

7 袁曾任. 人工神经网络及其应用 (M). 北京:清华大学出版社, 1999:17-52.

8 Li WM ,Chen YB. Characteristics of peripheral afferent nerve discharges evoked by manual acupuncture and electroacupuncture of “Zusanli” in rats (J). Zhen Ci Yan Jiu 2008;33(1) :65-70.

9 徐佩霞 孙功宪. 小波分析与应用实例 (M). 北京:中国科学技术大学出版社,1996:1.

10 乔灵宝. 小波分析及其在医学中的应用 (J). 数理医学杂志, 2003;16(2) :155-6.

11 姚 成 吴小培. 小波变换与生物医学信号处理 (J). 生物学杂志, 2002;17(1) :24-6.

12 Niedermayer E. Electroencephalography:basic principles ,clinical applications and related fields (M) . Fourth Edition. USA: Williams & Wilkins ,1999:1.

13 Claudio B ,Raffaele F. Fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild cognitive impairment: a multicenter EEG study (J) . Brain Res Bull , 2006;69:63-73.

14 Claudio B ,Giovanni F ,Mircea S. Frontal white matter volume and delta EEG sources negatively correlate in a wake subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease (J). Clin Neurophysiol 2006;117: 1113-29.

15 Rocha J ,Doiton B. Correlation between neural spike trains increases with firing rate (J). Nature 2007;448:802-6.

16 Mc Cormick DA. Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and the role in neuromodulation of thalamocortical activity (J). Prog Neurobiol 2002;39:337-45.

17 Wolpaw JR. EEG-based communication:improved accuracy by response verification (J). IEEE Trans Rehabil Eng 2008;6(3) :326-33.

(2013-02-28 收稿 2013-05-27 修回)

(编辑 曲 莉)

血栓弹力图评估阿司匹林和氯吡格雷血小板抑制率的临床应用

王热华 林 锋 陈诗泉 浦晓东 (福建省立医院心血管内科 福建 福州 350001)

(摘要) 目的 用血栓弹力图评估冠心病及冠心病支架术后患者正规使用阿司匹林及氯吡格雷后血小板抑制率的改变。方法 血栓弹力图检测 300 例住院患者血小板药物治疗后花生四烯酸 (AA) 通路和二磷酸腺苷 (ADP) 受体途径诱导的血小板抑制率。将抗血小板治疗的患者分为阿司匹林组、氯吡格雷组、阿司匹林和氯吡格雷联用组各 100 例。结果 阿司匹林与氯吡格雷组和阿司匹林和氯吡格雷联用组在血小板抑制率和临床治疗效果上无显著差异 ($P > 0.05$)。结论 阿司匹林与氯吡格雷联用在对抗血小板的抑制率无协同作用,由于患者可能存在阿司匹林或者氯吡格雷某一途径抵抗的情况下,可以得到另一途径的有效补充而使血小板抑制率达标。

(关键词) 血栓弹力图;阿司匹林;氯吡格雷;血小板抑制率

(中图分类号) R541 (文献标识码) A (文章编号) 1005-9202(2013)17-4111-02;doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2013.17.004

冠心病患者接受冠脉介入治疗后,抗血小板治疗非常重要。阿司匹林和氯吡格雷在接受过冠脉介入治疗的患者的药物治疗中不可或缺。支架植入后由于血小板活性的不同,血小板活性高的患者会出现急性、亚急性或者晚期支架内血栓。轻则导致后期的血管再狭窄,重则引起猝死、再梗死。目前临床上常规使用阿司匹林、氯吡格雷双联抗血小板,药物使用后体内的血小板残余活性需要进行准确检测,以明确临床的用药的合理性。大约 2% 的患者使用氯吡格雷后血小板残余活性偏高^[1]。本研究使用血栓弹力图评估冠心病接受支架植入术后患者在规则使用阿司匹林和氯吡格雷后血小板的抑制率。

1 资料与方法

1.1 研究对象 我院心内科 2011 年 8 月至 2012 年 12 月确诊冠心病且接受冠脉内支架植入术的患者 300 例,年龄 35 ~ 75 岁,平均年龄 (55 ± 21.67) 岁,入院后均常规行血常规、尿常规、

生化全套、血凝全套、甲功全套、餐后 2 h 血糖和糖化血红蛋白的检测。三组基本资料无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 患者基本临床资料分析 ($n = 100$ n)

一般资料	阿司匹林组	氯吡格雷组	阿司匹林 + 氯吡格雷组	χ^2/F 值	P 值
年龄 (岁)	53 ± 10.73	55 ± 11.13	53 ± 9.13	0.702	0.482
性别				0.513	0.774
男	53	56	58		
女	47	44	42		
高血压	78	80	76	0.466	0.792
糖尿病	57	52	56	0.566	0.754
吸烟	62	58	56	0.466	0.792
高脂血症	80	78	76	0.770	0.681
肥胖	48	47	45	0.188	0.911

1.2 药物治疗 患者在行冠脉介入治疗后 1 w 后,在使用他汀、 β 受体拮抗剂及低盐低脂饮食治疗的基础上联合使用双联抗血小板治疗:拜阿司匹林 100 mg (拜耳公司),氯吡格雷 (玻立维,赛诺菲公司) 75 mg。如有使用低分子肝素、华法林、西洛他唑、血滞通胶囊和脑心通胶囊的患者排除。

1.3 血小板抑制率的评估 使用 TGE 血栓弹力图仪 (Haemoscope 公司生产型号 GE5000)。Thrombelastograph Analyzer 配

基金项目:福建省卫生厅青年科研项目 (No. 2009-2-2);福建省卫生厅面向农村推广项目 (No. 2012025)

第一作者:王热华 (1977-) ,女,博士,主治医师,主要从事心血管内科冠心病介入研究。

套进口试剂(高龄土和促进剂激活剂 F)。标本在采集前患者需空腹 10~14 h,晨起抽取静脉血 1 个肝素化抗凝管和 3 个枸橼酸抗凝管。标本抽取 2 h 内检测完毕。检测 AA 途径诱导的血小板抑制率,使用 4 个通道进行检测。

1.4 阿司匹林和氯吡格雷使用后血小板抑制率效果的分类方法 血小板残余活性,反映在抗血小板药物的作用下血小板残余的活性程度即血小板的抑制率。以血小板花生四烯酸(AA)途径抑制率(阿司匹林)和 ADP 受体(氯吡格雷)抑制率≥60%为良好,20%~60%为起效,<20%为不好。

1.5 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件,计量资料采用单因素方差分析及两独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 三组血小板抑制率对比 阿司匹林组,阿司匹林+氯吡格雷组的 AA 抑制率无统计学差异($P=0.252$)。氯吡格雷组,阿司匹林+氯吡格雷组的 ADP 抑制率无显著差异($P=0.290$)。见表 2。

表 2 3 组不同途径诱导的血小板抑制率对比($\bar{x} \pm s, \% n=100$)

组别	AA 途径	ADP 受体途径
氯吡格雷组	-	47.90 ± 9.13
阿司匹林组	78 ± 19.13	-
阿司匹林 + 氯吡格雷组	82 ± 29.13	57.90 ± 21.73
P 值	0.252	0.290

2.2 阿司匹林与氯吡格雷对血小板抑制效应的比较 阿司匹林组及阿司匹林+氯吡格雷组的疗效无显著差异($P=0.494$)。氯吡格雷组及阿司匹林+氯吡格雷组疗效无显著差异($P=0.904$)。见表 3。

表 3 阿司匹林和氯吡格雷对血小板抑制效应的对比($n=n=100$)

疗效	阿司匹林		氯吡格雷	
	单独	联合氯吡格雷	单独	联合阿司匹林
良好	80	73	76	77
有效	15	21	18	16
无效	5	6	6	7
χ^2/P 值	1.411/0.494		0.201/0.904	

2.3 抗血小板药物敏感性相关因素分析 对阿司匹林敏感(AA 抑制率≥50%)和不敏感(AA 抑制率<50%)两组患者的危险因素进行分析,年龄、性别和高血压三个因素与阿司匹林敏感性无关($P>0.05$),而糖尿病,吸烟,肥胖,高脂血症,联合抗栓因素与阿司匹林的敏感性相关($P<0.05$)。对氯吡格雷敏感(AA 抑制率≥50%)和不敏感(AA 抑制率<50%)两组患者的危险因素进行分析,年龄、高血压、高脂血症和联合抗栓因素与氯吡格雷的敏感性无关($P>0.05$),性别、糖尿病、吸烟和肥胖因素与氯吡格雷敏感性相关($P<0.05$)。见表 4。

表 4 抗血小板药物敏感性因素分析($\bar{x} \pm s$)

项目	阿司匹林		P 值	氯吡格雷		P 值
	敏感 (n=170)	不敏感 (n=30)		敏感 (n=165)	不敏感 (n=35)	
抑制率(%)	85 ± 19.13	18 ± 26.15	0.000	82 ± 16.87	25.38 ± 18.98	0.000
年龄(岁)	51 ± 12.23	52 ± 15.43	0.692	55 ± 18.67	53 ± 19.05	0.567
男性(n)	90	21	0.083	88	26	0.023
高血压(n)	132	24	0.774	130	26	0.559
糖尿病(n)	90	23	0.016	95	13	0.028
吸烟(n)	90	28	0.000	85	29	0.001
高脂血症(n)	140	18	0.006	130	24	0.192
肥胖(n)	70	23	0.000	68	24	0.003
联合抗血栓	90	10	0.048	86	14	0.193

3 讨论

血栓事件是冠心病严重的并发症之一,常可造成心肌梗死甚至死亡等严重后果。随着 CURE、CREDO 等关键性研究结果的发布,氯吡格雷、阿司匹林两联抗血小板治疗已经逐渐成为减少冠心病,尤其是急性冠脉综合征及冠状动脉介入治疗术后血栓事件的标准方案,为许多指南所采纳^[1]。然而,冠心病的临床情况复杂,标准抗栓治疗方案及疗程常常不能兼顾疗效与风险。即使按照指南进行标准的抗血小板治疗,仍有 10%~15% 的患者会发生血栓事件,在高危患者中,这一比例更高,临床习惯称之为血小板药物抵抗^[2,3]。实验室发现超过 80% 的抗血小板药物抵抗患者对常规抗血小板治疗药物反应低下。血小板活化和聚集得不到充分抑制。本研究表明阿司匹林与氯吡格雷联用在对血小板的抑制率上并无协同作用,与刘玲等^[4,5] 研究一致,但是临床上多采用阿司匹林与氯吡格雷双联抗血小板治疗多考虑由于患者存在个体差异,可能存在阿司匹林或者氯吡格雷某一途径抵抗的情况下,可以得到另一途径的有效补充,而使血小板抑制率达标,使病人受益。

在临床效果层面上分析,阿司匹林与氯吡格雷双药联用对血小板抑制率上无协同作用。采用血栓弹力图可以及时发现对抗血小板药物不敏感的患者,从而可以对临床介入术后患者制定个体化的治疗方案。而且可以在患者出现频发急性冠脉综合征时,增加剂量或者调整用药,以保障手术及术后患者的安全。但因为目前研究的病例数偏少,需要进一步的研究来明确并发症对血小板抑制率的影响。

4 参考文献

- Evans DJ, Jackman LE, Chamberlain J, et al. Platelet P2Y₁₂ receptor influences the vessel wall response to arterial injury and thrombosis (J). *Circulation* 2009;119(1):116-22.
- Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity (J). *Eur Heart J* 2006;27(6):647-54.
- Vadász D, Sztriha LK, Sas K, et al. Aspirin and clopidogrel resistance: possible mechanisms and clinical relevance. Part II: potential causes and laboratory tests (J). *Ideggyogy Sz* 2013;66(1-2):15-22.
- 刘玲,侯华娟,刘亚红,等. 用血栓弹力图评价阿司匹林及氯吡格雷在缺血性卒中患者中血小板抑制效应的研究 (J). *中风与神经疾病杂志* 2012;29(5):446-8.
- 陈伟任,樊瑾,王曙霞,等. 血栓弹力图评价老年患者服用抗血小板效果的研究 (J). *血栓与止血学* 2009;15(2):73-4.

(2012-09-13 收稿 2013-01-11 修回)

(编辑 安冉冉)