

平均血小板体积在高风险冠状动脉介入治疗患者中 对抗血小板治疗低反应的预测价值

李梦云, 丁晓梅, 孔祥勇, 陈鸿武, 朱红军, 赵家鑫

(安徽医科大学附属省立医院心内科, 合肥 230001)

【摘要】 目的 通过分析行高风险冠状动脉介入治疗 (PCI) 的患者中, 其平均血小板体积 (MPV) 与抗血小板药物 (阿司匹林及氯吡格雷) 反应性的关系, 以期了解 MPV 对两种药物治疗低反应的预测价值。**方法** 选取住院治疗的急性冠脉综合征 (ACS) 且行高风险 PCI 治疗的患者共 74 例。所有患者入院时即给予阿司匹林 300 mg, 氯吡格雷 300~600 mg, 次日开始予阿司匹林 100 mg/d, 氯吡格雷 75 mg/d 的维持治疗。负荷量给药 24 h 后采用血栓弹力图 (TEG) 检测阿司匹林及氯吡格雷对血小板的抑制率。以花生四烯酸 (AA) 诱导的血小板聚集抑制率 <50% 作为阿司匹林低反应的指标, 据此将患者分为阿司匹林低反应组 (AL) 和阿司匹林敏感组 (AS), 以二磷酸腺苷 (ADP) 诱导的血小板聚集抑制率 <30% 作为氯吡格雷低反应的指标, 将患者分为氯吡格雷低反应组 (CL) 和氯吡格雷敏感组 (CS), 分别比较不同药物两组之间临床资料、生化指标、手术相关资料及 MPV 水平。**结果** 共有 27 例 (36.5%) 患者发生 CL, 21 例 (28.4%) 患者发生 AL。CL 组的 MPV 水平显著高于 CS 组, 同样 AL 组的 MPV 水平也显著高于 AS 组 (均 $P < 0.05$)。单因素分析得出 MPV 增高是 AL 的独立预测因素。Logistic 回归分析得出, CL 的发生与 MPV 增高也有密切关系 ($OR = 4.170, 95\% CI: 1.971 \sim 8.823, P < 0.01$)。根据受试者工作特性分析, MPV 预测 CL、AL 的最佳截点分别为 9.95 fL 和 10.65 fL, 敏感性为 100% 和 81.0%, 特异性为 55.3% 和 37.7% (CL 曲线下面积: 0.861, 95% CI: 0.779 ~ 0.942, $P < 0.01$; AL 曲线下面积: 0.732, 95% CI: 0.609 ~ 0.856, $P = 0.002$)。**结论** 在高风险 PCI 的患者中, 高 MPV 水平是 CL、AL 的独立预测指标。

【关键词】 急性冠状动脉综合征; 心肌血管重建术; 血小板聚集抑制剂; 敏感性与特异性

中图分类号: R654.2 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.03.003

Predictive value of mean platelet volume on low-responses to anti-platelet therapy in patients treated with high-risk percutaneous coronary intervention Li Mengyun, Ding Xiaomei, Kong Xiangyong, Chen Hongwu, Zhu Hongjun, Zhao Jiaxin (Department of Cardiology, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Ding Xiaomei, Email: dingxiaomei-1209@163.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between the initial mean platelet volume (MPV) level and the low-response to anti-platelet therapy (including aspirin and clopidogrel) assessed by thromboelastograph (TEG) platelet mapping, and analyze the predictive value of MPV on low-response to aspirin and clopidogrel in patients treated with high-risk coronary intervention. **Methods** 74 patients with acute coronary syndrome (ACS) who had been subjected to high-risk coronary intervention and dual-antiplatelet therapy (DAPT) were selected. TEG platelet mapping was conducted to detect platelet function. Low responses to aspirin and clopidogrel was defined as the arachidonic acid (AA)-induced inhibition of platelet aggregation (IPA) was less than 50% and the adenosine diphosphate (ADP)-induced IPA was less than 30%, respectively. All the patients in this study were divided into different groups, including clopidogrel low-responsiveness (CL) and clopidogrel sensitive (CS) groups, aspirin low-responsiveness (AL) and aspirin sensitive (AS) groups. MPV was measured by routine blood test. The clinical data of all the patients were analyzed. **Results** The prevalence of CL and AL were 36.5% ($n = 27$) and 28.4% ($n = 21$), respectively. MPV was higher in

基金项目: 2013 年安徽省公益性研究联动计划项目 (15011d04017)

作者简介: 李梦云, 硕士在读, 医师, Email: lmy3270799@163.com

通信作者: 丁晓梅, 主任医师, 教授, 硕士生导师, Email: dingxiaomei-1209@163.com

both CL and AL group than that in CS and AS group [(11.54 ± 0.89) fL vs. (10.05 ± 1.09) fL, (11.29 ± 1.03) fL vs. (10.32 ± 1.23) fL, $P < 0.05$] The Univariate analysis and Logistic regression showed that the initial MPV was an independent predictor in both AL and CL groups ($P < 0.001$; $OR = 4.170$, 95% CI : 1.971 – 8.823, $P < 0.001$). According to the result of receiving operating characteristic (ROC) curve, for CL and AL group, the best cutpoint of MPV was 9.95 fL and 10.65 fL, the sensitivity and specificity for differentiating between the CL and CS were 100.0% and 55.3%. as for AL and AS the results were 81.0% and 37.3%, respectively (95% CI : 0.779 – 0.942, $P < 0.01$; 95% CI : 0.609 – 0.856, $P = 0.002$). **Conclusions** High-level of MPV is an independent predictors for both CL and AL in ACS patients treated with high-risk coronary intervention.

[Key words] Acute coronary syndrome; Myocardial revascularization; Platelet aggregation Inhibitors; Sensitivity and specificity

急性冠脉综合征(ACS)是由于动脉粥样硬化斑块破裂继发血栓形成,导致冠状动脉血流部分或完全受到限制,而引起急性心肌缺血或损伤的一组综合征^[1]。在美国每年有超过 78 万人群发生 ACS^[2],我国人群因 ACS,尤其是急性心肌梗死住院及死亡的发生率也呈逐年升高的趋势^[3]。ACS 由于发病急、进展快,临床表现从胸痛、胸闷至心律失常、心力衰竭甚至猝死而各不相同,成为心血管疾病的主要急症。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)作为 ACS 患者行冠状动脉血运重建的主要方法,可以有效地降低死亡率,提高患者的生活质量。

双联抗血小板治疗(DAPT),即联合乙酰水杨酸和二磷酸腺苷受体拮抗剂,已成为 ACS 最基本的治疗方法。对于 PCI 术后患者,DAPT 可以有效预防支架内血栓形成,被指南推荐至少应坚持 12 个月^[1]。但研究人员发现即使遵循指南规定坚持双联抗血小板治疗,仍有部分患者会出现支架内血栓形成,虽然发病率只有 1% ~ 2%,但往往导致患者发生心肌梗死甚至死亡的严重后果^[4]。近年来的研究发现,PCI 术后发生支架内血栓及不良心血管事件除了与分叉病变、植入支架较多及支架总长度较长有关外,还与氯吡格雷以及阿司匹林治疗中出现高血小板反应性有关^[5]。临床上常用血小板聚集功能检测评价氯吡格雷抵抗,如光学比浊法(LTA)、VerifyNow 检测、血栓弹力图(TEG)等,但这些检测方法均存在耗时、昂贵、操作复杂等缺点,且不能作为评价氯吡格雷抵抗的“金标准”^[6]。

血小板在动脉粥样硬化病变发展、斑块不稳定及血栓形成的过程中有着非常重要的作用。由于体积大的血小板具有更高的代谢活性和酶促活性,与

体积小的血小板相比更能反映潜在的血栓前状态^[7],平均血小板体积(MPV)是临床中用于检测血小板体积大小的常规指标,且能够反映血小板活性。研究发现 MPV 可作为心血管风险的预测指标,MPV 升高与 ST 段抬高型心肌梗死及行 PCI 术患者的死亡率相关^[8-9]。而近期研究进一步发现 MPV 水平与抗血小板治疗反应性有关,MPV 高的患者接受抗血小板治疗出现低反应性的风险更高,是其强有力的预测因素^[10-11]。目前我国学者对此研究较少,更缺乏涉及高风险 PCI 人群的研究。因此本研究旨在探讨对于行高风险 PCI 术的 ACS 患者,入院时的 MPV 水平对抗血小板药物治疗低反应性的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取安徽省立医院心血管内科重症监护病房 2014 年 11 月至 2016 年 1 月期间行高风险 PCI 术的 ACS 患者,“高风险 PCI”定义为针对以下病变所行的支架植入术:左主干(LM)病变、短期内多血管介入治疗(10 d 内)、长病变(植入 2 个及以上支架或长度大于 50 mm)或分叉病变。排除标准:(1)入院前 2 周使用过抗凝药物;(2)1 个月内有输血史;(3)各种血液系统疾病、恶性肿瘤、风湿免疫系统疾病及严重感染性疾病;(4)存在双联抗血小板治疗禁忌的患者。

1.2 治疗方法 所有患者入院时立即给予阿司匹林 300 mg,氯吡格雷 300 ~ 600 mg,次日开始阿司匹林 100 mg/d,氯吡格雷 75 mg/d 的维持治疗。术者根据病情决定是否使用替罗非班,若使用替罗非班则停用 12 h 后采集标本行 TEG 检测。术中常规使用肝素 70 ~ 100 U/kg 行抗凝治疗。术后每 12 小时皮下注射依诺肝素 4000 U,肌酐清除率 <

30 mL/min 的患者剂量减半,使用 3~7 d。

1.3 基本临床检验 所有患者入院后在术前急诊送检血常规、生化标本,次日清晨空腹采集血脂、血糖等标本送检。所有血液标本均在室温下保存,并在 2 h 内检测。

1.4 血小板功能检测 使用血栓弹力图(TEG)检测阿司匹林及氯吡格雷的抗血小板效应。服用阿司匹林及氯吡格雷负荷量 24 h 后采集静脉血液标本(枸橼酸钠采血管 2 mL,肝素锂采血管 4 mL),2 h 内检测。使用血栓弹力图仪(5000 型,Haemoscope 公司,Niles, Illinois, USA)和 Haemoscope 公司提供的一次性激活剂管瓶和普通测定杯,严格按照操作说明书进行。

通过血栓弹力图分别测出阿司匹林和氯吡格雷的血小板抑制率,使用 AA 抑制率及 ADP 抑制率表示。以花生四烯酸(AA)诱导的血小板聚集抑制率<50%、二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集抑制率<30%作为低反应性指标,根据两种药物的反应性分为不同的组,如阿司匹林低反应组(AL)和阿司匹林敏感组(AS),氯吡格雷低反应组(CL)和氯吡格雷敏感组(CS)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计分析软件,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;偏态分布的计量资料以中位数(四分位间距)表示,采用两样本资料的秩和检验。计数资

料以率表示,若理论频数(T)均 ≥ 5 ,采用 χ^2 检验,若有 $1 \leq T < 5$,则采用 χ^2 检验的校正公式;多因素分析采用 Logistic 回归分析。MPV 对抗血小板药物低反应性的预测价值使用受试者工作特性(ROC)曲线分析。根据 ROC 曲线获得 MPV 截点值,并计算其特异性及敏感性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料和生化指标 共 74 例完成统计。其中 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者 32 例(43.2%),非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS)患者 42 例(56.8%)。患者平均年龄(68 ± 13)岁,其中男性 57 例(77.0%),女性 17 例(23.0%)。患者入院时平均 MPV 为(10.60 ± 1.25)fL,CL 的发生率为 36.5%(27 例),AL 的发生率为 28.4%(21 例)。CL 组患者男性比例、血红蛋白含量显著低于 CS 组(P 值分别为 0.006,0.049)。急诊介入比例为 28.4%(17 例 STEMI,4 例 USTEMI/UA)。AL 组和 AS 组之间,CL 组和 CS 组之间的年龄、STEMI、急诊介入、高血压、糖尿病、低密度脂蛋白胆固醇水平、吸烟史及其他血常规、生化指标间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 手术相关特点 74 名患者中,共有 193 枚支架植入 129 支冠状动脉内。病变形式、支架数量及总支架长度在比较组之间的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 各组临床资料和生化指标比较

组别	例数	男性	年龄	高血压	糖尿病	吸烟史	血小板计数
		[例(%)]	($\bar{x} \pm s$, 岁)	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)
CS	47	41(87.2)	66 ± 14	27(57.4)	11(23.4)	18(38.3)	199 ± 61
CL	27	16(59.3) ^a	71 ± 12	13(48.1)	9(33.3)	10(37.0)	182 ± 54
AS	53	43(81.1)	68 ± 13	30(56.6)	14(26.4)	20(37.7)	197 ± 59
AL	21	14(66.7)	67 ± 13	10(47.6)	6(28.5)	8(38.1)	182 ± 56

组别	例数	血红蛋白	LDL-C	肝功能异常	肌酐清除率	入院 STEMI	急诊 PCI
		($\bar{x} \pm s$, g/L)	(mmol/L) [*]	[例(%)]	(mL/min)	[例(%)]	[例(%)]
CS	47	132 ± 18	$2.57(1.22)$	7(14.9)	$65.00(38.09)^*$	21(44.7)	14(29.8)
CL	27	124 ± 16^b	$2.58(1.63)$	6(22.2)	$56.67(36.87)^*$	11(40.7)	7(25.9)
AS	53	130 ± 18	$2.57(1.10)$	6(11.3)	62.21 ± 23.57	22(41.5)	14(26.4)
AL	21	128 ± 17	$2.50(1.57)$	7(33.3)	72.49 ± 33.83	10(47.6)	7(33.3)

注:AL 为阿司匹林低反应,AS 为阿司匹林敏感,CL 为氯吡格雷低反应,CS 为氯吡格雷敏感,LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇,STEMI 为 ST 段抬高型心肌梗死,PCI 为经皮冠状动脉介入治疗;^{*}为偏态分布资料,故使用中位数(四分位间距)表示;CL 组与 CS 组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$

表 2 各组手术相关资料比较

组别	例数	多血管处理 [例(%)]	左主干处理 [例(%)]	使用分叉技术 [例(%)]	支架数量 (个)*	总支架长度 (mm)*
CS	47	25(53.2)	17(36.2)	8(17.0)	2(1)	62(31)
CL	27	13(48.1)	12(44.4)	6(22.2)	2(1)	62(39)
AS	53	30(56.6)	21(39.6)	10(18.9)	2(1)	62(37)
AL	21	8(38.1)	8(38.1)	4(19.0)	2(1)	67(28)

注:AL 为阿司匹林低反应,AS 为阿司匹林敏感,CL 为氯吡格雷低反应,CS 为氯吡格雷敏感;* 为偏态分布资料,故使用中位数(四分位间距)表示

2.3 MPV 与血小板反应性的关系 CL 组 [(11.54 ± 0.89) fL] 的 MPV 水平显著高于 CS 组 [(10.05 ± 1.09) fL], 同样 AL 组 [(11.29 ± 1.03) fL] 的 MPV 水平也显著高于 AS 组 [(10.32 ± 1.23) fL] (均 $P < 0.01$)。单因素分析已经得出 MPV 增高是 AL 的独立预测因素。纳入单因素分析有意义的变量(性别、血红蛋白及 MPV), 进一步使用 Logistic 回归分析发现, CL 与 MPV 水平增高独立相关 ($OR = 4.170, 95\% CI: 1.971 \sim 8.823, P < 0.01$)。根据 ROC 分析, MPV 预测 CL、AL 的最佳截点分别为 9.95 fL 和 10.65 fL, 敏感性为 100% 和 81.0%, 特异性为 55.3% 和 37.7% ($95\% CI: 0.779 \sim 0.942, P < 0.01; 95\% CI: 0.609 \sim 0.856, P = 0.002$), 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.861 和 0.732 (图 1, 2)。

3 讨论

既往研究证实, 血小板在急性心血管事件及 PCI 术后血栓并发症的发生机制中有着重要的作用^[12]。体积大的血小板具有更密集的 α 颗粒^[13], 这些颗粒释放许多促血栓的因子, 如 P 选择素、二磷酸腺苷 (ADP) 及 β 血小板球蛋白, 并且产生更多的血栓素 A₂; 除此之外, 这类血小板表达更多的糖蛋白 (GP) 受体, 如 GPIb、GPIIb 及 GPIIIa^[14-15]。这些特点均导致其具有更容易形成血栓的潜能。MPV 是反应其活性且在临床中容易测得的一项指标。MPV 增高反映了血栓和炎症状态的存在, 炎症及血栓状态也可能引起血小板大小的变化^[16]。越来越多的学者已经意识到, 升高的 MPV 与心血管疾病的关系密切。高 MPV 水平是判断急诊胸痛患者是否为 ACS 的早期独立预测指标^[17], 并且与 ACS 的不良预后有关^[11]。另外, MPV 还可预测 ACS 患者罪犯血管的严重程度、心肌梗死的范围以及 STEMI 患者左室收缩功能受损情况、1 年内主要心血管事件发生率^[18]。

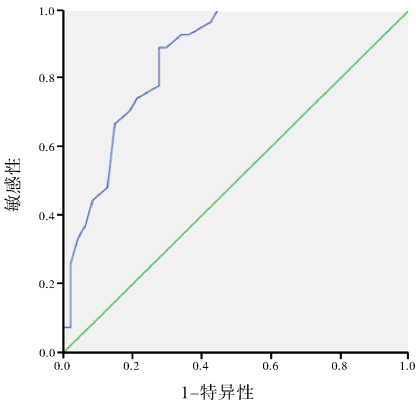


图 1 反映氯吡格雷低反应性的 ROC 曲线

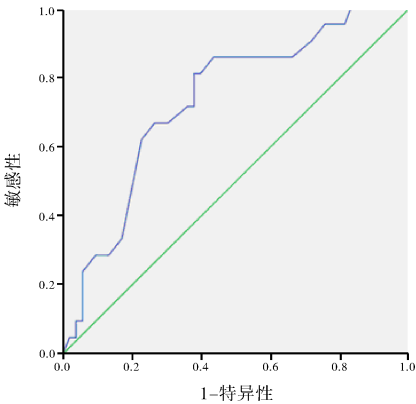


图 2 反映阿司匹林低反应性的 ROC 曲线

Huczek 等^[11]首次提出 ACS 患者的小血小板体积升高, 能够预测高残余血小板反应性, 提示存在对抗血小板药物治疗(尤其是氯吡格雷)的低反应, 并且早期支架内血栓形成风险增加。随后, Asher 等^[19]对 276 名急性心肌梗死患者进行了研究, 患者服用氯吡格雷负荷量 3 ~ 4 d 后检测 MPV, 并使用 LTA 进行血小板功能检测, 根据氯吡格雷的反应性进行分类, 结果显示无反应组的 MPV 值较有反应组明显升高, 随后根据 MPV 的四分位数分组显示 ADP 诱

导的血小板聚集呈逐渐升高趋势,据此提出 MPV 升高与血小板激活有关,是 ACS 患者出现氯吡格雷无反应的独立预测指标。

因此,本研究在总结既往试验数据的基础上,主要针对 ACS 合并复杂血管病变行高风险 PCI 的患者,因为此类患者出现支架内血栓的风险更高,并且部分患者一旦发生支架内血栓将导致严重的临床后果,分析这类患者 MPV 水平对抗血小板药物反应性的预测价值可能更有临床意义。本研究结果显示 MPV 水平在 CL 及 AL 组中显示增高,且各组之间的临床特点和手术特点之间的比较,差异无统计学 ($P < 0.05$),保证了试验数据的基线一致性。ROC 分析显示 MPV 预测的最佳截点分别为 9.95 fL 和 10.65 fL,敏感性为 100.0% 和 81.0%,特异性为 55.3% 和 37.7%,AUC 分别为 0.861 和 0.732 (95% CI: 0.779 ~ 0.942, $P < 0.01$; 95% CI: 0.609 ~ 0.856, $P = 0.002$)。与既往的研究大致相同。但本研究的 MPV 截点值及约登指数(0.553 比 0.449)更高,提示对于 ACS 行高风险 PCI 的患者,MPV 水平比简单病变的患者 MPV 水平更高,可更为准确地预测抗血小板治疗的反应性。

综上所述,MPV 水平可能作为抗血小板治疗药物(阿司匹林及氯吡格雷)低反应性的独立预测指标,本研究纳入的均为 ACS 行高风险 PCI 的人群,其 MPV 水平的检测对临床治疗药物的选择及预后评价有更大的意义。提示临床中可以通过方便、廉价、易获得的 MPV 检测对此类高危患者进行快速的危险分层,并进一步指导抗血小板药物的治疗方案。

参考文献

- [1] CLARK MG, BEAVERS C, OSBORNE J. Managing the acute coronary syndrome patient: evidence based recommendations for anti-platelet therapy [J]. Heart Lung, 2015, 44(2): 141-149.
- [2] AMSTERDAM EA, WENGER NK, BRINDIS RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(24): e139-e228.
- [3] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告 2014》概要[J]. 中国循环杂志, 2015, 31(7): 617-622.

- [4] DAEMEN J, WENAWESER P, TSUCHIDA K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study [J]. Lancet, 2007, 369(9562): 667-678.
- [5] PRICE MJ, ANGIOLILLO DJ, TEIRSTEIN PS, et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial [J]. Circulation, 2011, 124(10): 1132-1137.
- [6] BONELLO L, TANTRY US, MARCUCCI R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(12): 919-933.
- [7] MARTIN JF, TROWBRIDGE EA, SALMON G, et al. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration [J]. Thromb Res, 1983, 32(5): 443-460.
- [8] SUN XP, LI BY, LI J, et al. Impact of mean platelet volume on long-term mortality in chinese patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. Sci Rep, 2016: 21350.
- [9] GONCALVES SC, LABINAZ M, LE MAY M, et al. Usefulness of mean platelet volume as a biomarker for long-term outcomes after percutaneous coronary intervention [J]. Am J Cardiol, 2011, 107(2): 204-209.
- [10] KOH YY, KIM HH, CHOI DH, et al. Relation between the change in mean platelet volume and clopidogrel resistance in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2015, 13(5): 687-693.
- [11] HUCZEK Z, FILIPIAK KJ, KOCHMAN J, et al. Baseline platelet size is increased in patients with acute coronary syndromes developing early stent thrombosis and predicts future residual platelet reactivity. A case-control study [J]. Thromb Res, 2010, 125(5): 406-412.
- [12] FRANCHI F, ANGIOLILLO DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome [J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(1): 30-47.
- [13] HUCZEK Z, KOCHMAN J, FILIPIAK KJ, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(2): 284-290.
- [14] BATH PM, BUTTERWORTH RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 1996, 7(2): 157-161.