

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.33.017

## 不同剂量氯吡格雷对 ACS 患者 CR、PA、hs-CRP 水平的影响研究

陈斗仁

(江苏省淮安市第二人民医院药剂科 223002)

**[摘要]** **目的** 探讨不同剂量氯吡格雷对急性冠状动脉综合征(ACS)患者氯吡格雷抵抗(CR)、血小板聚集率(PA)及炎症因子水平的影响。**方法** 选择 98 例 ACS 患者,分为观察组和对照组,每组 49 例。两组均常规行经皮冠状动脉介入治疗(PCI),对照组给予低负荷量氯吡格雷配合治疗,而观察组给予高负荷剂量氯吡格雷配合治疗,分别于服药前及服药后 2、6、24 和 48 h 测定血小板聚集率(PA)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,并评估氯吡格雷抵抗(CR)的发生情况。**结果** 观察组 CR 发生率明显低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组服药后 PA 均显著低于服药前,而观察组患者服药后 2、6、24 h 显著低于对照组( $P < 0.05$ );两组服药 6 h 后 hs-CRP 水平均较服药前显著降低,而观察组在服药后 6 h 和 24 h 时 hs-CRP 水平显著低于对照组( $P < 0.05$ )。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 高剂量的氯吡格雷对 ACS 患者具有更好的疗效,能够更加有效地抑制血小板聚集,降低 CR 发生率及炎症因子水平,且不良反应较少,得临床大力推广和应用。

**[关键词]** 冠状动脉疾病;氯吡格雷抵抗;血小板聚集率;炎症因子

**[中图分类号]** R969.4

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2015)33-4658-02

The effects of different dose of clopidogrel on clopidogrel resistance, platelet aggregation rate and hypersensitive level of patients with acute coronary syndrome

Chen Douren

(Department of Pharmacy, Second People's Hospital of Huaian City, Huaian, Jiangsu 223002, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the effects of different dose of clopidogrel on clopidogrel resistance, platelet aggregation rate and inflammatory factor level of patients with acute coronary syndrome. **Methods** Totally 98 cases of acute coronary syndrome patients were randomly divided into the observation group and the control group two groups according to the order of treatment, 49 cases in each group. The two groups were treated with conventional percutaneous coronary artery intervention (PCI), and the control group was treated with low dose clopidogrel, while the observation group was given high loading dose of clopidogrel. The determination of platelet aggregation rate (PA) and inflammatory factor hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) level respectively before treatment and after treatment 2, 6, 24 and 48 h were observed, and the clopidogrel resistance (CR) occurrence of two groups were assessed. **Results** The CR of observation group was significantly lower than the control group, the difference statistically significant ( $P < 0.05$ ). The rate of platelet aggregation of two groups after taking were significantly lower than that before treatment and the observation group patients after taking 2, 6, 24 h, platelet aggregation rate was significantly lower than the control group ( $P < 0.05$ ). The hs-CRP levels with 6 h of two groups were significantly lower than before treatment, and the hs-CRP levels with 6 h and 24 h of observation group were significantly lower than those of control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions had no significant difference between two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** High dose of clopidogrel has better curative effect in patients with acute coronary syndrome, and can more effectively inhibit platelet aggregation, reduce the incidence of clopidogrel resistance and the levels of inflammatory factors, fewer adverse reactions, and worth the clinical promotion and application.

**[Key words]** coronary artery disease; clopidogrel resistance; platelet aggregation rate; inflammatory factor

急性冠状动脉综合征(ACS)是一组由急性心肌缺血引起的临床综合征,包括急性心肌梗死(AMI)及不稳定型心绞痛(UA),而经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是目前临床常用的治疗方法,但因术后大量血小板被激活,聚集、黏附在损伤的血管壁上,增加了支架内急性或亚急性血栓的形成。因此,迅速、持续、有效的抑制血小板聚集对治疗 ACS 至关重要<sup>[1-2]</sup>。氯吡格雷作为新型的抗血小板聚集药物,已被广泛应用于 ACS 的临床治疗,然而医学界对于其使用剂量意见并不完全统一<sup>[3]</sup>。本研究旨在探讨不同剂量的氯吡格雷对 ACS 患者氯吡格雷抵抗(CR)、血小板聚集率(PA)及炎症因子水平的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将 2012 年 8 月至 2013 年 8 月在本院接受治疗的 98 例 ACS 患者纳入研究,均符合 2007 年中华医学会心

血管病学会制定的相关诊断标准<sup>[4]</sup>,其中男 56 例,女 42 例,年龄 46~78 岁,平均(62.74±8.35)岁。包括不稳定型心绞痛 46 例,非 ST 段抬高的心肌梗死 32 例,ST 段抬高的心肌梗死 20 例。排除严重心力衰竭或肝、肾功能不全的患者;具有血液系统疾病及自身免疫性疾病的患者;恶性肿瘤的患者;急性或慢性感染性疾病的患者;近期曾服用抗凝、抗血小板、止血及抗炎、抗氧化等药物的患者;具有药物禁忌证或对氯吡格雷有过敏反应的患者。本研究经医院伦理委员会批准,患者均自愿参与研究并积极配合治疗。分为观察组和对照组,每组 49 例。两组患者在性别构成、年龄、疾病类型及病情严重程度等一般临床资料方面比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 治疗方法** 两组患者均同时给予硝酸酯类、低分子肝素、

表 1 两组患者不同时间点 PA 比较( $\bar{x}\pm s, \%$ )

组别	n	服药前	服药后 2 h	服药后 6 h	服药后 24 h	服药后 48 h
对照组	49	49.87±9.43	43.26±12.45 <sup>b</sup>	36.47±11.28 <sup>b</sup>	34.16±10.82 <sup>b</sup>	30.29±11.46 <sup>b</sup>
观察组	49	50.16±10.27	36.47±11.76 <sup>ab</sup>	31.68±12.34 <sup>ab</sup>	29.52±11.87 <sup>ab</sup>	28.46±12.37 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与治疗前比较。

表 2 两组不同时间点 hs-CRP 水平比较( $\bar{x}\pm s, \text{mg/L}$ )

组别	n	服药前	服药后 2 h	服药后 6 h	服药后 24 h	服药后 48 h
对照组	49	18.97±5.32	20.16±4.63	14.27±2.78 <sup>b</sup>	11.46±3.25 <sup>b</sup>	5.79±2.43 <sup>b</sup>
观察组	49	19.26±5.27	19.08±5.02	11.46±3.24 <sup>ab</sup>	9.57±2.68 <sup>ab</sup>	5.64±2.37 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与治疗前比较。

阿司匹林、 $\beta$ 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、钙离子拮抗剂等常规治疗。对照组于 PCI 术前给予负荷剂量的氯吡格雷 300 mg, 术后服用维持剂量 75 mg/d; 观察组 PCI 术前给予负荷剂量 600 mg, 术后服用维持剂量 150 mg/d。

**1.3 观察指标** 两组患者分别于服用氯吡格雷前及服用后 2、6、24 及 48 h 后空腹抽静脉血, 离心分离血清后, 采用比浊法测定腺苷二磷酸(ADP)诱导的血小板聚集率(PA), 采用 ELISA 测定超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平。血小板聚集抑制率( $\Delta A$ ) = 服药前 PA - 服药后 PA,  $\Delta A > 10\%$  时认为药物反应正常,  $\Delta A \leq 10\%$  时认为存在氯吡格雷抵抗(CR), 当  $\Delta A < 0$  时, 考虑服药后血小板活性较服药前增加, 亦认为存在 CR。治疗期间, 观察两组患者不良反应的发生情况。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.00 统计软件进行处理, 计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示, 进行  $t$  检验; 计数资料用率表示, 采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者 CR 发生率比较** 对照组有 15 例患者存在 CR, 发生率为 30.61%; 观察组有 12 例存在 CR, 发生率为 24.49%, 观察组 CR 发生率明显低于对照组, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 5.013, P < 0.05$ )。

**2.2 两组患者不同时间点 PA 比较** 服药前两组患者 PA 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。服药后两组患者 PA 均明显下降, 与服药前比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。而观察组服药后 2、6、24 h PA 显著低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 1。

**2.3 两组患者不同时间点 hs-CRP 水平比较** 服药前两组患者血清 hs-CRP 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。服药 6 h 后两组 hs-CRP 水平均显著下降, 与服药前比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组在服药后 6、24 h 时 hs-CRP 水平显著低于对照组, 两组间差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 2。

**2.4 不良反应** 治疗期间, 观察组患者有 2 例出现牙龈出血, 1 例出现轻度腹泻, 不良反应发生率为 6.12%; 对照组有 3 例出现牙龈出血, 1 例出现腹痛, 1 例出现皮肤黏膜出血, 不良反应发生率为 10.20%。两组均未发现颅内出血、消化道出血、血小板减少及骨质疏松等明显不良反应。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

ACS 是临床上较为常见的严重的心血管疾病, 是冠心病的一种严重类型, 其病理生理机制主要是由于冠状动脉不稳定、破裂引起的冠状动脉狭窄加重、血栓形成, 甚至闭塞, 造成

患者的心肌缺血坏死<sup>[5-6]</sup>。炎症反应是动脉粥样硬化发生和发展的关键步骤, 与斑块的稳定性密切相关, 动脉粥样硬化斑块炎症是导致斑块不稳定、诱发 ACS 的重要因素, 而 hs-CRP 被认为是与动脉粥样硬化关系最密切的炎症标志物之一<sup>[7]</sup>。另外, 血小板的活化在 ACS 的发生、发展过程中起重要作用, 在冠状动脉粥样硬化的基础上, 由于冠状动脉内皮受损或斑块破裂, 斑块内高度致血栓物质暴露于血流中, 激活血小板, 使血小板聚集性增强, 导致血小板血栓的形成, 从而引起疾病的发生。同时, 血栓形成后又加重了动脉粥样硬化, 促进血小板进一步活化, 形成恶性循环<sup>[8-9]</sup>。因此, 有效抑制患者的炎症反应和血小板活化是治疗 ACS 的关键所在。

近年来, 随着社会经济的不断发展, 由于各种因素的影响, ACS 的发病率呈现不断上升的趋势, 患病年龄也趋向年轻化。由于病因复杂多样, 患者临床表现轻重不一, 常常表现为发作性胸痛、胸闷等症状, 严重的还可导致心律失常、心力衰竭、甚至猝死, 严重影响患者的生命安全和生活质量<sup>[10-11]</sup>。目前 PCI 已被广泛应用于 ACS 的临床治疗中, 但手术过程中会不可避免的对血管造成一定的损伤, 激发了血小板的活化及炎症反应, 形成急性或亚急性血栓, 进而影响治疗效果<sup>[12]</sup>。因此, 抗血小板治疗在 ACS 的治疗中尤为重要。

本研究结果显示, 高剂量的氯吡格雷对 ACS 患者的 CR 发生率明显低于低剂量治疗, 且在服药后 2、6、24 h PA 显著降低, 同时服药后 6、24 h 炎症因子 hs-CRP 水平明显下降, 且不良反应发生率低。氯吡格雷为噻吩吡啶类药物, 可选择性的与血小板表面 ADP 受体结合, 使纤维蛋白原无法与糖蛋白 GP II b/III a 受体结合, 并且阻断了由于 ADP 释放引起的血小板活化的扩增, 从而不可逆的抑制血小板相互聚集<sup>[13]</sup>。另外, 氯吡格雷在抑制血小板聚集的同时, 还能有效地降低血清中 hs-CRP 等多种炎症因子的水平<sup>[14]</sup>。但是氯吡格雷的抗血小板效果存在剂量和时间依赖性, 部分服用氯吡格雷的患者由于多种因素的影响可能出现对药物缺乏反应或反应性降低的现象, 产生 CR 症状, 所以增加药物用量或许是改善 CR 的重要措施, 与国外相关研究结果一致<sup>[15]</sup>。

综上所述, 高负荷剂量的氯吡格雷能够更加快速、强力地抑制血小板聚集, 降低 CR 发生率及炎症因子水平, 具有更好的临床疗效, 且不良反应较轻, 值得大力推广和应用。

## 参考文献

- [1] Olivier CB, Diehl P, Bode C, et al. Antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: Therapeutic strategies and treatment duration[J]. Herz, 2014, 39(7): 808-813. (下转第 4662 页)

- [J]. *South Asian J Cancer*, 2013, 2(2): 121-125.
- [3] Chan DSM, Vieira AR, Aune D, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies [J]. *Ann Oncol*, 2014, 30(1): 1-14.
- [4] Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(7): 486-501.
- [5] Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdottir KA, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer [J]. *Clin Oncol*, 2011, 29(1): 25-31.
- [6] Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123(7): 627-635.
- [7] Sinicrope FA, Foster NR, Sargent DJ, et al. Obesity is an independent prognostic variable in colon cancer survivors [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(30): 1884-1893.
- [8] Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, et al. weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis [J]. *Clin Oncol*, 2005, 23(7): 1370-1378.
- [9] 姚宇锋, 唐金海, 秦建伟. 脂质代谢紊乱对乳腺癌复发转移的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2011, 19(12): 2454-2455.
- [10] Karen B, Maria C. Obesity and Cancer Risk: Recent Review and Evidence [J]. *Curr Oncol Rep*, 2011, 13(1): 71-76.
- [11] Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms [J]. *Arch Physiol Bioc*, 2008, 114(1): 71-83.
- [12] Zhang Y, Daquinag A, Traktuev DO, et al. White adipose tissue cells are recruited by experimental tumors and promote cancer progression in mouse models [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(112): 5259-5266.
- [13] Ghosh S, Hughes D, Parma DL, et al. Association of obesity and circulating adipose stromal cells among breast cancer survivors [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(5): 2907-2916.
- [14] Rodriguez MJ, Aguilar MA, Manuel-y-KB. Influence of body weight on the prognosis of breast cancer survivors: nutritional approach after diagnosis [J]. *Nutr Hosp*, 2013, 28(6): 1829-1841.
- [16] Holmes Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis [J]. *JAMA*, 2005, 293(30): 2479-2486.

(收稿日期: 2015-07-10 修回日期: 2015-08-05)

(上接第 4659 页)

- [2] 王健, 赵琦, 王天浩. 急性冠脉综合征患者和稳定型心绞痛患者冠状动脉内斑块 64 层螺旋 CT 分析 [J]. *中国全科医学*, 2010, 13(4B): 1178-1181.
- [3] 李磊, 褚俊. 不同剂量氯吡格雷对急性冠脉综合征患者的氯吡格雷抵抗及超敏 C 反应蛋白、P 选择素水平的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(5): 558-561.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(4): 295-304.
- [5] Jin PY, Zhang HS, Guo XY, et al. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2014, 39(15): 2978-2982.
- [6] 贾旭荣, 黎红, 韦诚, 等. 低分子肝素与肝素治疗急性冠脉综合征的疗效与安全性 [J]. *中国生化药物杂志*, 2011, 32(3): 230-232.
- [7] 曹芳芳, 张海涛, 冯雪, 等. 早期应用阿替洛尔注射液治疗急性冠脉综合征的 Meta 分析 [J]. *解放军医学杂志*, 2014, 39(1): 35-39.
- [8] 王家琪, 刘剑刚, 王承龙. 急性冠脉综合征患者介入术后可视化血液流变性与血小板功能的相关性分析 [J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(2): 214-219.
- [9] 李松华, 李冬荣, 陆阳, 等. 急性冠脉综合征患者冠脉介入治疗术后二级预防现状调查分析 [J]. *第二军医大学学报*, 2014, 35(3): 251-255.
- [10] Collet JP, Silvain J, Bellemain-Appaix A, et al. Pretreatment with P2Y12 inhibitors in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome: an outdated and harmful strategy [J]. *Circulation*, 2014, 130(21): 1904-1914.
- [11] Valgimigli M. Pretreatment with P2Y12 inhibitors in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome is clinically justified [J]. *Circulation*, 2014, 130(21): 1891-1903.
- [12] 张俊平, 自如冰. 不同负荷剂量及维持量氯吡格雷对急性冠脉综合征患者氯吡格雷抵抗的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8(6): 665-666.
- [13] 芦俊峰, 程功. 不同剂量氯吡格雷对 PCI 术后血小板反应不全急性冠脉综合征患者疗效的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(13): 1399-1400.
- [14] 张由建, 张晓, 朱记法, 等. 高维持量氯吡格雷对急性冠脉综合征患者介入治疗后血小板功能的影响 [J]. *医学与哲学*, 2013, 34(4B): 39-41.
- [15] Tavassoli N, Voisin S, Carrie D, et al. High maintenance dosage of clopidogrel is associated with a reduced risk of stent thrombosis in clopidogrel-resistant patients [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2010, 10(1): 29-35.

(收稿日期: 2015-06-17 修回日期: 2015-07-05)