



冠心病 PCI 术后患者氯吡格雷抵抗现象的临床研究

朱兵兵 (空军军医大学西京医院全军临床检验医学研究所 陕西西安 710032)

摘要: 目的 研究冠心病 PCI 术后患者的氯吡格雷的发生率, 探讨其临床相关因素。方法 收集冠心病 PCI 术后 102 例患者, 服用氯吡格雷 75mg/d, 连续 7 天进行治疗, 抑制血小板聚集, 预防血栓再发。服用最后一天于 24h 内空腹抽取静脉血, 使用血小板功能分析仪 (VerifyNow) 检测其血小板抑制情况。根据氯吡格雷抵抗结果分析其抵抗的相关危险因素及对病人预后的影响。结果 102 例冠心病 PCI 术后患者中氯吡格雷抵抗发生率为 26%。两组患者的性别构成比、吸烟史、糖尿病史、高血压史, 血脂的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 氯吡格雷抵抗组中以男性居多达到 69%, 高血压, 高血脂患者出现氯吡格雷抵抗的比例明显升高。结论 氯吡格雷抵抗在冠心病 PCI 术后服用氯吡格雷的患者中是存在的, 在临床治疗过程中如果发现氯吡格雷抵抗存在应及时调整用药。

关键词: 冠心病 PCI 术后 氯吡格雷抵抗 危险因素 血小板聚集

中图分类号: R541.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2018) 12-151-02

抗血小板治疗是心脑血管疾病的主要治疗手段, 氯吡格雷作为最常用的抗血小板药物之一被广泛运用于临床, 但近些年, 临床观察发现, 相同剂量的氯吡格雷由于个体差异的并不是所有的病人都会存在相同的响应, 而达到最佳疗效, 那些低响应的病人就不能达到预期的治疗效果。我们对我院 102 名冠心病 PCI 术后患者进行服用氯吡格雷后血小板抑制情况进行检测, 从实验室发现冠心病 PCI 术后患者服用氯吡格雷的抵抗现象。

1 材料与方法

1.1 病人资料

收集 2015 年 6 月-2016 年 5 月来我院住院的临床诊断明确的名冠心病 PCI 术后患者, 年龄 34-80 岁, 发病前未服用任何抗血小板药物预防, 血小板计数正常, 无出血性疾病。入院 PCI 术后每日服用氯吡格雷 75mg, 连续服用 7 天, 在服用最后一天, 24h 内空腹抽取静脉血, 用 Verify Now 血小板功能分析仪检测血小板聚集情况。

1.2 检测方法

1.2.1 方法优势

目前尚无判断氯吡格雷抵抗的公认标准和检测方法, 血小板聚集试验被认为是一种目前较好检测血小板聚集情况的方法, 它的原理是选择 ADP, 花生四烯酸, 肾上腺素或胶原为聚集诱导剂, 诱导血小板发生聚集, 但是这种方法的复杂, 重复性差, 影响因素较多。

Verify Now 血小板功能分析仪检测血小板聚集则是一种新的快速检测方法。Verify Now 血小板功能分析仪由美国 Verify Now 公司生产, 并提供配套试剂卡。试剂卡上包被有人纤维蛋白原冻干制剂的珠子和血小板激活剂。每个检测的基础是被激活的血小板 GP II b/IIIa 受体与包被了纤维蛋白原的珠子的结合能力, 被激活的血小板接触到包被的纤维蛋白原珠子时, 即可发生聚集。聚集程度与未能有效被抗血小板药物抑制的血小板受体数量成正比。此方法与经典的透光聚集技术为原理, 以全血为标本, 依赖人工操作少, 检测精确快速, 且直接与药效相关, 可以更快速准确的反应病人在使用抗血小板药物后对血小板的抑制情况。

在此实验中标本采集非常关键。采用真空采样针直接采集患者血样本到真空采血管, 首先采集的第一管为丢弃管 (不少于 2ml), 确保丢弃管中不包含其他任何血小板抑制物 (如 EDTA), 采集第一管后, 即采集第二管 3ml 注入有 3.8% 柠檬酸钠 660ul 的试剂管中, 颠倒混匀 5 次后确保内容物混匀没有凝集现象送实验室检测。实验室收到标本后需将标本静置 10 分钟, 让血小板达到一个稳定的状态, 然后将血液插入试

剂卡进行检测, 记录实验数据。

1.2.2 结果评价标准

P2Y₁₂ Test 提供三个参数: PRU 值 (血小板聚集反应单位值) 指由 ADP 介导的剩余血小板聚集反应数值。用药后的参考范围为: 18-435PRU, 反应服用 P2Y₁₂ 拮抗剂后, 经 ADP 诱导的血小板聚集程度体现未被 P2Y₁₂ 拮抗剂阻断的剩余血小板聚集功能。基础值: 指由凝血酶受体激活剂肽介导的最大血小板聚集反应数值, 相当于病人服药前的血小板聚集基础线。基础值的参考范围: 194-418PRU 如基础值 < 212 , 可能是其他干扰物质存在, 抑制率: 指 PRU 值与基础值的百分率, 反应 P2Y₁₂ 拮抗剂对血小板抑制的百分比。由于患者的基础值存在个体差异, 我们在判断患者是否存在氯吡格雷抵抗时, 我们应该关注 PRU 的结果, 抑制率仅作为参考。95 $<$ PRU $<$ 203, 提示病人对氯吡格雷响应良好, PRU $>$ 230, 提示病人对氯吡格雷响应不良。

1.3 数据统计

分析 102 例冠心病 PCI 术后病人的服用氯吡格雷后血小板功能检测结果与氯吡格雷抵抗相关危险因素, 如年龄、性别、吸烟情况、糖尿病史, 高血压史, WBC 计数, 血小板计数, Hb 实验室检查指标的关系。实验数据的连续变量用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 不同组间计量资料比较用方差分析, 计数资料用率表示。

2 研究结果

氯吡格雷抵抗组与正常组患者组比较年龄偏大, 差异有显著性 ($P < 0.001$); 在抵抗组患者中的男性较敏感组多见 (69% vs 43%, $P < 0.001$); 抵抗组中有较多的吸烟嗜好者, 两者差异有非常显著性 (75% vs 47%, $P < 0.01$); 抵抗组中高脂糖尿病高血压比例明显升高, 在抵抗组或正常组患者中血小板计数, 白细胞计数, 血红蛋白等因素未发现显著差异, 见表 1。

表 1: 氯吡格雷抵抗危险因素分析

因素	氯吡格雷抵抗组 N=27	氯吡格雷正常组 N=75
年龄 (岁)	65 $\pm$ 12	35 $\pm$ 11
男性 (%)	69	43
吸烟 (%)	75	47
高脂血症 (%)	70	34.6
糖尿病 (%)	25.6	11.5
高血压 (%)	66	32
PLT ($\times 10^9/L$)	195 $\pm$ 50	210 $\pm$ 50
WBC ($\times 10^9/L$)	5.8 $\pm$ 1.3	6.1 $\pm$ 2.1
Hb (g/L)	145 $\pm$ 19	150 $\pm$ 13

3 讨论

血小板是血栓形成的关键因素, 抗血小板治疗是心脑血管疾病最常用的治疗手段, 氯吡格雷是现在临床上最常用的



抗血小板药, 氯吡格雷是一种 ADP 受体阻滞剂, 可与使血小板膜表面 ADP 受体结合, 使纤维蛋白原无法与血小板膜糖蛋白 II b/III a 相结合, 从而阻断 ADP 通道, 抑制血小板聚集。由于试验方法和测量人群的不同, 既往报道氯吡格雷抵抗存在很大差异。

本研究通过 Verify Now- P2Y12 系统, 检测了 102 名冠心病 PCI 术后患者服用氯吡格雷后的血小板残余活性, 本研究中, 氯吡格雷抵抗的发生率为 26%, 以老年男性多见, 可能原因是由于脑血管病的高发人群为老年人, 日常服用的其他药物较多, 药物与氯吡格雷之间相互作用, 产生氯吡格雷抵抗。本研究显示氯吡格雷抵抗组中高血脂高血压糖尿病患者居多, 提示此类患者发生氯吡格雷抵抗的风险明显增高, 研究结果提示由于个体差异在服用相同剂量的氯吡格雷后患者的响应程度是不同的, 部分患者服用氯吡格雷后血小板并没有得到有效的抑制, 这些患者对氯吡格雷抵抗或不响应从而导致不良事件的发生。所以有必要对服用氯吡格雷的患者进行血小板功能分析, 明确药物是否达到预期治疗效果, 对于发生氯吡格雷抵抗的患者临床上应及时调整用药改用其他抗血小板

药物如替格瑞洛, 塞罗非班等。

总之, 通过观察与检查, 临床上氯吡格雷抵抗确实存在, 科学而准确的评估抗血小板药物应用后血小板残余活性, 将有助于权衡血栓栓塞风险, 因而对临床事件具有一定的预测价值, 甚至决定性作用。

参考文献

- [1] Turgay C, Atila I, Husamettin G, et al. Clopidogrel resistance: A diagnostic challenge[J]. Int J Cardiol, 2009, 133(2): 267 - 268.
- [2] Pena A, Collet JP, Hulot JS, et al. Can we override clopidogrel resistance? [J]. Circulation, 2009, 119(21): 2854 - 2857.
- [3] Ramzi A, Peter JG. Coagulation and atherothrombotic disease[J]. Atherosclerosis, 2006, 186(2): 240 - 259.
- [4] Hasan A, Hakan O, Ali K, et al. The effect of high-dose clopi-dogrel treatment in patients with clopidogrel resistance (The EFFI-CIENT Trial) [J]. Int J Cardiol, 2012, 157(3): 374 - 380.
- [5] 马颖艳, 韩雅玲. 冠脉介入治疗时期氯吡格雷抵抗的认识与思考——抓住本质, 全面获益 [J]. 心血管病学进展, 2011, 32(5): 663 - 666.

(上接第 148 页)

成治疗中, 以补气温阳治本、化痰通络治标, 桂枝具有发汗解肌、温通经脉、助阳化气、平冲降气的功效; 桃仁可活血祛瘀、润肠通便、止咳平喘; 红花和川芎可活血行气祛风止痛; 淫羊藿为补命门、益精气、强筋骨、补肾壮阳良药, 药理实验证明淫羊藿还有降压、降血糖、镇咳祛痰、利尿、增加心脑血管血流量、改善免疫功能及骨代谢, 抗衰老、抗肿瘤多重功效, 急性脑血栓形成患者食用该药可改善四肢麻木、半身不遂及神经衰弱症状; 地龙可清热定惊、平喘、利尿、通络; 赤芍味苦、微寒, 归肝经, 有清热凉血、活血祛瘀的功效; 当归可补血和血、润燥滑肠; 黄芪则有增强机体免疫功能、保肝、利尿、抗应激、降压、抗菌多重功效, 诸药合用可最大程度补阳气、通经络, 能有效改善血液粘稠度过高、血流缓慢及冠状动脉供血不足问题, 扩张冠脉, 降低外周血管阻力, 同时可减少西药摄入量, 规避西药对病患机体的伤害, 疗效更为理想^[4]。本次研究结果显示: 研究组治疗总有效率

高于对照组, 不良反应发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 复发率研究组低于对照组, 但无统计学意义 ($P > 0.05$), 即急性脑血栓形成患者采用加味补阳还五汤进行医治效果显著且安全性佳, 医者应根据患者年龄、病情及基础疾病给予个性化医疗, 防治并发症的同时重视康复锻炼, 进而获取最佳疗效, 促进病患早日康复。总之, 加味补阳还五汤治疗急性脑血栓形成效果显著, 可推广应用。

参考文献

- [1] 程保康. 加味补阳还五汤与依达拉奉对急性脑梗死患者血浆溶脂磷脂酸水平的影响 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(19): 33-34.
- [2] 嵇远洋. 补阳还五汤加味治疗缺血性中风急性期 55 例 [J]. 陕西中医, 2017, 38(6): 687-689.
- [3] 李明, 张晶, 白春颖. 加味补阳还五汤治疗急性脑血栓形成的疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(14): 74-75.
- [4] 邵立芬. 加味补阳还五汤联合康复训练治疗急性脑血栓形成的临床研究 [J]. 陕西中医, 2016, 37(11): 1460-1461.

(上接第 149 页)

异度 75%。经 X 线检查显示, 肺不张 (15 例)、肺气肿 (12 例)、纵膈摆动 (8 例) 以及肺部感染 (5 例)。在 CT 重建中, 高密度影嵌顿出现在管腔内部, 并可以明确看到不同形状的异物。

综上所述, 对小儿气管支气管阴性异物的诊断中, 应用 X 线结合 CT 重建, 具有明显的临床应用效果, 可提升患儿的临床诊断准确率, 具有推广应用的实效性。

参考文献

- [1] 莫忠勤. X 线结合 CT 重建诊断小儿气管支气管阴性异物的临床意义分析 [J]. 影像研究与医学应用, 2018(11): 173-174.

(上接第 150 页)

囊性或实质性。相关研究表明, B 超在诊断妇科盆腔疾患上的正确率普遍达到 90% 及以上^[3]。此次研究当中, 15 例各类盆腔肿瘤病人接受 B 超诊断的正确率稍高于 CT, 二者对照差异不具统计学意义 ($P > 0.05$); 但和 CT 比较, B 超还兼具快捷、费用相对较低、操作简便等优点, 在妇科肿瘤诊断中的应用率极高。

综上所述, B 超、CT 用于妇科盆腔肿瘤诊断中的检出率均较高, 但 B 超诊断符合率稍高于 CT, 且 B 超兼具经济、快捷、

[2] 郭亚梅, 董礼艳, 张尔娟. X 线结合 CT 重建诊断小儿气管支气管阴性异物的临床分析 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2017(3): 63-64, 封 3.

[3] 张爱军, 张新利, 赵维军. X 线结合 CT 重建诊断小儿气管支气管阴性异物分析 [J]. 中国卫生产业, 2013(25): 78-79.

[4] 何强. CT 多种重建技术在儿童气管 X 线阴性异物诊断中的价值 [J]. 中国医学影像学杂志, 2014(8): 610-612.

[5] 陈秀芳, 蔡玲芳, 王惠庭. 小儿气管支气管异物临床特征及其诊治效果分析 [J]. 中国医院统计, 2017(2): 124-126.

[6] 董世杰. 放射影像技术在小儿气管、支气管异物诊断中的应用价值分析 [J]. 中国保健营养 (上旬刊), 2014(7): 4508-4509.

操作简便等优势, 因此推荐使用 B 超对盆腔肿瘤病例进行诊断检查。

参考文献

- [1] 聂魁阳. B 超检查在诊断妇科盆腔肿瘤方面的临床效果评价 [J]. 影像研究与医学应用, 2018, 2(10): 132-133.
- [2] 李秀侠. 妇科盆腔肿瘤 CT 和超声检查结果比较研究 [J]. 河北医学, 2016, 22(10): 1703-1704.
- [3] 白艳. 彩超在诊断妇科盆腔肿瘤中的应用分析 [J]. 中外女性健康研究, 2016(15): 91+94.