

氯吡格雷联合阿司匹林用于冠状动脉粥样硬化性心脏病患者经皮冠状动脉介入术后抗血小板治疗的疗效与预后相关性分析

刘腾飞¹, 林涛^{2*}, 丁春华¹, 李广平^{2*}

1. 航天中心医院 心血管内科, 北京 100049; 2. 天津医科大学第二医院 心脏科 天津市心血管病离子与分子功能重点实验室 天津心脏病学研究所, 天津 300211

【摘要】目的 探讨氯吡格雷联合阿司匹林用于冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)患者经皮冠状动脉介入术(PCI)后抗血小板的疗效与预后相关性。**方法** 入选2019年1月至2019年8月期间某院心血管内科CAD住院患者408例,行PCI术后予以氯吡格雷联合阿司匹林双联抗血小板治疗,即规律服用阿司匹林100 mg/d联合氯吡格雷75 mg/d。用药前及用药后均采用光学比浊法(LTA)测定血小板聚集率(PA),包括阿司匹林抗血小板反应性(LTA_{AA})及氯吡格雷抗血小板反应性(LTA_{ADP})。并根据PA结果进行分组,将 $LTA_{AA} \geq 20\%$ 定义为阿司匹林抵抗(AR), LTA_{ADP} 值 $\geq 70\%$ 定义为氯吡格雷抵抗(CR)。所有患者随访6~12个月,观察心血管事件发生率。**结果** 根据LTA法测定结果,将入选患者分为CR组和非氯吡格雷抵抗(NCR)组,入选患者中无AR。其中CR组为101例,NCR组307例,CR发生率为24.8%。所有入院患者中共有46例患者发生心血管事件,其中CR组患者中心血管事件发生17例(16.8%),NCR组患者中心血管事件发生率为29例(9.4%),CR组患者发生心血管事件发生风险显著高于NCR组($OR = 1.940, 95\%CI: 1.016 \sim 3.703, P < 0.05$)。多因素COX回归分析提示,吸烟因素、Grace评分及CR为CAD患者PCI术后发生心血管事件的风险因素。**结论** 氯吡格雷联合阿司匹林用于CAD患者PCI术后抗血小板治疗安全有效;CR与心血管事件发生风险相关。

【关键词】 冠状动脉粥样硬化性心脏病;氯吡格雷抵抗;血小板反应性;心血管事件

【中图分类号】 R972;R541.4

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)07-0051-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.07.009

Analysis of the efficacy and prognosis of Clopidogrel combined with Aspirin for antiplatelet therapy in patients with coronary atherosclerotic heart disease after percutaneous coronary intervention

LIU Teng-fei¹, LIN Tao^{2*}, DING Chun-hua¹, LI Guang-ping^{2*}

1. Department of Cardiology, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China; 2. Department of Cardiology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin Key Laboratory of Ionic-Molecular Function of Cardiovascular Disease, Tianjin Institute of Cardiology, Tianjin 300211, China

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between the efficacy and prognosis of Clopidogrel combined with Aspirin in patients with coronary atherosclerotic heart disease (CAD) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 408 hospitalized CAD patients in the hospital were enrolled in this study from January 2019 to August 2019. All the included patients underwent PCI and received dual antiplatelet therapy with Aspirin (100 mg/d) and Clopidogrel (75 mg/d). Platelet aggregation (PA) rate was determined in all the CAD patients using light transmittance aggregometry (LTA) method. Antiplatelet response to Aspirin and Clopidogrel was tested using LTA_{AA} and LTA_{ADP} , respectively. Then, patients were divided into two groups according to PA; Aspirin resistance (AR) was defined as $LTA_{AA} \geq 20\%$, Clopidogrel resistance (CR) was de-

基金项目: 中国铁路总公司科技研究开发计划课题(J2017Z608)

***通信作者:** 林涛, 博士, 副主任医师, 研究方向: 复杂心律失常的介入诊疗及起搏器植入等。E-mail: lintaothree@163.com; 李广平, 博士, 主任医师、教授, 研究方向: 心血管重症抢救和复杂心律失常的临床治疗、冠心病及心律失常的介入诊疗、起搏器植入等。E-mail: tjcardiol@126.com

defined as $LTA_{ADP} \geq 70\%$. All the patients were followed up for 6 to 12 months to observe the incidence of cardiovascular events.

Results Our results showed that 101 patients were in the CR group, while 307 patients were in non-Clopidogrel resistance (NCR) group, thus the incidence of CR was 24.8%. The incidence of AR was 0%. Adverse cardiovascular events occurred in 46 patients overall, among which 17 (16.8%) were in CR group, and 29 patients (9.4%) were in the NCR group. The incidence of cardiovascular events in CR group was significantly higher than that in NCR group ($OR=1.940$, 95%CI: 1.016–3.703, $P<0.05$). COX regression analysis indicated that smoking, Grace score and CR were risk factors for adverse cardiovascular events. **Conclusion** The dual antiplatelet therapy of Clopidogrel and Aspirin has been proved effective and safe for CAD patients after PCI. Notably, CR is associated with increased risk of adverse cardiovascular events.

【Key words】 coronary atherosclerotic heart disease; Clopidogrel resistance; platelet reactivity; cardiovascular events

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic disease, CAD)已成为严重危害人们生命健康的主要疾病之一。经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)的广泛应用挽救了大量的急性冠状动脉综合征患者的生命。支架术后服用双联抗血小板药物氯吡格雷联合阿司匹林仍是预防术后血栓事件发生及提高患者预后的基石^[1-4]。

氯吡格雷经肝脏细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 酶系代谢, 将前体药物代谢为活性终产物, 不可逆地作用于 $P2Y_{12}$ 受体^[5], 从而起到抑制血小板聚集作用。然而由于人群异质性问题导致个体对氯吡格雷反应性不同^[6-8]。既往国内外大量文献报道, 硫酸氢氯吡格雷(商品名: 波立维)抵抗(Clopidogrel resistance, CR)发生率在 5.0%~48.1%^[9-10], 而国产氯吡格雷 CR 发生率目前罕有研究报道, 缺乏临床数据支撑。本研究探讨氯吡格雷联合阿司匹林用于 CAD 患者 PCI 术后抗血小板的疗效与预后相关性。

1 资料与方法

1.1 资料

入选 2019 年 1 月至 2019 年 8 月期间在某院心血管内科接受住院治疗并行 PCI 手术的 CAD 患者, 共计 408 例。

纳入标准: 年龄 ≥ 50 岁; 经冠状动脉造影确诊为 CAD 并行 PCI 植入药物涂层支架术; 术后均规律服用双联抗血小板治疗(国产氯吡格雷+阿司匹林)至少 6 个月的心血管疾病患者; 自愿参加; 随访至少 6 个月。排除标准: 裸金属支架置入者; 有阿司匹林或氯吡格雷使用禁忌者; 血小板计数小于 $10 \times 10^{10}/L$; 合并血液系统疾病、严重肝肾疾病、恶性肿瘤者; 应用血小板糖

蛋白 II b/III a 受体拮抗剂、华法林或非甾体抗炎药者; 近期有消化性溃疡导致胃肠出血者; 依从性不良者。本研究已通过该院伦理委员会批准, 患者本人或家属均已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血液标本的采集及样本准备 口服 100 mg 阿司匹林(生产厂家: 拜耳医药保健有限公司; 批准文号: 国药准字 J20130078; 规格: 100 mg/片)+75 mg 氯吡格雷(生产厂家: 深圳信立泰药业股份有限公司; 批准文号: 国药准字 H20000542; 规格: 25 mg/片) 5 d 以上者, 采集外周静脉血 5 mL; 口服 300 mg 阿司匹林+300 mg 氯吡格雷者, 12~18 h 血药浓度达稳态时, 采集外周静脉血 5 mL。将采集到的血样放置于含乙二胺四乙酸二钠($EDTA-Na_2$)抗凝试管中, 在 $37^\circ C$ 下 1000 rpm 离心 10 min, 吸取上层血浆在 60 min 内测定血小板聚集率(platelet aggregation, PA)。

1.2.2 血小板聚集率测定及分组 PA 测定采用光学比浊法(light transmission aggregometry, LTA)。阿司匹林 PA 测定是将富含血小板血浆中加入 0.5 mg/mL 花生四烯酸(arachidonic acid, AA)作为诱导剂进行诱导, 氯吡格雷 PA 是将 20 $\mu mol/L$ 二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)作为诱导剂进行诱导。根据 PA 结果进行分组, AA 诱导产生 $LTA_{AA} \geq 20\%$ 定义为阿司匹林抵抗(Aspirin resistance, AR), 即血小板高反应性, $LTA_{AA} < 20\%$ 则定义为非阿司匹林抵抗(non-Aspirin resistance, NAR)。ADP 诱导产生 $LTA_{ADP} \geq 70\%$ 定义为 CR, $LTA_{ADP} < 70\%$ 则定义为非氯吡格雷抵抗(non-Clopidogrel resistance, NCR)^[11-12]。

1.2.3 心血管事件定义 目前国内外公认的心血管事件定义由美国心脏病学会/美国心脏协会(American College of Cardiology/American Heart Association,

ACC/AHA)提出,包括非致死性心肌梗死、卒中、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)、复发心肌缺血需要再灌注治疗、心源性死亡、支架内血栓形成、冠脉造影证实病变进展并排除、分析其他引起病变进展的原因^[11]。

冠状动脉病变进展定义如下:经复查冠脉造影证实的血管损伤程度在原来50%狭窄的基础上增加 $\geq 10\%$;或血管损伤程度在原来 $< 50\%$ 狭窄的基础上增加 $\geq 30\%$;血管损伤程度在几个月之内进展到完全闭塞^[12-13]。

1.3 统计学方法

本研究采用SPSS 17.0软件进行分析。连续变量均符合正态分布,采用 t 检验;分类变量均符合正态分布,用频率或者百分数表示,采用四格表 χ^2 检验。通过多因素COX回归分析氯吡格雷联合阿司匹林用于CAD患者PCI术后抗血小板的预后相关因素。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

408例患者中,CR组101例(24.8%),NCR组307例(75.2%),无AR。两组患者年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、高血压、糖尿病、高脂血症及基本治疗药物等方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),而吸烟因素及全球急性冠状动脉事件注册(global registry of acute coronary events, GRACE)评分在两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 血小板聚集率及抵抗发生率的评估

采用LTA法检测入选患者服用阿司匹林及氯吡格雷前的PA基线水平和服用阿司匹林和氯吡格雷抗血小板治疗后的PA水平。入选患者服用阿司匹林前基线水平 LTA_{AA} 为 $(60.0 \pm 10.5)\%$,服用阿司匹林后 LTA_{AA} 为 $(11.5 \pm 8.2)\%$,均 $< 20\%$,表明AR发生率为0%;入选患者服用氯吡格雷前基线水平 LTA_{ADP} 为 $(75.0 \pm 8.7)\%$,服用氯吡格雷后 LTA_{ADP} 为 $(53.3 \pm 13.8)\%$,统计分析发现有101例患者服用氯吡格雷后 $LTA_{ADP} > 70\%$,CR发生率为24.8%。见图1。

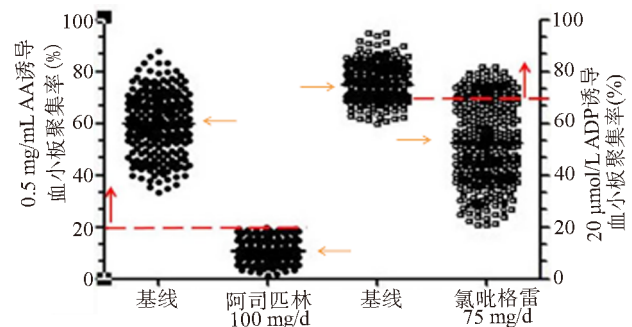
2.3 氯吡格雷抵抗与心血管事件相关性

对408例行PCI术后规律服用氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板治疗的CAD患者进行6~12个月随访观察,以及复查冠脉造影。结果显示,共计有46例发

表1 CR组和NCR组患者的基线资料比较

类别	CR($n=101$)	NCR($n=307$)	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	62.1 \pm 10.6	63.4 \pm 8.9	0.289
男性 [$n(\%)$]	27(26.7)	79(25.7)	0.896
BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	27.1 \pm 2.6	26.1 \pm 3.8	0.384
高血压 [$n(\%)$]	80(79.2)	236(76.9)	0.682
糖尿病 [$n(\%)$]	35(34.7)	95(30.9)	0.538
高脂血症 [$n(\%)$]	34(33.7)	98(31.9)	0.806
目前吸烟情况 [$n(\%)$]	29(28.7)	52(16.9)	0.014
基本治疗药物 [$n(\%)$]			
ACEI/ARB	47(46.5)	135(44.0)	0.729
β 受体拮抗剂	68(67.3)	215(70.0)	0.620
CCB	42(41.6)	106(34.5)	0.233
硝酸盐类	78(77.2)	251(81.8)	0.313
他汀类	80(79.2)	236(76.9)	0.682
Grace评分($\bar{x} \pm s$)	125.3 \pm 10.1	113.6 \pm 8.4	0.003

注:CR表示氯吡格雷抵抗;NCR表示非氯吡格雷抵抗;BMI表示体质指数;ACEI表示血管紧张素转换酶抑制剂;ARB表示血管紧张素受体抑制剂;CCB表示钙通道阻滞剂;Grace评分表示全球急性冠状动脉事件注册评分



注:AA表示花生四烯酸;ADP表示二磷酸腺苷;水平的红色虚线表示研究中特异性的血小板高反应性截点值,左侧部分是阿司匹林抗血小板作用,右侧为氯吡格雷抗血小板作用,红色箭头所示区域为患者处于阿司匹林抵抗或氯吡格雷抵抗

图1 光学比浊法评价阿司匹林和氯吡格雷抗血小板作用的散点图

生心血管事件(11.3%),其中CR组有17例(16.8%),NCR组有29例(9.4%),两组差异有统计学意义($OR=1.940, 95\%CI=1.016 \sim 3.703, P < 0.05$)。

2.4 多因素COX回归分析

多因素COX回归分析结果显示,吸烟因素、Grace评分及CR均为心血管事件发生的风险因素。其中CR相对危险度为1.479($95\%CI=1.035 \sim 2.114, P=0.003$),CR增加1倍,心血管事件的发生风险增加1.479倍。见表2。

表2 影响心血管事件发生的危险因素COX回归分析

变量	B值	Wald χ^2 值	OR值(95%CI)	P值
吸烟	-0.132	4.829	0.876(0.778 ~ 0.986)	0.028
Grace评分	0.341	10.413	1.407(1.143 ~ 1.731)	<0.001
CR	0.391	4.610	1.479(1.035 ~ 2.114)	0.003

注: Grace评分表示全球急性冠状动脉事件注册评分; CR表示氯吡格雷抵抗

3 讨论

PCI术后双联抗血小板药物的应用能够预防支架术后血栓形成,让越来越多的CAD患者受益^[5, 14]。氯吡格雷系新型ADP受体拮抗剂,属噻吩吡啶类药物。1997年被美国药品食品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于心肌梗死、卒中、外周动脉疾病二级预防用药,成为CAD患者PCI围术期及急性冠状动脉综合征患者的主要治疗药物之一^[15]。术后氯吡格雷联合阿司匹林预防围术期急性或亚急性期血栓事件的发生具有明确的临床疗效,目前已经广泛应用于临床。

氯吡格雷以其起效快、作用强及耐受性好等优点广泛应用于CAD、脑血管病、外周动脉血栓性疾病,但并非所有患者对其反应良好,在部分患者中存在的CR现象提示这类患者的高危性质,具有较高的终点事件(心血管死亡、心肌梗死再发或严重出血)的发生率。Shlomi等^[16]研究显示,CR与临床心血管事件有关,并认为CR的出现可能是增加再发心血管事件的危险标志。在接受氯吡格雷治疗的患者中,有相当一部分是接受PCI术患者,特别是接受支架置入的患者,如果CR确实引起了支架内血栓等心血管事件,其后果将是十分严重,因此正确识别、早期处理CR具有重要的临床意义。目前多项研究及Meta分析的文献研究表明,不同的药物涂层支架在预后影响方面差异无统计学意义,故本研究未对不同药物涂层支架进行分组及进一步研究^[17]。

本研究观察CAD患者PCI术后服用氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板的临床疗效及预后相关性。结果显示,CR的发生率为24.8%,既往文献报道CR发生率为5.0%~48.1%^[10-17],与既往文献报道比较无明显升高。既往文献报道,氯吡格雷治疗CR的发生与

心血管事件发生风险密切相关^[16]。一般而言,血小板对氯吡格雷的反应不同,缺乏反应或反应降低称之为CR,但国际上尚缺乏公认的一致性标准,不同研究采用的定义大都是经验性的^[18-19]。有学者定义CR是指当给予600 mg负荷剂量的氯吡格雷4 h后对ADP诱导的PA较基线相比降低<10%,降低10%~29%则定义为半抵抗,抑制>30%则为正常反应。有学者将其定义为用百分比计算PA,使用5 μ mol/L的ADP作激动剂,基线值与使用氯吡格雷后的最大血小板聚集的差值<10%定义为CR。也有学者将其定义为在治疗的任何时间内血小板反应性均相对较高(>50%)。本研究服用氯吡格雷情况下PA \geq 70%定义为CR,结果提示CR的发生率与心血管事件发生密切相关,且与吸烟密切相关,既往研究表明,吸烟在CR中起到保护作用这与既往文献报道结果相一致^[20]。既往研究提示,心血管事件发生率20.6%^[11],而本研究心血管事件发生率为16.8%,与既往文献报道心血管事件发生率相比未见明显升高;故本研究结果表明,CAD患者PCI术后服用氯吡格雷联合阿司匹林双联抗血小板安全有效,CR与心血管事件发生风险密切相关。

综上所述,抗血小板药物氯吡格雷能够减少接受PCI术后CAD患者在急性期和亚急性期血栓事件的发生,改善患者的预后。本研究结果证实CR发生率与既往文献报道一致,同时提示CR患者与心血管事件发生风险密切相关。随着对氯吡格雷的深入认识和基础及临床研究的进一步展开,有效防治CR的前景十分光明,能够为众多接受PCI术患者带来更加安全有效的治疗。

【参考文献】

- [1] Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: a Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2014, 45(12): 3754-832.
- [2] Barbero U, D'Ascenzo F, Nijhoff F, et al. Assessing risk in patients with stable coronary disease: when should we intensify care and follow-up? Results from a Meta-analysis of observational studies of the COURAGE and FAME era[J]. Scientifica (Cairo), 2016, 2016: 3769152.
- [3] Toth PP. Management of acute coronary syndromes in patients with diabetes[J]. J Fam Pract, 2017, 66(Suppl 12): S1217.
- [4] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-segment Elevation: the Task Force for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Pre-

- senting with ST-segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2): 119-177.
- [5] Yin T, Miyata T. Pharmacogenomics of clopidogrel: evidence and perspectives[J]. *Thromb Res*, 2011, 128(4): 307-316.
- [6] Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review [J]. *Neurology*, 2013, 81(3): 264-272.
- [7] Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide distribution of cytochrome P450 alleles: a Meta-analysis of population-scale sequencing projects [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(4): 688-700.
- [8] Topcuoglu MA, Arsava EM, Ay H. Antiplatelet resistance in stroke[J]. *Expert Rev Neurother*, 2011, 11(2): 251-263.
- [9] Campo G, Miccoli M, Tebaldi M, et al. Genetic determinants of on-clopidogrel high platelet reactivity[J]. *Platelets*, 2011, 22(6): 399-407.
- [10] Fu H, Hu P, Ma C, et al. Association of clopidogrel high on-treatment reactivity with clinical outcomes and gene polymorphism in acute ischemic stroke patients: an observational study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(15): e19472.
- [11] Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on clinical data standards (writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 22(5): 403-439.
- [12] Liu T, Zhang J, Chen X, et al. Comparison between urinary 11-dehydro thromboxane B2 detection and platelet light transmission aggregometry (LTA) assays for evaluating aspirin response in elderly patients with coronary artery disease [J]. *Gene*, 2015, 571(1): 23-27.
- [13] Shah P, Bajaj S, Virk H, et al. Rapid progression of coronary atherosclerosis: a review[J]. *Thrombosis*, 2015, 2015: 634983.
- [14] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study [J]. *JAMA*, 2005, 294(10): 1224-1232.
- [15] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(12): 1179-1189.
- [16] Shlomi M, Boris S, Victor G, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2004, 109(25): 3171-3175.
- [17] Bundhun PK, Wu ZJ, Chen MH. Is there any significant difference in stent thrombosis between sirolimus and paclitaxel eluting stents? A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine*, 2016, 95(5): 2651.
- [18] Bennett D, Yan B. Suboptimal response to clopidogrel: a genetic risk factor for recurrent ischaemic stroke[J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(6): 767-770.
- [19] Lim ST, Coughlan CA, Murphy SJ, et al. Platelet function testing in transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a comprehensive systematic review of the literature [J]. *Platelets*, 2015, 26(5): 402-412.
- [20] Hyun GK, Seung JL, Sung HH, et al. Clopidogrel resistance in patients with stroke recurrence under single or dual antiplatelet treatment[J]. *Front Neurol*, 2021, 8(12): 652416.

收稿日期: 2021-09-01 本文编辑: 任洁