

中图分类号: R95; R973⁺.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)09-0117-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.09.028



血栓弹力图在1例经皮冠脉介入术后急性期合并上消化道出血患者抗栓药物治疗方案调整中的应用*

王 晓, 陈秋玲, 谢守霞, 刘 诚, 柏承文[△]

(广东省深圳市人民医院·暨南大学第二临床医学院·南方科技大学第一附属医院, 广东 深圳 518020)

摘要:目的 探讨血栓弹力图(TEG)对临床药师调整经皮冠脉介入术(PCI)术后急性期合并上消化道出血患者抗栓治疗方案的指导作用。**方法** 临床药师参与1例不稳定型心绞痛患者PCI术后急性期合并上消化道出血的治疗,通过TEG监测各项指标,调整抗栓药物治疗方案,并进行全程药学监护。**结果** 临床药师建议,双联抗血小板治疗6d后,重启阿司匹林单抗治疗;停药10d后,调整抗栓方案为阿司匹林肠溶片100mg+硫酸氢氯吡格雷片75mg,每天1次,口服。医师采纳建议,患者转归良好。**结论** 在患者出现致命性出血事件与抗栓治疗方案发生矛盾时,可应用TEG进行个体化精准抗栓治疗方案调整,为该类患者的救治提供循证依据。

关键词: 血栓弹力图;经皮冠脉介入术;上消化道出血;抗栓药物调整

Application of Thromboelastography in Anti-Thrombotic Drug Adjustment in a Patient with Acute Upper Gastrointestinal Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention

WANG Xiao, CHEN Qiuling, XIE Shouxia, LIU Cheng, BAI Chengwen

(Shenzhen People's Hospital · The Second Clinical Medical College of Jinan University · The First Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong, China 518020)

Abstract: Objective To investigate the guiding role of thromboelastography (TEG) for clinical pharmacists in adjusting the anti-thrombotic therapy for a patient with acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A clinical pharmacist participated in the treatment of a patient with unstable angina pectoris complicated with UGIB in the acute phase after PCI. The various indicators were monitored by the TEG, the treatment plan of anti-thrombotic drugs was adjusted, and full pharmaceutical care for the patient was provided. **Results** The clinical pharmacist suggested that after 6 d of dual antiplatelet therapy, aspirin monoclonal antibody therapy should be restarted. After 10 d of drug withdrawal, the anti-thrombotic therapy was adjusted to oral administration of Aspirin Enteric-Coated Tablets (100 mg) + Clopidogrel Sulfate Tablets (75 mg), once a day. The physician adopted the clinical pharmacist's suggestion, and the patient's prognosis was good. **Conclusion** When there is a conflict between fatal bleeding events and anti-thrombotic therapy in the patient, TEG can be used for individualized and precise adjustment of anti-thrombotic therapy, which can provide an evidence-based basis for the treatment of these patients.

Key words: thromboelastography; percutaneous coronary intervention; upper gastrointestinal bleeding; anti-thrombotic drug adjustment

经皮冠脉介入术(PCI)是目前创伤性最小、疗效明显、恢复快的冠状动脉再通技术,已成为临床治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)的主要手段^[1]。PCI术后常规口服阿司匹林和P2Y₁₂受体拮抗剂双联

抗血小板治疗(DAPT),能协同降低血小板活化和聚集,减少支架内血栓的形成。但DAPT显著降低冠心病患者血栓事件风险的同时会增加消化道损伤、出血的风险^[2-3]。接受DAPT患者的年出血率为1.3%~4.6%,

*基金项目:国家自然科学基金面上项目[82073937];广东省深圳市卫生健康委员会医学重点学科[SZ XK059]。

第一作者:王晓,女,博士研究生,副研究员,研究方向为临床药学,(电子信箱)wangxiao0719@163.com。

[△]通信作者:柏承文,女,大学本科,副主任医师,研究方向为急诊危重症救治,(电子信箱)bai.chengwen@szhospital.com。

[17] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科协作组. 中国儿科肠内肠外营养支持临床应用指南[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(6): 436-441.

[18] FUJI S, EINSELE H, SAVANI BN, et al. Systematic Nutritional Support in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(10): 1707-1713.

[19] MARTIN - SALCES M, DE PAZ R, CANALES MA, et al. Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation[J]. Nutrition, 2008, 24: 769-775.

[20] 陆姗姗, 刘畅, 李延召. 白血病患者异基因造血干细胞移植后并发肠道移植物抗宿主病的营养支持[J]. 实用医药杂志, 2019, 36(2): 149-150.

(收稿日期: 2022-06-21; 修回日期: 2022-12-05)

发生消化道出血时会影响预后,甚至增加死亡风险^[4]。当患者在PCI术后急性期发生消化道出血时,抗栓治疗方案是临床医师面临的重大难题。目前,血栓弹力图(TEG)被广泛应用于临床检测,可指导抗栓药物方案调整,提高疗效及降低出血并发症的发生风险。利用动态监测TEG评价PCI术后发生致命性出血事件患者血小板功能,个体化指导患者抗栓药物选择和剂量调整的研究较少。为此,本研究中探讨了TEG对临床药师调整PCI术后急性期合并上消化道出血(UGIB)患者抗栓治疗方案的指导作用。现报道如下。

1 临床资料

1.1 病例资料

患者,男,73岁,身高160 cm,体质量70.5 kg,体质量指数 27.54 kg/m^2 ,因“胸痛半月”于2021年2月20日入院。半月前无明显诱因出现胸痛,位置在胸骨周围,为压榨性疼痛,无他处放射痛,持续1~2 h,可自行缓解,伴胸闷,无大汗淋漓等,遂至外院就诊。2月5日,外院冠状动脉造影术(CAG)辅助检查结果示,前降支近段70%狭窄,TIMI血流3级;回旋支远段50%狭窄,TIMI血流3级;右冠中段弥漫90%狭窄伴迂曲,TIMI血流3级;拟干预右冠未能成功。外院诊断为冠心病,三支病变,美国纽约心脏病协会(NYHA)分级心功能Ⅲ级;高血压3级(很高危);慢性肾功能不全慢性肾脏病(CKD)3期。患者自发病以来精神、睡眠尚可,胃纳欠佳,大小便正常,体质量未见明显增减。高血压史10年余,最高收缩压170~180 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),予培哌普利叔丁胺片(8 mg,1天1次、口服)+硝苯地平控释片(30 mg,1天1次、口服)治疗,血压控制可。诊断“慢性肾功能不全 CKD 3期”5年余。近4年来多次因“消化道出血”住院,并予输血治疗。2021年2月20日,于我院就诊。诊断:急性冠脉综合征,不稳定型心绞痛,心功能Ⅲ级(NYHA分级);高血压3级(很高危);CKD 3期。体格检查示,体温 $36.3 \text{ }^\circ\text{C}$,脉搏58次/分,呼吸频率20次/分,血压158/62 mmHg。神志清楚,双肺可闻及少许湿罗音,心律齐。

1.2 治疗经过

入院第1天(2021年2月20日),辅助检查示,肌酐(Cr) $125 \text{ } \mu\text{mol/L}$,凝血功能、肝功能、血常规等指标均未见异常。心电图示,窦性心律,未见异常。予阿司匹林肠溶片(100 mg、每天1次、口服)+硫酸氢氯吡格雷片(75 mg、每天1次、口服)行DAPT,阿托伐他汀钙片(20 mg、每晚1次、口服)调脂,培哌普利叔丁胺片(8 mg、每天1次、口服)+苯磺酸氨氯地平片(5 mg、每天1次、口服)降压,泮托拉唑肠溶片(40 mg、每天1次、口服)预防应激性溃疡。

入院第2天(2021年2月21日),9:25行冠脉造影,并于右冠状动脉植入2枚支架,术中共用肝素钠注射液8 000 IU。

入院第4天(2021年2月23日),生命体征平稳,患者诉昨夜间阵发性腹痛,当日晨呕吐黄绿色呕吐物,伴排黑便,无胸闷、胸痛等,精神稍差。急查血红蛋白(Hb) 83 g/L ,血小板计数(PLT) $200 \times 10^9 \text{ /L}$,红细胞比容(HCT)27.1%,隐血试验(OB)阳性,凝血功能正常。电子胃镜示,胃角可见1个大小约 $4 \text{ mm} \times 8 \text{ mm}$ 的溃疡灶,表覆白苔,取病理活检后予钛夹钳夹治疗,胃窦黏膜充血水肿,红白相间,以红色为主。经内镜下止血治疗,当天予以禁食、停用DAPT药物、静脉质子泵抑制剂(PPI)及输血对症支持治疗。临床药师建议,完善TEG检测,根据检测结果调整抗栓方案。

入院第5天(2021年2月24日),生命体征平稳,腹痛症状减轻,2月23日未排大便。临床药师根据结果,建议暂不重启抗栓方案,医师采纳。

入院第10天(2021年3月1日),患者未再诉腹痛及排黑便,生命体征平稳。复查OB阴性,尿素氮(BUN) 6.51 mmol/L ,Cr $115.2 \text{ } \mu\text{mol/L}$,Hb 85 g/L 。临床药师根据TEG结果,建议重启抗栓方案为阿司匹林肠溶片(100 mg、每天1次、口服)以避免支架内血栓形成,医师采纳。

入院第14天(2021年3月5日),患者生命体征平稳。复查OB阴性,BUN 4.72 mmol/L ,Cr $118.4 \text{ } \mu\text{mol/L}$,Hb 95 g/L 。临床药师建议,抗栓方案调整为阿司匹林肠溶片(100 mg、每天1次、口服)+硫酸氢氯吡格雷片(75 mg、每天1次、口服),医师采纳。

入院第18天(2021年3月9日),患者生命体征平稳,予以出院。出院前复查血小板抑制率控制较好,以出院前抗栓方案带药出院。治疗期间TEG各指标监测结果见表1。

2 讨论

2.1 出血风险评估

本例患者不稳定型心绞痛诊断明确,可使用全球急性冠状动脉事件注册(GRACE)评分及危险分层级别(CRUSADE)评分为患者进行缺血危险分层,以及非ST段抬高急性冠脉综合征患者院内的出血风险评估^[5]。GRACE评分为93分,缺血危险分层为低危;CRUSADE评分为38分,出血危险分层为中危,院内出血风险为8.6%。结果提示,患者发生院内出血风险不高^[6]。

2.2 发生UGIB药物因素分析及其相关发生机制

CRUSADE评分结果提示,本例患者院内出血风险并不高,但仍在术后第2天发生了UGIB。考虑为该患者具有发生消化道出血高危风险,危险因素包括自身状

表1 患者治疗期间血栓弹力图各指标监测结果

Tab. 1 Monitoring results of various indicators of thromboelastography during the treatment of the patient

日期	R (min)	K (min)	α 角 (°)	MA (mm)	MA(ADP) (mm)	LY30 (%)	AA抑制 率(%)	ADP抑制 率(%)
2月24日	8.2	2.3	57.4	63.7	12.1	0	98.5	100.0
3月1日	5.1	2.5	58.2	52.8	21.2	0.10	45.0	67.2
3月5日	5.5	2.3	61.4	51.2	48.3	0	98.1	41.5
3月9日	5.3	2.8	59.0	57.6	35.5	0	97.3	57.3

注:R为凝血反应时间,K为血细胞凝集块形成时间, α 角为从血凝块形成点至描记图最大曲线弧度作切线与水平线的夹角,MA为最大振幅,MA(ADP)为二磷酸腺苷(ADP)通道血凝块最大强度,LY30为MA确定后30 min内血凝块振幅衰减百分比,AA抑制率为花生四烯酸抑制率,ADP抑制率为二磷酸腺苷抑制率。

Note: R refers to the coagulation reaction time, and K refers to the formation time of blood cell clots, α angle is the included angle between the tangent line and the horizontal line from the formation point of the blood clot to the maximum curve radian of the trace map. MA refers to the maximum amplitude, MA (ADP) refers to the maximum amplitude of the blood clot in the adenosine diphosphate (ADP) channel, LY30 refers to the percentage of amplitude attenuation of the blood clot within 30 min after MA determination, AA inhibition rate refers to the inhibition rate of arachidonic acid, and ADP inhibition rate refers to the inhibition rate of adenosine diphosphate.

态(高龄)、伴发疾病(肾功能不全、既往反复消化道出血史)及用药(双联抗血小板药物及术中肝素)等。结合患者术后凝血功能及PLT正常,基本排除肝素导致的凝血功能异常而出血。根据国家药品不良反应监测中心药品不良反应/不良事件关联性评价法(五步法)评价阿司匹林与氯吡格雷的关联性,结果为“很可能”。结合DAPT的不良事件关联性评价结果,以及发生出血事件后的TEG检测结果,该患者发生UGIB的药物因素很可能与DAPT有关。

阿司匹林为不可逆性的环氧合酶(COX)抑制剂,其导致消化道出血的机制包括如下2个方面。一是对正常消化道黏膜有直接刺激作用,可破坏消化道黏膜屏障;二是抑制COX,减少前列腺素合成,从而减少胃黏膜血流量,不利于胃黏膜的修复。因此,阿司匹林可通过全身作用和局部作用引起胃肠道黏膜损伤。氯吡格雷为不可逆性的ADP受体抑制剂,其不直接损伤胃肠道黏膜,但可能会影响胃肠道黏膜损伤的愈合^[7]。

2.3 个体化抗血小板治疗方案调整

2.3.1 概述

本例患者在PCI术后第2天即发生UGIB,Hb下降 $>5\text{ g/dL}$,予内镜下止血对症处理,同时停用双联抗血小板药物。但PCI术后急性期停药可能造成支架内血栓形成,甚至发生心源性猝死、急性心肌梗死再发等

不良事件。因此,本例患者应何时及如何重启抗血小板药物,是一个难以解决的治疗矛盾问题。目前,国内外指南对该问题的推荐意见尚未统一^[2,7-10]。2018年,欧洲专家建议,对于Hb下降超过 5 g/dL 的患者,建议行ADP受体抑制剂治疗或停用DAPT,一旦出血停止,重新评估抗栓方案^[8,10]。国内最新的专家共识建议,有明显消化道出血(Hb下降 $>3\text{ g/dL}$ 或需住院治疗,但未引起血流动力学紊乱),可考虑首先停用阿司匹林,如出现危及生命的活动性出血,可停用所有抗血小板药物^[9]。病情稳定后,在确保安全的情况下尽快恢复DAPT,一般3~5 d后恢复氯吡格雷,5~7 d后恢复阿司匹林。

2.3.2 重启抗栓治疗时机

各指南对于DAPT期间发生消化道出血的抗栓方案推荐不一,但有研究显示,可通过测定血小板功能来评估患者的血小板功能状态,为该患者的救治提供更精准的个体化方案^[11-12]。传统实验室凝血检查主要针对凝血过程中某个孤立的部分,血小板的功能测定则可评估抗栓药物的抗血小板聚集程度^[13]。我院目前尚未开展血小板功能测定的金标准光学透射比浊法,能够实现血小板功能测定的检查项目仅TEG。TEG可从凝血、血小板聚集、纤溶等方面动态观察凝血的全过程,通过血小板纤维蛋白凝块强度来评估抗血小板药物的疗效,预测缺血事件和出血风险的概率,从而为该需平衡出血及缺血矛盾的临床决策提供客观数据。

阿司匹林非竞争性抑制COX-1,从而抑制AA转化为血栓素A₂(TXA₂)。氯吡格雷能和血小板表面的ADP受体当中的P₂Y_{Ac}相结合,使ADP位置点明显降低,进而起到对腺苷酸环化酶的阻断作用。而TEG测定的AA抑制率、ADP抑制率及MA(ADP),正好能反映患者服药后血小板的抑制程度。依据目前国内的相关专家共识建议,使用TEG测定方法,阿司匹林的治疗范围为AA抑制率 $\geq 80\%$,氯吡格雷的治疗范围为 $31\text{ mm} \leq \text{MA(ADP)} \leq 47\text{ mm}$ ^[13]。

临床药师根据TEG的检测原理,建议使用该项目评估重启抗栓方案时机。由表1可知,停用DAPT 6 d后,复查AA抑制率为45.0%,ADP抑制率为67.2%,MA(ADP)为21.2 mm。此时患者的消化道出血已稳定,且该患者的AA抑制率未达共识推荐范围,而ADP抑制率及MA(ADP)仍处于较高ADP抑制状态,此时重启ADP抑制剂出血风险较大,故停药6 d后先重启阿司匹林单抗治疗。停药10 d后,AA抑制率为98.1%,ADP抑制率为41.5%,MA(ADP)为48.3 mm。根据ADP抑制程度,考虑重启DAPT,建议抗栓方案调整为阿司匹林肠溶片(100 mg,每天1次,口服)+硫酸氢氯吡格雷片(75 mg,每天1次,口服)。阿司匹林和氯吡格雷均为不可逆性的

抗血小板药物,待新生血小板生成并进入外周血后,血小板功能才能恢复。一般情况下,体内血小板的生成大概需要8~20 d^[14]。通过停用DAPT后多次测定TEG,发现AA抑制率、ADP抑制率及MA(ADP)的变化与停药后血小板功能恢复基本符合,提示本例患者TEG的测定结果与此次出血事件的相关性较强。

2.3.3 重启抗栓治疗的药物选择

目前,各国推荐的DAPT方案均为阿司匹林联合ADP受体抑制剂,但该患者有反复消化道出血史,重启阿司匹林单抗治疗会增加消化道出血风险。国内上市的口服抗血小板药物中,西洛他唑和吲哚布芬从抗血小板作用机制上考虑,可替代阿司匹林作为DAPT的其他选择。西洛他唑为可逆性的磷酸二酯酶Ⅲ抑制剂,可升高血小板和血管内环磷酸腺苷水平,发挥抑制血小板聚集和舒张血管的作用。吲哚布芬通过可逆性抑制COX-1而发挥作用^[15]。但国内外权威指南或专家共识尚未推荐上述两药可替代阿司匹林作为DAPT药物之一^[7-10],故临床药师仍建议阿司匹林作为DAPT的药物。本例患者此次发生消化道出血事件后的抗栓药物方案调整,医师均采纳临床药师建议,且转归良好,出院前复查血小板抑制率控制较好。

2.4 小结

PCI术后急性期出现危及生命的出血时需停用所有抗栓药物,何时重启抗栓方案,对临床决策至关重要。目前,血小板功能检测在抗血小板治疗中的应用仍存在较大争议,相关注册研究既有阳性结果^[11,13],也有阴性结果^[16]。血小板功能检测在抗血小板治疗中的确切价值究竟如何,尚需更多的高质量研究进行验证。本病例的治疗过程中,临床药师通过查阅国内外相关指南与专家共识,结合患者TEG的检测结果,为医师提供了较科学的抗栓药物调整方案,且患者转归较好。当DAPT期间发生出血事件时,临床药师需平衡患者栓塞及出血的风险,结合科学的辅助检查,尽力为患者提供个体化的抗栓方案,实现精准用药。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志,2016,44(5):382-400.
- [2] BESTARI MB, JOEWONO IR. Aspirin vs. P2Y12 Inhibitor Rivalry: Which One Can be Continued During Gastrointestinal Bleeding[J]. Acta Medica Indonesiana,2019,51(3):282-286.
- [3] 陈雅妮,张长青,黄奕森,等. 冠心病患者在双联抗血小板治疗过程中上消化道出血的发生率及影响因素分析[J]. 心血管病防治知识,2020,10(20):27-29.
- [4] SWAN D, LOUGHRAN N, MAKRIIS M, et al. Management of

bleeding and procedures in patients on antiplatelet therapy[J]. Blood Reviews,2019,39:100619.

- [5] 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. 非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志,2017,45(5):359-376.
- [6] SUBHERWAL S, BACH RG, CHEN AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction:the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score[J]. Circulation,2009,119(14):1873-1882.
- [7] 中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华医学会消化内镜学分会,等. 急性冠状动脉综合征抗栓治疗合并出血防治多学科专家共识[J]. 中华内科杂志,2016,55(10):813-824.
- [8] GULIZIA MM, COLIVICCHI F, ABRIGNANI MG, et al. Consensus Document ANMCO / ANCE / ARCA / GICR - IACPR / GISE / SICOA: Long-term Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Artery Disease[J]. European Heart Journal Supplements,2018,20(Suppl F):F1-F74.
- [9] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性冠状动脉综合征特殊人群抗血小板治疗中国专家建议[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(4):255-266.
- [10] VALGIMIGLI M, BUENO H, BYRNE RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS[J]. European Heart Journal,2018,53(1):34-78.
- [11] SHEN W, ZHOU JY, GU Y, et al. Establishing a reference range for thromboelastography maximum amplitude in patients administrating with antiplatelet drugs[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis,2019,34(4):e23144.
- [12] CECCHI E, MARCUCCI R, CHIOSTRI M, et al. Dual antiplatelet therapy tailored on platelet function test after coronary stent implantation: a real-world experience[J]. Internal & Emergency Medicine,2015,10(7):805-814.
- [13] 《临床医学研究与实践》编辑部. 血小板功能检测在急性冠脉综合征患者抗血小板治疗中的应用专家共识[J]. 临床医学研究与实践,2018,3(19):201.
- [14] GROSSMAN CM, MACEWAN AM, DILLY J, et al. The half-life of human platelet phosphatide[J]. Nature,1960,188:950-951.
- [15] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会. 急性ST段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南(第2版)[J]. 中国医学前沿杂志:电子版,2019,11(1):40-65.
- [16] COLLET JP, CUISSET T, RANGÉ G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting[J]. New England Journal of Medicine,2012,367(22):2100-2109.

(收稿日期:2022-04-22;修回日期:2022-11-15)