

糖尿病合并冠心病老年患者氯吡格雷抵抗的危险因素分析

周长文¹, 沈显群², 贾 骏¹, 王懿钺¹, 冷志宏¹, 罗素新^{3△} (重庆北部新区第一人民医院: 1. 心血管内科; 2. 检验科 401121; 3. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】目的 分析 2 型糖尿病合并冠心病老年患者氯吡格雷抵抗发生情况及其危险因素。**方法** 选择在重庆北部新区第一人民医院住院接受氯吡格雷治疗的 2 型糖尿病合并冠心病老年患者 315 例, 服用氯吡格雷 24 h 后进行血小板聚集抑制率(ΔA)检测, $\Delta A > 10\%$ 者为对照组(196 例), $\Delta A \leq 10\%$ 者为观察组(119 例)。观察两组心血管病危险因素, 糖、脂代谢及炎症指标水平差异。**结果** 与对照组比较, 观察组性别、年龄、吸烟史、高血压发病率、高脂血症发病率、体质量指数及三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、糖化血红蛋白水平等临床资料均差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组超敏 C 反应蛋白以及空腹血糖、糖化血清蛋白水平明显增高, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平明显偏低($P < 0.01$)。**结论** 糖尿病合并冠心病老年患者明显存在氯吡格雷抵抗现象, 超敏 C 反应蛋白及空腹血糖、糖化血清蛋白水平增高而 HDL-C 水平降低, 提示患者氯吡格雷抵抗风险可能增加。

【关键词】 氯吡格雷抵抗; 糖尿病; 冠心病

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.10.025 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)10-1360-03

Analysis of risk factors of clopidogrel resistance in elderly patients combined with diabetes mellitus and coronary heart disease ZHOU Chang-wen¹, SHEN Xian-qun², JIA Jun¹, WANG Yi-fan¹, LENG Zhi-hong¹, LUO Su-xin^{3△} (1. Department of Cardiology; 2. Department of Laboratory, the First people's Hospital of Chongqing New Northern Zone, Chongqing 401121, China; 3. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】Objective To analyze the characteristics and risk factors of clopidogrel resistance in elderly hospitalized patients combined with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and coronary heart disease (CHD). **Methods** A total of 315 cases were divided into control group ($n=196$), with the platelet aggregation inhibition rate (ΔA) detected 24 hours after taking clopidogrel more than 10%, and observation group with ΔA not more than 10% ($n=119$). Retrospectively analysis of the differences of cardiovascular disease risk factors, blood sugar, lipid metabolism and inflammation index level between the two groups were performed. **Results** Compared with control group, there were no significant statistically difference in sex, ages, body mass index (BMI), smoking history, incidence of hypertension and hyperlipidemia, and levels of triacylglycerol, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol and glycosylated hemoglobin in observation group ($P > 0.05$). Levels of hypersensitive C-reactive protein, fasting glucose and glycosylated serum protein were significantly higher in observation group, but level of high-density lipoprotein cholesterol was significantly lower ($P < 0.01$), compared with control group. **Conclusion** Clopidogrel resistance might be obvious in elderly patients combined with T2DM and CHD, and the risk factors could include increased levels of hypersensitive C-reactive protein, fasting glucose, glycosylated serum protein, and decreased level of high-density lipoprotein cholesterol.

【Key words】 clopidogrel resistance; diabetes; coronary heart disease

糖尿病是以慢性血糖水平升高为特征的代谢疾病群, 不仅影响糖类的代谢, 还影响脂质和蛋白质的代谢, 导致血脂代谢紊乱, 产生高脂血症, 诱发冠状动脉粥样硬化, 是冠心病独立危险因素。发生冠心病的风险是非糖尿病人群的 2~4 倍。糖尿病患者心血管事件高发的主要原因之一是血小板功能的激活。不同患者对常用的抗血小板药物治疗反应性存在较大的差异。在氯吡格雷的治疗过程中未能达到预期的疗效, 而发生了主要心血管事件, 这种现象称为氯吡格雷抵抗(CR)或氯吡格雷低反应性^[1]。研究表明, 糖尿病患者对 CR 现象可能与临床不良预后有关, 且更为常见^[2]。近年来, 国内外有关冠心病患者的

CR 研究单项报道较多, 但在糖尿病合并冠心病患者予以抗血小板治疗出现 CR 综合评估方面, 目前少见报道。本文对 CR 的发生情况以及相应的危险因素进行了回顾性分析, 为改进糖尿病合并冠心病患者的临床治疗提供依据, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2008 年 9 月至 2013 年 1 月在重庆北部新区第一人民医院住院的 2 型糖尿病合并冠心病患者 315 例, 年龄 61~89 岁, 平均(71.5±10.2)岁。冠心病的纳入标准: 所有患者均在上级医院行冠脉造影检查并显示右冠状动脉及左冠

状动脉中的回旋支、前降支、左主干和(或)其主要分支血管狭窄大于或等于 50%;糖尿病的诊断均符合 2009 年美国糖尿病协会诊断标准。肝肾功能异常、长期服用华法林、胺碘酮等可能影响氯吡格雷药物疗效及有出血倾向或血栓病史等除外。所有患者中在入院前 5 d 内未服用氯吡格雷和阿司匹林联合抗血小板治疗,在入院当日即给阿司匹林 300 mg 及氯吡格雷 300 mg 负荷剂量口服后,次日以氯吡格雷 75 mg/d 及阿司匹林 100 mg/d 维持量口服抗血小板治疗;已予维持剂量治疗者,入院后继续服用氯吡格雷 75 mg/d 及阿司匹林 100 mg/d。

1.2 CR 的认定与测定 服用氯吡格雷后的血小板聚集率比服药前下降[血小板聚集抑制率(ΔA) $\leq 10\%$ (包括负值)],即认为存在 CR^[3-5]。 ΔA 的计算: $\Delta A = \text{治疗前血小板聚集率}(A_{pre}) - \text{治疗后血小板聚集率}(A_{post})$ 。服氯吡格雷 24 h 后使用美国生产的 CHRONO-LOG 双道血小板聚集仪比浊法测定 ADP(浓度 25 $\mu\text{mol/L}$)诱导的血小板聚集率,根据用药前后测得的血小板聚集率计算 ΔA , $\Delta A \leq 10\%$ 为 CR 组(观察组), $\Delta A > 10\%$ 为非 CR 组(对照组)。

1.3 临床资料 入院后对心血管疾病有关危险因素及相关病史进行详细询问采集,包括年龄、性别、身高、体质量、吸烟史(>5 支/日, ≥ 5 年)、高脂血症、高血压病史;用药情况(ACEI/

ARB, β 受体阻滞剂、他汀类、利尿剂性、胰岛素等)。

1.4 生化检测 入院后第 2 天晨起采集空腹静脉血标本进行下列指标检测。炎症指标:超敏 C 反应蛋白(hs-CRP);血糖监测指标:糖化血红蛋白(HbA1c)、糖化血清蛋白(GSP)、空腹血糖(FBG);血脂水平:低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白(a)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及总胆固醇(TC)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件包进行统计处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组研究对象的基本情况比较 老年 2 型糖尿病合并冠状动脉粥样硬化性心脏病患者中,共有 119 例(37.8%)出现 CR,两组相比,在年龄、性别、体质量指数(BMI)、吸烟史、高脂血症、高血压发病率、胰岛素治疗比例及主要合并用药情况差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者 hs-CRP、血糖、脂代谢指标比较 观察组患者 hs-CRP 以及 FBG、GSP 水平明显增高($P < 0.01$),HDL-C 水平明显偏低($P < 0.01$),而 TC、TG、LDL-C 以及 HbA1c 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者流行病学指标比较

| 组别 | <i>n</i> | 男 (<i>n</i>) | 年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁) | BMI ($\bar{x} \pm s$,kg/m ²) | 高血压 (<i>n</i>) | 高脂血症 (<i>n</i>) | 吸烟史 (<i>n</i>) | 胰岛素治疗 (<i>n</i>) | β 受体 阻滞剂(<i>n</i>) | 他汀类 (<i>n</i>) | ACEI/ARB (<i>n</i>) | 利尿剂 (<i>n</i>) |
|-----|----------|-------------------|-----------------------------|---|---------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|-------------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| 对照组 | 196 | 115 | 71.0 \pm 9.9 | 25.6 \pm 6.2 | 133 | 121 | 64 | 42 | 64 | 144 | 147 | 35 |
| 观察组 | 119 | 81 | 74.0 \pm 11.0 | 26.3 \pm 5.7 | 90 | 71 | 36 | 25 | 36 | 86 | 97 | 26 |

表 2 两组患者脂代谢、糖代谢、炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | TC (mmol/L) | HDL-C (mmol/L) | LDL-C (mmol/L) | TG (mmol/L) | FBG (mmol/L) | HbA1c (%) | GSP ($\mu\text{mol/L}$) | hs-CRP (mg/L) |
|-----|----------|-----------------|-------------------|-------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------------------|------------------|
| 对照组 | 196 | 4.50 \pm 0.90 | 1.09 \pm 0.32 | 2.55 \pm 0.82 | 2.01 \pm 0.98 | 6.35 \pm 1.50 | 7.27 \pm 1.43 | 201.04 \pm 50.39 | 2.03 \pm 2.62 |
| 观察组 | 119 | 4.41 \pm 0.97 | 0.92 \pm 0.29* | 2.48 \pm 0.74 | 2.33 \pm 1.26 | 7.85 \pm 3.12* | 7.42 \pm 1.62 | 251.24 \pm 69.29* | 3.47 \pm 2.74* |

注:与对照组比较,* $P < 0.01$ 。

3 讨 论

氯吡格雷是一种使 ADP 与血小板表面受体结合抑制作用的抗血栓药物,能快速抑制血小板聚集,其安全性好,已成为临床广泛使用的抗血小板药物之一。近年相关研究发现糖尿病患者的血小板活性明显增强,与非糖尿病患者相比,其对 P2Y12 受体拮抗剂,如氯吡格雷敏感性明显减低^[6-7]。本研究发现,在抗血小板治疗的糖尿病合并冠心病老年患者中,约有 37.8% 的患者发生了 CR;而既往文献报道未合并有糖尿病的冠心病患者抗血小板治疗 CR 发生率为 8%~24%^[8],明显低于本研究结果。已有的多项研究结果显示,CR 与冠心病合并糖尿病患者发生血栓性事件及介入后发生血栓事件明显相关^[9]。

CR 的发生机制目前尚不完全清楚,有研究指出,2 型糖尿病患者的血小板对氯吡格雷的敏感性下降,可能与胰岛素抵抗有关。尽管 CR 并不特发于糖尿病患者,但是在 2 型糖尿病患者中更为常见。

本研究首先对糖尿病合并冠心病患者的一般临床资料进行分析,包括发生心血管事件的危险因素及主要联合用药情况,结果显示 CR 与患者的性别、年龄、吸烟、高血压、高脂血症以及使用 ACEI/ARB, β 受体阻滞剂、他汀类、利尿剂、胰岛素情况无明显差异,这可能表明糖尿病合并冠心病患者发生 CR 与是否合并其他疾病以及联合用药无关,导致 CR 的主要原因可能来自于糖尿病本身的病理生理过程。

为探讨 CR 与糖尿病本身的相关性,本实验进一步比较了两组患者的 FBG、糖基化产物及炎症指标差异,以了解糖尿病合并冠心病患者糖脂代谢异常与 CR 之间的联系。结果发现:观察组患者 FBG 及 GSP 水平均有明显增高,差异有统计学意义($P < 0.05$),而两组患者 HbA1c 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。GSP 是患者近期 2~3 周的血糖变化情况,HbA1c 是近期 2~3 个月的血糖平均水平。观察组 FBG 水平增高,可以推测短期内血糖控制不理想可能是导致血小板活性增加的因素之一,而长期理想的血糖水平对氯吡格雷抗血小板

治疗的影响较小。本研究还发现,观察组 hs-CRP 水平明显升高,因此也不排除患者体内血管炎性反应导致应激性的血糖波动造成两组患者 FBG 与 GSP 水平的差异。炎性反应诱发的血糖波动并导致 FBG 与 GSP 升高,可能提示炎症反应增强是糖尿病合并冠心病患者 CR 增加的原因之一。

本研究也发现,两组患者 TC 与 LDL-C 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),仅有 HDL-C 差异有统计学意义($P < 0.05$),这可能与两组患者均使用了他汀类药物(使用率均超过 70%)有关。作者也注意到,糖尿病合并冠心病的老年患者他汀治疗目标应为 LDL-C 控制于 1.8 mmol/L 以下,两组均有超过 50% 的患者 LDL-C 水平控制不达标。提示,一方面低 HDL-C 水平可能与患者 CR 相关;另一方面,严格控制 LDL-C 水平能否够改善氯吡格雷治疗效果,需进一步临床观察。

综上所述,糖尿病合并冠心病患者存在明显 CR,但 CR 与性别、年龄、吸烟史、高血压、高脂血症等冠心病危险因素、HbA_{1c}、LDL-C 水平、是否使用他汀类药物、ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂均无明显关系。而糖尿病合并冠心病患者中 hs-CRP、FBG、GSP 水平增高,低 HDL-C 浓度水平均提示其 CR 风险明显增加,表明炎性反应活化可能起了关键作用。虽然有相当一部分糖尿病合并冠心病患者存在 CR,但不能因此而动摇氯吡格雷在临床防治缺血性事件中的地位。个体化调整氯吡格雷剂量、应用其他途径的抗血小板药物(如糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂等)治疗或控制血管的炎性反应,可能有助于改善糖尿病合并冠心病患者血小板过度激活程度,达到改善临床预后的目的。

参考文献

- [1] 杨蓉,吴方. 氯吡格雷抵抗的研究进展[J]. 国际内科学杂志,2009,36(7):428-431.
- [2] Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions[J]. Diabetes Care,2009,32(4):531-540.
- [3] Gurbel PA, Samara WM, Bliden KP. Failure of clopidogrel

to reduce platelet reactivity and activation following standard dosing in elective stenting: implications for thrombotic events and restenosis[J]. Platelets,2004,15(2):95-99.

- [4] Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity[J]. Circulation,2003,107(23):2908-2913.
- [5] Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction[J]. Circulation,2004,109(25):3171-3175.
- [6] Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events[J]. Diabetes Care,2003,26(7):2181-2188.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Ferreira IA, Mocking AI, Fdige MA, et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2006,26(2):417-422.

(收稿日期:2013-11-11 修回日期:2014-01-15)

(上接第 1359 页)

虑到合并 PCP 的可能性。

参考文献

- [1] Judith K, Ronald G, John L, et al. Radiologic distinction of pyogenic infection from pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients[J]. Radiology,1990,175(3):721-724.
- [2] 余纪会,敖敏,郭述良. 艾滋病合并卡氏肺孢子菌肺炎 15 例临床分析[J]. 重庆医科大学学报,2012,37(2):165-168.
- [3] 陈媛媛,武艳霞,李虹,等. 28 例 AIDS 合并肺部疾病病人的支气管镜检查检查结果分析[J]. 中国艾滋病性病,2013,19(8):553-556.
- [4] 刘德纯. 艾滋病临床病理学[M]. 合肥:安徽科学技术出版社,2002:338-344.
- [5] 吴国云,侯刚,田克凰. 艾滋病合并卡氏肺孢子菌肺炎影

像表现分析[J]. 江西医药,2012,47(1):75-76.

- [6] 邱春红,丘春东. 艾滋病患者真菌感染的常见类型及其鉴别特征[J]. 检验医学与临床,2009,6(14):1214-1215.
- [7] 夏小学,朱彪,程进,等. 艾滋病合并卡氏肺孢子菌肺炎临床探讨[J]. 中国微生态学杂志,2013,25(4):412-415.
- [8] 彭平,唐小平,胡中伟,等. 艾滋病合并卡氏肺孢子菌肺炎 107 例[J]. 实用医学杂志,2011,27(4):637-639.
- [9] 丁军,吴吉丽,郭斌. 艾滋病合并卡氏肺孢子菌肺炎的螺旋 CT 诊断价值[J]. 山西医药杂志:下半月刊,2011,40(4):332-333.
- [10] Lawrence J, Huang C, George P, et al. Roentgenographic patterns of pneumocystis carinii pneumonia in 104 patients with AIDS[J]. Chest,1987,91(3):323-327.

(收稿日期:2013-10-11 修回日期:2013-12-19)