

• 经验交流 •

阿托伐他汀与氯吡格雷对急性冠状动脉综合征患者血小板聚集率的影响*

王燕慧¹, 张 灏², 魏宏顺³, 孟晓冬², 李 琦³, 方 岩¹, 王 静², 王淑宏¹, 裴一璇²
(甘肃省第二人民医院:1. 重症医学科;2. 心内科;3. 急诊科, 甘肃兰州 730000)

摘 要:目的 探讨阿托伐他汀和氯吡格雷对急性冠状动脉综合征(ACS)患者血小板聚集率的影响。方法 选择 66 例 ACS 患者作为 ACS 组, 25 例健康志愿者作为对照组。ACS 组患者在常规药物治疗基础上均予阿司匹林(100 mg/d)、氯吡格雷(75 mg/d)和阿托伐他汀(20 mg/d)治疗。对照组志愿者均予阿司匹林肠溶片、氯吡格雷和阿托伐他汀口服, 药品来源、剂量与 ACS 组相同。采用流式细胞仪测定上述受试者的血小板聚集率。结果 对照组志愿者分别采用双联抗血小板联合阿托伐他汀治疗以及双联抗血小板治疗, 血小板聚集率分别为(44.27±16.37)%、(47.61±16.67)%, 二者差异无统计学意义($P>0.05$)。ACS 组患者采用上述 2 种方法治疗, 血小板聚集率分别为(47.70±15.07)%、(47.03±15.45)%, 二者差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 氯吡格雷与阿托伐他汀联合治疗不影响氯吡格雷的抗血小板作用, 二者无相互作用。

关键词:急性冠状动脉综合征; 阿托伐他汀; 氯吡格雷; 血小板聚集率

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.21.060

文献标识码:B

文章编号:1673-4130(2013)21-2910-03

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是以动脉粥样硬化和血栓形成为基础的疾病。临床治疗中抗动脉粥样硬化和抗血小板治疗是 2 项基本而重要的治疗措施。他汀类药物在预防动脉粥样硬化的发生、发展方面是目前最有效的药物, 在心血管病的一级和二级预防中具有良好的临床效果。氯吡格雷可抑制血小板的聚集, 降低心肌梗死、脑卒中、支架内血栓和缺血事件的发生率^[1]。但近年来, 有研究认为氯吡格雷和他汀类药物同时使用, 可能竞争细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP450)的同工酶 CYP 3A4, 从而影响氯吡格雷的抗血小板作用, 但实验研究和临床研究的结果却不一致^[2]。本研究选择健康志愿者、ACS 患者在采用双联抗血小板治疗(口服阿司匹林和氯吡格雷)期间加服阿托伐他汀, 采用流式细胞仪测定血小板聚集率, 了解氯吡格雷和阿托伐他汀是否存在药物相互作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 12 月至 2012 年 11 月本院诊断为 ACS 的 66 例患者作为 ACS 组, 其中, 男 47 例, 女 19 例; 年龄 26~56 岁, 平均(64.80±10.52)岁; 47 例患者[男 24 例, 女 23 例; 平均年龄(57.15±11.01)岁]经冠状动脉造影证实至少有 1 处狭窄不低于 75%。选择健康志愿者 25 例作为对照组, 其中男 15 例, 女 12 例; 年龄 26~56 岁, 平均(35.20±4.61)岁; 经体格检查, 排除心血管病。该研究经医院伦理委员会审查批准, 参与患者及志愿者均签署知情同意书。

1.2 ACS 组的排除标准 (1)合并血液系统疾病或血小板计数超过 $300 \times 10^9/L$ 或小于 $80 \times 10^9/L$ 的患者; (2)有胃、十二指肠溃疡, 胃黏膜出血, 恶性肿瘤, 活动性出血或严重心力衰竭[纽约心脏协会(New York heart association, NYHA)心功能分级Ⅳ级]的患者; (3)对阿司匹林、氯吡格雷、他汀类药物、低分子量肝素有禁忌的患者及入院前 2 周内用过以上药物的患者; (4)治疗后血压仍然超过 180/100 mm Hg 的患者; (5)临床重要实验室指标异常的患者, 包括转氨酶超过正常参考值上线的 2 倍, 血肌酐超过 $130 \mu\text{mol/L}$ 或肌酐廓清率小于 50 mL/min。

1.3 主要试剂与仪器 主要试剂: 1%多聚甲醛(paraformal-

dehyde, PFA)(美国 Sigma 公司)、0.2 mmol/L ADP(美国 Biopool 公司)、乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)抗凝剂(美国 Becton-Dickinson 公司)以及 CD61 PerCP(美国 Becton-Dickinson 公司), 后者为多甲藻素-叶绿素蛋白标记的抗血小板糖蛋白 GPⅢa 的单克隆抗体(monoclonal antibody, McAb)。主要仪器为 E0675 型 FACSsort 流式细胞仪(美国 Becton-Dickinson 公司)。

1.4 治疗方案

1.4.1 ACS 组 ACS 组患者在常规药物治疗基础上均予阿司匹林(100 mg/d)、氯吡格雷(75 mg/d)和阿托伐他汀(20 mg/d)治疗。出院时采血 3 mL, 收集于枸橼酸钠抗凝试管; 暂停阿托伐他汀口服 5 d 后, 再次采血 3 mL, 收集于枸橼酸钠抗凝试管。所有标本均测定氯吡格雷原药成分、氯吡格雷羧酸代谢物浓度。

1.4.2 对照组 对照组志愿者予以阿司匹林肠溶片、氯吡格雷和(或)阿托伐他汀口服, 药品来源、剂量与 ACS 组相同。根据药物半衰期特点, 于服药第 5 天采血 3 mL, 收集于枸橼酸钠抗凝试管内, 并停用阿托伐他汀 5 d, 继续氯吡格雷和阿司匹林口服; 于第 9 天采血 3 mL, 收集于枸橼酸钠抗凝试管。志愿者在实验期间统一饮食, 禁止剧烈运动、吸烟、饮酒及服用其他药物。

1.5 血小板聚集率的测定 抽取受试者静脉血 3 mL, 用枸橼酸钠抗凝全血, 混匀后立即进行实验。准备 2 支干净试管并做好标记, 一支为空白对照, 另一支为实验管。在 2 支试管内分别加入 100 μL 人骨涎蛋白(bone sialoprotein, BSP)、10 μL 全血和 6.5 mL CD61 异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)抗体。室温避光反应 30 min, 上机检测, 采用流式细胞术 CELLQUEST 软件获取数据并进行分析。取未加 ADP 及 ADP 活化的全血或富血小板血浆(Platelet-rich plasma, PRP)标本 5 μL , 加入 10 μL CD61 PerCP, 轻轻混匀, 室温避光染色 15 min; 加入 1 mL 预冷 1% PFA(2℃~8℃), 充分混匀, 置 4℃固定 30 min 后进行流式细胞术分析。以未加 ADP 标本为血小板聚集对照。ADP 活化后标本中单个血小板数量的减少反映血小板聚集率的大小。加 ADP 前、后标本

* 基金项目: 甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWST2010-21)。

的流式细胞分析,以 CD61 侧向角散射(side scatter,SSC)参数设定血小板门 R1 细胞群,以 CD61 前向角散射(forward scatter,FSC)参数分析 R1 门中血小板聚集情况。流式细胞仪可自动计算出 R3 门中血小板占总血小板的百分比,该百分比即为血小板聚集率。

1.6 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用配对样本 *t* 检验和独立样本 *t* 检验,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

对照组志愿者分别采用双联抗血小板联合阿托伐他汀治疗及双联抗血小板治疗,血小板聚集率分别为 $(44.27\pm 16.37)\%$ 、 $(47.61\pm 16.67)\%$,二者差异无统计学意义($P>0.05$),表明对照组志愿者联用氯吡格雷与阿托伐他汀不会影响氯吡格雷的抗血小板治疗效果。ACS 组患者采用双联抗血小板联合阿托伐他汀治疗及双联抗血小板治疗,血小板聚集率分别为 $(47.70\pm 15.07)\%$ 、 $(47.03\pm 15.45)\%$,二者差异无统计学意义($P>0.05$),表明 ACS 组患者同时服用氯吡格雷与阿托伐他汀并不影响氯吡格雷的抗血小板治疗效果,见表 1。

表 1 对照组与 ACS 组受试者血小板聚集率的比较					
组别	<i>n</i>	双联抗血小板及阿托伐他汀联合治疗(%)	双联抗血小板治疗(%)	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	25	44.25±16.37	47.61±16.67	-1.81	0.08
ACS 组	66	47.70±15.07	47.03±15.45	0.50	0.62
<i>t</i>		-0.96	0.16	—	—
<i>P</i>		0.34	0.88	—	—

—:此项目无数据。

3 讨 论

双联抗血小板治疗是 ACS 和经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention,PCI)的标准化治疗。尽管采用了双联抗血小板治疗,仍有部分患者发生心血管事件,严重者出现支架内血栓形成^[3]。最近发现氯吡格雷抵抗可能是 ST 段抬高急性心肌梗死患者 PCI 术后无复流现象的机制之一^[4],血栓事件发生后患者的病死率为 15%~45%,再梗死率为 60%~70%。Lau 等^[5]发现他汀类药物和氯吡格雷联用具有降低氯吡格雷抗血小板聚集的作用。他汀类药物是胆固醇的合成限速酶,氯吡格雷和脂溶性他汀类药物的代谢均需要肝脏 CYP3A 的参与,这 2 种药物同时应用可能竞争 CYP3A 而影响氯吡格雷的抗血小板作用。

目前,对于氯吡格雷与他汀类药物联用存在不同的观点。Brophy 等^[6]对 2 927 例 PCI 患者的研究发现,他汀类药物影响氯吡格雷的抗血小板作用。Serebruany 等^[7]进行了一项前瞻性、随机对照性临床 INTERACTION 研究,从多角度评价血小板功能,用流式细胞仪对血小板表面的 14 种受体进行检测,结果证实氯吡格雷和他汀类药物无相互作用。此后 Saw 等^[8]采用 Post-hoc 研究方法分析 CHARISMA 试验,证明他汀类药物和氯吡格雷之间无负面的临床相互作用。通过 CREDO^[9]、MITRA PLUS^[10]、GRACE^[11]及 CHARISMA^[12]对 ACS 和非急诊 PCI 患者进行的多中心研究发现,他汀类药物并不影响氯吡格雷的抗血小板作用,Mukherjee 等^[13]的研究也支持以上结论。

血小板聚集率是被广泛使用的评价氯吡格雷低反应性的指标,血小板聚集率检测是目前临床相对简易、快捷检验方法。

本研究用流式细胞仪测定血小板聚集率,通过监测 ADP 诱导的血小板聚集率,验证他汀类药物与氯吡格雷之间是否存在相互作用。研究结果提示,双联抗血小板联合阿托伐他汀治疗及双联抗血小板治疗,患者血小板聚集率的差异无统计学意义,提示联用氯吡格雷与阿托伐他汀不影响氯吡格雷的抗血小板治疗效果,其原因可能为人肝脏组织中有丰富的 CYP3A4 表达,足以满足常规剂量的阿托伐他汀和氯吡格雷的代谢,况且氯吡格雷可由多种 CYP450 同功酶系统,如 CYP3A4、CYP1A、CYP2B 等代谢。本研究结果与 INTERACTION 研究^[7]和最近报道的 ARMYDA-2 试验^[14]结果相符。因此,笔者认为联用氯吡格雷与阿托伐他汀不影响氯吡格雷的抗血小板治疗效果,他汀类药物和抗血小板药物氯吡格雷在动脉粥样硬化缺血事件的防治过程中占有重要地位,对于 ACS 患者和接受 PCI 治疗的患者,应采用双联抗血小板治疗和强化他汀类药物治疗。

参考文献

[1] Cavusoglu E,Cheng J,Bhatt R,et al. Clopidogrel in the management of ischemic heart disease[J]. Heart Dis, 2003, 5(2): 144-152.

[2] 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.

[3] Vlachojannis GJ, Dimitropoulos G, Alexopoulos D. Clopidogrel resistance: current aspects and future directions[J]. Hellenic J Cardiol, 2011, 52(3): 236-245.

[4] 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.

[5] Lau WC, Waskell LA, Watkins PB. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction[J]. Circulation, 2003, 107(1): 32-37.

[6] Brophy JM, Babapulle MN, Costa V, et al. A pharmacoepidemiology study of the interaction between atorvastatin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention[J]. Am Heart J, 2006, 152(2): 263-269.

[7] Serebruany VL, Steinhubl SR, Hennekens CH. Are antiplatelet effects of clopidogrel inhibited by atorvastatin? A research question formulated but not yet adequately tested[J]. Circulation, 2003, 107(12): 1568-1569.

[8] Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, et al. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(4): 291-295.

[9] Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial[J]. Circulation, 2003, 108(8): 921-924.

[10] Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, et al. Comparison of clinical benefits of clopidogrel therapy in patients with acute coronary syndromes taking atorvastatin versus other statin therapies[J]. Am J Cardiol, 2003, 92(3): 285-288.

[11] Lim MJ, Spencer FA, Gore JM, et al. Impact of combined pharmacologic treatment with clopidogrel and a statin on outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: perspectives from a large multinational registry[J]. Eur Heart J, 2005, 26(11): 1063-1069.

[12] Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, et al. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(4): 291-295.

[13] Mukherjee D, Kline-Rogers E, Fang J, et al. Lack of clopidogrel-CYP3A4 statin interaction in patients with acute coronary syndrome[J]. Heart, 2005, 91(1): 23-26.

[14] Patti G, Colonna G, Pasceri V, et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study[J]. Circulation, 2005, 111(16): 2099-2106.

(收稿日期:2013-05-06)

• 经验交流 •

碳酸锂对抑郁症患者甲状腺功能的影响

李 炎¹, 肖展翅², 姚振国¹

(黄冈市中心医院:1. 检验科;2. 神经二科, 湖北黄冈 438000)

摘 要:**目的** 探讨碳酸锂治疗抑郁症对患者甲状腺功能的影响。**方法** 选择接受碳酸锂治疗的 28 例抑郁症患者作为抑郁组,另选同期 30 例健康体检者作为对照组。分别在患者入院前和碳酸锂治疗 1 个月后采用美国 Access2 全自动化学发光免疫分析仪(化学发光免疫法与酶联免疫法),检测患者及健康者血清甲状腺素 3(T3)、甲状腺素 4(T4)、游离甲状腺素 3(FT3)、游离甲状腺素 4(FT4)、促甲状腺激素(TSH)浓度。**结果** 治疗前,抑郁症患者血清 T4、FT3、FT4 显著低于对照组,而 2 组受检者血清 T3、TSH 无显著差异;经碳酸锂治疗 1 个月后,抑郁症患者血清 FT4 较治疗前显著降低,而其它激素无明显改变。**结论** 碳酸锂治疗会降低抑郁症患者的甲状腺功能。

关键词:碳酸锂; 抑郁症; 甲状腺素; 促甲状腺激素
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 21. 061 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-4130(2013)21-2912-02

抑郁症与甲状腺的关系日益受到人们的重视,有研究表明 8%~25% 的抑郁症患者有不同程度的甲状腺功能减退,9%~20% 的抑郁症患者抗甲状腺抗体水平升高^[1]。为研究碳酸锂治疗抑郁症对患者甲状腺功能的影响,笔者收集了 2011~2012 年本院神经二科住院接受碳酸锂治疗的 28 例抑郁症患者,评价碳酸锂治疗对其甲状腺功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2011~2012 年神经二科住院接受碳酸锂治疗的 28 例抑郁症患者作为抑郁组,患者均符合精神障碍分类与诊断标准,其中,男 12 例,女 16 例;年龄 25~62 岁。另选同期 30 例健康体检者作为对照组。分别在患者入院前和碳酸锂治疗 1 个月后检测患者及健康者血清甲状腺激素水平。

1.2 仪器与试剂 主要仪器:美国 Access2 全自动化学发光免疫分析仪;主要试剂:美国 Access2 全自动化学发光免疫分

析仪配套试剂,批号 20120901,有效期 20130830。

1.3 方法 抽取患者及健康者静脉血 3 mL,离心 5 min (3 000 r/min),上机检测,检测方法为化学发光免疫法与酶联免疫法。

1.4 检测指标 检测指标为血清甲状腺素 3(thyroxin 3, T3)、甲状腺素 4(thyroxin 4, T4)、游离甲状腺素 3(free thyroxin 3, FT3)、游离甲状腺素 4(free thyroxin 4, FT4)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)。

2 结 果

治疗前,抑郁组患者血清 T4、FT3、FT4 显著低于对照组,而 2 组受检者血清 T3、TSH 无显著差异;经碳酸锂治疗 1 个月后,抑郁组患者血清 FT4 较治疗前显著降低,而其它激素无明显改变。2 组受检者血清 T3、T4、FT3、FT4、TSH 浓度比较见表 1。

表 1 2 组受检者血清 T3、T4、FT3、FT4、TSH 浓度的比较

组别	n	T3(nmol/L)	T4(nmol/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mIU/L)
抑郁组						
治疗前	28	1.95±2.02	95.10±22.00	4.08±4.13	12.40±2.78	1.25±0.96
治疗后 1 个月	28	2.04±2.23	89.60±16.20	3.94±3.97	11.50±2.39	1.36±1.07
对照组	30	1.66±1.77	111.30±25.30	4.31±4.35	14.70±3.22	1.34±1.12

3 讨 论

碳酸锂是治疗双相精神障碍性抑郁症的首选药物^[2]。近年来,碳酸锂在狂躁型精神病和反复发作的躁狂症治疗中均取得了很好的疗效^[3]。但是,碳酸锂对神经和心血管有很强的毒性作用,每个人对其耐受性不一样。有研究表明,碳酸锂治疗抑郁症后,约 42% 的患者甲状腺功能会受到抑制^[2,4]。采用碳酸锂治疗抑郁症,治疗所致的典型甲状腺功能减退会加重患者

躯体和神经精神症状^[5],这应引起临床医师的高度重视。研究表明,抑郁症患者治疗前甲状腺激素水平在正常范围内,说明其甲状腺功能基本正常;经碳酸锂治疗后,患者 FT4 显著下降。FT4 不受甲状腺球蛋白的影响,直接反映甲状腺功能,这提示抑郁症患者经碳酸锂治疗后甲状腺功能明显降低,与相关报道一致^[6],究其原因,可能是因为碳酸锂可抑制甲状腺小叶摄碘和合成甲状腺球蛋白的功能,通过减弱腺苷酸环化