



血脂对非ST段抬高型急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后双联抗血小板治疗残余血小板反应性的影响

裘齐宁, 李晓烨, 陈庆兴, 叶岩荣

引用本文:

裘齐宁, 李晓烨, 陈庆兴, 叶岩荣. 血脂对非ST段抬高型急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后双联抗血小板治疗残余血小板反应性的影响[J]. 中国临床医学, 2023, 30(2): 306-019-1.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20220709>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

经皮冠状动脉介入治疗术双抗治疗1年后患者单用阿司匹林或氯吡格雷远期预后对比分析

Analysis of the prognostic differences and causes of patients taking aspirin or clopidogrel tablets 1 year after percutaneous coronary intervention

中国临床医学. 2019, 26(6): 817-821 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20191375>

NT-proBNP水平对非ST抬高型急性冠脉综合征患者冠脉闭塞病变的诊断价值

Diagnostic value of NT-proBNP level for coronary artery occlusion in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome

中国临床医学. 2021, 28(1): 85-89 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202073>

脂蛋白(a)与冠状动脉病变严重程度的关系及对不良心血管事件的影响

Relationship between lipoprotein (a) and the severity of coronary artery disease and its influence on major adverse cardiovascular events

中国临床医学. 2021, 28(1): 70-74 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202220>

急性脑梗死患者低密度脂蛋白水平与红细胞刚性指数的相关性分析

Analysis of the correlation between low-density lipoprotein level and erythrocyte rigidity index in patients with acute ischemic stroke

中国临床医学. 2020, 27(5): 811-814 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200474>

脑梗死患者抗血小板药物的精准策略选择

Accurate strategy of antiplatelet drugs in patients with cerebral infarction

中国临床医学. 2022, 29(6): 899-905 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20212696>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20220709

· 短篇论著 ·

血脂对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后双联抗血小板治疗残余血小板反应性的影响

裘齐宁^{1,2}, 李晓烨², 陈庆兴³, 叶岩荣^{1,2*}

1. 复旦大学附属中山医院厦门医院药剂科, 厦门 361015

2. 复旦大学附属中山医院药剂科, 上海 200032

3. 复旦大学附属中山医院心内科, 上海 200032

引用本文 裘齐宁, 李晓烨, 陈庆兴, 等. 血脂对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后双联抗血小板治疗残余血小板反应性的影响[J]. 中国临床医学, 2023, 30(2): 306-311. QIU Q N, LI X Y, CHEN Q X, et al. Impact of serum lipid level on residual platelet reactivity in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome receiving dual anti-platelet therapy after percutaneous coronary intervention[J]. China J Clin Med, 2023, 30(2): 306-311.

【摘要】目的 探讨植入药物洗脱支架的非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (non-ST elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS) 患者接受阿司匹林+氯吡格雷双抗治疗后, 血脂水平对残余血小板反应性影响。**方法** 前瞻性招募复旦大学附属中山医院心内科 2017 年 2 月至 2017 年 12 月诊治的 NSTEMI-ACS 患者 335 例。所有患者行冠脉造影及支架植入术, 术前给予负荷剂量氯吡格雷 300 mg、阿司匹林 300 mg, 术后维持剂量为氯吡格雷 75 mg、阿司匹林 100 mg。术后第 3 天进行血栓弹力图检测, 二磷酸腺苷诱导的血小板-纤维蛋白凝块强度 (adenosine diphosphate-induced platelet-fibrin clot strength, MAADP) 大于 47 mm 提示高残余血小板反应 (high-residual platelet reactivity, HRPR)。HRPR 组患者 71 例, non-HRPR 组 264 例。比较两组患者间人口学特征及实验室检查指标。采用 Pearson 相关分析、逐步回归模型分析血脂水平对患者残余血小板反应性的影响。Kaplan-Meier 生存曲线评估不同血脂水平的 HRPR 组与 non-HRPR 组患者的预后。**结果** Pearson 相关分析显示, 总胆固醇 ($r=0.256, P<0.001$) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C; $r=0.284, P<0.001$) 均与 MAADP 正相关。多因素 logistic 回归分析显示, LDL-C 是 HRPR 发生的独立危险因素 (OR=2.209, 95%CI 1.591~3.066, $P<0.001$)。生存曲线结果显示, HRPR 合并 LDL-C ≥ 2.6 mmol/L 患者 1 年内再发缺血性事件的比例较高。**结论** NSTEMI-ACS 患者支架植入术后, LDL-C 水平升高可增强血小板活性, 进而导致缺血事件增加, 提示对于此类患者, 应延长双抗治疗时间。

【关键词】 阿司匹林; 氯吡格雷; 血栓弹力图; 血小板; 低密度脂蛋白胆固醇

【中图分类号】 R 541 **【文献标志码】** A

Impact of serum lipid level on residual platelet reactivity in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome receiving dual anti-platelet therapy after percutaneous coronary intervention

QIU Qi-ning^{1,2}, LI Xiao-ye², CHEN Qing-xing³, YE Yan-rong^{1,2*}

1. Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University (Xiamen Branch), Xiamen 361015, Fujian, China

2. Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

3. Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

【Abstract】Objective To explore the impact of lipid level on the platelet function of patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) receiving aspirin and clopidogrel after drug-eluting stents implantation. **Methods** A total of 335 NSTEMI-ACS patients underwent percutaneous coronary intervention (PCI) in Zhongshan Hospital, Fudan University from February 2017 to December 2017 were included prospectively. All patients took orally loading dose of aspirin 300 mg and clopidogrel 300 mg before PCI and maintenance dose of aspirin 100 mg and clopidogrel 75 mg after PCI. Thrombelastography were performed on the third day after PCI, and adenosine diphosphate-induced platelet-fibrin clot strength (MAADP) >47 mm was defined as a high-

【收稿日期】 2022-05-01

【接受日期】 2022-09-24

【作者简介】 裘齐宁, 主管药师. E-mail: qiu.qining@zs-hospital.sh.cn

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: ye.yanrong@zs-hospital.sh.cn

residual platelet reactivity (HRPR). There were 71 patients and 264 patients in the HRPR and non-HRPR groups, respectively. The impact of lipid indexes on platelet reactivity was analyzed by Pearson correlation analysis and multivariate analysis. Kaplan-Meier survival curve was used to compare ischemic major adverse cardiac event rates among HRPR and non-HRPR groups with different lipid levels. **Results** Pearson correlation analysis showed that both total cholesterol ($r=0.256, P<0.001$) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels ($r=0.284, P<0.001$) were positively correlated with MAADP. The multivariate regression analysis showed that LDL-C was the independent risk factor contributing to HRPR (OR=2.209, 95%CI 1.591-3.066, $P<0.001$). The occurrence of ischemic major adverse cardiac events in HRPR with LDL-C ≥ 2.6 mmol/L patients was significantly higher ($P<0.05$). **Conclusions** For NSTEMI-ACS patients receiving dual anti-platelet therapy after PCI, LDL-C elevating may result in HRPR and increased ischemic events, which indicates that the dual anti-platelet therapy should be prolonged.

[Key Words] aspirin; clopidogrel; thrombelastography; platelet; low-density lipoprotein cholesterol

血小板活化在冠状动脉粥样硬化发展与冠脉血栓形成中发挥关键作用^[1]。双联抗血小板治疗 (dual anti-platelet therapy, DAPT) 可以显著减少急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者经皮血运重建之后的缺血事件^[2]。目前相关指南^[3]建议, 对于植入药物洗脱支架 (drug-eluting stents, DES) 的患者, 至少维持双抗治疗 6~12 个月。但是, 目前最佳持续时间仍存在争议, 而且即使长期维持 DAPT, 缺血事件仍可能复发^[4]。

血脂异常尤其是低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 升高可能是冠脉内斑块发展的主要因素^[5]。随着年龄增长, 脂质相关物质沉积在冠脉内, 造成冠脉狭窄, 导致稳定型心绞痛^[6]。而血小板活化导致的斑块破裂则可诱发 ACS^[7]。既往体外研究^[8]发现, 血小板功能与血脂存在一定相关性。也有研究^[9]发现, 高水平的 LDL-C 可提高无冠心病患者的血小板活化水平。然而, 目前缺乏关于 DES 植入后使用 DAPT 的患者残余血小板活性与血脂指标相关性的真实世界研究。因此, 本研究对此进行分析, 以期为临床改进 DAPT 应用方案, 以及预防再发缺血性心血管事件提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性纳入 2017 年 2 月至 12 月在复旦大学附属中山医院心内科接受 DES 植入术的 335 例非 ST 段抬高型 ACS (non-ST elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS) 住院患者。所有患者在入院时即接受负荷剂量阿司匹林 300 mg/d+氯吡格雷 300 mg/d; DES 植入术后接受阿司匹林 100 mg/d+氯吡格雷 75 mg/d, 至少维持 1

年。纳入标准: (1) 年龄 18~80 岁; (2) 入院前 3 个月未使用他汀类药物及 DAPT; (3) 有血栓弹力图 (thromboelastography, TEG) 结果。排除标准: (1) 未植入 DES; (2) 血流动力学不稳定; (3) 近期活动性出血; (4) 同时口服抗凝药物, 使用前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 Kexin-9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂治疗; (5) 严重的肝、肾功能不全, 严重的感染、肿瘤; (6) 相关临床数据不完整。剔除未通过门诊、电话等方式随访患者, 所有入组患者进行为期 1 年的随访。本研究遵守赫尔辛基宣言, 获得复旦大学附属中山医院伦理委员会批准 (B2022-078R)。所有研究对象签署知情同意书。

1.2 TEG 检查及分组 术后第 3 天清晨抽取患者肘静脉血, 弃前 2~3 mL 后, 将足量血转移至含有 3.8% 枸橼酸钠的独立真空采血管, 通过 TEG (5000 型操作系统, Haemoscope 公司, 美国) 检测二磷酸腺苷诱导的血小板-纤维蛋白凝块强度 (adenosine diphosphate-induced platelet-fibrin clot strength, MAADP)。将 MAADP >47 mm^[10] 的患者作为残余血小板高反应 (high-residual platelet reactivity, HRPR) 组, 其余患者作为 non-HRPR 组。

1.3 观察指标 通过电子病历系统收集患者的资料。人口学信息包括年龄、性别、体质量指数 (body mass index, BMI)、吸烟史; 合并症包括高血压、糖尿病、血脂异常; 实验室指标于入院次日清晨收集, 包括估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、血小板计数 (platelet count, PLT)、平均血小板体积 (mean platelet

volume, MPV)、血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、D-二聚体、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C); 伴随用药如降压药、质子泵抑制剂。

1.4 随访与临床结局 患者出院后, 每个月通过电话、门诊等方式对患者进行为期 12 个月的随访。主要临床终点为出院 1 年内发生缺血性主要不良心血管事件(major adverse cardiac event, MACE), 包括心源性死亡、非致死性心肌梗死或缺血性卒中。根据动脉粥样硬化心血管疾病患者的 LDL-C 的目标值应小于 2.6 mmol/L^[11], 进一步将患者分为 HRPR+ 高脂组(LDL-C \geq 2.6 mmol/L)、HRPR+ 低脂组(LDL-C<2.6 mmol/L)、non-HRPR+ 高脂组、non-HRPR+ 低脂组, 比较各亚组间患者

MACE 发生情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料符合正态分布时, 以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 t 检验; 非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。

采用 Pearson 相关系数分析血小板参数与血脂指标间的相关性。采用 logistic 单因素回归及多因素逐步回归模型分析 HRPR 的影响因素, 计算优势比(odds ratio, OR)及 95%CI。采用 Kaplan-Meier (K-M) 生存曲线评估患者不同残余血小板反应性与不同血脂水平对其临床结局的影响, 采用 log-rank 检验计算风险比(hazard ratio, HR)及 95%CI。所有检验均为双侧, 检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 临床基线特征 335 例患者中, 71 例(21.2%)表现为 HRPR。所有受试者的中位 MAADP 为 37.9(25.3, 45.6) mm, 其中 HRPR 组为 55.8(50.0, 60.0) mm、non-HRPR 组为 34.1(41.2, 22.9) mm。结果(表 1)显示: 与 non-HRPR 组相比, HRPR 组患者年龄、MPV、TC、LDL-C 均显著升高($P<0.05$)。

表 1 两组患者的基本情况比较

指标	总计($n=335$)	HRPR 组($n=71$)	non-HRPR 组($n=264$)	t/χ^2 值	P 值
基线资料					
年龄/岁	63.24 \pm 10.68	66.06 \pm 11.31	62.48 \pm 10.40	2.527	0.012
男性 $n(\%)$	269(80.3)	52(73.2)	217(82.2)	2.838	0.092
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	24.91 \pm 1.47	24.88 \pm 1.42	24.92 \pm 1.48	0.594	0.876
吸烟 $n(\%)$	183(54.6)	38(53.5)	145(54.9)	0.044	0.833
合并症 $n(\%)$					
高血压	211(63.0)	44(62.0)	167(63.3)	0.040	0.842
糖尿病	112(30.4)	23(32.4)	79(29.9)	0.161	0.688
血脂异常	68(20.3)	20(28.2)	48(18.2)	3.450	0.063
实验室指标					
eGFR/[($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m})^{-2}$)]	69.40 \pm 24.01	79.72 \pm 24.53	79.31 \pm 23.91	0.128	0.898
Hb/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	130.44 \pm 22.61	132.63 \pm 22.43	129.84 \pm 22.66	0.923	0.357
PLT/($\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	188 (160, 224)	190 (166, 247)	187 (158.25, 210.75)	1.722	0.088
MPV/fL	11.12 \pm 1.00	11.33 \pm 1.02	11.06 \pm 0.98	2.079	0.038
PDW/%	13.54 \pm 2.27	14.00 \pm 2.46	13.42 \pm 2.21	1.920	0.056
APTT/s	28.71 \pm 3.69	29.51 \pm 3.91	28.90 \pm 3.61	0.959	0.363
PT/s	11.80 (11.30, 12.40)	12.00 (11.20, 12.80)	11.80 (11.30, 12.30)	1.550	0.124
TT/s	16.74 \pm 1.28	16.75 \pm 1.19	16.74 \pm 1.30	0.064	0.949
D-二聚体/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	0.30 (0.19, 0.63)	0.46 (0.19, 0.90)	0.28 (0.19, 0.53)	1.555	0.123
INR	1.07 \pm 0.13	1.09 \pm 0.14	1.07 \pm 0.13	0.241	0.248
NT-proBNP/($\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	392.8 (128.6, 1 312.0)	352.9 (128.6, 1 898.0)	395 (129.0, 1 091.0)	1.200	0.234
TC/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	4.03 \pm 1.01	4.44 \pm 0.85	3.92 \pm 1.03	3.896	<0.001

(续表 1)

指标	总计(n=335)	HRPR组(n=71)	non-HRPR组(n=264)	t/χ ² 值	P值
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.28±0.89	2.76±0.78	2.16±0.87	5.233	<0.001
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.03±0.29	1.02±0.21	1.03±0.30	0.228	0.820
MAADP/mm	37.9 (25.3, 45.6)	55.8 (50.0, 60.0)	34.1 (41.2, 22.9)	21.006	<0.001
合并用药 n(%)					
降压药	250(74.6)	51(71.8)	99(75.4)	0.312	0.577
质子泵抑制剂	200(59.7)	45(63.4)	154(58.3)	0.616	0.433

eGFR: 估算肾小球滤过率;Hb: 血红蛋白;PLT: 血小板计数;MPV: 平均血小板体积;PDW: 血小板分布宽度;APTT: 活化部分凝血活酶时间;PT: 凝血酶原时间;TT: 凝血酶时间;INR: 国际标准化比值;NT-proBNP: 氨基末端脑钠肽前体;TC: 总胆固醇;LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇;MAADP: 二磷酸腺苷诱导的血小板-纤维蛋白凝块强度。

2.2 血脂指标与血小板参数的相关性 Pearson 相关分析(表 2)显示: PLT 与 TC、LDL-C 正相关($P<0.05$); MAADP 与 TC、LDL-C 正相关($P<0.001$); HDL-C 与血小板参数之间均不存在相关性。

2.3 HRPR 发生的相关危险因素 对 HRPR 组与 non-HRPR 两组间差异有统计学意义的指标及可能相关的变量进行 logistic 单因素分析, 将单因素分析中 $P<0.01$ 的变量纳入 logistic 逐步回归模型, 结果(表 3)显示: 年龄、PLT、LDL-C 为 HRPR 的独立预测因素。

表 2 血脂指标与血小板参数的 Pearson 相关分析

血脂	PLT	MPV	PDW	MAADP
TC				
r 值	0.119	-0.032	0.023	0.256
P 值	0.029	0.564	0.679	<0.001
LDL-C				
r 值	0.120	-0.034	0.007	0.284
P 值	0.028	0.534	0.905	<0.001
HDL-C				
r 值	-0.027	-0.006	-0.008	0.074
P 值	0.628	0.913	0.886	0.179

PLT: 血小板计数;MPV: 平均血小板体积;PDW: 血小板分布宽度;MAADP: 二磷酸腺苷诱导的血小板-纤维蛋白凝块强度;TC: 总胆固醇;LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇。

表 3 HRPR 影响因素的 logistic 回归分析

变量	单因素		多因素	
	OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值
男性	1.994 (1.125~3.532)	0.018		
年龄	1.040 (1.015~1.065)	0.002	1.045 (1.015~1.076)	0.003
BMI	0.989 (0.838~1.168)	0.899		
吸烟	1.369 (0.841~2.230)	0.207		
高血压	1.568 (0.929~2.649)	0.092		
糖尿病	1.348 (0.804~2.261)	0.257		
PLT	1.008 (1.003~1.013)	0.001	1.008 (1.001~1.016)	0.038
MPV	1.310 (1.028~1.669)	0.029		
PDW	1.111 (1.002~1.233)	0.046		
TC	1.622 (1.253~2.100)	<0.001		
LDL-C	2.116 (1.547~2.894)	<0.001	2.209 (1.591~3.066)	<0.001
HDL-C	0.897 (0.352~2.283)	0.819		

BMI: 体质指数;PLT: 血小板计数;MPV: 平均血小板体积;PDW: 血小板分布宽度;TC: 总胆固醇;LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇。

2.4 MACE 发生情况及 Kaplan-Meier 生存分析 1 年随访期间, 有 45 例 (13.4%) 患者发生 MACE。335 例患者中 HRPR+ 高脂组 41 例、HRPR+ 低脂组 30 例、non-HRPR+ 高脂组 67 例、non-HRPR+

低脂组 197 例。Kaplan-Meier 生存曲线(图 1)和 log-rank 检验表明: 4 亚组间 MACE 发生率差异有统计学意义($P<0.0001$); HRPR+ 高脂组患者 MACE 发生率高于其他 3 亚组($P<0.05$)。

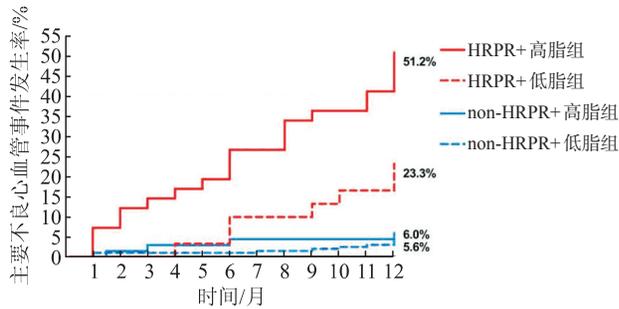


图1 缺血性MACE事件发生的K-M生存曲线

HRPR+高脂组 vs HRPR+低脂组:HR=2.71,95%CI 1.29~5.69, $P=0.0147$;HRPR+高脂组 vs non-HRPR+高脂组:HR=10.81,95%CI 4.69~24.94, $P<0.0001$;HRPR+低脂组 vs non-HRPR+高脂组:HR=4.10,95%CI 1.13~14.90, $P=0.0140$;non-HRPR+低脂组 vs non-HRPR+高脂组:HR=1.08,95%CI 0.34~3.47, $P=0.8920$ 。

3 讨论

血小板聚集在MACE发生中发挥重要作用,因此DAPT后残余血小板活性的检测非常重要^[12]。氯吡格雷为噻吩吡啶类抗血小板药物,为前体药物,经体内细胞色素P₄₅₀同工酶CYP3A4与CYP2C19作用转化为活性代谢物才能发挥作用^[13]。与未携带功能缺失等位基因的患者相比,携带1个CYP2C19功能缺失等位基因的患者血浆内氯吡格雷的活性代谢产物浓度低,预后更差^[14];CYP2C19等位基因缺失患者的血小板反应性也升高,且升高程度与携带功能缺失等位基因的数量正相关^[15]。HRPR可能提示须延长DAPT治疗时间、增加氯吡格雷剂量或换用替格瑞洛^[16-17]。

本研究发现高龄、LDL-C升高均影响血小板活性。以往的研究多未将血脂异常作为HRPR的临床危险因素进行分析,这可能与ACS患者常规使用他汀类药物有关。但是,他汀类药物的降脂速度并非迅速,且国内常规使用的阿托伐他汀(规格:20 mg)或瑞舒伐他汀(规格:10 mg)仅能使LDL-C下降40%^[18]。而相关指南^[19-20]认为,将ACS患者的LDL-C水平控制在低于1.4 mmol/L能较低于2.6 mmol/L进一步降低风险、逆转斑块,降低MACE的发生风险。高水平LDL-C是慢性炎症反应起始相关因子之一,通过诱导血小板活化,使其释放促炎细胞因子^[21]。血小板可以通过NADPH氧化酶2使LDL颗粒氧化为氧化低密度

脂蛋白(ox-LDL)^[22],而oxLDL又通过CD36、LOX-1等受体增强血小板活性^[23]。此外,本研究发现,DAPT治疗稳定后,HRPR且LDL-C ≥ 2.6 mmol/L患者出院后1年内发生MACE的风险更高。因此,对于单用他汀无法达到LDL-C目标值的患者,应加用依折麦布和(或)PCSK9抑制剂^[24]。

本研究存在一定的局限性:(1)为单中心观察性研究,纳入的样本量较小,未纳入使用阿司匹林+替格瑞洛的患者,且由于各中心DES材料及植入技术等存在差异,患者代表性可能受限;(2)未对患者进行基因检测,结果可能存在偏倚;(3)仅通过TEG进行血小板功能评估,且随访结束时未再次进行血小板功能评估。

综上所述,LDL-C水平与接受阿司匹林+氯吡格雷治疗的DES植入术后NSTE-ACS患者的血小板活化水平正相关;对于LDL-C升高合并HRPR的患者,可能需要更长期的抗血小板治疗与强效的降脂治疗。此外,本研究提示,对于该类患者,换用替格瑞洛可能有助于改善预后。但本研究结论尚须进一步的临床研究证明。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] YEUNG J, LI W J, HOLINSTAT M. Platelet signaling and disease: targeted therapy for thrombosis and other related diseases[J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(3): 526-548.
- [2] LEVINE G N, BATES E R, BITTL J A, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular

- evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery[J]. *Circulation*, 2016, 134(10): e123-e155.
- [3] COLLET J P, THIELE H, BARBATO E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(14): 1289-1367.
- [4] BLIDEN K P, DICHIARA J, TANTRY U S, et al. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(6): 657-666.
- [5] LIBBY P, BORNFELDT K E, TALL A R. Atherosclerosis: successes, surprises, and future challenges[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 531-534.
- [6] AHOTUPA M. Oxidized lipoprotein lipids and atherosclerosis[J]. *Free Radic Res*, 2017, 51(4): 439-447.
- [7] AHMADSEI M, LIEVENS D, WEBER C, et al. Immune-mediated and lipid-mediated platelet function in atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(5): 438-448.
- [8] KHODADI E. Platelet function in cardiovascular disease: activation of molecules and activation by molecules[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, 20(1): 1-10.
- [9] CHAN L W, LUO X P, NI H C, et al. High levels of LDL-C combined with low levels of HDL-C further increase platelet activation in hypercholesterolemic patients[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2015, 48(2): 167-173.
- [10] BONELLO L, TANTRY U S, 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.
- [11] ZHANG Y Y, PLETCHER M J, VITTINGHOFF E, et al. Association between cumulative low-density lipoprotein cholesterol exposure during young adulthood and middle age and risk of cardiovascular events[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(12): 1406-1413.
- [12] CATTANEO M. Diagnosis and management of high platelet reactivity on treatment with clopidogrel[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2012, 38(7): 645-651.
- [13] PEREIRA N L, RIHAL C S, SO D Y F, et al. Clopidogrel pharmacogenetics[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(4): e007811.
- [14] CUI G Z, ZHANG S Y, ZOU J, et al. P2Y12 receptor gene polymorphism and the risk of resistance to clopidogrel: a meta-analysis and review of the literature [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26(2): 343-349.
- [15] BERGMEIJER T O, RENY J L, PAKYZ R E, et al. Genome-wide and candidate gene approaches of clopidogrel efficacy using pharmacodynamic and clinical end points-rationale and design of the International Clopidogrel Pharmacogenomics Consortium (ICPC)[J]. *Am Heart J*, 2018, 198: 152-159.
- [16] WATANABE H, DOMEI T, MORIMOTO T, et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: the STOPDAPT-2 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(24): 2414-2427.
- [17] GIMBEL M, QADERDAN K, WILLEMSSEN L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10233): 1374-1381.
- [18] STRANDBERG T E. Role of statin therapy in primary prevention of cardiovascular disease in elderly patients [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(8): 28.
- [19] MICHOS E D, MCEVOY J W, BLUMENTHAL R S. Lipid management for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(16): 1557-1567.
- [20] JELLINGER P S, HANDELSMAN Y, ROSENBLIT P D, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease[J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(Suppl 2): 1-87.
- [21] ASSINGER A, WANG Y, BUTLER L M, et al. Apolipoprotein B100 danger-associated signal 1 (ApoBDS-1) triggers platelet activation and boosts platelet-leukocyte proinflammatory responses[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(2): 332-341.
- [22] CARNEVALE R, BARTIMOCCIA S, NOCELLA C, et al. LDL oxidation by platelets propagates platelet activation via an oxidative stress-mediated mechanism [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(1): 108-116.
- [23] OBERMAYER G, AFONYUSHKIN T, BINDER C J. Oxidized low-density lipoprotein in inflammation-driven thrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(3): 418-428.
- [24] CLAESSEN B E, GUEDENEY P, GIBSON C M, et al. Lipid management in patients presenting with acute coronary syndromes: a review[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(24): e018897.