

负荷剂量氯吡格雷对非 ST 段抬高型冠脉综合征患者血清 sCD40L 的调控研究

高祖玲(重庆市永川区中医院肾内科 402160)

【摘要】 目的 探讨不同剂量氯吡格雷对冠心病患者血清可溶性白细胞分化抗原 40 配体(sCD40L)水平的影响,为临床确定最宜剂量治疗冠心病,预防心血管不良事件的发生提供参考。**方法** 随机选取该院心血管内科 2014 年 1~8 月收治的 128 例冠心病患者,其中稳定型心绞痛(SAP)72 例为 I 组;将其随机分为 I a、I b 组,每组 36 例。非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NST-ACS)56 例为 II 组;将其随机分为 II a、II b 组,每组 28 例,均给予 300 mg 负荷量氯吡格雷后分别给予维持剂量 75、150 mg/d,7 d 为 1 疗程。选取同期体检健康志愿者 30 例为健康对照组,健康对照组不予药物干预。采用酶联免疫吸附试验测定治疗前、负荷剂量 24 h、用药后 5 d 血清 sCD40L 水平。**结果** 服药前 4 组 sCD40L 平均浓度均高于健康对照组,II 组 sCD40L 平均浓度高于 I 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);I 组、II 组负荷 24 h 和服药后 sCD40L 平均浓度明显低于服药前($P<0.05$),I a、I b 组负荷量 24 h 和服药后 sCD40L 水平均明显低于 II a、II b 组($P<0.01$)。**结论** 冠心病患者血清 sCD40L 水平高于健康人群,服用氯吡格雷抑制血小板活化,降低血清 sCD40L 水平,符合剂量氯吡格雷抑制效果确切,对于 SAP 抑制效果更强。

【关键词】 冠心病; 氯吡格雷; 血清 sCD40L; 血小板活性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.10.031 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)10-1411-03

Effects of different dose of clopidogrel on serum sCD40L levels in patients with with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome GAO Zu-ling (Department of Nephrology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Yongchuan District, Chongqing 402160, China)

【Abstract】 Objective To explore the effect of different dose of clopidogrel on serum sCD40L levels in patients with coronary heart disease for determining the most appropriate dose for clinical treatment of coronary heart disease and preventing cardiovascular adverse events. **Methods** A total of 128 coronary heart disease patients were selected randomly in this study from January to August 2014, 72 patients with stable angina pectoris(SAP) were assigned into group I, then divided into group I a, I b, 36 patients in each group. A total of 56 patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome(NST-ACS) were selected into group II, then divided into group II a, II b, 28 patients in each group. Group II a, II b were gave maintenance dose of clopidogrel as 75, 150 mg/d respectively after giving loading dose clopidogrel as 300 mg/d, seven days as a period treatment. A total of 30 healthy persons were recruited into control group, and didn't gave drug intervention. Enzyme-linked immunosorbent assay were used to detected the serum level of sCD40L before treatment, during 24 h after giving loading dose of clopidogrel and after treating 5 days. **Results** The average concentration of sCD40L in four groups were all higher than that in control group ($P<0.05$), that of the group II was higher than that of group I ($P<0.05$). The level of sCD40L in group I and group II during 24 h after taking the load dose of clopidogrel and after taking drug was significant lower than that before taking drug ($P<0.05$). The sCD40L levels in group I a, I b during 24 h after taking the load dose of clopidogrel and after taking drug were significant lower than those of group II a, II b ($P<0.01$). **Conclusion** Serum sCD40L level in patients with coronary heart disease is higher than that in healthy population, clopidogrel could inhibit platelet activation, reduce serum sCD40L level, the inhibit effect of load dose of clopidogrel is sure, the inhibition effect of it is stronger for SAP.

【Key words】 coronary heart disease; clopidogrel; serum Scd40L; platelet activation

动脉粥样硬化性心血管疾病已成为严重威胁人类身心健康的疾病,炎症反应是其发生发展的关键,炎症可导致斑块的不稳定^[1]。细胞因子在冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)病理过程中发挥着重要的促进作用,白细胞表面分化抗原 40(CD40)信号转换途径是一种重要的调整机制,CD40 和可溶性白细胞分化抗原 40 配体(sCD40L)信号途径介导分泌细胞因子、黏附分子、基质金属蛋白酶、组织因子等参与冠心病的发生发展^[2],血液循环中 95% 的 sCD40L 均来源于活化的血小板,生物活性强,sCD40L 水平升高提示炎症活跃及斑块不稳定,是早期反应冠心病病理生理的一种可靠生化指标,减少

sCD40L 的表达,已成为防治冠心病的有效措施之一^[3]。氯吡格雷是临床常用的噻吩吡啶类血小板腺苷二磷酸(ADP)受体阻断剂,可减少多种血小板表面信号和黏附因子的聚集,同时还具有抗炎作用,能抑制血小板激活、表达和释放 CD40L^[4],但是对于不同剂量氯吡格雷对不同类型冠心病患者 sCD40L 水平的影响差异尚不明确,故本研究对此进行探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取本院心血管内科 2014 年 1~8 月收治的 128 例冠心病患者,其中男 76 例,女 52 例,年龄 40~80

岁,平均(62.58±11.26)岁,其中稳定型心绞痛(SAP)72 例为 I 组;将其随机分为 I a、I b 组,每组 36 例。非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NST-ACS)56 例为 II 组;将其随机分为 II a、II b 组,每组 28 例,4 组患者均给予 300 mg 负荷量氯吡格雷后分别给予维持剂量 75、150 mg/d,7 d 为 1 疗程。选取同期体检健康志愿者 30 例为健康对照组,其中男 18 例,女 12 例,年龄 40~80 岁,平均(63.04±11.38)岁。两组患者在性别构成比、年龄等一般资料方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 (1)均符合国际心脏学会和世界卫生组织关于冠心病诊断标准^[5];(2)年龄 40~80 岁,性别不限;(3)均有他汀类药物、β受体阻滞剂、硝酸酯类等常规治疗冠心病的药物史;(4)首次服用氯吡格雷;(5)临床资料齐全,签署知情同意书,自愿接受治疗并参与本次研究;(6)依从性良好,遵医嘱用药。

1.2.2 排除标准 (1)合并心、脑、肝、肾等重要脏器和血液系统、免疫系统、神经系统疾病及恶性肿瘤者;(2)近期(<3 个月)有活动性出血、脑出血意外、外科手术者;(3)明确消化性溃疡史;(4)过敏体质,对氯吡格雷和阿司匹林过敏者;(5)妊娠及哺乳期妇女;(6)用药后严重高血压(>180/100 mm Hg),心功能纽约心脏协会(NYHA)Ⅳ级^[6]。

1.2.3 剔除和退出标准 (1)服用氯吡格雷后出血,皮肤、黏膜轻度出血;(2)服用氯吡格雷不良反应严重如脑血管意外等,影响试验准确性甚至死亡者;(3)氯吡格雷导致肝功异常,WBC<100×10⁹/L;(4)不耐受自愿要求退出试验者。

1.3 方法 所有入选者均于晨起 7 点空腹抽取 3 mL 静脉血,送本院实验室,待血液自然凝固后 10~20 min 后,3 000 r/min 离心 10 min,采集上层血清,置于超低温(-70 ℃)冰箱中,集中采用双抗体夹心法(ELISA)检测 sCD40L 浓度^[7],试剂盒使用 CSB-E04716h(由 Cusabio 提供),所有操作均严格遵循试剂盒说明书。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件包对所得数据进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用率表示,组间比较 χ^2 检验,检验标准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 则差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般临床资料 I、II 组患者在性别构成比、年龄、吸烟史、体质质量指数(BMI)、血压、血糖等临床资料方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

2.2 sCD40L 检测结果 健康对照组 sCD40L 平均浓度为(615.68±126.76)pg/mL,服药前 4 组 sCD40L 平均浓度均高于健康对照组;II 组 sCD40L 平均浓度高于 I 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);I 组服药后 sCD40L 平均浓度明显低于服药前($P<0.05$),但 I a、I b 组间 sCD40L 平均浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$);II 组服药前 sCD40L 平均浓度均高于负荷量 24 h 和服药后,比较差异有统计学意义($P<0.05$),但 II a、II b 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),I a 组负荷量 24 h 和服药后 sCD40L 水平明显低于 II a 组患者,比较差异有统计学意义($P<0.05$);I b 组负荷量 24 h 和服药后 sCD40L 水平明显低于 II b 组患者,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

表 1 各组患者临床资料对比分析

项目	I 组(SAP)		II 组(NST-ACS)	
	I a(36)	I b(36)	II a(28)	II b(28)
性别 男(<i>n</i>)	20	19	15	16
女(<i>n</i>)	16	17	13	12
吸烟史(<i>n</i>)	17	15	12	14
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	63.96±9.48	64.05±9.62	60.88±10.46	61.38±10.46
MBI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	25.18±3.24	26.16±3.68	24.82±2.64	26.22±4.18
SBP($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	134.20±18.90	133.80±18.6	134.50±19.80	133.60±23.50
DBP($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	75.50±9.80	74.90±10.20	75.30±14.80	76.20±13.60
PGB($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.38±1.66	6.12±2.18	5.52±0.94	5.83±1.46
HbA1c($\bar{x} \pm s$,%)	5.95±0.68	6.24±0.88	6.00±0.76	6.08±0.93
肌酐($\bar{x} \pm s$,μmol/L)	63.16±14.58	65.08±16.34	66.14±14.58	64.58±16.14
WBC($\bar{x} \pm s$,×10 ⁹ /L)	6.59±2.18	6.08±1.94	6.62±2.56	6.84±2.28
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.08±1.14	2.42±2.03	2.34±1.38	2.56±1.52
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.42±2.02	4.36±0.98	4.38±1.84	4.28±1.14
HDL($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.08±0.26	1.12±0.26	0.98±0.24	1.02±0.26
LDL($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.38±0.86	2.45±0.78	2.65±1.46	2.45±0.98

注:SBP 为收缩压,DBP 为舒张压,HbA1c 为糖化血红蛋白,WBC 为白细胞,TC 为总胆固醇,TG 为三酰甘油,HDL 为高密度脂蛋白,LDL 为低密度脂蛋白。

表 2 4 组患者 sCD40L 平均浓度对比分析($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

时间	健康对照组	I 组		II 组	
		I a	I b	II a	II b
服药前	615.68±126.76	745.52±248.16 ^a	756.18±314.56 ^a	805.58±257.26 ^{ad}	860.68±155.84 ^{ad}
负荷量 24 h	—	675.28±204.56 ^b	682.54±208.58 ^b	705.26±218.28 ^{bd}	716.86±272.58 ^{bd}
服药后	—	630.32±238.56 ^{bc}	633.64±194.28 ^{bc}	678.12±166.76 ^{bcd}	682.26±154.28 ^{bcd}

注:和健康对照组比较,^a $P<0.01$;和服药前组内比较,^b $P<0.05$;服药和和负荷量 24 h 组内比较,^c $P<0.01$;服药前、负荷量 24 h、服药后组间比较,^d $P<0.05$ 。—表示未进行相关检测。

3 讨 论

冠心病病理改变为动脉粥样硬化,冠脉粥样硬化斑块破裂可导致血栓附着,进而部分或全部阻塞血管,诱发一系列急性心血管不良事件如心肌梗死、心律失常、猝死等^[8]。炎症反应、血小板激活、氧化应激、内皮细胞激活、细胞外基质降解等均参与易损斑块的形成和发展,其中血小板激活在冠心病发病进程中发挥着极其重要的作用^[9-10]。

抗血小板治疗是防治冠心病等心血管疾病的基础^[11],阿司匹林和氯吡格雷是对冠心病患者抗血小板治疗的重要手段。全世界几百万接受抗血小板治疗患者中,心血管相关事件发生率居高不下,有统计资料显示,约 20%~30% 冠心病患者产生阿司匹林耐药性,氯吡格雷因起效快、药效强、耐受性好等优势,已成为仅次于阿司匹林应用最为广泛的抗血小板药物,随着不断深入研究,临床实践证实并非每位患者均能获益,可能和氯吡格雷无响应或者用药后血小板高反应性及不良事件有关。

氯吡格雷为一种噻吩吡啶类衍生物,其本身无抗血小板活性,口服后经肠道吸收,约 85% 的前体药物被酯酶水解为羧酸衍生物而进入血液,其余 15% 氯吡格雷被肝细胞色素 P450 同工酶转化为具抗血小板作用的有效活性物质。此外,氯吡格雷还具有降低血清炎症因子水平的作用,抑制胶原诱导的血小板聚集及血小板和内皮基质组织之间的相互作用,促进 NO 的合成^[12]。临床研究证实氯吡格雷能有增强阿司匹林的抗血小板作用,减少约 20% 冠脉事件发生^[13]。

近年来,大量临床报道阻断 CD40-CD40L 系统可抑制动脉粥样斑块的发生发展,改变斑块的生物学特征和结构,增加斑块的稳定性^[14]。sCD40L 是一种极具代表的肿瘤因子,来源于被激活的血小板,动脉粥样硬化斑块中血小板被激活后大量表达 CD40L 且在较短时间内转移至表面并脱落,水解为可溶性片段存于血液中;同时 sCD40L 又反馈促进血小板激活。sCD40L 水平升高可作为炎症活跃及斑块不稳定的指标,也是心血管不良事件发生的一个独立危险因素^[15]。本组资料显示,服药前 I 组和 II 组患者 sCD40L 浓度高于健康人群, NST-ACS 患者 sCD40L 浓度明显高于 SAP 患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 sCD40L 在冠心病患者动脉粥样硬化形成和进展中发挥极其重要的作用,可作为血小板活化的指标,通过 sCD40L 浓度可客观评价冠心病患者发生心血管不良事件的危险性^[16-18]。本组资料显示,冠心病患者服用氯吡格雷后血清 sCD40L 浓度较服药前明显降低,提示氯吡格雷能有效抑制循环血液中 sCD40L 的功能, SAP 患者给予符合剂量后序贯给予标准剂量 75 mg/d 和 150 mg/d,早期对血清 sCD40L 水平影响较 NST-ACS 患者明显,比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,冠心病患者血小板激活致使血清 sCD40L 水平明显高于健康人群,氯吡格雷能抑制血小板活化,降低血清 sCD40L 水平,负荷剂量抑制效果确定,对 SAP 患者抑制效果明显强于 NST-ACS 患者。

参考文献

[1] Mielczarek-palacz MA, Sikora A. Imbalance in serum soluble CD30/CD30L and CD40/CD40L systems are associated with ovarian tumors[J]. Human Immunol, 2013, 74 (1): 70-74.

[2] 张佳慧,袁晋青. 冠心病患者抗血小板药物的选择[J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2013, 23(11): 4960-4962.

[3] Fuentes E, Alarcn M, Astudillo L, et al. Protective Mechanisms of Guanosine from Solanum lycopersicum on Agonist-Induced Platelet Activation; Role of sCD40L[J]. Molecules, 2013, 18(7): 8120-8135.

[4] 张闻多,张永勇,季福绥. 不同氯吡格雷代谢人群在急性冠脉综合征患者中的分布特点[J]. 中国医刊, 2014, 10 (6): 41-44.

[5] 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. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(3): 353-367.

[6] Zhang ZM, Yang XM, Zhang C, et al. Antitumor effects and mechanisms of dendritic cells stimulated by sCD40L on ovarian cancer cells in vitro[J]. OncoTargets and Therapy, 2013, 6(6): 503-515.

[7] Mansfield AS, Nevala WK, Dronca RS, et al. Normal ageing is associated with an increase in Th2 cells, MCP-1 (CCL1) and RANTES (CCL5), with differences in sCD40L and PDGF-AA between sexes[J]. Clin Exp Immunol, 2012, 170(2): 186-193.

[8] 李健,丛玉隆,董蔚,等. 氯吡格雷抑制冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血小板受体活化的特征[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(7): 636-640.

[9] 李健. 氯吡格雷抑制冠心病患者血小板活化的差异性研究[D]. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2010.

[10] 李秀梅,胡大一. 氯吡格雷在冠心病中的应用[J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(1): 75-78.

[11] 马巧红,徐清斌,张波涛,等. 不同剂量氯吡格雷对冠心病患者血清 sCD40L 水平的影响[J]. 广东医学, 2014, 35 (7): 1102-1104.

[13] Li R, Chen WC, Pang XQ, et al. Effect of PI3K gene silencing on growth, migration and related proteins expression of CD40 signal-mediated gastric cancer cells[J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(2): 999-1008.

[14] 陈志华. 高负荷剂量氯吡格雷对 ACS 患者介入手术后血清 sCD40L 和 hs-CRP 水平的影响[D]. 长沙: 中南大学, 2012.

[15] Merino A, Gayá A, Calvo J, et al. Platelet aggregation inhibition blocks C-reactive protein and interleukin-6 (IL-6) elevation after the coronary angioplasty: effect of the-174 G/C IL-6 gene polymorphism[J]. Am J Cardiol, 2004, 94 (10): 1300-1303.

[16] Schlom J, Jochems C, Gulley JL, et al. The role of soluble CD40L in immunosuppression[J]. Oncoimmunol, 2013, 2 (1): 12-15.

[17] 李丽娟,李健,陈隽. 冠心病患者血清 sCD40L 浓度与胰岛素抵抗[J]. 重庆医学, 2010, 39(19): 2588-2590.

[18] 李守社,任鸿雁,夏章勇,等. 脑梗死患者血清可溶性 CD40L、白细胞介素-18 水平的变化及意义[J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26(1): 28-30.