本文引用:陈瑞阳. 双倍剂量氯吡格雷对心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后氯吡格雷抵抗的影响[J]. 新乡医学院学报,2018,35(8):716-718. DOI:10.7683/xxyxyxb.2018.08.017.

【临床研究】

双倍剂量氯吡格雷对心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后氯吡格雷抵抗的影响

陈瑞阳

(长垣县人民医院心内科,河南 长垣 453400)

摘要: **目的** 探讨双倍剂量氯吡格雷对心肌梗死患者药物洗脱支架经皮冠状动脉介入(PCI)术后氯吡格雷抵抗的影响。**方法** 将2010年6月至2017年6月长垣县人民医院收治的138例PCI术后氯吡格雷抵抗患者分为对照组和观察组,每组69例。2组患者术前均给予阿司匹林300 mg·d^{-1},服用1个月后改为100 mg·d^{-1},长期口服。对照组患者入院第2天起口服氯吡格雷75 mg·d^{-1},观察组患者入院第2天起口服氯吡格雷150 mg·d^{-1},服用1个月后改为75 mg·d^{-1},均长期维持治疗。比较2组患者治疗前、治疗7 d及1、3、6个月后二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板抑制率、术后6个月心血管事件和出血事件发生率。**结果** 治疗前2组患者ADP诱导的血小板抑制率比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后7 d及1、3、6个月观察组患者ADP诱导的血小板抑制率均高于对照组($P<0.05$)。术后6个月,观察组与对照组患者心血管事件发生率分别为11.59%(8/69)和26.08%(18/69),观察组患者心血管事件发生率低于对照组($\chi^2=5.629$,$P<0.05$);观察组和对照组患者出血事件发生率分别为11.59%(8/69)和14.49%(10/69),2组患者出血事件发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.653$,$P>0.05$)。**结论** 双倍剂量氯吡格雷能够有效降低心肌梗死PCI后氯吡格雷抵抗患者ADP诱导的血小板抑制率和心血管事件发生率。

关键词: 心肌梗死;经皮冠状动脉介入术;氯吡格雷抵抗;氯吡格雷

中图分类号: R541.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2018)08-0716-03

Effect of double dose of clopidogrel on clopidogrel resistance after percutaneous coronary intervention in patients with myocardial infarction

CHEN Rui-yang

(*Department of Cardiology, the People's Hospital of Changyuan County, Changyuan* 453400, *Henan Province, China*)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of double-dose clopidogrel on clopidogrel resistance after percutaneous coronary intervention (PCI) with drug eluting stent in patients with myocardial infarction. **Methods** One hundred and thirty eight patients with clopidogrel resistance after PCI in the People's Hospital of Changyuan County from June 2010 to June 2017 were selected as the study subjects. All the patients were divided into control group and observation group, with 69 cases in each group. The patients in the two groups were received 300 mg·d^{-1} aspirin before surgery, and the dose was changed to 100 mg·d^{-1} after one month of administration. The patients in the control group were received oral administration of 75 mg·d^{-1} clopidogrel from the second day after admission. The patients in the observation group were received oral administration of 150 mg·d^{-1} clopidogrel from the second day after admission, and the dose was changed to 75 mg·d^{-1} after one month. All the drugs were given for longperiods of time. The adenosine diphosphate (ADP) induced platelet inhibition rate was compared between the two groups before treatment and at seven days and one, three, six months after treatment. The incidence of cardiovascular events and bleeding events at 6 months after surgery were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in the ADP induced platelet inhibition rate between the two groups before treatment ($P>0.05$). The ADP induced platelet inhibition rate of the observation group was higher than that of the control group at seven days and one, three, six months after treatment ($P<0.05$). The incidence of cardiovascular events in the observation group and the control group at six months after operation was 11.59% (8/69) and 26.08% (18/69), respectively. The incidence of cardiovascular events in the observation group was lower than that in the control group at six months after operation ($\chi^2=5.629$, $P<0.05$). The incidence of bleeding events in the observation group and the control group at six months after operation was 11.59% (8/69) and 14.49% (10/69), respectively. There was no significant difference in the incidence of bleeding events between the two groups at six months after operation ($\chi^2=1.653$, $P>0.05$). **Conclusion** Double dose of clopidogrel can effec-

DOI:10.7683/xxyxyxb.2018.08.017

收稿日期:2018-01-16

作者简介:陈瑞阳(1974-),男,河南长垣人,学士,副主任医师,主要从事心血管内科临床工作。

tively reduce the ADP induced platelet inhibition rate and the incidence of cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance after myocardial infarction.

Key words: myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; clopidogrel resistance; clopidogrel

经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention,PCI)是经心导管技术将狭窄或闭塞的冠状动脉管腔疏通,进而改善心肌血流灌注的治疗方法,是目前临床上治疗心肌梗死等疾病的常用方法之一[1]。有研究发现,PCI 可诱导甚至加重局部炎症反应,使血管再狭窄或内皮增生,进而导致动脉粥样硬化斑块破裂,形成急性血栓[2]。因此,患者经 PCI 治疗后常给予抗血小板药物以降低急性血栓发生率,减少心源性死亡,降低心肌梗死和脑卒中等发病率。常用的药物为氯吡格雷联合阿司匹林[3]。氯吡格雷是噻吩吡啶衍生物,作为新型抗血小板药物能够有效降低心血管疾病的发生率[4],但部分患者使用常规剂量氯吡格雷无法起到较好的抗血小板作用,可发生氯吡格雷抵抗[5]。本研究旨在探讨双倍剂量氯吡格雷对心肌梗死 PCI 后氯吡格雷抵抗患者二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP)诱导的血小板抑制率、短期心血管事件和出血事件发生率的影响,以期为后期临床治疗提供参考。现将结果报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2010 年 6 月至 2017 年 6 月长垣县人民医院收治的 138 例 PCI 术后氯吡格雷抵抗患者为研究对象,将所有患者分为观察组和对照组,每组 69 例。观察组:男 41 例,女 28 例;年龄 18 ~ 79(41.84 ± 5.88)岁;合并症:糖尿病 7 例,高脂血症 11 例,高血压 19 例。对照组:男 45 例,女 24 例;年龄 19 ~ 78(43.91 ± 6.32)岁;合并症:糖尿病 9 例,高脂血症 10 例,高血压 10 例。2 组患者的性别、年龄、合并症比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2　纳入标准和排除标准　纳入标准:(1)顺利完成 PCI 的心肌梗死患者;(2)经临床诊断为氯吡格雷抵抗者;(3)近 3 个月内未使用过氯吡格雷者;(4)自愿参加本项研究并已经签署知情同意书的患者。排除标准:(1)有出血倾向、血液系统疾病或出血性疾病的患者;(2)术前使用过华法林等影响血小板功能的药物;(3)氯吡格雷或阿司匹林过敏患者;(4)合并肝、肾、肺功能障碍或恶性肿瘤的患者;(5)急慢性感染、免疫系统疾病患者;(6)存在支架内血栓发生史的患者。

1.3　治疗方法　2 组患者术前均给予阿司匹林 300 mg · d^{-1} 的,服用 1 个月后改为 100 mg · d^{-1},长期口服。对照组患者入院第 2 天起口服 75 mg · d^{-1} 氯吡格雷,长期维持治疗;观察组患者入院第 2 天起口服 150 mg · d^{-1} 氯吡格雷,服用 1 个月后改为 75 mg · d^{-1},长期维持治疗。

1.4　观察指标　比较 2 组患者治疗 7 d 及 1、3、6 个月后 ADP 诱导的血小板抑制率、术后 6 个月心血管事件和出血事件发生率。(1)ADP 诱导的血小板抑制率:治疗 6 个月后抽取 5 mL 清晨空腹静脉血,采用血栓弹力图凝血分析仪检测 ADP 诱导的血小板抑制率;(2)心血管事件:包括支架内血栓形成、梗死、靶血管重建、心源性死亡;(3)出血事件:包括牙龈出血、局部淤血、皮下出血、鼻出血、颅内出血、消化道出血。

1.5　统计学处理　应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验;$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　2 组患者 ADP 诱导的血小板抑制率比较　结果见表 1。治疗前 2 组患者 ADP 诱导的血小板抑制率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 7 d 及 1、3、6 个月观察组患者 ADP 诱导的血小板抑制率均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1　2 组患者治疗前后 ADP 诱导的血小板抑制率比较

Tab. 1　Comparison of ADP-induced platelet inhibition rate between the two groups before and after treatment　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ADP 诱导的血小板抑制率/%				
		治疗前	治疗 7 d	治疗 1 个月	治疗后 3 个月	治疗 6 个月
对照组	69	21.04 ± 5.01	23.17 ± 4.61	23.08 ± 4.99	18.25 ± 5.13	14.80 ± 5.22
观察组	69	20.89 ± 4.77	37.16 ± 5.02	38.91 ± 4.67	24.52 ± 4.47	18.04 ± 5.13
t		1.652	2.352	2.495	2.561	2.013
P		0.098	0.034	0.023	0.013	0.045

2.2　2 组患者心血管事件发生率比较　术后 6 个月,对照组患者发生支架内血栓形成 4 例,再梗死 5 例,靶血管重建 7 例,心源性死亡 2 例,心血管事件发生率为 26.08%;观察组患者发生支架内血栓形成 2 例,再梗死 2 例,靶血管重建 4 例,心血管事件发生率为 11.59%;观察组患者心血管事件发生率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.629$,$P < 0.05$)。

2.3 2 组患者出血事件发生率比较 术后 6 个月，观察组患者发生消化道出血 1 例，局部淤血 1 例，皮下出血 1 例，鼻出血 2 例，牙龈出血 3 例，出血事件发生率为 11.59%；对照组患者发生消化道出血 1 例，皮下出血 3 例，鼻出血 4 例，颅内出血 1 例，牙龈出血 1 例，出血事件发生率为 14.49%，2 组患者出血事件发生率比较差异无统计学意义（$\chi^2 = 1.653$，$P > 0.05$）。

3 讨论

氯吡格雷抵抗主要是指给予 600 mg 负荷剂量的氯吡格雷 4 h 后，ADP 诱导的血小板抑制率较基线降低 < 10%，而降低 10% ~ 29% 则定义为半抵抗，降低 > 30% 则为正常反应[6]。PCI 术中器械扩张会对血管内皮产生损伤而导致血小板活化，释放出血栓素等促进血管收缩和血小板凝集的物质，进而导致支架内再狭窄。同时，由于血小板的聚集和激活，促进了机体内炎性相关因子的分泌，严重者可导致心肌梗死和死亡，对患者的生命健康产生严重威胁[7]。因此，抗血小板治疗对心肌梗死患者具有十分重要的意义，但部分患者经治疗后仍会发生缺血事件。有研究指出，氯吡格雷抵抗是影响患者抗血小板治疗的重要因素之一[8]。

目前，氯吡格雷抵抗的发生机制尚不明确，但氯吡格雷抗血小板作用与其服用剂量有一定的相关性。已有研究指出，氯吡格雷的抗血小板作用存在剂量依赖性，高负荷剂量的氯吡格雷短时间内能够发挥强效的抗血小板活性作用，临床中依据血小板功能检测结果适当调整氯吡格雷负荷剂量，能够帮助患者降低氯吡格雷抵抗的发生率[9-10]。氯吡格雷作为第 2 代磷酸腺苷受体拮抗药物，口服后生物利用度达 50%，虽在体外无活性，但血浆药物浓度在口服后 0.7 ~ 1.0 h 即可达到峰浓度[11]。氯吡格雷具有不可逆的血小板抑制功能，其代谢产物能够与血小板表面的 ADP 受体 P2YAC 结合，减少 ADP 受体结合点，并抑制纤维蛋白原与糖蛋白受体合成，阻断血小板激活后的级联放大反应，进而抑制血小板聚集，因而服药后 2 h 便可发挥抗血小板凝集作用[12]。本研究结果显示，治疗后 7 d 及 1、3、6 个月观察组患者 ADP 诱导的血小板抑制率均高于对照组，差异有统计学意义。观察组患者术后 6 个月心血管事件发生率发生率低于对照组，差异有统计学意义。临床中将氯吡格雷与阿司匹林联合使用，起效迅速，且不良反应发生率低，已被广泛应用。由于氯吡格雷能够抑制吞噬细胞的诱导、迁移和增殖，降低再狭窄发生率和心血管事件发生率[13-14]。氯吡格雷作为新型抗血小板药物，其在临床中的应用可能会增大患者出血倾向，但本研究发现，观察组患者出血事件发生率与对照组比较差异无统计学意义，说明双倍剂量氯吡格雷并不会显著增大患者的出血事件发生率，安全性较佳。

综上所述，双倍剂量氯吡格雷能够有效降低心肌梗死 PCI 后氯吡格雷抵抗患者 ADP 诱导的血小板抑制率和心血管事件发生率，可在临床上进一步推广和使用。

参考文献：

[1] 张莹，苏敬泽，高铸烨，等. 心肌梗死 PCI 术后患者焦虑抑郁状态的中医证候分布特点研究[J]. 世界中医药，2015，10(6)：938-941.

[2] 李辉，许艳春. 瑞舒伐他汀对 PCI 术后患者血管内皮功能、炎性因子的影响[J]. 海南医学院学报，2017，23(2)：162-164.

[3] 夏裕，郑壁伟，李平宝，等. 益气通痹汤对心肌梗死患者心功能及血管内皮功能的影响[J]. 世界中医药，2017，12(5)：1021-1024.

[4] 杨佳，赵百孝，哈略，等. 艾灸对动脉硬化模型 ApoE$^{-/-}$小鼠纤溶-凝血因子的调空作用研究[J]. 世界中医药，2016，11(8)：1414-1418，1423.

[5] 詹晓燕，林玉蓓，胡杰，等. 血栓弹力图监测冠心病患者 PCI 术后替格瑞洛和氯吡格雷抗血小板治疗效果研究[J]. 中国循证心血管医学杂志，2017，9(9)：1108-1111.

[6] 林莽梅，林荣龙，蔡慧敏，等. 血栓弹力图评价经 PCI 术后氯吡格雷及阿司匹林血小板抑制情况及作用机制[J]. 中国老年学杂志，2018，38(7)：1568-1569.

[7] 陈瑞阳. 不同血运重建方案下冠状动脉多支病变并发糖尿病高龄患者生存状况比较[J]. 新乡医学院学报，2017，34(6)：500-502，506.

[8] REHMAN K U，AKHTAR T，SABAR M F，*et al*. Allele frequency distribution of CYP2C19 * 2 allelic variants associated with clopidogrel resistance in cardiac patients[J]. *Exp Ther Med*，2015，10(1)：309-315.

[9] LIN L，WANG H，CHEN Y F，*et al*. High maintenance dose of clopidogrel in patients with high on-treatment platelet reactivity after a percutaneous coronary intervention：a meta-analysis[J]. *Coronary Artery Dis*，2015，26(5)：386-395.

[10] 林乐健，唐发宽，华宁，等. 双倍剂量氯吡格雷对老年患者介入术后心血管缺血事件及出血事件发生率的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志，2016，18(1)：28-31.

[11] 张鹏博，张金盈. 经皮冠状动脉介入术后不同剂量氯吡格雷治疗 CYP2C19 基因中代谢型急性冠脉综合征的安全性研究[J]. 中国全科医学，2017，20(6)：689-693.

[12] 魏雪梅，朱庆华，谷世奎，等. 替格瑞洛在氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者 PCI 术后抗血小板治疗中的应用效果[J]. 山东医药，2015，55(15)：46-47，48.

[13] 梁振洋，王海平，李毅，等. 替格瑞洛与双倍剂量氯吡格雷治疗 PCI 术后血小板高反应性的单中心随机对照研究[J]. 中国循环杂志，2016，31(z1)：54-54.

[14] 陈月，田辉，冯婉玉，等. 双倍维持量氯吡格雷对经皮冠状动脉介入术后患者疗效和安全性的系统评价[J]. 中国临床药理学杂志，2017，33(10)：951-953.

（本文编辑：杨 博 英文编辑：杨 博）