

# 平均血小板体积与氯吡格雷抵抗的相关性

李梦云 孔祥勇 丁晓梅

**【摘要】** 氯吡格雷是目前使用最广泛的血小板抑制剂,由于存在复杂的代谢途径以及基因多态性,有近 30% 的患者血小板抑制率不高,从而发生氯吡格雷抵抗,甚至导致不良临床事件的发生。研究发现平均血小板体积升高与氯吡格雷抵抗的发生密切相关。

**【关键词】** 氯吡格雷抵抗;平均血小板体积;冠状动脉粥样硬化性心脏病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.02.003

双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)已成为急性冠脉综合征(ACS)患者最基本的治疗方法<sup>[1]</sup>。对于经皮冠状动脉介入术(PCI)后患者,DAPT 可以有效预防支架内血栓形成。然而,临床工作中常发现,即使坚持双联抗血小板治疗,仍然有一些患者会发生支架内血栓形成,导致严重后果<sup>[2]</sup>。

平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)是反映血小板大小的常用指标。研究发现,MPV 升高可使血栓性疾病的发病风险增加,MPV 升高可以作为血小板活化的生物学标志。血小板体积增大,其代谢及酶活性增强,使血小板对抗血小板药物的反应性降低,即产生药物抵抗。目前,MPV 与氯吡格雷抵抗的相关性研究较多,但结果仍然存在争议。

## 1 氯吡格雷的作用机制

氯吡格雷是一种前体药物,本身不具有药理学活性,需经过 2 个连续、依赖细胞色素 P450 氧化的步骤转化为相应的代谢产物:(1)氯吡格雷转化为中间代谢产物 2-氧-氯吡格雷;(2)2-氧-氯吡格雷进一步转化为活性代谢产物<sup>[3]</sup>。氯吡格雷的活性代谢产物能够选择性且不可逆地与血小板膜表面的二磷酸腺苷(ADP)受体 P2Y<sub>12</sub> 结合,减少 ADP 受体的暴露,削弱 ADP 抑制腺苷酸环化酶的作用,从而阻止血小板的聚集。目前认为,血小板对氯吡格雷的抑制反应具有高度可遗传性(73%)。85% 的氯吡格雷在血液中通过酯酶代谢成为非活性物质。

## 2 氯吡格雷抵抗

### 2.1 氯吡格雷抵抗的定义

根据现有的研究,氯吡格雷抵抗的定义主要从两个方面阐述:(1)临床抵抗:患者服用氯吡格雷后仍然出现心血管事件;(2)实验室抵抗:体外试验中氯吡格雷不能有效抑制血小板活性。这两种定义并不等同,实验室抵抗不代表一定会出现缺血性事件;同样,在抗血小板药物治疗过程中如有缺血性事件发生也不一定会有实验室抵抗<sup>[4-5]</sup>。

### 2.2 氯吡格雷抵抗的原因

众多研究表明,氯吡格雷抵抗的发生与其代谢通路上 CYP2C9、CYP3A4、CYP3A5、CYP2C19、ABCB1 和 P2Y<sub>12R</sub> 等基因的多态性有关。目前对于 CYP2C19 的研究最深入。CYP2C19 有许多不同位点的等位基因,对氯吡格雷代谢的作用程度各不相同。其中 \*1 等位基因具有正常功能,\*2~\*8 等位基因可能导致对药物活性缺失或降低<sup>[3]</sup>,我国人群以 \*2、\*3 等位基因出现较多。已有报道,肝脏 CYP2C19 系统中有 1 个或 2 个 \*2~\*8 等位基因携带者的血小板活性高,发生心肌梗死、支架内血栓的风险显著增加,与不良预后相关<sup>[6]</sup>。而另一些等位基因如 \*17 可导致血小板对氯吡格雷的反应性增高,增加出血风险。

此外,药物的相互作用也会影响氯吡格雷转化为活性代谢产物的过程,同时使用氯吡格雷和质子泵抑制剂有影响氯吡格雷代谢的风险<sup>[7]</sup>。ABCB1 基因多态性会影响氯吡格雷在肠道内的吸收过程<sup>[8]</sup>。一些疾病状态如糖尿病、高体质量指数及低射血分数也会导致血小板抑制率降低<sup>[9-11]</sup>。

### 2.3 氯吡格雷抵抗的检测

临床上常用于评价氯吡格雷抵抗的检测方法

有血小板聚集功能检测,如光学比浊法(light transmittance aggregometry, LTA)、VerifyNow检测、血栓弹力图(thromboelastograph, TEG)等,但这些检测方法均存在耗时、昂贵、操作复杂等缺点,且不能作为评价氯吡格雷抵抗的“金标准”。MPV作为一种反映血小板活性的指标,可以使用常规血液分析仪检测,用于评估氯吡格雷抵抗<sup>[12]</sup>。

### 3 氯吡格雷抵抗与 MPV

已有研究发现 MPV 升高与心血管风险及不良心血管事件的关系<sup>[12]</sup>。高 MPV 水平是判断急诊胸痛患者是否为 ACS 的早期独立预测指标,并且与 ACS 的不良预后有关<sup>[13-14]</sup>。另外,MPV 还可预测 ACS 患者罪犯血管的严重程度、心肌梗死的范围以及 STEMI 患者左室收缩功能受损情况、1 年内主要心血管事件发生率<sup>[15]</sup>。

Huczek 等<sup>[14]</sup>的研究首次提出 MPV 与氯吡格雷抵抗的关系,该研究纳入 108 例因 ACS 置入支架的患者(早期支架内血栓组 36 例、对照组 72 例),发现反映血小板大小的指标(包括 MPV)在早期支架内血栓组更高,MPV 水平与阿司匹林及氯吡格雷的残余血小板反应性(VerifyNow 检测)明显相关。该研究还发现,对 DAPT 均为高反应性患者的 MPV 水平最低,对其中一种药物呈低反应性患者的 MPV 呈中等水平,而对 DAPT 均为低反应性患者的 MPV 水平最高。

我国学者在 2013 年的一项研究中也提出了类似的观点<sup>[16]</sup>。该研究纳入 152 例冠心病患者(其中 ACS 患者 141 例、84.2% 的患者接受了 PCI 治疗),使用全血电阻法(EIA)检测氯吡格雷对血小板的抑制程度,根据检测结果将患者分为氯吡格雷抵抗(CR)组和氯吡格雷敏感(CS)组,结果显示 CR 组的总体心血管事件发生率高于 CS 组,CR 组的 MPV 水平也较 CS 组显著增高,并且 MPV 每增加 1 fL<sup>[11]</sup>,CR 发生的风险增高 1.015 倍。

Asher 等<sup>[17]</sup>对 276 例急性心肌梗死患者进行了研究,在患者服用氯吡格雷负荷量后的 3~4 d 检测 MPV,并用 LTA 法进行血小板功能检测,根据患者对氯吡格雷的反应性分组,结果显示无反应组患者的 MPV 值较有反应组患者明显升高;根据 MPV 的四分位数分组显示,血小板聚集呈逐渐升高趋势。由此提出 MPV 升高与血小板激活有关,是 ACS 患者发生氯吡格雷无反应性的独立预测指标。

另一项前瞻性队列研究纳入了 185 例 ACS 患者,入院时即采集血液标本检测 MPV,在给予氯吡格雷负荷量后的 72 h 使用 Multiplate 法测定全血小板聚集功能,并根据氯吡格雷反应性进行分组,结果表明 MPV 水平升高是氯吡格雷抵抗最强的预测因素,ROC 曲线分析提示预测氯吡格雷抵抗的 MPV 截点为 8.3 fL,其敏感性为 76.6%,特异性为 68.3%<sup>[18]</sup>。

也有学者对此结果提出质疑。2006 年 Beyan 等<sup>[19]</sup>发现,健康成人的血小板参数(包含 MPV 等多项指标)与 LTA 法测定的血小板聚集功能无关,不能作为反映血小板活化的预测因素。然而,在疾病状态下(尤其是 ACS),受损的血管内皮更易引起血小板激活并且形成血栓,而该研究的受试者全部为健康人群,可能是导致与其他研究结论不同的原因。

Verdoia 等<sup>[1]</sup>研究发现,患者 MPV 水平的升高并不会增加阿司匹林、氯吡格雷及替格瑞洛治疗时出现血小板高反应性的风险。不同的是,该研究 MPV 及血小板功能检测的时间均为患者出院后 30~90 d,而不是入院基线时或事件发生的急性期内,这可能是导致该研究结果为阴性的原因。血小板平均寿命为 7 d,早期的 MPV 水平可能更能反映事件发生时的血小板活化状态。

关于 MPV 预测氯吡格雷抵抗的具体机制尚不明确。大血小板的密度高,每单位体积的血小板含有更多的颗粒及线粒体,能够产生更多的血栓烷 A<sub>2</sub>,分泌更多的转化生长因子- $\beta$ <sup>[20-21]</sup>,并且表达更多的糖蛋白 II b/III a<sup>[1]</sup>。有证据表明,通过检测血小板聚集性及颗粒物质的释放,血小板大小与其活性呈正相关。在血小板悬液中添加 ADP,大体积血小板优先聚集<sup>[22-23]</sup>,这表明大体积的血小板更容易形成血栓。MPV 增高反映了血栓和炎症状态,炎症及血栓状态同样也可能引起血小板体积的变化<sup>[24]</sup>。因此,MPV 作为一种能够反映大体积、高活性血小板的指标,可能预测氯吡格雷抵抗的风险。

### 4 结语

许多研究都表明氯吡格雷抵抗的发生与 MPV 的升高有密切联系,但结果并不一致。有必要对不同种族人群氯吡格雷抵抗与 MPV 的相关性进行研究。如果能最终证实 MPV 是预测氯吡格雷抵抗的有效指标,并据此指导临床医生制定个体化抗血小板治疗方案,将可能减少不良临床事件。

## 参 考 文 献

- [1] Verdoia M, Pergolini P, Rolla R, et al. Mean platelet volume and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(12):1739-1747.
- [2] Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study[J]. *Lancet*, 2007, 369(9562):667-678.
- [3] Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(1):92-99.
- [4] Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(12):919-933.
- [5] Kuliczkowski W, Witkowski A, Polonski L, et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the working group on antiplatelet drugs resistance appointed by the section of cardiovascular interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the working group on thrombosis of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(4):426-435.
- [6] Bergmeijer TO, Janssen PW, Schipper JC, et al. CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy in ST-segment elevation myocardial infarction patients-rationale and design of the patient outcome after primary PCI (popular) Genetics study [J]. *Am Heart J*, 2014, 168(1):16-22.
- [7] Weisz G, Smilowitz NR, Kirtane AJ, et al. Proton pump inhibitors, platelet reactivity, and cardiovascular outcomes after drug-eluting stents in clopidogrel-treated patients: The ADAPT-DES Study[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, 8(10):e001952.
- [8] Calderon-Cruz B, Rodriguez-Galvan K, Manzo-Francisco LA, et al. C3435T polymorphism of the ABCB1 gene is associated with poor clopidogrel responsiveness in a Mexican population undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Thromb Res*, 2015, 136(5):894-898.
- [9] Angiolillo DJ, Jakubowski JA, Ferreiro JL, et al. Impaired responsiveness to the platelet P2Y12 receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(10):1005-1014.
- [10] Bernlochner I, Byrne RA, Kastrati A, et al. The future of platelet function testing to guide therapy in clopidogrel low and enhanced responders[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2011, 9(8):999-1014.
- [11] Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet aggregation according to body mass index in patients undergoing coronary stenting: should clopidogrel loading-dose be weight adjusted?[J]. *J Invasive Cardiol*, 2004, 16(4):169-174.
- [12] Koh YY, Kim HH, Choi DH, et al. Relation between the change in mean platelet volume and clopidogrel resistance in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, 13(5):687-693.
- [13] Chu H, Chen WL, Huang CC, et al. Diagnostic performance of mean platelet volume for patients with acute coronary syndrome visiting an emergency department with acute chest pain: the Chinese scenario[J]. *Emerg Med J*, 2011, 28(7):569-574.
- [14] Huczek Z, Filipiak KJ, Kochman J, et al. Baseline platelet size is increased in patients with acute coronary syndromes developing early stent thrombosis and predicts future residual platelet reactivity. A case-control study[J]. *Thromb Res*, 2010, 125(5):406-412.
- [15] Yazici HU, Poyraz F, Sen N, et al. Relationship between mean platelet volume and left ventricular systolic function in patients with metabolic syndrome and ST-elevation myocardial infarction [J]. *Clin Invest Med*, 2011, 34(6):E330.
- [16] 李 蕾, 韩江莉, 李海燕, 等. 冠心病患者氯吡格雷抵抗与血小板参数的相关性分析[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(12):916-920.
- [17] Asher E, Fefer P, Shechter M, et al. Increased mean platelet volume is associated with non-responsiveness to clopidogrel[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(1):137-141.
- [18] Uzel H, Ozpelit E, Badak O, et al. Diagnostic accuracy of mean platelet volume in prediction of clopidogrel resistance in patients with acute coronary syndrome[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2014, 14(2):134-139.
- [19] Beyan C, Kaptan K, Ifran A. Platelet count, mean platelet volume, platelet distribution width, and plateletcrit do not correlate with optical platelet aggregation responses in healthy volunteers[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2006, 22(3):161-164.
- [20] Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, et al. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function [J]. *Br J Haematol*, 1982, 50(3):509-519.
- [21] Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, et al. Platelet size as a determinant of platelet function[J]. *J Lab Clin Med*, 1983, 101(2):205-213.
- [22] Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets. VI. Correlation of platelet function with platelet volume [J]. *Blood*, 1978, 51(2):307-316.
- [23] Haver VM, Gear AR. Functional fractionation of platelets [J]. *J Lab Clin Med*, 1981, 97(2):187-204.
- [24] Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, et al. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation?[J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(1):47-58.

(收稿:2016-10-17 修回:2017-02-03)

(本文编辑:丁媛媛)