

血液透析对行经皮冠状动脉介入治疗的患者合用阿司匹林及氯吡格雷抗血小板聚集的影响

王亚辉¹ 杨滨^{1,2}

(1.山西医科大学,山西 太原 030001; 2.山西医科大学第二医院心血管内科,山西 太原 030001)

【摘要】目的 探讨血液透析(HD)对经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后患者合用阿司匹林和氯吡格雷抗血小板聚集的影响,为临床 PCI 后 HD 患者的抗血小板治疗提供指导。**方法** 选取 2020 年 1—10 月于山西医科大学第二医院住院的行 PCI 的 HD 患者 23 例,所有患者均给予阿司匹林和氯吡格雷治疗,检测并分析 HD 前后血小板聚集率。根据二磷酸腺苷诱导后血小板聚集率是否 > 55%,分为氯吡格雷治疗后血小板高反应组(HPR)与血小板低反应组(LPR),分析导致血小板高反应性的危险因素,同时比较两组 6 个月主要心血管不良事件(MACE)发生率。**结果** 经花生四烯酸诱导的 HD 前后血小板聚集率分别为 $7.7\% \pm 6.9\%$ 和 $13.2\% \pm 8.6\%$,经二磷酸腺苷诱导的 HD 前后血小板聚集率分别为 $32.0\% \pm 17.2\%$ 和 $40.6\% \pm 19.0\%$,HD 后两种诱导剂诱导的血小板聚集率均明显升高,差异均具有统计学意义($P < 0.01$);并且透析前有 6 例(26.1%)患者表现为 HPR,而透析后有 9 例(39.1%)患者表现为 HPR。高脂血症、肾小球滤过率升高与 HPR 相关,具有统计学意义($P < 0.05$)。HPR 组的 MACE 发生率为 22.2%,明显高于 LPR 组的 7.1%,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** HD 后患者血小板聚集率升高,表现出很高的 HPR 发生率,导致阿司匹林和氯吡格雷的抗血小板聚集疗效降低,其中高脂血症和肾小球滤过率升高与 HPR 发生相关。在 HD 患者中,HPR 患者的 MACE 发生率明显高于 LPR 患者,但无统计学意义。

【关键词】 血液透析;阿司匹林;氯吡格雷;抗血小板治疗;治疗后血小板高反应性

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.10.020

Effect of Hemodialysis on the Antiplatelet Aggregation of Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Combined with Aspirin and Clopidogrel

WANG Yahui¹, YANG Bin^{1,2}

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; 2. Department of Cardiology, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China)

【Abstract】Objective To explore the effect of hemodialysis on anti-platelet aggregation of aspirin and clopidogrel in patients after PCI to provide guidance on antiplatelet therapy for hemodialysis patients after PCI. **Methods** 23 hemodialysis patients with chronic kidney disease underwent PCI in our hospital from January, 2020 to October, 2020 were enrolled. The platelet aggregation rates (PARs) of all patients with aspirin and clopidogrel before and after hemodialysis were detected and analyzed. According to whether PAR after adenosine diphosphate (ADP) induction was >55%, patients were divided into high on-treatment platelet reactivity (HPR) group and low on-treatment platelet reactivity (LPR) group after clopidogrel treatment. Risk factors leading to HPR were determined. Simultaneously the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) between two groups at 6 months was compared. **Results** Arachidonic acid-induced PAR before and after hemodialysis were $7.7 \pm 6.9\%$ and $13.2 \pm 8.6\%$ respectively, with ADP-induced PAR of $32.0 \pm 17.2\%$ and $40.6 \pm 19.0\%$ before and after. Two inductive agents induced PARs after hemodialysis were both increased ($P < 0.01$). Meanwhile, 6 patients (26.1%) showed HPR before dialysis, and 9 patients (39.1%) showed HPR after dialysis. Hyperlipidemia and increased glomerular filtration rate (GFR) were related to HPR ($P < 0.05$). The incidence of MACE was higher in HPR group (22.2%) than LPR group (7.1%), yet the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The patients with increased PAR after hemodialysis show a high incidence of HPR, which results in a efficacy decrease of anti-platelet aggregation with aspirin and clopidogrel. Hyperlipidemia and increased GFR are related to the

occurrence of HPR. Among HD patients, the incidence of MACE was significantly higher in HPR patients than LPR, yet without a statistically significant difference.

【Key words】 Hemodialysis; Aspirin; Clopidogrel; Antiplatelet therapy; High on-treatment platelet reactivity

近年来,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)在全世界的发病率急剧增加,约为 13.4%^[1],大多数 CKD 患者进展到终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD),心血管疾病是 ESRD 患者死亡和发病的主要原因,约占 ESRD 患者死亡率的 45%,而其中 20% 的死因是急性冠状动脉综合征导致的^[2]。对于这些患者,可通过经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)来实现血运重建,但支架内血栓形成是 PCI 后不可避免的问题,双联抗血小板治疗阿司匹林和氯吡格雷是减少支架内血栓形成的标准治疗^[3]。ESRD 患者需要长期进行血液透析(hemodialysis, HD)治疗,有研究表明 HD 患者的抗血小板治疗效果不佳,普遍存在治疗后血小板高反应性(high on-treatment platelet reactivity, HPR)。HPR 指同一种抗血小板药物在不同患者所产生的不同抗血小板效应,其中经治疗后血小板反应性仍较高者(即血小板功能检测提示血小板活性抑制不足),血栓事件发生风险可能较高^[4]。然而关于 HD 患者如何合理应用抗血小板治疗的研究是有限的,目前尚无相关指南依据。

通过光学方法检测血小板的功能是测定血小板聚集度的传统“金标准”。AggRAM 血小板聚集仪检测原理即为光学方法检测,在特定的连续搅拌条件下于富含血小板血浆中加入诱导剂时,由于血小板发生聚集,悬液的浊度就会发生相应的改变,光电池将浊度的变化转换为电讯号的变化,在记录仪上予以记录,根据聚集曲线可计算出血小板聚集程度和时间。乏血小板血浆源自同一份样品聚集率为 100%(无漂浮的血小板),通过检测乏血小板血浆的吸光度可测量除血小板外的其他因素产生的光散。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究为回顾性研究,纳入 2020 年 1 月—10 月于山西医科大学第二医院住院的临床确诊 CKD 合并冠心病的 HD 患者 23 例,男性 17 例,女性 6 例。所有患者都具有完整病历且经美国海伦娜 AggRAM 血小板聚集仪监测血小板聚集率。记录患者年龄、性别、吸烟史和既往病史等资料,收集患者住院期间相关实验室化验指标包括血小板、血红蛋白、血清肌酐、丙氨

酸氨基转移酶和 N 末端脑钠肽前体等,根据国际肾脏病指南推荐使用肾小球滤过率计算公式(CKD-EPI)计算肾小球滤过率^[5]。

纳入标准:患者均根据诊断标准和治疗指南诊断为冠心病(包括稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛或急性心肌梗死)^[6],所有患者成功行 PCI,同时诊断为 CKD 5 期(肾小球滤过率均 $<15\text{ mL/min}$)^[7],定期接受持续性 HD 治疗(3~4 次/周,每次 4 h 以上)。

排除标准:(1)血小板计数 $>450\times 10^9/\text{L}$ 或 $<100\times 10^9/\text{L}$;(2)口服抗凝或其他抗血小板药物者;(3)凝血异常;(4)严重贫血、感染和甲状腺功能亢进等。

1.2 治疗方法

所有患者均规律口服阿司匹林片(拜耳医药保健有限公司,规格:100 mg)100 mg,1 次/d;氯吡格雷(波立维,赛诺菲制药,规格:75 mg)75 mg,1 次/d。其他治疗包括血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、他汀类和质子泵抑制剂等一线治疗药物。

1.3 观察项目及检查方法

1.3.1 血小板聚集率的测定及分析

HD 前(HD 当天,口服双联抗血小板治疗后 HD 前)及 HD 后(透析后 2 h 内)抽取患者静脉全血 3 mL,采用美国海伦娜公司的 AggRAM 血小板聚集仪检测 HD 前后的血小板聚集率,采用花生四烯酸(arachidonic acid, AA)和腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)两种不同的诱导剂诱导血小板聚集,以 AA 诱导的血小板聚集率检测阿司匹林,以 ADP 诱导的血小板聚集率检测氯吡格雷。将 ADP 诱导的血小板聚集率 $>55\%$ 定义为 HPR, $\leq 55\%$ 为血小板低反应性(low on-treatment platelet reactivity, LPR)^[8]。

1.3.2 主要心血管不良反应

通过门诊复查和电话进行随访,记录出院后 6 个月内主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生情况。MACE 主要包括心源性死亡、复发心绞痛、急性心肌梗死和心力衰竭等。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计学分析,计量资料符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料符合正态分布以 $n(\%)$ 表

示,组间比较采用 χ^2 检验。加入不同诱导剂后血小板聚集率检测结果采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,HD 前后血小板聚集率的比较采用配对 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者的临床和实验室特点

本研究共调查 23 例患者,根据 ADP 诱导后的血小板聚集率分为氯吡格雷治疗后 HPR 组和 LPR 组,对 HD 患者出现 HPR 进行单因素分析,详细的临床和实验室特征见表 1,两组患者在高脂血症、肾小球滤过率方面比较,差异有统计学意义($P<0.05$),年龄、性别、吸烟史、高血压史、糖尿病史、血小板、血红蛋白、血清肌酐、丙氨酸氨基转移酶和 N 末端脑钠肽前体等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。由于他汀类药物、质子泵抑制剂和钙离子拮抗剂也经过肝脏 P450 酶代谢,可能与氯吡格雷存在竞争性结合,但在本研究中表明这些药物与 HD 患者治疗后血小板反应性之间没有相关性($P>0.05$)。

表 1 HD 患者的临床和实验室特征

临床和实验室特征	HPR 组($n=9$)	LPR 组($n=14$)	P 值
年龄/岁	62.6 \pm 11.6	60.3 \pm 4.6	0.588
男/女	7/2	10/4	0.565
吸烟/[n (%)]	4(44.4)	3(21.4)	0.239
既往史/[n (%)]			
高血压	2(22.2)	4(28.6)	0.565
糖尿病	5(55.6)	4(28.6)	0.196
高脂血症	3(33.3)	0(0)	0.047
实验室指标			
血小板/($10^9 \cdot L^{-1}$)	173.9 \pm 42.6	198.1 \pm 35.4	0.151
血红蛋白/($g \cdot L^{-1}$)	104.0 \pm 20.3	96.1 \pm 22.0	0.395
血清肌酐/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	696.2 \pm 217.5	561.3 \pm 141.3	0.084
丙氨酸氨基转移酶/($U \cdot L^{-1}$)	30.9 \pm 13.7	32.4 \pm 11.5	0.782
N 末端脑钠肽前体/($pg \cdot mL^{-1}$)	528.6 \pm 140.8	438.0 \pm 155.0	0.484
肾小球滤过率/($mL \cdot min^{-1}$)	7.2 \pm 1.9	9.3 \pm 2.6	0.042
其他药物/[n (%)]			
血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂	2(22.2)	3(21.4)	0.673
钙离子拮抗剂	1(11.1)	1(7.1)	0.640
他汀类	8(88.9)	14(100)	0.391
质子泵抑制剂	2(22.2)	1(7.1)	0.332

2.2 HD 前后血小板聚集率检测结果比较

经 AA 诱导的 HD 前后血小板聚集率分别为

7.7% \pm 6.9%和 13.2% \pm 8.6%,HD 后经 AA 诱导的血小板聚集率明显升高,HD 降低了阿司匹林的疗效($P<0.01$),见图 1。

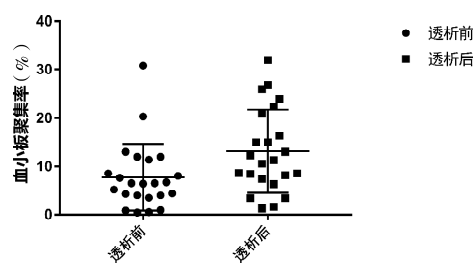


图 1 经 AA 诱导后 HD 前后的血小板聚集率

经 ADP 诱导的 HD 前后血小板聚集率分别为 32.0% \pm 17.2%和 40.6% \pm 19.0%,HD 后经 ADP 诱导的血小板聚集率明显升高,HD 降低了氯吡格雷的疗效($P<0.01$),见图 2(上述具体数据见表 2)。

HD 前 6 例(26.1%)患者 ADP 诱导的血小板聚集率 $>55\%$,HD 后出现 9 例(39.1%)患者 ADP 诱导的血小板聚集率 $>55\%$,HD 后增加了 13%的患者出现 HPR。

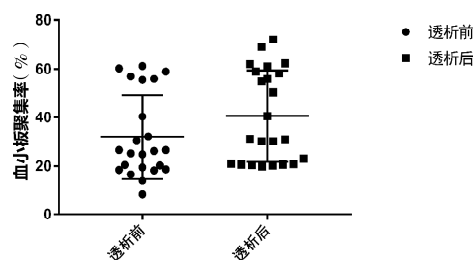


图 2 经 ADP 诱导后 HD 前后的血小板聚集率

表 2 HD 前后血小板聚集率比较($\bar{x}\pm s$, %)

诱导剂	HD 前/%	HD 后/%	t 值	P 值
AA	7.7 \pm 6.9	13.2 \pm 8.6	-4.75	<0.01
ADP	32.0 \pm 17.2	40.6 \pm 19.0	-3.61	<0.01

2.3 HPR 组与 LPR 组 MACE 发生率比较

为期 6 个月的随访结果显示,HPR 组发生 MACE 3 例(再发心绞痛 1 例,急性心力衰竭 1 例),发生率为 22.2%,LPR 组发生 MACE 1 例(急性心力衰竭 1 例),发生率为 7.1%,HPR 组 MACE 发生率明显高于 LPR 组,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 HPR 组与 LPR 组 MACE 发生率比较

组别	例数	心源性死亡	急性心肌梗死	再发心绞痛	急性心力衰竭	总 MACE/%
HPR 组	9	0	0	1	1	2(22.2)
LPR 组	14	0	0	0	1	1(7.1)
P 值				0.391	0.640	0.332

3 讨论

本研究发现 HD 后患者血小板聚集率明显升高,表现出很高的 HPR 发生率,降低阿司匹林和氯吡格雷的抗血小板疗效,其中高脂血症和肾小球滤过率升高与 HPR 发生相关。在 HD 患者中,HPR 患者的 MACE 发生率明显高于 LPR 患者,但无统计学意义。

CKD 是 PCI 术后不良心血管结局、复发性缺血事件和不良预后的危险因素。CKD 患者在接受 PCI 的人群中所占比例越来越大,占急性冠状动脉综合征患者的 40%^[9]。研究表明,CKD 尤其是 HD 患者对氯吡格雷治疗的抗血小板反应降低,且常表现出 HPR,同本次研究的结果一致。ADAPT-DES 研究纳入了 8 582 例(其中 85 例患者进行维持性 HD)PCI 术后给予阿司匹林和氯吡格雷抗血小板治疗的患者,对所有患者进行血小板功能检测及 2 年的结果分析,得出近 2/3 的 HD 患者服用氯吡格雷后出现 HPR,HD 和 HPR 均与药物洗脱支架植入后 2 年的不良预后独立相关^[10]。Alexopoulos 等^[11]在经过氯吡格雷抗血小板治疗的 HD 患者中观察到很高的 HPR 患病率,85 例 HD 患者中,70 例(82.4%)显示 HPR;同样在 Htun 等^[2]的研究中,HD 患者也表现出非常高的 HPR 患病率,31 例 HD 患者中有 10 例(32.3%)表现出对阿司匹林低反应,14 例(45.2%)患者表现出对氯吡格雷低反应,而且 HD 治疗后氯吡格雷低反应性的患者增加了 6.5%。而 HD 降低阿司匹林与氯吡格雷抗血小板效果的机制目前尚不明确。

笔者考虑影响 HD 患者抗血小板治疗效果及出现高 HPR 患病率的潜在机制包括肾功能不全、HD 本身及药物生物利用度差(包括活性代谢物可能的 HD 清除)等。相关研究表明肾功能不全患者的基线血小板活化显著增加,对双联抗血小板治疗的反应减弱,并且有证据表明,无论是否存在糖尿病,肾小球滤过率本身的严重降低是氯吡格雷维持剂量下高残留血小板反应性的重要决定因素^[12-13]。在笔者的研究中肾小球滤过率升高也为出现 HPR 的危险因素。HD 患者表现出增强的血小板反应性与血液暴露于 HD 回路本身也有很大关系,在 HD 过程中,人工表面可以激活血小板和白细胞,血小板大量活化,可能伴随着血小板聚集和血小板-白细胞相互作用^[14];而且 HD 在一定程度上导致血小板更新增加,这也可能导致 HPR^[15]。HD 降低氯吡格雷的治疗效果也应该考虑到氯吡格雷复杂的代谢过程,氯吡格雷是一种前药,只

有 15% 才能代谢成为活性药物发挥作用,生物利用度较差,并且活性代谢物通过肾排出,可能在 HD 过程中被去除。Small 等^[16]的研究表明,ESRD 患者在 60 mg 普拉格雷剂量治疗后,普拉格雷活性代谢物水平会低于肾功能正常的患者,氯吡格雷和普拉格雷都是一种前药,笔者考虑这也可能适用于氯吡格雷。

笔者的研究表明 HD 会降低阿司匹林和氯吡格雷的疗效,并且使用氯吡格雷后 HD 患者有较高的 HPR 发生率,这将会导致 HD 患者血栓事件的风险增加,因此需对出现 HPR 的 HD 患者选择更有效的个体化抗血小板治疗方案。有研究指出低剂量替格瑞洛(90 mg, 1 次/d)比氯吡格雷能更好地抑制 HD 患者的血小板^[17]。最近一项日本的研究纳入了 38 例 HD 患者,通过分别给予氯吡格雷和普拉格雷并在 HD 前后评估血小板反应性,得出给予普拉格雷(3.75 mg, 1 次/d)在 HD 前后均比氯吡格雷(75 mg, 1 次/d)能更好地抑制血小板聚集^[18]。在 PIANO-2 CKD 试验中,对于 HD 患者,与 75 mg/d 或 150 mg/d 的氯吡格雷相比,联用西洛他唑 200 mg/d 可增强对血小板活化的抑制作用,降低 HPR 发生率^[19]。总之,目前的研究表明通过将氯吡格雷改为替格瑞洛或普拉格雷,或者辅助使用西洛他唑可改善 HD 患者 HPR 发生率。

综上所述,HD 患者具有非常高的 HPR 发生率,需要更多的研究来评估 HD 患者出现 HPR 的影响因素,以及其他抗血小板药物的潜在优势。本研究的局限性是:单中心研究样本量少,未纳入患者的基因信息,未随访及观察患者的预后。对于 HD 降低阿司匹林与氯吡格雷的抗血小板治疗疗效及出现高 HPR 发生率的影响因素尚需高质量、大样本、长随访期的临床研究,明确血小板功能检测在指导 HD 患者抗血小板治疗中的价值,确立 HPR 统一的血小板功能检测方法 & 标准,从而对 HD 患者实施个体化、有效的抗血小板治疗方案。

参考文献

- [1] Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0158765.
- [2] Htun P, Kan T, Mueller E, et al. Haemodialysis impairs clopidogrel but not aspirin responsiveness in patients with end-stage renal disease. Results of a pilot study [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(4): 662-669.
- [3] Huber K, Schrör K. High on-treatment platelet reactivity—Why should we be concerned? [J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(5): 789-791.
- [4] 韩雅玲. 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.
- [5] Gelsomino S, Bonacchi M, Lucà F, et al. Comparison between three different

- equations for the estimation of glomerular filtration rate in predicting mortality after coronary artery bypass[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1):371.
- [6] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation; Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(3):267-315.
- [7] Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease:improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11):825-830.
- [8] 关绍义, 韩雅玲, 李毅, 等. 强化抗血小板治疗对冠状动脉支架术后血小板高反应性的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(1):25-29.
- [9] Latif F, Kleiman NS, Cohen DJ, et al. In-hospital and 1-year outcomes among percutaneous coronary intervention patients with chronic kidney disease in the era of drug-eluting stents: a report from the EVENT (Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events) registry[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009, 2(1):37-45.
- [10] Rubin GA, Kirtane AJ, Chen S, et al. Impact of high on-treatment platelet reactivity on outcomes following PCI in patients on hemodialysis: an ADAPT-DES substudy[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 96(4):793-801.
- [11] Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Panagiotou A, et al. Prevalence of inadequate platelet inhibition by clopidogrel in patients receiving hemodialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(3):469-471.
- [12] Htun P, Fateh-Moghadam S, Bischofs C, et al. Low responsiveness to clopidogrel increases risk among CKD patients undergoing coronary intervention[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(4):627-633.
- [13] Gremmel T, Müller M, Steiner S, et al. Chronic kidney disease is associated with increased platelet activation and poor response to antiplatelet therapy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(8):2116-2122.
- [14] Daugirdas JT, Bernardo AA. Hemodialysis effect on platelet count and function and hemodialysis-associated thrombocytopenia [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(2):147-157.
- [15] Linthorst GE, Folman CC, van Olden RW, et al. Plasma thrombopoietin levels in patients with chronic renal failure[J]. *Hematol J*, 2002, 3(1):38-42.
- [16] Small DS, Wrishko RE, Ernest CS 2nd, et al. Prasugrel pharmacokinetics and pharmacodynamics in subjects with moderate renal impairment and end-stage renal disease[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2009, 34(5):585-594.
- [17] Kim JS, Woo JS, Kim JB, et al. The pharmacodynamics of low and standard doses of ticagrelor in patients with end stage renal disease on hemodialysis[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 238:110-116.
- [18] Kamada T, Iwasaki M, Konishi A, et al. A pharmacodynamics comparison of prasugrel and clopidogrel in patients undergoing hemodialysis [J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(6):883-887.
- [19] Woo JS, Kim W, Lee SR, et al. Platelet reactivity in patients with chronic kidney disease receiving adjunctive cilostazol compared with a high-maintenance dose of clopidogrel: results of the effect of platelet inhibition according to clopidogrel dose in patients with chronic kidney disease (PIANO-2 CKD) randomized study [J]. *Am Heart J*, 2011, 162(6):1018-1025.

收稿日期:2021-03-19



《心血管病学进展》
微信公众号



扫码订阅
《心血管病学进展》



扫码进入《心血管病学进展》
投稿审稿网站