

## 急性冠状动脉综合征患者血小板聚集率的相关影响因素

关荣春 刘园园 杜欣 李亚东 张智龙 曲妍

作者单位: 161000 黑龙江齐齐哈尔, 齐齐哈尔医学院附属第三医院检验科

通信作者: 关荣春, Email: gkl15918984259@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.04.001

**【摘要】** 目的 探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者血小板聚集率(PAR)的相关影响因素。方法 选择 2021 年 1 月—2022 年 9 月齐齐哈尔医学院附属第三医院收治的 120 例 ACS 患者作为研究对象, 所有患者均规律服用抗血小板药物。根据患者服药后的血小板二项〔二磷酸腺苷(ADP)、花生四烯酸(AA)〕是否达标(ADP 目标值 < 50% 为达标, AA 目标值 < 20% 为达标)分为双项达标组(69 例)、单项达标组(21 例)和双项均未达标组(30 例)。统计各组性别、年龄、基础疾病及用药情况, 检测各项生理生化指标, 并进行单因素方差分析; 对单因素分析中差异有统计学意义的变量行 Logistic 回归分析, 明确血小板聚集二项不达标的独立危险因素。结果 各组 ACS 患者的性别、双抗方案和尿酸(UA)水平比较差异均有统计学意义; 性别〔优势比(OR)为 0.021, 95% 可信区间(95%CI)为 0.004~0.295〕、双抗方案(OR 值为 52.710, 95%CI 为 3.251~850.470)、UA 水平(OR 值为 1.030, 95%CI 为 1.008~1.052)均为 ACS 患者 PAR 不达标的独立危险因素(均  $P < 0.05$ )。结论 性别、抗血小板药物用药策略及 UA 水平均为 ACS 患者 PAR 不达标的独立危险因素, 其中替格瑞洛更有助于降低患者 PAR, 女性更趋向于 PAR 未达标, UA 水平升高者的 PAR 达标率降低, 加强对高尿酸患者及行抗血小板治疗女性患者的血小板功能检查有重要意义。

**【关键词】** 急性冠状动脉综合征; 血小板聚集率; 影响因素

**基金项目:** 黑龙江省齐齐哈尔市科技计划联合引导项目(LSFGG-2022011)

### Influent factors of platelet aggregation rate in patients with acute coronary syndrome

Guan Rongchun, Liu Yuanyuan, Du Xin, Li Yadong, Zhang Zhilong, Qu Yan. Department of Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Qiqihar 161000, Heilongjiang, China

Corresponding author: Guan Rongchun, Email: gkl15918984259@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the related influence factors of platelet aggregation rate (PAR) in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** The 120 patients with ACS admitted to the Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College from January 2021 to September 2022 were selected as study objects. All patients regularly took antiplatelet drugs. According to whether the platelet binomial [adenosine diphosphate (ADP) and arachidonic acid (AA)] of the patients after taking the drug reached the standard (ADP target value < 50%, AA target value < 20%), the patients were divided into dual-item compliance group (69 cases), single-item compliance group (21 cases) and non-compliance group (30 cases). The basic information such as gender, age, basic disease and drug use were recorded, the physiological and biochemical indexes were detected, and the single factor analysis of variance was performed. Logistic regression analysis was performed on the variables with statistically significant differences in the univariate analysis to identify the independent risk factors for not reaching the standard of platelet aggregation. **Results** There were statistically significant differences in gender, dual antibody regimen and uric acid level of ACS patients in each group. Gender [odds ratio (OR) was 0.021, 95% confidence interval (95%CI) was 0.004–0.295], dual antibody regimen (OR value was 52.710, 95%CI was 3.251–850.470), and uric acid level (OR value was 1.030, 95%CI was 1.008–1.052) were independent risk factors for not reaching PAR in ACS patients (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** Gender, antiplatelet medication strategy and uric acid level are independent risk factors that could affect the PAR compliance of ACS patients. Tegelrolol is more helpful to reduce the PAR level of patients, and women tend to fail to meet the PAR standards. The uric acid level is inversely proportional to the PAR compliance rate. In actual clinical work, it is important to strengthen the platelet function test of patients with high level of uric acid and women undergoing antiplatelet treatment.

**【Key words】** Acute coronary syndrome; Platelet aggregation rate; Influence factor

**Fund Program:** Science and Technology Project of Qiqihar, Heilongjiang Province (LSFGG-2022011)

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 指的是因冠状动脉 (冠脉) 粥样硬化斑块发生破裂或侵袭, 导致完全或不完全闭塞性血栓的一组临床综合征, 主要包括急性 ST 段抬高 / 非急性 ST 段抬高性心肌梗死及不稳定型心绞痛<sup>[1-2]</sup>。ACS 患者病情危重, 临床上多采用手术介入方式进行治疗, 并在术后给予积极抗血小板聚集治疗以改善预后<sup>[3]</sup>。血小板在正常人体中一般处于静息状态, 血小板聚集是血小板的重要生理功能, 能够在机体止血过程中发挥重要作用。血小板聚集率 (platelet aggregation rate, PAR) 检测是目前临床针对血小板聚集功能进行评估的有效方式, 能够在血栓的早期诊断及预防中发挥重要作用<sup>[4-5]</sup>。虽然目前临床上对血小板功能指标的检测在指导抗血小板治疗、改善患者预后中的价值存在一定争议, 认为其容易受到研究人群差异及抗血小板方案等因素的干扰, 但 PAR 检测作为冠心病术后不良反应的一种预警手段, 仍具有较大潜力。本研究针对 ACS 患者 PAR 检测达标情况及相关影响因素进行探讨, 分析影响 ACS 患者 PAR 的主要因素, 旨在为临床抗血小板药物的合理选择和应用提供有价值的参考依据, 改善 ACS 患者疗效及预后, 现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象及一般资料** 选择 2021 年 1 月—2022 年 9 月于本院就诊的 120 例 ACS 患者作为研究对象, 其中男性 81 例, 女性 39 例; 年龄 30~78 岁, 平均 (63.14±5.20) 岁。所有患者均规律服用抗血小板药物。疾病类型: 不稳定型心绞痛 61 例, 急性心肌梗死 32 例, 急性非 ST 段抬高型心肌梗死 27 例; 合并症: 高血压 60 例, 糖尿病 33 例; 不良生活习惯: 吸烟 57 例, 饮酒 43 例; 抗血小板治疗方案: 阿司匹林 + 替格瑞洛 75 例, 阿司匹林 + 氯吡格雷 45 例。

**1.1.1 纳入标准** ① 诊断为 ACS, 临床诊断与《内科学》<sup>[6]</sup> 中的诊断标准相符, 并经冠脉造影、心脏生物学标志物检测、心电图检查及心脏超声等影像学检查确认; ② 年龄 > 18 岁; ③ 住院期间给予阿司匹林 + 替格瑞洛或阿司匹林 + 氯吡格雷, 且负荷量超过 24 h, 接受双联抗血小板维持治疗。

**1.1.2 排除标准** ① 对相关药物有过敏反应; ② 合并血液系统疾病; ③ 伴有出血性疾病或有出血倾向; ④ 伴有明确活动性消化性溃疡; ⑤ 入组前 1 个月内接受手术或出现外伤; ⑥ 近 1 周内服用华法林、肝素、非甾体类抗炎药及双嘧达莫使用史。

**1.1.3 伦理学** 本研究符合医学伦理学标准, 并经本院伦理委员会审批 (审批号: 2022LL-10), 对患者的检测和治疗均获得过知情同意。

**1.2 研究方法** 使用 Agg RAM 血小板聚集仪 (美国海伦娜公司) 对 120 例规律服用抗血小板药物的 ACS 患者服药后的 PAR 进行检测, 根据血小板聚集二项 [二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP)、花生四烯酸 (arachidonic acid, AA)] 是否达标 (ADP 目标值 < 50% 为达标, AA 目标值 < 20% 为达标), 将患者分为双项达标组 (69 例)、单项达标组 (21 例) 和双项均未达标组 (30 例)。记录患者性别、年龄、基础疾病以及用药情况等基本信息, 检测血小板计数 (platelet count, PLT)、平均血小板体积 (mean platelet volume, MPV)、血肌酐 (serum creatinine, SCr)、尿酸 (uric acid, UA)、餐后 2 h 血糖 (2 hour postprandial blood glucose, 2hPBG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC) 以及各项凝血功能指标 [凝血酶时间 (thrombin time, TT)、凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度 (prothrombin time activity, PTA)、纤维蛋白原 (fibrinogen, Fib)]。

**1.3 统计学方法** 使用 SPSS 25.0 统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用 *F* 检验; 计数资料以例 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验, 等级资料比较采用秩和检验。对于单因素分析中差异有统计学意义的因素, 再行多因素非条件 Logistic 回归分析, 考察血小板聚集二项达标的主要因素。 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 ACS 患者 PAR 相关影响因素的计数资料单因素分析** 不同 PAR 达标情况 ACS 患者的性别及双抗方案比较差异均有统计学意义 (均 *P* < 0.05); 而疾病类型、合并高血压、合并糖尿病、吸烟史、饮酒史差异均无统计学意义 (均 *P* > 0.05)。见表 1。

**2.2 ACS 患者 PAR 相关影响因素的计量资料单因素分析** 不同 PAR 达标情况 ACS 患者的 UA 比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05); 年龄、住院时间、PLT、MPV、SCr、2hPBG、TG、TC 及各项凝血指标 (PT、PTA、Fib、TT) 水平比较差异均无统计学意义 (均 *P* > 0.05)。见表 2。

**2.3 ACS 患者 PAR 相关影响因素的多因素分析** Logistic 回归分析表明, 性别、双抗方案及 UA 水平均为 ACS 患者 PAR 不达标的独立危险因素。见表 3。

表 1 不同临床资料 ACS 患者的 PAR 达标情况比较

临床资料	例数 (例)	PAR 达标情况(例)			$\chi^2$ 值	P 值
		双项 达标	单项 达标	双项均 未达标		
男性	81	53	11	17	6.520	0.038
女性	39	16	10	13		
不稳定型心绞痛	61	40	6	15	7.351	0.119
急性心肌梗死	32	15	10	7		
急性非 ST 段抬高 型心肌梗死	27	14	5	8		
高血压	60	30	12	18	2.803	0.246
无高血压	60	39	9	12		
糖尿病	33	21	6	6	0.807	0.668
无糖尿病	85	48	15	22		
吸烟	57	31	11	15	0.459	0.795
不吸烟	63	38	10	15		
饮酒	43	24	5	14	2.885	0.236
不饮酒	77	45	16	16		
阿司匹林 + 替格瑞洛方案	75	50	15	10	14.526	0.000
阿司匹林 + 氯吡格雷方案	45	19	6	20		

注: ACS 为急性冠状动脉综合征, PAR 为血小板聚集率

表 2 不同 PAR 达标情况 ACS 患者的年龄、住院时间及实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

临床资料	PAR 达标情况			F 值	P 值
	双项达标 (n=69)	单项达标 (n=21)	双项均未达标 (n=30)		
年龄(岁)	63.14±5.20	62.90±4.98	63.58±5.03	0.123	0.884
住院时间(d)	9.41±3.06	9.58±2.96	10.02±3.14	0.415	0.662
PLT ( $\times 10^9/L$ )	235.85±85.63	238.15±86.03	236.33±88.07	0.006	0.994
MPV(fL)	9.36±2.05	9.27±2.16	9.11±1.98	0.156	0.856
SCr( $\mu\text{mol/L}$ )	83.62±15.47	80.51±13.36	79.32±12.62	1.060	0.350
UA( $\mu\text{mol/L}$ )	350.16±88.32	388.63±92.14	405.22±100.28	4.224	0.017
2hPBG (mmol/L)	8.06±2.36	7.96±2.80	7.89±2.66	0.051	0.951
TC(mmol/L)	5.03±1.05	4.82±1.11	4.70±1.03	1.116	0.331
TG(mmol/L)	1.79±0.68	1.72±0.74	1.68±0.55	0.316	0.730
PT(s)	13.66±1.20	13.24±1.17	13.05±1.29	2.945	0.057
PTA(%)	92.65±12.69	93.54±13.06	94.07±13.47	0.137	0.873
Fib(g/L)	3.70±1.01	3.65±0.98	3.68±1.04	0.020	0.980
TT(s)	17.15±3.59	16.85±2.99	16.80±3.06	0.142	0.868

注: PAR 为血小板聚集率, ACS 为急性冠状动脉综合征, PLT 为血小板计数, MPV 为平均血小板体积, SCr 为血肌酐, UA 为尿酸, 2hPBG 为 2 h 餐后血糖, TC 为总胆固醇, TG 为三酰甘油, PT 为凝血酶原时间, PTA 为凝血酶原活动度, Fib 为纤维蛋白原, TT 为凝血酶时间

表 3 ACS 患者 PAR 相关影响因素的 Logistic 回归分析

相关因素	$\beta$ 值	$\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
性别	-3.756	8.302	0.004	0.021	0.004~0.295
双抗方案	1.418	7.790	0.005	52.710	3.251~850.470
UA	0.030	8.928	0.003	1.030	1.008~1.052

注: ACS 为急性冠状动脉综合征, PAR 为血小板聚集率, UA 为尿酸, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

### 3 讨论

ACS 作为临床多发心血管疾病之一, 具有发病率和病死率均较高的特征, 包括急性 ST 段抬高性心肌梗死等<sup>[7]</sup>。近年来, 随着我国人口老龄化趋势日渐严峻, ACS 的发病率逐年递增, 严重威胁患者健康和生命安全。ACS 的发病机制复杂, 有研究表明, 不健康的生活方式、糖尿病及高血脂等均可造成血管内皮炎症及钙化风险增高, 易导致 ACS 发病率升高<sup>[8]</sup>。现阶段, 临床对 ACS 患者多采用经皮冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI), 但术后需警惕血栓等不良事件<sup>[9]</sup>。通过使用氯吡格雷、阿司匹林、替格瑞洛等抗血小板药物, 能够有效预防血栓等 PCI 术后并发症, 但仍存在药物抵抗或治疗无效的情况<sup>[10]</sup>。PAR 是当前临床评估患者血小板聚集功能的重要指标, 高 PAR 即血小板高反应性, 与心血管不良事件的发生密切相关, 能够为血栓早期诊断及预防提供科学参考依据<sup>[11]</sup>。因此临床上需进一步探讨 ACS 患者 PAR 的相关影响因素, 以采取相应措施提高 PAR 达标率, 有效预防各种心血管不良事件。

本研究结果表明, 男性和女性 ACS 患者的 PAR 达标情况比较差异有统计学意义, 其中女性更易发生 PAR 不达标, 同时 Logistic 回归分析显示, 性别是 ACS 患者 PAR 达标情况的独立危险因素。杨思琪等<sup>[12]</sup>研究显示, 老年急性心肌梗死患者行再灌注治疗的性别比例比较差异无统计学意义, 但女性患者的院内救治效率低于男性, 且心肌总缺血时间长于男性, 病死率更高。因此急性心肌梗死的救治效果及预后可能受到性别因素的影响, 在接诊时应尽可能对急性心肌梗死进行快速识别和诊断, 使女性患者心肌缺血时间得以缩短, 最大限度改善预后。本研究中女性 ACS 患者更易发生 PAR 不达标, 可能是因为女性患 ACS 时通常年龄偏高, 基础疾病更复杂, 肝肾功能障碍发生风险更高, 也更易出现血栓等心血管不良事件。

本研究表明, 使用不同双抗方案 ACS 患者的 PAR 达标情况比较差异有统计学意义, 其中接受阿司匹林 + 替格瑞洛方案治疗的患者 PAR 更易达标, 同时 Logistic 回归分析结果提示, 双抗方案是 ACS 患者 PAR 不达标的独立危险因素。对于接受 PCL 术治疗的 ACS 患者术后血栓等不良心血管事件的预防在很大程度上依赖于有效的抗血小板治疗措施<sup>[13]</sup>。现阶段, 临床上可供选择的抗血小板药物种

类较多,采用不同药物获得的疗效存在一定差异,通过检测 PAR 水平,可帮助评估抗血小板药物的应用效果,指导临床进行药物选择并控制药物使用剂量。氯吡格雷能够对血小板受体与 ADP 的结合进行有效抑制,从而抑制血小板聚集。但是氯吡格雷作为前体药物的一种,需通过肝脏细胞色素 P450 酶代谢产生活性物质,从而与 P2Y<sub>12</sub> 受体进行不可逆性结合,转变为具有活性的代谢产物,以达到抗血小板活性的目的,起效时间较慢。替格瑞洛是一种血小板抑制剂,同时属于选择性 ADP 受体家族,能够对血小板 P2Y<sub>12</sub> 受体进行有效抑制,实现与该受体的可逆性结合,导致血小板凝集反应水平下降,为机体心肌细胞及心脏动脉血管等提供有效保护,行替格瑞洛治疗患者停药后短期内可恢复血小板功能,能减少对机体造成的损伤,改善患者预后<sup>[14]</sup>。高艳艳等<sup>[15]</sup>研究表明,与氯吡格雷相比,替格瑞洛更有助于改善接受 PCL 治疗的 ACS 患者术后心肌血流灌注,降低缺血并发症的发生率,患者预后更好。

此外,本研究结果表明,不同 PAR 达标情况 ACS 患者的 UA 水平比较差异有统计学意义,且 Logistic 回归分析结果显示,UA 为 ACS 患者 PAR 不达标的独立危险因素。UA 水平过高可能会导致甚至加重动脉粥样硬化,增加血栓发生风险。UA 沉积可对机体血管壁造成损伤,引起内皮功能紊乱,并可促进低密度脂蛋白的氧化,增加炎症因子释放量,诱发血小板活化及聚集,若发生血栓,则活化血小板可大量释放血小板活化因子,造成细胞损伤加重,容易引起缺血再灌注损伤。UA 水平之所以会影响 ACS 患者的 PAR,可能是因为 UA 能对血管内皮造成刺激,使内皮细胞功能出现障碍,加强氧化应激,长期累积下可促进血小板聚集。因此,临床上加强对高 UA 水平患者的血小板功能检测有重要意义。

综上所述,性别、双抗方案及 UA 水平均属于 ACS 患者 PAR 不达标的独立危险因素,在实际临床工作中,可进一步强化对高 UA 水平患者及女性 ACS 行抗血小板治疗患者的血小板功能检测,为 ACS 患者抗血小板治疗策略的优化提供科学参考,促进患者预后的改善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- 1 袁玮,聂姝,贾楠,等.运动康复对经皮冠状动脉介入术后急性冠状动脉综合征患者的效果[J].中国康复理论与实践,2021,27(2):208-215. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2021.02.015.
- 2 李思艺,丁寻实,叶滔,等.胸痛中心模式下急性冠脉综合征救治和预后的年龄差异性分析[J].中华危重病急救医学,2021,33(3):318-323. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200806-00565.
- 3 马晶茹,邵玉玲.早期心脏康复对急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后疗效的影响[J].中国医科大学学报,2020,49(9):803-806,811. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2020.09.007.
- 4 张莹莹,郭绪昆,郑君毅,等.血小板反应指数与血小板聚集率的相关性及对非 ST 段抬高急性冠脉综合征的预后评价[J].天津医药,2019,47(12):1248-1253. DOI: 10.11958/20191374.
- 5 白玉豪,李树仁,郝潇,等.血小板聚集率对 ACS 短期发生心血管不良事件的预测价值[J].临床心血管病杂志,2022,38(3):206-209. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2022.03.009.
- 6 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:525-533.
- 7 朱丽娟.心肌标志物在急性心肌梗死患者中的表达及与预后的关系[J].实用检验医师杂志,2020,12(2):95-99. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.02.009.
- 8 HU X M, LI H Y, ZHAO X Y, et al. Multi-omics study reveals that statin therapy is associated with restoration of gut microbiota homeostasis and improvement in outcomes in patients with acute coronary syndrome[J]. Theranostics, 2021, 11(12): 5778-5793. DOI: 10.7150/thno.55946.
- 9 刘鹏,周晓芳,钟萍,等.替格瑞洛与 PCI 术后急性冠状动脉综合征患者发生心律失常的相关性[J].中国新药杂志,2018,27(6):668-671.
- 10 齐静,陈韦,于乐,等.氯吡格雷与替格瑞洛对老年非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征安全性和疗效的对比研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(12):1259-1262. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2020.12.008.
- 11 ILARDI F, GARGIULO G, PAOLILLO R, et al. Impact of chronic kidney disease on platelet aggregation in patients with acute coronary syndrome[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2020, 21(9): 660-666. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000981.
- 12 杨思琪,刘汉雄,余秀琼,等.老年急性心肌梗死患者救治及预后的性别差异研究[J].中国全科医学,2022,25(14):1694-1699,1706. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0021.
- 13 苏斌,刘迎午,刘搏江,等.老年女性急性冠状动脉综合征行介入治疗患者应用氯吡格雷和替格瑞洛一年的临床结局[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23(5):495-498. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2021.05.013.
- 14 袁冬冬,郭丽萍,王高彪,等.汉族急性冠状动脉综合征患者使用质子泵抑制剂对阿司匹林联合替格瑞洛抗血小板作用的影响[J].中国临床药理学杂志,2020,36(9):1051-1053,1061. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.09.001.
- 15 高艳艳,王贺,万冬宇,等.不同 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂对高龄老年急性冠状动脉综合征患者疗效及安全性探讨[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(3):314-316. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2020.03.023.

(收稿日期:2022-11-29)

(本文编辑:邵文)