

- (25):62-63.
- [6] 王娜. 反复性自然流产不孕的封闭抗体检验与治疗分析[J]. 当代医学, 2015, 21(28):39-40.
- [7] 于红玲, 邓晓惠, 晁岚, 等. 配偶淋巴细胞免疫治疗次数和注射方式对复发性流产患者封闭抗体转阳率的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(12):903-906.
- [8] 黄倩羽. 109 例淋巴细胞免疫治疗对反复性自然流产的治疗效果及妊娠结局分析[J]. 中辽宁医学杂志, 2016, 30(3):23-25.
- [9] 张凯, 赵炜, 任慧颖, 等. 主动免疫疗法治疗反复自然流产 145 例疗效分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 34(9):65-66.
- [10] 于红玲, 邓晓惠, 晁岚, 等. 配偶淋巴细胞免疫治疗次数和注射方式对复发性流产患者封闭抗体转阳率的影响[J]. 中国妇产科杂志, 2013, 48(12):903-906.
- [11] 张艳华, 刘梅梅, 李佩玲, 等. 淋巴细胞主动免疫联合丙种球蛋白治疗复发性流产的研究[J]. 国际免疫学杂志, 2012, 35(5):398-402.
- [12] 周媛萍, 吴晓云, 王海燕, 等. 主动免疫治疗反复性自然流产临床疗效分析[J]. 浙江医学, 2012, 34(13):1152-1153.
- [13] 许红, 孙东兰, 高虹, 等. 封闭抗体与原发和继发反复自然流产的关系[J]. 河北医药, 2011, 33(21):3298-3298.
- (收稿日期:2017-06-25 修回日期:2017-09-30)
- 短篇论著 •

# 血清 vWF、PRI 对急性冠脉综合征患者氯吡格雷抵抗的临床价值

白克庆

(中国五冶集团有限公司医院检验科, 四川成都 610081)

**摘要:**目的 探讨血管性血友病因子(vWF)及血小板反应指数(PRI)在对氯吡格雷抵抗急性冠脉综合征(ACS)患者治疗中的临床价值。方法 选取 2015 年 6 月至 2016 年 6 月该院收治的对氯吡格雷抵抗的 ACS 患者 76 例进行研究,采用随机数余数分组法分为标准治疗组(38 例)和个体化治疗组(38 例),观察两组术后第 1、15、30 天时 vWF 抗原水平及 PRI 变化,分析两者相关性及两组临床结局。结果 两组术后 vWF 抗原水平及 PRI 均呈现下降趋势,其中标准治疗组在第 15、30 天时 vWF 抗原水平及 PRI 明显高于个体化治疗组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );vWF 水平与 PRI 呈明显正相关( $r=0.753\ 7, P<0.01$ );标准治疗组支架内血栓形成及 30 d 随访期间主要不良心血管事件发生率分别为 23.7%和 55.3%,明显高于个体化治疗组,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 在对氯吡格雷抵抗的 ACS 患者中,vWF、PRI 能敏感地反应 PCI 术后抗血小板治疗的疗效。

**关键词:**急性冠脉综合征; 氯吡格雷抵抗; 血管性血友病因子; 血小板反应指数; 血管扩张刺激磷酸蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.06.035 中图法分类号:R541.4  
文章编号:1673-4130(2018)06-0746-03 文献标识码:B

急性冠状动脉综合征(ACS)以冠状动脉粥样硬化斑块破溃、继发完全或不完全闭塞性血栓形成成为病理基础<sup>[1]</sup>。血小板激活、聚集是 ACS 和经皮冠脉介入术后引起动脉血栓形成的关键因素,因此,抗血小板治疗已成为辅助治疗 ACS 的基础。目前,临床上应用较多的抗血小板药物主要包括阿司匹林和氯吡格雷<sup>[2]</sup>,但关于对氯吡格雷抵抗的 ACS 患者增大抗血小板药物剂量,并联合血管性血友病因子(vWF)水平、血小板反应指数(PRI)评价经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后抗血小板治疗疗效的研究鲜有报道。本研究探讨了 ACS 患者 PCI 术后不同时间点 vWF 抗原水平及 PRI 变化,旨在为临床提供参考。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 6 月至 2016 年 6 月本院收治的对氯吡格雷抵抗的 ACS 患者 76 例进行研究,采用随机数余数分组法分为标准治疗组(38 例)和个体化治疗组(38 例)。标准治疗组中男 27 例,女 11 例,平均年龄( $64.58\pm6.95$ )岁;个体化治疗组中男 29 例,女 9 例,平均年龄( $66.37\pm8.41$ )岁。纳入标准:符合国际心脏病学会关于 ACS 诊断标准;PCI 术后常规服用氯吡格雷。排除标准:未出现氯吡格雷抵抗,即  $PRI<50\%$ ;有过敏史或对阿司匹林、氯吡格雷过敏;半年内出现消化道出血或行外科手术;处于妊娠期;血小板功能及计数异常,有凝血功能障碍;有严重肝、肾损伤;有严重感染及肿瘤。本研究经院伦理委员会批准实施,所有研究对象均知情并签署知情同意书。两组基本临床资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。

**1.2 仪器与试剂** FACS Canto II 流式细胞仪购自美国 BD 公司,检测试剂盒购自法国 Biocytex 公司,Compact 血凝分析仪及检测试剂盒购自法国 Stago 公司。

表 1 两组基本临床资料比较

| 项目                                         | 标准治疗组( <i>n</i> =38) | 个体化治疗组( <i>n</i> =38) | <i>t</i> / $\chi^2$ | <i>P</i> |
|--------------------------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|----------|
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)                     | 64.58±6.95           | 66.37±8.41            | -1.011              | 0.315    |
| 男性比例[ <i>n</i> (%)]                        | 27(71)               | 29(76)                | 0.270               | 0.180    |
| 体质量指数( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> ) | 27.74±4.61           | 29.47±5.24            | -1.533              | 0.130    |
| 有既往冠心病史[ <i>n</i> (%)]                     | 9(24)                | 11(29)                | 0.270               | 0.180    |
| 有冠状动脉旁路移植术史[ <i>n</i> (%)]                 | 3(8)                 | 2(5)                  | 0.214               | 0.321    |
| 有吸烟史[ <i>n</i> (%)]                        | 18(47)               | 21(55)                | 0.474               | 0.144    |
| 有高脂血症[ <i>n</i> (%)]                       | 21(55)               | 23(61)                | 0.216               | 0.165    |
| 有糖尿病[ <i>n</i> (%)]                        | 15(39)               | 17(45)                | 0.216               | 0.165    |
| 有高血压[ <i>n</i> (%)]                        | 24(63)               | 22(58)                | 0.220               | 0.166    |
| 左心射血分数( $\bar{x}\pm s$ ,%)                 | 55.2±7.87            | 53.1±9.38             | 1.057               | 0.294    |
| 人均药物洗脱支架数[ <i>n</i> (%)]                   | 23(61)               | 19(50)                | 0.852               | 0.120    |
| 支架长度( $\bar{x}\pm s$ ,mm)                  | 31.37±12.26          | 26.60±11.62           | 1.742               | 0.086    |
| 血红素( $\bar{x}\pm s$ ,g/dL)                 | 13.51±2.48           | 13.60±3.09            | -0.139              | 0.890    |
| 血小板数( $\bar{x}\pm s$ ,10 <sup>3</sup> g/L) | 245.18±59.11         | 237.26±68.89          | 0.538               | 0.592    |
| 肌酐( $\bar{x}\pm s$ ,mg/dL)                 | 1.19±0.31            | 1.08±0.20             | 1.911               | 0.060    |

**1.3 方法** 标准治疗组服用阿司匹林 100 mg 及氯吡格雷 75 mg,个体化治疗组服用阿司匹林 200 mg 及氯吡格雷 150 mg,两组均在术后第 1、15、30 天采集静脉血,所有标本均置于 3.8%枸橼酸钠抗凝管中,并于 2 h 内进行检测。采用流式细胞仪检测血清血管扩张刺激磷蛋白(VASP)磷酸化水平,采用血凝分析仪检测 vWF 抗原水平。首先取全血进行 VASP 检测并计算 PRI,然后 3 000 r/min 离心 10 min,取乏血小板血浆上机进行 vWF 抗原水平检测,其中 VASP 检测方法按照厂家试剂说明书操作,计算公式如下:MF-Ic<sub>(PGE1)</sub> = MF-Ic(T1) = MFI(T1) - MFI(T3),MF-Ic<sub>(PGE1+ADP)</sub> = MF-Ic(T2) = MFI(T2) - MFI(T3),PRI = [(MF-Ic<sub>(PGE1)</sub> - MF-Ic<sub>(PGE1+ADP)</sub>)/MF<sub>(PGE1)</sub>] × 100,其中 MFI 为平均荧光强度值,PGE1 为前列腺素 E1,ADP 为二磷酸腺苷,MF-Ic 为校正的荧光强度均

值,T1、T2 为测试管,T3 为阴性对照管。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件进行统计学处理;计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,采用 Kolmogorov-Smirnov 检验数据是否符合正态分布,符合正态分布的采用 *t* 检验,不符合正态分布的采用 Wilcoxon 秩和检验,方差不齐采用校正 *t* 检验;计数资料以百分率或频数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;相关分析采用 Pearson 相关分析;以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 两组 vWF 抗原水平和 PRI 比较** 两组术后 vWF 抗原水平及 PRI 均呈现下降趋势,其中标准治疗组在第 15、30 天时 vWF 抗原水平及 PRI 明显高于个体化治疗组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 2。

表 2 两组 vWF 抗原水平和 PRI 比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | vWF(U/dL)    |              |              | PRI(%)     |            |            |
|----------|--------------|--------------|--------------|------------|------------|------------|
|          | 第 1 天        | 第 15 天       | 第 30 天       | 第 1 天      | 第 15 天     | 第 30 天     |
| 标准治疗组    | 210.37±54.63 | 194.26±30.44 | 188.24±13.10 | 79.58±4.20 | 69.71±3.74 | 64.50±4.22 |
| 个体化治疗组   | 212.16±40.00 | 177.79±33.95 | 161.68±37.79 | 77.84±3.77 | 42.35±2.64 | 35.26±3.92 |
| <i>t</i> | 0.163        | 2.227        | 4.094        | 1.900      | 36.842     | 31.294     |
| <i>P</i> | 0.8710       | 0.0290       | 0.0001       | 0.0607     | <0.01      | <0.01      |

**2.2 个体化治疗组中 PRI、vWF 水平相关性分析** 个体化治疗组中,vWF 水平与 PRI 呈明显正相关(*r* = 0.753 7,*P* < 0.01)。

**2.3 两组临床结局分析** 标准治疗组支架内血栓形成及 30 d 随访期间主要不良心血管事件发生率分别

为 23.7%和 55.3%,明显高于个体化治疗组的 5.3%和 13.2%,差异有统计学意义(*P* > 0.05)。

3 讨 论

ACS 是一类典型的重症心血管疾病且发病率高,国内每年有近百万新增患者,其 5 年累计病死率达近

20%。虽然 ACS 患者经 PCI 术后服用阿司匹林及氯吡格雷进行双重抗血小板治疗具有一定优势,但是有 11%~44% 患者对氯吡格雷表现为低反应甚至无反应<sup>[3]</sup>,其血小板活性得不到有效抑制,且易发生各类缺血性事件。因此,寻求更加准确有效的联合指标用以支持个体化诊疗就变得越发有意义。氯吡格雷是一种新型噻吩吡啶类抗血小板药物,通过活性代谢物特异地与血小板膜表面受体 P2Y<sub>12</sub> 结合,发挥阻断作用,从而抑制血小板聚集<sup>[4]</sup>。因此,通过对下游胞内 VASP 磷酸化水平进行检测,所计算出的 PRI 能准确体现出患者服用氯吡格雷的反应性<sup>[5-7]</sup>。vWF 能同时与血小板膜 GP I b-IX 复合物及内皮细胞胶原纤维结合,其水平升高预示 30 d 内出现心血管终点事件的风险明显升高<sup>[8]</sup>。同时,高水平 vWF 与心血管事件发生相关<sup>[9]</sup>,vWF 水平升高、停止氯吡格雷治疗与支架血栓发生相关<sup>[10]</sup>。多项大样本临床研究表明,依据 VASP、PRI 调整氯吡格雷药量,可提高临床疗效并降低不良事件发生率<sup>[5-7]</sup>。但是目前关于提示血管内皮损伤修复过程中情况的特异性指标比较少见,因此本研究选取了 vWF 作为前瞻性队列研究中提示血管内皮损伤的标志物。

本研究结果显示,随着个体化药物剂量的增加,对氯吡格雷抵抗的 ACS 患者出现了明显的血小板重新受抑制趋势,PRI 在第 15 天即降到 50% 以下,与此同时,vWF 抗原水平也呈现出明显的下降趋势,第 1、15、30 天的水平依次为(212.16±40.00)、(177.79±33.95)、(161.68±37.79)U/dL。这表明患者不再呈现氯吡格雷抵抗现象,其血管内皮损伤面积也呈缩小趋势。本研究进一步对个体化药物剂量增大的治疗组进行分析,发现 vWF 下降率与 PRI 指数的下降率呈明显正相关,这表明了对患者进行个体化治疗的必要性。此外,本研究对两组临床结局进行了分析,其中标准治疗组支架内血栓形成及 30 d 随访期间主要不良心血管事件发生率分别为 23.7% 和 55.3%,明显高于个体化治疗组。这进一步印证了 vWF 抗原水平、PRI 降低所反应的抗血小板治疗有效且预后良好的趋势,但两组间出血事件发生趋势尚需要在更大的样本中进行研究。

综上所述,在对氯吡格雷抵抗的 ACS 患者中,vWF、PRI 能敏感地反应 PCI 术后抗血小板治疗的疗效,具有重要临床意义。

## 参考文献

[1] 吕映华,何迎春,杨娟,等.冠心病心绞痛(气虚血瘀证)症

状疗效评分量表的研究[J].中国临床药理学与治疗学,2008,13(7):786-791

[2] ANGIOLILLO D J, BHATT D L, GURBEL P A, et al. Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development[J]. Am J Cardiol, 2009, 103(3 Suppl): 40A-51A.

[3] METHAROM P, BERNDT M C, BAKER R I, et al. Current state and novel approaches of antiplatelet therapy[J]. Arterioscl Thromb Vasc Biol, 2015, 35(6): 1327.

[4] COLLINS J E, KATZ J N, DERVAN E E, et al. Trajectories and risk profiles of pain in persons with radiographic, symptomatic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative[J]. Osteoarth Cartil, 2014, 22(5): 622.

[5] BONELLO L, CAMOIN-JAU L, ARMERO S, et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis[J]. Am J Cardiol, 2009, 103(1): 5-10.

[6] SORICH M J, ROWLAND A, MCKINNON R A, et al. CYP2C19 genotype has a greater effect on adverse cardiovascular outcomes following percutaneous coronary intervention and in Asian populations treated with clopidogrel: a meta-analysis[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2014, 7(6): 895-902.

[7] WEEM S M O P, LEUNISSEN T C, TERAA M, et al. Personalized antiplatelet therapy following endovascular revascularization in peripheral artery occlusive disease: a novel concept[J]. Ejves Short Reports, 2015, 29(10): 11-17.

[8] LEE K W, LIP G Y, TAYEBJEE M, et al. Circulating endothelial cells, von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes[J]. Blood, 2005, 105(2): 526-532.

[9] CHENG J M, SUONIEMI M, KARDYS I, et al. Plasma concentrations of molecular lipid species in relation to coronary plaque characteristics and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study[J]. Atherosclerosis, 2015, 243(2): 560-566.

[10] AKYILDIZ A F, BAYATA S, SEMERCI T, et al. The effects of iodixanol and iopamidol on adhesion molecule serum levels in patients with angina pectoris undergoing coronary angiography: a randomized study[J]. Anadolu Kardiyol Derg. 2014, 14(2): 156-161.

(收稿日期:2017-06-02 修回日期:2017-09-02)