· 短篇论著 ·

应用 TEG 评估缺血性脑血管疾病介入术后抗血小板聚集治疗效果及药物抵抗相关影响因素分析*

郭刚¹, 吴丙琳^{2△}

延安大学附属医院: 1. 输血科; 2. 检验科, 陕西延安 716000

摘要:目的 探讨应用血栓弹力图评估缺血性脑血管疾病介入术后抗血小板聚集治疗效果及药物抵抗相关影响因素。方法 选取 2019 年 6 月至 2022 年 1 月在该院予以相应治疗的急性缺血性脑血管病患者共 91 例为研究对象, 按照患者是否实施了血栓弹力图血小板图检测结果对用药予以指导分成研究组(血小板图)40 例和对照组(非血小板图)51 例。分析两组治疗 2 周后缺血性卒中复发差异情况, 比较研究组中抗血小板聚集药物抵抗患者和非抵抗患者临床资料差异情况, 以及对研究组中抗血小板聚集药物抵抗的影响因素分析。结果 治疗 2 周后, 研究组缺血性卒中复发率(2.5%)显著低于对照组(15.7%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组中抗血小板聚集药物抵抗患者年龄、糖尿病史、血糖与非抵抗患者比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, 血糖及年龄是研究组中抗血小板聚集药物抵抗的危险因素($P < 0.05$)。结论 基于血栓弹力图检测的个体化抗血小板治疗方案对缺血性脑血管疾病介入术后患者安全、有效。

关键词: 血栓弹力图; 缺血性脑血管疾病; 介入术后; 抗血小板聚集治疗; 药物抵抗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.04.020

中图法分类号: R446.11

文章编号: 1673-4130(2025)04-0484-04

文献标志码: A

脑血管疾病作为我国当前中老年群体里面的高发病症, 其若未能得到及时有效的诊疗, 将严重威胁民众健康^[1]。脑血管疾病患者缺血性脑血管病占比较高。急性病例常展现为短暂性脑缺血发作(TIA)及轻型卒中, 均预示着较高的短期复发风险^[2]。有研究报道, 针对 TIA 与轻型卒中患者, 在急性期联合使用阿司匹林与氯吡格雷进行双联抗血小板治疗, 随后转为单药治疗, 能够有效降低远期缺血事件的发生, 同时不增加出血并发症的风险^[3-4]。然而, 在双联治疗结束后, 关于单抗药物的选择, 目前尚无明确的循证医学证据或广泛共识, 导致临床实践中患者多随机选择其中一种药物^[5]。不同种族群体, 对口服抗血小板药物的反应存在显著差异, 表现出不同程度的药物抵抗现象, 可能引发患者长期暴露于无保护状态, 增加卒中复发的风险, 同时也带来了不必要的医疗经济负担^[6-8]。鉴于上述情况, 探索针对急性缺血性脑血管病患者, 在双联抗血小板治疗后, 如何精准选择单抗药物的策略, 具有重大的公共卫生意义^[9]。血栓弹力图及血栓弹力图血小板图检测作为一种先进的血液流变学分析工具, 能够即时评估止血功能并揭示血凝动态, 以及不同药物对血小板的抑制效果。其中前者是一种用于评估血液凝固动态变化的检测方法, 它通过监测纤维蛋白的形成速度、溶解状态和凝固状态的坚固性、弹力度等指标, 来反映血液的凝固过程; 而后者通过血栓弹力图仪, 在特定条件下, 监测血小板在凝血过程中的聚集和活化情况, 从而评估血小板

的数量和功能状态^[10-12]。尽管在心血管疾病领域已有相关应用的研究报道, 但在缺血性脑血管病领域, 对于单抗药物的筛选与评估, 血栓弹力图及其衍生技术的应用仍处于初级阶段, 值得进一步深入探索^[13]。因此, 本研究通过分析应用血栓弹力图评估缺血性脑血管疾病介入术后抗血小板聚集治疗效果及药物抵抗相关影响因素, 旨在为此类患者的精准药物治疗进一步提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2022 年 1 月在本院予以相应治疗的急性缺血性脑血管病患者共 91 例为研究对象, 按照患者是否实施了血栓弹力图血小板图检测结果对用药予以指导分成研究组(血小板图)和对照组(非血小板图)。其中研究组患者 40 例, 男 29 例、女 11 例; 年龄 43~68 岁, 平均(56.5±5.2)岁; 而对照组患者 51 例, 其中男 36 例、女 15 例; 年龄 45~70 岁, 平均(57.2±5.8)岁; 两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入及排除标准 (1)所有患者均为急性脑卒中或 TIA; (2)在发病 24 h 内开始使用抗血小板聚集药物; (3)排除颅内肿瘤、畸形血管等非缺血性的脑疾病; (4)排除神经功能缺损(程度较轻或者是原因不确定); (5)排除抗血小板聚集药(首次使用)时长超过了发病 24 h; (6)排除因心房颤动、脑栓塞、心脏瓣膜病等原因需实施抗凝治疗; (7)排除存在抗血小板聚集这一药物的禁忌证。

* 基金项目: 延安市科技计划项目(2022SLSFGG-050)。

△ 通信作者, E-mail: wubinglin890716@163.com。

1.3 方法 抗血小板药物疗效检测: 研究组患者于双联抗血小板聚集治疗后实施相应的血栓弹力图血小板图检测, 仪器则为血栓弹力图仪(美国, TEG5000), 血液标本采集方式用存在肝素和枸橼酸钠抗凝试管储存, 采血结束内的 30 min 予以相应的血栓弹力图血小板图检测。试剂构成包括高岭土溶液(含 1% kaolin)、激活剂 F(由蝮蛇血凝酶与血小板 X III a 因子精心调配而成)、花生四烯酸(AA)及二磷酸腺苷(ADP)。每份血液标本需在 4 种不同条件下接受凝血功能评估: (1) 单独加入高岭土激活剂; (2) 仅使用激活剂 F; (3) 激活剂 F 与 AA 联合使用; (4) 激活剂 F 与 ADP 联合使用。在患者服用药物后的第 7 天清晨, 于空腹状态下采集静脉血标本。采血过程采用美国 BD 公司特制的真空采血管组, 包括一管为枸橼酸抗凝(蓝帽抗凝管 2 mL), 另一管为肝素抗凝(绿帽抗凝管 3 mL)。所有血液标本需在采血后 2 h 内完成检测, 以确保结果的准确性。其中, 枸橼酸抗凝管内的血液标本需在静置 15 min 后进行处理, 从中抽取 1 mL 血液标本加入至预先准备好的高岭土管中。随后, 从高岭土处理过的血液标本中精确吸取 340 μ L, 注入已预热的蓝色测试杯中, 该测试杯事先加入了 20 μ L 的 0.2 mol/L $CaCl_2$ 溶液。接着, 分别向 3 个普通测试杯中各加入 10 μ L 的激活剂 F, 其中第 4 杯额外加入 10 μ L 的 ADP, 第 3 杯则额外加入 10 μ L 的 AA。之后, 将 360 μ L 肝素化全血分别注入这 3 个含有不同添加剂的杯中, 并通过反复吸取与混合, 确保血液标本与试剂充分融合。检测完成后, 血栓弹力图分析软件将自动处理数据, 计算出基于血小板聚集抑制率, 为临床提供精准的血小板功能评估结果。其中阿司匹林抵抗主要是 AA 诱导的血小板聚集抑

制率 < 50%, 氯吡格雷抵抗是 ADP 诱导的血小板聚集抑制率 < 30%, 氯吡格雷-阿司匹林联合抵抗是 ADP 诱导的血小板聚集抑制率 < 30% 伴 AA 诱导的血小板聚集抑制率 < 50%^[14]。

1.4 观察指标 (1) 分析两组治疗 2 周后缺血性卒中复发差异情况; (2) 根据疗效标准: 经阿司匹林、氯吡格雷治疗后, 当血小板聚集抑制率 < 20% 为不生效, 20%~50% 为低效, > 50%~75% 为起效, 血小板聚集抑制率 > 75% 为效果良好^[15]; 分析研究组中阿司匹林和氯吡格雷效果良好患者的占比情况; (3) 比较研究组中抗血小板聚集药物抵抗患者和非抵抗患者临床资料; (4) 研究组中抗血小板聚集药物抵抗的影响因素分析。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验。计数资料行 χ^2 检验。采用二分类 Logistic 回归分析影响研究组中抗血小板聚集药物抵抗的因素, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗 2 周后缺血性卒中复发差异情况比较 治疗 2 周后, 研究组缺血性卒中复发率(2.5%) 显著低于对照组(15.7%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 研究组中阿司匹林和氯吡格雷效果良好患者的占比情况 研究组阿司匹林和氯吡格雷效果良好患者的占比分别为 22.5%(9/40) 和 25.0%(10/40)。

2.3 研究组中抗血小板聚集药物抵抗患者和非抵抗患者临床资料比较 研究组中抗血小板聚集药物抵抗患者年龄、糖尿病史、血糖与非抵抗患者比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 抵抗患者和非抵抗患者临床资料比较(n/n 或 $\bar{x} \pm s$)

项目	n	性别(男/女)	年龄(岁)	糖尿病史(有/无)	血糖(mmol/L)	手术时间(min)
抵抗	19	15/4	62.2 $\pm$ 8.3	14/5	15.2 $\pm$ 1.8	61.8 $\pm$ 11.3
非抵抗	21	14/7	55.9 $\pm$ 6.6	7/14	7.5 $\pm$ 1.0	59.5 $\pm$ 12.0
t/χ^2		0.755	3.911	6.513	3.415	1.339
P		0.385	0.036	0.011	0.039	0.638

2.4 研究组中抗血小板聚集药物抵抗的影响因素分析 Logistic 回归分析显示, 血糖及年龄是研究组中抗血小板聚集药物抵抗的危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 研究组中抗血小板聚集药物抵抗的影响因素分析

指标	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
血糖	1.011	0.415	5.720	2.181	1.019~4.271	0.015
年龄	1.282	0.379	4.027	2.886	1.261~5.098	0.018

3 讨 论

脑血管疾病在我国构成了显著的死亡风险因素,

其中缺血性脑血管病占据了患者群体的主要部分。这类疾病以其高复发率和致残率著称, 若未能得到及时的诊断与治疗, 将深刻影响患者的预后及生活质量^[16]。研究证实了, 对于经历 TIA 或轻型卒中患者, 急性期采用双联抗血小板聚集治疗策略后, 绝大多数患者仍需长期乃至终身接受口服抗血小板聚集药物的维持治疗。这一治疗措施在脑血管病的整体治疗体系中占据了基础且关键的地位。然而, 当前在双联抗血小板治疗之后, 如何选择合适的单抗药物进行后续治疗, 尚缺乏统一、明确的循证医学指南或广泛共识, 这成为一个亟待解决的问题^[17]。另外研究显示,

亚裔人群对于口服抗血小板聚集药物存在不同程度的药物抵抗^[18]。因此,急性缺血性脑血管病患者实施双抗之后单抗药的精确挑选方案探索具有十分重要的意义。血栓弹力图主要可对整个凝血过程进行连续监测,包括从血小板聚集、纤维蛋白的交叉连接至血凝块溶解,并可提供和血凝关系密切的动力学信息,血栓弹力图血小板图检测技术能够精准评估多种药物作用靶点下血小板的抑制程度,这一功能已在心血管疾病的抗血小板药物筛选临床研究中得到应用,展现出其在优化药物选择、提升治疗效果方面的潜力^[19]。因此,本研究通过分析应用血栓弹力图评估缺血性脑血管疾病介入术后抗血小板聚集治疗效果及药物抵抗相关影响因素,旨在为此类患者的精准药物治疗进一步提供临床支持。

本研究结果显示,治疗 2 周后,研究组缺血性卒中复发率(2.5%)显著低于对照组(15.7%),差异有统计学意义($P < 0.05$),此结果提示在血栓弹力图指导下,对抗血小板药物抵抗患者给予其他替代治疗可显著降低血栓性事件复发风险。原因在于:(1)血栓弹力图能够快速、全面地检测凝血全貌,包括凝血反应的起始阶段、纤维蛋白原与血小板的交互作用及血凝块的形成速度和强度等,这一特点使得血栓弹力图能够综合评估患者的凝血状态,从而识别出血栓形成的高危患者;(2)血栓弹力图能够评估心、脑血管栓塞性疾病及外周血管栓塞性疾病等血栓性疾病的发生风险,为临床提供预警信息;(3)在手术前或手术后,血栓弹力图能够预测患者发生血栓的风险,并据此制订相应的预防措施;(4)血栓弹力图血小板图可以监测抗血小板药物的疗效,评估抗血小板药物的疗效是否充足,从而指导临床合理用药,减少因药物疗效不足或过量而导致的血栓风险;(5)评估促凝和抗凝药物的疗效,血栓弹力图能够评估达比加群、利伐沙班、阿哌沙班等促凝和抗凝药物的疗效,确保药物剂量适当,既不过量导致出血,也不足量导致血栓风险增加^[20-23]。

本研究结果发现,研究组阿司匹林和氯吡格雷效果良好患者的占比分别为 22.5%(9/40)和 25.0%(10/40)。此结果表明通过应用血栓弹力图评估缺血性脑血管疾病介入术后抗血小板聚集治疗效果一致。本研究结果发现,研究组中抗血小板聚集药物抵抗患者年龄、糖尿病史、血糖与非抵抗患者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);Logistic 回归分析显示,血糖及年龄是研究组中抗血小板聚集药物抵抗的危险因素($P < 0.05$)。此结果与既往研究结论一致^[24]。这可能是因为老年人是动脉粥样硬化性心血管疾病的高发人群,同时也是抗血小板药物不耐受的高发人群,随着年龄的增长,人体的器官功能逐渐衰退,包括胃肠道、肝脏及肾脏等,这些器官的储备功能下降会导致药物代谢发生改变,从而更容易造成阿司匹林抵抗

出现。糖尿病患者体内血小板功能亢进,血栓素的产生明显增多,对促血小板聚集剂反应性极高,而阿司匹林等抗血小板药物通过抑制血小板合成血栓素来发挥作用,因此,血小板表面的受体表达异常、药物代谢途径改变或与其他药物的相互作用等多种因素导致的代谢异常和血管病变等,更容易出现阿司匹林抵抗现象。高血糖状态可以激活体内的氧化应激反应和炎症反应,这些反应会促进血小板的活化和聚集,同时,高血糖还可以影响血管内皮细胞的功能和结构,导致血管内皮损伤和功能障碍,进一步加剧血小板的活化和聚集,从而导致更容易出现阿司匹林抵抗现象。

综上所述,基于血栓弹力图检测的个体化抗血小板治疗方案对缺血性脑血管疾病介入术后患者安全、有效。

参考文献

- [1] 张武豪.应用血栓弹力图评价不同脑血管疾病介入治疗围术期抗血小板聚集治疗效果差异及药物抵抗因素分析[D].大连:大连医科大学,2024.
- [2] 闫彬,刘坤,张保朝.血栓弹力图在急性缺血性脑卒中的应用研究进展[J].中华神经医学杂志,2021,20(12):1281-1286.
- [3] 王成兵,张倩,赵冰洋,等.血栓弹力图检测指导中国缺血性卒中患者抗血小板的 meta 分析[J].中国实验诊断学,2021,25(5):729-732.
- [4] 韩雪玲.缺血性心脑血管疾病患者血小板功能参数与阿司匹林药物抵抗的相关性[D].南昌:南昌大学,2022.
- [5] 毛伦林,季莉莉,马爱金,等.基因多态性联合血栓弹力图指导个体化抗血小板治疗缺血性脑卒中的临床研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23(5):511-514.
- [6] 董劲,姜红.不同抗血小板药物方案对行急诊经皮冠状动脉介入治疗的 STEMI 患者血小板反应性及对 MPVLR、NLR 的影响[J].岭南心血管病杂志,2023,29(2):119-123.
- [7] 杨家慧,罗霄鹏,包正军,等.抗血小板药物治疗反应多样性与对氧磷酶 1/血小板内皮聚集受体 1 基因相关性研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2020,47(5):559-563.
- [8] 李兴,卢姿瑾,王晓冬,等.CYP2C19 基因多态性联合血小板功能检测指导 PCI 术后患者抗血小板药物选择的效果观察[J].首都医科大学学报,2020,41(6):960-964.
- [9] BREET N J, VAN WERKUM J W, BOUMAN H J, et al. High on-treatment platelet reactivity to both aspirin and clopidogrel is associated with the highest risk of adverse events following percutaneous coronary intervention [J]. Heart, 2011, 97(12): 983-990.
- [10] 黄俊,杜列,陈亚瑾,等.血栓弹力图联合 D-二聚体预测缺血性脑血管病的病情严重程度的评估价值[J].青岛医药卫生,2023,55(5):346-349.
- [11] 尹克金,孙鸿,王学军,等.血栓弹力图参数对缺血性卒中患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的预测价值[J].国际脑血管病杂志,2020,28(8):600-604.
- [12] 李佳凯,肖颖秀.血栓弹力图对比血小板聚集率在轻中度

- 急性缺血性脑卒中患者的抗血小板治疗中的应用[J]. 岭南急诊医学杂志, 2023, 28(2): 120-123.
- [13] 路孟凡. TEG 在慢性脑缺血与脑梗死的结果对比及与 LAA 型脑梗死预后的相关性研究[D]. 新乡: 新乡医学院, 2022.
- [14] 杨小红. 血栓弹力图对缺血性脑卒中复发的临床意义及相关性分析[D]. 大连: 大连医科大学, 2021.
- [15] 马琦. 氯吡格雷 HTPR 临床预测模型及其与 PDI、T2DM 关系探讨[D]. 广州: 暨南大学, 2021.
- [16] 杨佳慧. 基于血栓弹力图检测的抗血小板治疗策略对 HR-NICE 患者临床转归的影响[D]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [17] 袁庆芳. 血栓弹力图对急性脑梗死患者抗血小板治疗的指导价值及丁苯酞的临床疗效和安全性研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2020.
- [18] JOHNSTON S C, EASTON J D, FARRANT M, et al. Clopidogrel and Aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA[J]. N Engl J Med, 2018, 379(3): 215-225.
- [19] BRAND A, KORPORAAL S, URBANUS R T, et al. Platelet function tests: tailored antiplatelet therapy for vascular patients[J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2017, 161(1): D1700.
- [20] 吴夏静, 蔡雪娇, 肖少华. 血栓弹力图监测指导间歇性气囊加压装置对预防截瘫后静脉血栓形成的效果[J]. 重庆医学, 2022, 51(2): 271-275.
- [21] 李龙, 贺鹏. 血栓弹力图在脑血管支架术抗血小板聚集治疗方案治疗中的应用分析[J]. 贵州医药, 2023, 47(10): 1620-1621.
- [22] 史晓宁, 史云霞, 李坤, 等. TEG 监测结合早期护理预防下肢静脉曲张患者术后深静脉血栓形成的效果[J]. 齐鲁护理杂志, 2021, 27(6): 29-31.
- [23] 刘勇, 冯雪梅, 王娟. 应用血栓弹力图检测血小板抑制率指导急性非心源性卒中抗血小板治疗的研究[J]. 中国现代医生, 2022, 60(33): 15-18.
- [24] RAO Z, ZHENG H, WANG F, et al. The association between high on-treatment platelet reactivity and early recurrence of ischemic events after minor stroke or TIA [J]. Neurol Res, 2017, 39(8): 719-726.

(收稿日期: 2024-06-28 修回日期: 2024-10-22)

• 短篇论著 •

血清 NT-proBNP、sST2、Galectin-3 联合诊断老年脓毒症继发心功能不全的价值*

伍小霞, 石磊, 梁媚皓, 杨勇[△]

南华大学附属长沙中心医院重症医学科, 湖南长沙 410004

摘要:目的 探讨血清 N 末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)、半乳糖凝集素-3(Galectin-3)联合诊断老年脓毒症继发心功能不全的价值。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 2 月该院收治的 65 例老年脓毒症继发心功能不全患者作为研究组,另选取 31 例老年脓毒症未发生心功能不全患者作为对照组。两组患者均接受超声心动图检查,分析两组临床资料、NT-proBNP、sST2 及 Galectin-3 水平差异,并分析其对老年脓毒症继发心功能不全的影响及其诊断价值。结果 对照组和研究组急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、收缩压(SBP)、血肌酐水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组 NT-proBNP、sST2 及 Galectin-3 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,APACHE II 评分、SBP、血肌酐、NT-proBNP、sST2 及 Galectin-3 是老年脓毒症继发心功能不全的影响因素($P < 0.05$)。受试者工作特征曲线分析结果显示,NT-proBNP、sST2、Galectin-3 及 3 项联合检测诊断老年脓毒症继发心功能不全的曲线下面积分别为 0.696、0.833、0.802、0.837。结论 老年脓毒症继发心功能不全患者血清 NT-proBNP、sST2、Galectin-3 水平显著上调,各指标联合检测对其诊断价值较高,可应用于临床进行辅助诊断老年脓毒症继发心功能不全。

关键词: N 末端 B 型脑钠肽前体; 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白; 半乳糖凝集素-3; 老年脓毒症; 心功能不全

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.04.021

文章编号: 1673-4130(2025)04-0487-05

中图法分类号: R459.7

文献标志码: A

脓毒症是机体对感染产生的一种过度且失控的反应状态,该病可引起机体多个器官出现功能障碍^[1]。内皮细胞损伤、线粒体功能障碍、炎症反应加

剧、氧化应激增强及心肌细胞的凋亡等机制相互作用会增加脓毒症心功能不全的发生率,但临床提出脓毒症心功能不全是多因素和多通路共同作用的结

* 基金项目: 湖南省卫生健康委科研计划项目(D202310006370); 湖南省科技创新计划项目(2021SK53403)。

[△] 通信作者, E-mail: 2829580106@qq.com。