

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

世界华人检验与病理医师协会
中国医师协会检验医师分会心血管检验医学专业委员会

血小板活化(激活、黏附与聚集)是急性冠脉综合征(ACS)发病的关键,抗血小板治疗贯穿 ACS 治疗始终,是预防和治疗急性血管事件的基石^[1-2]。阿司匹林联合氯吡格雷(或替格瑞洛)的双联抗血小板治疗在临床应用最为广泛^[3]。然而,个体间对抗血小板药物治疗表现出多样性差异,这些差异与再发血栓或出血等不良事件的发生显著相关^[4-5]。但相关专业权威机构始终未形成统一共识,造成这种现象的原因可能有:(1)血小板活化存在多个信号介导途径,相关药物封闭某一途径并不能完全彻底抑制血小板活化^[6]。(2)血小板具有黏附、聚集、释放、促凝及血块收缩等功能,且个体对抗血小板药物的反应还受代谢基因、肝肾功能、药物等方面影响。到目前为止还没有一个单一血小板功能试验(PFT)可以捕获到这些不同途径引发的终点事件,即能全面概括评估血小板生理及功能的复杂性^[7]。(3)标准化程度低,操作的不规范及细节关注不到位也是 PFT 目前不能被临床广泛接受的原因之一^[8-9]。(4)血小板功能检测方法众多且标准不一,目前国内还没有专门的指南(共识)或建议来规范血小板功能检测,且临床医生和实验室人员对血小板功能检测的理解参差不齐。

一、制定 ACS 血小板功能检测报告模式的目的
血小板功能检测可以了解个体对抗血小板药物的反应性,帮助临床制定抗血小板治疗策略,提高治疗的疗效和安全性^[10-11]。同时制定相关检测操作规范流程(包含注意事项);向临床介绍相关检测技术存在的优缺点及所能覆盖的病理生理学范围;根据各自医院的实际条件,向临床推荐及制定相关监测流程并尽可能提供多方面检查手段(图 1);针对结果的解读,检验专业应积极主动与临床沟通,提出

建议。

二、常用血小板功能检测方法简介
根据检测原理,常见检测方法分为:聚集反应、受体表达(流式技术)、细胞内信号传递、POCT 方法及血小板释放因子,如血清促凝血素 B2 和尿 11 脱氢促凝血素 B2 等^[12-13]。

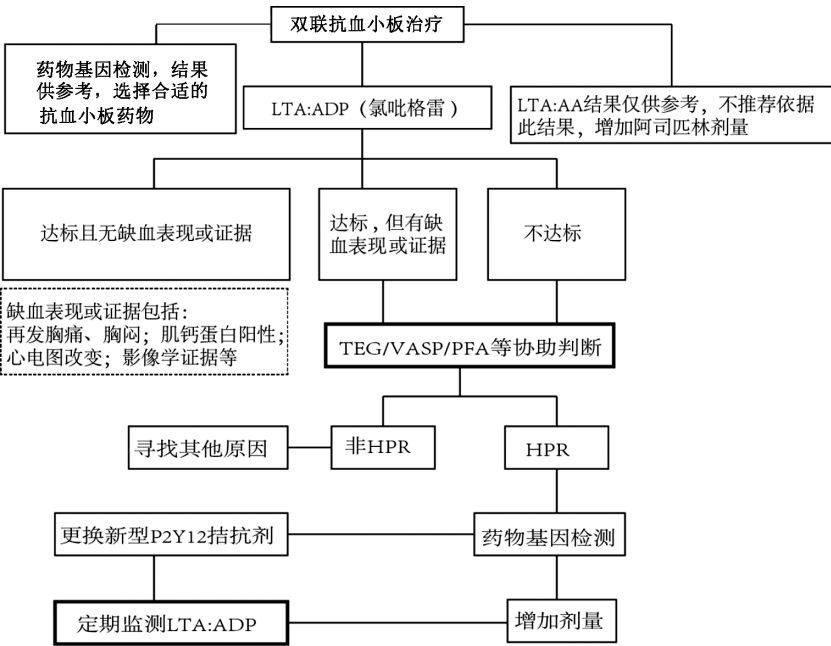
1. 光学透射比浊法(LTA):LTA 是应用最为广泛的血小板功能检测方法,是评价血小板功能的“金标准”。检测原理:在富含血小板血浆(PRP)中加入诱聚剂使血小板聚集,血浆浊度降低,透光率增加,血小板聚集仪对透光度的变化进行动态测量和记录,描记出血小板聚集曲线以反映血小板聚集功能。报告形式:最大聚集率(%)。

2. 血管扩张刺激磷酸蛋白(VASP):VASP 是血小板细胞内蛋白质,在测试条件下,VASP 磷酸化(VASP-P)表示血小板表面 P2Y₁₂ 受体被抑制,非磷酸化表示该受体未被抑制。根据此机制,利用流式细胞仪可以特异性地检测血小板 P2Y₁₂ 受体被抑制的比例,从而计算出残余血小板反应指数(PRI),即反映 P2Y₁₂ 受体抑制剂的效果。报告形式:血小板反应指数(PRI)。

3. Verify Now POCT 检测:Verify Now POCT 为全血床旁快速检测。当全血样本中的血小板被二磷酸腺苷(ADP)等激活剂激活后,血小板表达的糖蛋白 II b/III a(GP II b/III a)受体与包被了纤维蛋白原的检测珠结合使血小板发生聚集,导致全血样本的透光率增加。聚集的程度与未能有效地被抗血小板药物抑制的血小板受体数量呈正比,以此反应抗血小板药物的效果。报告形式:血小板反应单位(PRU)。

4. 血栓弹力图(TEG):血栓弹力图是在体外条件下,尽可能完整地模拟整个凝血过程。凝血过程是全血被诱导剂激活后,血块逐渐形成(血液从液态到固态),将凝血过程中凝血块机械阻抗的变化转变为电信号记录到电脑上,并与时间相对应,绘制

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.22.005
通信作者:康熙雄,100050 首都医科大学附属北京天坛医院检验科,Email:kangxx@vip.sina.com



注: LTA: 光学透射比浊法; ADP: 二磷酸腺苷; AA: 花生四烯酸; TEG: 血栓弹力图; VASP: 血管扩张刺激磷酸蛋白; PFA: platelet function analyzer-200 检测系统; HPR: 高反应性

图 1 血小板功能监测流程图

成图像,即为 TEG。在评价血小板功能检测中,花生四烯酸和 ADP 诱导的血小板聚集在整体血凝块形成过程中所起的作用可分别被量化,由此可以计算出阿司匹林与氯吡格雷等药物对血小板聚集率的影响并用于评估抗血小板药物的作用。报告单位:最大振幅(诱聚剂)。

5. P-选择素(循环活化血小板测定):与静息血小板相比,活化血小板的形态发生改变,表面膜糖蛋白重新分布,会表达诸如 CD62p(p-选择素)、CD63 等特异性抗原,成为活化血小板的分子标志。利用流式细胞仪和特异性的单克隆抗体,可以精确地对上述血小板活化标志物进行定量测定,从而对循环血液中的活化血小板进行评估。报告形式:活化血小板比例(%)。

6. PFA-200(platelet function analyzer-200):PFA 检测系统是在体外运用血液动力学原理,模拟体内血管损伤时高剪切力下血小板的黏附与聚集。在高剪切力条件下,血小板黏附到包被有活性胶原膜孔上,并触发激动剂引起血小板黏附和聚集,并在孔膜中形成逐渐变大的血小板血栓,最终阻滞血流经过。PFA 系统测定从检测开始到血小板完全阻塞膜孔的时间,报告结果为闭合时间。与 PFA-100 相比,PFA-200 检测系统增加了 P2Y12 受体功能测试,能够更加精确地反映 P2Y12 受体拮抗剂药物的效果。报告形式:闭合时间(s)。

7. 其他:除上述几种目前国内、外常用的检测手段之外,还有:出血时间、电阻抗法血小板聚集度检测、血中血栓烷 B2(TXB2)和尿 11-脱氢 TXB2 检测等手段,这些检测手段因为药物特异性差、与临床事件相关性不佳或目前应用较少等问题,在此不作详述。

三、血小板功能检测诊断报告模式

(一)信息填写

1. 医嘱信息:至少应包含以下信息:(1)患者身份信息:姓名、性别、年龄、联系方式等;(2)申请科室信息:申请科室、住院患者房间号/床号/住院病历号、门诊患者门诊病历号;(3)申请医师信息:申请医师姓名;(4)样本类型:外周血,注明抗凝剂;(5)临床诊断;(6)检测项目;(7)检验申请时间;(8)样本采集时间。

2. 检测信息:至少应包含以下信息,可根据需要调整排列顺序:(1)检测实验室名称;(2)样本接收、检验、报告时间;(3)样本编号;(4)检测方法;(5)报告人姓名(签字);(6)检验医师姓名(签字);(7)备注:应告知患者检验结果报告的一般局限性等信息。

(二)检测的对象和时机

1. 监测对象:抗血小板治疗患者,尤其是缺血高风险或治疗策略调整者,应进行血小板功能检测,以帮助提升抗血小板药物疗效及用药安全性。众多的临床研究数据都显示在抗血小板治疗过程中残余血小板的高反应性(HPR)与临床缺血事件(包括支架内再狭窄)的再发生密切相关,HPR 患者早期和晚期支架内血栓风险分别是非 HPR 患者的 3.0 倍和 2.49 倍^[14-16]。国内外指南均建议对缺血事件高风险患者进行血小板功能检测,包括:左主干病变;多支血管病变或植入 2 枚或以上支架;复杂经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后;支架贴壁不良或无复流;抗血小板治疗期间再发胸痛或肌钙蛋白阳性等;伴有糖尿病、肾功能不全、肥胖、贫血等并发症者;其他临床评估需要进行监测的状况^[10,17-18]。需要说明的是:血小板功能检测是建立在血小板数量正常的基础上的^[19],对于血小板数量较低($<50 \times 10^9/L$)时的功能监测的价值尚缺少研究。

2. 采血时机:由于不同的抗血小板药物在体内达到稳定剂量的时间不同,进行血小板功能检测的采血时机应有所区别。氯吡格雷和阿司匹林建议在稳定给药至少 2 d 后采血,替格瑞洛建议在给药后至少 24 h 采血,西洛他唑建议在稳定给药至少 3 d 后采血^[20-21]。

3. 监测频率:接受长期抗血小板治疗的患者,建议每 3~6 个月监测 1 次血小板功能,在治疗策略调整时,应增加监测频率;单次孤立的血小板功能检测结果,对制定抗血小板治疗策略的帮助存在局限性,应结合服药前的基础值或定期监测动态变化。

(三)实验室开展血小板功能检测的要点

1. 项目的开展:实验室应根据自身条件及不同检测手段各自的优缺点,开展相应的血小板功能检测。常用的血小板功能检测方法优缺点评价见表 1^[12]。根据目前国内的应用现状,建议以 LTA 法为基础,辅以 TEG、流式细胞术(VASP 或 P 选择素)、Verify Now 或 PFA-200 等其他手段。LTA 法作为最经典的 PFT 方法,是诊断血小板功能缺陷病、监测抗血小板治疗、评价其他 PFT 方法的“金标准”,国际上许多新研发的检测系统都与之进行过比对。LTA 法目前的主要问题在于尚未标准化,但已有多个指南正努力将其操作进行规范^[19,22-25]。LTA 法因其收费价格低廉,开展范围广泛,已成为血小板功能检测的常规基础手段。

2. 项目的局限性:LTA 法也存在一定的局限性,例如检测费时,干扰因素多,脂血样本不适用,特别是对操作者技术要求较高等。另外,鉴于血小板激活通道及功能的多样性,建议:以 LTA 法为主,有

条件医院可以开展 TEG、流式细胞术或代谢基因检测等手段,作为 LTA 法的补充。血小板的功能主要有活化、黏附、聚集、分泌、促凝等,而 LTA 法主要反映血小板的聚集功能;TEG 可模拟血小板在凝血全象中的作用;因此多手段的联合检测可以相对全面地评估血小板的功能状态。(1) LTA 法 + P-选择素:评价血小板的聚集功能和其他通道激活血小板的功能^[26];PFA100/200 可模拟高切变力条件下的血小板黏附功能;(2) LTA 法 + P-选择素 + 基因检测(必要时)^[27]:可评价在排除其他影响因素后的基因变异因素。然而,在联合多手段检测中,并不是所有的结果都能保持一致,缘于各个方法都只是表现血小板功能的某一个侧面^[9]。应根据患者的临床表现、药物使用情况(包括剂量)综合分析判断。

3. 对每一个项目建立标准化操作程序:实验室应对血小板功能检测制定尽可能详细的标准操作程序(SOP),需覆盖检验前、中和后全过程,并严格执行。以 LTA 法为例,血小板在体外非常“脆弱”和“敏感”。其功能可被多种因素影响(如:试管材质、温度、pH 值、剧烈震摇、放置时间等),在开展血小板功能检测时,应制定尽量细致的标准操作程序(如:患者准备、采血器材选择、试管类型、采血方式、样本前处理、诱聚剂的浓度、检测时效、报告形式以及结果解释等),严格执行,努力将非特异性影响因素降到最低。需强调的是:检测的时效性对结果的准确性也尤为重要,血小板功能检测必须在 4 h 内完成(有些项目需在 30 min 内完成),详见表 2^[19,25]。因为在体外实验中,超过 4 h 血小板功能将会大幅度降低。

表 1 血小板功能检测方法的特点

特点	LTA	VASP	Verify Now	TEG	PFA-200	P-选择素
方法学评价	金标准	P2 Y12 受体特异性,有望成为“金标准”	POCT	评估凝血全象	剪切力	活化血小板
所需条件	浊度监测仪熟练人员	流式细胞仪/Elisa 方法熟练人员	Verify Now 仪器	TEG 仪器熟练人员	PFA 仪器	流式细胞仪熟练人员
检测限制	不适合检测脂血、溶血、黄疸样本	不适用贫血患者	无特殊	无特殊	无特殊	无特殊
操作流程	繁琐	繁琐	简便	中等	繁琐	繁琐
标准化	困难	好	好	差	差	差
价格	便宜	昂贵	昂贵	昂贵	便宜	昂贵
与临床事件相关性	YES	YES	YES	YES	YES	YES
监测阿司匹林	YES	NO	YES	YES	YES	YES
监测 P2Y12 受体抑制剂	YES	YES	YES	YES	YES	YES
监测 GP II b/III a 拮抗剂	YES	NO	YES	YES	NR	YES

注:NR:不推荐;YES:是;NO:否;LTA:光学投射比浊法;VASP:血管扩张刺激磷酸蛋白;Verify Now:Verify Now 检测仪器;POCT:全血床旁快速检测;TEG:血栓弹力图;PFA-200:platelet function analyzer-200 检测系统

(四) 血小板功能检测报告结果及解释

血小板功能检测报告应包含所选择的方法, 诱聚剂种类、浓度, 所监测药物靶点等, 并由临床和实验室共同制定适合本实验室的药物治疗范围。

目前在全球范围内尚无公认的血小板功能抑制的临床治疗切点(cut-off 值)。原因在于所使用的检测方法不同, 相同的检测方法而不同的诱聚剂种类、浓度, 临床治疗的药物剂量不同所得到的血小板功能结果也不同。所以每个实验室应根据自身的治疗(用药) 情况、检测方法和临床共同制定出与临床结

局相关的 cut-off 值, 表 3 列出了常用的抗血小板药物及相应的检测方法和治疗范围, 这些治疗范围来自于国外人群的数据, 仅供参考^[5, 28-34]。血小板功能检测诊断报告模板见附件 1。

四、血小板功能检测的临床应用

1. 患者血栓风险评估: 对接受抗血小板治疗的 ACS 患者, 临床医生在进行血小板功能检测前, 应首先评估患者是否有潜在的血栓高危风险或已出现缺血表现。

2. 分析患者当前抗血小板药物效果: 血小板功

表 2 常见血小板功能检测方法操作流程及注意事项

处理流程	LTA	VASP	Verify now	TEG	P-选择素	PFA-100/200
患者准备	空腹静息状态抽血, 前餐避免高脂食物摄入	静息状态	静息状态	静息状态	静息状态	静息状态
采集准备	采血针 19 ~ 21 号, 含有 3.2% 枸橼酸钠抗凝剂的塑料试管, 按 1: 9 比例采血。HCT ≥ 55% 或 ≤ 25% 需按公式调整抽血量	同 LTA	同时采集两管样本, 并丢弃第一管, 其余同 LTA	高岭土测试同 LTA; ADP 和 AA 诱导剂需肝素抗凝全血	同 LTA	同 LTA
样本采集	尽量不用采血带。如用, 应在看到有血流后, 尽快撤去(少于 1 min); 采血后轻轻颠倒混匀 3 ~ 6 次	同 LTA	同 LTA	枸橼酸钠、肝素抗凝各 1 管	同 LTA	同 LTA
样本运输	样本竖立置于试管架, 室温平稳尽快运送。避免使用气动管道传输	同 LTA	同 LTA	同 LTA	同 LTA	同 LTA
样本处理	推荐使用常温水平离心机 170 × g 离心 15 min 制备 PRP; 1 500 × g 离心 15 min 制备 PPP; 避免使用带刹车功能的离心机; 离心后不开盖静置 30 min	全血样本, 无需离心, 检测之前不能去盖	全血样本, 无需离心, 检测之前不能去盖并常温静置 30 min	全血样本, 无需离心, 检测之前不能去盖并于 37 °C 温箱保温 30 min	全血样本, 无需离心	全血样本, 无需离心
检测准备	按要求准备诱聚剂、PPP、PRP, 样本明显脂血、混有红细胞、溶血或黄疸不能用于检测	样本前处理	仪器准备	仪器及试剂准备	抗体标记及孵育; 仪器准备	仪器准备
样本检测	需要有经过严格培训的人员操作	有丰富经验的人员操作	经过一般培训的人员操作	需受过培训的人员操作	有丰富经验的人员操作	经过一般培训的人员操作
时间限制	标本采集后 4 h 内完成检测	18 ~ 25 °C 密封保存 48 h 内	抽血后 4 h 内	抽血后 4 h 内	抽血后未使用固定液 30 min 内; 使用固定液 2 h 内	抽血 4 h 内
报告形式	报告最大聚集率(%); 报告中应备注所用诱聚剂浓度	血小板反应指数(PRI)	血小板反应单位(PRU)	最大振幅(MA _{ADP})	活化率(%)	封闭时间; s
治疗范围 ^a	5 μmol ADP; MAX _{ADP} < 50%; 20 μmol ADP; MAX _{ADP} < 60%	16 ≤ PRI < 50	85 ≤ PRU ≤ 208	31 ≤ MA _{ADP} ≤ 47	暂无	暂无
结果解释 ^a	MAX _{ADP} > 50%、60%, 提示血栓风险升高	PRI < 16 提示出血风险; ≥ 50 提示血栓风险	PRU < 85 提示出血风险; > 208 提示血栓风险	MA _{ADP} < 31 提示出血风险; > 47 提示血栓风险	暂无	暂无

注: ^a 来源于国外的文献, 不具备普遍的参考意义; LTA: 光学投射比浊法; VASP: 血管扩张刺激磷酸蛋白; Verify Now: Verify Now 检测仪器; TEG: 血栓弹力图; PFA-100/200: platelet function analyzer-100/200 检测系统; ADP: 二磷酸腺苷; AA: 花生四烯酸; PRP: 富血小板血浆; PPP: 贫血小板血浆

表 3 常用抗血小板药物及监测指标

药物	作用靶点	检测方法	诱聚剂	治疗范围
氯吡格雷、普拉格雷、替格瑞洛、坎格瑞洛	P2Y12 受体	LTA 法	ADP (5 μmol/L)	最大聚集率 <50%
			ADP(20 μmol/L)	最大聚集率 <60%
		VASP	无需诱聚剂(专用试剂盒)	16≤PRI<50
		TEG	ADP(试剂盒)	31≤MA _{ADP} ≤47
		Verify Now	P2Y12 试剂盒	85≤PRU≤208
阿司匹林 ^a	血栓烷 A2	LTA 法	1 mmol/LAA	最大聚集率≤20%
		TEG	AA(试剂盒)	抑制率≥80%

注:氯吡格雷等 4 种药物作用靶点相同,均可用后述 4 种检测方法;^a 阿司匹林药物反应性结果仅供参考,不推荐依据花生四烯酸诱导的血小板功能检测结果,增加阿司匹林剂量(>100 mg);LTA:光学投射比浊法;ADP:二磷酸腺苷;VASP:血管扩张刺激磷酸蛋白;PRI:血小板反应指数;TEG:血栓弹力图;MA_{ADP}:最大振幅;Verify Now:Verify Now 检测仪器;PRU:血小板反应单位;AA:花生四烯酸

能检测报告的解读应同时结合患者临床状况综合考虑,例如:糖尿病会使血小板活性增强^[35];肝脏功能是否正常(药物的代谢能力);质子泵抑制剂(PPI)类药物会降低氯吡格雷药效^[36];实验室检测方面的影响因素^[37-38];以及氯吡格雷药物代谢基因多态性等。氯吡格雷药物代谢基因的变异是影响抗血小板治疗效果的重要因素之一,在充分评估其他影响因素的作用之后,可以选择进行氯吡格雷相关代谢基因检测^[7],有助于判断患者是否需要更换药物种类。

3. 抗血小板治疗策略的调整:如果临床结合血小板功能检测报告以及患者临床状况判断为血小板高反应性,可对患者进行抗血小板治疗药物调整。(1)目前关于 P2Y12 受体拮抗剂的调整方式主要有两种:首先,在氯吡格雷联合阿司匹林的基础上,Zhu 等^[20]研究认为增加西洛他唑可以显著降低 HPR 比例。其次,如果氯吡格雷药物代谢基因提示患者为慢代谢型,可将氯吡格雷切换为替格瑞洛。(2)关于阿司匹林,不建议根据血小板功能检测结果调整阿司匹林的剂量。首先,已有研究证实阿司匹林抵抗与支架内血栓事件之间并无显著相关性^[15,39];其次,根据阿司匹林反应性检测结果调整阿司匹林剂量并不能带来临床获益^[40]。第三,最新的指南推荐阿司匹林使用统一剂量 81(75~100)mg 每天,不要超过 100 mg 每天^[41]。

4. 患者出血风险评估:血小板功能检测可以监测过度的抗血小板治疗,防范出血风险。部分患者血小板数量低下;联用 GP II b/III a 受体拮抗剂;残余血小板低反应性等;血小板功能检测可以评估患者血小板的抑制程度,评估出血风险(表 2)^[42-43],但需注意的是,并不是所有的血小板功能检测方法均可预测出血风险,例如 LTA 法的检测结果只能预测血栓风险的高低,并无证据显示较低的 LTA 法结果

与出血事件相关。出血事件的发生是多种因素共同作用的结果,血小板功能检测联合其他手段(如凝血功能检测等),可以更全面地评估患者出血风险,指导抗凝抗栓药物的调整。

5. 血小板功能检测在心外科围手术期的应用:(1)血小板功能检测可指导择期冠状动脉旁路移植(CABG)手术时机的选择:根据指南建议,对服用抗血小板药物(特别是氯吡格雷)的患者,在进行 CABG 术前应停药 5~7 d^[18,44],但有研究发现,根据血小板功能的结果选择手术时机,可减少停药等待的时间且不增加出血风险^[45-46]。(2)血小板功能检测可指导术中及术后的输血管理^[47-48];血小板功能检测可以预测抗血小板治疗患者在外科围手术期的(如 CABG)高危出血风险,从而采取有针对性的措施以减少出血和输血^[49];并可以据此选择特定的血制品对患者进行输血治疗。

五、目前存在的争议和今后工作方向

目前血小板功能检测在抗血小板治疗中的应用依然存在很大争议,相关注册研究既有阳性结果^[29,50-53],也有阴性结果^[54-55],导致国外相关指南推荐级别不高(多处于 II b 类推荐)^[17-18,56]。血小板功能检测在抗血小板治疗中的确切价值究竟如何,还需要更多的高质量研究来进行验证。应该尽快注册多中心、随机、标准化操作(精准可控)、足够样本量的研究,来验证血小板功能检测(尤其是多手段检测)在中国人群抗血小板治疗中的确切价值。

抗血小板治疗的实验室监测已逐渐成为心血管疾病治疗的重要组成部分和新的热点。随着检测技术的发展,新的检测手段的应用,特别是联合检测方法的应用,新的血小板活化标志物的发现,血小板功能与心血管疾病不良结局之间的联系将会逐渐清晰,这对临床合理用药、个体化治疗将提供极大的帮助。同时随着新型抗血小板药物的出现,在评价新

药对心血管疾病的疗效方面,实验室功能监测亦能发挥重要的作用。

项目总负责人:张曼,世界华人检验与病理医师协会会长

分项目主持者:康熙雄(中国医师协会检验医师分会心血管检验医学专业委员会顾问,世界华人检验与病理医师协会常务委员);周洲(中国医师协会检验医师分会心血管检验医学专业委员会主任委员,世界华人检验与病理医师协会常务委员)

起草人:张真路(武汉亚洲心脏病医院检验科);杨军(武汉亚洲心脏病医院检验科);张李涛(武汉亚洲心脏病医院检验科);高明(首都医科大学附属北京天坛医院检验科)

中国医师协会检验医师分会心血管检验医学专业委员会:**主任委员:**周洲(中国医学科学院阜外医院实验诊断中心);**副主任委员**(按姓氏汉语拼音排列):孙艺红(中日友好医院国际部);张真路(武汉亚洲心脏病医院检验科);**委员**(按姓氏汉语拼音排列):曹永彤(中日友好医院检验科);陈牧雷(首都医科大学附属北京朝阳医院 CCU);陈藏(西安交通大学第一附属医院检验科);程黎明(华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科);董吁刚(中山大学附属第一医院心内科);范列英(同济大学附属上海市东方医院检验科);韩薇(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科);侯铁英(广东省人民医院检验科);胡敏(中南大学湘雅二院检验科);胡炎伟(南方医科大学南方医院检验科);贾克刚(泰达国际心血管病医院检验科);李珣(厦门大学附属第一医院检验科);梁岩(中国医学科学院阜外医院急诊科);廖璞(重庆市临检中心/重庆市人民医院三院区检验科);刘敏(中山大学附属第一医院医学检验科);卢丽萍(中国医科大学附属盛京医院检验科);吕春兰(北京市怀柔区中医医院检验科);马丽娟(首都儿科研究所附属儿童医院检验科);欧红玲(解放军火箭军总医院医学检验科);王蓓丽(复旦大学附属中山医院检验科);王波(大连市中心医院检验科);王华梁(上海市临床检验中心);王利新(宁夏医科大学总医院检验科);王玉明(昆明医科大学第二附属医院检验科);魏毅东(同济大学附属上海第十人民医院心内科);谢林森(郑州大学附属郑州中心医院检验科);许建成(吉林大学第一医院检验科);杨军(武汉亚洲心脏病医院检验科);袁慧(首都医科大学附属北京安贞医院检验科);张大庆(中国医科大学附属盛京医院心内科);张国军(首都医科大学附属北京天坛医院检验科);张宇辉(中国医学科学院阜外医院心衰中心);赵鸿梅(辽宁省人民医院检验科);蔺亚晖(中国医学科学院阜外医院实验诊断中心)

顾问:张曼(首都医科大学附属北京世纪坛医院医学检验科);潘柏申(复旦大学附属中山医院检验科);李艳(武汉大学人民医院检验科)

本共识由世界华人检验与病理医师协会全体检验专业委员会审阅

参 考 文 献

- [1] Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis[J]. N Engl J Med, 2007, 357(24): 2482-2494. DOI: 10.1056/NEJMra071014.
- [2] Kereiakes DJ, Gurbel PA. Peri-procedural platelet function and platelet inhibition in percutaneous coronary intervention[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2008, 1(2): 111-121. DOI: 10.1016/j.jcin.2008.01.005.
- [3] Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, et al. Antiplatelet drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e89S-119S. DOI: 10.1378/chest.11-2293.
- [4] Brar SS, ten Berg J, Marcucci R, et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(19): 1945-1954. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.059.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.101.
- [6] Marcucci R, Grifoni E, Giusti B. On-treatment platelet reactivity: State of the art and perspectives[J]. Vascu Pharmacol, 2016, 77: 8-18. DOI: 10.1016/j.vph.2015.10.005.
- [7] Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome[J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(1): 30-47. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.156.
- [8] 中华医学会心血管病学分会. 2014 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]. 临床荟萃, 2015, 30(4): 366.
- [9] Aradi D, Storey RF, Komocsi A, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Eur Heart J, 2014, 35(4): 209-215. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf375.
- [10] Cecchi E, Marcucci R, Chiofalo M, et al. Dual antiplatelet therapy tailored on platelet function test after coronary stent implantation: a real-world experience[J]. Intern Emerg Med, 2015, 10(7): 805-814. DOI: 10.1007/s11739-015-1242-4.
- [11] Gurbel PA, Tantry US, Shuldiner AR, et al. Genotyping: one piece of the puzzle to personalize antiplatelet therapy[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(2): 112-116. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.008.
- [12] Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, et al. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(19): 1822-1834. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.051.
- [13] Paniccia R, Priora R, Liotta AA, et al. Platelet function tests: a comparative review[J]. Vasc Health Risk Manag, 2015, 11: 133-148. DOI: 10.2147/VHRM.S44469.
- [14] Kulickowski 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, 2009, 30(4): 426-435. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn562.
- [15] Stone GW, Witzencoller 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]. The Lancet, 2013, 382(9892): 614-623. DOI: 10.

- 1016/S0140-6736(13)61170-8.
- [16] Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention; a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a Verify Now P2Y12 assay; Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial [J]. *Circulation*, 2011, 124 (10): 1132-1137. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029165.
- [17] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58 (24): e44-122. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.007.
- [18] Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization; the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (37): 2541-2619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.
- [19] Clinical and Laboratory Standards Institute. Platelet function testing by aggregometry; approved guideline [J]. Wayne, PA: CLSI, 2008, 28(31): 1-45.
- [20] Zhu HC, Li Y, Guan SY, et al. Efficacy and safety of individually tailored antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome after coronary stenting: a single center, randomized, feasibility study [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12 (1): 23-29. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.01.003.
- [21] Meves SH, Schroder KD, Endres HG, et al. Clopidogrel high-on-treatment platelet reactivity in acute ischemic stroke patients [J]. *Thromb Res*, 2014, 133 (3): 396-401. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.12.002.
- [22] Harrison P, Mackie I, Mumford A, et al. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function [J]. *Br J Haematol*, 2011, 155 (1): 30-44. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08793.x.
- [23] Davidson JF, Colvin BT, Barrowcliffe TW. Guidelines on platelet function testing. The British Society for Haematology BCSH Haemostasis and Thrombosis Task Force [J]. *J Clin Pathol*, 1988, 41 (12): 1322-1330.
- [24] Hayward CP, Moffat KA, Raby A, et al. Development of North American consensus guidelines for medical laboratories that perform and interpret platelet function testing using light transmission aggregometry [J]. *Am J Clin Pathol*, 2010, 134 (6): 955-963. DOI: 10.1309/AJCP9V3RRVNZMKDS.
- [25] Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, et al. Recommendations for the Standardization of Light Transmission Aggregometry: A Consensus of the Working Party from the Platelet Physiology Subcommittee of SSC/ISTH [J/OL]. *J Thromb Haemost*, 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Recommendations+for+the+Standardization+of+Light+Transmission+Aggregometry%3A+A+Consensus+of+the+Working+Party+from+the+Platelet+Physiology+Subcommittee+of+SSC%2FISTH>. [published online ahead of print Apr 10, 2013]. DOI: 10.1111/jth.12231.
- [26] Thomas MR, Wijeyeratne YD, May JA, et al. A platelet P-selectin test predicts adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes treated with aspirin and clopidogrel [J]. *Platelets*, 2014, 25 (8): 612-618. DOI: 10.3109/09537104.2013.863858.
- [27] Levine GN, Jeong YH, Goto S, et al. Expert consensus document; World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11 (10): 597-606. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.104.
- [28] Gurbel PA, Rafeedheen R, Tantry US. Update: acute coronary syndromes (V). Personalized antiplatelet therapy [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2014, 67 (6): 480-487. DOI: 10.1016/j.rec.2014.01.012.
- [29] Stone GW, Witzensbichler 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61170-8.
- [30] Fontana P, Berdague P, Castelli C, et al. Clinical predictors of dual aspirin and clopidogrel poor responsiveness in stable cardiovascular patients from the ADRIE study [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8 (12): 2614-2623. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04063.x.
- [31] Campo G, Parrinello G, Ferraresi P, et al. Prospective evaluation of on-clopidogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57 (25): 2474-2483. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.12.047.
- [32] Sibbing D, Schulz S, Braun S, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8 (2): 250-256. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03709.x.
- [33] 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. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.05.034.
- [34] Bonello L, Mancini J, Pansieri M, et al. Relationship between post-treatment platelet reactivity and ischemic and bleeding events at 1-year follow-up in patients receiving prasugrel [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10 (10): 1999-2005. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04875.x.
- [35] Jung JH, Tantry US, Gurbel PA, et al. Current antiplatelet treatment strategy in patients with diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab J*, 2015, 39 (2): 95-113. DOI: 10.4093/dmj.2015.39.2.95.
- [36] Tentzeris I, Siller-Matula J, Farhan S, et al. Platelet function variability and non-genetic causes [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 105 Suppl 1: S60-66. DOI: 10.1160/THS11-01-0025.
- [37] Marcucci R, Giusti B, Panicea R, et al. High on-treatment platelet reactivity by ADP and increased risk of MACE in good clopidogrel metabolizers [J]. *Platelets*, 2012, 23 (8): 586-593. DOI: 10.3109/09537104.2012.658106.
- [38] Gorog DA, Jeong YH. Platelet function tests: why they fail to guide personalized antithrombotic medication [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4 (5): e002094. DOI: 10.1161/JAHA.115.002094.
- [39] Pettersen AA, Seljeflot I, Abdelnoor M, et al. High On-Aspirin Platelet Reactivity and Clinical Outcome in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Results From ASCET (Aspirin Nonresponsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1 (3): e000703. DOI: 10.1161/JAHA.112.000703.
- [40] Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial [J]. *Lancet*, 2010, 376 (9748): 1233-1243. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61088-4.
- [41] 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; areport of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines; an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery[J]. *Circulation*, 2016, 134(10): e123-155. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000404.
- [42] Patti G, Pasceri V, Vizzi V, et al. Usefulness of platelet response to clopidogrel by point-of-care testing to predict bleeding outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention (from the Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Bleeding Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(7): 995-1000. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.11.025.
- [43] Parodi G, Bellandi B, Venditti F, et al. Residual platelet reactivity, bleedings, and adherence to treatment in patients having coronary stent implantation treated with prasugrel[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(2): 214-218. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.08.034.
- [44] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- [45] Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery; the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5(2): 261-269. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.967208.
- [46] Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations [J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(5): 1761-1781. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.07.086.
- [47] Janssen PW, ten Berg JM, Hackeng CM. The use of platelet function testing in PCI and CABG patients[J]. *Blood Rev*, 2014, 28(3): 109-121. DOI: 10.1016/j.blre.2014.03.004.
- [48] Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(24): e123-210. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.009.
- [49] Chen L, Bracey AW, Radovancevic R, et al. Clopidogrel and bleeding in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 128(3): 425-431. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.02.019.
- [50] Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation [J]. *JAMA*, 2010, 303(8): 754-762. DOI: 10.1001/jama.2010.181.
- [51] Cuisset T, Grosdidier C, Loundou AD, et al. Clinical implications of very low on-treatment platelet reactivity in patients treated with thienopyridine: the POBA study (predictor of bleedings with antiplatelet drugs) [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(8): 854-863. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.04.009.
- [52] Sibbing D, Bernlochner I, Schulz S, et al. Prognostic value of a high on-clopidogrel treatment platelet reactivity in bivalirudin versus abciximab treated non-ST-segment elevation myocardial infarction patients. ISAR-REACT 4 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen; Rapid Early Action for Coronary Treatment-4) platelet substudy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(5): 369-377. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.044.
- [53] Gurbel PA, Antonino MJ, Bliden KP, et al. Platelet reactivity to adenosine diphosphate and long-term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: a potential antiplatelet therapeutic target[J]. *Platelets*, 2008, 19(8): 595-604. DOI: 10.1080/09537100802351065.
- [54] Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents; results of the TRIGGER-PCI (testing platelet reactivity in patients undergoing elective stent placement on clopidogrel to guide alternative therapy with prasugrel) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(24): 2159-2164. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.026.
- [55] Collet JP, Cuisset T, Range G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(22): 2100-2109. DOI: 10.1056/NEJMoal209979.
- [56] Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(7): 645-681. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.004.

(收稿日期:2018-03-27)

(本文编辑:张媛)

附件 1: 个体化抗血小板治疗检验诊断报告模板

XXX 医院个体化抗血小板治疗检验诊断报告

姓名:xxx	就诊类型:门诊/住院	门诊号:xx	床号:xx		
性别:x	样本类型:xx	申请科室:xx	申请医师:xx		
年龄:xx	样本编号:xx	临床诊断:急性冠脉综合征, 支架植入术后			
医嘱申请项目:血小板聚集功能检测、氯吡格雷代谢基因检测					
一、检测结果					
项目	结果	定性	治疗范围	单位	备注
1. 血小板聚集功能检测(样本编号:xxxx)					
ADP 诱导最大聚集率	75.2	↑	0.0 ~ 50.0	%	5 μmol/L ADP
AA 诱导最大聚集率	16.1		0.0 ~ 20.0	%	
2. 血栓弹力图或 VASP 等(样本编号:xxxx)					
ADP 诱导最大振幅	52.3	↑	31.0 ~ 47.0	mm	
3. 氯吡格雷代谢基因检测(样本编号:xxxx)					
项目	结果	突变类型	野生型(参考)	检测方法	
CYP2C19*2	GA	杂合突变	GG	荧光定量 PCR	
CYP2C19*3	GA	杂合突变	GG	荧光定量 PCR	
CYP2C19*17	CC	野生型	CC	荧光定量 PCR	
基因型	*2/*3 型		*1/*1		
代谢速率	慢代谢		正常		
二、检验诊断/建议					
1. 危险因素评估:该患者 76 岁,糖尿病病史 22 年,冠状动脉左主干+双支病变,植入药物洗脱支架 3 枚。综合评估为血栓高危。					
2. 当前药物效果评估:患者当前抗血小板策略为氯吡格雷 75 mg,QD+阿司匹林 100 mg,QD。根据血小板聚集功能检测和血栓弹力图结果分析,患者表现为氯吡格雷低反应性,阿司匹林效果尚可。					
3. 原因分析:患者氯吡格雷药物代谢基因存在杂合突变,代谢类型为慢代谢型,同时伴发糖尿病等,共同导致的氯吡格雷低反应性。					
4. 检验建议:抗血小板策略更换为替格瑞洛 90 mg,BID+阿司匹林 100 mg,QD。同时加强糖尿病血糖控制,并定期进行血小板聚集功能检测评估抗血小板药物治疗效果。					

备注:应告知患者检验结果的一般局限性,可根据各医院具体情况制定。

样本采集时间:xxxx. xx. xx	样本接收时间:xxxx. xx. xx	报告时间:xxxx. xx. xx
检验者:xxx	报告审核者:xxx	咨询电话:xxxxxxxx

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊呼吸病学领域常年征稿

近年来,我国呼吸病学领域的临床及基础研究突飞猛进,取得了骄人的成绩,但呼吸系统疾病在我国的临床防控和基础科研形势仍不容乐观。各种传统的慢性气道炎症性疾病患者数量庞大,且其发病率持续升高;各种突发性急性呼吸系统疾病给大众健康带来重大危害;以细颗粒物为主的大气颗粒污染严重威胁广大群众的呼吸系统健康;呼吸器官结构复杂,细胞种类繁多,许多实验动物模型并不成熟,基础研究比较薄弱。

为了促进我国呼吸病学领域深入开展临床和基础研究、提升原始创新能力、服务创新驱动发展,引领呼吸学科“十三五”期间发展的正确方向,本刊热忱欢迎呼吸病学领域的专家学者积极撰稿投稿。来稿经编辑部初审及同行专家评议

通过者,本刊将尽快予以刊登。

征稿内容:慢性阻塞性肺疾病、肺癌、肺血管病、肺部感染、支气管哮喘、睡眠呼吸障碍、呼吸生理与重症监护等。

征稿形式:原创性临床研究、基础研究、疑难病例析评、新技术新方法以及病例报告等。为保证质量,综述类文章将采用约稿方式,一般不再接收自由来稿。

来稿要求:内容具有科学性、创新性、实用性,并符合医学伦理学;写作严谨、规范、客观且具有条理性,体例格式符合本刊同类体裁文章要求。

投稿方式:请登录本刊网站进行在线投稿: <http://nmjc.net.cn>,不接收纸质版及电子信箱投稿。请勿一稿多投。