

血小板功能检测方法进展及临床意义

赵益明（教授 博士）

苏州大学附属第一医院、卫生部血栓与止血重点实验室

一、血栓性疾病的危害及血小板功能的关系

血栓性疾病（如心梗、脑梗等）具有高发病率，高致残率和高致死率，已成为目前全球死亡率最高的疾病。血小板在血栓形成中起关键作用，也是动脉血栓的主要成份。在医学临床实践中抗血小板药物（如阿司匹林等）是血栓性疾病治疗和预防的主要措施。科学研究也证实血小板功能异常（可以表现为聚集率增高或聚集率降低）时发生血栓性疾病和出血性疾病的风险增加。因此，要维护机体处于健康状态，避免血栓或出血性疾病的发生，控制血小板功能处于合理的功能状态范围内十分重要。

二、抗血小板药物个体差异与血小板功能检测的应用

抗血小板药物目前是临床对血栓性疾病进行预防和治疗的有效的和重要的“核心措施”。1985年时任美国卫生与民众服务部部长马格丽特·赫克勒（Margaret Heckler）就向全美中老年人推荐：每天服用一片阿司匹林预防血栓性疾病。阿司匹林的抗血栓机理主要是通过抑制机体中血小板的功能实现预防血栓的目的。但专家们的研究发现，机体对阿司匹林等抗血小板药物的反应差异很大。近年来国内外专家对抗血小板药物个体差异进行了广泛而深入的研究，基本认为约有30%的个体在使用抗血小板药物会出现无反应性（无效），相关研究也证实同时还有约10%的患者使用抗血小板药物后会出现出血，其中严重出血约达到1.6%。尽管抗血小板药物应用总体利大于弊，但由于机体对抗血小板药物存在十分明显的个体差异，抗血小板药物无效的患者中发生血栓或再次发生血栓的几率大大高于抗血小板药物有效的患者，这种差异可高达5倍！因此，如果及时检测出抗血小板药物无效的患者以及用药过量或不适的患者，抗血栓的预防、治疗效率将得到大大提高！而由于以往检测技术困难及相关专业知识普及不足，目前95%以上的高风险人群及血栓病患者都没有得到血小板功能检测，无法及时发现抗血小板预防、治疗无效及受到不利影响的群体，其治疗或预防的效果只能靠临床观察总结甚至听天由命。或许正是由于目前血小板功能检测缺失导致目前血栓性疾病危害十分严重。因此，开展血小板功能检测不仅可以作为血栓性疾病的诊断依据，而且更重要的是还可以对预防和治疗使用抗血小板药物的疗效进行有效评价和监控，帮助临床医师进行必要的用药调整，确保对血栓性疾病预防和治疗达到预期效果并避免或减少毒副作用。

三、目前血小板功能检测方法及应用现状

血小板功能检测的方法有多种，依据所检测的血小板功能的方法可以概括为四大类检测方法：血小板粘附功能检测方法；血小板聚集功能检测方法；血小板释放功能检测方法以及其它检测方法（全血电阻抗法、血栓弹力图法、剪切力法、代谢产物检测等）四种类型。其中以上世纪50年代Bron氏发明的一种以光学比浊法为基本原理检测血小板聚集功能的方法应用最为普遍。该方法沿用至今一直作为血小板功能检测的经典方法用于相关科研。但是由于该方法操作十分繁琐、检测结果稳定性差，在临床实际工作中无法普及开展。除此之外其它的血小板功能检测的方法如血小板粘附功能检测；血小板释放功能检测等方法也因为检测操作方便程度、设备成本、检测结果质量等原因也没有得到普及应用。在2011年7月在美国

亚特兰大由美国临床化学协会(American Association for Clinical Chemistry, 简称AACC,)与美国心脏病学学会(American College of Cardiology)联合举办了一场《提高抗血小板治疗疗效的实验室检测技术》(Laboratory Testing for Efficacy of antiplatelet Therapy)专题研讨会,会议肯定了血小板功能检测在血栓病治疗、预防中有十分重要的价值,但会议对现有的血小板功能检测方法评价不高,认为现有血小板功能检测方法不能满足临床需要。尽管现有检测方法还不能令人满意,2011年美国心脏病协会AHA(American Heart Association)等多个国际组织都推荐将血小板功能检测列入血栓性疾病抗血栓治疗的诊疗指南。

四、血小板功能检测方法进展

目前国内仅有极少数的医疗单位对部分病人进行临床诊断和治疗指导为目的血小板功能检测,而且检测结果质量不高。绝大多数患者或高危人群尚无法获得及时、有效的血小板功能检测评价。国外情况也基本类似。因此,尽快开发出方便、准确、适用的血小板功能检测技术和设备,并推广普及,就可以有效控制减少临床上抗血小板药物无效甚至抵抗的发生,大大提高人类对血栓病的预防和治疗效率,大大减少血栓性疾病对人类的危害。这也是目前国内医学界面临的共同难题。

近年来国内外对血小板聚集功能方法研究开发比较活跃,先后有verifynow(美国)、Plateletworks(美国)和PL-11血小板仪(中国)等新方法、新产品通过注册进入临床。血小板聚集功能是血小板的主要功能之一,也是血小板在血栓形成过程中的主要的功能表现。现有的血小板聚集功能检测是在体外模拟体内状况,在全血或富含血小板血浆中加入诱聚剂(ADP、花生四烯酸、胶原等)刺激血小板上相应的受体,诱导血小板聚集,并对其聚集功能水平进行评价的方法。不同个体、不同状态(如用抗血小板药前、后及对药物的敏感程度不同),血小板反应出不同的聚集功能状态。因此该项检测结果可以反映血小板总体功能状态,并可以直接用于评价患者使用抗血小板药物后药效情况。以往血小板聚集功能检测主要采用分离富含血小板血浆聚集前后透光率改变状况进行检测(光学法),由于其检测前需要比较繁琐的样本制备:分离制备贫血小板血浆和富血小板血浆,而后才能进行检测,而且检测结果重复性较差($CV \geq 15\%$)。因此,该方法尽管应用历史最长、应用也最常用,但其临床实际工作中价值十分有限。近年开发出一种新型的以全血为样本连续检测血小板数量在加入诱聚剂前后血小板数量变化的血小板聚集功能的自动化检测方法(简称:全血连续计数检测法),为克服血小板功能检测的困难带来了希望的曙光。该方法克服了光学检测法的诸多不足,该方法直接采用新鲜收集的全血上机检测,血量少(0.5毫升),检测方便快捷、检测结果重复性好($CV < 7\%$)。该方法无论在操作方便程度、检测结果质量及系统质量控制等方面都能够较好的满足临床实际需要。其代表性仪器PL-11血小板分析仪已获得SFDA产品注册和欧盟质量认证。因此全血连续血小板计数检测法被不少专家认为是血小板功能检测新的最有希望普及应用的方法。目前PL-11血小板仪正得到越来越多的科研及临床医院采用,如北京解放军总医院、苏州大学附属第一医院卫生部止血与凝血重点实验室等国内外著名医疗科研机构。Verifynow主要还是基于血小板聚集时光信号的改变进行检测,其检测结果质量理论上应与光学比浊法水平相近,但该方法采用全血检测,比较方便快捷。Plateletworks也是采用血小板计数变化为原理进行检测,但其自动化和标准化方面不及PL-11仪。目前Verifynow和Plateletworks均未完成在中国注册。

至于其它类型的血小板功能检测方法近年来暂未见有突出的改进和新的突破,由于其它类型检测方法在方便程度、设备投资及检测结果稳定性等原因暂无更合适临床应用的方法和

设备。因此，全血连续血小板计数法有希望成为目前更适合临床应用的血小板功能检测的方法得到普及应用。

五、血小板功能检测的临床应用意义及展望

血小板是血栓形成的重要因子，抗血小板药物是血栓病预防和治疗的主要措施，而抗血小板药物又存在个体差异较大的问题。因此对血小板功能的检测不仅可以直接应用于对血栓性疾病的预警、对于血栓病怀疑患者进行检查确诊或排除，而且还应作为对于血栓病风险人群（如年龄45周岁以上，尤其是有高血压、糖尿病患者）定期体检项目，以及临床抗血小板药物应用的监控检测措施，准确检出对抗血小板药物无效的患者，帮助临床医师采取及时有效的预防、治疗措施，大大提高对血栓性疾病的预防和治疗效率。除此之外，血小板功能检测还将在以下方面有益于临床诊断、治疗和提高疗效：

1) 血栓形成和血栓栓塞是外科手术尤其是血液分流术的常见并发症之一，血小板功能检测可以作为提示和预防手术中或手术后血栓发生；

2) 应用于血小板采集、储存与输注的监控；3) 应用于出血性疾病诊断及监控；

4) 应用于手术前及术后凝血功能检测；

5) 随着对血小板功能研究的深入，发现血小板在受损组织重建、炎症、免疫反应、肝损伤后再生、血管修复、肿瘤转移等方面也参与或相关。因此，血小板功能的检测及其检测结果随着这些研究的深入将展示出更加重要的临床意义。

总之，血小板功能的检测是十分有意义的一项诊断项目，而新型PL-11血小板仪的推出较好地解决了以往血小板功能检测难以普及实施的困难，为血栓病的预防、治疗和诊断提供了新的有效方法。该仪器的广泛普及应用将可能迅速有效控制血栓性疾病的泛滥，并大大提高对血栓疾病的预防、治疗效率，并可以使血小板功能检测的临床意义得到更广泛和有效的应用。