·综　述·

血小板高反应性的中西医结合研究进展

李金根[1]　张　贺[1]　刘　晶[2]　徐　浩[3]

抗血小板药物为治疗动脉粥样硬化性心血管疾病的基石,有证据表明其可显著降低动脉粥样硬化性心血管疾病患者不良心血管事件的发生风险[1]。然而,即使在合理应用阿司匹林或氯吡格雷后,部分患者仍有缺血性心血管事件发生[2],研究认为这与抗血小板治疗后血小板高反应性(high on-treatment platelet reactivity,HPR)密切相关[3]。因此,近年来 HPR 现象受到越来越多的关注,中医药在此方面也进行了大量的研究和探索,并取得了一定的成果。笔者将从 HPR 定义、常用检测方法、影响因素、临床意义、中西医药治疗进展等几个方面做一简单概述。

1　HPR 的定义　研究发现,部分患者经抗血小板药物如阿司匹林治疗后,血小板仍具有较高的反应性[4],这种现象即 HPR。早期多将 HPR 称为阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR)或氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance, CR),但目前认为 HPR 这一术语更为科学准确,因"抵抗"一词是指药物不能作用于其特定的药物靶点而不能发挥作用,而 HPR 受多种因素影响,并不限定于阿司匹林或氯吡格雷对血小板相应靶点的直接作用,但在一些文献中"抵抗"仍被作为习语沿用。此外,早期还将抗血小板药物"抵抗"分为临床"抵抗"(在服用抗血小板药物时发生心血管事件)和实验室"抵抗"(在使用抗血小板药物的情况下体外血小板活性仍未被充分抑制,即 HPR)。但由于"临床抵抗"这一命名不能准确反映心血管事件和血小板反应性之间的关系,研究者们建议不再使用[5]。

2　HPR 的检测　对于 HPR 的检测,目前尚无统一公认的最佳方法。其中检测阿司匹林治疗后 HPR 较为推荐的方法包括光学比浊法(light transmission aggregometry,LTA)、电阻抗法(impedance platelet aggregometry, IPA,又称为 multiplate analyzer)、血栓弹力图(thrombelastography,TEG)、Verify Now 等检测的花生四烯酸(Arachidonic acid, AA)诱导的血小板聚集率(platelet aggregation rate, PAG)或抑制率;最为准确的方法是检测血清中血栓素 A_2(thromboxane A_2,TXA_2)的代谢产物血栓素 B_2(thromboxane B_2,TXB_2),但由于对 TXB_2 的检测要求较为严格,未能在临床广泛应用,但对 TXA_2 代谢产物尿 11-脱氢 TXB_2 的测定较为方便并可反映体内血栓素水平而常被用来作为检测血清 TXB_2 的替代方法[5,6]。LTA 则是检测阿司匹林抗血小板效应最经典的方法[6],一般将 AA 诱导的血小板最大聚集率>10%~20%作为 AR 的标准,但其缺点是特异性不高,对样本及操作的技术要求较高、容易出现误差等;其他方法除电阻抗法(>0 Ω)外,尚无统一公认的诊断标准[5]。2009 年欧洲心脏病协会血栓工作组年会发布的口服抗血小板药物反应多样性共识中推荐采用 AA 诱导的 PAG 和血清 TXB_2 水平评估阿司匹林抗血小板效应[5]。

检测 P2Y12 受体拮抗剂抗血小板效应较为推荐的方法包括 LTA、电阻抗法、TEG、Verify Now 等检测的二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP)诱导的 PAG 或抑制率和血管扩张刺激磷蛋白(VASP)磷酸化程度测定[5,6],但目前尚无统一公认的最佳检测手段。Verify Now 是目前国际上最常用的检测方法,为首个被 FDA 认可的检测阿司匹林或 P2Y12 受体拮抗剂对血小板抑制效应的全自动床旁检测系统,根据 VASP 磷酸化程度计算的血小板反应指数则可以特异性地评价氯吡格雷的疗效。因此,目前国内外共识均推荐 Verify Now 及 VASP 对 P2Y12 受体拮抗剂抗血小板效应进行检测,并指出无条件者仍可选用 LTA 法进行检测[3,5]。各检测方法较为公认的诊断界值见表 1[7-9]。

目前,TEG 因操作上易于标准化、结果易于对比、容易操作等优点在我国的应用逐渐普及,但相关研究结果较少,一般认为抑制率(AA 途径)<50%为 AR,抑制率(ADP 途径)<30%为 CR[10]。ADP 诱导的曲

基金项目:"十二五"科技计划国家科技支撑计划项目(No. 2013BAI02B01)

作者单位:1.北京中医药大学研究生院(北京 100029);2.中国中医科学院研究生院(北京 100700);3.中国中医科学院西苑医院心血管病中心(北京 100091)

通讯作者:徐　浩,Tel:010-62835341,E-mail:xuhaotcm@hotmail.com

DOI:10.7661/j.cjim.20171219.481

表 1 各检测方法对 P2Y12 受体拮抗剂治疗后 HPR 的诊断界值

检测方法	LTA	VASP	Verify Now	IPA(AU/min)
结果单位	最大血小板聚集率(MPA)	血小板反应指数(PRI)	血小板反应单元(PRU)	>468
诊断界值	>46%(5 μmol/L ADP)	>50%	>235~240	

线最大振幅(ADP induced maximum amplitude, MA_{ADP})>47 mm 则是择期行冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)患者缺血事件的独立预测因素[11]。

3 HPR 发生机制及影响因素 HPR 的发生主要受以下因素影响:(1)遗传因素,主要包括细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP)、COX-1、ABCB1、GPⅠa、GPⅢa 和 P2Y12 受体等基因多态性。(2)临床因素,如药物间相互作用、吸烟及老年人、糖尿病或胰岛素抵抗、肥胖、急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)、肾功能不全等更易出现 HPR[12]。(3)细胞因素,如血小板更新加速、COX-1 抑制不充分、CYP3A 代谢活性降低、P2Y12/P2Y1 旁路上调等[13]。

在影响 HPR 的遗传因素中,参与氯吡格雷代谢转化的 CYP2C19 基因的作用尤为重要,携带 CYP2C19 功能缺失基因(主要为 CYP2C19* 2)的患者 CR 及 PCI 术后血栓事件的风险均高于正常携带者,是缺血事件的独立危险因素[14],但研究显示基因的多态性仅能解释 CR 现象的 2% ~ 12%。故虽然美国 FDA 2010 年发出警告"氯吡格雷代谢不良的 ACS 或 PCI 术后患者较 CYP2C19 功能正常者心血管事件发生率高",认为可应用基因检测来判断 CYP2C19 基因型以指导临床治疗决策,但国际各指南对 CYP2C19 基因检测的推荐多为Ⅱb 类[15]。2013 抗血小板治疗中国专家共识指出,基因多态性所致血小板反应性差异对个体临床结果的影响尚不能肯定,不推荐对 CYP2C19 进行常规检测,仅建议对 PCI 术后高危且计划改变 P2Y12 治疗方案的患者行 CYP2C19 基因检测,并指出 CYP2C19 基因检测联合 HPR 检测对预后的判断价值更大[3]。

4 HPR 的临床意义 大量证据证实,HPR 与临床终点事件密切相关,对于稳定性冠心病患者,AR 的患者发生不良心血管事件的风险为无"抵抗"者的 3 倍[16]。P2Y12 抑制剂治疗后的 HPR 也是 PCI 术后不良心血管事件(尤其是支架内血栓)的独立危险因素[9, 17],其对 ACS 患者 PCI 术后不良心血管事件的预测价值要高于稳定性心绞痛 PCI 术后者,但 HPR 是否为稳定性心绞痛或 ACS 未行 PCI 者不良心血管事件的危险因素尚缺乏证据[18]。另外,研究表明双联抗血小板(简称"双抗")治疗情况下,AR 与 PCI 术后血栓事件并无关联[17]。

5 HPR 西医治疗现状 根据血小板功能和(或)基因型检测结果指导个体化的抗血小板治疗,以期减少血栓和出血风险,理论上是一种理想的治疗策略。但迄今为止,并无充分临床证据证实这种策略的有效性。例如,针对 CR 的主要治疗措施有增加阿司匹林或氯吡格雷剂量、使用新型 P2Y12 受体抑制剂替换氯吡格雷、在"双抗"的基础上加用其他抗血小板药(如西洛他唑)。然而目前发现对使用"双抗"后的 HPR 患者,增加阿司匹林剂量并不能改善预后,反而会增加出血风险[19],同样,高剂量(150 mg/d)氯吡格雷治疗虽然可以改善 HPR,但并不能减少临床缺血事件发生[20]。

新型 P2Y12 受体抑制剂因具有更快、更强的抗血小板作用,更好地改善 ACS 患者的预后而被推荐为 ACS 患者的一线或首选抗血小板药物[21]。PLATO 研究遗传亚组分析也表明,无论是否携带 CYP2C19 功能缺失等位基因,替格瑞洛降低心血管复合终点发生率方面均优于氯吡格雷[22]。中国的一项小样本随机临床试验研究表明,与氯吡格雷相比,替格瑞洛可显著降低急性心梗或支架内再狭窄 HPR 患者的血小板反应性[(44.38±40.26) PRU *vs*. (212.58±52.34) PRU][23]。另一项注册研究的结果表明 ACS 行 PCI 术后,因 HPR 而采用高剂量氯吡格雷治疗者发生不良心血管事件的风险是无 HPR 而采用常规"双抗"治疗者 2.27 倍,而因 HPR 转用替格瑞洛者与无 HPR 者不良心血管事件发生风险相似[24]。因此,目前各共识推荐对于常规剂量 CR 者,应首选新型 P2Y12 抑制剂替代治疗而非增加氯吡格雷剂量[3, 25]。

6 中医及中西医结合治疗现状 目前针对 HPR 的治疗策略主要是增强抗血小板功能、使用更强效的新型抗血小板药物,然而更强的抗血小板作用在降低血栓事件的同时也带来了更高的出血风险[26],并且 HPR 的发生与多种因素有关,故目前单一靶点抗血小板药物的疗效可能有限。因此,治疗 HPR 以改善预后亟需一种新的治疗方案或思路,已有学者进行了初步的探索,如有学者采用新型调脂药多廿烷醇(含

有 8 种高级脂肪醇的化合物)治疗 PCI 术后 HPR,并取得了一定进展[27]。这提示利用多靶点药物整体治疗 HPR 可能会获得更好的疗效,而中医药的优势就在于立足整体,着眼局部,药物作用多靶点、药效相对缓和,能够对机体进行综合调理,使之达到新的平衡状态。

因此近年来有大量中医药治疗 HPR 的报告,以“氯吡格雷抵抗”、“阿司匹林抵抗”、“血小板高反应性”、“中医”、“中药”、“中西医”、“随机”等及对应的英文词汇为检索词检索中国知网、万方、PubMed 数据库,共获取 296 篇文献,其中中国知网 102 篇,万方数据库 136 篇,PubMed 58 篇。多数研究结果均表明,中药可改善 HPR,其中,针对 AR 的研究主要有:薛梅等[28]将 44 例稳定性心绞痛 AR 者随机分为常规阿司匹林组和阿司匹林加血府逐瘀口服液组,治疗 4 周后对照组仍有 19 例(90.5%)患者存在 AR,而血府逐瘀口服液组只有 4 例(18.2%)患者存在 AR,AR 率试验组显著低于对照组;刘东方等[29]将 60 例 AR 的稳定性冠心病患者随机分为单纯阿司匹林治疗组(20 例)、单纯护心胶囊组(20 例)以及阿司匹林联合护心胶囊组(20 例),治疗 30 天后发现联合治疗可明显降低 PAG,改善 AR 最明显;尹承华等[30]采用全血电阻法,从 330 例冠心病患者中筛选出 89 例 AR 的患者,将其随机分为联合治疗组(通心络胶囊+阿司匹林)、通心络组、阿司匹林组,治疗 1 个月后联合治疗组由胶原、ADP 诱导的 PAG 分别为 14.50±3.34、13.87±4.11,通心络组分别 14.31±3.63、14.03±3.92,均显著低于阿司匹林组(阿司匹林组分别为 18.79±2.99、16.38±3.58);张磊等[31]采用比浊法以 AA 及 ADP 为诱导剂筛选了 86 例 AR 的短暂性脑缺血患者,并将其随机分为补阳还五汤联合阿司匹林组和氯吡格雷联合阿司匹林组,治疗 90 天后重新检测 PAG,并观察短暂性脑缺血复发或进展为脑梗死的病例数及出血等不良事件发生率,结果治疗后两组 PAG(AA 及 ADP)值无明显差异,90 天内共有 27 例患者发生缺血性脑血管事件,其中治疗组 12 例、对照组 15 例,两组差异无统计学意义,但出血风险较对照组降低;Chen H 等[32]对中药治疗 AR 的 18 项随机对照试验进行荟萃分析,发现中药作为替代或联合用药可以明显改善 AR。

上述研究均为中医药干预 AR 的研究,检索文献可发现此类研究占多数,而对于 CR 的研究近几年才逐渐增多,但数量仍较少,如 Li ZL 等[33]将 131 例 ACS 存在 CR 的患者随机分为试验组(氯吡格雷+麝香保心丸)和对照组(氯吡格雷),结果发现治疗后试验组 PAG(21.29±2.88)显著低于对照组(28.59±4.76);谢绍洽等[34]将 92 例存在 CR 的 ACS 患者随机分为氯吡格雷单独治疗组和通心络联合氯吡格雷治疗组,治疗 3 个月后,联合组 PAG 降低程度显著优于对照组(50.46±8.49 *vs.* 64.92±10.25),且不良心血管事件发生率显著低于对照组(11.11% *vs.* 29.79%)。张立晶[35]将 60 例成功行 PCI、术后 7 天用 TEG 检测存在 CR 的患者随机分为标准“双抗”组和血府逐瘀胶囊联合“双抗”组,结果发现治疗后试验组血小板活性较治疗前明显降低(MA_{ADP} 值明显降低);对照组的 MA_{ADP} 值无明显变化。目前已注册但尚在进行中的试验也主要是针对 PCI 术后“双抗”情况下的 CR 的研究,包括通心络改善 ACS(PCI 术后)患者 HPR 的研究(NCT01721590),参术冠心方治疗择期 PCI 术后患者氯吡格雷抵抗的临床研究(ChiCTR-IOR-16008386)。

7　小结与展望　尽管现在对于 HPR 的定义及检测方法并不统一,但 HPR 是心血管疾病患者心血管事件的独立危险因素已被各大研究证实。目前针对 HPR 的西医治疗措施多增加出血风险,需要谨慎地衡量获益与风险,且一些措施(如增加氯吡格雷剂量)对预后的改善作用并无高质量证据支持,使其临床实际应用受限。而中医药在降低 HPR 患者 PAG 的同时,不增加出血风险,这可能与中药具有多靶点作用机制有关,因此中药可望为 HPR 提供更有效安全的治疗措施,具有较好的前景,值得进一步研究。基于目前尚无证据证明现有西医治疗措施能够改善 HPR 患者的长期预后,未来可将研究重点放在 ACS 行 PCI 术后存在 CR 这一人群,以安慰剂为对照,以临床终点事件为主要结局采用中药开展大样本、多中心的随机对照临床研究;此外,利用日益成熟的大数据技术针对 ACS 行 PCI 术后存在 CR 这一人群开展注册登记研究,以探索 HPR 与冠心病中医证型之间关系,对于早期识别 HPR 人群具有重要意义;同时利用建立的数据库采用倾向性评分或工具变量方法进行“事后随机”,消除可能的偏倚后评价中医药对 HPR 的实际临床效果也非常具有研究前景;最后,进行中医药改善 HPR 作用机制的基础研究也可能为临床研究提供更多提示及依据。

参　考　文　献

[1] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention

of atherothrombotic events[J]. N Engl J Med, 2006, 354(16): 1706-1717.

[2] Airoldi F, Colombo A, Morici N, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment[J]. Circulation, 2007, 116(7): 745-754.

[3] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 抗血小板药物治疗反应多样性临床检测和处理的中国专家建议[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(12): 986-991.

[4] Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(2): 246-251

[5] Kuliczkowski W, Witkowski A, Polonski L, et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2008, 30(4): 426-435.

[6] 韩雅玲. 冠心病阿司匹林抵抗的研究与对策[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(1): 3-7.

[7] Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(12): 919-933.

[8] Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet Reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(24): 2261-2273.

[9] Aradi D, Kirtane A, Bonello L, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention[J]. Eur Heart J, 2015, 36(27): 1762-1771.

[10] Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Overestimation of platelet aspirin resistance detection by thrombelastograph platelet mapping and validation by conventional aggregometry using arachidonic acid stimulation[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(9): 1705-1709.

[11] Gurbel PA, Bliden KP, Navickas IA, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet-fibrin clot strength: a new thrombelastographic indicator of long-term poststenting ischemic events[J]. Am Heart J, 2010, 160(2): 346-354.

[12] Droppa M, Tschernow D, Müller KA, et al. Evaluation of clinical risk factors to predict high on-treatment platelet reactivity and outcome in patients with stable coronary artery disease (PREDICT-STABLE)[J]. Plos One, 2015, 10(3): e121620.

[13] Bhatt DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(6): 1127-1129.

[14] Hulot JS, Collet JP, Silvain J, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19 * 2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(2): 134-143.

[15] 田新利, 李俊峡. 血小板高反应性的指南、专家共识解读[J]. 中国医刊, 2015, 50(11): 25-28.

[16] Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. Prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(6): 961-965.

[17] Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study[J]. Lancet, 2013, 382(9892): 614-623.

[18] Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM, et al. Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization: the TRILOGY ACS platelet function substudy[J]. JAMA, 2012, 308(17): 1785-1794.

[19] Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2010, 363(10): 930-942.

[20] Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial[J]. JAMA, 2011, 305(11): 1097-1105.

[21] Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical

practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(10): 1082-1115.

[22] Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial[J]. Lancet, 2010, 376(9749): 1320-1328.

[23] Li P, Yang Y, Chen T, et al. Ticagrelor overcomes high platelet reactivity in patients with acute myocardial infarction or coronary artery in-stent restenosis: a randomized controlled trial[J]. Sci Rep 2015, 5: 13789.

[24] Aradi D, Tornyos A, Pintér T, et al. Optimizing P2Y12 receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(11): 1061-1070.

[25] Aradi D, Storey RF, Komócsi A, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Eur Heart J, 2015, 36(27): 1762-1771.

[26] Wiviott SD, Braunwald E, Mccabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2007, 357(20): 2001-2015.

[27] Xu K, Liu X, Li Y, et al. Safety and efficacy of policosanol in patients with high on-treatment platelet reactivity after drug-eluting stent implantation: two-year follow-up results[J]. Cardiovasc Ther, 2016, 34(5): 337-342.

[28] Xue M, Yang L, Kou N, et al. The effect of Xuefuzhuyu oral liquid on aspirin resistance and its association with rs5911, rs5787, and rs3842788 gene polymorphisms[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 507349.

[29] 刘东方, 李家英, 田淇元, 等. 护心胶囊治疗冠心病患者阿司匹林抵抗的临床研究[J]. 华南国防医学杂志, 2015, 29(3): 205-207.

[30] 尹承华, 毕大鹏, 杜敏. 通心络胶囊对阿司匹林抵抗患者血小板聚集的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(4): 380-382.

[31] 张磊, 刘涛. 补阳还五汤联合阿司匹林治疗短暂性脑缺血发作阿司匹林抵抗患者的随机对照观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 594-597.

[32] Chen H, Shen Z, Chen J, et al. Chinese herbal medicine for aspirin resistance: A systematic review and Meta-analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e154897.

[33] Li ZL, Liu N, Zhang J, et al. Effect of Shexiang baoxin pills on clopidogrel resistance in patients with acute coronary syndrome[J]. Pak J Pharm Sci, 2016, 29(6Suppl): 2303-2306.

[34] 谢绍洽, 谭虹, 陈彩仙. 通心络胶囊对急性冠脉综合征患者氯吡格雷抵抗的价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 3(13): 1571-1573.

[35] 张立晶. PCI 术后氯吡格雷抵抗人群证候特点及血府逐瘀胶囊干预的临床评价[D]. 北京: 中国中医科学院, 2016.

（收稿：2017-04-30　在线：2017-12-30）
责任编辑：赵芳芳

中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志