

高维持剂量氯吡格雷对急性心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入术后血小板聚集率及超敏 C 反应蛋白的影响

杨婷^a, 陆哲远^b

(安徽医科大学第二附属医院 a. 药剂科, b. 心内科, 安徽 合肥 230601)

摘要:目的 探讨高维持剂量氯吡格雷对急性心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入术(PCI)后血小板聚集率和炎症反应的影响。方法 选取符合标准的 76 例诊断为急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)的急诊患者,且所有患者均予以氯吡格雷 600 mg 以及阿司匹林 300 mg 顿服,后予以行 PCI 术,并采用随机数字表法分为观察组(高维持剂量组)38 例和对照组(常规剂量组)38 例,观察组予以氯吡格雷 $150\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1} \times 7\text{ d}$,后改为 $75\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,对照量组予以 $75\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 维持治疗,术前及术后 7 d 分别测 1 次血小板聚集率和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),并进行比较。结果 两组 7 d 后的血小板聚集率、hs-CRP 较前均明显降低,且观察组的血小板聚集率、hs-CRP 降低更为明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 STEMI 患者急诊 PCI 术后予以高维持剂量的氯吡格雷可更进一步降低血小板聚集率以及炎症反应。

关键词:氯吡格雷;急性 ST 段抬高型心肌梗死;血小板聚集率;超敏 C 反应蛋白

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.10.030

Impact of high maintenance dose of clopidogrel on levels of platelet aggregation and high-sensitivity C-reactive protein in patients with AMI after PCI treatment

YANG Ting^a, LU Zheyuan^b

(a. Department of Pharmacy, b. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China)

Abstract: Objective To study the influence of high maintenance dose of clopidogrel on levels of platelet aggregation and high-sensitivity C-reactive protein in patients with AMI after PCI treatment. **Methods** Seventy-six patients with diagnosed as STEMI were divided into two groups. All patients oral 600 mg of clopidogrel and 300 mg of aspirin, then PCI. The control group were treated with clopidogrel $150\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1} \times 7\text{ days}$, then change to $75\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$. The observation group were treated with clopidogrel $75\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$. **Results** Levels of platelet aggregation and high-sensitivity C-reactive protein of two groups were significantly reduce compared with pre-operation. Post-operative levels of platelet aggregation and hs-CRP of the control group was significantly less than operation group ($P < 0.05$). **Conclusion** High maintenance dose of clopidogrel can further reduce levels of platelet aggregation and inflammatory response.

Key words: Clopidogrel; STEMI; Platelet aggregation rate; High-sensitivity C-reactive protein

随着我国人民生活水平的提高,急性心肌梗死的发病率的上升已成为危害人民身体健康的最严重的疾病之一,且血小板的聚集以及炎症因子的释放是导致冠脉斑块不稳定的重要因素。随着现代医学的不断发展,经皮冠状动脉介入术(PCI)已经成为治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)的基石,PCI 后需双联抗血小板治疗,目前临床较为常用的为阿司匹林联合氯吡格雷或替格瑞洛,替格瑞洛属于新型的 P2Y₁₂ 受体阻滞剂,为目前指南推荐的急诊直接 PCI 患者抗血小板药物,但由于经济原因,以及需长期口服抗凝的患者,仍推荐氯吡格雷

600 mg 负荷量及 $75\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 维持量,但近几年发现,有很多患者口服常规剂量的氯吡格雷后并没有获得理想的血小板聚集抑制,从而引发了一个新的名词:氯吡格雷抵抗,包括生物化学抵抗以及临床抵抗;氯吡格雷的抗血小板作用具有剂量依赖性,笔者就增加氯吡格雷的维持剂量是否能够进一步降低 STEMI 急诊 PCI 术后患者的血小板聚集率以及炎症因子的释放,探讨如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 4—11 月安徽医科大学第二附属医院符合标准的 76 例诊断为 STEMI 的急诊患者,其中男 48 例,女 28 例,年龄 42~75 岁。纳入标准:(1)持续胸痛不缓解,时间超过 30 min,且

舌下含服硝酸甘油不能缓解者;(2)18 导联心电图出现超过 2 个相邻的导联 ST 段上抬超过 0.1 mV;(3)心肌损伤标志物上升超过正常上限 2 倍;(4)入院后急诊行 PCI 植入支架;(5)患者签署知情同意书。

排除标准:(1)既往有消化道溃疡病史;(2)既往有脑出血病史;(3)严重肾功能不全者;(4)近期使用其他抗血小板药物者;(5)对阿司匹林、氯吡格雷过敏者;(6)患有严重血液病,血小板计数低于正常或有出血倾向者。本研究得到了安徽医科大学第二附属医院医学伦理委员会批准。

分组及基线:将上述符合标准的患者采用随机数字表法分为观察组(高维持剂量组)38 例和对照组(常规剂量组)38 例,并比较两组之间的基线数据,包括年龄、性别、用药情况以及合并疾病,两组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组间基线数据比较

因素	观察组($n=38$)	对照组($n=38$)	P 值
年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	60.4±10.1	58.6±11.4	0.469
男性/例	22	26	0.342
吸烟/例	12	13	0.807
原发性高血压/例	20	19	0.818
糖尿病/例	12	10	0.613
高脂血症/例	14	10	0.324
血红蛋白/($g\cdot L^{-1}$, $\bar{x}\pm s$)	122.0±18.4	118.0±20.0	0.367
血小板计数/($\times 10^9 L^{-1}$, $\bar{x}\pm s$)	183.0±60.2	195.0±56.8	0.374
丙氨酸氨基转移酶/($U\cdot L^{-1}$, $\bar{x}\pm s$)	28.3±20.9	30±21.4	0.727
天冬氨酸氨基转移酶/($U\cdot L^{-1}$, $\bar{x}\pm s$)	53.4±80.0	45.8±59.5	0.640
三酰甘油/($mmol\cdot L^{-1}$, $\bar{x}\pm s$)	1.44±0.80	2.02±1.74	0.066
肌酐/($mmol\cdot L^{-1}$, $\bar{x}\pm s$)	82.0±22.8	72.0±19.6	0.061

1.2 研究方法 所有患者在入院后使用阿司匹林和氯吡格雷之前取血,测定基线水平的血小板聚集率以及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),予以氯吡格雷 600 mg 以及阿司匹林 300 mg 负荷量口服后,行急诊 PCI 术并植入支架。术后观察组予以氯吡格雷 150 mg·d⁻¹以及阿司匹林 100 mg·d⁻¹,对照组予以氯吡格雷 75 mg·d⁻¹以及阿司匹林 100 mg·d⁻¹,7 d 后再次采血测定血小板聚集率以及 hs-CRP,后均改为常规剂量维持口服治疗;两组均予以常规的冠心病药物治疗。血小板聚集率采用血小板聚集仪(Helena 公司,美国)测定二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集率,hs-CRP 采用免疫比浊法测定(贝克曼公司)。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 19.0 统计学软件。计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内前后比较采用配对 t 检验。计数资料比较使用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

组内前后比较:两组患者术后血小板聚集率以及 hs-CRP 水平与术前比较明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。组间比较:两组患者术前血小板聚集率以及 hs-CRP 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者术后血小板聚集率以及 hs-CRP 水平与术前比较,观察组明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 观察组与对照组血小板聚集率的比较

组别		例数	血小板聚集率/ (%, $\bar{x}\pm s$)	hs-CRP/ ($mg\cdot L^{-1}$, $\bar{x}\pm s$)
对照组	术前	38	46.39±14.46	10.44±4.07
	术后 7 d		32.74±10.21	8.15±2.03
	差值检验 P 值		0.000	0.003
观察组	术前	38	48.21±10.66	11.86±3.84
	术后 7 d		22.06±9.78	5.68±3.08
	差值检验 P 值		0.000	0.000
组间比较	术前	成组检验 P 值	0.534	0.122
	术后 7 d	成组检验 P 值	0.000	0.000

3 讨论

虽然与西方国家相比,我国冠心病的发病率、死亡率处于世界相对较低的水平,但其快速增长的趋势越来越引起国家的重视,据我国 2011 年卫生统计年鉴显示,急性心肌梗死院内病死率居 8%,位于所有疾病的第 2 位^[1]。不同程度的动脉粥样硬化伴血栓形成从而导致冠脉狭窄甚至闭塞、心肌缺血缺氧,最终坏死并重塑,冠脉内皮功能障碍、炎症反应、斑块破裂以及血栓形成在 ACS 病理生理机制中均扮演了重要角色。随着心脏介入治疗的发展,目前对于急性心肌梗死,大量实验均证实直接 PCI 治疗 STEMI 可以显著降低死亡率以及再梗死发生率,其优势已得到肯定。术后双联抗血小板是降低再梗死以及支架内血栓发生率的基础药物,2001 年的 CRUE 研究^[2]纳入 12 562 例 ACS 患者,研究结果显示,与阿司匹林单药治疗相比,阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗显著降低主要终点事件发生率 20%,从而开启了氯吡格雷联合阿司匹林双联抗血小板的方案,也是目前临床使用最多的双联抗血小板方案。但仍有患者术后发生再梗死或支架内血栓形成,有研究发现 4%~30% 服用常规剂量

氯吡格雷的患者的抗血小板作用并不理想^[3],对于这种现象,称为氯吡格雷抵抗,关于氯吡格雷抵抗的原因一直存在争议,有研究表明氯吡格雷抵抗与基因多态性有关,氯吡格雷通过肝细胞微粒体内的 CYP450 系酶代谢,经 CYP3A4、CYP2B6、CYP1A2 以及 CYP2C9 等基因编码的酶调控后转化为有效成分。Mega 等^[4]曾研究健康成年人 CYP2C19 酶功能缺陷与血液中氯吡格雷活性形式的水平、血小板最大聚集率的关系,以及长期服用氯吡格雷的冠心病患者 CYP2C19 基因多态性与心血管主要不良事件间的关系,结果表明,携带缺陷基因的健康成人,代谢后活性形式水平显著低于野生型($P < 0.001$),携带者服用氯吡格雷后抑制血小板聚集水平较野生型低 9% ($P < 0.001$);服用氯吡格雷的冠心病患者,基因功能缺陷比野生型发生主要不良心血管事件的概率要高 53% (HR 1.53, 95% CI 1.07 ~ 2.19; $P = 0.01$),同时支架内血栓形成概率升高 3 倍 (HR 3.09, 95% CI 1.19 ~ 8.00; $P = 0.02$),当然,也有研究表明基因多态性与氯吡格雷抵抗并无关系。有关氯吡格雷抵抗的对策,也十分具有挑战性,因为目前并没有有关氯吡格雷抵抗的统一性的指南,目前临床上主要的策略为:增加氯吡格雷的剂量、加用第三种抗血小板药物、更换抗血小板药物等,有研究表明对发生氯吡格雷抵抗的患者使用 $150 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的维持剂量可有效抑制血小板聚集。为了评价大剂量氯吡格雷能否改善其对 CYP2C19 * 2 携带者的药物反应性,美国的 TIMI 研究组^[5]曾进行过一组双盲型对照研究,结果表明,在冠心病患者中,CYP2C19 * 2 杂合子患者采用氯吡格雷的常规维持剂量的 3 倍 ($225 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$),达到类似于非载体中标准 75 mg 的血小板反应水平;CYP2C19 * 2 纯合子每日 300 mg 的剂量不会导致相当程度的血小板抑制;有关氯吡格雷维持剂量,一直存在争议,国内有学者指出冠状动脉支架术 1 年后的患者长期服用氯吡格雷 $25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 能达到甚至超过长期服用氯吡格雷 $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的临床疗效^[6]。在本研究中,观察组术后的血小板聚集率明显低于对照组 ($P < 0.05$),表明增加氯吡格雷的维持剂量可增加血小板聚集抑制作用,但笔者发现在观察组中,仍有个别低反应的患者,这可能与基因有关,对于部分纯合型 CYP2C19 * 2 / * 2 突变基因型患者,增加氯吡格雷的剂量对血小板聚集率无影响,这类患者使用普拉格雷或替格瑞洛可能会明显降低心肌梗死、猝死等重点事件的发生率^[7]。

炎症在冠脉粥样硬化中扮演者重要角色,CRP

是目前公认的反映机体炎症反应的敏感指标,有动物实验表明,CRP 以及补体的激活是导致急性心肌梗死患者心肌损伤的重要因素,炎症反应可以导致内皮功能障碍、粥样硬化斑块的进展和破裂以及血栓形成,反过来,内皮功能障碍、粥样硬化斑块的进展、破裂以及血栓形成进一步又可以导致炎症反应的发生,互为因果,从而形成一个恶性循环;有研究表明支架植入前较高水平的 CRP 与术后支架内再狭窄的发生率有关^[8]。有关氯吡格雷抗炎作用的机制尚未明确,可能是由于其抑制血小板聚集,从而减少炎症因子的释放;研究表明氯吡格雷可以抑制血小板活化和血小板介导的炎症反应^[9]。hs-CRP 能检测到 $0.15 \sim 8.0 \text{ mg}$ 的 CRP,故称作 hs-CRP。有动物实验表明,虽然 hs-CRP 与慢性动脉粥样硬化过程的关系尚未得到证实,但是其与急性心肌梗死是具有明显的相关性的^[10];在本研究中,PCI 术后观察组和对照组血清 hs-CRP 水平较术前均明显降低 ($P < 0.05$),且观察组术后 hs-CRP 浓度明显低于对照组,说明高剂量的氯吡格雷对炎症的抑制作用作用优于常规维持剂量。

综上所述,高维持剂量氯吡格雷 ($150 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 可进一步降低 STEMI 患者急诊 PCI 术后血小板聚集率以及 hs-CRP 水平。

当然,本研究也有很多不足之处,包括:(1)样本量较小;(2)未对患者进行临床终点事件包括消化道出血、再梗死发生率等进行随访;(3)未对患者进行基因学测定,不能排除结果受两组之间基因型差异的影响。以后若条件允许,可进一步进行研究。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 中国卫生统计年鉴[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2011.
- [2] RON JG, SHAMIR RM, KEITH AA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) study[J]. Journal of the American Heart Association, 2003, 108 (14): 1682-1687.
- [3] SINGH M, THAPA B, ARORA R. Clopidogrel pharmacogenetics and its clinical implications[J]. Am J Ther, 2010, 17 (3): e66-e73.
- [4] MEGA JL, CLOSE SL, WIVIOTT SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes [J]. Circulation, 2009, 119 (19): 2553-2560.
- [5] MEGA JL, HOCHHOLZER W, FRELINGER AL 3rd, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease [J]. JAMA, 2011, 306 (20): 2221-2228.