

冠状动脉搭桥术后患者对抗血小板药物低反应性的危险因素分析

吴丹娜^{1,2}, 余成³, 谢静², 覃业语², 韩方璇², 徐萍¹

(1.中南大学湘雅二医院药学部,湖南省长沙市 410011;2.海南省人民医院药学部,

3.海南省人民医院心脏外科,海南省海口市 570311)

[关键词] 高血小板反应性; 冠状动脉搭桥; 血栓弹力图; 尿酸

[摘要] **目的** 探究行冠状动脉搭桥术后发生高血小板反应性的影响因素。**方法** 选择2015年5月至2016年5月行冠状动脉搭桥术并符合纳入标准的患者90例,术后服用阿司匹林肠溶片和氯吡格雷片双联抗血小板治疗且行血栓弹力图检测,查阅病案系统建档并电话随访1年,记录患者随访期间发生的缺血事件和出血事件,分为高血小板反应性组和正常血小板反应性组,评估血栓弹力图检测的高血小板反应性与冠状动脉搭桥患者对应因素的相关性。**结果** 年龄、尿酸、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、术中输血量、24 h引流量、手术时长、术后血栓弹力图指标(血块动力K、血块强度MA_{thrombin}、凝血综合指数CI、血块强度MA_{ADP})有统计学差异($P<0.05$)。多因素二元 Logistic 回归分析显示尿酸升高与发生高血小板反应性呈正相关($OR=1.011$, 95%CI 为 1.003~1.019, $P<0.05$)。**结论** 尿酸升高可能是导致冠状动脉搭桥患者对抗血小板药物反应低下的危险因素。

[中图分类号] R969

[文献标识码] A

Risk factor analysis for a low response to anti-platelet drugs after coronary artery bypass grafting

WU Danna^{1,2}, YU Cheng³, XIE Jing¹, QIN Yeyu³, HAN Fangxuan², XU Ping¹

(1.Department of Pharmacy, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China;

2.Department of Pharmacy, 3.Department of Cardiac Surgery, Hainan General Hospital, Haikou, Hainan 570311, China)

[KEY WORDS] high on-treatment platelet reactivity; coronary artery bypass grafting; thromboelastography; uric acid

[ABSTRACT] **Aim** To explore the influence factors of high on-treatment platelet reactivity after coronary artery bypass grafting. **Methods** From May 2015 to May 2016, ninety patients accordance with the inclusion criteria were enrolled in this study, and were treated with aspirin enteric-coated tablets and clopidogrel tablets double antiplatelet in combination with thromboelastogram (TEG) detection. Archives were established by consulting the case system and followed-up for 1 year. The status of ischemic events and bleeding events had been recorded by telephone during the follow-up period. The patients were divided into high on-treatment platelet reactivity (HTPR) group and normal on-treatment platelet reactivity (NTPR) group. The collected data were analyzed to evaluate the correlation between TEG detected high on-treatment platelet reactivity and some factors in patients with coronary artery bypass grafting. **Results** Age, uric acid, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, intraoperative blood transfusion, 24 h drainage, duration of operation, post-operative TEG (blood clotting K, blood clot strength MA_{thrombin}, coagulation syndrome CI, blood clot strength MA_{ADP}) were statistically different ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that uric acid elevation was positively correlated with occurrence of HTPR ($OR=1.011$, 95%CI was 1.003~1.019, $P<0.05$). **Conclusion** Serum uric acid level may be a causal risk factor for a low response to anti-platelet drugs.

[收稿日期] 2017-10-09

[修回日期] 2018-02-12

[基金项目] 海南省卫生计生行业科研项目(15A200087);海南省科协青年科技英才学术创新计划项目(QCXM201814)

[作者简介] 吴丹娜,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,E-mail 为 wudannachangchang@csu.edu.cn。通信作者徐萍,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为临床药学,E-mail 为 xuping1109@csu.edu.cn。

冠状动脉搭桥 (coronary artery bypass grafting, CABG) 是目前对于缺血性心脏病最完全和持久的治疗手段,然而术后每年仍有 4%~8% 的患者可能再次出现心绞痛等心肌缺血症状^[1]。即使严格按照指南规范行双联抗血小板治疗,并非所有患者均能从中获益,依然有相当一部分患者在治疗期间发生心肌缺血事件^[2]。研究显示有 5%~60% 的患者会出现阿司匹林抵抗低下或无效的情况,容易导致 CABG 术后因为高凝血功能致桥血管发生阻塞^[3]。本研究通过临床试验筛选出 CABG 术后发生高血小板反应性 (high on-treatment platelet reactivity, HTPR) 的影响因素,以期更好地规避不良影响因素促进抗血小板药物用药安全。

1 资料和方法

1.1 研究对象

采用对比排除标准,并剔除试验过程中脱落的患者,最后进入队列 90 例,均来自中南大学湘雅二医院于 2015 年 5 月至 2016 年 5 月行 CABG 术的患者。报经医院伦理委员会审核通过,对病患获取知情同意。排除标准:对阿司匹林、氯吡格雷禁忌;近期有过活动性出血性疾病;血红蛋白浓度 $<100\text{ g/L}$;血小板计数 $\leq 100\times 10^9/\text{L}$;红细胞压积 $<25\%$;凝血酶原时间 ≥ 1.5 倍正常值;应用华法林治疗;具有其他血液系统疾病;肝、肾存在严重功能障碍者,ALT/AST 超正常高限值 5 倍以上;长期使用免疫抑制剂;长期使用化疗药物;妊娠期患者;不能坚持完成随访者;参加其它药物试验者。

1.2 临床诊疗

所有患者常规给予扩冠、调脂、活血、控制危险因素(降压、降糖、调脂、戒烟、戒酒)等治疗。术前均行凝血常规、肾功能、肝功能、血脂、血糖、血常规、血压、心脏超声心动图、冠状动脉造影等检测。CABG 术后,予阿司匹林及氯吡格雷双联抗血小板治疗,检测血栓弹力图(血栓弹力图仪 CFMS LEPU-8800),获得凝血时间 R、血块动力 K、血块动力 Alpha、血块强度 MA_{thrombin} 、凝血综合指数 CI、血块强度 MA_{ADP} 、花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 抑制率、二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 抑制率等指标值。

1.3 随访建档

基本资料:病历号、年龄、民族、性别、籍贯、身高、体重、合并症(高血压、糖尿病、高脂血症等)、既往史(心肌梗死史、PCI 手术史、脑卒中史、胃溃疡病

史等)、出院诊断、吸烟史、饮酒史、联系电话、联系地址、职业等。术前相关参数:凝血常规、肾功能、血脂、血糖、血常规、肝功能、血压、术前射血分数 (ejection fraction, EF) 等。手术相关参数:冠状动脉造影、CABG 血管类型、手术时长、术中输血量、术后输血量、术后引流量等。术后相关参数:术后患者状态、心脏彩超检测 EF、术后 TEG 检测等。

1.4 随访方法

电话沟通,随访一年。在专业医师的指导下,评估患者是否发生事先预设的终点事件,记载不良事件。预设主要终点事件:①缺血事件:心源性猝死、急性心肌梗死、心绞痛复发、缺血性脑卒中、桥血管内血栓反复或再住院;②出血事件:颅内出血、消化道出血、泌尿道出血、皮肤黏膜出血。

1.5 样本量估计

根据流行病学调查要求,行影响因素分析的研究,一般认为采用多元回归统计方法需要的样本量是所需研究因素的 5~10 倍^[4]。本研究考虑的相关因素数目约 12 个,故样本量可以在 60~120 例之间,按 20% 的失访率,样本取 75~150 例。

1.6 统计学分析

本研究定义 ADP 抑制率 $<30\%$ 或 AA 抑制率 $\leq 50\%$ 为 HTPR 的标准^[5]。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验(当 $T<5$, $n<50$ 采用 Fisher 精确概率法),用频数及百分率表示。计量资料中符合正态分布和方差齐采用 t 检验,用 $\bar{x}\pm s$ 表示;非正态分布或方差不齐采用 Wilcoxon 秩和检验,用中位数 (M) 及四分位数间距 (P_{25} , P_{75}) 表示。对影响因素的相关性分析采用多因素二元 Logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

90 例入组患者中,HTPR 组 19 例,正常血小板反应性 (normal on-treatment platelet reactivity, NTPR) 组 71 例。两组间年龄差异有统计学意义 ($P<0.05$),而职业、体重指数 (body mass index, BMI)、合并症、既往病史、不良嗜好、冠心病分型没有显著差异。性别和脑卒中史均为 P 值=1,说明完全无关,出错的概率是 100% (表 1)。

2.2 生物化学指标和凝血常规指标比较

HTPR 组与 NTPR 组术前尿酸、ALT、AST 差异有统计学意义 ($P<0.05$),而凝血常规检测的指标值差异均无统计学意义 (表 2)。

表 1. HTPR 组与 NTPR 组一般资料比较

Table 1. Comparison of general data between HTPR group and NTPR group

项目	HTPR 组 (n=19)	NTPR 组 (n=71)
男/女[例(%)]	16/3(84.2/15.8)	58/13(81.7/18.3)
年龄(岁)	61(52,63) ^a	64(56,68)
体重指数(kg/m ²)	24.45 (22.48,27.02)	23.93 (22.14,25.59)
吸烟史[例(%)]	11(57.9)	37(52.1)
饮酒史[例(%)]	6(31.6)	11(15.5)
高血压[例(%)]	12(63.2)	48(67.6)
糖尿病[例(%)]	5(26.3)	25(35.2)
高血脂[例(%)]	5(26.3)	17(23.9)
心肌梗死史[例(%)]	0(0.0)	5(7.0)
PCI 手术史[例(%)]	1(5.3)	2(2.8)
脑卒中史[例(%)]	2(10.5)	8(11.3)
胃溃疡病史[例(%)]	1(5.3)	2(2.8)
诊断[例(%)]		
不稳定型心绞痛	14(73.7)	53(74.6)
急性心肌梗死	1(5.3)	10(14.1)
稳定型心绞痛	4(21.1)	8(11.3)
陈旧性心肌梗死	3(15.8)	17(23.9)
冠状动脉病变[例(%)]		
单支	1(5.3)	2(2.8)
双支	4(21.1)	8(11.3)
三支及以上	14(73.7)	61(85.9)

a 为 $P<0.05$, 与 NTPR 组比较。

表 2. HTPR 组与 NTPR 组术前生物化学指标和凝血常规指标比较

Table 2. Comparison of preoperative biochemical indexes and coagulation routine indexes between HTPR group and NTPR group

项目	HTPR 组(n=19)	NTPR 组(n=71)
PT(s)	11.70±0.77	12.13±1.06
INR	0.97(0.90,1.02)	0.96(0.93,1.01)
APTT(s)	35.49±6.17	38.15±7.04
APTT 比值	1.09±0.16	1.15±0.20
FIB(g/L)	3.42±0.81	3.13±0.76
TT(s)	16.90(16.30,17.40)	16.80(16.00,17.40)
PLT($\times 10^9/L$)	212(165,230)	174(144,214)
HGB(g/L)	133.89±14.95	128.32±14.55
Hct(%)	39.61±4.75	38.38±3.85
Cr($\mu\text{mol/L}$)	83.30(77.20,110.00)	81.40(69.20,99.00)
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	412.60 (346.90,507.10) ^a	345.00 (300.50,412.60)
TG(mmol/L)	1.72(1.35,2.73)	1.51(1.16,2.26)
TC(mmol/L)	3.80(3.24,4.33)	3.74(3.17,4.15)
LDLC(mmol/L)	2.24(1.72,2.85)	2.13(1.60,2.65)
ALT(U/L)	36.50(23.40,49.60) ^a	25.20(15.10,38.70)
AST(U/L)	28.00(19.70,35.50) ^a	21.60(17.70,30.20)

a 为 $P<0.05$, 与 NTPR 组比较。

2.3 手术相关资料比较

HTPR 组与 NTPR 组搭桥血管类型没有统计学差异,而术中输血量、24 h 引流量、手术时长差异有统计学意义($P<0.05$;表 3)。

表 3. HTPR 组与 NTPR 组手术相关参数比较

Table 3. Comparison of operation related parameters between HTPR group and NTPR group

项目	HTPR 组(n=19)	NTPR 组(n=71)
搭桥血管类型[例(%)]		
乳内动脉	4(21.1)	10(14.1)
大隐静脉	0(0.0)	3(4.2)
乳内动脉+大隐静脉	15(78.9)	58(81.7)
手术时长(min)	270(250,325) ^a	325(280,390)
术中输血量(mL)	0(0,400) ^a	400(0,800)
24 h 引流量[例(%)]		
<500 mL	9(47.4) ^a	16(22.5)
500~1000 mL	9(47.4)	40(56.3)
>1000 mL	1(5.3)	15(21.1)
总引流量(mL)	1220(780,2220)	1280(950,1800)
总输血量[例(%)]		
不输血	9(47.4)	33(46.5)
<500 mL	6(31.6)	13(18.3)
500~1000 mL	2(10.5)	11(15.5)
>1000 mL	2(10.5)	14(19.7)

a 为 $P<0.05$, 与 NTPR 组比较。

2.4 TEG 指标比较

术后检测 TEG 指标,HTPR 组与 NTPR 组血块动力 K、血块强度 MA_{thrombin} 、凝血综合指数 CI、血块强度 MA_{ADP} 差异有统计学意义($P<0.05$;表 4)。

表 4. HTPR 组与 NTPR 组术后 TEG 比较

Table 4. Comparison of TEG in HTPR group and NTPR group after operation

术后 TEG 指标	HTPR 组(n=19)	NTPR 组(n=71)
R(min)	4.5(3.2,7.5)	4.1(3.3,5.3)
K(min)	1.3(1.1,2.0) ^a	1.1(0.9,1.4)
Alpha($^{\circ}$)	70.1(62.9,73.4)	73.8(67.9,76.3)
MA_{thrombin} (mm)	64.6(60.1,67.5) ^a	67.8(63.5,71.8)
CI	1.9(-0.1,2.5) ^a	3.0(1.2,4.1)
MA_{ADP} (mm)	53.8(20.9,63.7) ^a	38.3(26.8,46.1)

a 为 $P<0.05$, 与 NTPR 组比较。

2.5 不良事件发生情况比较

HTPR 组与 NTPR 组术后 1 年不良事件发生无统计学差异($P>0.05$),其中,HTPR 组发生缺血性

脑卒中 1 例,桥血管堵塞再住院 2 例,皮肤粘膜出血 2 例,NTPR 组发送心源性猝死 2 例(其中 1 例伴颅内出血)、1 例缺血性脑卒中、10 例心绞痛复发、皮肤粘膜出血 3 例、泌尿道出血 1 例,另外还有 1 例颅内出血(表 5)。

表 5. HTPR 组与 NTPR 组不良事件发生比较[例(%)]
Table 5. Comparison of adverse events between HTPR group and NTPR group[Case(%)]

项目	HTPR 组(<i>n</i> = 19)	NTPR 组(<i>n</i> = 71)	<i>P</i> 值
缺血事件	3(15.8)	16(22.5)	0.753
出血事件	2(10.5)	11(15.5)	0.728

2.6 HTPR 危险因素分析

将前面组间具有统计学意义的指标及 TEG 检测指标进行 Logistic 回归分析,将年龄分级为 ≤ 44 岁 = 1, 45 ~ 54 岁 = 2, 55 ~ 64 岁 = 3, ≥ 65 岁 = 4。根据模型系数综合检验, Chi-Square 检验, $\chi^2 = 25.584$, $P < 0.0001$, 表 6 所示的 Logistic 回归方程有统计学意义。移除 $CI = 1$ 的参数,最后有 $X_1 =$ 手术时长, $X_2 =$ 尿酸, $X_3 =$ 年龄, 进入回归方程, Logistic 回归方程为 $\text{logit } P = 2.195 - 0.011X_1 + 0.011X_2 - 0.760X_3$ 。根据 CI 的下限 > 1 , X_3 即尿酸为危险因素。而年龄每增加一个等级, HTPR 发生的情况更少。同理, 手术时长越长, HTPR 发生的情况越少。

表 6. HTPR 相关因素进入回归方程的变量
Table 6. Covariates adjusted in the regression models in HTPR group

变量	B	S.E.	Wals	<i>P</i> 值	OR	95%CI
手术时长	-0.011	0.005	4.417	0.036	0.989	(0.979~0.999)
尿酸	0.011	0.004	6.780	0.009	1.011	(1.003~1.019)
年龄	-0.760	0.381	3.983	0.046	0.468	(0.222~0.986)
常量	2.195	2.418	0.824	0.364	8.984	

3 讨论

当前,不管是未手术行保守治疗,还是在 CABG 手术后二级预防^[6],药物治疗都不理想。有研究统计首次 CABG 术后 5 年需再次手术的发生率为 2.7%, 10 年为 11.4%, 12 年达到 17.3%, 再次 CABG 手术的死亡率和并发症都明显高于首次手术^[7], 所以规范和有效的术后抗血小板药物治疗是至关重要的。研究表明阿司匹林抵抗的发生率为 5% ~ 60%^[3], 氯吡格雷抵抗现象高达 31%^[2]。本研究中,有 19 例出现抗血小板药物抵抗,其中仅 1 例患

者是阿司匹林肠溶片和氯吡格雷片同时抵抗,考虑是此次纳入研究的样本量较小导致发生概率较小。

HTPR 组和 NTPR 组间血块动力 K 值比较具有显著性差异,考虑在反映纤维蛋白原的水平和功能方面, K 是其中一个重要指标。 K 值越高,说明血液中纤维蛋白原水平越高,凝血速度越快,发生缺血风险就越高。这与本研究中血小板反应低下导致常规抗栓不足结局一致。 MA 主要取决于血小板数量及功能状态^[8], 包括凝血酶介导的 MA_{thrombin} 和二磷酸腺苷介导的 MA_{ADP} 。本研究中,两组间 MA_{thrombin} 、 MA_{ADP} 均有统计学差异,其中 MA_{ADP} 说明未被对应的抗血小板药物抑制和纤维蛋白网形成最大凝血块强度, HTPR 组较 NTPR 组更强,换言之, HTPR 组 ADP 受体抑制剂药效低。

尿酸升高可能是患者发生 HTPR 致血栓的风险因素。 HTPR 是一个综合且复杂的生理机制,与患者的自身因素息息相关。按本研究得到的结果,考虑原因可能有:①尿酸升高时,尿酸盐结晶易析出,堆积于血管壁,损伤血管内膜,促进血小板黏附、聚集,加速冠状动脉内血栓形成;②血管内皮损伤可由高尿酸通过过度激活肾素-血管紧张素系统(RAAS)诱导^[9];③尿酸升高可以促进 LDLC 氧化和脂质过氧化,诱发氧自由基产生,参与炎症反应^[10];④尿酸升高常伴随高血压、高血糖等,有研究已证实糖尿病患者的血小板反应性增高导致黏附性、活性和聚集性增强,使血小板表面 P 选择素的表达增加,激活 PKC(能激活血小板),糖化血小板表面的蛋白使细胞膜表面流动性降低并使血小板黏附性增强等^[5]。尿酸很可能通过以上因素的作用加剧血管内皮损伤。

另外,长期吸烟可以促进动脉粥样硬化的形成和发展,考虑机制包括:①烟草中含具 CYP1A2 诱导剂作用的成分,当诱导 CYP1A2 这个基因激活时会抑制抗血小板药物的疗效;②抑制机体抗氧化机能而促进 LDLC 超氧化加速,加快巨噬细胞对其吞噬,并同时导致血管内皮抗氧化能力下降,血管内皮功能失调^[11]。所以已有研究表明长期吸烟会降低 PCI 术后氯吡格雷对患者的获益率^[12],但本次研究未得到吸烟和 HTPR 的相互关系。意见不统一,考虑可能和手术处理的类型不一致及本研究样本量不大有关,仍有待后续进一步探讨。

CABG 术后发生血栓或出血一直是困扰临床有效治疗的难题,所以需要我们实现早期识别 HTPR 患者,避免负面的相关因素,实行个性化抗血小板药物治疗。本研究中 CABG 患者的尿酸值与 TEG

检测的 ADP 抑制率及 AA 抑制率不达标 (HTPR) 具有相关性,对 CABG 患者危险因素强化控制提供一定依据。再者,本研究虽然已对相关的全部临床资料进行了分析,随访时间 1 年也符合目前指南对 CABG 术后双联抗血小板治疗 1 年的推荐,但考虑入组样本较少可能会对本研究的结论有影响。本次研究的不足之处我们将在未来的研究中继续完善以更好的对 CABG 术后发生 HTPR 的相关性因素继续考证。

[参考文献]

- [1] 刘军锋,王雪艳,贾克刚,等. 冠状动脉旁路移植术后血栓形成和再狭窄影响因素的研究现状[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(6): 660-662.
- [2] 张朝普,孙振,王林仙. 冠心病合并糖尿病患者替格瑞洛、氯吡格雷的抗栓效能评价及糖基化终末产物价值分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(9): 909-913.
- [3] Gwozdziwicz M, Némec P, Zezula R, et al. Platelet mapping in postoperative management of acute aortocoronary bypass thrombosis[J]. Kardiochir Torakochir Pol, 2006, 3(2): 214-216.
- [4] 王建华. 实用医学科研方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 198-200.
- [5] 李晓通,于忠祥,延荣强. 急性冠状动脉综合征合并 2 型糖尿病患者冠状动脉介入术后替格瑞洛与氯吡格雷抗血小板疗效及预后[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(12): 1253-1257.
- [6] Mayer K, Schulz S, Bernlochner I, et al. A comparative cohort study on personalised antiplatelet therapy in PCI-treated patients with high on-clopidogrel platelet reactivity. Results of the ISAR-HPR registry[J]. Thromb Haemost, 2014, 112(2): 342-351.
- [7] 傅元豪,赵鸿,崔仲奇,等. 再次冠状动脉旁路移植术的临床现状[J]. 临床医药实践, 2015, 24(8): 616-619.
- [8] 王鸿雁. 血栓弹力图与常规凝血四项分析凝血功能的一致性比较[J]. 中外医疗, 2017, 36(7): 38-39, 49.
- [9] 杨晓蕾. 高尿酸诱导血管内皮功能紊乱致动脉粥样硬化的研究[D]. 辽宁: 大连医科大学, 2017: 1-106.
- [10] 俞阅彦,汪世军,唐关敏. 不同性别冠心病三支病变患者的危险因素分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(10): 1017-1020.
- [11] Guthikonda S, Sinkey C, Barenz T, et al. Xanthine oxidase inhibition reverses endothelial dysfunction in heavy smokers[J]. Circulation, 2003, 107(3): 416-421.
- [12] Spiel AO, Mayr FB, Firbas C, et al. Validation of rotation thrombelastography in a model of systemic activation of fibrinolysis and coagulation in humans[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(2): 411-416.

(此文编辑 文玉珊)