

· 临床研究 ·

氯吡格雷抵抗对老年冠心病合并糖尿病患者介入治疗预后的影响及其危险因素

许 强, 张玉霄, 卢才义, 尹 彤*

(解放军总医院内科临床部老年心血管病研究所, 北京 100853)

【摘要】目的 观察接受冠脉介入治疗的合并2型糖尿病(T2DM, 简称DM)的老年冠心病患者中氯吡格雷抵抗的发生情况及相应的危险因素、并评估其对介入治疗预后的影响。**方法** 连续选取于解放军总医院住院接受氯吡格雷治疗的合并DM的老年冠心病患者232例, 进行血栓弹力图检测, ADP诱导的血小板抑制率大于50%者为对照组($n=142$), 抑制率低于50%者为观察组($n=90$)。观察两组冠脉介入术前临床危险因素、糖代谢、脂代谢及炎症指标水平的差异, 评价围手术期心肌梗死及死亡发生率的差异。**结果** 观察组与对照组的年龄、性别、体质指数(BMI)、吸烟史、高血压及高脂血症发生率、用药情况、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)以及糖化血红蛋白(HbA1c)水平的差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平明显偏低, 空腹血糖(FPG)、糖化血清蛋白(GSP)以及超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平明显增高(均 $P<0.01$)。与对照组相比, 观察组院内发生围手术期心肌梗死的比例明显升高($P<0.01$), 死亡发生率的差异则无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 合并DM的老年冠心病患者存在明显氯吡格雷抵抗现象, 氯吡格雷抵抗患者术后心肌梗死的风险明显增加, FPG、GSP、hs-CRP水平增高与HDL-C水平降低可能是老年患者氯吡格雷抵抗的危险因素。

【关键词】 糖尿病; 冠心病; 老年; 氯吡格雷抵抗; 经皮冠脉介入

【中图分类号】 R973⁺.2; R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00089

Clopidogrel resistance in elderly diabetes-complicated coronary heart disease patients treated with percutaneous coronary intervention: analysis of periprocedural outcomes and risk factors

XU Qiang, ZHANG Yu-Xiao, LU Cai-Yi, YIN Tong*

(Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the incidence and possible risk factors of clopidogrel resistance in elderly patients with diabetes and coronary heart disease treated with percutaneous coronary intervention, and to investigate the impact of clopidogrel resistance on post-procedural outcomes. **Methods** Total 232 elderly inpatients with diabetes and coronary heart disease who were treated with clopidogrel and percutaneous coronary intervention were consecutively enrolled in this study. After receiving TEG test, the patients were divided into two groups according to ADP dependent platelet inhibition ratio: the control group (ratio > 50%) and the study group (ratio < 50%). The profiles of clinical cardiovascular risk factors, lipid and glucose metabolic indices, inflammation indices were collected before coronary intervention and compared between two groups. The incidence of post-procedural in-hospital myocardial infarction and mortality were also compared between two groups. **Results** There was no difference in age, gender, body mass index, history of smoking, incidences of hypertension and hyperlipidemia, medication, levels of triglyceride, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol and hemoglobin A1c between two groups. The patients in study group had lower level of high density lipoprotein cholesterol(HDL-C) and higher levels of fasting glucose, glucosylated serum protein(GSP) and high sensitivity C reactive protein(hs-CRP) than patients in control group ($P<0.01$ for all). The study group had higher rate of post-procedural myocardial infarction than the control group ($P<0.01$). No difference of mortality rate was found between two groups. **Conclusions** Clopidogrel resistance is common in elderly patients with diabetes and coronary heart disease. Elderly patients with clopidogrel resistance showed higher risk of in-hospital myocardial infarction after coronary intervention. Elevated levels of fasting glucose, GSP

收稿日期: 2013-03-27; 修回日期: 2013-05-02

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No.30971259)

通信作者: 尹 彤, Tel: 010-66936782, E-mail: yintong2000@yahoo.com

and hs-CRP and low level of HDL-C may suggest high risk of clopidogrel resistance in elderly patients with diabetes and coronary heart disease.

【Key words】 diabetes; coronary heart disease; elderly; clopidogrel resistance; percutaneous coronary intervention

This work was supported by National Natural Science Foundation of China(No.30971259).

研究表明2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者对临床常用的抗血小板药物氯吡格雷的治疗抵抗现象十分常见, 可能与临床不良预后有关^[1]。本研究选取2011至2012年间就诊解放军总医院内科临床部老年心血管病研究所并进行冠状动脉介入治疗的合并T2DM的老年冠心病患者, 评估氯吡格雷抵抗的发生情况以及危险因素, 同时分析其对围手术期预后的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

2011年1月至2012年12月, 于解放军总医院内科临床部老年心血管病研究所住院拟择期行冠状动脉介入治疗的合并T2DM的老年冠心病患者共232例, 年龄65~88岁, (72 ± 11) 岁。所有患者均排除可能导致凝血功能异常或影响氯吡格雷代谢的疾病, 如: 血液病, 血小板计数异常 ($> 400 \times 10^9/L$ 或 $< 70 \times 10^9/L$), 肝、肾功能异常, 一年内深静脉血栓病史, 持续性心房颤动, 一年以内出血性疾病史, 长期服用胺碘酮、华法林等可能影响氯吡格雷疗效的药物史。因患者均拟择期行冠状动脉介入治疗, 故入院时心肌酶异常者亦未纳入本研究。冠心病诊断符合2007年美国心脏病学会与美国心脏协会指南, T2DM符合2009年美国糖尿病协会诊断标准。入院前5天内未持续服用阿司匹林100mg及氯吡格雷者75mg的患者, 入院时均给予阿司匹林300mg及氯吡格雷300mg负荷剂量口服, 随后继续每日服用阿司匹林100mg及氯吡格雷75mg; 已持续服用阿司匹林及氯吡格雷者, 入院后继续每日服用阿司匹林100mg及氯吡格雷75mg。

1.2 血栓弹力图检验及分组

所有患者于入院后第三天晨起抽血进行血栓弹力图检验, 血栓弹力图检验使用血栓弹力仪 (5000型, Haemoscope公司, 美国) 进行, 严格按照说明书操作, 根据血栓弹力图中ADP诱导的血小板抑制率结果进行分组, 其中抑制率大于50%者为对照组, 抑制率低于50%者为观察组。

1.3 一般临床资料采集

入院时采用问卷形式, 进行一般情况及心血管病危险因素的采集, 包括: 年龄、性别、身高、体重、相关疾病史、吸烟史 (定义为 > 5 支/d、持续五年以上)、用药情况等。

1.4 脂代谢、糖代谢、炎症指标及心肌酶检测

于入院后次日晨起空腹采集静脉血标本检测患者血脂水平, 包括: 总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C); 血糖控制相关指标, 包括: 空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)、糖化血清蛋白 (glucosylated serum protein, GSP) 以及炎症指标——超敏C反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)。于入院后次日晨及术后24h抽取静脉血标本, 检测肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase isoenzyme, CK)-MB水平; 介入术后心肌梗死定义为术后24hCK-MB升高至正常值上限三倍以上。

1.5 统计学处理

采用SPSS13.0软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用t检验, 计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较

由表1可见, 研究入选的232拟行介入治疗、合并T2DM的老年冠心病患者共有90人出现氯吡格雷抵抗 (观察组), 约为39%。观察组与对照组的年龄、性别、体质指数、吸烟史、高血压及高脂血症的发生率、采用胰岛素治疗比例及主要合并用药情况等的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 两组脂代谢、糖代谢、炎症指标比较

由表2可见, 通过对两组脂代谢、糖代谢以及炎症指标的比较, 结果发现与对照组相比, 发生氯吡格雷抵抗的合并DM的老年冠心病患者 (观察组), 其TG、TC、LDL-C以及HbA1c水平差异均无统计学意义, 但HDL-C水平明显偏低, 晨起FPG、GSP以及hs-CRP水平明显增高 (均为 $P < 0.01$)。

2.3 两组介入治疗指标及术后院内心肌梗死及死亡情况的比较

两组患者介入治疗指标, 包括靶病变位置、植入支架数目、合计支架长度的差异均无统计学意义。术后院

内心肌梗死发生率, 观察组明显高于对照组 ($P < 0.01$), 院内死亡率两组差异无统计学意义 (表3)。

表1 两组老年患者一般临床情况比较
Table 1 General characteristics of all subjects

项 目	对照组(n = 142)	观察组(n = 90)
男性[n(%)]	89 (63)	55 (61)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	73 $\pm$ 10	71 $\pm$ 11
BMI ($\bar{x} \pm s$)	26.1 $\pm$ 5.8	25.7 $\pm$ 6.4
既往史[n(%)]		
高血压	102 (72)	68 (75)
高脂血症	94 (66)	61 (68)
吸烟史	43 (30)	31 (34)
降糖治疗[n(%)]		
胰岛素	28 (20)	20 (22)
合并用药[n(%)]		
β 受体阻滞剂	44 (31)	32 (36)
他汀类	94 (66)	55 (61)
ACEI/ARB	102 (72)	68 (75)

注: BMI: 体质指数; ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体拮抗剂

表2 两组脂代谢、糖代谢、炎症指标比较
Table 2 Comparison of lipid and glucose metabolic indices, inflammation indices between two groups ($\bar{x} \pm s$)

项 目	对照组(n = 142)	观察组(n = 90)
脂代谢指标		
TC(mmol/L)	4.48 $\pm$ 0.91	4.53 $\pm$ 0.83
HDL-C(mmol/L)	1.10 $\pm$ 0.35	0.96 $\pm$ 0.45**
LDL-C(mmol/L)	2.53 $\pm$ 0.93	2.59 $\pm$ 0.85
TG(mmol/L)	2.05 $\pm$ 0.91	2.22 $\pm$ 1.30
糖代谢指标		
FPG(mmol/L)	6.29 $\pm$ 1.62	7.74 $\pm$ 2.92**
HbA1c(%)	7.31 $\pm$ 1.50	7.44 $\pm$ 1.72
GSP(umol/L)	204.10 $\pm$ 48.39	259.42 $\pm$ 70.20**
炎症指标		
hs-CRP(mg/L)	2.10 $\pm$ 2.55	3.65 $\pm$ 2.59**

注: TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; TG: 甘油三酯; FPG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; GSP: 糖化血清蛋白; hs-CRP: 超敏C反应蛋白。与对照组比较, ** $P < 0.01$

表3 两组介入治疗指标及术后院内心肌梗死及死亡率的比较
Table 3 Comparison of procedural characteristics and in-hospital myocardial infarction and mortality between two groups

项 目	对照组(n = 142)	观察组(n = 90)
靶病变位置[n(%)]		
前降支	74 (52)	50 (55)
回旋支	50 (35)	33 (37)
右冠脉	57 (40)	40 (44)
人均植入支架数目($\bar{x} \pm s$)	2.2 $\pm$ 0.9	2.3 $\pm$ 1.1
合计支架长度(mm, $\bar{x} \pm s$)	38.3 $\pm$ 9.1	40.6 $\pm$ 10.3
术后院内预后(n)		
心肌梗死	9	18**
死亡	0	1

注: 与对照组比较, ** $P < 0.01$

3 讨 论

近年来的研究发现, T2DM患者的血小板活性较非T2DM者明显增强, 对抗血小板药物尤其是P2Y₁₂受体拮抗剂(如氯吡格雷)的敏感性明显减低^[2,3]。本研究发现拟接受冠状动脉介入治疗的合并T2DM的老年冠心病患者中, 约39%的患者发生了氯吡格雷抵抗, 这与既往的研究结果基本一致, 明显高于不伴有T2DM的冠心病患者(文献报道约18%~24%)^[4,5]。

本研究首先对合并T2DM的冠心病患者的其他常见心血管事件的流行病学危险因素进行了分析, 结果显示: 发生氯吡格雷抵抗患者的年龄、性别、吸烟史、胰岛素治疗比例、既往高血压及高脂血症患病率以及他汀类、ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂的使用率差异均无统计学意义, 这可能提示合并T2DM的冠心病患者的氯吡格雷抵抗率增加与其他疾病状态无关, 导致氯吡格雷反应率降低的原因主要来自于T2DM病理生理过程本身。

有研究者认为, 胰岛素抵抗、血糖控制欠佳、反复的炎症状态、血清肾上腺素水平增高均能导致T2DM患者血小板活性增高, 发生氯吡格雷抵抗^[6,7]。我们的研究发现, 存在氯吡格雷抵抗的合并T2DM的冠心病患者, 其FPG、GSP水平明显增高, 但是HbA1c水平的差异则无统计学意义。HbA1c反映了患者过去2~3个月期间的血糖平均水平, 而GSP则反映了近期(2~3周)的血糖变化情况, 该结果提示短期的血糖波动、血糖控制不佳可能是导致血小板活性增强的因素之一, 而长期的血糖控制情况对氯吡格雷抵抗的影响相对较小。但是, 我们也不能排除由于患者体内血管炎症反应加重, 导致应激性血糖波动, 引起血小板激活的同时, 造成了两组之间GSP与FPG水平的差异的可能。对于血脂谱的分析表明, 仅有HDL-C的差异存在统计学意义, 提示低HDL-C水平可能与合并T2DM的冠心病患者的氯吡格雷抵抗相关, 由于两组患者均有半数以上患者的LDL-C水平未达到指南推荐的低于1.8mmol/L, 是否降低LDL-C水平能够改善合并T2DM的冠心病患者对氯吡格雷治疗的敏感性, 仍需要进一步临床研究证实。我们的研究还发现, 氯吡格雷抵抗患者hs-CRP的水平明显升高, 提示炎症反应可能导致血小板过度激活、氯吡格雷治疗反应下降, 由于炎症反应能够诱发应激性血糖波动, 导致FPG及GSP升高, 也可导致HDL-C水平明显下降, 这提示过度活化的血管炎症反应可能是合并T2DM的冠心病患者氯吡格雷抵抗率增加的主要原因。

研究证实冠状动脉介入术后发生围手术期心肌梗死的患者其长期预后不佳^[8,9], 为了解氯吡格雷抵抗与围手术期预后的关系, 我们比较了两组患者介入术后的院内心肌梗死及死亡发生率。结果显示, 存在氯吡格雷抵抗的合并T2DM的老年冠心病患者其介入术后非致死性心肌梗死的发生率明显增高, 这可能是由于患者的血小板过度激活, 与介入术中斑块碎屑脱落共同作用, 形成微血栓, 造成局灶性心肌梗死。另一方面由前面的结果可知, 氯吡格雷抵抗可能提示了患者存在显著的炎症状态, 过度激活的炎症状态同样也是介入术后心肌梗死的危险因素之一。

综上所述, 合并T2DM的冠心病患者存在明显氯吡格雷抵抗现象, 且氯吡格雷抵抗能够明显增加患者介入术后发生非致死性心肌梗死的风险。氯吡格雷抵抗与传统的心血管危险因素无明显关系, FPG、GSP、hs-CRP水平增高与HDL-C水平降低提示患者氯吡格雷抵抗风险明显增加, 由于炎症反应活化可能在其中起了关键作用, 单纯个体化增加氯吡格雷剂量可能不能完全改善氯吡格雷抵抗患者的临床预后, 采取进一步控制血管炎症反应以及结合应用其他途径的抗血小板药物治疗(如糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂等)可能有助于改善合并T2DM的冠心病患者血小板过度激活的程度, 从而达到改善临床预后的目的。

【参考文献】

- [1] Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions[J]. Diabetes Care, 2009, 32(4): 531-540.
- [2] Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events[J]. Diabetes Care, 2003, 26(7): 2181-2188.
- [3] Geisler T, Anders N, Paterok M, *et al.* Platelet response to clopidogrel is attenuated in diabetic patients undergoing coronary stent implantation[J]. Diabetes Care, 2007, 30(2): 372-374.
- [4] Valgimigli M, Campo G, de Cesare N, *et al.* Intensifying platelet inhibition with tirofiban in poor responders to aspirin, clopidogrel, or both agents undergoing elective coronary intervention: results from the double-blind, prospective, randomized Tailoring Treatment with Tirofiban in patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel study[J]. Circulation, 2009, 119(25): 3215-3222.
- [5] Yin T, Miyata T. Pharmacogenomics of clopidogrel: evidence and perspectives[J]. Thromb Res, 2011, 128(4): 307-316.
- [6] Ang L, Palakodeti V, Khalid A, *et al.* Elevated plasma fibrinogen and diabetes mellitus are associated with lower inhibition of platelet reactivity with clopidogrel[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(13): 1052-1059.
- [7] Ferreira IA, Mocking AI, Feijge MA, *et al.* Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(2): 417-422.
- [8] Kong TQ, Davidson CJ, Meyers SN, *et al.* Prognostic implication of creatine kinase elevation following elective coronary artery interventions[J]. JAMA, 1997, 277(6): 461-466.
- [9] Tardiff BE, Califf RM, Tchong JE, *et al.* Clinical outcomes after detection of elevated cardiac enzymes in patients undergoing percutaneous intervention. IMPACT-II Investigators. Integrilin (eptifibatide) to Minimize platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II [J]. J Am Coll Cardiol, 1999, 33(1): 88-96.

(编辑: 胡晓晖)