

氯吡格雷抵抗研究的新分歧*

孟晓冬¹, 王燕慧²综述, 张 灏^{1△}审校

(甘肃省第二人民医院: 1. 心内科; 2. 重症医学科, 甘肃兰州 730000)

关键词: 氯吡格雷抵抗; 抗血小板治疗; 急性冠脉综合征; 经皮冠脉介入治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.15.034

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)15-1990-03

双联抗血小板治疗是急性冠状动脉综合征(ACS)和经皮冠状动脉介入(PCI)的标准化治疗^[1]。但尽管双重抗血小板治疗, 仍有患者发生心血管事件, 最严重的是支架内血栓形成^[2]。最近新发现氯吡格雷抵抗是 PCI 术中无血流的机制之一^[3], 血栓事件发生后的病死率为 15%~45%, 再梗死率为 60%~70%。自 Gurbel 于 2003 年首次报道氯吡格雷抵抗以来, 争议不断, 近年来又出现了许多新分歧, 现综述如下。

1 氯吡格雷抵抗的定义

氯吡格雷抵抗尚无公认的定义。氯吡格雷低反应, 氯吡格雷无应答, 氯吡格雷无反应, 氯吡格雷衰竭以及氯吡格雷反应变异可视作氯吡格雷抵抗的同义词, 也有人称为经治疗的血小板高, 活性状态^[4]。氯吡格雷抵抗有临床和实验室两层含义。临床定义指虽给予氯吡格雷标准化治疗, 但不能达到预期的药理学作用, 仍有闭塞性心血管事件发生^[5]。

实验室定义指虽给予氯吡格雷标准化的治疗但实验室仍监测到血小板活性未受到有效抑制。不同的检测方法在临床上同时应用, 不同中心所选择的检测项目不同, 同一检测方法不同的中心所采用的界限值存在差异, 这是导致氯吡格雷抵抗定义分歧的关键。

应用最广的是血小板透光集光度测定, 按照 Muller 定义最大血小板聚集基线水平与服用氯吡格雷后最大血小板聚集的差值小于 10% 为无反应, 10%~29% 为半反应, >30% 为正常反应。Gurbel 定义是使用 5 μmol/L 的 ADP 作为诱导剂, 在服药前和服药后最大血小板聚集的差值小于或等于 10%。Barragan 定义为在任何治疗时间内血小板反应性大于 50%。Angiolillo 定义是血小板聚集抑制率(IPA)小于 40%。Lau 定义是血小板聚集率大于或等于 70%。常用的 VerifyNow P2Y12 测定的血小板反应单位(PRU)正常在 230~240 之间。PRU 与临床事件之间高度相关^[6], 经氯吡格雷持续治疗后残余有活性的血小板大于 70% 被视为氯吡格雷抵抗^[7]。用流式细胞仪检测, 舒血管物质刺激磷酸蛋白(VASP)指数大于 50% 者被称为氯吡格雷抵抗^[8]。

较妥切的氯吡格雷抵抗的定义应当是临床和实验室结合, 即患者氯吡格雷标准化治疗后, 实验室检查证实未能有效抑制血小板聚集, 临床上也未能避免血栓事件的发生。氯吡格雷抵抗的临床所见和实验室所见并不呈线性关系。遗憾的是临床关注的缺血事件不能立即通过实验室检测结果推断。

2 氯吡格雷抵抗的发生率

氯吡格雷抵抗发生率在 4%~44% 之间^[9]。这个发生率的准确性难以令人信服。最近发现^[10]接受常规氯吡格雷治疗后的血小板抑制曲线呈正态分布, 以小于 $\bar{x} \pm 2s$ 为界值, 则只

有 4.2% 的患者存在氯吡格雷抵抗, 这个比率可能更接近于临床实际。美国食品与药品管理局 FDA 在对氯吡格雷的警示中认为氯吡格雷弱代谢发生率大致为 2%~14%。

3 氯吡格雷抵抗机制

3.1 临床因素 患者依从性差、剂量过低、吸收差、药物间的相互作用、ACS 血小板过度激活、并存糖尿病、超重、基线血小板计数增高等是氯吡格雷抵抗的临床因素。氯吡格雷和他汀类药物及质子泵抑制剂竞争肝脏 CYP3A4 而降低氯吡格雷活性产物形成的争议不曾间断^[11]。COGENT 研究^[12]发现双联抗血小板治疗者加用奥美拉唑显著降低上消化道出血的风险, 而不增加严重不良心血管事件发生率。多数研究并未证实他汀类药物以及质子泵抑制剂与氯吡格雷有相互作用。肝脏有丰富的 CYP3A4 表达, 足以满足他汀类药物或质子泵抑制剂与氯吡格雷代谢的需要。

3.2 细胞因素 血小板新生加速, 减少 CYP3A 代谢活性, 二磷酸腺苷(ADP)暴露增加, P2Y12 和 P2Y1 通路上调, P2Y 独立通路(胶原、肾上腺素、TXA2 和凝血酶)是氯吡格雷抵抗的细胞因素。

3.3 基因因素 氯吡格雷抵抗主要是 P2Y12、CYP3A4 和 CYP2C19 等基因的多态性造成。目前已发现有 30 余种 CYP3A4 基因多态性, 而 CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 是亚洲人群最常见类型。15% 亚洲人群存在 CYP2C19 功能缺失等位基因, 明显高于其他人种。有一项新技术称为全外显子组分析, 该技术可对基因组的整个蛋白编码区域进行序列分析, 能发现单核苷酸多态性, 也能识别出基因插入/缺失, 更易发现致病基因突变^[6]。采用这项新技术发现 ATP2B2 和 TIAM2 这两个新因子影响氯吡格雷疗效。有人新发现应用聚合酶链式反应(PCR)技术可加热电泳, 快速检测 CYP2C19 I331V, CYP2C9 R144C, 和 CYP2C9 I359L 基因多态性^[13]。携带 CYP450 2C19 * 2 或 3 等位基因突变者氯吡格雷活性代谢产物形成减少^[14]。CYP450 * 3 是氯吡格雷抵抗的独立因素。CYP450 2C19 * 17 与血小板聚集率有独立的相关性^[15]。CYP3A5 基因突变可能导致氯吡格雷活性代谢减弱或丧失。

CYP2C19 基因多态性在氯吡格雷抵抗中约占 12%, 携带此基因者削弱氯吡格雷后抗血小板聚集的作用^[16]。CYP2C19 * 2 基因突变十分常见, 携带 CYP2C19 * 2 等位基因使用氯吡格雷患者 PCI 后死亡和心肌梗死的风险更高^[17]。PCI 术后携带任意 CYP2C19 位点突变者心血管事件的发生率为非携带者的 3.58 倍。一项荟萃分析发现, 携带 CYP2C19 突变位点者发生心血管不良事件的概率显著大于非携带者^[18]。

P2Y12 基因序列的变异性分析显示, H1 单倍体占 86%,

* 基金项目: 甘肃省卫生行业科研计划项目(2010-652)。 作者简介: 孟晓冬, 女, 副主任医师, 主要从事冠心病研究。 △ 通讯作者, E-mail: mojishanren@realss.com。

H2 单倍体占 14%。H2 单倍体携带者易发生动脉粥样硬化,且氯吡格雷治疗效应低。国外也有研究发现 P2Y12 基因变异增加服用氯吡格雷后的脑血管事件发生风险,携带 34T 变异者发生缺血性脑卒中或颈动脉斑块的概率是只携带 34C 变异患者的 4 倍。但也有相反声音,有些研究不支持 CYP3A5 基因多态性导致氯吡格雷抵抗。氯吡格雷作用受 CYP3A5 * 3 基因多态性影响较小。Cuisset 等^[7]研究发现 P2Y12 受体基因的 T744c 的多态性对氯吡格雷无影响。Kar 等^[19]也发现氯吡格雷抵抗与 P2Y1 和 P2Y12 基因多态性无关。

4 氯吡格雷抵抗的监测方法

血小板功能监测目前并无金标准^[2]。首选流式细胞仪检测 P2Y12 受体特异的 VASP 测定通过抑制腺苷环化酶 P2Y12 介导的 ADP 刺激的舒血管磷酸化 P2Y12 稳定,特异度高但价格昂贵且耗时。其次为 VerifyNow 测定血小板聚集,该系统含纤维蛋白原包被的微球,含血小板促效剂 ADP 和作为细胞内钙释放的抑制剂 PGE1。该法快捷、自动、简单、标准化,不需要经验,与血小板透光集合度相关性良好。血小板透光集合度通过测量 ADP 刺激的富血小板血浆亮度反应血小板聚集功能,被认为是金标准,应用广泛,但耗时耗材,需要专家,缺乏标准化程序。其他方法的结果与血小板透光集合度相关性差。血小板功能复杂性决定了体外血小板功能检测方法只能从某一个侧面反应出血小板受抑制的程度,单一检测项目并不能充分揭示体内血小板的功能状态。不同的检测方法其结果也难相互替代或比较^[20]。

5 根据血小板功能检测结果指导用药

临床上渴望在 ACS 治疗初或计划进行 PCI 时就知晓患者对氯吡格雷的反应情况,以指导用药。根据 2012 年 FDA 的警示,用于临床目的 CYP2C19 基因型检测是可行的。Siller-Matwla 等^[21]研究证实以血小板功能测试为指导采用抗血小板治疗的 PCI 患者与对照组相比,血栓风险下降了近 8 倍,用总血小板反应活性测试氯吡格雷反应性,能够确定患者血栓事件的风险。联合几种特效的试验对依存性差或氯吡格雷抵抗的高危患者指导抗血小板治疗是有益的^[22]。

相反,也有研究认为血小板功能监测无助于克服氯吡格雷抵抗。ARCTIC 研究^[23]对 PCI 患者根据 VerifyNow 试验结果调整抗血小板治疗,结果和未监测而用氯吡格雷传统剂量治疗的效果相似。TRIGGER-PCI 试验等均不支持血小板功能检测指导临床用药。欧洲心脏病学会(ESC)2011 年不稳定型心绞痛/非 ST 段抬高的心肌梗死(UA/NSTEMI)指南中,不建议常规将血小板功能检测作为增加氯吡格雷维持量的依据。

6 氯吡格雷抵抗的对策

6.1 一般措施 对氯吡格雷抵抗者应注意提高依从性、控制血糖和避免药物相互作用。

6.2 增加氯吡格雷剂量 增加剂量可减少氯吡格雷抵抗的发生率。CURRENT-OASIS 7 研究^[24]证实与氯吡格雷标准剂量相比,增加剂量可使 30 d 心血管病死率、心肌梗死和卒中风险降低 15%,30 d 支架内血栓风险减少 42%。

也有人认为增加抗血小板药物的剂量便增加毒副作用而治疗效果并无差异。对高残余血小板反应性者,氯吡格雷高剂量组和标准剂量组在 6 个月时心血管病死亡、非致死性心肌梗死和支架内血栓联合终点发生率无明显差异。PCI 术后通过单一血小板功能检测,对残余血小板高反应性的低危患者不应常规使用高剂量氯吡格雷治疗。

6.3 三联抗血小板治疗 有研究证实,抗血小板治疗急性阶

段加用小血小板 II b/III a 受体拮抗剂明显减少 1 个月心血管事件的发生率。3T/2R 试验也发现加用替非罗班临床结局更好。三联也可用西洛他唑或磷酸二酯酶峰抑制剂 III。CILON-T 研究^[25]纳入韩国 3 755 例患者,观察阿司匹林、氯吡格雷 75 mg、西洛他唑与阿司匹林、氯吡格雷 150 mg 在 30 d 临床效果。结果发现,加用西洛他唑可降低 PRU 水平,改善氯吡格雷治疗效果。PCI 术后应用西洛他唑的患者 1 d 和 30 d 抗血小板疗效更好。对氯吡格雷抵抗的患者,西洛他唑疗效胜于双倍量氯吡格雷。然而,在 CILON-T 实验中,尽管三联疗法抗血小板疗效更好,但是以 6 个月的心血管事件为标准,其作用并不优于双重抗血小板治疗。在东亚西洛他唑常用作为抗血小板药物,但在外周动脉疾病,因其不良反应、经济因素以及缺乏大型研究来证实其在非亚洲人群的效果还没有被西方广泛接受。HOST-ASSURE 研究^[26]结果证明双倍剂量的氯吡格雷加阿司匹林和三联抗血小板治疗(阿司匹林加氯吡格雷加西洛他唑)并没有明显差异。来自波兰的 OMEGA-PCI 研究^[27]发现,接受 PCI 的氯吡格雷抵抗患者加用欧米伽-3 多饱和脂肪酸可明显改善氯吡格雷的效果。

6.4 替换其他 P2Y12 受体抑制剂

6.4.1 替换普拉格雷 普拉格雷的代谢不受 CYP2C19 等位基因变异的影响。研究显示普拉格雷较氯吡格雷能更明显地降低心血管死亡、非致死性心肌梗死和中风,对糖尿病患者尤为突出。然而普拉格雷组的严重出血危险相对增加了 32%,其中尤以致死性出血为著。

6.4.2 替换坎格雷拉 坎格雷拉可静脉给药,快速而可逆地抑制血小板聚集。目前对氯吡格雷抵抗者替换坎格雷拉治疗的研究尚少,但最近有些研究证实坎格雷拉并非氯吡格雷抵抗者的良好替代品。研究表明,PCI 术中应用坎格雷拉与安慰剂相比,坎格雷拉未能更有效减少 48 h 复合终点事件,但明显降低了支架内血栓和死亡的风险^[28]。PCI 研究显示,与氯吡格雷 600 mg 负荷量相比,对 PCI 患者静脉注射坎格雷拉未能更有效地减少 48 h 死亡、心肌梗死及缺血导致的血运重建,且有增加大出血趋势^[29]。

6.4.3 替换替卡格雷 替卡格雷属于环戊基三唑嘧啶类药物,也是第一个可逆的结合型口服 P2Y12 腺苷二磷酸受体拮抗剂,其作用于血管平滑肌细胞上的嘌呤 2 受体亚型 P2Y12,对 ADP 引起的血小板聚集有明显的抑制作用。用替卡格雷代替氯吡格雷不失为部分氯吡格雷抵抗患者的新选择^[30]。PLATO 研究^[31]比较了替卡格雷与氯吡格雷的差异,氯吡格雷的终点事件发生率为 11.7%,而替卡格雷终点事件为 9.8%,替卡格雷优于氯吡格雷。但替卡格雷可引起呼吸困难等不良反应^[32]。

参考文献

- [1] 张灏,米登海. 抗血小板治疗[M]. 北京:人民卫生出版社,2011: 231-289.
- [2] Vlachojannis GJ, Dimitropoulos G, Alexopoulos D. Clopidogrel resistance: current aspects and future directions[J]. Hellenic J Cardiol, 2011, 52(3): 236-245.
- [3] Bozbeyoglu E, Satilmis S, Aksu H, et al. Impact of clopidogrel resistance on ST-segment resolution and no-reflow in acute myocardial infarction with ST-elevation patients treated with a primary percutaneous coronary intervention[J]. Coron Artery Dis, 2012, 23(8): 523-527.
- [4] Alexander SP, Mathie A, Peters JA. Guide to Receptors and Chan-

- nels (GRAC), 4th Edition[J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 158 (Suppl 1):S1-254.
- [5] Angiolillo DJ. Variability in responsiveness to oral antiplatelet therapy[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(3 Suppl):27A-34A.
- [6] Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard-vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial[J]. *JAMA*, 2011, 305(11):1097-1105.
- [7] Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Role of the T744C polymorphism of the P2Y12 gene on platelet response to a 600-mg loading dose of clopidogrel in 597 patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. *Thromb Res*, 2007, 120(6):893-899.
- [8] Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(14):1404-1411.
- [9] Dupont AG, Gabriel DA, Cohen MG. Antiplatelet therapies and the role of antiplatelet resistance in acute coronary syndrome[J]. *Thromb Res*, 2009, 124(1):6-13.
- [10] Serebruany V, Cherala G, Williams C, et al. Association of platelet responsiveness with clopidogrel metabolism: role of compliance in the assessment of "resistance"[J]. *Am Heart J*, 2009, 158(6):925-932.
- [11] 王燕慧, 张灏. 他汀类药物与氯吡格雷相互作用争议的现状[J]. *国际心血管病杂志*, 2011, 38(2):104-107.
- [12] Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease[J]. 2010, 363(20):1909-1917.
- [13] Minarik M, Kopeckova M, Gassman M, et al. Rapid testing of clopidogrel resistance by genotyping of CYP2C19 and CYP2C9 polymorphisms using denaturing on-chip capillary electrophoresis[J]. *Electrophoresis*, 2012, 33(8):1306-1310.
- [14] Costache II, Rusu C, Ivanov I, et al. Clopidogrel resistance—risk factor in patients with acute coronary syndromes[J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2012, 116(2):383-388.
- [15] Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19 * 17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement[J]. *Circulation*, 2010, 121(4):512-518.
- [16] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(4):354-362.
- [17] Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(12):2429-2436.
- [18] Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2010, 304(16):1821-1830.
- [19] Kar R, Meena A, Yadav BK, et al. Clopidogrel resistance in North Indian patients of coronary artery disease and lack of its association with platelet ADP receptors P2Y1 and P2Y12 gene polymorphisms[J]. *Platelets*, 2013, 24(4):297-302.
- [20] 王燕慧, 张灏. 抗血小板治疗中血小板聚集功能检测的现状[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(17):1976-1978.
- [21] Siller-Matula JM, Francesconi M, Dechant C, et al. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: The MADONNA study[J]. *Int J Cardiol*, 2012 May 30. [Epub ahead of print]
- [22] Vidali M, Rolla R, Parrella M, et al. Role of the laboratory in monitoring patients receiving dual antiplatelet therapy[J]. *Int J Lab Hematol*, 2012, 34(5):484-494.
- [23] Collet JP, Cayla G, Cuisset T, et al. Randomized comparison of platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy versus standard of care: rationale and design of the assessment with a double randomization of (1) a fixed dose versus a monitoring-guided dose of aspirin and clopidogrel after DES implantation, and (2) treatment interruption versus continuation, 1 year after stenting (ARCTIC) study[J]. *Am Heart J*, 2011, 161(1):5-12.
- [24] Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9748):1233-1243.
- [25] Suh JW, Lee SP, Park KW, et al. Multicenter randomized trial evaluating the efficacy of cilostazol on ischemic vascular complications after drug-eluting stent implantation for coronary heart disease: results of the CILON-T (influence of CILostazol-based triple antiplatelet therapy ON ischemic complication after drug-eluting stent implantation) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(3):280-289.
- [26] Park KW, Park BE, Kang SH, et al. The 'Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of coronary artery stenosis - sAfeTy & effectiveness of drug-eluting stents & antiplatelet REgimen' (HOST-ASSURE) trial; study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2012, 13(1):29.
- [27] Gajos G, Rostoff P, Undas A, et al. Effects of polyunsaturated omega-3 fatty acids on responsiveness to dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the OMEGA-PCI (OMEGA-3 fatty acids after pci to modify responsiveness to dual antiplatelet therapy) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(16):1671-1678.
- [28] Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(24):2330-2341.
- [29] Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(24):2318-2329.
- [30] Costache II, Rusu C, Ivanov I, et al. Clopidogrel resistance—risk factor in patients with acute coronary syndromes[J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2012, 116(2):383-388.
- [31] Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9749):1320-1328.
- [32] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11):1045-1057.