

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.15.018

尿酸对男性急性冠状动脉综合征患者 PCI 术后抗血小板效应的影响

李会文¹, 邵 彬²

武警陕西省总队医院:1. 急诊科;2. 质量管理科, 陕西西安 710000

摘 要:目的 探讨尿酸对男性急性冠状动脉综合征(ACS)患者经皮冠状动脉介入(PCI)术后抗血小板效应的影响。方法 按照尿酸水平,将 2018 年 1—12 月在该院行 PCI 术的 160 例男性 ACS 患者分为高尿酸组(72 例)与正常尿酸组(88 例)。PCI 术后所有患者均口服硫酸氢氯吡格雷片(每次 75 mg,每日 1 次)和阿司匹林片(每次 100 mg,每日 1 次)。服药 1 周后采用 VerifyNow 血小板功能检测仪测定 2 组的血小板聚集率,计算血小板高反应性(血小板聚集率 $>46\%$)。采用血栓弹力图仪测定 2 组的花生四烯酸抑制率及二磷酸腺苷抑制率。观察 2 组主要心血管不良事件的发生情况。结果 高尿酸组三酰甘油及肌酐水平明显高于正常尿酸组($P<0.05$),高密度脂蛋白胆固醇水平明显低于正常尿酸组($P<0.05$)。高尿酸组的血小板聚集率 $[(43.58\pm7.22)\%]$ 及血小板高反应性 $[56.94\%(41/72)]$ 均明显高于正常尿酸组 $[(34.17\pm5.65)\%、20.45\%(18/88)]$,差异有统计学意义($P<0.05$)。高尿酸组的花生四烯酸抑制率 $[(48.25\pm8.87)\%]$ 及二磷酸腺苷抑制率 $[(35.19\pm6.22)\%]$ 均明显低于正常尿酸组 $[(66.32\pm10.43)\%、(60.44\pm9.17)\%]$,差异有统计学意义($P<0.05$)。高尿酸组的主要心血管不良事件发生率 $[16.67\%(12/72)]$ 明显高于正常尿酸组 $[4.55\%(4/88)]$,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 高尿酸男性 ACS 患者 PCI 术后抗血小板作用减弱,效应降低。

关键词:急性冠状动脉综合征; 经皮冠状动脉介入; 尿酸; 男性; 抗血小板治疗

中图法分类号:R446.1;R543.5 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2020)15-2172-04

Effect of uric acid on antiplatelet effect in male patients with acute coronary syndrome after PCI

LI Huiwen¹, SHAO Bin²

1. Department of Emergency; 2. Department of Quality Management, Shaanxi Provincial General Hospital of Armed Police, Xi'an, Shaanxi 710000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of uric acid on antiplatelet effect in male patients with acute coronary syndrome (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** According to the level of uric acid, 160 male ACS patients undergoing PCI in the hospital from January to December 2018 were divided into high uric acid group (72 cases) and normal uric acid group (88 cases). All patients were given clopidogrel tablets (75 mg/time, 1 time/d) and aspirin tablets (100 mg/time, 1 time/d) after PCI. The platelet aggregation rate of the two groups was measured by VerifyNow platelet function tester one week after taking the medicine, and the platelet high reactivity (platelet aggregation rate $>46\%$) was calculated. The inhibition rates of arachidonic acid and adenosine diphosphate were measured by thromboelastography. The main adverse cardiovascular events were observed in two groups. **Results** The levels of triacylglycerol and creatinine in high uric acid group were significantly higher than those in normal uric acid group ($P<0.05$), and the levels of HDL-C were significantly lower than those in normal uric acid group ($P<0.05$). The platelet aggregation rate $[(43.58\pm7.22)\% \text{ vs. } (34.17\pm5.65)\%]$ and platelet hyperresponsiveness $[56.94\%(41/72) \text{ vs. } 20.45\%(18/88)]$ of high uric acid group was significantly higher than that of normal uric acid group ($P<0.05$). The inhibition rate of arachidonic acid $[(48.25\pm8.87)\% \text{ vs. } (66.32\pm10.43)\%]$ and the inhibition rate of adenosine diphosphate $[(35.19\pm6.22)\% \text{ vs. } (60.44\pm9.17)\%]$ of high uric acid group was significantly lower than that of normal uric acid group ($P<0.05$). The incidence of main adverse cardiovascular events $[16.67\%(12/72) \text{ vs. } 4.55\%(4/88)]$ in high uric acid group was significantly higher than that of normal uric acid group ($P<0.05$). **Conclusion** The antiplatelet effect was weakened after PCI in male ACS patients with high uric acid.

Key words: acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention; uric acid; male; antiplatelet therapy

急性冠状动脉综合征(ACS)是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭,继发完全或不完全闭塞性血栓

作者简介:李会文,女,主治医师,主要从事急诊内科研究。

为病理基础的一组临床综合征,是冠心病的一种严重类型。采用经皮冠状动脉介入(PCI)术尽可能早地开通梗死相关动脉可明显降低死亡率,减少并发症,改善患者预后,而 PCI 术的抗血小板治疗是防止主要心血管不良事件发生的关键^[1]。尽管规范使用抗血小板药物,但由于个体差异的存在,在有些患者中会产生抗血小板药物抵抗。除了遗传因素是导致抗血小板药物抵抗的主要因素以外,尿酸作为动脉粥样硬化的危险因素^[2],其对抗血小板药物抵抗影响方面的报道尚少。因此,本研究探讨尿酸对男性 ACS 患者经 PCI 术后抗血小板效应的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2018 年 1—12 月于本院行 PCI 术的 160 例男性 ACS 患者为研究对象,年龄 18~80 岁,平均(62.33±10.45)岁。所有患者于 PCI 术前 12 h 内口服 300 mg 的硫酸氢氯吡格雷片[赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字 J20180029,每片 75 mg]和阿司匹林片(拜耳医药保健有限公司,注册证号 H20130339,每片 100 mg),于 PCI 术后联合硫酸氢氯吡格雷片(每次 75 mg,每日 1 次)与阿司匹林片(每次 75 mg,每日 1 次)进行抗血小板治疗。按照尿酸水平(>420 μg/L 为高尿酸血症)将 160 例 ACS 患者分为高尿酸组(72 例)与正常尿酸组(88 例)。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:(1)均符合中华医学会心血管病学会 2015 年《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[3]、2016 年《非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南》^[4]及 2007 年《不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》^[5]中的相关诊断标准;(2)均为男性患者,年龄≥18 岁;(3)均实施 PCI 术,且术后进行抗血小板治疗;(4)经本院医学伦理委员会的审批,患者均知情并签署知情同意书。排除标准:(1)严重肝肾功能不全;(2)伴有血液系统疾病、自身免疫性疾病、感染、恶性肿瘤及其他严重心脑血管疾病;(3)伴有痛风或近 3 个月内服用影响尿酸水平的药物。

1.3 血小板反应性的测定 PCI 术后抗血小板治疗 1 周,取 2 组患者的空腹外周静脉血 5 mL,采用 VerifyNow 血小板功能检测仪[美国爱科美思公司,药(械)准字:食药监械(进)字 2012 第 2403609 号]对血小板聚集率进行测定,以血小板聚集率>46%判定为抗血小板高反应性;采用血栓弹力图仪(上海中庸检验设备有限公司,YZ5000 型)对花生四烯酸(AA)抑制率及二磷酸腺苷(ADP)抑制率进行测定。AA 抑制率反映服用阿司匹林后血小板抑制的百分率,≥50%药物起效;ADP 抑制率反映服用硫酸氢氯吡格雷后血小板抑制的百分率,≥30%药物起效。

1.4 观察指标 观察 2 组患者的年龄、体质量指数

(BMI)、血脂、血压、血糖、血常规、吸烟、饮酒、心血管疾病等指标。所有患者至少随访 6 个月,观察 2 组的主要心血管不良事件发生情况,包括心源性死亡、心力衰竭、脑卒中、非致死性心肌梗死、不稳定型心绞痛、恶性心律失常、支架内血栓。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般资料比较 高尿酸组与正常尿酸组三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇及肌酐水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);2 组之间其他指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较

指标	高尿酸组 (<i>n</i> =72)	正常尿酸组 (<i>n</i> =88)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	61.80±9.76	63.15±10.63	0.632	0.353
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.89±1.77	24.15±2.03	0.774	0.215
吸烟[<i>n</i> (%)]	50(69.44)	51(57.95)	0.224	0.437
饮酒[<i>n</i> (%)]	21(29.17)	23(26.14)	0.358	0.312
高血压[<i>n</i> (%)]	55(76.39)	59(67.05)	0.519	0.144
糖尿病[<i>n</i> (%)]	3(4.17)	4(4.55)	0.449	0.238
总胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.11±2.06	4.90±1.83	0.705	0.294
三酰甘油($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.35±1.02	1.47±0.90	2.558	0.024
高密度脂蛋白胆固醇 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	0.84±0.15	1.16±0.38	2.416	0.030
低密度脂蛋白胆固醇 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.89±0.75	2.90±0.83	0.226	0.835
肌酐($\bar{x}\pm s$,μg/L)	82.66±14.58	71.74±12.15	2.843	0.012
血小板计数($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)	208.15±44.60	209.26±50.33	0.628	0.370
射血分数($\bar{x}\pm s$,%)	56.33±5.20	57.18±5.45	0.803	0.196
急性心肌梗死[<i>n</i> (%)]	52(72.22)	56(63.64)	0.264	0.403
不稳定性心绞痛[<i>n</i> (%)]	20(27.78)	32(36.36)	0.417	0.250

2.2 2 组血小板聚集率及血小板高反应性比较 高尿酸组的血小板聚集率与血小板高反应性分别为(43.58±7.22)%、56.94%(41/72),正常尿酸组的血小板聚集率与血小板高反应性分别为(34.17±5.65)%、20.45%(18/88),2 组之间血小板聚集率及血小板高反应性比较,差异均有统计学意义($t=2.873$, $P=0.015$; $\chi^2=12.447$, $P=<0.001$)。

2.3 2 组 AA 抑制率及 ADP 抑制率比较 高尿酸组的 AA 抑制率与 ADP 抑制率分别为(48.25±8.87)%、(35.19±6.22)%,正常尿酸组的 AA 抑制率与 ADP 抑制率分别为(66.32±10.43)%、(60.44±9.17)%,2 组之间 AA 抑制率及 ADP 抑制率比较,差

异均有统计学意义($t=4.806, 5.112, P<0.001, <0.001$)。

2.4 2 组主要心血管不良事件比较 高尿酸组与正常尿酸组均未见明显出血事件。高尿酸组出现心源性死亡 1 例,心力衰竭 2 例,脑卒中 1 例,非致死性心肌梗死 2 例,不稳定性心绞痛 4 例,恶性心律失常 1

例,支架内血栓 1 例,主要心血管不良事件发生率为 16.67%(12/72);正常尿酸组出现心力衰竭 1 例,非致死性心肌梗死 1 例,不稳定性心绞痛 2 例,主要心血管不良事件发生率为 4.55%(4/88);2 组之间主要心血管不良事件发生率比较,差异均有统计学意义($\chi^2=11.559, P<0.001$)。见表 2。

表 2 2 组 MACE 的比较[n(%)]

组别	n	心源性死亡	心力衰竭	脑卒中	非致死性心肌梗死	不稳定性心绞痛	恶性心律失常	支架内血栓	MACE 发生率
高尿酸组	72	1(1.39)	2(2.78)	1(1.39)	2(2.78)	4(5.56)	1(1.39)	1(1.39)	12(16.67)
正常尿酸组	88	0(0.00)	1(1.14)	0(0.00)	1(1.14)	2(2.27)	0(0.00)	0(0.00)	4(4.55)

3 讨 论

ACS 患者常表现为发作性胸痛、胸闷等症状,可导致心律失常、心力衰竭,甚至猝死,严重影响患者的生活质量和寿命。PCI 能够有效降低患者的并发症及死亡率,改善预后,抗血小板治疗是保证 PCI 治疗有效性及安全性的基础^[6]。阿司匹林联合硫酸氢氯吡格雷是临床常用的经典抗血小板治疗方案,效果及安全性均较高。但是不同个体间的抗血小板聚集作用存在一定差异,部分患者对抗血小板药物的反应性较低,称为抗血小板药物抵抗^[7]。阿司匹林为一种非选择性环氧合酶抑制剂,主要与环氧合酶-1 上 529 号位点的丝氨酸残基发生不可逆乙酰化反应,导致环氧合酶-1 失活,抑制 AA 的代谢,导致血栓素 A2(其具有较强的促血小板聚集作用)生成的减少,起到抑制血小板聚集的作用^[8-9]。硫酸氢氯吡格雷是一种 ADP 受体 P2Y12 拮抗剂,通过氧化作用形成 2-氧基-氯吡格雷,再经过水解形成活性代谢产物,与血小板表面的 ADP 受体 P2Y12 发生不可逆结合,对 ADP 介导糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 复合物的活化过程进行抑制,从而抑制血小板的激活及聚集过程,此过程受细胞色素 P450 酶系统的作用^[6,10]。

阿司匹林与硫酸氢氯吡格雷抵抗的发生机制尚不完全清楚,其影响因素较多,如遗传变异、基因多态性、药物代谢、药物间相互作用、生活方式、生活环境及基础疾病等^[11-12]。有研究显示,心血管疾病的危险因素包括高尿酸血症,且高尿酸血症是冠心病及其预后不良的独立危险因素^[13]。有研究显示,合并高尿酸血症的老年冠心病患者,其 PCI 术后血液存在高凝状态,阿司匹林与硫酸氢氯吡格雷抵抗的发生率比较高^[14]。本研究探讨尿酸对男性 ACS 患者 PCI 术后抗血小板效应的影响,结果显示,高尿酸组三酰甘油及肌酐水平明显高于正常尿酸组,高密度脂蛋白胆固醇水平明显低于正常尿酸组,说明高尿酸血症的男性 ACS 患者,其体内的代谢情况比较紊乱。高尿酸组的血小板聚集率及血小板高反应性均明显高于正常尿

酸组,高尿酸组的 AA 抑制率及 ADP 抑制率均明显低于正常尿酸组,提示阿司匹林与硫酸氢氯吡格雷对高尿酸血症男性 ACS 患者 PCI 术后血小板聚集的抑制作用较弱,对高尿酸血症男性 ACS 患者 PCI 术后 AA 及 ADP 的抑制作用导致血小板高反应性增高,阿司匹林与硫酸氢氯吡格雷的抗血小板反应性增高。高尿酸组的主要心血管不良事件发生率明显高于正常尿酸组,提示高尿酸血症男性 ACS 患者 PCI 术后更容易发生主要心血管不良事件。原因可能是尿酸水平升高后,机体内的氧化应激反应会明显增强,对血管内皮造成损伤,对血小板活化及聚集产生促进作用,损害细胞膜,增加血管通透性及微循环障碍,从而促进血栓形成^[15]。

综上所述,高尿酸男性 ACS 患者 PCI 术后抗血小板作用减弱,效应降低。加强 ACS 患者 PCI 术后的尿酸管理,具有非常重要的临床意义。

参考文献

[1] 张岩,王聪霞,刘晓唤,等. 网织血小板与早发冠心病 PCI 术后远期预后的相关性[J]. 西安交通大学学报(医学版),2018,39(3):327-331.

[2] 张雷,闫成芸,许净,等. 高尿酸血症与冠心病相关性的研究进展[J]. 河南大学学报(医学版),2018,37(2):82-85.

[3] 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. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2015,43(5):380-393.

[4] 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 段抬高型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,2016,45(5):369-376.

[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. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304.

[6] 陈淑霞,李俊晓,耿彦平,等. 不同抗血小板治疗方案在 CYP2C19*2 等位基因型缺陷患者 PCI 术后疗效及安全性的比较[J]. 中国循证心血管医学杂志,2018,10(9):1066-1069.

存在的现象^[15]。

3.2.2 加强基础知识和技能的培训 目前,我国人口老龄化形势严峻,慢性病高发,患者住院期间的营养治疗时间有限,营养管理重心应转移到社区及家庭。然而,我国基层医院医疗资源有限,人员专业素质不高,成为分级诊疗的短板。无论是推动医改向纵深发展,还是加强慢性病管理,都应让基层医疗机构承担更多的慢性病防控和康复职能。此次调查发现,西藏自治区尚未成立临床营养科,因此,笔者认为必须加强西部地区临床营养学科之间的交流,通过进修的形式,到临床一线进行临床营养的深入学习和实践。同时,还需启动社区营养师培训项目,以弥补社区营养从业人员在营养管理培训方面的缺失,将营养与健康的理念深入到基层、深入到社区;提高基层卫生人才的专业技术和医疗服务水平。

3.2.3 统一制订标准,规范学科发展 中国幅员辽阔,各地差异较大,各个医院又面临许多现实困难,即便有国家的各种规定,但要落实有较长的过渡期,笔者认为需尽量缩短过渡期,整合西部资源,共建共享,明确需求,优选方向开展工作,如人才培养合作,基层医务人员营养适宜技术培训,制订统一的临床营养工作路径、规范、标准等。同时,尽快制订“西部临床营养学科建设标准”及“西部临床营养重点专科标准”,以规范和促进西部临床营养学科的发展。

参考文献

- [1] 中国营养学会. 国民营养计划(2017—2030 年)[J]. 营养学报, 2017, 39(4): 315-320.
- [2] 黄健. 论医院营养科的现状与发展[J]. 临床医学工程, 2009, 16(5): 68-69.
- [3] 徐建设, 赵玉茹, 李晖. 北京市二级医院营养师现状的调查
- [4] 纳比. 比较房颤患者 PCI 术后双联抗血小板治疗与双联抗血小板+抗凝治疗的临床结果的 meta 分析[D]. 南宁: 广西医科大学, 2017.
- [5] 王正飞. 体外循环冠状动脉旁路移植术后联用阿司匹林、氯吡格雷与单用阿司匹林抗血小板治疗效果分析[J]. 中国实用医刊, 2018, 45(20): 34-35.
- [6] 汲晶, 李景春, 龙海泳, 等. 急性脑梗死阿司匹林联合氯吡格雷及大剂量阿司匹林抗血小板治疗的临床观察[J]. 中国社区医师, 2018, 34(20): 19-20.
- [7] 郭平平, 陈晓霞, 王晓蓉, 等. 阿司匹林和氯吡格雷抗血小板抵抗机制及临床研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2019, 27(3): 321-328.
- [8] 张宁, 王喆. 冠心病 PCI 患者服用双联抗血小板药物后氯吡格雷抵抗发生情况及影响因素分析[J]. 白求恩医学杂

- 查分析[J]. 中国食物与营养, 2008, 14(8): 51-53.
- [4] 洪丽冰, 张片红, 吴悦, 等. 医院营养科现况调查分析[J]. 中国农村卫生事业管理, 2012, 32(6): 571-572.
- [5] 程振倩, 于振海, 杜慧真. 2011 年山东省二级以上综合医院公立医院营养科状况调查与分析[J]. 医学检验与临床, 2011, 22(6): 89.
- [6] 赖渊杰, 王孝廉, 王娇, 等. 福建省三级医院临床营养专业人才培养的调查研究[J]. 按摩与康复医学, 2017(17): 87-89.
- [7] 张片红, 孟雪杉, 张春槐, 等. 73 家医院营养科调查与分析[J]. 中华医院管理杂志, 2001, 17(4): 230.
- [8] 杨艳旭, 李君贵, 王叶晋, 等. 医学营养专业岗位需求与职业能力现况调查[J]. 新乡医学院学报, 2013, 30(12): 1013-1015.
- [9] 蔡东联. 临床营养师与近代临床营养[J]. 中华临床营养杂志, 2005, 13(4): 206-209.
- [10] CARDENAS D. What is clinical nutrition? Understanding the epistemological foundations of a new discipline[J]. Clin Nutr Espen, 2016, 11: e63-e66.
- [11] 柳园, 胡雯, 赵品楠, 等. 浅谈临床营养师专科规范化培训[J]. 高等教育发展研究, 2011, 4(1): 49-50.
- [12] 王佳, 赵艳茹. 论临床营养科在临床治疗中的作用[J]. 肠外与肠内营养, 2017, 24(6): 326-327.
- [13] 马方. 中国临床营养的现状与发展[J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(3): 170-171.
- [14] CUERDA C C. Clinical nutrition education in medical schools: results of an ESPEN survey[J]. Clin Nutr, 2017, 36(4): 915-916.
- [15] FOLGUERAS M T, BALLESTEROS POMAR M D, PELÁEZ R B, et al. Organization and management of clinical nutrition in Spain. How do we assess the quality of our activities? [J]. Nutr Hosp, 2017, 34(4): 989-996.

(收稿日期: 2019-11-29 修回日期: 2020-04-06)

(上接第 2174 页)

- [7] 谭知零. 冠心病 PCI 患者服用双联抗血小板药物后氯吡格雷抵抗的发生情况及危险因素分析[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(6): 81-84.
- [8] 杨媛. 高尿酸血症对冠心病患者经皮冠状动脉介入术后凝血功能及药物抵抗的影响[J]. 血栓与止血学, 2018, 38(3): 193-196.
- [9] 王婷, 夏大胜, 何强, 等. 尿酸对老年冠心病患者介入术后凝血及血小板功能的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(6): 593-596.
- [10] KANG D H, HA S K. Uric acid puzzle: dual role as anti-oxidant and pro-oxidant [J]. Electrolyte Blood Press, 2014, 12(1): 1-6.

(收稿日期: 2019-12-22 修回日期: 2020-04-12)