

急性脑梗死患者氯吡格雷抵抗的影响因素分析

穆素会,李文杰,李静

(河南大学附属郑州颐和医院神经内科三病区,河南 郑州 450000)

摘要:目的 探讨急性脑梗死患者氯吡格雷抵抗的发生率与影响因素。方法 选取我院2016年11月—2018年12月110例急性脑梗死患者为研究对象,对其给予为期一周的氯吡格雷抗血小板聚集治疗,统计氯吡格雷抵抗发生率并分析其影响因素。将全部患者分为抵抗组(35例)和参照组(75例)进行比较分析。结果 治疗一周后,氯吡格雷抵抗发生率为31.82%(35/110)。抵抗组患者低密度脂蛋白水平高于3.12 mmol/L、2型糖尿病以及空腹血糖水平高于6.1 mmol/L的人数比例均明显高于参照组($P < 0.05$)。Logistic回归分析结果显示,低密度脂蛋白水平高于3.12 mmol/L以及2型糖尿病是引起急性脑梗死患者发生氯吡格雷抵抗的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 使用氯吡格雷治疗急性脑梗死易发生氯吡格雷抵抗,2型糖尿病、低密度脂蛋白高于3.12 mmol/L是发生氯吡格雷抵抗的独立危险因素。

关键词:糖尿病,2型;低密度脂蛋白;急性脑梗死;氯吡格雷抵抗

中图分类号:R743.33 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2020)01-0039-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.01.009

Influencing factors of clopidogrel resistance in patients with acute cerebral infarction

Mu Suhui, Li Wenjie, Li Jing

(The Third Division of Neurology Department, Zhengzhou Yihe Hospital
Affiliated to Henan University, Zhengzhou 450000, Henan, China)

Abstract: **Objective** To study the incidence and influencing factors of clopidogrel resistance in patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 110 patients with acute cerebral infarction in our hospital from November 2016 to December 2018 were selected as the study objects. All patients received anti-platelet aggregation treatment with clopidogrel for one week and the incidence of clopidogrel resistance was calculated and its influencing factors were analyzed. All patients were divided into a resistance group ($n = 35$) and a reference group ($n = 75$) for comparison and analysis. **Results** One week after treatment, the incidence of clopidogrel resistance was 31.82%(35/110). The clopidogrel resistance group had higher proportions of patients whose low density lipoprotein (LDL) was over 3.12 mmol/L, who suffered with type 2 diabetes mellitus and whose fasting blood glucose was over 6.1 mmol/L than the control group ($P < 0.05$). Results of logistic regression analysis showed that $LDL > 3.12$ mmol/L and type 2 diabetes mellitus were independent risk factors for clopidogrel resistance in patients with acute cerebral infarction ($P < 0.05$). **Conclusion** Treating acute cerebral infarction with clopidogrel easily induces clopidogrel resistance. Type 2 diabetes mellitus and low density lipoprotein > 3.12 mmol/L are independent risk factors for clopidogrel resistance.

Key words: diabetes mellitus, type 2; low density lipoprotein; acute cerebral infarction; clopidogrel resistance

急性脑梗死是临床中十分常见的一种心脑血管疾病,有着较高的发病率,且患者的死亡率以及致死率也较高^[1]。中老年群体是急性脑梗死患者的主要发病群体,对其进行抗血小板(PLT)聚集治疗,可以有效预防

患者再次发生脑血管不良事件,临床针对急性脑梗死患者治疗,首选阿司匹林,但是阿司匹林在临床应用的过程中,患者出现消化道反应的风险较高^[2]。随着临床医学技术的发展,氯吡格雷已经成为国内外脑血管

(缺血性)病二级预防指南^[3]推荐时间的一种抗血小板聚集药物,其与阿司匹林联合用药的过程中,效果十分显著,且单一用药其所引起的消化道反应也较少,因此应用价值十分显著,能够有效降低患者发生卒中的机率,且可以减少患者发生消化道出血的风险^[3-4]。然而部分急性脑梗死患者在接受氯吡格雷治疗的过程中,容易出现氯吡格雷抵抗,影响干预效果,不利于患者康复^[5]。当前临床中针对氯吡格雷抵抗的研究还未达成共识,这也正是本文需要进行深入研究的目的所在,用以指导急性脑梗死患者个体化用药,降低其脑血管病发生风险^[6]。在此,我院于2016年11月—2018年12月,选择对110例急性脑梗死患者,分析其发生氯吡格雷抵抗的情况,并对其影响因素予以总结,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2016年11月—2018年12月110例急性脑梗死患者,其中男63例,女47例,年龄49~82岁,平均年龄(64.31±14.69)岁。纳入标准:①患者均为首次发病;②均符合急性脑梗死的诊断标准^[6];③患者均在72h内接受治疗。排除标准:①脑外伤者;②肾功能不全者;③感染性疾病、癌症等严重性疾病者。为期一周的氯吡格雷治疗后,发生氯吡格雷抵抗35例患者设为抵抗组,其中男性18例,女性17例,年龄50~82岁,平均年龄(63.47±8.41)岁。未发生抵抗的患者设为参照组,其中男性38例,女性37例,年龄49~81岁,平均年龄(65.23±7.98)岁。两组患者年龄、性别比差异无统计学意义。本次研究获得我院伦理委员会批准,同时患者及其家属签署研究同意知情书,自愿参与本次研究。

1.2 研究方法 患者入院后,对其均给予为期1周的氯吡格雷[商品名:硫酸氢氯吡格雷片(波立维);生产企业:赛诺菲(杭州)制药有限公司;规格:75mg;国药准字:J20180029]抗血小板聚集治疗。指导患者口服用药,1次75mg,每日1次。同时给予阿托伐他汀(辉瑞制药有限公司,规格:20mg;国药准字H20051407)每日一次,每次20mg,清晨饭后服用。

1.3 观察指标 统计急性脑梗死患者氯吡格雷抵抗的发生率,并对其发生影响因素分析。通过血栓弹力

图监测二磷酸腺苷受体(ADP)途径诱导的血小板抑制率,判断患者氯吡格雷抵抗:ADP受体抑制率 $\geq 75\%$ 为效果良好;ADP受体抑制率 $\geq 50\% \sim 70\%$ 为起效;ADP受体抑制率 $< 50\%$ 为效果不佳。其中ADP受体抑制率 $\geq 50\%$ 为药物敏感;ADP受体抑制率 $< 50\%$ 为药物不敏感。

1.4 统计学方法 数据采用SPSS 20.0软件处理。计数资料以率(%)表示,使用 χ^2 检验比较。计量资料均采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性脑梗死患者氯吡格雷抵抗的发生情况分析 发生氯吡格雷抵抗35例,发生率为31.82%(35/110),定义为抵抗组,其余未发生氯吡格雷抵抗的75例急性脑梗死患者,定义为参照组。

2.2 急性脑梗死患者氯吡格雷抵抗发生的影响因素分析 抵抗组患者低密度脂蛋白水平高于3.12mmol/L、2型糖尿病发生率以及空腹血糖水平高于6.1mmol/L的人数比例均明显高于参照组($P < 0.05$),见表1。

表1 急性脑梗死患者氯吡格雷抵抗发生的影响因素分析

项目	抵抗组 (n=35)	参照组 (n=75)	χ^2	P
年龄>60岁	26	53	0.154	0.694
吸烟	11	13	2.779	0.095
饮酒	16	23	2.361	0.124
高血压病	14	25	0.463	0.496
2型糖尿病	15	9	13.320	<0.001
糖化血红蛋白高于6%	19	27	3.279	0.070
总胆固醇高于6.45mmol/L	13	20	1.247	0.264
低密度脂蛋白高于3.12mmol/L	24	28	9.342	0.002
空腹血糖高于6.1mmol/L	22	32	3.892	0.049

注:表内计数数据以(n)表示

2.3 急性脑梗死患者氯吡格雷抵抗发生的多因素分析 经Logistic回归分析,低密度脂蛋白高于3.12mmol/L以及2型糖尿病是引起急性脑梗死患者发生氯吡格雷抵抗的独立危险因素($P < 0.05$),见表2。

表2 急性脑梗死患者氯吡格雷抵抗发生的多因素分析

危险因素	B	SE	Wald	df	P	OR	95% CI
空腹血糖水平高于6.1mmol/L	1.044	0.555	3.543	1	0.060	2.841	0.958~8.427
低密度脂蛋白高于3.12mmol/L	1.311	0.534	6.038	1	0.014	3.711	1.304~10.560
2型糖尿病	2.093	0.623	11.281	1	0.001	8.105	2.390~27.484
常量	-3.374	0.803	17.647	1	0.000	0.304	

3 讨论

脑血管疾病是一种危及人们生命安全的常见疾病之一,目前临床研究中,发现对急性脑梗死患者给予抗血小板聚集治疗,能够有效降低患者再次发生心脑血管事件的概率,能够有效降低患者的病死率,保障患者生命安全^[7]。氯吡格雷作为一种心脑血管病二级预防常用药物,能够有效降低患者出现不良心脑血管事件的风险,有助于提升治疗效果^[8]。然而在抗血小板药物氯吡格雷降低患者不良心脑血管事件发生率的情况下,依旧有部分患者出现抵抗情况,影响患者治疗效果,此时就需要对急性脑梗死患者的氯吡格雷抵抗影响因素进行分析,用以指导临床用药^[9]。本次研究结果分析,急性脑梗死患者发生氯吡格雷抵抗的风险较高(31.82%),这与吴金龙等^[10]的研究结果有着一致性,说明本次研究结果具有可靠性。氯吡格雷抗血小板聚集作用受到多种因素的影响,通常与患者自身的胰岛素抵抗、个体差异以及ADP释放增多等有着密切的关系^[11]。本次研究结果发现,是否发生2型糖尿病、空腹血糖水平高低以及低密度脂蛋白水平高低,是急性脑梗死患者发生氯吡格雷抵抗的影响因素。其中患2型糖尿病以及低密度脂蛋白水平较高、空腹血糖水平较高的急性脑梗死患者,其在接受氯吡格雷治疗的过程中发生氯吡格雷抵抗的风险,明显高于未发生2型糖尿病、空腹血糖水平较低以及低密度脂蛋白水平较低的接受氯吡格雷治疗的急性脑梗死患者;另外,2型糖尿病以及低密度脂蛋白是急性脑梗死患者接受氯吡格雷治疗发生抵抗的独立危险因素,本研究结果与吴武姿等^[12]的研究结果相符,再一次提示本次研究的可靠性。临床应当加大对该类患者的监管力度,合理应用氯吡格雷治疗药物。糖尿病与氯吡格雷抵抗发生有着密切的联系,这是因为2型糖尿病作为一种慢性的炎症性疾病,其能够上调细胞环氧化酶表达,加之患者自身的氧化应激反应,增加了患者体内活性氧家族,同时长期的高血糖也会损害患者血管内皮细胞,提升了患者的血细胞聚集功能,增加患者发生氯吡格雷抵抗的风险^[13]。低密度脂蛋白能够促进单核细胞以及血小板活化,当患者体内的低密度脂蛋白水平较高时,能够促进血小板以及单核细胞黏附,引起氯吡格雷抵抗^[14-15]。

本次研究的不足之处是所选样本量较小,同时并未对发生氯吡格雷抵抗的患者开展针对性治疗,这还需要临床加速对氯吡格雷抵抗的研究深度。并且随着临床医学技术的不断进步,在发生氯吡格雷抵抗事件后,需要对患者制定个性化的抗血小板治疗干预方案,用以降低患者再次出现脑血管事件的概率,并且根据患者的临床特征,以及其危险因素,能够在治疗早期,

及时筛选出可能会发生氯吡格雷抵抗的患者,可以实现对其治疗方案的科学调整,为急性脑梗死患者治疗带来新的机遇。

综上所述,急性脑梗死患者容易发生氯吡格雷抵抗事件,其中以2型糖尿病以及低密度脂蛋白为危险因素,这类患者发生二次脑血管事件的风险较高,临床应当给予关注。

参考文献:

- [1] 刘前君. 急性脑梗死患者血纤维蛋白原水平检测及其与患者预后的相关性分析[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(13): 1580-1583.
- [2] 张新丽, 赵宏强, 陆兴周. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死/短暂性脑缺血发作的临床研究[J]. 右江民族医学院学报, 2014, 36(5): 709-710.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南(2010)[J]. 中国临床医生, 2011, 39(11): 68-74.
- [4] 芦璐, 房淑欣, 高阳. 血栓弹力图评价阿司匹林与氯吡格雷对急性脑梗死病人抗血小板效果[J]. 齐鲁医学杂志, 2017, 32(6): 707-710.
- [5] Yi X, Lin J, Zhou Q, et al. Clopidogrel Resistance Increases Rate of Recurrent Stroke and Other Vascular Events in Chinese Population[J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2016, 25: 1222-1228.
- [6] 中华医学会神经病学分会. 2016版中国脑血管病诊治指南与共识[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 126-128.
- [7] 谢涛波, 钟纯正, 米东华. 双联抗血小板治疗在脑梗死患者二级预防中的应用及对远期心脑血管事件的影响[J]. 贵州医药, 2018, 42(9): 1063-1065.
- [8] 彭菲, 邢艳晖, 马珊珊, 等. 缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作患者氯吡格雷抵抗及其影响因素分析[J]. 中国临床神经科学, 2017, 25(3): 290-295.
- [9] 刘淑静, 方芳, 陈柯霖, 等. 氯吡格雷抵抗在急性脑梗死患者中的影响因素研究[J]. 中国综合临床, 2017, 33(5): 424-428.
- [10] 程国辉, 李文东, 李如成, 等. 脑梗死急性期患者氯吡格雷抵抗与疗效的相关性[J]. 海南医学, 2018, 29(11): 1581-1583.
- [11] 吴金龙, 钟池, 王磊, 等. 急性脑梗死患者氯吡格雷抵抗的相关因素研究[J]. 卒中与神经疾病, 2016, 23(6): 395-398.
- [12] 吴武姿, 熊靓, 何力鹏, 等. 老年脑梗死患者氯吡格雷抵抗的影响因素[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2015, 24(7): 543-545.
- [13] 胡丽宁, 李卫萍. 2型糖尿病与氯吡格雷抵抗相关性的研究进展[J]. 医学临床研究, 2018, 35(1): 86-90.
- [14] 吴金龙, 钟池, 王磊, 等. 氯吡格雷在急性脑梗死的糖尿病患者中血小板抑制效应的研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34(7): 604-607.
- [15] 张成刚, 孙中武. 阿托伐他汀联合氯吡格雷预防老年短暂性脑缺血发作患者脑梗死的效果及对血脂、血小板的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(19): 4759-4760.

收稿日期: 2019-05-13; 修回日期: 2019-07-05