

急性冠脉综合征患者氯吡格雷治疗后血小板高反应性的影响因素分析

张岩^{1,2} 王作君¹ 任天舒¹ 赵庆春^{1,2}

(1. 北部战区总医院药学部 沈阳 110016; 2. 沈阳药科大学)

摘要 目的:探讨急性冠脉综合征(ACS)患者应用氯吡格雷治疗后发生血小板高反应性(HPR)的相关因素,为促进临床个体化选择抗血小板药物提供依据。**方法:**纳入2015年1~2月入住某院心内科且诊断为ACS的患者301例,均应用氯吡格雷,根据二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集率是否>55%分为氯吡格雷治疗后HPR组与低血小板反应(LPR)组,应用Logistic回归分析方法筛选导致HPR的危险因素,并利用受试者工作特征(ROC)曲线观察相关因素的预测价值。**结果:**HPR组124例,LPR组177例。女性、纤维蛋白原升高、CYP2C19基因型中的中代谢型及慢代谢型与HPR发生相关,具有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线发现纤维蛋白原有一定的预测价值($AUC=0.618$,最佳临界点为 $3.52\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,诊断的敏感度为71.8%,特异度为50.6%,约登指数为0.212)。**结论:**ACS患者中女性、纤维蛋白原升高、CYP2C19基因型中的中代谢型及慢代谢型为发生HPR的重要危险因素。该类患者发生氯吡格雷抵抗可能性大,需要增加氯吡格雷剂量或选择其他的抗血小板药物治疗。

关键词 急性冠脉综合征;氯吡格雷;血小板高反应;Logistic回归分析

中图分类号:R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)06-0387-04

Influencing Factors Analysis of Clopidogrel-associated High On-treatment Platelet Reactivity in Acute Coronary Syndromes Patients

Zhang Yan^{1,2}, Wang Zuojun¹, Ren Tianshu¹, Zhao Qingchun^{1,2}

1. Department of Pharmacy, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China;

2. Shenyang Pharmaceutical University

ABSTRACT Objective: To investigate the risk factors related with clopidogrel-associated high on-treatment platelet reactivity in acute coronary syndromes (ACS) patients, so as to provide evidence for individual clinical anti-platelet treatment. **Methods:** Patients with ACS from January to February 2015 were collected. Totally 301 patients were included in the present study. They were divided into high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate (HPR) and low platelet reactivity to adenosine diphosphate (LPR) group according to the ADP inhibition rate whether more than 55%. Logistic regression analysis was used to analyze the related factors of clopidogrel resistance, and the predictive value of correlative factors was observed by ROC curve. **Results:** In 301 patients there were 124 HPR cases and 177 LPR cases. Multivariate Logistic regression analysis showed that female, increased fibrinogen, CYP2C19 intermediate and poor metabolizer were related to clopidogrel resistance ($P<0.05$). ROC curve found fibrin original some predictive value ($AUC=0.618$, the best critical point for $3.52\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, the diagnostic sensitivity was 71.8%, the specificity was 50.6%, Youden index was 0.212). **Conclusion:** In ACS patients, female, increased fibrinogen, CYP2C19 intermediate and poor metabolizer are important risk factor of clopidogrel resistance. Such patients have a high possibility of clopidogrel resistance, so it is necessary to increase the dose of clopidogrel or choose other anti-platelet drugs.

KEY WORDS Acute coronary syndromes; Clopidogrel; High on-treatment platelet reactivity; Logistic regression analysis

急性冠脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)患者行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后应用双联抗血小板治疗至关重要,且与预后有重要关系,然而环境、临床

及遗传基因变异等多种因素导致了患者血小板反应的差异性。阿司匹林和P2Y12受体抑制药(如氯吡格雷)作为两类最常用的抗血小板药物,是目前ACS和(或)PCI术后预防血栓事件的基石。氯吡格

雷治疗可明显改善 PCI 术后患者的主要心血管预后,但仍有 5%~15% 的患者在 1 年内会出现包括死亡、心肌梗死和脑卒中在内的临床终点事件^[1]。氯吡格雷是一种前体药,经肠道吸收后约 85% 直接被酯化为无活性产物,仅 10%~15% 通过肝细胞 CYP 代谢成为活性药物^[2]。抗血小板治疗后血小板高反应性(high on-treatment platelet reactivity, HPR)指同一种抗血小板药物在不同患者所产生的不同抗血小板效应,其中经治疗后血小板反应性仍较高者(即血小板功能检测提示血小板活性抑制不足),血栓事件发生风险可能较高。一些临床相关因素可能影响患者基线状态下血小板活性从而影响抗血小板治疗的反应,如 ACS、糖尿病、肥胖、肾功能不全等^[3]。已有临床研究结果表明,P2Y₁₂ 抑制剂(特别是氯吡格雷)治疗后的 HPR 是 PCI 术后血栓事件的独立危险因素^[4]。

目前,国内 PCI 例数大幅增长,优化抗血小板治疗、改善患者预后的重要性日益凸显。因而根据相关危险因素指导个体化的抗血小板治疗,以期减少血栓风险,改善预后具有重要意义。本研究回顾性分析了 301 例 ACS 患者的临床资料,旨在探讨该类患者应用氯吡格雷治疗后发生 HPR 的影响因素,以期为临床个体化抗血小板治疗、减少血栓风险提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本文为回顾性研究,纳入某院 2015 年 1~2 月心内科成功行 PCI 术的患者,且具有完整临床病例资料且经光学比浊(LTA)法监测血小板反应的 ACS 患者作为研究对象。纳入标准:①患者明确诊断为 ACS,包括非 ST 段抬高性 ACS(NST-ACS)、ST 段抬高性心肌梗死(STEMI);②成功进行 PCI 治疗,血管开通(必须置入支架)后残余狭窄程度<30%,心肌梗死溶栓治疗(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流分级 \geq II 级,无严重并发症。排除标准:①行 PCI 不成功;②有氯吡格雷、替格瑞洛、阿司匹林过敏史或禁忌证者;③长期或近期连续接受过华法林、双香豆素等抗凝药物治疗的患者;④凝血功能障碍、哮喘、慢性阻塞性肺病或严重肝肾功能不全患者;⑤长期或近期使用过 CYP2C19 抑制剂(如奥美拉唑、艾司奥美拉唑等)的患者;⑥氯吡格雷治疗前 3 个月,有出血病史或者活动性出血患者;⑦合并严重瓣膜性心脏病、扩张性心肌病、肥厚型心肌病、肿瘤及甲状腺机能亢进等可影响本研究结果的基础疾

病。共纳入 301 例。将二磷酸腺苷(ADP)血小板聚集率 $>55%$ (预实验测定的第 75 百分位数值)定义为 HPR, $\leq 55%$ 为血小板低反应性(LPR)^[5]。HPR 组 124 例,LPR 组 177 例。

1.2 治疗方法

患者入院后常规给予阿司匹林片(拜耳医药保健有限公司,规格:100 mg)300 mg、氯吡格雷(波立维,赛诺菲制药,规格:75 mg)300 mg 负荷剂量口服。维持治疗氯吡格雷 75 mg qd,阿司匹林 100 mg qd。疗程均为 12 个月。其他治疗包括低分子肝素、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗药(ARB)、 β 受体阻断药、他汀类等一线治疗药物。

1.3 血小板聚集率的测定及分析指标

治疗 24 h 后抽取空腹静脉血 3.6 ml,置入含 3.8%枸橼酸钠的真空管,轻柔混匀,以 27.39 \times g 离心力离心 12 min,取出上层富含血小板血浆,将剩余标本以 503.10 \times g 离心 15 min 后取出贫血小板血浆作为空白对照。以 ADP 终浓度 20 μ mol \cdot L⁻¹ 为诱导剂,采血后 3 h 内采用 LTA 法测定治疗后血小板聚集率。围手术期应用血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗药的患者在停用 24 h 后采血检测。

记录患者年龄、性别、体重指数(BMI)、吸烟、饮酒、既往疾病等自然情况,调取住院期间相关实验室化验指标包括纤维蛋白原(FIB)、肌钙蛋白(cTnT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)、血小板(Plt)、血红蛋白(Hb)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血清肌酐(SCr)、CYP2C19 基因型。

1.4 统计分析

使用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计量资料如符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用 *t* 检验;如不符合正态分布,以中位数(最小值,最大值)表示,两组比较采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料以 *n*(%) 表示,两组比较采用 χ^2 检验;对单因素分析中差异有统计学意义或临床考虑相关的危险因素用逐步回归法进行非条件 Logistic 回归分析,筛选出独立的危险因素;绘制危险因素中计量资料的受试者工作特征(ROC)曲线,评价其检验效能。取约登指数,最大时的点作为最佳临界点,确定其敏感度、特异度。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素比较分析

两组患者在年龄、性别、疾病类型、基因型、FIB、

cTnT、AST、Hb 方面的差异有统计学意义 ($P < 0.05$);其他方面的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 ACS 患者应用氯吡格雷治疗后发生 HPR 的单因素分析 [$\bar{x} \pm s$, 中位数 (最小值, 最大值), n (%)]

因素	HPR 组 ($n=124$)	LPR 组 ($n=177$)
年龄(岁)	60.06±9.79	57.68±10.70 ^a
女/男	39/85	26/151 ^a
BMI(kg·m ⁻²)	25.77(20.4,34.0)	25.82(18.0,38.3)
吸烟人数	71(57.3)	117(66.1)
饮酒人数	44(35.5)	82(46.3)
既往史		
糖尿病	36(29.0)	50(28.2)
高血压	77(62.1)	105(59.3)
主要诊断		
NST-ACS	87(70.2)	103(58.2)
STEMI	37(29.8)	74(41.8) ^a
实验室指标		
FIB($g \cdot L^{-1}$)	4.11±2.63	3.64±1.04 ^a
cTnT($ng \cdot ml^{-1}$)	0.57(0.002,7.890)	1.21(0.001,10.000) ^a
CK-MB($U \cdot L^{-1}$)	46.92(6,621)	69.44(5,1155)
ALT($U \cdot L^{-1}$)	37.28(5,301)	38.57(5,343)
AST($U \cdot L^{-1}$)	53.36(7,391)	78.73(8,462) ^a
SCr($\mu mol \cdot L^{-1}$)	72.28±18.98	76.12±26.92
Plt($10^9 \cdot L^{-1}$)	231.46±59.16	219.48±58.02
Hb($g \cdot L^{-1}$)	137.27±13.98	142.84±15.04 ^a
LDL-C($mmol \cdot L^{-1}$)	2.77±0.76	2.75±0.84
CYP2C19 基因型例数分布		
快代谢型	31(25.0)	73(41.2)
中代谢型	65(52.4)	73(41.2)
慢代谢型	28(22.6)	31(17.5) ^a

注:与 HPR 组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 多因素分析

以是否发生 HPR 作为因变量,将患者年龄、性别、主要诊断、基因型、FIB、cTnT、AST、Hb 引入方程,各因素赋值情况见表 2。Logistic 回归分析结果显示女性、FIB 升高、CYP2C19 基因型中的中代谢型及慢代谢型、cTnT 降低为发生 HPR 的危险因素。见表 3。

2.3 ROC 曲线

FIB 的曲线下面积为 0.618 [95% CI (0.571, 0.665), $P < 0.001$],见图 1。FIB 具有一定的诊断价值(最佳临界点为 3.52,诊断的敏感度为 71.8%,特

异度为 50.6%,约登指数为 0.212)。

表 2 各因素赋值情况

因素	变量名	赋值
血小板反应情况	Y	HPR=1, LPR=0
性别	X1	男性=0, 女性=1
疾病类型	X2	STEMI=0, NST-ACS=1
基因型	X3	设立 2 个哑变量, X3-1, X3-2。快代谢型: X3-1=X3-2=0; 慢代谢型: X3-1=1, X3-2=0; 中代谢型: X3-1=0, X3-2=1
年龄	X4	连续型变量
FIB	X5	连续型变量
cTnT	X6	连续型变量
AST	X7	连续型变量
Hb	X8	连续型变量

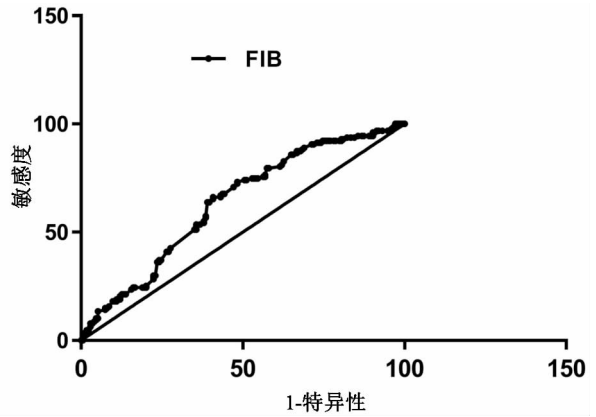


图 1 纤维蛋白原的 ROC 曲线

3 讨论

本研究分析了 301 例 ACS 患者应用氯吡格雷治疗后发生 HPR 的相关因素,发现女性、FIB 升高、CYP2C19 基因型中的中代谢型及慢代谢型、较低的 cTnT 为发生 HPR 的独立危险因素。对于氯吡格雷抗血小板效应较差的患者,需要增加氯吡格雷剂量或选择其他的抗血小板药物^[6]。

血小板的活化、聚集和血栓形成,在 ACS 患者 PCI 术后再发缺血事件的过程中发挥重要作用。HPR 是受环境、临床及遗传基因变异、患者的依从性等多因素共同作用的结果。有研究发现导致 HPR 的遗传危险因素,如女性、FIB 升高^[7]。同本次研究的结果一致。目前关于女性血小板反应较高的原因尚不明确,有研究显示可能与参与氯吡格雷

表 3 氯吡格雷治疗后发生 HPR 的多因素 Logistic 回归分析结果

因素	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
女性	0.324	1.103	9.869	0.002	1.383	(1.130, 1.693)
FIB	0.476	0.046	107.367	<0.001	1.610	(1.472, 1.762)
基因型						
中代谢型/快代谢型	0.886	0.113	61.011	<0.001	2.425	(1.942, 3.029)
慢代谢型/快代谢型	1.012	0.140	52.486	<0.001	2.750	(2.092, 3.616)
cTnT	-0.294	0.056	27.122	<0.001	0.746	(0.668, 0.833)

代谢 CYP450 酶的活性有关^[8], 氯吡格雷代谢为活性产物需经两次代谢, 参与第一次代谢的酶主要是 CYP1A2、2D6、2C19 等, 参与第二次代谢的酶主要是 CYP2D6、2C9、2C19 和 3A 等, 第一次代谢是其转化为生物活性部分最关键的步骤, 男性 CYP1A2 酶活性较强, 而女性 CYP3A4 活性较强, 因此女性不能从增强其代谢活性产物中获益, 另外可能与女性雌激素的水平有关。血浆 FIB 是血浆中含量较高的大分子蛋白质, 是一种急性期反应性蛋白, 参与凝血、血小板聚集和纤溶等过程, 可通过聚合纤维蛋白介导形成血小板血栓并稳定栓子^[9]。因此 LTA 检测中 FIB 在凝血酶的激活下参与形成血凝块可对结果产生部分影响, 对预测 HPR 有一定价值。研究发现遗传因素, 尤其参与氯吡格雷代谢转化的 CYP2C19 基因作用最为明显。中国人高发携带的功能缺失等位基因为 CYP2C19 * 2 和 * 3。通常将野生组 (* 1/ * 1) 定位快代谢型, 功能缺失等位基因杂合子 (* 1/ * 2, * 1/ * 3) 为中代谢型, 功能缺失等位基因纯合子 (* 2/ * 2, * 2/ * 3, * 3/ * 3) 为慢代谢型。该突变造成氯吡格雷代谢明显减弱, 进而 P2Y12 受体未被有效抑制。国内外研究发现, 与 CYP2C19 正常基因型患者相比, 无论单个或是两个功能缺失等位基因的患者, 其体内的氯吡格雷活性代谢物水平降低, 抑制血小板作用减弱, 患者再发心血管事件风险增高^[10,11]。本研究中, 随 cTnT 增加, HPR 的发生风险并未增加, 可能与纳入患者中 HPR 组 STEMI 患者明显少于 NHPR 组患者有关, 且 cTnT 的半衰期较短, 短时间内变化较大, 且可能存在假阳性的情况^[12], 因而其与 HPR 的关系尚存在争议。

综上所述, 女性、FIB 升高、中代谢型及慢代谢 CYP2C19 基因型是冠心病 PCI 患者服用双联抗血小板药物后氯吡格雷抵抗的危险因素。所以, 对冠心病 PCI 术后存在氯吡格雷相关 HPR 高度可能性的患者, 需密切关注患者上述危险因素, 采取个性化治疗、密切临床随访、防治并发症的发生。本研究样本数量偏少, 对于研究冠心病 PCI 术后 HPR 发生率和影响因素尚需进一步扩大样本量进行评估。另外, 本研究为回顾性研究, 可能存在选择偏倚, 并且本研究中的患者源于单一中心, 其代表性仍需更为科学的设计加以提高。

参 考 文 献

1 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: a report 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): 123-155

2 钟诗龙, 韩雅玲, 陈纪言, 等. 氯吡格雷抗血小板治疗个体化用药基因型检测指南解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(1): 38-41

3 中华医学会心血管病学分会. 抗血小板药物治疗反应多样性临床检测和处理的专家建议[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(12): 986-991

4 Stone GW, Witzenschnitzer 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: 614-623

5 关绍义, 韩雅玲, 李毅, 等. 强化抗血小板治疗对冠状动脉支架术后血小板高反应性的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(1): 25-29

6 中华医学会心血管病学分会. 抗血小板治疗中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(3): 183-194

7 翟东东, 王斌. 血栓弹力图测定的经皮冠状动脉介入治疗患者血小板高反应性及其临床意义[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2008, 16(5): 259-263

8 Scandlyn MJ, Stuart EC, Rosengren RJ. Sex-specific differences in CYP450 isoforms in humans[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4: 413-424

9 Ang L, Thani KB, Ilapakurti M, et al. Elevated plasma fibrinogen rather than residual platelet reactivity after clopidogrel pre-treatment is associated with an increased ischemic risk during elective percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(1): 23-34

10 Pare G, Mehta SR, Yusuf S, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(18): 1704-1714

11 唐晓芳, 何晨, 袁晋青, 等. 血小板膜受体 P2Y12 基因多态性 (C34T 和 G52T) 与冠心病患者介入术后服用氯吡格雷临床预后的相关性研究[J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2011, 5(5): 1283-1288

12 林佩仪, 韩家豪, 陈晓辉. 高敏肌钙蛋白在急性冠脉综合征快速诊断中的价值[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(11): 743-747

(2019-11-19 收稿 2020-04-20 修回)