更大的药量才能起到较好的抗血小板聚集反应<sup>[9]</sup>,尚需进一步的研究。

长期服用阿司匹林不良反应多且较重,较大剂量口服可引起胃溃疡及无痛性胃出血,或原有溃疡加重,且阿司匹林可以抑制凝血酶原的形成,引起凝血障碍,加重出血倾向。本次研究显示,老年患者阿司匹林药物高反应性发生率为8.05%,且阿司匹林高反应组男性患9.17%发生率大于女性5.09%

( $P<0.05$ )。这可能与男女生活习惯,体内激素分泌等因素有关,尚需进一步的研究。

使用血栓弹力图评估临床阿司匹林抗血小板治疗的疗效有很好的应用前景。加强老年患者服用阿司匹林的检测和评估,可以及时发现阿司匹林抵抗并采取相应措施,从而减少心脑血管事件的发生,减少盲目用药和药物不良反应,为建立个体化抗血小板治疗打下良好的基础。老年患者阿司匹林抵抗的发生机制及相应的临床防治措施,尚需医学工作者的进一步研究,为更好地防治心脑血管事件提供理论指导。

#### 参考文献

- 1 Cohen J. The global burden of disease study: a useful projection of future global health[J]. J Public Health Med, 2000,22(4): 518-524.
- 2 Krasopoulos G, Brister S J, Beattie W S, et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2008, 336(7637): 195-198.
- 3 Collyer T C, Gray D J, Sandhu R, et al. Assessment of platelet inhibition secondary to clopidogrel and aspirin therapy in preoperative acute surgical patients measured by thrombelastography platelet mapping[J]. Br J Anaesth, 2009, 102(4): 492-498.
- 4 周薇, 李幼生. 血栓弹力图的临床应用及进展[J]. 肠外与肠内营养, 2011, 18(5): 314-316.
- 5 Mallett S V, Cox D J A. Thrombelastography [J]. Br J Anaesth, 1992, 69(3): 307-313.
- 6 Feher G, Feher A, Pusch G, et al. Clinical importance of aspirin and clopidogrel resistance[J]. World J Cardiol, 2010, 2(7): 171-186.
- 7 Dickinson K J, Troxler M, Homer - Vanniasinkam S. The surgical application of point - of - care haemostasis and platelet function testing [J]. Br J Surg, 2008, 95 (11): 1317-1330.
- 8 Stejskal D, Vaclavik J, Lac ů k B, et al. Aspirin resistance measured by cationic propyl gallate platelet aggregation and recurrent cardiovascular events during 4 years of follow-up[J]. Eur J Intern Med, 2006, 17(5): 349-354.
- 9 张载潜. 服用小剂量阿司匹林患者的阿司匹林抵抗[J]. 中国实用医药, 2014, 18(5): 29-30.

(收稿日期 2016-08-25)

(本文编辑 蔡华波)