

冠心病合并糖尿病患者行经皮冠状动脉介入治疗后 CD62p 与氯吡格雷抵抗的相关性研究

王萌萌¹, 柯福升²

1. 北京市昌平区中西医结合医院 急诊内科, 北京 102208

2. 北京市昌平区医院 心内科, 北京 102200

摘要: **目的** 探讨冠心病合并糖尿病患者行经皮冠状动脉介入治疗后 CD62p 与氯吡格雷抵抗的相关性研究。**方法** 选择 2013 年 8 月—2016 年 12 月在北京市昌平区医院行经皮冠状动脉介入治疗的冠心病合并糖尿病患者 150 例, 所有患者手术前后接受氯吡格雷治疗, 比较患者治疗前后血小板聚集率的变化情况, 根据血小板聚集率变化的幅度是否 $\geq 10\%$, 将患者分为氯吡格雷有效 (C2) 组和氯吡格雷抵抗 (C1) 组, 分别检测两组患者 CD62p 以及血小板最大聚集率 (PAGM) 的水平, 并分析其变化与血小板聚集率变化情况的相关性。**结果** 经治疗, 患者血小板聚集率较治疗前均显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。根据血小板聚集率下降幅度分为 C1 组 (57 例) 和 C2 组 (93 例), 其中 C1 组患者 CD62p 较治疗前显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); C2 组患者 CD62p、PAGM 较治疗前均显著降低, 且变化幅度显著大于 C1 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); C2 组治疗前后 CD62p 的变化幅度与 PAGM 下降幅度的相关性 ($r = 0.424$, $P = 0.001$) 优于 C1 组 ($r = 0.387$, $P = 0.020$)。**结论** 氯吡格雷对冠心病合并糖尿病患者行经皮冠状动脉介入治疗后血小板的活性具有一定的抑制作用, 氯吡格雷抵抗可能与血小板活性状态相关。

关键词: 氯吡格雷; 冠心病合并糖尿病; 血小板聚集率; CD62p

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376 (2017) 11 - 1593 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.11.012

Correlation between CD62p and clopidogrel resistance in patients undergoing percutaneous coronary intervention with coronary heart disease combined with diabetes mellitus

WANG Meng-meng¹, KE Fu-sheng²

1. Department of Emergency medicine, Beijing Changping Hospital of integrated Chinese and western medicine, Beijing 102208, China

2. Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Beijing Changping Hospital, Beijing 102200, China

Abstract: Objective To explore the correlation between CD62p and clopidogrel resistance in patients undergoing percutaneous coronary intervention with coronary heart disease combined with diabetes mellitus. **Methods** 150 patients undergoing percutaneous coronary intervention with coronary heart disease combined with diabetes mellitus were enrolled in our hospital from August 2013 to December 2016, of all patients accepted clopidogrel treatment, the platelet aggregation rate were analyzed before and after treatment, which all patients divided into two groups as the range of decreasing platelet aggregation rate whether $\geq 10\%$, clopidogrel effective group (C2) and clopidogrel resistance group (C1) were detected CD62p and platelet aggregation maximum (PAGM), the relevance of which range with platelet aggregation rate was analyzed. **Results** After treatment, the platelet aggregation rate of all patient decreased significantly ($P < 0.05$). Of all patients divided into clopidogrel effective group (C2) and clopidogrel resistance group (C1) as the range of decreasing platelet aggregation rate, and the CD62p of Group C1 decreased compared with before treatment ($P < 0.05$), the level of CD62p and PAGM in Group C2 were decreasing compared with pre-treatment, and the range of which was larger than those Group C1 ($P < 0.05$). The reference of CD62p and PAGM in Group C2 ($r = 0.424$, $P = 0.001$) was better than that Group

收稿日期: 2017-05-04

作者简介: 王萌萌 (1982—), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为内科学 (心血管)。

Tel: 18801206269 E-mail: wangmengmeng_1982@medicinespap.cn

C1 ($r = 0.387, P = 0.020$). **Conclusions** Clopidogrel for patients undergoing percutaneous coronary intervention with coronary heart disease combined with diabetes mellitus possessed inhibition for platelet activity, and clopidogrel resistance might be associated with platelet activity.

Key words: clopidogrel; coronary heart disease combined with diabetes mellitus; platelet aggregation rate; CD62p

冠心病是临床常见的心血管疾病之一, 临床表现为冠状动脉粥样硬化斑块破裂伴随血小板聚集、血栓形成, 导致冠脉血管发生不同程度狭窄甚至完全闭塞, 进而引发心肌缺血、缺氧等症状^[1]。近几年, 随着人们饮食结构的改变, 糖尿病的患病人数呈现逐年递增的趋势, 该病属于全身代谢性疾病, 患者在疾病发展期间常常伴发诸多并发症, 比如骨质疏松、视网膜病变等等^[2-3], 其中心血管病变作为主要并发症严重影响患者的生命健康, 研究表明, 心血管疾病(冠心病、心梗)是造成糖尿病患者最终致死或致残的主要原因, 因此冠心病合并糖尿病群体属于临床需要重视的高危亚组^[4]。目前临床治疗冠心病以经皮冠状动脉介入治疗(PCI)为首选策略, 而研究证实, 糖尿病患者的凝血因子含量及活性均表现升高, 血小板及凝血功能异常, 更是增加患者术后发生再次栓塞甚至心梗的风险^[5], 因此, 抗血小板治疗对于预防 PCI 术后微栓塞至关重要。阿司匹林联合氯吡格雷是临床用于抗血小板的常用制剂, 可有效降低血小板活性, 然而有报道患者 PCI 术后长期服用阿司匹林, 易发生出血等不良事件^[6], 冠心病合并糖尿病患者对氯吡格雷的反应存在较大的个体差异, 据统计, 约 25% 的患者对氯吡格雷无反应或低反应, 难以达到预期的抗血小板效果, 临床将这种现象称为氯吡格雷抵抗^[7]。本研究以在北京市昌平区医院进行 PCI 治疗的冠心病合并糖尿病患者为研究对象, 探讨氯吡格雷治疗该病的临床疗效, 分析对氯吡格雷有效或抵抗患者治疗前后 CD62p 与 PAGM 的相关性。

1 材料和方法

1.1 临床资料

选择 2013 年 8 月—2016 年 12 月在北京市昌平区医院治疗的冠心病合并糖尿病患者 150 例, 所有患者经临床确诊为冠心病且择期进行 PCI 治疗, 且合并 2 型糖尿病。排除标准: 患有严重心肝肾功能疾病患者; 患有凝血功能障碍疾病患者; 对阿司匹林、氯吡格雷等药物过敏患者; 近期有明显出血史患者; 心功能 IV 级患者。所有患者对本研究均知情同意, 符合医学伦理。所有患者 PCI 治疗前后服用

阿司匹林联合氯吡格雷, 其中男性患者 96 例, 女性患者 54 例, 平均年龄 (54.2 ± 6.8) 岁, 吸烟患者 61 例, 饮酒患者 62 例, 高血压患者 71 例。

1.2 治疗方法

所有患者 PCI 术前进行常规治疗, 包括控制血糖, 服用硝酸酯、 β 受体阻滞剂等。所有患者术前口服负荷剂量阿司匹林(拜耳医药保健有限公司生产, 规格 100 mg, 批号 6A853) 300 mg、氯吡格雷[赛诺菲(杭州)制药有限公司生产, 规格 75 mg, 批号 BJ33754] 300 mg, 术后维持剂量阿司匹林 100 mg/d, 氯吡格雷 75 mg/d 并口服 12 个月。

1.3 观察指标

分别采集患者服药前及 PCI 术后 7 d 的静脉血标本, 测定两组患者治疗前及术后 7 d 血小板聚集率的变化情况; 根据血小板聚集率变化的幅度是否 $\geq 10\%$, 将患者分为氯吡格雷有效(C2)组和氯吡格雷抵抗(C1)组, 分别检测各组患者 CD62p 以及血小板最大聚集率(PAGM), 并分析其变化与血小板聚集率变化情况的相关性。CD62p 的检测方法: 以 5 $\mu\text{mol/L}$ ADP 作为诱导剂处理静脉血样本, 利用全流式细胞术分别检测样本 CD62p 的表达水平。

1.4 统计学处理方法

采用 SPSS 17.0 统计分析软件对数据进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内比较采用重复测定数据的方差分析, 组间比较采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验分析。

2 结果

2.1 血小板聚集率

经治疗, 所有患者的血小板聚集率 (42.7 ± 7.6)% 较治疗前 (56.3 ± 10.2)% 显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 所有患者治疗前后 CD62p 以及 PAGM 的变化情况

根据血小板聚集率下降幅度将患者分为 C1 组和 C2 组, 由表 1 可见, 经治疗后, C1 组患者 CD62p 较治疗前显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); C2 组患者 CD62p、PAGM 较治疗前均显著降低, 且显著低于 C1 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表1 两组患者治疗前后 CD62p 以及 PAGM 的比较

Table 1 Comparison on CD62p and PAGM between two groups before and after treatment

组别	n/例	CD62p/(mol·L ⁻¹)		PAGM/%	
		治疗前	术后 7 d	治疗前	术后 7 d
C1	57	3.6±1.8	1.7±0.6*	61.8±10.6	51.3±13.4
C2	93	2.9±2.1	1.2±0.9*#	60.9±11.3	37.7±11.6*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与 C1 组术后 7 d 比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs C1 group after operation seven days

2.3 CD62p 与 PAGM 的相关性

分析患者治疗前后 CD62p、PAGM 的变化幅度, CD62p 的变化幅度与 PAGM 下降幅度具有一定的相关性, 且 C2 组的相关性优于 C1 组, 见表 2。

表2 两组患者治疗前后 CD62p 与 PAGM 变化幅度的相关性

Table 2 Correlation between the amplitude of CD62p and PAGM changes before and after treatment between two groups

组别	Δ CD62p	Δ PAGM	r	P
C1	0.26±0.11	0.08±0.06	0.387	0.020
C2	0.50±0.10	0.44±0.10	0.424	0.001

3 讨论

研究表明, 糖尿病是冠心病的主要危险因素, 据统计, 46% 的糖尿病患者并发冠心病等心血管疾病^[8]。冠心病合并糖尿病患者临床表现为冠状动脉病变弥漫, 管腔狭窄较非糖尿病冠心病患者严重, 糖尿病易诱发甚至加重冠心病的发病机制较为复杂, 临床研究证实, 多数糖尿病患者表现为内皮功能受损、血小板功能异常、血液高凝、糖基化终末产物生成较多^[9], 诸多不良心血管因素均不利于冠心病合并糖尿病患者行 PCI 治疗。PCI 是目前临床用于治疗冠心病的首选策略, 可显著改善患者心功能, 提高患者预后生活质量, 降低死亡率^[10], 然而 PCI 术中的机械扩张、旋磨可使冠状动脉斑块破裂、内皮完整性受到破坏, 组织因子释放, 凝血过程被激活, 易引发局部血栓的形成, 形成的斑块给术后冠脉再狭窄和再闭塞带来极大风险^[11-12], 因此, PCI 治疗围术期抗血小板治疗对于冠心病预后至关重要, 冠心病患者合并糖尿病更是给临床抗血小板治疗带来挑战。

目前临床用于抗血小板治疗的常用制剂包括阿司匹林、氯吡格雷等, 阿司匹林作为 PCI 术后二级预防药物之一可通过抑制 COX-1 活性达到抗血小

板的作用, 有效降低术后不良心血管事件的发生率^[13], 然而临床研究证实, 患者长期服用阿司匹林易增加消化道出血的风险^[6]。氯吡格雷属于新型的抗血小板制剂, 是噻吩并吡啶类衍生物, 可选择性抑制血小板受体与二磷酸腺苷结合, 阻滞血小板聚集, 有效预防心肌梗死、缺血性高血栓等脑血管并发症的发生^[7]。氯吡格雷目前已经广泛应用于临床, 是 PCI 药物治疗的重要制剂, 然而近几年相关研究报道, 氯吡格雷对于血小板聚集的抑制作用存在较大的个体差异, 据统计, 常规服用氯吡格雷的患者中有 4%~30% 的患者对氯吡格雷无反应或未能达到预期的抗血小板作用^[14]。

本研究比较了冠心病合并糖尿病患者 PCI 手术前后服用阿司匹林联合氯吡格雷的治疗效果, 其血小板聚集率较治疗前显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 由此提示, 阿司匹林联合氯吡格雷用于抗血小板治疗的临床疗效较好, 笔者对其治疗前后的血小板聚集率的绝对差值进行分析, 以是否超过 10% 为标准, 将患者分为 C1 组和 C2 组。CD62p 是存在于活化血小板膜表面的糖蛋白, 属于黏附分子家族的成员之一, 又称为 P-选择素, 该分子在血栓启动和扩大形成中发挥重要作用, 是反映血小板活化的良好标志物^[15], 本研究比较 C1 组和 C2 组患者治疗前后的 CD62p 水平以及 PAGM, 由表 1 可以看出, C1 组患者较治疗前 CD62p 显著降低 ($P < 0.05$), C2 组患者 CD62p、PAGM 较治疗前均显著降低, 且变化幅度显著均大于 C1 组 ($P < 0.05$), 由此提示, 对氯吡格雷抵抗的冠心病合并糖尿病患者经 PCI 手术治疗后的血小板活性并没有受到明显的影响, 其抵抗性可能与血小板活性存在某种联系。进一步分析 CD62p 与 PAGM 的相关性, 表 2 结果显示 C1 组和 C2 组患者治疗前后 CD62p 的变化幅度与 PAGM 下降幅度具有一定的相关性, 且 C2 组的相关性 ($r = 0.424$, $P = 0.001$) 优于 C1 组 ($r = 0.387$,

$P=0.020$), 由此可以看出, CD62p 作为血小板活化状态的标志物, 对氯吡格雷抵抗或有效组患者的 CD62p 虽均与 PAgM 呈现相关性, 但是对氯吡格雷有效患者的 CD62p 变化与 PAgM 的变化关系更为密切, 由此猜测 CD62p 在氯吡格雷抵抗中也许发挥了某种作用。

综上所述, 氯吡格雷对冠心病合并糖尿病患者行经皮冠状动脉介入治疗后血小板的活性具有一定的抑制作用, 氯吡格雷抵抗可能与血小板活性状态相关, 但是其确切相关性尚需大规模临床试验加以研究。

参考文献

- [1] 褚瑜光, 胡元会. 冠状动脉粥样硬化性心脏病心力衰竭患者血栓形成动力学特征研究 [J]. 国际心血管病杂志, 2016, 43(2): 120-122.
- [2] 宋颖颖, 李子玲. 糖尿病性骨质疏松的研究进展 [J]. 中外医疗, 2015, 21(4): 194-196.
- [3] 杨宇, 田敏, 吕红彬. 糖尿病视网膜膜病变的治疗进展 [J]. 眼科新进展, 2015, 35(5): 497-500.
- [4] 孙立宏. 糖尿病合并冠心病急性心肌梗死患者的临床特征分析 [J]. 糖尿病新世界, 2015(4): 112-112.
- [5] Maschirow L, Khalaf K, Al-Aubaidy H A, et al. Inflammation, coagulation, endothelial dysfunction and oxidative stress in prediabetes — Biomarkers as a possible tool for early disease detection for rural screening [J]. Clin Biochem, 2015, 48: 581-585.
- [6] Capodanno D, Angiolillo D J. Aspirin for primary cardiovascular risk prevention and beyond in diabetes mellitus [J]. Circulation, 2016, 134(20): Circulationaha, 116. 023164.
- [7] 张戟风, 刘秀丽, 刘冬梅, 等. 氯吡格雷抵抗的研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(20): 2587-2588.
- [8] Dellborg M, Björk A, Pirouzi Fard M N, et al. High mortality and morbidity among adults with congenital heart disease and type 2 diabetes [J]. Scand Cardio J, 2015(6): 344-350.
- [9] Ishida K, Taguchi K, Hida M, et al. Circulating microparticles from diabetic rats impair endothelial function and regulate endothelial protein expression [J]. Acta Physiologica, 2015, 216(2): 211-220.
- [10] 陈杰. 高龄冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗的进展 [J]. 中国循环杂志, 2010, 25(2): 157-159.
- [11] 许振业, 柳景华, 王韶屏, 等. 经皮冠状动脉介入治疗对内皮功能影响的研究进展 [J]. 心肺血管病杂志, 2016, 35(7): 584-587.
- [12] Hamasaki S, Tei C. Effect of coronary endothelial function on outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. J Cardiol, 2011, 57(3): 231.
- [13] 杨蓉, 焦洁茹, 王学锋, 等. 环氧合酶与阿司匹林疗效的相关性研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13(10): 883-886.
- [14] 苏嘉, 杜为平, 陈晓敏. 并存疾病对氯吡格雷抗血小板治疗的影响 [J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(7): 626-628.
- [15] 何照国, 张明德, 邹洋, 等. 血小板聚集性与冠状动脉支架术后支架内再狭窄的关系 [J]. 山西医药杂志, 2015(5): 580-582.