

· 临床研究 ·

吸烟对氯吡格雷抗血小板疗效及安全性的影响

贾衍尧^{1,2}, 胡桃红^{2*}

(¹ 山西医科大学第二临床医学院心内科, 太原 030002; ² 火箭军总医院心内科, 北京 100088)

【摘要】目的 通过检测吸烟组和非吸烟组患者应用氯吡格雷后的血小板抑制率, 探讨吸烟对氯吡格雷抗血小板聚集的影响。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 10 月在火箭军总医院心内科接受经皮冠状动脉介入 (PCI) 治疗且应用血栓弹力图 (TEG) 监测抗血小板疗效的患者 151 例。依据是否吸烟分为两组: 吸烟组 ($n = 72$) 和非吸烟组 ($n = 79$)。随访住院期间及术后 6 个月内的主要不良心血管事件 (MACE) 及出血事件。**结果** PCI 术后 3 d 及术后 1 个月, 吸烟组患者的 ADP 抑制率均显著高于非吸烟组, 差异具有统计学意义 (80.94 ± 22.57 vs 66.65 ± 26.25 , 81.64 ± 20.37 vs 69.15 ± 22.89 ; $P < 0.05$)。随访 6 个月, 吸烟组患者发生 MACE 7 例, 轻微出血事件 3 例; 非吸烟组患者发生 MACE 9 例, 轻微出血事件 4 例; 两组患者均无严重出血事件发生; 两组患者的 MACE 及出血事件发生情况差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 吸烟可增强氯吡格雷抗血小板聚集的疗效。

【关键词】 经皮冠状动脉介入治疗; 吸烟; 抗血小板聚集; 氯吡格雷

【中图分类号】 R541 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.06.101

Impact of smoking on safety and anti-platelet aggregation of clopidogrel

JIA Yan-Yao^{1,2}, HU Tao-Hong^{2*}

(¹ Department of Cardiology, Second Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030002, China; ² Department of Cardiology, General Hospital of PLA Rocket Force, Beijing 100088, China)

【Abstract】Objective To investigate the impact of smoking on the antiplatelet effect of clopidogrel by observing the rate of platelet inhibition between the smoking and non-smoking patients after the administration. **Methods** A total of 151 patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) followed by monitoring of thrombelastography (TEG) in the General Hospital of PLA Rockets Force were enrolled in this study. They were divided into smoking group ($n = 72$) and non-smoking group ($n = 79$). The incidences of bleeding and major adverse cardiovascular events (MACE) were recorded in hospital stay and in 6 months after operation, and compared between the 2 groups. **Results** TEG demonstrated that the platelet inhibition rate (adinosine diphosphate pathway) was significantly higher in smoking group than in non-smoking group in 3 day and 1 month after PCI (80.94 ± 22.57 vs 66.65 ± 26.25 , 81.64 ± 20.37 vs 69.15 ± 22.89 ; $P < 0.05$). In 6 months after operation, MACE was reported in 7 cases and minor bleeding in 3 cases in smoking group; MACE was reported in 9 cases and minor bleeding in 4 cases in non-smoking group; no severe bleeding was reported in either group; There were no obvious differences in the incidences of MACE and bleeding between the 2 groups ($P > 0.05$).

Conclusion Exposure to smoking may enhance the antiplatelet effect of clopidogrel.

【Key words】 percutaneous coronary intervention; smoking; anti-platelet aggregation; clopidogrel

Corresponding author: HU Tao-Hong, E-mail: hutaohong2010@163.com

国外诸多研究表明吸烟能增强氯吡格雷对血小板聚集的抑制率, 吸烟者比非吸烟者更能显著地从氯吡格雷中获益^[1-3]。因有悖于常识, 该结论一直存在争议, 其机制也尚未阐明。血小板对氯吡格雷的药物反应性受遗传和环境影响, “吸烟获益”的结果在中国人群是否同样存在, 国内尚无大规模的随机对照临床研究证实。本研究旨在通过检测吸烟组

及非吸烟组患者使用氯吡格雷后的血小板抑制率, 探讨吸烟是否会对氯吡格雷的有效性和安全性产生影响, 为临床个体化用药提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2016 年 1 月至 10 月在火箭军总医

院心内科接受经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术且应用血栓弹力图(thrombelastography, TEG)监测抗血小板疗效的患者 151 例,年龄 33~85 岁。纳入标准:(1)病例和随访资料相对完整;(2)吸烟>1 年且近 24 h 内吸烟,吸烟量>10 支/d^[4];(3)既往无吸烟史或戒烟>10 年。排除标准:(1)近 1 个月内服用过氯吡格雷;(2)阿司匹林或氯吡格雷过敏;(3)具有抗血小板治疗禁忌证或近期应用过糖蛋白抑制剂;(4)严重肝肾功能不全(转氨酶>正常 2 倍,胆红素>2 mg/dl,血肌酐>177 μmol/L);(5)严重感染;(6)心功能Ⅳ级;(7)血液系统疾病,包括重度贫血、血小板计数<100×10⁹/L;(8)联用酮康唑、红霉素、克拉霉素、地尔硫卓等影响氯吡格雷疗效的药物。依据是否吸烟分为两组:吸烟组(*n*=72)和非吸烟组(*n*=79)。

1.2 方法

记录两组患者的基线资料,包括年龄、性别、体质质量、糖尿病、高血压、肝肾功能等。入院后按照诊疗标准给予常规药物治疗,包括阿司匹林(100 mg/d)和氯吡格雷(300 mg/d 负荷量,继以 75 mg/d 维持量),如入院前已连续服用氯吡格雷>300 mg,则不再给予负荷量。术后均要求戒烟。

1.3 TEG 检测

为防止合用的低分子肝素影响结果,所有患者均于 PCI 术后 3 d 晨起空腹抽血,采用 TEG 检测血小板抑制率,术后 1 个月复查 TEG。二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)抑制率即 ADP 诱导的血小板抑制率,在本研究中用于监测氯吡格雷疗效。花生

四烯酸(arachidonic acid, AA)抑制率即 AA 诱导的血小板抑制率,在本研究中用于监测阿司匹林疗效。

1.4 随访

随访 6 个月,记录主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)(包括死亡、心肌梗死、心绞痛、靶血管血运重建等)及出血事件(包括眼、鼻、牙龈、皮肤、脑、消化道及泌尿系统出血)的发生情况。

轻微出血:与创伤、操作无关的肉眼血尿,持续、反复或需要治疗的鼻衄;消化系统出血、咯血。严重出血:PCI 术后 48 h 内发生致死性出血;腹膜后、颅内或眼底出血;因出血导致且需要干预的血液动力学异常;需手术或内镜治疗的出血;引起血红蛋白下降>30 g/L 的临床显性出血。

1.5 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

两组患者基线资料间差异无统计学意义(*P*>0.05;表 1)。

2.2 两组患者血小板抑制率比较

PCI 术后 3 d 及术后 1 个月,吸烟组患者的 ADP 抑制率均显著高于非吸烟组患者,差异有统计学意义(*P*<0.05;表 2)。

表 1 基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Smoking group (<i>n</i> =72)	Non-smoking group (<i>n</i> =79)	<i>P</i> value
Male[<i>n</i> (%)]	66(91.7)	71(89.9)	0.73
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	59.36 ± 12.93	68.37 ± 11.48	0.55
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.22 ± 3.51	25.30 ± 3.26	0.91
HBP[<i>n</i> (%)]	51(72.2)	58(73.4)	0.70
HLP[<i>n</i> (%)]	70(97)	77(97.4)	0.18
DM[<i>n</i> (%)]	20(27.8)	31(39.2)	0.14
CVD[<i>n</i> (%)]	11(15.28)	16(20.2)	0.43
Clinical drugs[<i>n</i> (%)]			
BB	72(100.00)	75(94.94)	0.06
ACEI/ARB	65(90.28)	69(87.34)	0.57
CCB	29(40.27)	30(37.97)	0.78
PPI	18(25.0)	18(22.8)	0.69
CR(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	79.56 ± 23.3	77.41 ± 21.31	0.55
PLT(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	210.78 ± 52.17	194.51 ± 54.07	0.07

BMI: body mass index; HBP: hypertension; HLP: hyperlipidaemia; DM: diabetes mellitus; CVD: cerebrovascular disease; BB: beta blockers; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB: angiotensin receptor blocker; CCB: calcium channel blockers; PPI: proton pump inhibitor; CR: creatinine; PLT: platelet count

表 2 两组患者血小板抑制率比较
Table 2 Comparison of platelet inhibition rate between two groups (% , $\bar{x} \pm s$)

Group	n	AA pathway		ADP pathway	
		3 days after PCI	1 month after PCI	3 days after PCI	1 month after PCI
Smoking	72	83.83 $\pm$ 23.65	84.01 $\pm$ 23.45	80.94 $\pm$ 22.57	81.64 $\pm$ 20.37
Non-smoking	79	82.97 $\pm$ 18.93	83.18 $\pm$ 18.43	66.65 $\pm$ 26.25 *	69.15 $\pm$ 22.89 *

AA: arachidonic acid; ADP: adenosine diphosphate; PCI: percutaneous coronary intervention. Compared with smoking group, * $P < 0.05$

2.3 MACE 及出血事件

随访 6 个月,吸烟组患者发生 MACE 7 例(心血管病死亡 1 例,心绞痛 5 例,心肌梗死 1 例),轻微出血事件 3 例(黑便 2 例,牙龈出血 1 例);非吸烟组患者发生 MACE 9 例(心绞痛 7 例,心肌梗死 2 例),轻微出血事件 4 例(黑便 1 例,皮肤黏膜瘀斑 2 例,血尿 1 例)。随访期间,两组患者均无严重出血事件发生。两组患者 MACE 及出血事件发生情况间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

氯吡格雷的作用机制包括两方面:(1)选择性抑制 ADP 与血小板受体 P2Y12 结合,抑制继发的血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体活化;(2)阻断 ADP 引起的血小板活化扩增,同时抑制其他激动剂引起的血小板聚集,明显减少血小板激活和随后的瀑布样聚集反应。氯吡格雷属于无活性的前体药物,需经肝脏细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 酶系 (CYP1A2 等) 活化,而烟草中的多环芳香烃是 CYP1A2 的诱导剂,因此,国外大部分研究人员认为吸烟能增强氯吡格雷的临床疗效^[2,5]。

Berger 等^[6]发现,在长期吸烟的心血管病患者中,氯吡格雷可以降低其死于心血管疾病的死亡率(减少了 25%),而在曾经吸烟和从未吸烟的患者中未见类似影响。Desai 等^[7]的研究表明,吸烟数量是一个重要的因素,吸烟 > 10 支/d 将增加氯吡格雷抗血小板的疗效。一项纳入了 7 项大规模临床研究和 12 项实验室研究的 Meta 分析也得出了一致的结论^[8]。然而,上述研究并未得到公认,有人认为吸烟可诱发抗血小板药物反应低下的发生,降低抗栓治疗效果^[9-11],这可能与吸烟导致纤维蛋白结构改变有关^[12]。国内学者黄大海和齐海梅^[11]研究发现,吸烟可明显增加患者血小板膜糖蛋白 II b/III a 的阳性表达率和血小板活化性,降低抗血小板药物的疗效。除此之外,也有少数研究表明吸烟对氯吡格雷疗效无显著影响。Patti 等^[1]通过 VerifyNow P2Y12 监测患者的 P2Y12 反应单位,发现吸烟与否

及吸烟的数量并不影响氯吡格雷疗效,他们认为,之所以得出的结果与“吸烟获益”的结论不同,是因为该研究排除了高血小板反应性的患者,而以往的研究并没有剔除这部分患者。

虽然存在上述各种质疑声音,但本研究结果与国外多数研究的结论基本一致。本研究结果表明,在疗效方面,PCI 术后 3 d 及术后 1 个月,吸烟组患者的 ADP 抑制率均显著高于非吸烟组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),而 AA 抑制率差异无统计学意义,提示吸烟可能增强了氯吡格雷的抗血小板作用,但并不影响阿司匹林作用。因此,吸烟在氯吡格雷药物转化过程中可能起到了促进作用。关于 MACE 及出血事件,两组间发生情况的差异无统计学意义,这可能与样本量小和随访时间短有关。

笔者认为吸烟增强氯吡格雷药效的影响机制包括以下几点:(1)烟草中的尼古丁可以增加血管内皮细胞和巨核细胞表面 P2Y12 受体的表达,从而增加了氯吡格雷的作用靶点;(2)吸烟增加了血小板表面 P2Y12 受体的结合力;(3)吸烟可以干扰 CYP 亚型,诱导 CYP1A2 等的表达,从而促进氯吡格雷向活性产物方向代谢,有研究表明^[4],吸烟以剂量相关的方式影响 CYP1A2 的活性;(4)吸烟本身有急性诱导血小板聚集的作用,氯吡格雷阻断血小板聚集作用的增强是一种对吸烟造成凝血功能失调的反应,在某种程度上也表明吸烟者与非吸烟者可能在血栓发生机制上有所不同。

检测血小板功能的方法包括光比浊法、流式细胞仪、Verify Now 血小板功能分析仪、TEG 等^[13]。各种检测方法多为体外检测,不能真正反映患者体内的真实情况,所以本研究选用了能较好反映临床预后的 TEG 法^[14]。

综上所述,本研究结果表明吸烟可增强氯吡格雷的抗血小板作用。研究的局限性在于:(1)TEG 不能直接检测服药后血浆中药物活性成分;(2)样本量小;(3)缺乏远期随访结果。因此,结果的可靠性仍需大规模的前瞻性队列研究以及干预性研究予以证实。

【参考文献】

- [1] Patti G, Polacco M, Taurino E. Effects of cigarette smoking on platelet reactivity during P2Y₁₂ inhibition in patients with myocardial infarction undergoing drug-eluting stent implantation: results from the prospective cigarette smoking on platelet reactivity (COPTER) study[J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 41(4): 648–653. DOI: 10.1007/s11239-016-1341-8.
- [2] Jeong YH, Cho JH, Kang MK, *et al.* Smoking at least 10 cigarettes per day increases platelet inhibition by clopidogrel in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction [J]. Thromb Res, 2010, 126(4): e334–e338. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.03.020.
- [3] Gurbel PA, Bliden KP, Logan DK, *et al.* The influence of smoking status on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel and prasugrel: the PARADOX study[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(6): 505–512. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.037.
- [4] Bliden KP, Dichiaro J, Lawal L, *et al.* The association of cigarette smoking with enhanced platelet inhibition by clopidogrel[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(7): 531–533. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.045.
- [5] Bates ER, Lau WC, Angiolillo DJ. Clopidogrel-drug interactions[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(11): 1251–1263. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.024.
- [6] Berger JS, Bhatt DL, Steinhilb SR, *et al.* Smoking, clopidogrel, and mortality in patients with established cardiovascular disease [J]. Circulation, 2009, 120(23): 2337–2344. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.866533.
- [7] Desai NR, Mega JL, Jiang S, *et al.* Interaction between cigarette smoking and clinical benefit of clopidogrel[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(15): 1273–1278. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.044.
- [8] Zhao ZC, Chen M, Peng Y, *et al.* The impact of smoking on clinical efficacy and pharmacodynamic effects of clopidogrel: a systematic review and meta-analysis[J]. Heart, 2014, 100(3): 192–199. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304138.
- [9] Hochholzer W, Trenk D, Mega JL, *et al.* Impact of smoking on antiplatelet effect of clopidogrel and prasugrel after loading dose and on maintenance therapy[J]. Am Heart J, 2011, 162(3): 518.e5–526.e5. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.06.005.
- [10] Ahmadshah M, Eliot P, James S, *et al.* Frequency of aspirin resistance in a community hospital [J]. Am J Cardiol, 2006, 98(5): 577–579. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.03.029.
- [11] 黄大海, 齐海梅. 吸烟对老年急性冠状动脉综合征患者血小板活化功能的影响研究[J]. 中华全科医师杂志, 2013, 12(3): 202–204. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2013.03.019.
- Huang DH, Qi HM. Effect of cigarette smoking on platelet activation in elderly patients with acute coronary syndrome[J]. Chin J Gen Pract, 2013, 12(3): 202–204. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2013.03.019.
- [12] Barua RS, Sy F, Srikanth S, *et al.* Acute cigarette smoke exposure reduces clot lysis — association between altered fibrin architecture and the response to t-PA[J]. Thromb Res, 2010, 126(5): 426–430. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.07.021.
- [13] 于茜, 王凡, 刘宏斌, 等. 血小板功能评价方法[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(11): 868–872. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.11.209.
- Yu Q, Wang F, Liu HB, *et al.* Methods for platelet function testing[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(11): 868–872. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.11.209.
- [14] Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, *et al.* Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(19): 1822–1834. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.051.

(编辑: 吕青远)