

• 临床检验研究论著 •

双联抗血小板治疗对药物洗脱支架术后患者血液流变学的影响

阚静^{1,2}, 陈绍良¹, 林玲¹, 徐海梅¹, 赵莹莹¹, 刘彦¹, 陈峰²

(1. 南京医科大学附属南京医院 江苏南京 210006; 2. 南京医科大学公共卫生学院, 江苏南京 210006)

摘要:目的 探讨双联抗血小板治疗对药物洗脱支架术后不同性别患者血液流变学的影响。方法 选择 2009 年 9 月至 2009 年 12 月接受药物洗脱支架置入术的 598 例冠心病患者, 排除急性心肌梗死、急性脑梗死、肿瘤、肺源性心脏病、血流变学检查异常者, 共有 444 例患者纳入分析。其中 214 例在术后 9 个月完成血液流变学检测随访。用 ZL9000 PLUS 型血流变测定仪测定全血黏度(高切、中切、低切)、血浆黏度、血细胞比容、红细胞变形指数、红细胞聚集指数、红细胞电泳时间。结果 药物洗脱支架术后双联抗血小板治疗 9 个月时, 患者的全血黏度均明显升高, 但全血低切还原黏度轻度降低, 男性组红细胞沉降率和红细胞沉降率方程 K 值(除去血细胞比容的影响后的红细胞沉降率校正值)明显减小, 但女性组变化不明显。结论 双联抗血小板治疗可以降低男性红细胞聚集, 从而减少男性冠心病患者药物洗脱支架术后主要不良心脏事件的发生。

关键词: 血液黏度; 冠心病; 血小板聚集抑制剂; 药物洗脱支架

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.06.007

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)06-0653-03

Impact of dual antiplatelet therapy on blood viscosity after treatment with drug-eluting coronary stents

Kan Jing^{1,2}, Chen Shaoliang¹, Lin Ling¹, Xu Haimei¹, Zhao Yingying¹, Liu Yan¹, Chen Feng²

(1. Nanjing First Hospital, Nanjing, Jiangsu 210006, China; 2. School of Public Health, Nanjing medical university, Nanjing, Jiangsu 210006, China)

Abstract: Objective To study the effect of dual antiplatelet therapy on blood viscosity in women and men after drug-eluting stent implantation. **Methods** 598 consecutive patients with coronary artery disease were treated by drug-eluting stent implantation from May 2009 to December 2010, of which 444 patients were included in the analysis, excluded acute myocardial infarction, acute cerebral infarction, tumor, cor pulmonale, and abnormal hemorrheology. 214 among them completed with hemorrheology follow-up 9 months after the treatment. The hemorrheology was measured with hemorrheology tester (ZL9000 PLUS), including whole blood viscosity (high cut, cut, low cut), plasma viscosity, red blood cell deposited, erythrocyte deformation index, red cell aggregation index, and red blood cells electrophoretic time. **Results** Whole blood viscosity were significantly increased in patients with dual antiplatelet therapy continue 9-months after drug-eluting stent implantation. However, the low shear whole blood reductive viscosity were slightly reduce. The erythrocyte sedimentation rate (ESR) and Equation K value of ESR (correction value of ESR divided hematocrit) significantly slower in men, which were not observed in women. **Conclusion** The decrease of red cell aggregation in men with dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation would be reduce major adverse cardiac events.

Key words: blood viscosity; coronary heart disease; platelet aggregation inhibitors; drug eluting stents

冠状动脉支架置入是治疗冠状动脉狭窄的有效治疗手段, 但是支架内再狭窄影响患者的远期预后。与金属裸支架(BMS)相比, 药物洗脱支架(DES)的药物涂层有抗内膜增生效果, 使得狭窄冠状动脉再血管化效果得以长期保持^[1-3], 然而第一代 DES 的永久性涂层或其所负载的抗平滑肌增生药物有可能导致晚期支架内血栓^[4-6]。目前指南推荐所有经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后患者阿司匹林联合氯吡格雷的双联抗血小板治疗(DAPT)最少维持 1 年^[7], 可是少数患者尽管联合应用抗血小板药物, 仍不能预防支架内血栓事件的发生。血栓形成与血黏度增高、血流缓慢、血小板聚集有关, 即血液流变学异常^[8]。阿司匹林和氯吡格雷联合应用可在不同的环节抑制血小板的聚集, 起到协同抗血小板的作用, 因此 DAPT 对血小板功能的影响和检测方法已得到越来越多的关注, 但是关于 DAPT 对血液流变学的影响的研究却鲜有报道。本文通过血液流变学的方法观察 DES 术后 DAPT 患者血黏度的变化, 探讨 DAPT 对 DES 术后患者远期不良事件的影响以及性别差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 9 月至 2009 年 12 月在南京市

第一医院接受 DES 治疗冠状动脉阻塞性病变的患者 598 例, 剔除急性心肌梗死, 急性脑梗死, 肿瘤, 肺源性心脏病, 血流变学检查异常, 共有 444 例患者纳入分析。其中 214 例(48.2%) 在 DES 术后第 9 个月完成血液流变检测随访。

1.2 方法

1.2.1 冠状动脉介入治疗 按照 PCI 常规对冠状动脉直径狭窄大于或等于 50% 的冠心病患者进行冠状动脉支架植入治疗, 导丝放置在靶血管的远端, 由术者决定是否进行预扩张(为防止预扩张后夹层, 球囊/血管直径比为 0.8 : 1.0, 扩张压力 6 atm)。靶血管送入支架, 支架/血管比例 1.0~1.1 : 1.0, 靶病变支架膨胀。术后即刻两次近正交投影中病灶平均直径狭窄小于 30% 并且 TIMI 血流分级达到 3 级, 无 B 型以上夹层, 结束手术。

1.2.2 抗血小板药物治疗 术前常规服用阿司匹林 100 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d, 并且在术前 24 h 口服氯吡格雷 300 mg 负荷量, 术中经动脉鞘管给予肝素 100 U/kg, 如果手术时间超过 1 h, 每隔 1 h 追加 2 000 U, 术后继续口服阿司匹林 300 mg/d, 1 个月后改为 100 mg/d 至终生, 氯吡格雷 75 mg/d 至少服用 1 年。

1.2.3 血液流变检测方法 所有患者在 PCI 术前 24~48 h, 清晨空腹, 不用止血带抽取手背静脉血 4 mL, 肝素钠抗凝, 进行血液流变学检查。检测仪为北京众驰伟业科技发展有限公司研制的自动血流变测试仪(ZL9000 PLUS)。室内温度 25~37 ℃, 先作全血黏度(η_b)测定, 之后 3 000 r/min 离心 30 min, 用毛细管法测血浆黏度(η_p), 血细胞比容(HCT)测定仪测 HCT, 温氏法测红细胞沉降率, 再经计算得出全血高切还原黏度、全血低切还原黏度、红细胞刚性指数(ERI)、红细胞聚集指数(EAI)、红细胞变形指数(EDI)。以上检测指标成人正常值: η_b , 切变率(200 s^{-1}): 3.53~4.65 $mPa \cdot s$, 切变率(30 s^{-1}): 5.18~5.94 $mPa \cdot s$, 切变率(5 s^{-1}): 8.31~9.95 $mPa \cdot s$, 切变率(1 s^{-1}): 17.63~21.35 $mPa \cdot s$, η_p 1.20~1.66 $mPa \cdot s$; HCT 42.5%~48.4%; 红细胞沉降率: 男性 0~15 mm/h, 女性: 0~20 mm/h; ERI 3.4~5.9, EAI 2.0~3.0, EDI 0.66~1.09。

1.3 统计学处理 运用 SPSS 16.0 行统计分析, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用方差分析; 分类变量表示为频数和百分数, 采

用卡方检验, 频数小于 5 时采用 Fisher 精确概率检验, 等级资料采用 Mann-Whitney U 非参数检验。术前和术后血液流变学指标比较使用配对 t 检验, 不同性别患者随访期间主要心脏不良事件使用成组 t 检验, 双侧 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者和病变特征 444 名患者中, 男性 308 例(69.4%), 24.8% 并发糖尿病。大多数患者为前降支病变, 分叉病变的比例为 32.7%, 慢性完全闭塞病变为 17.2%, 因此 55% 患者使用 2 根或 2 根以上的支架。75.8% 的手术经桡动脉完成。

2.2 血液流变学检查 以性别分组, DES 术后 DAPT 9 个月时, 女性组和男性组不同切变率的全血黏度均较治疗前升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。男性组全血高切还原黏度升高的同时, 红细胞比积增加, 刚性指数增高($P < 0.05$)。男性组的红细胞沉降率较治疗前明显减慢, 从 15.27 减至 10.61, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 而女性组没有出现这种变化(表 1)。

表 1 双联抗血小板治疗前后血液流变学比较

检测项目	女性(n=136)			男性(n=308)		
	术前	术后	P 值	术前	术后	P 值
全血黏度($mPa \cdot s$)						
切变率(200 s^{-1})	3.86±0.47	4.17±0.51	0.003	4.16±0.58	4.43±0.50	<0.001
切变率(30 s^{-1})	4.95±0.55	5.31±0.62	0.002	5.43±0.70	5.73±0.63	<0.001
切变率(5 s^{-1})	8.09±1.02	8.55±0.95	0.014	8.94±1.11	9.49±0.99	<0.001
切变率(1 s^{-1})	16.84±2.03	17.76±1.97	0.013	19.37±2.32	20.37±2.09	<0.001
全血还原黏度($mPa \cdot s$)						
高切	5.92±0.53	6.13±0.65	0.159	6.11±0.75	6.35±0.62	0.002
低切	38.07±3.65	36.97±2.51	0.116	40.77±2.02	40.40±2.51	0.181
血浆黏度($mPa \cdot s$)	1.44±0.05	1.45±0.03	0.08	1.47±0.12	1.46±0.06	0.455
红细胞比积(%)	40.46±4.41	44.10±4.61	0.269	44.17±5.29	46.33±4.40	<0.001
红细胞沉降率	20.39±19.20	20.35±17.59	0.255	15.27±13.65	10.61±9.51	<0.001
红细胞沉降率方程 K 值	63.45±56.71	83.08±65.69	0.126	57.60±44.50	45.43±38.34	0.007
红细胞刚性指数	4.10±0.40	4.23±0.42	0.265	4.17±0.46	4.34±0.39	<0.001
红细胞聚集指数	4.34±0.33	4.27±0.25	0.262	4.64±0.28	4.60±0.20	0.233
红细胞变形指数	0.81±0.06	0.78±0.04	0.007	0.78±0.05	0.77±0.04	0.202

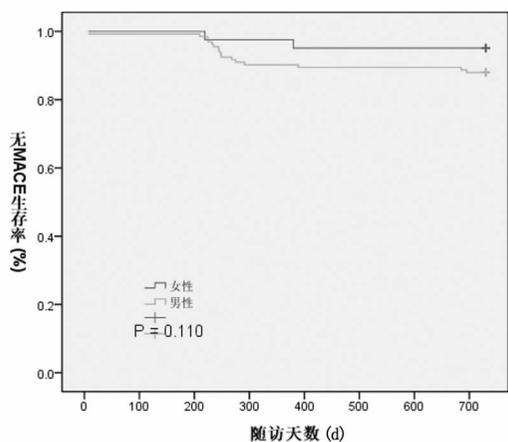


图 1 MACE Kaplan-Meier 曲线(log-rank 法)

2.3 临床随访 所有患者术后规律服用 DAPT 1 年, 所有存活患者在术后第 1 个月, 第 12 个月和第 2 年通过电话进行临

床随访, 内容包括 DAPT 药品名称, 服用剂量和是否规律服用, 心绞痛症状及主要心脏不良事件(MACE)。MACE 定义为: DES 术后发生的与靶病变或靶血管相关的心源性死亡, 心肌梗死和血运重建。平均随访时间 581.3 天, 51 例(11.5%) 患者发生 MACE, 其中心源性死亡 22 例(4.9%), 靶血管支配区域心肌梗死 6 例(1.4%), 靶病变血运重建 19 例(4.3%), 不同性别组无统计学差异(图 1)。

3 讨 论

本研究采取血液流变学检测方法, 观察 DAPT 9 个月血黏度变化, 主要发现有: (1) DES 术后 DAPT 治疗 9 个月时, 患者的全血黏度均明显升高, 但全血低切还原黏度轻度降低; (2) 男性组红细胞沉降率和红细胞沉降率方程 K 值(除去血细胞比容的影响后的红细胞沉降率校正值)在 DAPT 治疗 9 个月时均明显减慢, 但女性组变化不明显; (3) 不同性别组 MACE 无统计学差异, 但是在 DES 术后 1 年停止 DAPT 后, 男性组的 MACE 有升高趋势。

血液流变学是研究血液及其有形成分的流动性与形变规

律的生物力学。血液流变性质的异常与血管损伤、微循环障碍以及血栓的形成和发展具有密切的联系,被认为是血栓前状态的危险因素,其中尤以血液黏度为重要因素^[8-10]。全血黏度表示血液总体(包含血细胞和血浆)流动性的指标。全血还原黏度是除去血细胞浓度这个影响因素后的全血黏度,反映血浆黏度和血细胞本身性质对血液流动性的影响。本研究观察到 DES 术后 DAPT 治疗 9 个月时,患者的全血黏度均明显升高,但全血低切还原黏度改变不明显。说明 DAPT 对血黏度的影响主要来自于血细胞浓度。由于不同性别冠心病患者的血液流变学存在差异^[11],本研究还比较了 DAPT 对不同性别人群血液流变学影响,发现男性组红细胞沉降率和红细胞沉降率方程 K 值(除去血细胞比容的影响后的红细胞沉降率校正值)均明显减慢,但女性组变化不明显。这个结果显示 DAPT 对不同性别患者的治疗效果有差别,反映在血液流变学上是 DAPT 可以减少男性红细胞聚集,维持红细胞悬浮稳定性。红细胞聚集可以导致血流缓慢瘀滞,使微循环的血液灌注减少,造成血管内皮细胞低氧缺血,血管内皮功能紊乱,与晚期支架内血栓有关。规律、足量的 DAPT 是防止 DES 术后血栓形成的重要手段。

本研究使用的 DAPT 是阿司匹林联合氯吡格雷。阿司匹林通过抑制血小板上的环氧化酶(COX-1)而减少血栓素 A₂(TXA₂)的生成,从而起到抑制血小板功能的作用。氯吡格雷是一种新型血小板聚集抑制剂,可以选择性地抑制二磷酸腺苷(ADP)与其血小板受体结合及继发的 ADP 介导的血小板糖蛋白 II b/III a(GP II b/III a)受体复合物的活性,抑制血小板聚集。阿司匹林和氯吡格雷联合应用,可在不同的环节抑制血小板的聚集,起到协同抗血小板的作用。文献^[12-13]证实 PCI 术后过早停止抗血小板治疗可显著增加主要心血管事件的发生风险。本研究随访结果显示术后第 2 年男性组的 MACE 较女性组有升高趋势,可能与停止 DAPT, DAPT 降低男性红细胞聚集作用消失有关。

综上所述,血液流变性和红细胞聚集指数与 DES 术后主要心脏不良事件有关。血液流变学监测可以作为 DAPT 治疗效果的客观指标,为不同性别冠心病患者的病情发展和转归提供重要信息。

参考文献

[1] Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary

revascularization[J]. N Engl J Med, 2002, 346(23): 1773-1780.
 [2] Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery[J]. N Engl J Med, 2003, 349(14): 1315-1323.
 [3] Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up[J]. Circulation, 2001, 104(17): 2007-2011.
 [4] Togni M, Windecker S, Cocchia R, et al. Sirolimus-eluting stents associated with paradoxical coronary vasoconstriction[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(2): 231-236.
 [5] Kim JW, Suh SY, Choi CU, et al. Six-month comparison of coronary endothelial dysfunction associated with sirolimus-eluting stent versus Paclitaxel-eluting stent[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2008, 1(1): 65-71.
 [6] Hofma SH, van der Giessen WJ, van Dalen BM, et al. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation[J]. Eur Heart J, 2006, 27(2): 166-170.
 [7] Faxon DP, Nesto RW. Antiplatelet therapy in populations at high risk of atherothrombosis[J]. J Natl Med Assoc, 2006, 98(5): 711-721.
 [8] 师静霞, 姚玉虹, 田虹, 等. 冠心病患者血液流变学、血脂检测及血小板相关参数分析[J]. 中国微循环, 2009, 13(6): 629-630.
 [9] 周铁明, 颜棠. 119 例冠心病患者血流变学指标探讨[J]. 实用预防医学, 2010, 17(12): 2495-2496.
 [10] 阚静, 陈绍良, 林玲, 等. 不同性别冠心病患者冠状动脉病变的空间分布与血液流变学关系的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(21): 2618-2620.
 [11] Caballero L, Ruiz-Nodar JM, Marin F, et al. Oral anticoagulation improves the prognosis of octogenarian patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stenting[J]. Age Ageing, 2013, 42(1): 70-75.
 [12] Lassar TA, Simon DI, Croce K. Optimizing antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: clinical pathways for platelet function testing[J]. Rev Cardiovasc Med, 2011, 12(Suppl 1): S23-S33.
 [13] Uchida Y, Mori F, Ogawa H, et al. Impact of anticoagulant therapy with dual antiplatelet therapy on prognosis after treatment with drug-eluting coronary stents[J]. J Cardiol, 2010, 55(3): 362-369.

(收稿日期: 2012-09-09)

(上接第 652 页)

with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung Cancer[J]. BMC Cancer, 2012, 12(1): 385.
 [2] Christensen JD, Patz EF Jr. Future trends in lung Cancer diagnosis[J]. Radiol Clin North Am, 2012, 50(5): 1001-1008.
 [3] Tang JH, Zhang XL, Zhang ZH, et al. Diagnostic value of tumor marker pro-gastrin-releasing peptide in patients with small cell lung Cancer: a systematic review[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(10): 1563-1568.
 [4] Nagakubo D, Taira T, Kitaura H, et al. DJ-1, a novel oncogene which transforms mouse NIH3T3 cells in cooperation with ras [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 231(2): 509-513.
 [5] Waragai M, Sekiyama K, Sekigawa A, et al. α -Synuclein and DJ-1 as potential biological fluid biomarkers for parkinson's disease [J]. Int J Mol Sci, 2010, 11(11): 4257-4266.

[6] Le Naour F, Misek DE, Krause MC, et al. Proteomics-based identification of RS/DJ-1 as a novel circulating tumor antigen in breast Cancer[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(11): 3328-3335.
 [7] 杜立平. 中晚期肺腺癌患者体内 CEA、NSE、CYFRA21-1、CA125 水平的改变[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(16): 1939-1940.
 [8] 徐忠玉, 林雅宁, 梁声强. 血清 CEA、NSE、CYFR21-1 水平检测在肺癌诊断和鉴别诊断的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(13): 1597-1598.
 [9] Grunnet M, Sorensen JA. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer[J]. Lung Cancer, 2012, 76(2): 138-143.
 [10] 谭维琴, 杨士军, 鲍艳梅, 等. 肺癌患者手术前后血清 NSE、CYFRA21-1、CEA 的变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(1): 16-17.

(收稿日期: 2012-11-09)