

## •临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2006)14-11-0986-03

## 长期应用氯吡格雷对冠心病患者血管内皮功能的影响

张焕轶, 周发展, 王伯松, 王咏梅, 李惠娟, 尹鲁骅

(泰安市中心医院心内科, 山东省泰安市 271000)

[关键词] 内科学; 氯吡格雷; 阿司匹林; 血管内皮; 肱动脉超声; 冠心病

[摘要] 目的 探讨长期应用氯吡格雷对冠心病患者血管内皮功能的保护作用。方法 将166例经冠状动脉造影确诊为冠心病的患者(均予裸支架植入治疗)随机分为试验组和对照组,治疗的前6个月两组均应用氯吡格雷和阿司匹林6个月,6个月后对照组只应用阿司匹林,试验组继续应用氯吡格雷和阿司匹林6个月(其他冠心病基础用药一致)。分别于治疗6个月、12个月采用肱动脉超声和上臂反应性充血试验的方法观察并比较两组肱动脉舒张期内径、平均血流速度、血流量、动脉扩张性、血流阻力和肱动脉中膜厚度等反映患者血管内皮功能的指标。结果 试验组肱动脉管径、血流速度、血流量和扩张性增加,血流阻力和肱动脉内膜中膜厚度降低;其应用12个月比6个月效果更明显。治疗12个月后试验组比对照组血管内皮功能指标改善更明显( $P < 0.05$ )。在反应性充血状态下,试验组肱动脉管径、血流速度、血流量增加,血流阻力降低;而对照组血流速度、血流量、血流阻力、肱动脉管径等指标治疗12个月与治疗6个月差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 长期应用氯吡格雷对冠心病患者血管内皮功能可能有保护作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Study of the Protect Function of Clopidogrel on Blood Vessel Endothelium in Patients with Coronary Heart Disease

ZHANG Huan Yi, ZHOU Fa Zhan, WANG Bo Song, WANG Yong Mei, LI Hu Juan, and YIN Lu Hua

(Department of Cardiology, Tai'an Center Hospital, Tai'an 271000, China)

[KEY WORDS] Clopidogrel; Aspirin; Blood Vessel Endothelium; Brachial Artery Ultrasonography; Coronary Heart Disease

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the protect function of clopidogrel on blood vessel endothelium in patients with coronary heart disease (CHD). **Method** 166 patients with CHD confirmed by coronary arteriography were randomly divided into two groups. At the first six months the two groups were all treated with clopidogrel and aspirin. At the last six months the control group were only treated with aspirin and the case group continued with clopidogrel and aspirin (other foundation medicine in CHD were the same at the two groups). Compliance and endothelial function of brachial artery were determined by pulsed Doppler technique at 6th month and 12th month. Brachial artery diastolic diameter (Dd), mean flow velocity (Vm), blood flow volume (Q), distensibility (DC), resistance of blood flow (R) and intima-media thickness (IMT) were used as the indexes of compliance of brachial artery. While the brachial artery diastolic diameter (Dd'), the mean flow velocity (Vm'), the blood flow volume (Q') and the resistance of blood flow (R') after brachial artery reactive hyperaemia were used as the indexes of endothelial function of it. **Results** At the case group, the brachial artery diastolic diameter, mean flow velocity, blood flow volume and distensibility increased, resistance of blood flow and IMT cut down, and there were significant changes in 12th month vs 6th month.

There were significant changes between the case group and the control group in improving the function of blood vessel endothelium at 12th month. At the case group, the brachial artery diameter, flow velocity, blood flow volume increased in artery reactive hyperaemia test and resistance of blood flow cut down. At the control group, the brachial artery diameter, blood flow volume and resistance of blood flow did not change in 12th month vs 6th month.

**Conclusion** Long-term treatment with clopidogrel may improve the compliance and endothelial function of blood vessel endothelium.

近年研究发现,血管内皮功能障碍在冠心病的发生、发展中起着重要作用<sup>[1]</sup>。许多基础研究和临床试验已证明氯吡格雷对血管内皮功能具有保护作

用<sup>[2]</sup>。氯吡格雷和阿司匹林一起服用时有协同抗血小板作用。大量研究证明在经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后联合应用阿司匹林和氯吡格雷对进一步降低主要心血管事件有重要临床意义<sup>[3]</sup>。我们试图通过比较PCI术后患者应用氯吡格雷治疗6个月后和12个月后血管内皮功能的变化,探讨长期应用氯吡格雷对血管内皮功能的保护作用。

[收稿日期] 2006-06-09

[修回日期] 2006-10-28

[作者简介] 张焕轶,副主任医师,主要从事心血管内科临床研究, E-mail为 wishy@163.com。周发展,硕士,主要从事心血管内科临床研究。王伯松,硕士,主要从事冠心病的介入研究。

## 1 对象与方法

### 1.1 临床资料

选取 2003 年 10 月~2005 年 3 月在我院接受 PCI 术治疗的急性冠状动脉综合征患者 166 例, 年龄 40~66 岁, 随机分为试验组 (85 例) 和对照组 (81 例)。试验组共置入裸支架 132 枚, 其中前降支 68 枚、回旋支 30 枚、右冠状动脉 34 枚; 对照组共置入裸支架 127 枚, 其中前降支 65 枚、回旋支 27 枚、右冠状动脉 35 枚, 两组间一般情况及观察期使用血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 等其它药物情况具有可比性 (表 1)。

表 1. 两组间一般情况及用药情况比较

临床资料	试验组	对照组
年龄 (岁)	54.2 ± 12.5	53.4 ± 13.1
男/女 (例)	51/34	50/31
糖尿病 (例)	39	35
高脂血症 (例)	51	50
高血压 (例)	53	55
吸烟 (例)	41	39
观察期间其他用药		
他汀类药物 (例)	83	80
ACEI (例)	80	78
β受体阻滞剂 (例)	75	74

### 1.2 服药

所有患者在 PCI 术前 3~5 天给予氯吡格雷 (杭州赛诺菲圣德拉堡有限公司) 75 mg, qd, 同时开始或继续服用阿司匹林 100~300 mg, qd。PCI 术后继续服用阿司匹林和氯吡格雷 6 个月, 此后试验组继续服用阿司匹林和氯吡格雷 6 个月, 对照组只服用阿司匹林至随访结束。观察两组治疗 6 个月后和 12 个月后肱动脉的功能。

### 1.3 肱动脉超声

受检者首先仰卧 10 min, 连接心电记录。用 HP-SONOS5500 型超声诊断仪 (探头频率 7.5 MHz) 进行肱动脉超声检查<sup>[4]</sup>。选定肘关节上 2~15 cm 范围内的肱动脉为靶动脉, 取其纵切面, 测量肱动脉舒张期末内径 (diastolic diameters, Dd)、收缩期末内径 (systolic diameters, Ds) 和内膜中膜厚度 (intima-media thickness, IMT); 应用频谱多普勒测量肱动脉平均血流速度 (mean flow velocity, Vm), 整个测量过程中超声探头始终处于固定位置。然后血压计加压至

300 mmHg, 维持 4.5 min, 放气后 15 s 内测血流速度 (Vm'), 60~90 s 内测肱动脉反应性充血后内径值 (Dd', Ds'), 上述各项指标均连续测定三个心动周期, 取平均值。将测定的指标采用下述公式<sup>[5]</sup> 计算肱动脉功能的各项参数。

血流量 (blood flow volume, Q) =  $\pi \times Vm \times Dd^2 / 4$ ;  
前臂阻力 (resistent, R) = 平均动脉压 / Q; 动脉扩张性 (distensibility, DC) =  $(Ds - Dd) / (Dd \times \text{脉压差})$ 。

### 1.4 统计学处理

所有数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 治疗前后比较采用配对 *t* 检验, 两组均数之间比较用 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 治疗 6 个月和 12 个月两组肱动脉功能

试验组治疗 12 个月肱动脉舒张末期内径、平均血流速度、血流量、动脉扩张性均较治疗 6 个月及对照组治疗 12 个月增加, 血流阻力降低 ( $P < 0.05$ ); 肱动脉内膜一中膜厚度与对照组治疗 12 个月比差异有显著性 ( $P < 0.05$ )。对照组肱动脉舒张末期内径、平均血流速度、血液量、动脉扩张性、血流阻力和 IMT 应用 12 个月与 6 个月比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 表 2)。

### 2.2 治疗 6 个月和 12 个月两组反应性充血试验各参数比较

试验组治疗 12 个月比治疗 6 个月肱动脉舒张末期内径增加 ( $P < 0.01$ ), 平均血流速度、血流量增加 ( $P < 0.05$ ), 血流阻力降低 ( $P < 0.05$ )。对照组治疗 12 个月与治疗 6 个月肱动脉舒张末期内径、平均血流速度、血流量及血流阻力差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 表 3)。

表 2. 试验组与对照组治疗 6 个月和 12 个月肱动脉功能

参 数	试验组		对照组	
	治疗 6 个月	治疗 12 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
Dd (cm)	0.41 ± 0.02	0.42 ± 0.07 <sup>bc</sup>	0.42 ± 0.08	0.41 ± 0.09
Vm (cm/s)	13.06 ± 4.02	14.22 ± 6.44 <sup>ac</sup>	13.63 ± 4.51	13.08 ± 4.35
Q (ml/s)	1.92 ± 0.63	2.10 ± 0.67 <sup>ac</sup>	2.01 ± 0.68	1.90 ± 0.71
R ( $\times 10^3$ mmHg·s/L)	82.3 ± 36.3	73.2 ± 29.8 <sup>bc</sup>	81.1 ± 42.8	89.8 ± 50.3
DC (1/mmHg·10 <sup>-5</sup> )	31.60 ± 8.92	33.20 ± 9.88 <sup>ac</sup>	32.08 ± 8.96	31.62 ± 8.23
IMT (cm)	0.043 ± 0.002	0.042 ± 0.009 <sup>c</sup>	0.040 ± 0.007	0.040 ± 0.002

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与本品治疗 6 个月比; c 为  $P < 0.05$ , 与对照组治疗 12 个月比。

## 3 讨论

血管内皮功能损害是血管发生重塑的起点, 血管内皮功能很容易受到各种机械因素和心血管病危险因素的危害。内皮功能受损可导致动脉收缩、痉

表 3. 试验组与对照组治疗 6 个月和 12 个月反应性充血试验各参数比较

参 数	试验组		对照组	
	治疗 6 个月	治疗 12 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
DD' (cm)	0.43 ± 0.09	0.45 ± 0.01 <sup>bc</sup>	0.45 ± 0.02	0.44 ± 0.03
Vm' % (cm/s)	90.26 ± 22.57	106.34 ± 24.92 <sup>ac</sup>	92.93 ± 24.84	90.64 ± 23.34
Q' (ml/s)	15.36 ± 6.47	17.42 ± 7.02 <sup>ac</sup>	16.32 ± 4.08	11.32 ± 4.02
R' (× 10 <sup>3</sup> mmHg·s/L)	7.9 ± 2.8	7.1 ± 2.8 <sup>ac</sup>	9.9 ± 2.5	10.3 ± 2.8

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与本组治疗 6 个月比; c 为  $P < 0.05$ , 与对照组治疗 12 个月比。

挛, 导致血管平滑肌细胞增殖, 血小板聚集与功能亢进, 促进早期动脉粥样硬化的形成<sup>[6]</sup>, 外周血管的内皮功能可以间接反映冠状动脉的内皮功能<sup>[7]</sup>。

在人体进行内皮功能测定相对比较困难。现在一般利用上臂肱动脉或桡动脉, 在反应性充血试验或药物滴注时用多普勒超声观察血流量与管腔内径的变化<sup>[8]</sup>。反应性充血试验是目前可用于临床的最强的扩血管刺激<sup>[9]</sup>。高分辨率超声检测血管内皮功能的研究是通过测量反应性充血前后或舌下含服硝酸甘油前后的血管内径变化值来实现的。反应性充血导致的血管舒张是内皮依赖性的, 因此可以用超声间接地检测血管内皮功能<sup>[10]</sup>。

氯吡格雷能强有效地非竞争性抑制 ADP 诱导的血小板聚集, 不可逆地抑制 ADP 与血小板表面受体结合。ADP 与受体结合是激活 GPIIb/IIIa 受体的重要途径, 后者是纤维蛋白原的结合位点。纤维蛋白原连接血小板, 造成血小板聚集。因此, 氯吡格雷能强有力地抑制 GPIIb/IIIa 受体激活及其与纤维蛋白原结合。血小板活化后导致其表面 CD40 配体 (CD40L) 的表达。CD40L 与内皮细胞 CD40 相互作用, 组织因子表达, 触发凝血连锁反应。此外, 内皮细胞释放趋化因子, 吸引白细胞。血小板与平滑肌细胞和巨噬细胞间也发生 CD40/CD40L 交联反应。CD40 能触发斑块破裂, 可能与刺激释放基质金属蛋白酶有关, 此外, CD40 可能导致动脉粥样硬化病变进展<sup>[11]</sup>。动脉粥样硬化的病理生理过程中主要细胞类型都发生 CD40/CD40L 交联反应; 目前已在内皮细胞、平滑肌细胞、单核细胞、巨噬细胞和血小板

表面发现 CD40 和 CD40L。未激活的血小板不表达 CD40L; 然而, 经诸如 ADP 等激动剂激活后, CD40L 迅速在血小板表面表达, 形成三聚体, 它能与巨噬细胞、T 细胞和内皮细胞表面 CD40 相互作用。CD40L 通过 GPIIb/IIIa 受体介导血小板之间的结合, 稳定血小板血栓。

本研究采用肱动脉高分辨率超声方法发现冠心病患者长期应用氯吡格雷治疗后, 其反应性充血状态下的肱动脉舒张末期内径、平均血流速度、血流量增加, 外周阻力降低。提示氯吡格雷可能具有改善血管内皮功能的作用, 其机制为氯吡格雷能强有力地抑制 GPIIb/IIIa 受体激活及其与纤维蛋白原结合, 并且抑制血小板活化后导致其表面 CD40 配体 (CD40L) 的表达, 稳定内皮细胞功能, 从而抑制动脉粥样硬化的进展。

#### [参考文献]

- [1] 卢建敏, 高恩民. 冠心病血管内皮功能失调与检测[J]. 心血管病学进展, 2000, 21 (6): 339-342
- [2] 顾晴, 陈纪林, 阮英菲. 阿司匹林、氯吡格雷及合用对兔动脉粥样硬化病变进展的抑制作用[J]. 中国医学科学院学报, 2005, 27 (1): 87-91
- [3] Bhatt DC, Betge PB. Meta-analysis of randomized and registry comparison of ticlopidine with clopidogrel after stenting [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39 (1): 9-14
- [4] Celebmajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children adults at risk of atherosclerosis [J]. Lancet, 1992, 340: 1111-1115
- [5] Safar ME, Levy BL, Laurant S. Hypertension and therapeutic aspects [J]. Hypertens, 1990, 8 (Suppl 7): S113-S119
- [6] Luscher TF, Noll G. Endothelial function as an end-point in interventional trial: concepts, methods and current data [J]. Hypertension, 1996, 14 (2): 111-121
- [7] Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations [J]. J Am Cardiol, 1995, 26: 1235-241
- [8] Luscher TF, Noll G. Endothelial function as an end-point in interventional trial: concepts, methods and current data [J]. J Hypertension, 1996, 14 (2): 111-121
- [9] Jakeshita A, Allyn LM. Decreased vascular capacity of forearm resistance vessels in borderline hypertension [J]. Hypertens, 1980, 2 (5): 610-616
- [10] 李江, 赵水平, 李向平. 辛伐他汀降脂治疗对血管内皮依赖性舒张功能的影响[J]. 中华心血管病杂志, 1998, 26: 278-281
- [11] Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy [J]. Nat Rev Drug Discovery, 2003, 2: 15-28

(此文编辑 许雪梅)