

氯吡格雷抵抗机制的新认识

龚志刚(综述), 谭毅(审校)

作者单位: 415900 湖南, 汉寿县人民医院 ICU 科

作者简介: 龚志刚(1965-), 男, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 心血管临床和 ICU 管理。E-mail: ZCL040338@126.com

[摘要] 氯吡格雷是目前广泛应用的抗血小板药物之一。氯吡格雷抵抗的确切机制迄今尚未完全阐明。其可能机制包括基因多态性、血小板活化因素、生物利用度差异、胰岛素抵抗与阿司匹林抵抗因素、依从性与剂量因素及药物相互作用等。氯吡格雷抵抗的出现, 已影响其疗效的发挥, 该文就近年来氯吡格雷抵抗机制的新进展、新认识和防治策略作一综述。

[关键词] 氯吡格雷抵抗; 可能机制; 防治对策

[中图分类号] R 973.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2011)02-0183-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.02.35

New recognition of mechanisms of clopidogrel resistance GONG Zhi-gang, TAN Yi. Department of ICU, the People's Hospital of Hanshou County, Hunan 415900, China

[Abstract] Clopidogrel is one of the most widely used antiplatelet aggregation drug. The mechanisms of clopidogrel resistance (CPGR) are yet unclear to researchers. Possible mechanisms of CPGR include: polymorphisms of genes, platelet active factors, variable of bioavailability, factors of insulin resistance and aspirin resistance, noncompliance, dosing factors, drug interaction and so on. The appearance of CPGR had already influenced to its therapeutic effects. The article provides a brief review of new recognition and the progress of research for mechanisms of CPGR and measures of prevention and cure.

[Key words] Clopidogrel resistance; Possible mechanisms; Measures of prevention and cure

氯吡格雷(clopidogrel, CPG)系二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗剂, 属噻吩吡啶类药物, 是迄今临床上广泛使用的抗血小板(platelet, pt)药物之一。有关 CPGR 的定义, 目前国际上尚无公认的一致性标准。一般认为, pt 对 CPG 的反应不同, 对它们缺乏反应或反应降低, 称之为 CPGR^[1]。Nguyen 等^[2]研究表明, CPGR 应该是 CPG 不能达到预期的药理学作用, 而患者在接受 CPG 治疗中仍有临床事件发生, 则应称为 CPG 治疗失败。CPGR 亦称 CPG 无反应(non response), CPG 低反应(low response)。CPGR 的确切机制迄今尚未完全阐明。新近, Malek 等^[3]将 CPGR 归因于基因多态性、pt 活化的交替途径、患者的依从性、药物治疗前 pt 的活化状态、药物吸收度及药物的相互作用等。现就 CPGR 的可能机制和防治对策综述如下。

1 CPGR 的可能机制

1.1 基因多态性 是引起 CPGR 的最重要因素, 目前研究较多的是 P2Y₁₂、CYP3A4、CYP2C19 等基因

的多态性。

1.1.1 P2Y₁₂ 基因的多态性 二磷酸腺苷(ADP)受体 P2Y₁₂ 基因的多态性可直接影响 CPG 的 pt 抑制作用而造成 CPGR。目前研究较多的是 H2 单倍体型及 P2Y₁₂ 基因 34C > T。(1) 对个体 P2Y₁₂ 基因序列的变异型进行分析后发现, H2 单倍体(占 14%)携带者易于发生动脉粥样硬化(AS)性疾病, 并且对 CPG 的治疗效应降低^[4]。(2) P2Y₁₂ 基因 34C > T: 研究发现^[5]在所有接受 CPG 治疗的患者中, P2Y₁₂ 基因 34C > T 携带者发生神经系统事件(如缺血性脑卒中)和/或需行颈动脉血运重建术的概率是 P2Y₁₂ 基因野生型携带者的 5 倍。此外, 34C > T 基因突变可能使 mRNA 的稳定性增加, 使得 pt 表面 P2Y₁₂ 受体上调, 从而因维持剂量的 CPG 相对不足而发生“抵抗”现象。

1.1.2 CYP3A4 基因的多态性 CPG 是一种前体药物, 主要经过 CYP3A4 和 CYP3A5 氧化成活性代谢物质后, 才能发挥抗 pt 作用。Lau 等^[6]研究发现

CYP3A4 活性与 pt 聚集率呈明显的负相关 ($r = -0.6, P = 0.003$), 增强 CYP3A4 活性可使 CPGR 者变为对 CPG 有反应者。关于 CYP3A5, 以 Suh 等^[7] 研究发现, 无 CYP3A5 基因表达子的人群比有 CYP3A5 基因表达子的人群更易于在 CPG 和 CYP3A 抑制剂之间发生药物的相互作用, 多变量分析显示 CYP3A5 的基因多态性是 CPG 使用者 AS 事件发生的预测指标之一。不过, Smith 等^[8] 研究认为, P2Y12 和 CYP3A5 普通的基因序列变异对患者间 CPG 治疗效果的个体差异性并不提供任何重大影响。

1.1.3 CYP2C19 基因的多态性 近期较多研究集中于 CYP2C19 基因的多态性。有研究表明, CYP2C19 缺失功能的等位基因与 pt 对 CPG 的反应减弱有关。Frere 等^[9] 在对服用 CPG 的非 ST 段抬高的急性冠脉综合征 (ACS) 患者研究中, 证实了上述结论, 并认为可能 CPGR 的原因之一。Mega 等^[10] 对服用 CPG 患者的研究发现, 携带 CYP2C19 缺失功能等位基因的患者比未携带该基因的患者, 有较低水平的 CPG 代谢率, 且减弱了 CPG 对 pt 的抑制作用, 存在较水平的心血管事件风险。Simon 等^[11] 在研究服用 CPG 的急性心肌梗死 (AMI) 患者中发现, 携带 CYP2C19 缺失功能等位基因的患者比未携带该基因的患者, 有较高的继发性心血管事件风险。在接受经皮冠脉介入治疗 (PCI) 患者中这一现象更加明显。但是, 另有一些研究不支持 CYP2C19 基因多态性与 CPGR 有关。比如 Fontana 等^[12] 在心血管门诊患者的研究中, 未发现 CYP2C19 * 2 等位基因与 CPGR 有相关性。

1.1.4 目前, 单基因的多态性与心血管事件的研究 仍是临床关注的热点, 但是, 共存基因多态性在缺血事件中的作用仍不甚清楚。Malek 等^[3] 在对 105 名接受 PCI 的 ACS 患者研究后认为, 共存基因多态性可能导致服用 CPG 患者的 pt 持续激活活化, 并认为这将给 ACS 患者带来更大的危害。

1.2 血小板活化因素 研究发现, pt 活化因子 (platelet activating factor, PAF) 能与其它 pt 激动剂产生协同作用从而增强对 pt 的活化效能, 可能在 CPGR 中发挥重要作用。在 PAF 的诱导下, ADP 在 pt 聚集信号放大过程中起重要作用, 该作用正是分别通过 P2Y1 和 P2Y12 受体启动和放大来实现的。Keating 等^[13] 研究表明, 在稳定型心绞痛患者行选择性冠状动脉造影术使用 CPG 的患者中, 在亚极量 ADP (0.2 μM) 的全血样本中加入低含量 PAF (0.1

nM) 后, PAF 协同活化并放大 pt 聚集的效应显著。P2Y12 受体被高度抑制后, PAF 诱导的 pt 活化作用也被减弱。Bol Ditt Sollier 等^[14] 重复检测 ADP 诱导的 pt 聚集功能和 pt P2Y12 受体占有率的关系, 发现 CPG 作用的差异与其活性代谢产物和 P2Y12 受体的结合能力相关。Béres 等^[15] 发现, pt α_2 一肾上腺素受体活性高的稳定型心绞痛患者 pt 聚集功能显著提高, 功能性 P2Y12 受体增多, 促进噻吩吡啶类药物的抵抗。另外, 血小板糖蛋白 (GP) Ia 可以增加 pt 的高反应性, 作为一个独立的危险因素, 对抗 pt 凝集功能产生影响^[16]。

1.3 生物利用度差异 CPG 反应的个体差异可能还与胃肠道吸收差异有关。后者可导致进入肝脏的药物量发生变化。Taubert 等^[17] 发现, 不同个体间 pt 抑制程度及 CPG 各种代谢产物的药代动力学差异非常显著, 并认为这种个体间的变异性与药物的胃肠道吸收相关。有研究认为^[18], CPG 经酯酶代谢的增多可能是 CPGR 的一个原因。

1.4 胰岛素抵抗与阿斯匹林抵抗因素 胰岛素具有直接抑制 pt 活化的作用, 主要通过 pt L-精氨酸/一氧化氮系统发挥作用, 后者是重要的细胞内信号传导物质, 能通过胰岛素的作用减低 pt 聚集, 并产生环核苷酸抑制 pt 活化。研究^[19] 表明 2 型糖尿病患者的 pt 对 CPG 的敏感性下降, 可能与胰岛素抵抗有关。Ades 等^[20] 研究认为, 体重指数 (BMI) 超过 25 的患者 CPG 抗 pt 效果下降, 部分原因为胰岛素抵抗。有研究^[21] 发现 50% 阿斯匹林抵抗者同时对 CPG 有抵抗, 双重药物抵抗更易发生于妇女、高体重指数者。

1.5 依从性与剂量因素 患者依从性可直接影响 CPG 疗效。Serebruany^[22] 认为, 依从性差可能是 CPGR 的真正原因。CPG 抗 pt 作用有剂量依赖性, 300 mg 负荷量能提高低反应者的抗 pt 聚集功能。ALBION 研究^[23] 表明, 在非 ST 段抬高的 ACS 患者中, CPG 600 mg 负荷量在服药后 2 h 即达到 300 mg 5 h 后的 pt 抑制率。高负荷剂量可提供更强、更快捷的 pt 抑制。

1.6 药物相互作用 由于 CYP3A4 是多种药物代谢的关键酶。凡是经过 CYP3A4 代谢的药物或物质理论上都可能对 CPG 的代谢产生影响, 进而影响 CPG 对 pt 的作用。研究显示 40 mg 阿托伐他汀减弱 CPG 的抗 pt 聚集作用, 而不经 CYP3A4 代谢途径的普伐他汀则无此作用^[24]。不过, 另有些研究并未发现他汀类药物可影响 CPG 的抗 pt 作用。它们之

间是否存在相互作用尚未取得共识。另外,某些肝酶诱导剂,如利福平可增加 CPG 活性产物浓度,从而增强其抗 pt 效果。红霉素等可以竞争性抑制 CPG 代谢,使其在肝脏转化的活性产物减少,从而减弱其疗效。另有学者^[25]发现 CPGR 与使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和钙离子拮抗剂有关。新近报道^[26],部分质子泵抑制剂(PPI)(奥美拉唑、兰索拉唑及雷贝拉唑)可抑制 CYP2C19 活性,减弱 CPG 的疗效,并增加临床负性事件的发生。

1.7 其他 精神紧张、运动、性别、年龄、吸烟、体重、支架置入等也可能与 CPGR 有关。

2 CPGR 的防治对策

2.1 加强健康教育,提高患者的依从性;控制心血管疾病危险因素;对可疑的 CPGR 患者应及早检测、及早识别。

2.2 增加负荷量和(或)维持量 ALBION 研究^[23]表明,高负荷量的 CPG 可提供更强、更快捷的 pt 抑制。增加维持量至 150 mg/d 能有效抑制 pt,也是减少 CPGR 的方法之一^[27]。Bonello 等^[28]认为,可根据血管舒张物质激活的磷酸蛋白(Vasodilator-stimulated phosphoprotein, VASP)指数调整 CPG 负荷量,使 VASP 指数降到 50%,以减少出血风险并改善预后。Feher 等^[29]认为,CPG 用量应随体重不同而增减。

2.3 联合治疗或改用其他抗 pt 药物 阿斯匹林、CPG 及两药联用发生抵抗的概率分别为 25.7%、17.1% 及 5.7%,因此,联用阿斯匹林和 CPG,双重抗 pt 治疗可减少抵抗的发生,改善临床预后^[30]。GP II b/III a 受体拮抗剂可直接阻断 pt 活化、粘附、聚集的最后通路,CPG 可联合 GP II b/III a 受体拮抗剂如阿昔单抗,替罗非班作为替代治疗。

2.4 新型抗 pt 药物的应用 新型 P2Y12 受体拮抗剂普拉格雷(prasugrel, CS-747)系新一代噻吩吡啶类衍生物,通过不可逆阻滞 P2Y12 受体发挥抗 pt 聚集作用,较 CPG 能更迅速、有效、持久地抑制 pt 聚集^[31]。此外,还有 AZD6140、cangrelor、PRT060128 等。其中,前二者起效快且剂量容易控制。AZD6140 具有比 CPG 更强的 pt 聚集抑制率;cangrelor 不需要代谢激活,可迅速达到对 ADP 诱导的 pt 聚集的几乎完全的抑制。

2.5 其他 避免同时应用其他需要 CYP450 代谢的药物,如 PPI,必需应用 PPI 时,可合用泮托拉唑和埃索美拉唑^[26],或改用 H2 受体阻滞剂如雷尼替丁。此外,肥胖者应合理减肥。

综上所述,目前,迫切需要建立国际统一的 CPGR 标准和实验室检测体系;对 CPGR 产生的确切机制有待深入研究,如共存基因的多态性研究;新型抗 pt 药物尚须进一步研发等。可以预期,随着对 CPGR 的深入认识和医学科学的不断进步,CPGR 的确切机制可望获得完全阐明。防治 CPGR 的有效方法将会在今后的将来应用于临床,并使患者获益。

参考文献

- 1 Guthikonda S, Lev EI, Klieiman NS. Resistance to antiplatelet therapy[J]. Curr Cardiol Rep, 2005, 7(4): 242 - 248.
- 2 Nguyen TA, Diodati JC, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(8): 1157 - 1164.
- 3 Malek LA, Kisiel B, Spiewak M, et al. Coexisting polymorphisms of P2Y12 and CYP2C19 genes as a risk factor for persistent platelet activation with clopidogrel[J]. Circ J, 2008, 72(7): 1165 - 1169.
- 4 Fontana P, Dupont A, Gandrille S, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects[J]. Circulation, 2003, 108(8): 989 - 995.
- 5 Ziegler S, Schillinger M, Funk M, et al. Association of a functional polymorphism in the clopidogrel target receptor gene. P2Y12. and the risk for is chemic cerebrovascular events in patients with peripheral artery disease[J]. Stroke, 2005, 36(11): 1395 - 1397.
- 6 Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance[J]. Circulation. 2004, 109(2): 166 - 171.
- 7 Suh JW, Koo BK, Zhang SY, et al. Increased risk of atherothrombotic events associated with cytochrome P450 3A5 polymorphism in patients taking clopidogrel[J]. CMAT, 2006, 174(12): 1715 - 1722.
- 8 Smith SM, Judge HM, Peters G, et al. Common sequence variations in the P2Y12 and CYP3A5 genes do not explain the variability in the inhibitory effects of clopidogrel therapy[J]. Platelets, 2006, 17(4): 250 - 258.
- 9 Frere C, Cuisset T, Morange PE, et al. Effect of cytochrome P450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome [J] Am J cardiol, 2008, 101(8): 1088 - 1093.
- 10 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.
- 11 Simon T, Verstuyft C, Mary-krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events[J]. N Engl J Med, 2009, 360(4): 363 - 375.
- 12 Fontana P, Senouf D, Mach F. Biological effect of increased maintenance dose of clopidogrel in cardiovascular outpatients and influence of the cytochrome P450 2C19 * 2 allele on clopidogrel responsiveness[J]. Thromb Res, 2008, 121(4): 463 - 468.
- 13 Keating FK, Schneider D. The influence of platelet activating factor on the effects of platelet agonists and antiplatelet agents in vitro[J].

- Thromb Thrombolysis (online. 2008) DOI 10. 1007/s 1239-008-0239-5.
- 14 Bal Dit Sollier C, Berge N, Boval B, et al. Functional variability of platelet responsa to clopidogrel correlates with P2Y₁₂ receptor occupancy[J]. Thromb Haemost, 2009,101(1):116-122.
- 15 Béres BJ, Tóth-Zsámboki E, Vargová K, et al. Analysis of platelet alpha₂-adrenergic receptor activity in stable coronary artery disease patients on dual antiplatelet therapy[J]. Thromb Haemost,2008. 100(5):829-838.
- 16 Giusti B, Gori AM. Marcucci R, et al. Role of glycoprotein Ia gene polymorphisms in determining platelet function in myocardial infarction patient undergoing percutaneous coronary intervention on dual antiplatelet treatment [J]. Atherosclerosis, 2008, 196(1):341-348.
- 17 Taubert D, Kastrati A, Harlfinger S, et al. Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose [J]. Thromb Haemost,2004,92(2):229-231.
- 18 Heestermaans AA, van werkum JW, Schomig E, et al. Clopidogrel resistance caused by a failure to metabolize clopidogrel into its metabolites[J]. J Thromb Haemost,2006,4(5):1143-1145.
- 19 Ferrira IA, Mocking AI, Feljge MA, et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006,26(2):417-422.
- 20 Ades PA, Savg PD, Toth MJ, et al. The influence of obesity and consequent insulin resistance on coronary risk factors in medically treated patients with coronary disease[J]. Int J Obes (Lond),2008, 32(6):967-974.
- 21 Lve EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention; the role of dual drug resistance[J]. J Am Coll Cardiol,2006, 47(1):27-33.
- 22 Serebruany VL. The“clopidogrel resistance” trap [J]. Am J cardiol, 2007,100(6):1044-1046.
- 23 Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading dose in the patients with non-ST-segment elevation acute. coronary syndromes;the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation. Inflammation and Ongoing Necrosis) trial [J]. J Am Coll Cardiol,2006,48(5):931-938.
- 24 Lau WC, Waskell LA, Wathins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation; A new drug-drug interaction[J]. Circulation,2003,107(1):32-37.
- 25 Gurbel PA, Samara WM, Bliden KP. Failure of clopidogrel to reduce platelet reactivity and activation following standard dosing in elective stenting; implications for thrombotic events and restenosis [J]. Platelet, 2004, 15(2):95-99.
- 26 Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel [J]. Am Heart J,2009,157(1):148. e1-e5.
- 27 von Beckerath N, Kastrati A, Wiecezorek A, et al. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for days [J]. Eur Heart J, 2007,28(15):1814-1819.
- 28 Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein 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):1104-1411.
- 29 Feher G, Koltai K, Alkonyi B, et al. Clopidogrel resistance; role of body mass and concomitant medications [J]. Int J Cardiol,2007, 120(2):188-192.
- 30 Ainetdinova DKh, Udovichenko AE, Sulimov VA. Resistance to antiplatelet drugs in patients with non ST elevation acute coronary syndrome [J]. Kardiologia,2008,48(6):35-39.
- 31 Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, et al. A comparison of Prasugrel and clopidogrel loading dose on platelet function; magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation [J]. Am Heart J,2007,153(1):66.
- [收稿日期 2010-08-30][本文编辑 谭毅韦颖]

新进展综述

腹腔镜免气腹技术的研究进展

吴东波(综述), 黄顺荣(审校)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院普通外科

作者简介: 吴东波(1971-),男,医学博士,副主任医师,研究方向:腹腔镜外科学。E-mail:wudongbobo@126.com

[摘要] 腹腔镜手术主要是利用CO₂气体来制造手术操作空间。由于CO₂气腹存在一定的并发症及对人体的不良影响,人们研制了各种免气膜手术器械。该文就CO₂气腹对人体的影响、腹腔镜免气腹技术的优缺点及其研究进展做一综述。

万方数据