

• 论 著 •

光学比浊法与血栓弹力图评价阿司匹林疗效的一致性研究及阿司匹林抵抗风险因素分析^{*}

孙越红^{1,2}, 张丽敏^{1,2}, 许惠文^{1,2}, 李 斌^{1,2}, 王 丹^{1,2}, 王 平^{1,2}, 赵 晖^{1,2}, 张国军^{1,2△}

(1. 首都医科大学附属北京天坛医院检验科, 北京 100070; 2. 北京市免疫试剂临床工程技术研究中心, 北京 100070)

摘要:目的 以血栓弹力图法(TEG)为比对方法,研究光学比浊法(LTA)检测血小板聚集率在阿司匹林疗效评价方面的作用,观察二者是否具有良好的一致性,并根据 LTA 检测结果,对影响阿司匹林疗效的可能风险因素进行评估。**方法** 选择 2018 年 11 月至 2019 年 10 月于首都医科大学附属北京天坛医院就诊的患者 240 例,均给予双联抗血小板药物治疗,其中有 165 例同时进行了 TEG 和 LTA 检测,采用 Kappa 值(κ)评价两种检测方法的一致性,并对相关参数进行相关分析。240 例患者中有 146 例诊断为急性缺血性脑卒中,根据 LTA 检测结果将这部分患者划分为阿司匹林抵抗组和阿司匹林非抵抗组,比较两组患者的临床资料及实验室指标,并采用 Logistic 回归分析阿司匹林抵抗可能的风险因素。**结果** LTA 及 TEG 在评价血小板功能方面具有良好的一致性($\kappa=0.543, P=0.000$),且 LTA 检测的由花生四烯酸(AA)诱导的血小板最大聚集率(PAg-AA%)与 TEG 检测的血小板聚集抑制率(AA%)呈负相关($r=-0.557, P=0.000$)。与阿司匹林非抵抗组比较,阿司匹林抵抗患者 D-二聚体水平较高,平均血小板体积(MPV)较大,差异有统计学意义($P<0.05$)。多元 Logistic 回归分析显示 D-二聚体($OR=4.436, 95\%CI:1.810\sim10.868, P=0.001$)和 MPV($OR=2.687, 95\%CI:1.038\sim6.954, P=0.042$)构成阿司匹林抵抗的独立风险因素。**结论** LTA 可作为早期评价阿司匹林疗效的有效可靠的检测方法。高水平的 D-二聚体及 MPV 构成阿司匹林抵抗的独立风险因素。

关键词:光学比浊法; 血小板聚集率; 血栓弹力图法; 阿司匹林抵抗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.19.013

中图法分类号:R743.3;R446.1

文章编号:1673-4130(2020)19-2351-04

文献标识码:A

Study on the consistency of thromboelastography and light transmission aggregometry in monitoring aspirin efficacy and the risk factors of aspirin resistance^{*}

SUN Yuehong^{1,2}, ZHANG Limin^{1,2}, XU Huiwen^{1,2}, LI Xiao^{1,2},
WANG Dan^{1,2}, WANG Ping^{1,2}, ZHAO Hui^{1,2}, ZHANG Guojun^{1,2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. Beijing Engineering Research Center of Immunological Reagents Clinical Research, Beijing 100070, China)

Abstract: Objective To study the role of light transmission aggregometry (LTA) in evaluating the efficacy of aspirin by comparing with thromboelastography (TEG), and to observe the consistency between the two methods. Based on the results of LTA, the possible risk factors affecting the efficacy of aspirin were evaluated. **Methods** Totally 240 patients admitted to Beijing Tiantan Hospital from November 2018 to October 2019 were collected and treated with dual antiplatelet drugs. Among them, 165 patients were tested for TEG and LTA simultaneously. Kappa (κ) was used to evaluate the consistency of the two test methods, and relevant parameters were analyzed. Among the 240 patients, 146 were diagnosed with acute ischemic stroke. These patients were divided into aspirin resistance group and aspirin non-resistance group according to the LTA test results. The clinical data and laboratory indicators of the two groups were compared, and the possible risk factors of aspirin resistance were analyzed by Logistic regression. **Results** LTA and TEG showed good consistency in evaluating platelet function ($\kappa=0.543, P=0.000$), and PAg-AA% detected by LTA was negatively

^{*} 基金项目:北京天坛医院青年科学基金项目(2016-YQN-09);首都医科大学科研培育基金项目(PYZ2017067)。

作者简介:孙越红,女,主管技师,主要从事凝血及血小板功能检测研究。△ 通信作者, E-mail: tiantanzgj@163.com。

本文引用格式:孙越红,张丽敏,许惠文,等.光学比浊法与血栓弹力图评价阿司匹林疗效的一致性研究及阿司匹林抵抗风险因素分析[J].

correlated with AA% detected by TEG ($r = -0.557, P = 0.000$). Compared with aspirin non-resistance group, aspirin resistant patients had higher d-dimer level and larger mean platelet volume (MPV), $P < 0.05$. Multivariate Logistic regression analysis showed that D-dimer ($OR = 4.436, 95\%CI: 1.810 - 10.868, P = 0.001$) and MPV ($OR = 2.687, 95\%CI: 1.038 - 6.954, P = 0.042$) constituted independent risk factors for aspirin resistance. **Conclusion** LTA could be used as an effective and reliable method to evaluate the efficacy of aspirin in early stage. High levels of D-dimer and MPV constitute independent risk factors for aspirin resistance.

Key words: light transmission aggregometry; platelet aggregation rate; thromboelastograph; aspirin resistance

阿司匹林作为抗血小板治疗的一线用药,广泛应用于缺血性脑卒中及短暂性脑缺血发作的一级及二级预防中。然而,部分患者服用阿司匹林后存在血小板高反应性,仍会有不良血管事件的发生,即存在阿司匹林抵抗^[1]。因此,准确有效的监测血小板功能,早期识别阿司匹林抵抗人群并及时调整用药对提升患者生存质量具有重要的价值^[2]。通过光学比浊法(LTA)检测血小板聚集功能,能够反映血小板是否存在高反应性。LTA 作为检测血小板功能的经典方法,也是专家共识中推荐评价血小板功能的“金标准”^[3-6]。然而,LTA 的开展是否能够解决临床问题,有效指导临床用药,尚需要实验室数据的支持。血栓弹力图法(TEG)^[7]作为一种成熟的检测血小板功能的方法在首都医科大学附属北京天坛医院开展已有 10 余年,其检测指标能够在一定程度上反映血小板对药物的反应性。因此,为了评价 LTA 在临床的应用效果,本研究拟以 TEG 为比对方法,观察 LTA 检测血小板功能的一致性,并根据 LTA 检测结果,探讨缺血性脑卒中患者阿司匹林抵抗的风险因素,为脑血管病的防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 11 月至 2019 年 10 月于首都医科大学附属北京天坛医院血管神经病学病区住院治疗的患者 240 例,其中男 172 例,女 68 例,平均年龄为 (57.34 ± 12.42) 岁。所有患者均给予双联抗血小板药物阿司匹林肠溶片(100 mg/d)和氯吡格雷(波立维,75 mg/d)口服治疗。排除标准:(1)各种血液病、出血性疾病或有出血倾向患者;(2)严重肝肾损害患者;(3)近期服用过甾体、非甾体抗炎药物者或服用质子泵抑制剂患者。

1.2 仪器与试剂 全自动血小板聚集分析仪及配套诱导剂花生四烯酸(AA);血栓弹力图分析仪(美国 Haemoscope 公司,型号 5000)及配套试剂盒,试剂包括高岭土、激活剂、AA 等。

1.3 方法

1.3.1 临床资料的采集与管理 患者服用阿司匹林 5~7 d 后,空腹安静状态下抽取静脉全血,分别采用 TEG 和 LTA 进行血小板功能检测。记录 TEG 相关

参数:AA 诱导的血小板聚集抑制率(AA%)、血凝块形成角(α 值)及 TEG 最大振幅(MA 值)及全自动血小板聚集仪测得的 AA 诱导的血小板最大聚集率(PAg-AA%)。查询病历,记录患者的一般情况,包括性别、年龄、个人史(吸烟史、饮酒史)、既往史(高血压、糖尿病、高血脂及脑卒中病史)及用药史,并记录患者就诊后在给予治疗前的首次实验室指标,包括血常规、凝血功能、糖化血红蛋白(GHb)、血浆同型半胱氨酸(pHcy)、尿酸(UA)及血脂水平等,用于阿司匹林抵抗发生的风险因素分析。

1.3.2 阿司匹林抵抗标准^[8] TEG 参数 AA% $< 50\%$ 的患者为阿司匹林抵抗组,AA% $\geq 50\%$ 的患者为阿司匹林非抵抗组;LTA 参数 PAg-AA% $\geq 20\%$ 的患者为阿司匹林抵抗组,PAg-AA% $< 20\%$ 为阿司匹林非抵抗组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,分类变量以频数表示,组间比较采用 χ^2 检验,连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,若符合正态分布,采用两组独立样本资料 t 检验,若不符合正态分布,采用 Mann-Whitney U 检验。采用 Kappa 值(κ)评价 LTA 与 TEG 检测血小板功能的一致性。PAg-AA%与 TEG 参数间相关性分析采用 Pearson 相关分析。多因素分析采用 Logistic 回归。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 阿司匹林疗效一致性评价 240 例入选患者中,有 165 例同时进行了 TEG 和 LTA 检测。采用 TEG 的患者阿司匹林抵抗率为 7.27%(12/165),采用 LTA 的患者阿司匹林抵抗率为 5.45%(9/165),见表 1。两种方法评价阿司匹林治疗效果的一致性检验结果显示, $\kappa = 0.543, P = 0.000$,可见两种方法具有较好的一致性。165 例患者 PAg-AA%为 $(7.69 \pm 0.37)\%$,TEG 参数 AA%为 $(96.37 \pm 11.98)\%$,MA 为 (20.94 ± 4.01) mm, α 值为 (62.3 ± 81.73) 。Pearson 相关分析结果显示,PAg-AA%与 AA%呈负相关($r = -0.557, P = 0.000$),PAg-AA%与 MA 呈正相关($r = 0.513, P = 0.000$),PAg-AA%与 α 值无明显相关性($P = 0.100$)。

2.2 缺血性脑卒中患者一般情况分析 入组的 240 例患者中,有 146 例诊断为急性缺血性脑卒中。将 146 例缺血性脑卒中患者以 LTA 划分为阿司匹林抵抗组和阿司匹林非抵抗组,两组患者一般资料情况比较结果见表 2。与阿司匹林非抵抗组比较,阿司匹林抵抗组患者 D-二聚体(D-D)水平较高,MPV 偏大,差异有统计学意义($P<0.05$)。既往有脑卒中病史患者较无脑卒中病史者更容易发生阿司匹林抵抗,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者年龄、性别、吸烟饮酒史及其他实验室指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

LTA 检测	TEG 检测		合计
	阿司匹林抵抗组	阿司匹林非抵抗组	
阿司匹林抵抗组	6	3	9
阿司匹林非抵抗组	6	150	156
合计	12	153	165

表 2 阿司匹林抵抗组和阿司匹林非抵抗组患者一般情况比较

项目	阿司匹林抵抗组 (<i>n</i> =19)	阿司匹林非抵抗组 (<i>n</i> =127)	<i>P</i>
性别(<i>n</i>)			0.186
男	13	102	
女	6	25	
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	55.26±13.19	56.54±12.42	0.678
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	26.54±4.54	25.80±4.06	0.471
吸烟史(<i>n</i>)			0.846
无	8	49	
有	11	78	
饮酒史(<i>n</i>)			0.405
无	9	55	
有	10	72	
高血压(<i>n</i>)			0.810
无	8	41	
有	11	86	
糖尿病(<i>n</i>)			0.550
无	13	83	
有	6	44	
脑卒中(<i>n</i>)			0.007
无	9	93	
有	10	34	
GHb($\bar{x}\pm s$,%)	6.68±1.27	6.79±1.66	0.746
pHcy($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	16.84±14.96	15.68±7.47	0.765
Fbg($\bar{x}\pm s$,g/L)	3.41±1.33	3.27±0.86	0.666
D-D($\bar{x}\pm s$,μg/mL)	1.78±1.56	0.66±0.52	0.007

续表 2 阿司匹林抵抗组和阿司匹林非抵抗组患者一般情况比较

项目	阿司匹林抵抗组 (<i>n</i> =19)	阿司匹林非抵抗组 (<i>n</i> =127)	<i>P</i>
PLT($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	237.00±122.92	266.43±187.83	0.385
MPV($\bar{x}\pm s$,fL)	11.54±2.64	9.47±0.98	0.004
PDW($\bar{x}\pm s$,fL)	15.07±2.66	15.89±0.80	0.213
RBC($\bar{x}\pm s$,×10 ¹² /L)	4.42±0.60	4.60±0.48	0.219
CHO($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.66±2.57	4.16±1.05	0.423
LDL($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.59±1.13	2.70±0.93	0.682
UA($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	261.43±112.67	303.94±83.69	0.138

注:BMI,体质量指数;Fbg,空腹血糖;PLT,血小板计数;PDW,血小板体积分布宽度;RBC,红细胞计数;CHO,总胆固醇;LDL,低密度脂蛋白。

2.3 阿司匹林抵抗风险因素分析 以阿司匹林抵抗患者的 PAg-AA%为因变量,将两组的 D-D、MPV 和脑卒中病史为自变量进行 Logistic 回归分析,结果提示,D-D 和 MPV 为阿司匹林抵抗的独立风险因素,见表 3。

表 3 阿司匹林抵抗的 Logistic 回归分析

指标	OR	95%CI	<i>P</i>
D-D	4.436	1.810~10.868	0.001
MPV	2.678	1.038~6.954	0.042
脑卒中病史	4.061	0.858~19.218	0.077

3 讨论

LTA 检测具有操作简便,检测时间短,成本低的。本研究数据显示,LTA 和 TEG 通过检测血小板聚集功能评价阿司匹林疗效的一致性良好, $\kappa=0.543$ 。PAg-AA%反映的是血小板的聚集程度,而 AA%反映的是血小板聚集程度的抑制率,结果显示二者呈负相关,符合实际情况。因此,LTA 可以替代 TEG 或与 TEG 相结合为临床医生提供用药指导。

本研究中,有 3 例患者出现了 LTA 检测为阿司匹林非抵抗,而 TEG 检测为抵抗的情况。TEG 划分标准以 50%为界,查阅患者数据发现其 AA%分别为 56.3%、58.1%和 51.2%,位于检测灰区。由于 TEG 和 LTA 方法学完全不同,因此,在检测数值上也不会完全一一对应。虽然 TEG 结果提示患者阿司匹林疗效欠佳,但患者实际并未再发脑缺血事件。这是因为临床血管不良事件的再发受众多因素影响,仅 AA 诱导的血小板聚集情况尚不能全面代表血小板的功能状态,但是可以为临床提供重要的实验室数据支持。

本研究对影响阿司匹林疗效的相关风险因素也进行了分析,研究结果显示 D-D 和 MPV 构成了阿司匹林抵抗的独立风险因素($P<0.05$)。既往有研究表明,D-D 水平可预测脑梗死后神经功能缺损严重程

度,二者呈正相关^[9],并有数据显示急性脑梗死患者 TEG、LTA 检测的血小板功能与 D-D 水平之间存在相关性^[10]。究其原因可能是,急性脑梗死患者处于血液高凝状态,由于血栓的形成,体内 D-D 水平升高,同时血小板表现为过度活化状态,血小板高反应性患者血小板更容易发生聚集,从而促进血栓的形成。也就是说,高水平 D-D 在一定程度上可提示机体存在血小板高反应性,对于服用抗血小板药物患者则表明其临床效果欠佳。MPV 反映的是血小板的体积变化,同时也是反映机体血小板生成及衰亡的指标。体积大的血小板是新生血小板,更具有活性,容易释放较多的颗粒,引发血小板的黏附聚集,因此更易发生抗血小板药物抵抗^[11]。本研究结果也显示,与药物非抵抗患者相比,发生抵抗的患者 MPV 更大,与既往报道相符^[12]。因此,对服用抗血小板药物患者早期进行包括 D-D 及 MPV 在内的血常规及凝血功能检测,对于早期识别阿司匹林抵抗患者从而个体化给药具有重要的价值。

4 结 论

LTA 可以用于阿司匹林抗血小板药物疗效的早期评价,对及时调整用药提供客观的实验室数据支持。D-D 和 MPV 作为阿司匹林抵抗的独立危险因素,有助于早期识别阿司匹林抵抗的高危人群。

参考文献

[1] OH M S, YU K H, LEE J H, et al. Aspirin resistance is associated with increased stroke severity and infarct volume[J]. Neurology, 2016, 86(19): 1808-1817.

[2] YI X, ZHOU Q, LIN J, et al. Aspirin resistance in Chinese stroke patients increased the rate of recurrent stroke and other vascular events[J]. Int J Stroke, 2013, 8(7): 535-539.

[3] 赵勋, 向倩, 龚艳君, 等. 3 种方法检测经皮冠状动脉介入治疗术后患者氯吡格雷的药效学[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(7): 875-877.

[4] HOBSON A R, PETLEY G W, DAWKINS K D, et al. A novel fifteen minute test for assessment of individual time-dependent clotting responses to aspirin and clopidogrel using modified thrombelastography[J]. Platelets, 2007, 18(7): 497-505.

[5] TANG X F, HAN Y L, ZHANG J H, et al. Comparing of light transmittance aggregometry and modified thrombelastograph in predicting clinical outcomes in Chinese patients undergoing coronary stenting with clopidogrel[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(6): 774-779.

[6] 世界华人检验与病理医师协会, 中国医师协会检验医师分会心血管检验医学专业委员会. 血小板功能检测在急性冠脉综合征患者抗血小板治疗中的应用专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(22): 1743-1751.

[7] 林就孟, 韦赐秋. 血栓弹力图与急性脑梗死患者血小板聚集功能的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(9): 1080-1082.

[8] 黄媛, 陈水平, 宋世平, 等. 血栓弹力图法与光学比浊法监测冠心病患者阿司匹林抵抗的效果比较[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(23): 3277-3278.

[9] 张红霞, 郭亚珂, 张申, 等. 血浆 Lp-PLA2, D-二聚体及血小板活性指标与脑梗死后神经功能缺损的关系分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(6): 171-172.

[10] 蔡松泉, 张慧君. 急性脑梗死患者血栓弹力图与血小板聚集率、D-二聚体水平的相关性[J]. 中外医学研究, 2017, 15(13): 42-43.

[11] 张丽敏, 许惠文, 李斌, 等. 光学比浊法与血栓弹力图法评价氯吡格雷疗效的一致性研究及氯吡格雷抵抗相关风险因素分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(24): 2954-2957.

[12] 周伟, 晁丽娜, 张荣. 服用阿司匹林急性脑梗死患者血小板参数变化及与阿司匹林抵抗的关系研究[J]. 宁夏医学杂志, 2019, 41(4): 323-325.

(收稿日期: 2020-01-21 修回日期: 2020-07-14)

(上接第 2350 页)

[6] RUI Q, JIANG Y, CHEN M, et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of cardiogenic shock: a PRISMA-compliant meta-analysis[J]. Medicine, 2017, 96(43): e8402.

[7] HARGREAVES J K. The effects of geophysical disturbance on the nighttime behavior of the electron content of the mid-latitude plasmasphere, August-November 1974[J]. Radio Sci, 2016, 15(3): 595-604.

[8] 赵扬, 徐洋, 谢继, 等. 去甲肾上腺素和垂体后叶素对脓毒症休克患者细胞因子的影响[J]. 东南国防医药, 2016, 18(2): 119-121.

[9] 张道荣, 徐俊, 张泽华. 去甲肾上腺素与多巴胺对感染性休克患者血乳酸水平生命体征及预后的影响[J]. 安徽医学, 2016, 37(2): 178-180.

[10] 杨丽. 不同持续时间的无抽搐电休克治疗难治性精神分裂症临床效果比较[J]. 医学临床研究, 2018, 35(3): 601-603.

[11] 王铎, 郭新成. 多巴胺与去甲肾上腺素治疗感染性休克疗效比较[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(20): 2260-2261.

[12] 喻文, 罗红敏. 肥胖与非肥胖感染性休克患者去甲肾上腺素的使用剂量[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(4): 384.

[13] 刘旭, 吕隽, 李文强, 等. 急诊脓毒症病死率评分在急诊脓毒症休克患者中的应用研究[J]. 医学临床研究, 2016, 33(2): 216-220.

(收稿日期: 2020-01-02 修回日期: 2020-06-06)