

择期经皮冠状动脉介入术前氯吡格雷抵抗、植入支架的数目及长度与围手术期心肌损伤相关

刘 婕² 樊 冰¹ 赵 昕¹ 姚 康¹ 吴鸿谊^{1Δ} 葛均波¹

(¹复旦大学附属中山医院心内科 上海 200032; ²复旦大学附属中山医院厦门医院心内科 厦门 361015)

【摘要】 目的 在择期行经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)的患者中,评价血栓弹力图(thrombelastography, TEG)检测的血小板活性及介入手术与围手术期心肌损伤(periprocedural myocardial injury, PMI)的关系。**方法** 选取复旦大学附属中山医院心内科2017年1—10月住院的378例冠心病(coronary heart disease, CHD)患者,均接受冠脉造影并置入药物支架,在双联抗血小板药物负荷12 h后,通过TEG检测患者的血小板功能并统计介入手术中的支架数量及长度。凝血酶诱导的最大血凝块强度(thrombin-induced maximum amplitude of clot strength, MA_{Thrombin})反映患者内在的血小板活性,AA%和ADP%分别代表阿司匹林和氯吡格雷对血小板的抑制率。**结果** 在研究人群中共计98例(25.9%)发生PMI。与非PMI组相比,PMI组患者术前ADP%较差($48.5\% \pm 24.0\%$ vs. $54.7\% \pm 25.9\%$, $P=0.038$),但是两组之间血小板活性(MA_{Thrombin})及AA%差异均无统计学意义。经过多因素回归分析,年龄($OR=1.041$, 95%CI: 1.013~1.071, $P=0.004$)、支架数目 ≥ 3 个($OR=3.009$, 95%CI: 1.590~5.694, $P=0.001$)、植入支架长度 ≥ 40 mm($OR=2.687$, 95%CI: 1.436~5.030, $P=0.002$)及ADP%($OR=0.990$, 95%CI: 0.980~0.999, $P=0.040$)是PMI发生的独立预测因素。**结论** 在择期行PCI的患者中,PMI的发生是多种因素介导的结果。除了年龄以外,植入支架的数目及长度,氯吡格雷抵抗都是影响PMI发生的独立危险因素。

【关键词】 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 经皮冠状动脉介入术(PCI); 血小板反应性; 围手术期; 心肌损伤

【中图分类号】 R654.2 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2021.05.010

Clopidogrel resistance before selective percutaneous coronary intervention and the number and length of stents implanted were correlated with myocardial injury in perioperative period

LIU Jie², FAN Bing¹, ZHAO Xin¹, YAO Kang¹, WU Hong-yi^{1Δ}, GE Jun-bo¹

(¹Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; ²Department of Cardiology, Xiamen Hospital, Zhongshan Hospital, Fudan University, Xiamen 361015, Fujian Province, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the relationship between platelet activity as measured by thrombelastography (TEG) and interventional procedure and periprocedural myocardial injury (PMI) in patients undergoing selective percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** The data was collected from 378 patients of coronary heart disease (CHD) who received coronary arteriography (CAG) and stent implantation in Department of Cardiology, Zhongshan Hospital from Jan to Oct, 2017. After 12 hours of dual anti-platelet drug load, platelet reaction of the patients was measured by TEG. The number and length of stents in PCI were counted. Thrombin-induced maximum amplitude of clot strength (MA_{Thrombin}) reflected the intrinsic platelet activity, AA% and ADP% reflected the platelet inhibition rate of

^ΔCorresponding author E-mail: wu.hongyi@zs-hospital.sh.cn

网络首发时间:2021-09-08 09:06:44 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20210907.1626.038.html>

aspirin and clopidogrel, respectively. **Results** A total of 98 patients (25.9%) occurred PMI. Compared with the non-PMI group, the ADP% in PMI group was poor ($48.5\% \pm 24.0\%$ vs. $54.7\% \pm 25.9\%$, $P=0.038$). However, there was no significant difference between the two groups in the inhibitory rate of $MA_{Thrombin}$ and AA%. Multi-factor Logistic regression revealed that age (OR=1.041, 95%CI: 1.013–1.071, $P=0.004$), number of stents ≥ 3 (OR=3.009, 95%CI: 1.590–5.694, $P=0.001$), length of stents ≥ 40 mm (OR=2.687, 95%CI: 1.436–5.030, $P=0.002$) and ADP% (OR=0.990, 95%CI: 0.980–0.999, $P=0.040$) are independent predictors of PMI occurrence. **Conclusion** PMI is a result mediated by multiple factors in patients undergoing selective coronary stenting. In addition to age, the number and length of stents implanted, the clopidogrel resistance were also independent risk factors for the occurrence of PMI.

【Key words】 coronary atherosclerotic heart disease; percutaneous coronary intervention (PCI); platelet activity; perioperative period; myocardial injury

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)已经成为冠心病患者主要的血管重建手段。随着器械和技术不断发展, PCI手术相关的严重并发症越来越少。但是, 由于患者年龄越来越大, 需要处理的病变越来越复杂, PCI围手术期心肌损伤(periprocedural myocardial injury, PMI)仍是不容忽视的问题^[1-2]。

行介入治疗的冠心病(coronary heart disease, CHD)患者中, PMI并不少见, 这会降低冠脉血运重建的获益。研究表明, PMI的发生会使得患者近期及远期不良心血管事件的风险明显增加^[3-4]。早期识别PMI高危因素并采取相应措施进行干预, 可能带来临床获益。

临床实践中, 在PCI术前常规使用双联抗血小板(dual antiplatelet therapy, DAPT)负荷来减少PMI和血栓并发症。DAPT治疗后的血小板活性是否与PMI相关, 目前仍存在争议。Mangiacapra等^[5]研究提示, 氯吡格雷负荷后残留的高血小板活性是PMI发生的独立危险因素; 但另一项研究显示, 氯吡格雷治疗后的血小板活性与PMI并不是独立相关^[6]。这些研究并没有将介入操作因素加入分析, 而操作很可能是导致PMI发生的主要机制。CHAMPION PHOENIX研究在常规DAPT治疗基础上加用坎格瑞洛, 结果发现强化抗血小板治疗能够有效减少PMI^[7]; 这提示PMI的减少可能来自对血小板活性的有效抑制。

本研究拟在择期进行PCI术的CHD患者中, 将介入操作的因素引入, 分析DAPT治疗后血小板活性是否与PMI发生独立相关。

资 料 和 方 法

研究对象 2017年1—10月在复旦大学附属中山医院心内科进行冠脉造影的患者共667例, 其中378例纳入研究。纳入标准: (1)冠脉造影证实CHD并接受冠状动脉药物支架治疗; (2)术前接受阿司匹林和波立维DAPT负荷且术前行血栓弹力图检查; (3)基线肌钙蛋白(cTnT)阴性; (4)介入术中未发生侧枝闭塞、心包填塞以及靶血管闭塞等严重并发症。排除标准: (1)同时使用糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂、西洛他唑或替格瑞洛等其他抗血小板药物; (2)阿司匹林或氯吡格雷过敏; (3)存在阿司匹林、氯吡格雷的禁忌证; (4)恶性肿瘤患者; (5)血液系统疾病或出血高危患者; (6)严重肝肾功能不全患者; (7)妊娠期妇女。

DAPT 治疗 常规给予300 mg氯吡格雷和300 mg阿司匹林, 在PCI术前一天下午6点服用。

血栓弹力图检测 PCI术当天上午6点空腹采血, 用3.8%枸橼酸钠抗凝的真空管(蓝头管)采静脉血3 mL, 2 h内经5000型TEG凝血分析仪(美国Haemoscope公司)检测, 试剂包括高岭土(含1% Kaolin液)、激活剂F(由蝮蛇血凝酶和血小板因子混合而成)、花生四烯酸(arachidonic acid, AA)和二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP), 均为美国Haemoscope公司的产品。TEG检测结果反映患者的内在血小板活性以及对阿司匹林和氯吡格雷的反应性。

TEG包括4个通道, 分别为高岭土、激活剂F、激活剂F及AA、激活剂F及ADP。第1通道: 从枸

橡胶管中抽取 1 mL 血样注入预热的蓝色试杯,其余 3 个通道吸取 10 μ L F 试剂到 2、3、4 通道的普通杯。加 10 μ L AA 试剂到第 3 通道的普通杯,加 10 μ L ADP 试剂到 4 通道的普通杯,分别从肝素化的全血注入 2、3、4 通道试杯中,并反复吸取试杯中的血样 3 次,使之混合,每个通道均由 TEG 软件根据测试结果自动计算最大振幅(maximum amplitude, MA 值)及其相应的血小板抑制率^[8]。MA_{Thrombin}通过加入凝血酶(最强的血小板激活剂)诱导血小板聚集,可以反映患者血小板和纤维蛋白能够形成的最大强度血凝块,该指标不受 DAPT 的影响^[9],可代表患者的内在血小板活性。AA%反映阿司匹林对血小板的抑制率,ADP%反映氯吡格雷对血小板的抑制率。

冠状动脉手术过程 常规方法行冠脉造影术,术中根据患者的冠脉病变情况植入支架,手术成功标准:术后冠状动脉狭窄程度 $<20\%$,TIMI 血流达 3 级,且不伴有严重并发症(如心包填塞、急诊冠状动脉旁路移植术和死亡等)。肝素的用量以及药物支架的类型由手术医师根据术中情况而定。

采用多支血管病变(multi-vessel disease, MVD)来判断冠状动脉粥样硬化的范围和严重程度^[5,10],MVD 定义为至少 2 支主要冠状动脉或其分支直径狭窄超过 50% 以上,若未达到 MVD 定义则考虑为单支血管病变。采用支架植入的长度和支架植入的数量作为评估介入过程复杂性的指标。

围手术期心肌损伤 根据既往文献^[11-12],基础心肌损伤标志物正常的患者,术后 24 h cTnT 上升超过正常上限(upper range limit, URL)99 百分位值(0.03 ng/mL)的 3 倍,则视为 PMI。

统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类变量用频率和百分率(%)表示。符合正态分布的连续性变量使用 t 检验进行组间检验,不符合正态分布的连续性变量则使用非参数检验进行组间检验。使用 χ^2 检验或 Fisher's 检验分析分类变量,在单变量分析的基础上,选择变量进入多因素 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

患者基线情况 378 例患者中 98 例(25.9%)发

生 PMI,280 例未发生 PMI。与未发生 PMI 的患者相比,发生 PMI 的患者年龄较大[(66 \pm 9)岁 vs. (63 \pm 9)岁, $P=0.001$]。两组其他临床危险因素差异均无统计学意义,包括性别、体重指数、高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟以及卒中病史比例(表 1)。

两组患者的生化指标 PMI 患者的纤维蛋白原水平明显高于非 PMI 患者[(305 \pm 68)mg/dL vs. (287 \pm 70)mg/dL, $P=0.034$];PMI 组的肌酐水平更高,但差异无统计学意义($P=0.075$)。两组其他指标无明显差异,包括甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白和糖化血红蛋白。

冠状动脉介入过程与 PMI 的关系 PMI 组患者的 MVD 比例为 72.4%(71/98),明显高于非 PMI 组的 61.1%(171/280, $P=0.043$)。PMI 组植入支架数目 ≥ 3 个的比例明显高于非 PMI 组(36.7% vs. 12.1%, $P < 0.001$);PMI 组植入支架长度 ≥ 40 mm 的比例也明显高于非 PMI 组(74.5% vs. 44.6%, $P < 0.001$)。

术前血小板活性与 PMI 的关系 PMI 组和非 PMI 组 MA_{Thrombin} 值分别为(61.9 \pm 5.2) mm 和(61.5 \pm 6.3) mm,差异无统计学意义。进而分析 PMI 与 DAPT 作用的相关性,结果发现 PMI 组 ADP% 明显低于非 PMI 组(48.5% \pm 24.0% vs. 54.7% \pm 25.9%, $P=0.038$),但是两组 AA% 无明显差异(84.0% \pm 20.4% vs. 86.0% \pm 18.5%, $P=0.378$)。

多因素 Logistic 回归分析 为了评价 PMI 发生的危险因素,将表 1 中单因素分析 $P < 0.10$ 的因素纳入多因素 Logistic 回归分析,变量包括年龄、肌酐、纤维蛋白原、MVD、植入支架数目 ≥ 3 个、植入支架长度 ≥ 40 mm 及 ADP%。经过多因素校正后,年龄(OR=1.041, 95%CI: 1.013~1.071, $P=0.004$)、支架数目 ≥ 3 个(OR=3.009, 95%CI: 1.590~5.694, $P=0.002$)、植入支架长度 ≥ 40 mm(OR=2.687, 95%CI: 1.436~5.030, $P=0.002$)以及 ADP%(OR=0.990, 95%CI: 0.980~0.999, $P=0.040$)是 DAPT 负荷后择期 PCI 术患者发生 PMI 的独立危险因素(表 2)。

讨 论

本研究在肌钙蛋白阴性的 CHD 人群中,分析

表1 PMI组及非PMI组的患者基线资料

Tab 1 Baseline characteristics of patients between PMI group and non-PMI group

[$\bar{x} \pm s$ or $n(\%)$]

Parameters	Overall ($n=378$)	Non-PMI group ($n=280$)	PMI group ($n=98$)	P	χ^2	t
Risk factors						
Age (y)	64 \pm 9	63 \pm 9	66 \pm 9	0.001	—	-3.276
Male	304 (80.4)	227 (81.1)	77 (78.6)	0.591	0.288	—
BMI (kg/m^2)	24.8 \pm 3.3	24.9 \pm 3.2	24.6 \pm 3.4	0.398	—	0.845
Hypertension	241 (63.8)	177 (63.2)	64 (65.3)	0.711	0.137	—
DM	105 (27.8)	79 (28.2)	26 (26.5)	0.749	0.103	—
Dyslipidemia	54 (14.3)	40 (14.3)	14 (14.3)	1.000	0.000	—
Smoking history	160 (42.3)	122 (43.6)	38 (38.8)	0.408	0.684	—
Stroke history	21 (5.6)	15 (5.4)	6 (6.1)	0.776	0.081	—
Laboratory tests						
SCr ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	82.1 \pm 50.2	79.3 \pm 15.7	89.8 \pm 94.9	0.075	—	-1.785
TG (mmol/L)	1.93 \pm 1.31	1.94 \pm 1.34	1.90 \pm 1.24	0.817	—	0.232
LDL-C (mmol/L)	1.90 \pm 0.88	1.87 \pm 0.85	2.01 \pm 0.95	0.177	—	-1.353
HDL-C (mmol/L)	1.06 \pm 0.49	1.07 \pm 0.55	1.03 \pm 0.27	0.459	—	0.741
HbA1c (%)	6.26 \pm 1.20	6.26 \pm 1.13	6.27 \pm 1.40	0.957	—	-0.054
Fbg (mg/dL)	292 \pm 70	287 \pm 70	305 \pm 68	0.027	—	-2.216
Medication						
Statin	376 (99.5)	278 (99.3)	98 (100)	0.402	0.704	—
β -blocker	313 (82.8)	233 (83.2)	80 (81.6)	0.721	0.128	—
ACEI or ARB	255 (67.5)	183 (65.4)	72 (73.5)	0.140	2.176	—
CCB	90 (23.8)	65 (23.2)	25 (25.5)	0.646	0.211	—
Coronary intervention						
MVD	242 (64.0)	171 (61.1)	71 (72.4)	0.043	4.080	—
Number of stents	1.8 \pm 0.8	1.6 \pm 0.7	2.2 \pm 0.9	<0.001	—	-6.638
Number of stents ≥ 3	70 (18.5)	34 (12.1)	36 (36.7)	<0.001	29.094	—
Length of stent (mm)	50.0 \pm 28.0	44.2 \pm 24.7	66.7 \pm 30.5	<0.001	—	-7.308
Length of stent ≥ 40 mm	198 (52.4)	125 (44.6)	73 (74.5)	<0.001	25.926	—
Index of TEG						
MA _{Thrombin} (mm)	61.6 \pm 6.0	61.5 \pm 6.3	61.9 \pm 5.2	0.555	—	-0.591
ADP%	53.1 \pm 25.6	54.7 \pm 25.9	48.5 \pm 24.0	0.038	—	2.079
AA%	85.4 \pm 19.0	86.0 \pm 18.5	84.0 \pm 20.4	0.378	—	0.883

P value is for the difference among the 3 groups. PMI; Periprocedural myocardial injury; BMI; Body mass index; DM; Diabetes mellitus; SCr; Serum creatinine; TG; Triglyceride; LDL-C; Low-density lipoprotein-cholesterol; HDL-C; High-density lipoprotein-cholesterol; HbA1c; Glycosylated hemoglobin; Fbg; Fibrinogen; ACEI; Angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB; Angiotensin receptor blocker; CCB; Calcium-channel antagonist; MVD; Multi-vessel disease; TEG; Thrombelastography; MA_{Thrombin}; Maximum amplitude induced by thrombin; ADP%: Platelet inhibition rate of clopidogrel; AA%: Platelet inhibition rate of aspirin.

表2 多因素 Logistic 回归分析 PMI 的危险因素

Tab 2 Risk factors of PMI analyzed by multivariate Logistic regression

Variables	OR	95% CI of OR	P	B	SD	$Wald$
Age	1.041	1.013–1.071	0.004	0.041	0.014	8.101
SCr	1.005	0.997–1.012	0.217	0.005	0.004	1.526
Fbg	1.002	0.999–1.006	0.228	0.002	0.002	1.454
MVD	0.716	0.390–1.315	0.281	-0.310	0.310	1.000
Number of stents ≥ 3	3.009	1.590–5.694	0.001	1.102	0.325	11.455
Length of stents ≥ 40 mm	2.687	1.436–5.030	0.002	0.989	0.320	9.556
ADP%	0.990	0.980–0.999	0.040	-0.011	0.005	4.221

SCr; Serum creatinine; Fbg; Fibrinogen; MVD; Multi-vessel disease; ADP%: Platelet inhibition rate of clopidogrel.

择期PCI术前DAPT负荷后血小板活性与PMI发生的关系,同时纳入临床危险因素、生化指标及介入操作过程的指标。结果表明PMI并不少见,研究中有25.9%的患者发生PMI;影响PMI发生的危险因素主要来自两个方面:(1)介入操作因素,植入支架数目 ≥ 3 个和长度 ≥ 40 mm均明显增加PMI的风险;(2)患者年龄,PMI发生风险随年龄增加而增加;(3)氯吡格雷对血小板的抑制作用,低抑制率会增加PMI风险。

一直以来,PMI这个概念并不受临床重视。主要原因是:(1) PMI的定义较多,不同专业组织和不同年份的指南对于PMI的定义差异较大,临床缺乏统一的标准;(2) 对于PMI是否属于临床不良事件存在争议^[13-14]。

2007年全球心肌梗死统一定义明确指出,基线cTn水平正常者接受PCI后48 h内,如心脏标志物水平升高超过URL 99百分位值,则提示围手术期心肌坏死,心脏标志物水平超过URL 99百分位值的3倍被定义为与PCI相关的心肌梗死。此时,指南^[16]并不强调关注是否有缺血症状、心电图改变或造影异常。2012年第3版全球心肌梗死定义对PCI相关的心肌损伤做了较大改动:基线cTn水平正常者接受PCI后48 h内,如心脏标志物水平超过URL 99百分位值的5倍且合并缺血症状、心电图改变或造影异常,则认为是PCI相关心肌梗死(4a型心梗);若不考虑临床因素,单纯的心脏标志物水平超过URL 99百分位值的5倍则被定义为PMI^[15]。2018版指南并未做出大改动,仍以心脏标志物水平超过URL 99百分位值的5倍作为阈值,因为大样本前瞻性研究表明此阈值与PCI术后短期和长期不良心血管事件存在相关性^[16]。

2013年美国心血管造影和介入学会(Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, SCAI)以专家共识的方式^[17]发布了“冠脉血运重建术后心肌梗死”的新定义和诊断标准。共识认为,肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)是优于肌钙蛋白的心脏生物标志物。与2007年和2012年提出来的心肌梗死通用定义相比,新标准要求诊断有临床意义的心肌梗死时CK-MB水平升高幅度更大,即术后48 h内CK-MB水平升高 \geq URL的10倍。之所以提出这样的标准,是因为这样定义的人群往往更为高危。一项大样本观察性

研究表明^[7],不管是使用全球心肌梗死定义标准还是SCAI定义的标准,都与远期不良心血管事件存在明显相关。

应该如何看待PMI? 我们认为,SCAI定义的PCI相关心肌梗死更侧重于一种不良结果,因为它意味更大量的心肌坏死,本身就会导致今后不良事件的增加;而全球心肌梗死定义的PMI更侧重于多种不良危险因素合并起来的信号,本身并不会导致不良后果,而是与其相关的危险因素均会增加不良心血管事件的发生。本研究中观察到的与PMI独立相关的危险因素,包括年龄、介入操作的复杂程度以及氯吡格雷的抗血小板作用,都被证实是预测不良心血管事件的独立危险因素。

导致PMI的因素主要包括两大方面^[18-19],一是患者机体本身的内在病理因素,如基础血小板活性、血管内皮的炎症反应等;二是与手术操作过程相关,如术中血管内皮细胞损伤、冠脉远段微血管栓塞、冠脉痉挛、斑块移位导致的边支闭塞、球囊扩张或支架释放时血管的短暂堵塞、心肌缺血再灌注损伤等。本研究结果显示随着年龄增加,PMI风险增加。老年患者内在的病理因素更多且更复杂,如脂代谢紊乱、血容量负荷增加、斑块钙化、内皮损伤以及血小板聚集。PMI最为显著的危险因素是介入操作的相关指标,这与文献结果一致^[3],支架植入更多和更长可能会引起:(1)冠状动脉局部机械刺激导致血管收缩和炎症级联反应;(2)斑块迁移和支架柱压迫影响侧支血流;(3)多次球囊扩张所致的局部冠状动脉夹层或者损伤;(4)缺血再灌注引起钙离子超载或氧自由基释放引起心肌损伤。

目前CHD患者常用的抗血小板药物包括阿司匹林及P2Y₁₂受体抑制剂,氯吡格雷是广泛使用的一种P2Y₁₂受体抑制剂药物,大约4%~40%的患者口服常规剂量的氯吡格雷无法达到良好的抗血小板疗效^[20]。由于氯吡格雷是一种前体药物,需要经肝脏的细胞色素P450酶(cytochrome P450, CYP450)代谢成活性产物,发挥抗血小板的作用。有许多因素会影响氯吡格雷的疗效,包括患者依从性、药物剂量、药物相互作用、吸烟、基因多态性等。基因多态性是决定氯吡格雷疗效的重要因素,其中CYP2C9基因起到重要的作用。本研究未对患者CYP2C9基因进行检测,既往多项研究表明亚洲人群中CYP2C9基因突变的比例较高,基因的突变会

导致CPY450酶活性下降,从而影响氯吡格雷代谢^[21-22]。由于多种药物都经过CYP450酶进行代谢,与氯吡格雷产生竞争效应,这些因素都会导致氯吡格雷抵抗的发生。本研究发现氯吡格雷抵抗与PMI相关,我们之前的研究纳入择期行PCI术的急性冠脉综合征患者,使用TEG检测患者血小板活性,同样发现氯吡格雷抵抗是预测PMI发生的独立危险因素^[12]。患者服用氯吡格雷后血小板活性不会被抑制,再加上PCI过程会导致血管内皮损伤以及冠脉慢血流,这些因素均会导致冠状动脉血栓形成,引起心肌损伤甚至坏死。研究普遍认为,在择期PCI术前口服DAPT药物能够明显减少PMI的发生,从而减少心血管不良事件、改善患者预后^[23-24]。但是个体对于抗血小板药物的反应不一,存在药物抵抗现象,如抗血小板药物不能起到抑制血小板聚集的作用,则可能引起支架植入处的血管出现血小板的黏附与聚集,加速血栓形成,PMI发生率增高^[25]。Mangiacapra等^[5]的研究纳入285例择期行PCI术的稳定性CHD患者,在术前至少12h给予患者600mg氯吡格雷和500mg阿司匹林负荷量,负荷后12h采用VerifyNow检测患者血小板活性,氯吡格雷治疗后高血小板反应性(high platelet reactivity, HPR)定义为血小板反应单位值 ≥ 240 。结果发现,相比于非PMI组,PMI组HPR发生率更高(41.2% vs. 26.7%, $P=0.008$),经过多因素Logistic回归分析后发现氯吡格雷治疗后HPR是预测PMI发生的独立危险因素。ADP通路上的抗血小板作用与PMI相关,增强该通路的抗血小板作用则可能降低PMI发生的风险。CHAMPION PHOENIX研究在常规DAPT治疗基础上加用坎格瑞洛,发现强化抗血小板治疗能够有效减少PMI^[7]。

本研究中,我们发现PMI组和非PMI组中阿司匹林抵抗率较低,但差异无统计学意义。阿司匹林通过抑制环氧化酶1(cyclooxygenase-1, COX-1),而抑制血栓烷A₂(blood clots alkanes A₂, TXA₂)的合成,抑制血小板的聚集反应。既往多项研究表明阿司匹林抑制血小板聚集的作用强于氯吡格雷^[26-27],这也与本研究结果一致。两组之间氯吡格雷抵抗率差异有统计学意义。考虑与氯吡格雷的基因多态性及药物相互作用更多等因素相关。

本研究在基线心肌标志物正常的CHD患者中,分析DAPT负荷后血小板活性与PMI的相关

性,结果表明氯吡格雷的抑制作用与PMI独立相关;此外,年龄和植入支架更多、更长也是PMI的独立危险因素。这些危险因素可能介导了PMI对预后的影响。

本研究的不足之处包括单中心研究,样本量有限,未对患者进行相关的基因检测,未对患者进行长期的预后随访,这些都有待于进一步设计多中心、大样本、长期观察随访的研究来解决。

作者贡献声明 刘婕 数据采集,论文构思、撰写和修订。樊冰,赵昕,姚康 数据采集,论文修订。吴鸿谊 数据分析,论文构思、撰写和修订。葛均波 论文构思和修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] GIRISH GB, MALCOLM WJ, YELLON DM, *et al.* Periprocedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(1): 23-32.
- [2] CUCULI F, LIM C, BANNING AP. Periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary intervention: is it important and how can it be prevented? [J]. *Heart*, 2010, 96(10): 736-740.
- [3] ZEITOUNI M, SILVAIN J, GUEDENEY P, *et al.* Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(39): 1100-1109.
- [4] BEN-YEHUDA O, CHEN S, REDFORS B, *et al.* Impact of large periprocedural myocardial infarction on mortality after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting for left main disease: an analysis from the EXCEL trial [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(24): 1-12.
- [5] MANGIACAPRA F, PATTI G, PEACE A, *et al.* Comparison of platelet reactivity and periprocedural outcomes in patients with versus without diabetes mellitus and treated with clopidogrel and percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(5): 619-623.
- [6] ANG L, THANI K B, ILAPAKURTI M, *et al.* Elevated plasma fibrinogen rather than residual platelet reactivity after clopidogrel pre-treatment is associated with an increased ischemic risk during elective percutaneous coronary intervention [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(1): 23-34.

- [7] CAVENDER MA, BHATT DL, STONE GW, *et al.* Consistent reduction in periprocedural myocardial infarction with cangrelor as assessed by multiple definitions: findings from champion phoenix (cangrelor versus standard therapy to achieve optimal management of platelet inhibition) [J]. *Circulation*, 2016, 134(10):723-733.
- [8] 翟东东, 王斌. 血栓弹力图测定的经皮冠状动脉介入治疗患者血小板高反应性及其临床意义[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2008, 16(5):259-263.
- [9] GURBEL PA, BLIDEN KP, SAUCEDO JF, *et al.* Bivalirudin and clopidogrel with and without eptifibatide for elective stenting: effects on platelet function, thrombelastographic indexes, and their relation to periprocedural infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(8):648-657.
- [10] YAN BP, DUFFY SJ, CLARK DJ, *et al.* Rates of stent thrombosis in bare-metal versus drug-eluting stents (from a large Australian multicenter registry) [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(12):1716-1722.
- [11] THYGESEN K, ALPERT JS, WHITE HD. Universal definition of myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(22):2173-2195.
- [12] WU H, QIAN J, SUN A, *et al.* Association of CYP2C19 genotype with periprocedural myocardial infarction after uneventful stent implantation in Chinese patients receiving clopidogrel pretreatment [J]. *Circ J*, 2012, 76(12):2773-2778.
- [13] CUCULI F, LIM C, BANNING AP. Periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary intervention: is it important and how can it be prevented? [J]. *Heart*, 2010, 96(10):736-740.
- [14] LIM C, GAAL W, BANNING AP. Periprocedural myocardial injury: not a benign entity [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(5):503-504.
- [15] THYGESEN K, ALPERT JS, JAFFE AS. Third universal definition of myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2012, 50(20):2173-2195.
- [16] THYGESEN K, ALPERT JS, JAFFE AS, *et al.* Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [J]. *Circulation*, 2018, 138(20):e618-e651.
- [17] ISSAM D, LLOYD W, MICHAEL J, *et al.* Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(17):1563-1570.
- [18] LANSKY AJ, STONE GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, 3(6):602.
- [19] HERRMANN J, PRASAD A. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(5):453-464.
- [20] SU Q, LI J, TANG Z, *et al.* Association of CYP2C19 Polymorphism with clopidogrel resistance in patients with acute coronary syndrome in China [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:7138-7148.
- [21] KHALIL B, SHAHIN M, SOLAYMAN M, *et al.* Genetic and nongenetic factors affecting clopidogrel response in the Egyptian population [J]. *Clin Transl*, 2016, 9(1):23-28.
- [22] SAYDAM F, DEĞİRMENCI İ, BIRDANE A, *et al.* The CYP 2C19*2 and CYP2C19*17 Polymorphisms play a vital role in platelet responsiveness to clopidogrel after percutaneous coronary intervention: a pharmacogenomic study [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2015, 37(8):e48.
- [23] MEHTA SR, YUSUF S, PETERS RJ, *et al.* Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study [J]. *Lancet*, 2001, 358(9281):527-533.
- [24] PATTI G, COLONNA G, PASCERI V, *et al.* A randomised trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of peri-procedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention [J]. *Circulation*, 2005, 116(11):2099-2106.
- [25] 吴鸿谊. 急性冠脉综合征患者的血小板功能评价及氯吡格雷疗效的基因学研究[D]. 复旦大学, 2012.
- [26] 刘东涛, 贾伟华, 周立春. 阿司匹林与氯吡格雷抗血小板聚集作用效果观察 [J]. 山东医药, 2014, 54(46):74-75.
- [27] 温宏峰, 王瑞彤, 李继来. 缺血性脑卒中患者阿司匹林或氯吡格雷及其联合应用抗血小板治疗的研究 [J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26(3):180-182.

(收稿日期:2020-07-17; 编辑:段佳)