

阿司匹林抵抗与先天性心脏病患儿术后血栓发生的相关性研究



李丹, 王旭, 李霞, 李守军, 闫军

中国医学科学院北京协和医学院阜外医院小儿心脏中心(北京 100037)

【摘要】 目的 评估先天性心脏病(先心病)术后阿司匹林抵抗现象及其与血栓发生的相关性。方法 纳入我院 2016 年 8 月至 2017 年 12 月 52 例术后口服阿司匹林抗栓的先心病患儿, 服药后第 3~5 d 行血栓弹力图血小板图检测, 根据花生四烯酸(AA)抑制率 $<50\%$ 和 $\geq 50\%$, 分为阿司匹林抵抗组 14 例和阿司匹林敏感组 38 例。随访出院 3 个月内血栓发生情况。结果 阿司匹林抵抗发生率 26.9%, 血栓事件 3 例(5.9%)。14 例阿司匹林抵抗的患者中, 3 例住院期间增加剂量后复测, 结果显示 1 例转为阿司匹林敏感。单因素分析未发现阿司匹林抵抗的危险因素, 且阿司匹林抵抗和血栓事件的相关性差($r=0.04$, $P=0.8$)。结论 先心病患儿术后阿司匹林抵抗发生率较高, 但未发现其与血栓形成有相关性。部分患者增加剂量后抵抗消失, 提示可能剂量不足。

【关键词】 先天性心脏病; 阿司匹林; 血小板抑制; 血栓; 血栓弹力图

Relation between aspirin resistance and thrombosis in high-risk pediatric patients following cardiac surgery

LI Dan, WANG Xu, LI Xia, LI Shoujun, YAN Jun

Department of Pediatric Cardiac Surgery, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, 100037, P.R.China

Corresponding author: WANG Xu, Email: fwpicu@163.com

【Abstract】 Objective To determine the prevalence of aspirin (ASA) resistance in pediatric patients with congenital heart disease and evaluate whether postoperative thrombosis is associated with aspirin resistance in this patient population. **Methods** A total of 52 patients undergoing high-risk congenital cardiac surgery were recruited in a prospective cohort study at Fuwai Hospital from October 2016 to December 2017. The response to aspirin was determined using the thromboelastography with platelet mapping (TEG-PM) system several days after administration. According to the arachidonic acid (AA) inhibition $< 50\%$ or not, they were divided into an ASA resistance group ($n=14$) and an ASA sensitive group ($n=38$). Risk factors of ASA resistance were identified using univariate and multivariate analysis. Patients were monitored prospectively for three months for the development of a thrombosis event. **Results** Of 52 children analyzed, 14 (26.9%) were ASA resistance. The prevalence of thrombosis after ASA antiplatelet therapy was 5.9%. Dose escalation based on aspirin testing was performed in 3 of 14 patients, and the ASA sensitivity was observed in 1 patient. No correlation was found between ASA resistance and postoperative thrombosis ($r=0.04$, $P=0.8$). **Conclusion** Postoperative thrombosis is not associated with aspirin resistance in this patient population. Our findings also suggest that resistance may be due to lack of aspirin doses, monitoring of aspirin therapy and consideration of dose adjustment or alternative agents for unresponsive patients may be justified and warrants further investigation in a prospective trial.

【Key words】 Congenital heart disease; aspirin; platelet inhibition; thrombosis; thromboelastograph

先天性心脏病(先心病)患儿较一般儿童具有

更高的血栓风险, 术后血栓栓塞发生率高达 10%~30%^[1-3], 严重增加病残率与病死率, 术后有效的抗栓治疗尤为重要。迄今为止阿司匹林仍是先心病外科领域公认的最经济有效和最常用的抗血小板药物^[4-5]。鉴于不同个体对同一剂量的抗血小

DOI: 10.7507/1007-4848.201805011

基金项目: 国家重点研发计划资助项目(2017YFC1308100); 中央级公益性科研院所基金(2017-F08)

通信作者: 王旭, Email: fwpicu@163.com

板药物反应性可能存在差异,即使按照临床指南推荐给药,部分患儿仍有血栓风险。本文采用血栓弹力图血小板图(thromboelastograph with platelet mapping, TEG-PM)测定患者血小板抑制率,以评估阿司匹林抗血小板药物的疗效并探讨实验室阿司匹林抵抗和血栓事件发生的相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

入选 2016 年 8 月至 2017 年 12 月期间,术后具有高危血栓风险需口服阿司匹林抗血小板的患儿。术前所有患者均行超声心动图及造影检查明确诊断。最终 52 例患者纳入分析,其中男 29 例、女 23 例,中位年龄 8 个月(6 d~13 岁),体质量中位数 7.4 kg。入选标准包括:(1)年龄 ≤ 18 岁;(2)行分流手术(包括体肺分流术,上腔静脉-肺动脉分流术,全腔静脉-肺动脉分流术),冠状动脉移植重建术(包括冠状动脉起源异常、大动脉调转)及肺静脉成形或重建术。排除标准:(1)先天或获得性凝血功能障碍;(2)术前血小板计数 $<50 \times 10^9/L$;(3)ASA 过敏或存在严重不良反应;(4)既往使用华法林或氯吡格雷抗栓治疗;(5)既往存在血栓史;(6)术后 ASA 治疗开始前明确有血栓形成者。术前常规检查血常规、肝肾功能、凝血功能、生化全项,除外凝血功能障碍、肝肾功能不全。

1.2 研究方法

1.2.1 抗栓治疗方案 术后早期拔除气管插管前均以肝素抗凝治疗,拔管后 1 d 停肝素同时口服阿司匹林治疗,初始剂量为 3~5 mg/(kg·d)。治疗持续时间为半年或下次手术一周前停药。

1.2.2 主要试剂及仪器 TEG 血栓弹力图仪(Haemoscope 公司,型号:GE5000);美国 BD 公司生产的真空抽血管;肝素化抗凝管和枸橼酸抗凝管;药品:阿司匹林(拜耳医药公司)。

1.2.3 血小板抑制率检测方法及评定标准 术后患者返室即刻行 TEG 检测,评估凝血全貌和判断凝血状态,记录反映血小板功能的 MA 值,若 <50 mm 诊断为血小板功能低下。监测血小板反应性时,采用 TEG-PM 检测系统:抗血小板药物治疗第 3~5 d 空腹抽取静脉全血 2 管(肝素化抗凝管和枸橼酸抗凝管),迅速将血与抗凝剂混匀,废弃溶血及乳糜血的样本,于取血 30 min 内送至我院输血科检测中心 1.5 h 内完成检测^[6]。ASA 抵抗的评定标准:AA 抑制率 $<50\%$,视为实验室阿司匹林抵抗。

1.3 观察指标及随访

主要观察终点为术后 3 个月血栓发生。发生临床血栓事件或具备超声影像学证据可证实血栓存在:(1)临床血栓事件:死亡、卒中、肢体缺血等血栓存在的临床表现。(2)影像学证据:心脏超声明确心脏内血栓存在、管道堵塞或狭窄、上下腔静脉血栓形成等。此外,严密监控阿司匹林服药期间可能出现的出血等不良事件。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行处理。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布计量资料以中位数(四分位间距)表示,两组间的比较采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验;计数资料用百分比表示,采用 Person 卡方检验或 Fisher 确切概率法。Spearman 相关研究血栓发生和阿司匹林抵抗的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

术后 TEG 检测发现 14 例患儿阿司匹林治疗期间出现抵抗,ASA 抵抗发生率 26.9%,其中紫绀患者发生率 31.4%,非紫绀组发生率 17.6%。患者服用阿司匹林剂量平均(3.2 \pm 0.9) mg/kg。两组患者术前术后凝血功能 APTT、PT 及 INR 时间,住院时间和 ICU 时间无显著差别。患者外科术式及临床资料见表 1 和表 2。

阿司匹林敏感和抵抗组间的血小板计数、血小板体积分布宽度及平均血小板体积及 MA 均无显著性差异(表 3)。术后血小板计数和 MA 相关性较好,相关系数 $r=0.38$ ($P=0.02$);口服阿司匹林治疗 3~5 d 后,血小板计数和 MA 相关系数 $r=0.37$ ($P=0.01$),但 MA 和 AA 抑制率相关性较差($P=0.25$)。

52 例患者全部完成三个月随访,均存活。4 例患者发生血栓事件,术后血栓形成发生率为 7.8%,其中 1 例为 5 个月大男孩诊断大动脉转位合并室间隔缺损,行改良 BT 分流术和 Banding 术后 24 h 外管道血栓开胸探查重建,因阿司匹林治疗尚未开始,未纳入本研究。口服阿司匹林后仍发生血栓事件 3 例(5.9%),分别为 21 个月左冠状动脉起源异常患儿术后 35 d 心室内附壁血栓;1 例为 3 个月肺动脉闭锁行改良 BT 术后 3 个月随访心脏超声发现外管道变细,遂行右心室肺动脉连接重建;最后 1 例为 6 d 的新生儿大动脉转位行动脉调转术后第 6 d 出现心房内血栓。血栓组($n=3$)AA 抑制率均值

表 1 患者的外科手术式及血栓事件发生分布资料

术式	例数(例)	血栓事件
改良 BT 分流术	16	1 例术后 24 h 内即出现外管道血栓 [*] ; 1 例术后 3 个月随访心脏超声发现外管道变细
左冠起源异常矫治术	14	1 例术后 35 d 出现心室内附壁血栓;
双向 Glenn 术	6	
动脉调转术	5	1 例术后第 6 d 出现心房内心栓;
完全性肺静脉异位引流矫治术	4	
大动脉双根部调转术	3	
右室肺动脉连接术	2	
全腔静脉肺动脉连接术	2	

*该血栓事件因尚未启动阿司匹林治疗,故未纳入本研究

表 2 基本资料及实验室检查 [$\bar{x}\pm s$ /例(%)]

变量	总例数 (n=52)	阿司匹林抵抗组 (n=14)	阿司匹林敏感组 (n=38)	P 值
年龄(月)	8(4~26)	8(3.5~15)	7.6(4~39)	0.56
体质量(kg)	7.4(5.7~10.9)	7.2(5.5~8.8)	7.5(5.7~13)	0.29
男	29(56%)	10(71%)	19(50%)	0.17
紫绀型先心病	37(71%)	11(78%)	25(68%)	0.29
体外循环时间(min)	127±65	138±56	124±68	0.59
术前实验室检查				
血红蛋白(g/L)	146±48.6	142.6±47.9	147.2±49.5	0.77
红细胞压积(%)	45.4±14.4	46±13.6	45.2±14.9	0.85
谷丙转氨酶	19(11~32)	18.5(11.3~29.8)	19(11~35)	0.69
谷草转氨酶	42.1±14.7	43.8±16.5	41.4±14.1	0.61
肌酐	44.2±19.5	28.5±5.32	36.1±15.4	0.08
尿素氮	8±4.13	3.4±1.3	4.3±2.1	0.15
凝血酶原时间	15.1±3.2	14.54±1.39	15.27±3.71	0.48
国际标准化比值	1.2±0.36	1.13±0.14	1.22±0.41	0.44
术后实验室检查				
凝血酶原时间 PT	15.7±1.65	16.1±1.1	15.5±1.8	0.28
国际标准化比值 INR	1.25±0.17	1.29±0.11	1.23±0.18	0.31
部分活化凝血酶原时间	48.6±21.4	56.1±36.8	45.9±10.8	0.33
阿司匹林剂量(mg/kg)	3.2±0.9	3.3±0.9	3.2±0.9	0.7
术后何时服药(d)	5(2~11)	11(2~14)	3(2~10)	0.23
血栓				0.8
心房内腔静脉血栓		1		
心室内附壁血栓			1	
分流外管道堵塞			1	
出血				
消化道出血		1		
住 ICU 时间(d)	12(4~33)	16(7~60)	7(3~23)	0.56
住院时间(d)	36(25~66)	42(28~92)	35(23~46)	0.52

表 3 血小板计数及功能检测结果 ($\bar{x}\pm s$)

变量	阿司匹林抵抗组 (n=14)	阿司匹林敏感组 (n=38)	P 值
术前			
血小板计数 ($10^9/L$)	314±250	212±125	0.40
血小板体积分布宽度	9.0±4.7	10.0±4.0	0.47
平均血小板体积 (fl)	8.3±4.2	8.9±3.3	0.59
术后阿司匹林服药前			
血小板计数 ($10^9/L$)	194±103*	176±56*	0.54
血小板体积分布宽度	9.8±3.7	10.7±3.2	0.48
平均血小板体积 (fl)	8.9±3	9.2±2.9	0.76
MA	50.3±6.5	50.9±9.3	0.86
血小板功能低下 (MA<50)	3/9	13/28	0.49
阿司匹林服药后 3~5 d			
血小板计数 ($10^9/L$)	281±173**	249±168**	0.55
MA	55.6±9.7	56.6±8.9	0.73
血小板功能低下 (MA<50)	3/13	7/34	0.85
AA 抑制率 (%)	23.2±19	84.2±14.7	0.00

MA 为 TEG 检测的参数值, 主要受血小板功能影响, 血小板质量或数量的异常都会影响 MA 值; MA<50 mm 反映血小板功能低下; *: 术后血小板计数与术前血小板计数有显著性差异; **表示术后血小板计数与 ASA 治疗 3~5 d 时血小板计数存在显著性差异

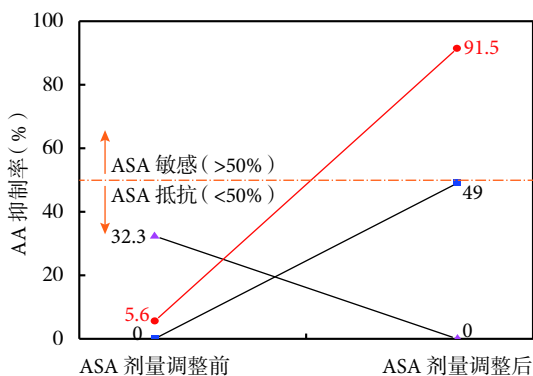


图 1 阿司匹林剂量调整前后 AA 抑制率变化

65.3%, 非血栓组 (n=48) AA 抑制率均值 67.3%, 两组阿司匹林 AA 抑制率无统计学差异 (P=0.92)。Spearman 相关分析发现, 实验室阿司匹林抵抗和血栓事件并无相关性 (r=0.04, P=0.8)。1 例患者院内因深咖啡色胃液停药。此外, 对于住院时间较长的患者, 我们依据 TEG 检测结果进行了剂量调整: 14 例阿司匹林抵抗的患者中, 3 例在住院期间增加剂量后复测 AA 抑制率, 结果显示 1 例可对阿

司匹林敏感, 剩余 2 例仍为阿司匹林抵抗; 见图 1。

3 讨论

阿司匹林作为先心病外科领域公认的最经济有效和最常用的抗血小板药物, 但即使在推荐剂量下, 仍有部分患者临床出现血栓事件^[1-3], 提示不同个体对阿司匹林治疗反应性差异较大; 低反应或无反应者经治疗后测得的相关实验室血小板功能与未经治疗者相近, 故称其为阿司匹林抵抗^[7]。近年来也有学者提出个体对抗血小板治疗反应性较低或抗血小板治疗后血小板高反应性 (High on-treatment platelet reactivity, HPR) 代替“抵抗”, 并由此提出抗血小板药物治疗反应多样性的概念^[8]。目前, 先心病患儿术后阿司匹林抗栓血小板反应性的研究较少, 我们选择了这部分具有高危血栓风险的患儿, 进行了阿司匹林抵抗与血栓形成的相关性研究的初步探讨, 并在此基础上通过血小板功能检测以期指导先心病患儿个体化抗栓治疗。

据文献报道, 阿司匹林抵抗在成人中发生率为 5%~54%, 儿童中阿司匹林抵抗发生率 10%~0%^[9-13]。通过血小板功能检测指导个体化抗栓治疗是近几年的研究热点。目前, 成人血小板功能检测指导个体化抗血小板治疗策略已较为成熟, 国内相应指南和专家共识也给出了推荐, 但在儿童方面尤其是具有高危血栓风险的先心病患儿, 研究有限且多为观察性研究^[8]。Cholette 等^[11]入选了 50 例先心病患儿行 VerifyNow 检测, 其中口服 ASA 抵抗发生率 14%, 而早期栓剂 ASA 抵抗率 43%, 结果显示术后第 5 d 11-dTXB₂ 浓度增高可能增加术后血栓风险, 但 ASA 抵抗与血栓形成无关。目前, 阿司匹林抵抗和血栓的相关性仍存在争议。Emani^[12]研究入选了 95 例术后阿司匹林抗栓的患儿, 按照给药剂量 (年龄) 分为 20.25 mg/d (3 周)、40.5 mg/d (5 个月) 和 81 mg/d (3 岁) 三组, 使用 Verify Now 检测 ASA 抵抗率 10.5%。ASA 抵抗组血栓发生率 60% 显著高于 ASA 敏感组 1.2%, 提示先心病术后血栓和 ASA 抵抗相关。此后, Emani 等^[13]在 2017 年报道了研究新进展, 提出术前检测明确的 ASA 抵抗和术后血栓有显著性相关, 且根据血小板功能检测结果对 ASA 抵抗患者进行剂量调整可以降低术后血栓发生率。该研究对 31 例患儿同时使用 TEG-PM 和 Verify Now 进行相关性检验, 结果较好。因此, 在本组患者中, 我们选择了更简便可行的血栓弹力图检测。研究结果显示: 先心病术后阿司匹林抵抗

发生率 26.9%，紫绀组 31.4% 高于非紫绀组 17.6%，但由于样本量较小，尚未发现跟血栓事件的相关性。

本研究发现 14 例阿司匹林抵抗患者中，3 例院内根据血小板检测结果调整剂量后复测，结果显示 1 例转为敏感，提示部分抵抗可能和剂量不足有关。目前抗血小板药物治疗反应多样性的机制尚未阐明^[8]：(1) 内源性机制如 ① 遗传因素：环氧化酶-1 基因多态性和点突变可能为阿司匹林生物学作用的差异提供了分子基础；② 基础血小板反应性：血小板更新加速可能降低其反应性，心脏手术和体外循环下血小板数量减少功能受到抑制，常不能有效抑制血小板聚集活化；(2) 外源性机制包括阿司匹林生物利用度降低，表现为药物剂量相对不足、个体对药物吸收差及药物活性代谢产物低，同时也受很多临床因素影响如用药起始时间、服药依从性及药物相互作用等。此外，现有研究中实验室阿司匹林抵抗的定义还多受限于检测技术的发展^[14-15]。

研究受样本量所限，尚未发现实验室阿司匹林抵抗与临床抵抗血栓事件发生的相关性。但部分抵抗患者增加剂量后可转为敏感，提示可能为阿司匹林剂量依赖。因此，针对高危血栓风险的患者实施个体化的血小板治疗方案，通过监测血小板功能了解个体对抗血小板治疗的反应性，并据此调整治疗方案建立血小板功能检测目标导向的 ASA 个体化抗栓方案，可能是提高抗栓治疗效和安全的有效手段，未来仍需大规模前瞻性临床研究证实。

参考文献

- Silvey M, Brandão LR. Risk Factors, Prophylaxis, and Treatment of Venous Thromboembolism in Congenital Heart Disease Patients. *Front Pediatr*, 2017, 5: 146.
- Monagle P, Cochrane A, Roberts R, et al. A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure in children. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(6): 645-651.
- Manlihot C, Menjak IB, Brandão LR, et al. Risk, clinical features, and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery. *Circulation*, 2011, 124(14): 1511-1519.
- Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e737S-e801S.
- Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, et al. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2013, 128(24): 2622-2703.
- 龚艳君, 邱林, 屈晨雪, 等. 血栓弹力图评价冠状动脉介入治疗后抗血小板药物疗效及与预后的关系. *中华全科医学*, 2016, 14(8): 1289-1292.
- Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost*, 2003, 1(8): 1710-1713.
- 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专家建议. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(12): 986-991.
- Heistein LC, Scott WA, Zellers TM, et al. Aspirin resistance in children with heart disease at risk for thromboembolism: prevalence and possible mechanisms. *Pediatr Cardiol*, 2008, 29(2): 285-291.
- Schmugge M, Speer O, Kroiss S, et al. Aspirin resistance in children after interventional cardiac catheterization. *ASH Annual Meeting*, 2008, 112(11): 691.
- Cholette JM, Mamikonian L, Alfieri GM, et al. Aspirin resistance following pediatric cardiac surgery. *Thromb Res*, 2010, 126(3): 200-206.
- Emani S, Trainor B, Zurakowski D, et al. Aspirin unresponsiveness predicts thrombosis in high-risk pediatric patients after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(3): 810-814.
- Emani S, Zurakowski D, Mulone M, et al. Platelet testing to guide aspirin dose adjustment in pediatric patients after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 154(5): 1723-1730.
- Paniccia R, Piora R, Liotta AA, et al. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag*, 2015, 11: 133-148.
- Madsen EH, Saw J, Kristensen SR, et al. Long-term aspirin and clopidogrel response evaluated by light transmission aggregometry, VerifyNow, and thrombelastography in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Chem*, 2010, 56(5): 839-847.

收稿日期: 2018-05-03 修回日期: 2018-07-31
本文编辑: 董敏