氯吡格雷抵抗与血瘀证关系分析*

★ 严威[1] 吴小盈[2] 孙红[2] 李灿东[1] 陈慧[2] (1. 福建中医学院中西医结合临床博士研究生 福州 350001;2. 福建省立医院 福建医科大学省立临床学院 福州 350001)

摘要:目的:探讨不同程度血瘀证与生化氯吡格雷抵抗(CR)及临床CR的关系。方法:收集2008年1月~2009年6月连续住院的中国汉族心脑动脉血栓性疾病患者365例,其中男235例,女130例,平均年龄67.12±9.12岁,比较不同程度血瘀证与生化CR(即ADP诱导的最大血小板聚集率(MPA)在氯吡格雷治疗10天后比服药前下降≤10%)和临床CR(PCI术后心血管事件再发)之间的关系。结果:(1)在365例心脑动脉血栓性疾病的患者中,重度血瘀证组患者在服氯吡格雷后,MPA下降的幅度为10.58%±9.19%,明显小于轻度血瘀证组(17.50%±8.85%,$P<0.01$);(2)在365例心脑动脉血栓性疾病的患者中,重度血瘀证组中出现生化CR的患者人数为132例,占64.4%,明显高于轻度血瘀证组31例(占19.4%,$P<0.01$);(3)在130例行PCI患者中,重度血瘀证组心脑血管事件再发人数为29例,占46.8%,明显高于轻度血瘀证组12例(占17.6%,$P<0.01$)。结论:不同程度的血瘀证不仅与生化CR密切相关,而且增加了中国汉族PCI术后患者心血管事件再发的危险。

关键词:中医证型;血瘀证;氯吡咯雷抵抗(CR)
中图分类号:R 255.7 **文献标识码**:A

The Relationship Analysis of Clopidogrel Resistance and Blood Stasis Syndrome

YAN Wei[1], WU Xiao-ying[2], SUN Hong[2], LI Can-dong[1], CHEN Hui[2]
1. *Clinical Doctor of Poststudent of Integrated traditional Chinese and Western Medicine, Fujian University of TCM, Fuzhou* 350001;
2. *Fujian Provincial Hospital, Fuzhou* 350001

Abstract: Object: To explore the relationship among varying degree of blood stasis syndrome 、biochemical clopidogrel resistance (CR) and clinical CR. Method: Collect 365 Han Chinese patients with cardiovascular and cerebrovascular disease who was hospitalized in January 2008 – June 2009. Of which 235 cases of male, 130 cases of women, The average age is 67.12±9.12years. Compare varying degree of blood stasis syndrome to biochemical CR (Maximum platelet aggregation rate That ADP-induced decreases less than 10% after clopidogrel treatment in ten days) and clinical CR(cardiovascular events recurrent after PCI). Results: 1. In 365 cases of ischemic cardiovascular and cerebrovascular disease patients, after patients with severe blood stasis syndrome served clopidogrel, the decreasing rate of MPA significantly is greater than that in mild blood stasis syndrome group; 2 In 365 cases of ischemic cardiovascular and cerebrovascular disease patients, there are 132 patients with severe blood stasis syndrome who have biochemical CR. The rate is 64.4%, which is higher than that of mild blood stasis syndrome group. 3. In 365 cases of patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI), there are 29 patients undergoing cardiovascular and cerebrovascular events(46.8%), which is higher than mild blood stasis syndrome group. Conclusion: Varying degree blood stasis syndrome has relationship with biochemical CR, and increases risk of cardiovascular events recurrence after PCI in Chinese Han patients.

Key words: TCM syndrome; Blood stasis syndrome; Clopidogrel resistance(CR)

●实验研究●

血小板的活化及血栓形成是动脉粥样硬化及其相关心脑血管事件的重要病理基础[1~2],抗血小板治疗成为防治这类疾病必不可少的重要环节,而氯吡格雷是抗血小板聚集的有效药物,但是仍有部分病人在运用常规剂量的氯吡格雷后呈现较高的血小板聚集率,有人称之为氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance, CR)。CR分为:临床CR和生物化学(以下简称生化)CR。祖国医学认为[3],血瘀证广泛存在于心脑动脉血栓性疾病的发病过程中,是最常见的致病因素。但血瘀证与CR的关系目前尚无报道,因此本文就不同程度血瘀证与CR的关系,及其对CR患者预后的意义进行研究。

1 方法

1.1 临床资料 研究对象为2008年1月~2008年12月我院心血管研究所住院处的患者,共365例,其中男235例,女130例,平均年龄67.12±9.12岁(52~81岁),均经过心肌酶学、心电图、心脏ECT、心脏多普勒彩色超声检查或冠脉造影,颅脑

* 基金项目:卫生部科学研究基金福建省卫生教育联合攻关计划项目(WKJ2008-2-59)

http://www.ajutcm.com

CT 或者 MRI 等明确诊断为缺血性心脑血管疾病(包括脑梗塞、反复 TIA 发作、急性冠脉综合征、急性心肌梗塞),包括择期行冠状动脉支架植入术(PCI)的患者 130 例。其中男 97 例,女 33 例,平均年龄 65.27 ±11.03 岁(40 ~88 岁)。以上患者均为首次服用氯吡格雷,或者曾经服用该药,但是已经停用 1 周以上。各组收集临床资料及生化指标如年龄、性别、体重指数、胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白等,一般资料见表 1。

1.2　血瘀证参考诊断标准[北京会议标准]　在 1988 年 10 月在北京血瘀证研究国际会议上制定了《血瘀证诊断参考标准》,简称北京标准:包括舌紫暗或瘀斑、瘀点;典型涩脉或无脉;痛有定处(或久痛、锥刺性痛或不喜按);皮肤粘膜瘀血斑、脉络异常(诸如口唇、齿龈、爪甲紫暗、肤表赤缕,或腹部青筋外露);偏瘫麻木;瘀血狂躁;理化检查具有血液循环瘀滞表现等项目。符合其中一项均可诊断。根据北京西苑医院的血瘀证定量方法评估其轻重度血瘀证,20 ~49 分为轻度血瘀证,50 分以上为重度血瘀证。

生化氯吡格雷抵抗的标准患者服用氯吡格雷 75 mg ,1 次/ d,其中 PCI 患者术前用拜阿司匹林 300mg,氯吡格雷 300mg,术后 1 周皮下注射低分子肝素钠 5 000 ql2h,并用拜阿司匹林 300 mg qd,1 个月后,100mg qd,长期维持;氯吡格雷 75 mg qd,至少口服 9 ~12 个月。检测所有服用氯吡格雷治疗前后最大血小板聚集率(MPA),如果使用氯吡格雷 10 天后,MPA 下降的值≤10% 则判定为氯吡格雷抵抗或无效。

1.3　临床心血管事件再发　通过再入院记录、门诊及电话,观察随访中位数为 6(3 ~12)个月 PCI 术后不良心血管事件(急性冠脉综合征和心源性猝死)再发情况。

1.4　血小板聚集率的检测　以 5 μmol/ L ADP 作为血小板聚集的诱导剂,采用光比浊法检测 MPA,采用普利生 LBY-NJ4 血小板聚集率测试仪(北京普利生有限公司)测试。

1.5　统计方法　各组计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,均数间比较采用两样本 t 检验,四格表采用 χ^2 检验,用药前后 MPA 用配对 T 检验,SPSS11.0 软件进行统计。

2　结果

2.1　各组临床指标及生化指标分析比较　将缺血性心脑血管疾病患者分为重度血瘀证组(205 例)和轻度非血瘀证组(160 例),两组间年龄及体重指数差异有统计学显著意义($P < 0.05$),性别、甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白以及低密度脂蛋白无显著差异($P > 0.05$)。各组用药前后 MPA 无显著差异($P > 0.05$)。重度血瘀证组在用药后 MPA 高于轻度血瘀证组($P < 0.01$),并且 MPA 下降的幅度为 10.58% ±9.19%,明显小于轻度血瘀证组 17.50% ±8.85%,两组间数据差异有统计学显著意义($P < 0.01$)。结果见表 1。

表 1　重度血瘀证和轻度血瘀证患者临床指标及生化指标分析比较

	重度血瘀组(n =205)	轻度血瘀组(n =160)
男/女	148/57	112/48
年龄/岁	68.07 ±10.53 *	65.21 ±12.21
体重指数/kg·m^2	22.82 ±3.27 *	24.05 ±3.02
胆固醇/mmol·L^{-1}	4.29 ±0.98	4.22 ±1.11
甘油三脂/mmol·L^{-1}	1.56 ±1.12	1.49 ±0.78
高密度脂蛋白/mmol·L^{-1}	1.08 ±0.28	1.11 ±0.27
低密度脂蛋白	2.89 ±0.80	2.72 ±0.89
服药前最大血小板聚集率(%)	58.01 ±14.79 △	59.30 ±14.97
服药后最大血小板聚集率(%)	47.81 ±12.73	42.62 ±11.40
最大血小板聚集率降低幅度(%)	10.58 ±9.19 △	17.50 ±8.85

注:与轻度血瘀证组比较,* $P < 0.05$;与轻度血瘀证组比较,△ $P < 0.01$。

2.2　365 例缺血性心脑血管疾病患者不同程度血瘀证与生化 CR 的比较　在重度血瘀证组(205 例)中,以生化 CR 的患者为主(64.4%),明显高于轻度血瘀证组(19.4%),两组间数据有统计学显著意义($P < 0.001$)。结果见表 2。

表 2　365 例缺血性心脑血管疾病患者不同程度血瘀证与生化 CR 的关系

	组别	例数	CR(%)	非 CR(%)
血瘀证	重度	205	132(64.4) *	73(35.6)
	轻度	160	31(19.4)	129(80.6)
	总人数	365	163	202

注:与轻度血瘀证组比较,* $P < 0.001$。

2.3　130 例 PCI 术后患者不同程度血瘀证与 PCI 术后再发心血管事件的关系　在重度血瘀证组中,再发的人数比例(46.8%)明显高于轻度血瘀证组(17.6%),两组间数据有统计学显著差异($P < 0.001$)。结果见表 3。

表 3　130 例 PCI 术后患者不同程度血瘀证与 PCI 术后再发心血管事件的关系

	组别	例数	再发(%)	非再发(%)
血瘀证	重度	62	29(46.8) *	33(53.2)
	轻度	68	12(17.6)	56(82.4)
	总人数	130	41	89

注:与非血瘀证组比较,* $P < 0.001$。

3　讨论

血小板的活化状态和聚集率,在 PCI 后的血栓形成所致并发症发生方面起着重要作用。抗血小板

江西中医学院学报 Journal of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine
http://www.ajutcm.com

治疗可有效减少该类患者心脑血管事件的发生[4]。但是 CR 的机制和原因尚未完全弄清。目前认为[5],其机制大致分为两类:外部机制和内部机制。外部机制包括,氯吡格雷生物利用度的降低,包括患者的顺从性差,用药量不足或给药方法错误,胃肠道吸收障碍及经 CYP3A4、CYP2C19 酶代谢的药物之间存在相互作用。Lau 等[6]证实,40 mg/d 阿托伐他汀与氯吡格雷联用,可减弱后者抗血小板聚集的作用,而这种效应在支架置入后的 6 ~ 8 d 最为明显;内部机制包括 CYP3A4 及 P2Y12 受体的基因多态性[7~10]、细胞内信号传导通路差异、患者所处疾病状态(心绞痛分级)血小板活动度的基线值[11]、胰岛素抵抗及其它血小板激活途径的功能上调等。

Lev[12]等观察的 150 例 PCI 术后患者中,24% 存在 CR,这些患者在 PCI 术后血栓并发症的危险可能会大大增加。Matetzky[13]等首次探讨了 CR 在临床实践中的意义. 他们观察了 60 例进行 PC1 支架治疗的 ST 段抬高型心肌梗死患者,以 ADP 为诱导剂,检测血小板聚集率,来评价氯吡格雷的反应性,结果证明了 ST 段抬高型心肌梗死患者接受 PCI 术治疗后对氯吡格雷的反应存在个体差异性,有 25% 发生抵抗,而 CR 可能成为心血管事件复发危险增加的一个标志物。

心脑动脉血栓性疾病,属于祖国医学中"胸痹"、"眩晕"、"中风"等范畴,很早的时候我国医学家就对本病有一定的认识,《灵枢·五邪》云:"邪在心,病心痛。"《灵枢·刺节真邪》篇云:"虚邪偏客于身半,其入深,内居营卫,营卫稍衰,则真气去,邪气独留,发为偏枯。"还指出本病的发生与体质、饮食、精神刺激、烦劳过度等因素有着密切的关系,如《素问·通评虚实论篇》指出:"……肥贵人则膏粱之疾。"情志失调、饮食不节、年老体弱,均可导致气血运行失调,最后导致瘀血痹阻脉络,形成血瘀证,如气滞血瘀、气虚血瘀等等。因此,中医学认为本病的最终发展结果就是各种原因所导致瘀血的形成,从而痹阻脉络,引发各种心脑血管疾病。血瘀证[13]作为心脑动脉血栓性疾病发病的基本因素,涵盖了从中西医病理学到中西医诊断学的大量内容,其客观化研究有助于深入的认识疾病,对临床诊断以及治疗具有重大的意义。本研究发现 365 例心脑动脉血栓性疾病患者重度血瘀证组中,出现生化 CR 的占 64.4%,明显多于非 CR 组;130 例 PCI 术后的患者证属重度血瘀者中,再发 29 例,占再发总人数的 70.7%;重度血瘀证组在服用氯吡格雷 10 天后,血小板聚集率仍然高于轻度血瘀证组,并且下降的幅度明显小于轻度血瘀证组。因此笔者认为,血瘀证可能为 CR 的中医发病机制之一。已有人[14]指出,按照传统中医理论,结合心血管疾病病程较长、且存在阿司匹林抵抗的人群中多反复发作等特点,应将其归属于络病的范畴。主张联合应用具有扶正化浊,活血解毒通络功效的中药,发挥中医中药辨证论治和整体调节的优势,也许可以解决具有不同群体特征性的阿司匹林抵抗的问题,从而更有效地预防心血管疾病的发生。实际上,生化 CR 的发生比率明显高于临床上心脑血管事件的发生率,血瘀证在 CR 中所起的作用究竟多大,还有待进一步扩大样本数研究。关于如何运用中医辩证看待氯吡格雷抵抗,以及如何运用中医中药解决这一问题,国内外也无相关报道。氯吡格雷价格较为昂贵,如何运用中西医结合的方法来解决,有着深远的意义。

参考文献

[1] Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al1 Clopidogrel for coronary stenting: Response varisbility, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity[J]. Circulation, 2003, 107: 2 908 – 2 913.

[2] 郑少平,徐秀英. 氯吡格雷抵抗[J]. 基础医学与临床,2006,(11):.

[3] 陈可冀,李连达,翁维良,等. 血瘀证与活血化瘀研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2005,3 (1) :1 – 2.

[4] 刘幼文,左辉华,刘强,等. 择期冠状动脉介入治疗患者氯吡格雷抵抗现象的观察[J]. 中国循环杂志,2007,22(5):333 – 335.

[5] 李俭强,杨树森,樊瑛,等. 氯吡格雷抵抗———不可忽视的临床问题[J]. 中国介入心脏病学杂志,2007,15(1):52 – 54.

[6] Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reducesthe ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug – drug interaction1 Circulation, 2003, 107: 32 – 37.

[7] Fontana P, Dupont A, Gandrille S, et al. Adenosine diphos-phate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects1 Circulation, 2003, 108: 989 – 995.

[8] LauWC, Gurbel PA, Watkins PB, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. Circulation, 2004, 109: 166 – 171.

[9] Hechler B, Zhang Y, Eckly A, et al. Lineage-specific over-expression of the P2Y1 receptor induces platelet hyper-reactivity in transgenic mice. J Thromb Haemost, 2003, 1: 155 – 163.

[10] Fontana P, Gaussem P, AiachM, et al. P2Y12 H2 haplo type is associated with peripheral arterial disease: a case-control study. Circulation, 2003, 108: 2 971 – 2 973.

[11] SofferD, Moussa I, Harjai KJ, et al. Impact of angina class on inhibition of platelet aggregation following clopidogrel loading inpatients undergoing coronary intervention: do we need more aggressive dosing regimens in unstable angina[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2003, 59: 21 – 25.

[12] LEV EI, PATEL RT, MARESH KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary coronary intervention the role of deal drug resistances[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(1): 21 – 23.

[13] MATETZKY S. SHENKMAN B, GUETTA V, et al. Clopidogrel resistence is associated with increase risk of recurrent atherothrombotic event in patient with acute myocardial infarction[J]. Circulation, 2004, 109(25): 3 171 – 3 175.

[14] 张仁岗、张军平. 阿司匹林抵抗的产生机制与防治策略[J]. 中西医结合学报,2007,5(3):259 – 262.

(收稿日期:2009-09-04)

江西中医学院学报 Journal of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine
http://www.ajutcm.com