

血栓弹力图评价替格瑞洛和氯吡格雷在急性 ST 段抬高型心肌梗死中抗血小板的疗效

郭小燕 冯玉宝 许艳梅 李永玲 苏 平

【摘要】 目的:通过血栓弹力图评价替格瑞洛和氯吡格雷在急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)中抗血小板的疗效。 方法:60 例 STEMI 患者分为两组,阿司匹林+氯吡格雷组(I 组, $n=30$)和阿司匹林+替格瑞洛组(II 组, $n=30$),于抗血小板药物负荷剂量给药 2 h 后和维持治疗 3 个月后,使用血栓弹力图检测花生四烯酸(AA)途径和二磷酸腺苷(ADP)受体途径诱导的血小板抑制率。 结果:抗血小板药物负荷剂量给药 2 h 后和维持治疗 3 个月后,II 组 ADP 受体途径诱导的血小板抑制率均明显高于 I 组[(54.67 ± 5.83)%对(45.75 ± 16.72)%, $P<0.05$; (59.53 ± 12.18)%对(45.10 ± 16.26)%, $P<0.05$],AA 途径诱导的血小板抑制率两组间无明显差异,患者的出血和缺血事件发生率两组间无明显差异。 结论:替格瑞洛较氯吡格雷在 STEMI 治疗中能更快速充分地抑制血小板,血栓弹力图可用于指导 STEMI 患者抗血小板治疗。

【关键词】 血栓弹力图;急性 ST 段抬高型心肌梗死;替格瑞洛;氯吡格雷

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.05.014

Evaluation of the antiplatelet effects of ticagrelor and clopidogrel in acute ST segment elevation myocardial infarction by thrombelastogram GUO Xiaoyan, FENG Yubao, XU Yanmei, LI Yongling, SU Ping. Department of Cardiology, Ordos Central Hospital, Ordos School of Clinical Medicine, Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia 017000, China

【Abstract】 Objective: To evaluate the antiplatelet effects of ticagrelor and clopidogrel in acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) by thrombelastogram. **Methods:** 60 STEMI patients were divided into two groups: aspirin + clopidogrel group (group I, $n=30$), aspirin + ticagrelor group (group II, $n=30$). After giving loading dose antiplatelet drugs for 2 hours and maintenance treatment for 3 months, the platelet inhibition rates induced by arachidonic acid (AA) pathway and adenosine diphosphate (ADP) receptor pathway were detected by thrombelastogram respectively. **Results:** After loading dose of antiplatelet therapy and maintenance treatment, the platelet inhibition rates induced by ADP receptor pathway in group II were both significantly higher than group I [(54.67 ± 5.83)% vs. (45.75 ± 16.72)%, $P<0.05$; (59.53 ± 12.18)% vs. (45.10 ± 16.26)%, $P<0.05$], while the platelet inhibition rates induced by AA pathway had no significant difference between the two groups. The incidence of bleeding and ischemic events had no significant difference between the two groups.

Conclusion: Ticagrelor can inhibit platelet more rapidly and fully than clopidogrel in treatment of STEMI. Thrombelastogram can be used for guiding antiplatelet therapy in STEMI patients.

【Key words】 Thrombelastogram; Acute ST segment elevation myocardial infarction; Ticagrelor; Clopidogrel

据流行病学统计,每年超过 700 万人死于冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病),占全因死亡的 12.8%,在欧洲每 6 名男性或每 7 名女性有 1 人会死于心肌梗死^[1]。急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)的病理机制是在不稳定斑块破裂的情况下,诱发急性血栓形成,血小板活化在其中发挥着重要作用^[2]。目前抗血小板治疗已成为 STEMI 患者的基础治疗,特别是介入治疗术后的患者多采用阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗^[3]。但近年来国内外研究报道,阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗的患者中,有 4%~44% 的患者对氯吡格雷无反应或未达到预期的抗血小板疗效,氯吡格雷存在局限性及变异性^[4-5],从而提出“氯吡格雷抵抗”的概念。替格瑞洛作为一种新型二磷酸腺苷(ADP)P2Y₁₂受体拮抗剂,可以抑制 ADP 介导的血小板活化和聚集,不需要经肝脏代谢,具有更快、更强的抗血小板特性^[6]。血栓弹力图自从上市以来应用广泛,可以早期、准确的了解抗血小板药物的治疗反应,最大限度减少冠状动脉粥样硬化性心脏病患者抗血小板治疗不良事件的发生率。本研究利用血栓弹力图比较 STEMI 患者氯吡格雷和替格瑞洛抗血小板疗效。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 1 月至 2015 年 12 月于鄂尔多斯市中心医院心内科住院的 60 例 STEMI 患者。入选标准:(1)持续胸痛时间>30 min 且<12 h;(2)心电图相邻 2 个或 2 个以上导联 ST 段弓背抬高>0.1 mV;(3)所有患者均同意行急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)。排除标准:(1)中重度贫血患者;(2)肾功能损害、血液透析患者;(3)凝血功能障碍、正在使用口服抗凝药物者;(4)心功能不全患者;(5)近 4 周内脏出血或近 2 周行不能压迫止血的大血管穿刺者;(6)合并其他疾病如恶性肿瘤等;(7)对阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛过敏者。

1.2 方法

所有入选患者记录年龄、性别、吸烟、高血压、糖尿病等冠心病危险因素,常规检查血常规、肾功能、血糖、血脂、凝血功能等指标。患者随机分为两组,每组 30 例患者,其中 I 组患者 PCI 术前 2 h 给予阿司匹林 300 mg + 氯吡格雷 600 mg 负荷剂量口服,PCI 术后给予阿司匹林 100 mg 1 次/d + 氯吡格雷 75 mg 1 次/d 口服维持。II 组患者 PCI 术前 2 h

给予阿司匹林 300 mg + 替格瑞洛 180 mg 负荷剂量口服,PCI 术后给予阿司匹林 100 mg 1 次/d + 替格瑞洛 90 mg 2 次/d 口服维持。分别于负荷剂量给药 2 h 后和维持治疗 3 个月后利用血栓弹力图检测花生四烯酸(AA)途径和 ADP 受体途径诱导的血小板抑制率。监测两组患者的出血及缺血事件(包括再发心绞痛、急性心肌梗死、支架内血栓形成)的发生率。

1.3 统计学分析

采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。计数资料采用百分比表示,组间比较采用卡方检验,计量资料采用均数±标准差表示,组间比较采用 *t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基础资料

两组患者在年龄、性别、吸烟、高血压、糖尿病、血常规、肾功能、血糖、血脂、凝血功能等方面比较无显著性差异(*P*>0.05),见表 1。

表 1 两组患者的基本资料

指标	I 组	II 组	<i>P</i>
年龄/岁	62.57 ± 10.65	66.03 ± 8.79	0.171
男性/例(%)	12(40.0)	15(50.0)	0.206
吸烟/例(%)	11(36.7)	13(43.3)	0.058
高血压/例(%)	12(40.0)	11(36.7)	0.058
糖尿病/例(%)	12(40.0)	14(46.7)	0.092
白细胞/×10 ⁹ ·L ⁻¹	6.76 ± 1.85	7.24 ± 1.37	0.067
血红蛋白/g·L ⁻¹	140.63 ± 9.46	144.07 ± 9.21	0.245
血小板/×10 ⁹ ·L ⁻¹	183.63 ± 47.68	168.43 ± 41.62	0.086
肌酐/μmol·L ⁻¹	82.27 ± 16.91	80.94 ± 20.71	0.275
空腹血糖/mmol·L ⁻¹	6.09 ± 1.77	6.72 ± 2.00	0.275
总胆固醇/mmol·L ⁻¹	4.36 ± 0.89	4.02 ± 0.65	0.147
三酰甘油/mmol·L ⁻¹	1.56 ± 0.71	1.44 ± 0.54	0.185
凝血酶原时间/s	12.46 ± 0.92	12.60 ± 0.91	0.368
活化部分凝血活酶时间/s	37.46 ± 5.20	39.36 ± 6.97	0.409

2.2 负荷量抗血小板治疗 2 h 后血小板抑制率

两组患者于负荷量抗血小板治疗 2 h 后通过血栓弹力图检测血小板抑制率,II 组患者 ADP 受体途径诱导的血小板抑制率明显高于 I 组(*P*<0.05),AA 途径诱导的血小板抑制率两组间无明显差异,见表 2。

2.3 抗血小板维持治疗 3 个月后血小板抑制率、出血及缺血事件的发生率

两组患者抗血小板维持治疗 3 个月后,Ⅱ组患者 ADP 受体途径诱导的血小板抑制率明显高于Ⅰ组($P<0.05$),AA 途径诱导的血小板抑制率两组间无明显差异,患者的出血和缺血事件发生率两组间无明显差异,见表 3。

表 2 负荷量抗血小板治疗 2 h 后血小板抑制率/%			
项目	Ⅰ组	Ⅱ组	<i>P</i>
AA 途径诱导的血小板抑制率	68.77±14.57	69.99±9.09	0.772
ADP 受体途径诱导的血小板抑制率	45.75±16.72	54.67±5.83	0.001

表 3 抗血小板维持治疗 3 个月后血小板抑制率、出血及缺血事件发生率			
项目	Ⅰ组	Ⅱ组	<i>P</i>
AA 途径诱导的血小板抑制率/%	70.35±8.99	69.02±12.69	0.640
ADP 受体途径诱导的血小板抑制率/%	45.10±16.26	59.53±12.18	0.017
出血事件数/例(%)	1(3.3)	1(3.3)	1.000
缺血事件数/例(%)	2(6.7)	0(0)	0.154

3 讨论

本研究利用血栓弹力图监测血小板抑制率,评价了 STEMI 患者氯吡格雷和替格瑞洛的抗血小板疗效,提示替格瑞洛比氯吡格雷具有更快、更强抑制血小板的作用,可为急诊 PCI 提供安全、充分的抗血小板治疗。

氯吡格雷经肝细胞色素 P₄₅₀ 酶系代谢后才能发挥作用,因此理论上需要通过肝脏 CYP3A4 酶代谢的大部分脂溶性他汀类药物会影响氯吡格雷的抗血小板疗效^[7]。替格瑞洛是一种直接起效的可逆性 ADP P2Y₁₂ 受体拮抗剂,不需要经肝脏代谢,克服了氯吡格雷的局限性,起效快速,可更强更均一的抑制血小板^[8-9]。有研究表明,氯吡格雷 600 mg 负荷剂量可在 2 h 内抑制血小板聚集活性,6 h 后对血小板的抑制作用约达 90%^[10];而 ONSET/OFFSET 研究中发现替格瑞洛 180 mg 负荷剂量给药 0.5 h 后平均血小板抑制作用达 41%,给药 2~4 h 后达 89%,可维持 2~8 h^[11-13]。本研究中,替格瑞洛负荷剂量给药 2 h 后 ADP 受体途径诱导的血小板抑制率明显高于氯吡格雷负荷剂量给药组。目前,许

多指南都推荐替格瑞洛作为急诊 PCI 的重要抗血小板药物^[14-16]。RESPOND 研究发现,对于氯吡格雷无应答的患者,替换成替格瑞洛可以克服无应答现象;对于氯吡格雷低应答的患者,替格瑞洛可以起到增量的效应^[17]。PLATO 研究结果显示替格瑞洛治疗 12 个月在不增加主要出血的情况下,较氯吡格雷降低急性冠状动脉综合征患者心血管死亡终点事件风险达 16%^[18-20]。在本研究中,维持治疗 3 个月后利用血栓弹力图检测 ADP 受体途径诱导的血小板抑制率,替格瑞洛组明显高于氯吡格雷组,而两组患者出血和缺血事件的发生率无统计学差异,说明 PCI 术后口服替格瑞洛维持治疗较氯吡格雷具有更大获益且安全可靠。

血栓弹力图分析仪是一种方法简明直观、动态反映凝血功能的检测仪^[21],其通过高敏感的悬垂丝记录血液凝固的全过程,从而获得凝血过程的图形以及相关数据^[22]。血栓弹力图已成为检测凝血功能、指导输血的重要方法,同时被广泛应用于指导抗血栓治疗、评估血小板活性和抗血小板治疗等方面^[23-24]。本研究提示血栓弹力图对 STEMI 患者抗血小板治疗有重要价值,可以指导 PCI 术后患者合理应用抗血小板药物,从而达到个体化、合理用药。

参 考 文 献

[1] Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [J]. Eur Heart J, 2012, 33(20): 2569-2619.

[2] 邢元,李为民. 氯吡格雷抵抗中基因多态性研究进展[J]. 国际心血管病杂志,2014,41(2):91-94.

[3] 任晓楠,王明生,赵霞,等. 替格瑞洛与氯吡格雷在行冠状动脉介入治疗的不稳定型心绞痛患者中血小板功能抑制及临床疗效和安全性的研究[J]. 中华临床医师杂志,2015,9(17):3294-3297.

[4] Vlachojannis GJ, Dimitropoulos G, Alexopoulos D. Clopidogrel resistance: current aspects and future direction [J]. Hellenic J Cardiol, 2011, 52(3):236-245.

[5] 陈韬,朱荔,赵仙先,等. 氯吡格雷抵抗的实验室诊断及临床价值[J]. 国际心血管病杂志,2015,42(4):225-228.

[6] 朱永红,贾国良,周秒,等. 替格瑞洛治疗 41 例急性冠脉综合征患者的临床疗效[J]. 中国介入心脏病学杂志,2013,21(6):374-376.

[7] 刘位欣,陈永旭,常康. 血栓弹力图评价急性冠脉综合征患者抗血小板治疗效果的临床研究[J]. 中国临床医生,2014,42(9):106-108.

[8] Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO

- (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) PLATELET substudy[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(18): 1456-1462.
- [9] 马颖艳, 王艳霞, 徐白鸽, 等. 替格瑞洛用于经皮冠状动脉介入治疗后患者抗血小板治疗短期内的有效性和安全性研究[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22(6): 380-383.
- [10] Yao J, Zhao L, Zhao Q, et al. NF- κ B and Nrf2 signaling pathways contribute to wogonin-mediated inhibition of inflammation-associated colorectal carcinogenesis [J]. Cell Death Dis, 2014, (5):1283.
- [11] Vrijens B, Claeys MJ, Legrand V, et al. Projected inhibition of platelet aggregation with ticagrelor twice daily vs. clopidogrel once daily based on patient adherence data (the TWICE project) [J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 77(5): 746-755.
- [12] Bliden KP, Tantry US, Storey RF, et al. The effect of ticagrelor versus clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity: combined analysis of the ONSET/OFFSET and RESPOND studies [J]. Am Heart J, 2011, 162(1):160-165.
- [13] Tantry US, Bliden KP, Wei C, et al. First analysis of the relation between CYP2C19 genotype and pharmacodynamics in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel: the ONSET/OFFSET and RESPOND genotype studies[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2010, 3(6):556-566.
- [14] Howard BM, Kornblith LZ, Redick BJ, et al. The effects of alcohol on coagulation in trauma patients: interpreting thrombelastography with caution[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2014, 77(6):865-871.
- [15] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2013, 127(4): 362-425.
- [16] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(24): 44-122.
- [17] Gurbel PA, Kevin P, Kathleen B, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: The RESPOND study [J]. Circulation, 2010, 121(10):1188-1199.
- [18] Serebruany VL, Tomek A, Pokov AN, et al. Clopidogrel, prasugrel, ticagrelor or vorapaxar in patients with renal impairment: do we have a winner [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2015, 13(12):1333-1344.
- [19] Andell P, James SK, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and chronic obstructive pulmonary disease: An analysis from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial [J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(10): e002490.
- [20] Hagström E, James SK, Bertilsson M, et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study [J]. Eur Heart J, 2016, 37(16):1325-1333.
- [21] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(23):e179-347.
- [22] 马莉, 程国杰, 郭丽敏, 等. 应用血栓弹力图评价糖尿病对急性冠状动脉综合征患者血小板抑制率的影响[J]. 中国心血管病杂志, 2013, 18(6):105-107.
- [23] 李丹丹, 任艺虹, 杨庭树. 血栓弹力图法与比浊法在冠心病患者血小板功能检测中的比较[J]. 中国循环杂志, 2013, 28(4):318-320.
- [24] Hamsten A. The hemostatic system and coronary heart disease [J]. Thromb Res, 1993, 70(1):1-38.

(收稿:2016-03-12 修回:2016-06-08)

(本文编辑:胡晓静)

(上接第 302 页)

- [7] Dobiášová M. Atherogenic index of plasma [log (triglycerides/HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications[J]. Clin Chem, 2004, 50(7):1113-1115.
- [8] Dobiášová M. AIP-atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice[J]. Vnitr Lek, 2006, 52(1):64-71.
- [9] 王小林, 胡晓舟, 张捷. 血浆致动脉硬化指数(log[TG/HDL-C])对评价糖尿病患者并发动脉粥样硬化机制的探讨[J]. 中国实验诊断学, 2005, 9(5):748-750.
- [10] 杨芳, 陈纯娴, 王庭俊. 血浆致动脉硬化指数与 2 型糖尿病患者大血管病变的关系[J]. 中华高血压杂志, 2006, 14(1):43-45.

(收稿:2016-01-22 修回:2016-05-17)

(本文编辑:丁媛媛)