

急性冠脉综合征患者冠脉介入治疗后氯吡格雷抵抗的临床观察

陈云艳^{1*}, 顾智淳^{2#}, 叶东旭³, 沈 琰⁴(1.厦门市中医院药剂科, 福建 厦门 361009; 2.上海交通大学医学院附属仁济医院药剂科, 上海 200127; 3.平顶山市第一人民医院药剂科, 河南 平顶山 467300; 4.上海交通大学医学院附属仁济医院心内科, 上海 200127)

中图分类号 R543.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)09-1197-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.09.15

摘要 目的:探讨接受标准双联抗血小板治疗的急性冠脉综合征(ACS)患者冠脉介入治疗(PCI)后氯吡格雷抵抗发生率及可能的危险因素。方法:选取常规服用双联抗血小板药物(术前服用阿司匹林100 mg/d和氯吡格雷75 mg/d,连续5 d以上,或至少术前6 h给予阿司匹林300 mg和氯吡格雷300 mg负荷剂量,术后常规给予阿司匹林100 mg/d和氯吡格雷75 mg/d维持剂量)的住院接受PCI术的ACS患者93例,通过血栓弹力图(TEG)凝血分析仪测定其服用氯吡格雷抵抗发生率,并根据抑制率将患者分为抵抗组与非抵抗组,进行氯吡格雷抵抗相关危险因素分析。结果:氯吡格雷抵抗发生率为33.3%(31例)。氯吡格雷抵抗组的支架总长度、二磷酸腺苷激活血小板形成最大血凝块强度(MAADP)均显著长于非氯吡格雷抵抗组,差异均有统计学意义($P \leq 0.01$)。结论:接受常规双联抗血小板药物治疗的经PCI术的ACS患者中,33.3%存在氯吡格雷抵抗。支架总长度、MAADP为发生氯吡格雷抵抗的危险因素。

关键词 急性冠脉综合征;冠脉介入治疗;血栓弹力图;氯吡格雷抵抗

Clinical Observation of Clopidogrel Resistance in Patients with Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention

CHEN Yunyan¹, GU Zhichun², YE Dongxu³, SHEN Long⁴(1.Dept. of Pharmacy, Xiamen Hospital of TCM, Fujian Xiamen 361009, China; 2.Dept. of Pharmacy, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China; 3.Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Pingdingshan, Henan Pingdingshan 467300, China; 4.Dept. of Cardiology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the incidence and possible risk factors of clopidogrel resistance in patients of dual antiplatelet treatment with acute coronary syndrome (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI). METHODS: A total of 93 ACS inpatients with dual antiplatelet drugs who underwent PCI (100 mg/d aspirin and 75 mg/d clopidogrel were given for more than 5 d before surgery, or loading dose of 300 mg aspirin and 300 mg clopidogrel 6 h before surgery, and loading dose of 100 mg/d aspirin and 75 mg/d clopidogrel were given after surgery) were enrolled, thromboelastography (TEG) was used to determine the platelet inhibition rate after giving clopidogrel, patients were divided into resistance group and non-resistance group based on the inhibition rate, and a related risk factors analysis was conducted for clopidogrel resistance. RESULTS: The incidence of clopidogrel resistance was 33.3% (31 cases). The total stent lengths and MAADP of clopidogrel resistance group were higher than non-clopidogrel resistance group, the difference was statistically significant ($P \leq 0.01$). CONCLUSIONS: In the ACS patients with dual antiplatelet drugs who underwent PCI, 33.3% show clopidogrel resistance. Total stent lengths and MAADP are the risk factors of clopidogrel resistance in ACS patients after PCI.

KEYWORDS Acute coronary syndrome; Percutaneous coronary intervention; Thromboelastography; Clopidogrel resistance

氯吡格雷和阿司匹林双联抗血小板治疗已被证实能够显著降低急性冠脉综合征(ACS)尤其是经皮冠脉介入治疗(PCI)术后患者的主要心血管不良事件(MACE)。然而,即便规范接受双联抗血小板治疗,仍有部分患者会发生支架内血栓。目前认为,氯吡格雷抵抗为发生支架内血栓的主要原因之一。国外研究^[1]发现,接受PCI术的ACS患者氯吡格雷抵抗发生率为13%,而氯吡格雷抵抗患者发生支架内血栓的比例为氯吡格雷敏感患者的3.08倍。国内研究^[2]也表明,PCI术后

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0592-5579555。
E-mail: chenyunyan03@outlook.com

通信作者: 主管药师。研究方向: 临床药学。电话: 021-68383427。E-mail: guzhichun@renji.com

的ACS患者约有30%~40%发生氯吡格雷抵抗。目前,关于氯吡格雷抵抗的危险因素研究结果不尽一致。本研究通过血栓弹力图(TEG)凝血分析仪测定患者双联抗血小板治疗后的血小板抑制率,分析氯吡格雷抵抗的相关危险因素,以为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2013年7月—2014年1月上海交通大学医学院附属仁济医院心内科接受PCI术的ACS患者93例。其中,男性68例,女性25例,平均年龄(64.0±9.9)岁。患有高血压、糖尿病、高脂血症和脑梗死的患者分别有50例(53.8%)、23例(24.7%)、9例(9.7%)和11例(11.8%)。所有患者中,规范服

用β受体阻滞药、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(ACEI/ARB)和他汀类药物的比例分别为84.9%、68.8%和92.5%。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均符合ACS的诊断标准,有典型的缺血性胸痛症状或心电图动态改变,伴或不伴心肌损伤标记物心肌钙蛋白I(CTnI)的增高,包括不稳定型心绞痛、非ST段抬高型心肌梗死、ST段抬高型心肌梗死;(2)冠脉造影显示冠脉病变程度需行支架置入术。排除标准:(1)急慢性血液系统疾病,血小板计数 $<100 \times 10^9 L^{-1}$ 或 $>450 \times 10^9 L^{-1}$;(2)中、重度贫血,血红蛋白(Hb) $<90 g/L$;(3)严重心力衰竭(按纽约心脏病协会心功能分级为3级~4级);(4)对阿司匹林或氯吡格雷过敏者。

1.3 治疗方法

所有患者均在PCI术前常规给予双联抗血小板治疗,服用阿司匹林100 mg/d和氯吡格雷75 mg/d,连续5 d以上,或至少术前6 h给予阿司匹林300 mg和氯吡格雷300 mg负荷剂量,术后常规给予阿司匹林100 mg/d和氯吡格雷75 mg/d维持剂量。

1.4 血小板聚集功能测定方法

使用5000型TEG凝血分析仪(美国Haemoscope公司),试剂包括高岭土(含1%Kaolin液)、激活剂F(由蝮蛇血凝酶和血小板因子混合而成)、花生四烯酸(AA)和二磷酸腺苷(ADP)(均为美国Haemoscope公司试剂)。所有患者于PCI术后5 d晨起空腹采集静脉血适量,置于含3.13%枸橼酸钠和肝素钾的采血管内,2 h内应用TEG凝血分析仪进行测定。描记图上的最大幅度(MA)为图形两侧最宽距离,代表血小板和纤维蛋白原形成的血凝块的绝对强度。MA分为MATHrombin、MAFibrin、MAAA和MAADP。其中,MATHrombin为全部血小板和纤维蛋白原形成最大血凝块强度,MAFibrin为纤维蛋白原形成最大血凝块强度,MAAA为AA激活血小板形成最大血凝块强度,MAADP为ADP激活血小板形成最大血凝块强度。通过公式计算血小板抑制率:阿司匹林抑制率=(MATHrombin - MAAA)/(MATHrombin - MAFibrin)×100%;氯吡格雷抑制率=(MATHrombin - MAADP)/(MATHrombin - MAFibrin)×100%。

1.5 氯吡格雷抵抗的判定及考察的可能危险因素

根据氯吡格雷抑制率将患者分为氯吡格雷抵抗组(氯吡格雷抑制率 $<50%$)和非氯吡格雷抵抗组(氯吡格雷抑制率 $\geq 50%$)。另外,定义阿司匹林抑制率 $<50%$ 为阿司匹林抵抗,阿司匹林抑制率 $\geq 50%$ 为非阿司匹林抵抗。本研究纳入分析的氯吡格雷抵抗的可能危险因素包括:Hb、血小板计数、纤维蛋白原、糖化血红蛋白、脂蛋白a、三酰甘油、总胆固醇、低

密度脂蛋白、支架总长度和MAADP。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,Kolmogorov-Smirnov检验用于判断计量资料是否符合正态分布,若连续性变量符合正态分布,采用独立样本 t 检验;计数资料以频率和%表示,采用 χ^2 检验或Fisher's精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 氯吡格雷抵抗发生率

93例患者中,氯吡格雷抑制率 $<50%$ 的有31例,即氯吡格雷抵抗发生率为33.3%;阿司匹林抑制率 $<50%$ 的有5例(5.4%),有4例(4.3%)发生阿司匹林和氯吡格雷双抵抗。氯吡格雷抵抗组与非氯吡格雷抵抗组患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史和患高血压、高脂血症、糖尿病、脑梗死情况以及所用治疗药物等基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

表1 两组患者基本资料比较[$\bar{x} \pm s$,例(%)]

Tab 1 Comparison of basic information between 2 groups [$\bar{x} \pm s$, case(%)]

项目	氯吡格雷抵抗组(n=31)	非氯吡格雷抵抗组(n=62)	χ^2 或 t	P
阿司匹林抵抗	4(12.9)	1(1.6)	3.20	>0.05
年龄,岁	63.32±10.04	62.13±11.13	1.29	>0.05
女性	6(19.4)	22(35.5)	2.25	>0.05
吸烟史	13(41.9)	27(43.5)	0.02	>0.05
饮酒史	7(22.6)	14(22.6)	0.00	>0.05
脑梗死	3(9.7)	8(12.9)	0.01	>0.05
高血压	16(51.6)	34(54.8)	0.09	>0.05
糖尿病	4(12.9)	19(30.6)	3.49	>0.05
高脂血症	2(6.5)	7(11.3)	0.84	>0.05
他汀类药物	29(93.5)	57(91.9)	0.02	>0.05
β受体阻滞药	25(80.6)	54(87.1)	0.26	>0.05
钙通道阻滞药	2(6.4)	13(20.1)	3.22	>0.05
ACEI/ARB	23(74.2)	41(66.1)	0.63	>0.05

2.2 氯吡格雷抵抗的危险因素

在纳入的可能危险因素分析中,两组患者Hb、血小板计数、纤维蛋白原、糖化血红蛋白、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白等指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);而两组患者支架总长度和MAADP比较,差异有统计学意义($P = 0.01$ 或 $P < 0.01$),详见表2。

3 讨论

目前,临床上对于ACS患者行PCI术前后的抗血小板治疗,均以阿司匹林联合氯吡格雷的双联疗法作为首选。然而,即使严格按照相关指南的推荐用药,某些患者仍可出现心、脑血管缺血性事件,严重影响患者治疗预后^[3],从而使得氯吡格雷抵抗现象备受关注。

氯吡格雷抵抗的机制可能与基因多态性、基础代谢水平和血小板激活状态等有关。Male LA等^[4]的多元分析表明,

表2 两组患者相关指标比较($\bar{x} \pm s$)Tab 2 Comparison of data between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

指标	氯吡格雷抵抗组(n=31)	非氯吡格雷抵抗组(n=62)	P
Hb, g/L	129.48 ± 13.79	131.90 ± 17.75	>0.05
血小板计数, $\times 10^9 L^{-1}$	200.68 ± 50.53	204.55 ± 49.68	>0.05
纤维蛋白原, g/L	2.80 ± 0.68	5.36 ± 12.78	>0.05
糖化血红蛋白, %	5.94 ± 1.66	6.28 ± 2.34	>0.05
脂蛋白 a, mmol/L	208.63 ± 197.71	335.19 ± 325.25	>0.05
三酰甘油, mmol/L	1.95 ± 1.89	1.65 ± 1.03	>0.05
总胆固醇, mmol/L	4.25 ± 1.15	4.47 ± 1.30	>0.05
低密度脂蛋白, mmol/L	2.31 ± 0.78	5.54 ± 22.01	>0.05
支架总长度, mm	56.3 ± 36.8	37.4 ± 26.7	=0.01
MAADP, mm	56.23 ± 7.49	34.32 ± 11.18	<0.01

CYP2C19 无效编码基因是导致氯吡格雷治疗预后不良的重要因素之一,其出现频率在氯吡格雷抵抗的亚裔和高加索人群中分别占 99% 和 85%,且患者携带的无功能基因数目与治疗中高血小板活性呈正相关。本研究观察的患者中氯吡格雷抵抗发生率为 33.3%,其中 4.3% 发生阿司匹林和氯吡格雷双抵抗。赵黎佳等^[6]研究发现,阿司匹林抵抗患者更易发生氯吡格雷抵抗。但本研究未发现氯吡格雷抵抗与阿司匹林抵抗的相关性。

氯吡格雷需要经 CYP 酶系代谢后才能发挥作用,临床上常用的他汀类药物阿托伐他汀和瑞舒伐他汀也是经 CYP 酶系代谢,因此他汀类药物与氯吡格雷可能会产生相互作用,从而可能会影响其抗血小板效果。但 Saw J 等^[6]并未发现他汀类药物对氯吡格雷的类似作用。本研究也未发现应用他汀类药物对氯吡格雷的疗效产生不良影响,可能是由于虽然阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和氯吡格雷的代谢均同 CYP 酶系有关,但相关酶在肝内表达丰富,常规剂量阿托伐他汀或瑞舒伐他汀与氯吡格雷的血药浓度未达到饱和所致。

MAADP 可评估使用药物后剩余的血小板功能。Gurbel PA 等^[7]的研究表明,MAADP 可预测 ACS 患者 PCI 术后长期的缺血及出血事件风险,MAADP 治疗窗范围为 31~47 mm。MAADP < 31 mm 易发生出血事件,而 > 47 mm 时易发生缺血事件。MAADP 联合氯吡格雷抑制率评估氯吡格雷抗血小板治疗效果,可提供更高的临床预测价值^[8]。本研究结果显示,非氯吡格雷抵抗组患者的 MAADP 为 (34.32 ± 11.18) mm,处于治疗窗内,而氯吡格雷抵抗组的 MAADP 为 (56.23 ± 7.49) mm,高于治疗窗范围,提示氯吡格雷抵抗患者更易发生缺血事件。

蒯铮等^[9]应用 Logistic 多因素分析证实多支病变为支架内再狭窄发生的独立的危险性预测因素,其可能机制为斑块面积大,手术损伤内膜面积增加,炎症反应加强,内膜新生增加。本研究采用总支架长度反映患者的病变程度,结果显示氯吡格雷抵抗组患者的总支架长度较非氯吡格雷抵抗组长,

差异有统计学意义。该结果提示存在多支病变或病变程度严重的患者更易发生氯吡格雷抵抗,其具体机制有待进一步研究。

综上所述,接受常规双联抗血小板治疗的经 PCI 术的 ACS 患者中,33.3% 存在氯吡格雷抵抗现象。这一现象不受年龄、性别、血压、血糖、血脂、服用药物等影响,但支架总长度、MAADP 为发生氯吡格雷抵抗的危险因素。临床医师对于氯吡格雷抵抗现象应给予关注,结合 TEG 测定结果制订个体化抗血小板治疗方案,以避免支架内狭窄、心肌梗死等心血管事件的发生。

参考文献

- [1] Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(24): 2312.
- [2] 杨玉辉, 罗助荣, 黄明方, 等. 冠心病患者 PCI 术后氯吡格雷抵抗的发生率及其影响因素 [J]. *心脏杂志*, 2013, 25(6): 661.
- [3] 赵青, 张抒扬. 氯吡格雷抵抗的早期诊断及临床对策 [J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(2): 423.
- [4] Male LA, Kisiel B, Spiewa M, et al. Coexisting polymorphisms of P2Y12 and CYP2C19 genes as a risk factor for persistent platelet activation with clopidogrel [J]. *Circ J*, 2008, 72(7): 1165.
- [5] 赵黎佳, 徐晓薇. 血栓弹力图测定老年急性冠脉综合征患者氯吡格雷抵抗的临床观察 [J]. *医学临床研究*, 2012, 29(10): 1889.
- [6] Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, et al. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(4): 291.
- [7] 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.
- [8] 张茹艳, 胡越成, 李曦铭, 等. 血栓弹力图评价经皮冠脉介入治疗患者服用抗血小板药物效果的研究 [J]. *中国临床研究*, 2014, 27(3): 257.
- [9] 蒯铮, 樊冰, 卜丽萍, 等. 冠状动脉支架内再狭窄的危险因素分析 [J]. *中国临床医学*, 2008, 15(5): 585.

(收稿日期: 2015-04-11 修回日期: 2016-02-03)

(编辑: 周 箫)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA) 收录期刊, 欢迎投稿、订阅