



阿司匹林和氯吡格雷抵抗机制的研究进展

朱兵兵 (空军军医大学西京医院检验科 陕西西安 710032)

摘要: 阿司匹林和氯吡格雷是广泛用于冠心病患者 PCI 术后的双联抗血小板药物。但是人群对两种药物的临床反应不同, 部分病人凝效果欠佳或无效, 称为“阿司匹林/氯吡格雷抵抗”。现对阿司匹林和氯吡格雷抑制血小板聚集的作用机制, 抵抗的定义及机制做以综述, 为阿司匹林和氯吡格雷抵抗临床应对策略的创新提供理论依据。

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1009-5187 (2018) 13-387-02

1 阿司匹林和氯吡格雷抑制血小板聚集的作用机制

血栓形成过程中血小板磷脂膜铺开为凝血过程提供反应界面, 继而血小板分泌 ADP、TXA₂。在蛋白配体 G_i 的协同作用下 P2Y₁₂ 受体介导的反应是维持血小板聚集和血栓稳定的枢纽。血小板活化后, 磷脂酶 A₂ 被激活, 释放出花生四烯酸, 并通过环氧合酶和血栓素合成酶产生 TXA₂。TXA₂ 与血栓素受体通过配体 G_q 的偶合作用结合, 激活血小板的正反馈作用。各种血小板激活剂所产生的激活信号的最后传导通路是 GP IIb/IIIa (图 1a)。GP IIb/IIIa 受体与纤维蛋白原的亲合力显著增加。GP IIb/IIIa 通过纤维蛋白形成“手拉手”, 引起血

小板聚集 (图 1b)。

抗血小板药阿司匹林和氯吡格雷具有不同的作用机理, 它们可以单独或组合使用。阿司匹林是一种非选择性环氧合酶的抑制剂, 它不可逆地抑制血小板内 COX-1 的合成; 阿司匹林通过有效阻止 TXA₂ 的产生来抑制血小板聚集。氯吡格雷是第二代噻吩并吡啶, 经肠道吸收后约 85%~90% 直接被酯化为无活性产物, 仅 10%~15% 能需要通过各种肝细胞色素 P450 酶转化为其活性硫醇代谢物^[1], 然后选择性的抑制 ADP 与 P2Y₁₂ 受体结合, 从而抑制血小板聚集 (图 1a)。

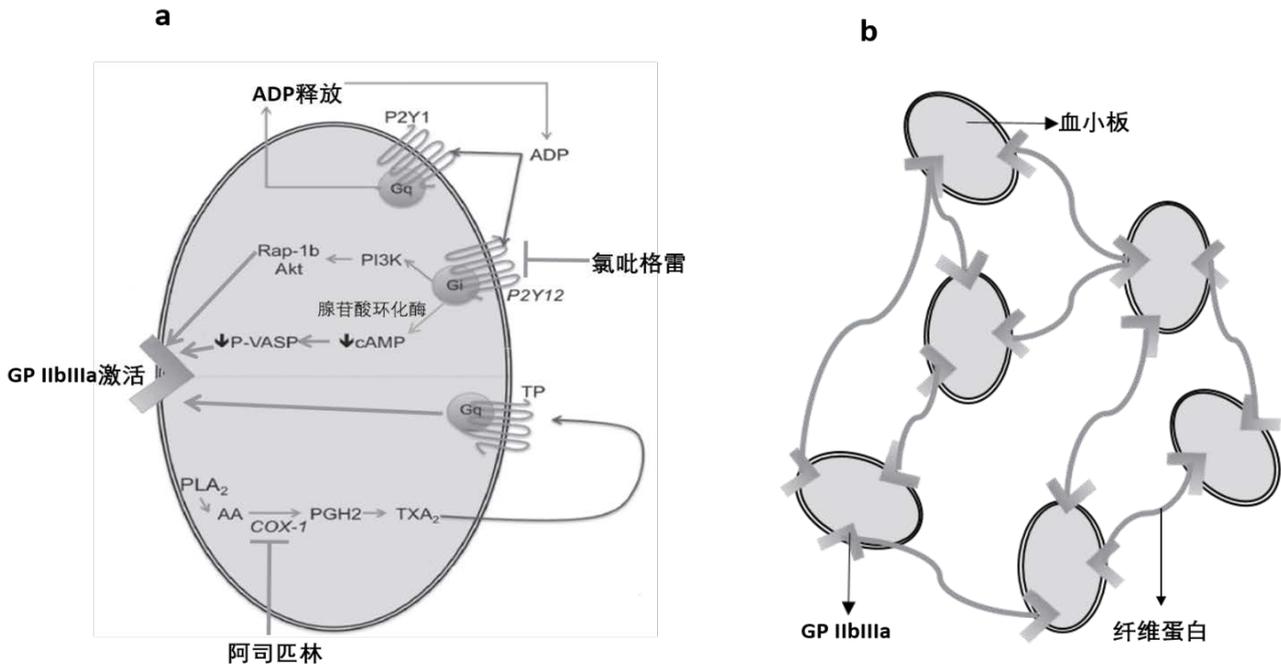


图 1: 阿司匹林和氯吡格雷的作用机制

2 阿司匹林和氯吡格雷抵抗的定义及机制

关于阿司匹林和氯吡格雷抵抗的定义目前还没有统一规范。经治疗后药物低反应或无反应者测得的相关实验室血小板功能与未经治疗者相近, 称为阿司匹林或氯吡格雷“抵抗”。

2.1 阿司匹林抵抗 (aspirin resistance, AR)

目前为止, AR 可能与血小板激活的 COX-2 替代途径、药物间的相互作用、阿司匹林对血栓素的生物合成不敏感、以及阿司匹林剂量过低等因素相关。①个体遗传差异: 研究发现 COX-1、GPIa、GP III a、P2Y₁ 等位基因易诱导阿司匹林抵抗的发生。② COX-2 替代途径: 环氧合酶存在两种异构体 COX-1 和 COX-2。阿司匹林的抗血小板效应主要通过失活 COX-1 而抑制 TXA₂ 合成。研究认为, AR 患者可能存在替代性 COX-2 介导的血小板活化。正常情况下 COX-2 主要存在于血管内皮细胞以及血小板中。当有炎症刺激时, COX-2 的表达可增强 10 到 20 倍。

COX-2 是 PGH₂ 生成的另一条途径, 在多种病理情况下可被细胞因子诱导激活, 其介导合成的 PGH₂ 可恢复血小板生成 TXA₂ 的能力。③其他因素: 除上述导致 AR 的因素之外, 许多其他因素如年龄、吸烟、ADP 释放增加、等都会影响机体对阿司匹林的反应性。

2.2 氯吡格雷抵抗 (clopidogrel resistance, CPGR)

CPGR 国际上尚缺乏公认的一致性标准, 主要指 CPG 不能达到预期的药理学作用, 而患者在接受 CPG 治疗中仍有临床事件发生。目前定义大都是经验性的, 关于抵抗剂量尚未统一。Muller 等^[2] 定义 CPGR 是指当给予 600mg 负荷剂量的 CPG 后 4 小时对 ADP 诱导的 PLT 聚集较基线相比降低 <10%, 降低 10%~29% 则定义为半抵抗, 抑制 >30% 则为正常反应。Gurbel 等^[3] 将其定义为用百分比计算 PLT 聚集, 使用 5 μmol/L 的 ADP 作激动剂, 基线值与使用 CPG 最大 PLT 聚集的差值 <10% 定义为 CPGR。

CPGR 也存在多种机制。①个体遗传因素: 由于氯吡格雷主要抑制 ADP 活化通路, ADP 主要受体 P2Y₁₂ 的基因多态性会影响 CPGR 发

作者简介: 朱兵兵, 女, 技师, 主要从事出凝血检验方面的研究。



生率。CYP2C19 基因多态性在氯吡格雷抗血小板反应的变异中, 大约占 12% 的归因效应。目前发现 CYP2C19 至少存在 14 种突变基因和 18 种等位基因^[2]。根据 CYP2C19 的不同基因型表现, 可将人群分为 4 种氯吡格雷代谢表型^[4]: (1) 超快代谢型: *17 纯合子或杂合子, 即 CYP2C19*17/*17 或 CYP2C19*17/*1; (2) 快速代谢型(正常代谢型): *1 纯合子, 即 CYP2C19*1/*1; (3) 中间代谢型: CYP2C19*1/*2, 或 *1/*3。 (4) 慢代谢型: CYP2C19*2/*2 或 *3/*3。此外, CPG 的吸收和生物转化: CPG 经过 CYP450 的作用变成活性代谢物才能发挥作用, 此代谢过程中的任一环节出现异常均可导致 CPG 抗 PLT 聚集效果的变化。其中剂量不足、胃肠道吸收障碍, 从而影响 CPG 的生物转化。③ CPG 的剂量因素: CPG 的抗 PLT 效果是剂量依赖性的。新近的研究发现, 增加 CPG 的负荷剂量可能会获得更快、更强的抗 PLT 作用, 减少 CPGR 的发生率^{8[5]}。

表 1: 阿司匹林和氯吡格雷抵抗的机制

阿司匹林抵抗	氯吡格雷抵抗
外在机制	
<ul style="list-style-type: none"> • 服药依从性 • 用药剂量 • 药物相互作用: 例如布洛芬 	<ul style="list-style-type: none"> • 服药依从性 • 用药剂量 • 物相互作用: 例如他汀类药物
内在机制	
<ul style="list-style-type: none"> • 遗传变量 -COX1 多态性 - 编码 GPIIb/IIIa 基因的多态性 • 血小板激活的替代途径: -COX2 替代途径 	<ul style="list-style-type: none"> • 遗传变量 -P2Y12 受体的多态性: 例如 H2 单倍型 -CYP2C19 多态性 • ADP 释放的增加 • 血小板激活的替代途径:

3 总结与展望

抗血小板药物治疗后 HPR 与不良心血管事件的风险密切相关, 但是其解释仍需谨慎。文献报道, AR 和 CR 与主要不良心血管事件显著相关(相对风险分别为 2.09 和 2.8)^[6], 近年 ADAPT-DES、ASCET 等研究表明, 在 PCI 术后接受双联抗血小板治疗的患者, 阿司匹林治疗

低反应与缺血事件并无关联。目前不常规推荐阿司匹林治疗反应筛查。

个体化抗血小板治疗是未来的方向, 科学而准确的评估抗血小板药物的疗效, 有助于权衡血栓栓塞风险, 对临床事件具有一定的预测价值, 甚至起到决定性作用。随着新型抗血小板药物如普拉格雷和替格瑞洛的上市, 相应的高出血风险也值得高度关注。

总之, 由于不同个体对阿司匹林和氯吡格雷的反应性具有差异, 抵抗现象确实存在。随着未来研究对抵抗诊断标准和发生机制仍的进一步明确, 对双联抗血小板药物的抵抗防治有效方法的探索将会使更多患者从中获益。

参考文献

- [1] Gong IY, Crown N, Suen CM, et al. Clarifying the importance of CYP2C19 and PON1 in the mechanism of clopidogrel bioactivation and in vivo antiplatelet response[J]. *European heart journal*, 2012,33:2856-464a.
- [2] Muller I, Besta F, Fau - Schulz C, Schulz C, Fau - Massberg S, et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement[J].
- [3] Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity[J]. *Circulation*, 2003,107:2908-13.
- [4] Pare G, Mehta SR, Yusuf S, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment[J]. *The New England journal of medicine*, 2010,363:1704-14.
- [5] Bonello L, Paganelli F, Dignat-George F, et al. Two strategies of clopidogrel loading dose to decrease the frequency of clopidogrel resistance in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Thrombosis research*, 2008,122:285-8.
- [6] Guirgis M, Thompson P, Jansen S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease[J]. *Journal of vascular surgery*, 2017,66:1576-86.

(上接第 386 页)

3 总结

CMVD 临床意义重大, 研究空白尚多。CMVD 可致患者心肌缺血或者心功能不全, 具有较高的心血管不良事件风险, 而如今, 有的临床医师对 CMVD 的意识尚有欠缺, 诊断并治疗 CMVD 对减少心血管事件发生率, 改善患者生活质量意义重大。希望今后会有更多的临床医师关注到 CMVD, 重视和加强对 CMVD 的研究, 为临床诊疗特供有力的支持与证据, 共同克服冠状动脉微血管疾病这一难题。

参考文献

- [1] Camici P G, D' Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment.[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2015, 12(1):48-62.
- [2] Lethen H, H P T, Kersting S, et al. Validation of noninvasive assessment of coronary flow velocity reserve in the right coronary artery. A comparison of transthoracic echocardiographic results with intracoronary Doppler flow wire measurements[J]. *European Heart Journal*, 2003, 24(17):1567-75.
- [3] Bruyne B D, Pijls N H 4J, Smith L, et al. Coronary Thrombolysis to Assess Flow Reserve Experimental Validation[J]. *Circulation*, 2002, 104(17):2003-2006.
- [4] Russo G, Di F A, Lamendola P, et al. Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina.[J]. *Cardiovascular Drugs & Therapy*, 2013,

27(3):229-234.

- [5] Samim A, Nugent L, Mehta P K, et al. Treatment of Angina and Microvascular Coronary Dysfunction[J]. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 2010, 12(4):355-64.
- [6] Mumma B, Flacke N. Current Diagnostic and Therapeutic Strategies in Microvascular Angina[J]. *Current Emergency & Hospital Medicine Reports*, 2015, 3(1):30-37.
- [7] Bavry A A, Handberg E M, Huo T, et al. Aldosterone inhibition and coronary endothelial function in women without obstructive coronary artery disease: an ancillary study of the national heart, lung, and blood institute-sponsored women's ischemia syndrome evaluation[J]. *American Heart Journal*, 2014, 167(6):826-832.
- [8] Margaritis M, Channon K M, Antoniades C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(8):1198-1215.
- [9] Lanza G A, Parrinello R, Figliozzi S. Management of microvascular angina pectoris.[J]. *American Journal of Cardiovascular Drugs Drugs Devices & Other Interventions*, 2014, 14(1):31-40.
- [10] Villano A, Di F A, Nerla R, et al. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris.[J]. *American Journal of Cardiology*, 2013, 112(1):8-13.