

阿司匹林和氯吡格雷分别用于冠状动脉内膜剥脱并冠状动脉搭桥术后血管再狭窄的预防效果和安全性比较

吴联合*,王砚池,张申,孟鲁豫,张正升,米怀雪(济宁市第一人民医院心外科一病区,山东济宁 272000)

中图分类号 R541 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)06-0762-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.06.12

摘要 目的:比较阿司匹林和氯吡格雷分别用于冠状动脉内膜剥脱并冠状动脉搭桥术后血管再狭窄的预防效果和安全性。方法:110例冠状动脉粥样硬化性心脏病患者随机分为阿司匹林组(55例)和氯吡格雷组(55例)。两组患者冠状动脉内膜剥脱并冠状动脉搭桥术后均静脉泵入硝酸甘油注射液10 mg+5%葡萄糖注射液共20 mL维持48~72 h,必要时静脉泵入盐酸多巴胺注射液1~5 μ g/kg。术后拔除气管插管,给予注射用头孢唑钠1.5 g加入灭菌注射用水50 mL,静脉滴注,每日3次,连用2~3 d。同时,每日晚饭后30 min口服瑞舒伐他汀钙片10 mg,8周为1个疗程,连用3个疗程。在此基础上,阿司匹林组患者给予阿司匹林肠溶片首次负荷剂量300 mg,口服,每日1次,第2日起口服100 mg,每日1次,连用6个月;氯吡格雷组给予硫酸氢氯吡格雷片首次负荷剂量300 mg,每日1次,第2日起口服75 mg,每日1次,连用6个月。观察两组患者的桥血管通畅率,治疗前后血小板聚集率、血小板聚集达标率、纤维蛋白原(Fg)、D-二聚体(D-D)、血小板计数(PLT)、组织型纤溶酶原激活物(t-PA)水平及不良反应发生情况。结果:两组患者桥血管通畅率、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,两组患者血小板聚集率、血小板聚集达标率、Fg、D-D、PLT、t-PA水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血小板聚集率、Fg、D-D水平均显著低于同组治疗前,血小板聚集达标率、PLT、t-PA水平均显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:在常规治疗的基础上,阿司匹林、氯吡格雷用于冠状动脉内膜剥脱并冠状动脉搭桥术后,均可抑制血小板聚集,减少血栓形成,维持桥血管通畅,预防血管再狭窄,且安全性均较好。

关键词 阿司匹林;氯吡格雷;冠状动脉内膜剥脱并冠状动脉搭桥术;血管狭窄;抗血小板聚集

Comparison of Preventive Effects and Safety of Aspirin and Clopidogrel Respectively Used for Vascular Restenosis after Coronary Intimal Stripping with Coronary Artery Bypass Grafting

WU Lianhe, WANG Yanchi, ZHANG Shen, MENG Luyu, ZHANG Zhengsheng, MI Huaxue (First Ward of Cardiac Surgery, the First People's Hospital of Jining, Shandong Jining 272000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the preventive effects and safety of aspirin and clopidogrel respectively used for vascular restenosis after coronary intimal stripping with coronary artery bypass grafting. METHODS: 110 patients with coronary atherosclerotic heart disease were divided into aspirin group (55 cases) and clopidogrel group (55 cases). All patients intravenously micro-pumped Nitroglycerin injection 10 mg+5% Glucose injection totally 20 mL for maintaining 48-72 h after coronary intimal stripping with coronary artery bypass grafting, intravenously pumped Dopamine hydrochloride injection 1-5 μ g/kg if necessary. Unplug the endotracheal tube after surgery, patients received Cefuroxime sodium for injection 1.5 g adding into Sterile water for injection 50 mL, intravenous injection, 3 times a day, for 2-3 d. Meanwhile, patients were orally given Rosuvastatin calcium tablet 10 mg 30 min after daily dinner, 8-week was a course, for 3 courses. Based on it, aspirin group received Aspirin enteric-coated tablet with initial dose of 300 mg, once a day, orally taking 100 mg from the second day, once a day, for 6 months; clopidogrel group received Clopidogrel hydrogen sulfate tablet with initial dose of 300 mg, once a day, orally taking 75 mg from the second day, once a day, for 6 months. Graft patency rate, and platelet aggregation rate, platelet aggregation compliance rate, fibrinogen (Fg), D-dimer (D-D), platelet count (PLT), tissue-type plasminogen activator (t-PA) before and after treatment, and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: There were no significant differences in the graft patency rate and incidence of adverse reactions in 2 groups ($P>0.05$). Before treatment, there were no significant differences in platelet aggregation rate, platelet aggregation compliance rate, Fg, D-D, PLT and t-PA in 2 groups ($P>0.05$). After treatment, platelet aggregation rate, Fg and D-D level in 2 groups were significantly lower than before, platelet aggregation compliance rate, PLT and t-PA level were significantly higher than before, with statistical significance ($P<0.05$), while there were no significant differences between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Based on conventional treatment, both aspirin and clopidogrel used for coronary intimal stripping with coronary artery bypass grafting can inhibit platelet aggregation, reduce thrombosis, maintain vascular patency and prevent vascular restenosis, with good safety.

KEYWORDS Aspirin; Clopidogrel; Coronary intimal stripping with coronary artery bypass grafting; Stenosis; Anti-platelet aggregation

*主治医师,硕士。研究方向:心外科。E-mail:55817056@qq.com

冠心病是一种因冠状动脉粥样硬化导致冠状动脉血管狭窄或阻塞,继而造成心肌缺血性坏死的常见心血管疾病,其发病率呈逐年上升趋势。目前,除了保持清淡饮食、戒烟限酒、适当运动等良好生活习惯以及科学使用扩张血管、降脂、抗凝、溶栓等药物治疗外^[1],经皮冠状动脉腔内介入、冠状动脉内膜剥脱、冠状动脉搭桥等外科手术亦是治疗冠心病的常用方法。冠状动脉内膜剥脱并冠状动脉搭桥术通过重新构建血管通路,纠正心肌缺血症状而达到治疗目的。但冠状动脉内膜剥脱并冠状动脉搭桥术仅仅是绕过堵塞血管,并未从根本上降低血管堵塞形成的风险,手术远期疗效主要取决于桥血管是否通畅^[2]。因此,改变术后血栓形成的危险因素^[3]、预防术后再狭窄已成为保证冠心病患者良好预后的关键。他汀类药物在降血脂和调控胆固醇方面的作用较好,可有效降低高血脂诱导血管堵塞形成的风险^[4]。但血小板过度聚集是促进血管堵塞形成的高危因素,而他汀类药物直接抑制血小板聚集的功效甚微,术后有必要使用抗血小板聚集药物,通过多种药物的协同作用预防冠状动脉内膜剥脱并冠状动脉搭桥术后血管再狭窄。为此,在本研究中笔者比较了阿司匹林、氯吡格雷分别用于冠状动脉内膜剥脱并冠状动脉搭桥术后血管再狭窄的预防效果和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年7月—2015年6月我院收治的110例冠状动脉粥样硬化性心脏病患者,所有患者均行冠状动脉内膜剥脱并冠状动脉搭桥术。按随机数字表法将所有患者分为阿司匹林组(55例)和氯吡格雷组(55例)。阿司匹林组男性31例、女性24例,平均年龄(48.71±6.25)岁;吸烟史20例,饮酒史29例;高血压33例,高血脂21例,糖尿病19例;血小板计数(PLT)(189.3±55.8)×10⁹ L⁻¹;单支病变15例,双支病变30例,三支病变10例。氯吡格雷组男性29例、女性26例,平均年龄(48.67±6.28)岁;吸烟史21例,饮酒史27例;高血压32例,高血脂20例,糖尿病20例;PLT(188.5±56.1)×10⁹ L⁻¹;单支病变16例,双支病变28例,三支病变11例。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①冠状动脉血管造影证实存在血管病变,血管内径通畅≤25%;②患者及其家属同意择期行冠状动脉内膜剥脱并冠状动脉搭桥术,且手术成功;③年龄40~65岁;④术后随访资料完整。排除标准:①妊娠期或哺乳期妇女;②严重心功能不全、肺源性心脏病、心包病患者;③严重肝、肾功能不全患者;④肿瘤疾病患者;⑤隐匿型或猝死型冠心病患者;⑥急、慢性传染病患

者;⑦血小板功能异常患者;⑧术前1周内服用过抗血小板聚集药物以及对本研究药物过敏或不耐受患者;⑨不配合治疗和复查、不接受术后随访患者。

1.3 治疗方法

两组患者冠状动脉内膜剥脱并冠状动脉搭桥术后均静脉泵注硝酸甘油注射液(北京益民药业有限公司,规格:1 mL:5 mg,批准文号:国药准字H11020289)10 mg+5%葡萄糖注射液(安徽双鹤药业有限责任公司,规格:250 mL:12.5 g,批准文号:国药准字H34023600)共20 mL维持48~72 h,必要时静脉泵入盐酸多巴胺注射液(上海禾丰制药有限公司,规格:2 mL:20 mg,批准文号:国药准字H31021174)1~5 μg/kg。术后拔除气管插管,给予注射用头孢唑啉钠(哈药集团制药总厂,规格:1.5 g/支,批准文号:国药准字H20063997)1.5 g加入灭菌注射用水(华北制药股份有限公司,规格:5 mL/支,批准文号:国药准字H13023195)50 mL,静脉滴注,每日3次,连用2~3 d。同时,每日晚饭后30 min口服瑞舒伐他汀钙片(南京先声东元制药有限公司,规格:10 mg/片,批准文号:国药准字H20113246)10 mg,8周为1个疗程,连用3个疗程。在此基础上,阿司匹林组患者给予阿司匹林肠溶片(Bayer S.p.A,规格:100 mg/片,批准文号:国药准字J20130078)首次负荷剂量300 mg,口服,每日1次,第2日起口服100 mg,每日1次,连用6个月;氯吡格雷组患者口服硫酸氢氯吡格雷片(Sanofi Clir SNC,规格:75 mg/片,批准文号:国药准字J20130083)首次负荷剂量300 mg,每日1次,第2日起口服75 mg,每日1次,连用6个月。

1.4 观察指标

1.4.1 桥血管通畅率 通畅:血管无狭窄或血管直径狭窄<50%;狭窄:血管直径狭窄50%~99%;完全闭塞:血管直径狭窄>99%^[5]。通畅率=通畅血管例数/总例数×100%。

1.4.2 治疗前后血小板聚集率、血小板聚集达标率 采用LBY-NJ4A型血小板聚集仪(北京普利生仪器有限公司生产)以比浊法测定血小板聚集率(试剂盒由上海信帆生物科技有限公司提供)。血小板聚集达标率=血小板聚集率正常例数/总例数×100%。血小板聚集率正常为35%~65%。

1.4.3 治疗前后纤维蛋白原(Fg)、D-二聚体(D-D)、PLT、组织型纤溶酶原激活物(t-PA)水平 采用ACL-TOP700型全自动血凝仪(美国IL公司)以凝固法测定Fg(试剂盒由上海晶抗生物工程有限公司提供);采用免疫散射比浊法测定D-D(试剂盒由上海榕柏生物技术有限公司提供);采用发色底物法测定t-PA(试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供);采用荧光染色法测定PLT(血小板稀释液由上海信帆生物科技有限公司提供)。

1.4.4 不良反应 两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者桥血管通畅率比较

两组患者桥血管通畅率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 1。

表 1 两组患者桥血管通畅率比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of the vascular patency rate between 2 groups [case(%)]

组别	n	通畅	狭窄	完全闭塞	总通畅
阿司匹林组	55	46(83.64)	4(7.27)	5(9.09)	50(90.91)
氯吡格雷组	55	45(81.82)	6(10.91)	4(7.27)	51(92.73)
χ^2		0.064	0.440	0.121	0.121
P		0.801	0.507	0.728	0.728

2.2 两组患者治疗前后血小板聚集率、血小板聚集达标率比较

治疗前, 两组患者血小板聚集率、血小板聚集达标率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者血小板聚集率均显著低于同组治疗前, 血小板聚集达标率均显著高于同组治疗前, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但两组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血小板聚集率、血小板聚集达标率比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of the platelet aggregation rate and platelet aggregation compliance rate between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血小板聚集率, %		血小板聚集达标情况, 例(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阿司匹林组	55	62.85 ± 7.30	43.27 ± 11.02*	4(7.28)	21(38.18)*
氯吡格雷组	55	63.01 ± 7.28	43.50 ± 10.98*	5(9.09)	22(40.00)*
t/χ^2		0.115	0.110	0.121	0.038
P		0.454	0.456	0.728	0.845

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后 Fg、D-D、PLT、t-PA 水平比较

表 3 两组患者治疗前后 Fg、D-D、PLT、t-PA 比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of Fg, D-D, PLT and t-PA between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Fg, g/L		D-D, g/L		PLT, $\times 10^9 L^{-1}$		t-PA, IU/mL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阿司匹林组	55	3.88 ± 0.75	2.81 ± 0.42*	0.67 ± 0.25	0.49 ± 0.26*	158.73 ± 26.82	219.46 ± 50.21*	0.24 ± 0.05	0.48 ± 0.05*
氯吡格雷组	55	3.91 ± 0.74	2.82 ± 0.39*	0.65 ± 0.28	0.50 ± 0.25*	157.92 ± 27.03	220.58 ± 49.85*	0.25 ± 0.07	0.47 ± 0.06*
t		0.211	0.129	0.395	0.206	0.162	0.117	0.862	0.950
P		0.417	0.449	0.347	0.419	0.436	0.453	0.195	0.172

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$

性。PLT 是一种只存在于哺乳动物血液中的具有生物活性的小块胞质, 既可催化 Fg 转化成纤维蛋白共同形成凝血块^[12], 又可释放肾上腺素促进血管收缩, 有助于止血。t-PA 是一种与纤维蛋白有高度亲和力的单链糖蛋

白, 治疗前, 两组患者 Fg、D-D、PLT、t-PA 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者 Fg、D-D 水平均显著低于同组治疗前, PLT、t-PA 水平均显著高于同组治疗前, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但两组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 3。

2.4 不良反应

阿司匹林组有 5 例患者出现恶心呕吐, 2 例腹痛, 3 例胃肠道出血, 不良反应发生率为 18.18%; 氯吡格雷组有 4 例患者出现恶心呕吐, 3 例腹痛, 2 例胃肠道出血, 不良反应发生率为 16.36%; 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.064, P > 0.05$)。

3 讨论

冠状动脉搭桥术后血管再狭窄涉及诸多危险因素, 主要包括桥血管质量、血管缝合技术、机体凝血异常等。据文献报道, 血小板过度聚集、黏附在冠状动脉搭桥术血管再狭窄的发生中具有重要作用^[9]。术后是否应用抗血小板聚集药物调控机体凝血状态, 将直接影响桥血管远期通畅率。血小板聚集率是一个反映血小板功能的重要指标^[7], 血小板聚集率越高表示血小板易聚集形成血栓的可能性越大^[8]。本研究结果显示, 两组患者桥血管通畅率比较, 差异无统计学意义。治疗后, 两组患者血小板聚集率均显著低于同组治疗前, 血小板聚集达标率均显著高于同组治疗前, 差异均有统计学意义, 但两组间比较差异均无统计学意义。这提示, 阿司匹林、氯吡格雷均可有效抑制血小板聚集, 保障桥血管的通畅。

Fg 是一种存在于血浆中的血液凝固因子, 沉积于血管内壁, 为纤维蛋白的前体^[9], 在凝血过程中, 可溶性的 Fg 能转化成不可溶性的纤维蛋白, 致使机体处于高凝状态; 血浆 Fg 含量增多, 可促进红细胞、血小板聚集^[10], 加速动脉粥样硬化和动脉血栓的形成和发展。D-D 是一种由纤维蛋白单体经交联后被纤溶酶水解产生的物质^[11], 该降解产物可以准确反映纤维蛋白溶解功能, 是弥散性血管内凝血的关键指标; D-D 水平升高, 表明机体内存在频繁的继发性纤溶, 可加大血栓形成的危险

白, 能激活纤溶酶原, 降解血管堵塞中不可溶的纤维蛋白, 是机体纤溶系统的关键物质。本研究结果显示, 治疗后, 两组患者 Fg、D-D 水平均显著低于同组治疗前, PLT、t-PA 水平均显著高于同组治疗前, 差异均有统计学

意义,但两组间比较差异均无统计学意义。这提示,阿司匹林、氯吡格雷均能降低凝血相关因子水平,纠正高凝和纤溶紊乱状态,有效减少血栓形成,防止冠状动脉搭桥术后血管再狭窄。

阿司匹林是一种具有解热、镇痛、抗风湿等功效的非甾体抗炎药,亦是抗血小板聚集的最经典常用药物。阿司匹林抗血小板聚集的作用靶向是环氧化酶^[13],通过抑制环氧化酶-1,减少花生四烯酸代谢血栓素A₂和前列腺素I₂,对血小板激活产生强而持久的不可逆地抑制作用。氯吡格雷为噻吩吡啶衍生物,能通过选择性地、不可逆地拮抗二磷酸腺苷与其在血小板上的P2Y₁₂受体结合,致使与之偶连的糖蛋白II b/III a复合物活化受阻,从而发挥抗血小板聚集作用^[14]。氯吡格雷不影响环氧化酶的活性,但可减弱其他激动药通过血小板释放二磷酸腺苷途径引起的血小板聚集。虽然,阿司匹林、氯吡格雷发挥药理作用的途径不同^[15],但疗效相当。安全性方面,两组患者均出现了恶心、呕吐、腹痛等胃肠道反应,少数患者有消化道出血症状,但均为暂时的,患者均可耐受,不影响治疗;两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。这提示,阿司匹林、氯吡格雷的安全性均较好。

综上所述,在常规治疗的基础上,阿司匹林、氯吡格雷用于冠状动脉内膜剥脱并冠状动脉搭桥术后,均可抑制血小板聚集,减少血栓形成,维持桥血管通畅,有效预防血管再狭窄,且安全性均较好。由于本研究纳入的样本量较小,该研究结果可靠性欠佳,且在研究设计方面,今后可增加阿司匹林与氯吡格雷联合用药的有效性和安全性,以探讨更可靠的用药方案。

参考文献

[1] 孙琪.冠状动脉心肌桥的诊疗研究进展[J].疑难病杂志,2015,14(8):861-864.

[2] 赵强.冠状动脉搭桥术后随访、用药和康复[J].上海医药,2012,33(6):3-6.

[3] 黄宗燕,林英忠,刘伶,等.冠心病患者PCI术后支架内再狭窄的因素分析[J].中国现代医学杂志,2010,20(21):3331-3333.

[4] 他汀类药物安全性评价工作组.他汀类药物安全性评价专家共识[J].中华心血管病杂志,2014,42(11):890-890.

[5] 秦海燕,张迪,韩东,等.64层螺旋CTA在冠状动脉搭桥术后桥血管评价中的临床应用[J].现代生物医学进展,2014,14(4):676-681.

[6] Darago A, Fagyas M, Siket IM, *et al.* Differences in angiotensin convertase enzyme (ACE) activity and expression may contribute to shorter event free period after coronary artery bypass graft surgery[J]. *Cardiovasc Ther*, 2012,30(3):136-144.

[7] 刘巍,周玉杰,刘宇杨,等.静脉桥病变的介入治疗及临床预后观察[J].心肺血管病杂志,2013,32(3):247-250.

[8] Bockeria LA, Sukhanov SG, Orekhova EN, *et al.* Results of coronary artery bypass grafting in myocardial bridging of left anterior descending artery[J]. *J Card Surg*, 2013,28(3):218-221.

[9] 胡佳心,王侃,阮新民.冠状动脉搭桥术后静脉桥再狭窄动物模型的建立[J].中国动脉硬化杂志,2016,24(2):198-202.

[10] 张楠,王林,石雨田,等.桥血管狭窄患者介入治疗影响预后的因素分析[J].天津医科大学学报,2013,19(6):459-463.

[11] 徐海燕,刘冬,王文刚,等.他汀类药物与常见心血管药物相互作用的研究进展[J].中国药房,2016,27(11):1582-1584.

[12] 王明岩.冠状动脉旁路移植术后阿司匹林抵抗的研究进展[J].中国胸心血管外科临床杂志,2011,18(1):66-69.

[13] 邓婵翠.冠状动脉支架内再狭窄的治疗现状及进展[J].心血管病学进展,2015,36(6):747-751.

[14] 王丽丽,李群,康林,等.应用血栓弹力图评估ACS患者替格瑞洛与氯吡格雷抗血小板的疗效[J].中国循证心血管医学杂志,2014,6(3):281-284.

[15] 胡君茹,姜华,刘效栓,等.阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗的研究进展[J].中国药房,2013,24(8):750-753.

(收稿日期:2016-08-10 修回日期:2016-12-27)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅