

· 短篇论著 ·

急诊冠状动脉介入治疗术前口服高负荷量氯吡格雷的短期效果

何汉康, 陈剑, 石磊, 龙卫平, 李安, 朱仕现, 韦冬梅, 刘果果, 叶巍, 周虹

【摘要】 目的 观察急诊冠状动脉介入治疗 (PCI) 术前口服高负荷量氯吡格雷的短期效果。方法 选取 2012 年 1 月—2014 年 6 月柳州市中医院内科行急诊 PCI 的 ACS 患者 200 例, 按就诊顺序分为对照组和研究组, 各 100 例。两组患者均给予常规治疗, 包括溶栓、抗血小板及冠心病常规药物治疗, 且在急诊 PCI 术前对照组患者给予负荷量 (300 mg) 氯吡格雷进行治疗, 研究组患者给予高负荷量 (600 mg) 氯吡格雷进行治疗。比较两组患者服药前与术后 24 h 白细胞计数 (WBC) 和血小板计数 (PLT), 服药前与术后即刻血小板最大凝集率 (MPAR), 术后随访 30 d 时主要临床心血管事件发生率及出血事件发生率。结果 服药前及术后 24 h 研究组与对照组患者 WBC、PLT 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。服药前两组患者 MPAR 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 术后即刻研究组患者 MPAR 低于对照组 ($P < 0.05$)。随访期间研究组患者主要临床心血管事件发生率为 14.0% (14/100), 低于对照组的 34.0% (34/100) ($P < 0.05$)。研究组患者出血事件发生率为 44.0% (44/100), 对照组为 34.0% (34/100), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 急诊 PCI 术前口服高负荷剂量 (600 mg) 氯吡格雷安全有效, 其能更好地抑制血小板聚集、减少术后主要临床心血管事件发生率, 且对患者血常规无明显影响, 亦未增加出血风险。

【关键词】 血管成形术, 气囊, 冠状动脉; 氯吡格雷; 高负荷量; 预后

【中图分类号】 R 654.3 **【文献标识码】** B doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2015.06.017

何汉康, 陈剑, 石磊, 等. 急诊冠状动脉介入治疗术前口服高负荷量氯吡格雷的短期效果 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23 (6): 55-57. [www.syxnf.net]

He HK, Chen J, Shi L, et al. Short-term effect of oral high-load clopidogrel before emergency coronary artery intervention [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2015, 23 (6): 55-57.

急性冠脉综合征 (ACS) 病情危重、治疗难度大且预后差, 冠状动脉介入治疗 (PCI) 因重建心肌血流效果好且应用广泛而成为 ACS 的常规治疗方法^[1]。随着临床的深入研究, 目前多数学者认为抑制血小板聚集能减少 PCI 术后心肌损伤、降低心血管事件发生率^[2]。本研究在 ACS 患者行急诊 PCI 术前口服不同负荷量氯吡格雷进行治疗, 旨在观察急诊 PCI 术前口服高负荷量氯吡格雷的短期效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准 纳入标准: (1) 符合美国心脏病学会和美国心脏协会 (ACC/AHA) 1999 年修订的 ACS 诊断标准, 至少具备以下 3 条中的 2 条: 缺血性胸痛的临床病史; 缺血性心电图动态演变; 血清心肌坏死标志物浓度的动态改变。(2) 近期无严重活动性出血。(3) 成功完成急诊 PCI。排除标准: (1) 30 d 内有活动性出血病史者; (2) 有明确肝功能异常或氯吡格雷过敏者; (3) 入院血常规检查血小板计数 (PLT) $< 100 \times 10^9/L$ 者; (4) 入院后应用血小板膜糖蛋白 II b/III a (GP II b/III a) 受体拮抗剂或溶栓治疗者。

1.2 一般资料 选取 2012 年 1 月—2014 年 6 月柳州市中医院

内科行急诊 PCI 治疗的 ACS 患者 200 例, 按就诊顺序分为对照组和研究组, 各 100 例。研究组中男 56 例, 女 44 例; 年龄 45~75 岁, 平均年龄 (53.5 ± 5.2) 岁。对照组中男 50 例, 女 50 例; 年龄 42~76 岁, 平均年龄 (54.4 ± 6.2) 岁。两组患者性别 ($\chi^2 = 0.166$)、年龄 ($t = 6.188$) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。所有患者知情同意, 且本研究经柳州市中医院伦理委员会批准。

1.3 治疗方法 两组患者均给予常规治疗, 包括溶栓、抗血小板及冠心病常规药物治疗, 且在急诊 PCI 术前对照组患者口服负荷量 (300 mg) 氯吡格雷进行治疗, 研究组患者口服高负荷量 (600 mg) 氯吡格雷进行治疗。冠状动脉造影及植入术符合中华医学会心血管病学分会制定的“经皮冠状动脉介入治疗指南”中的相关标准。

1.4 观察指标 (1) 服药前与术后 24 h 血常规 [主要包括白细胞计数 (WBC) 和 PLT]; (2) 服药前与术后即刻血小板最大凝集率 (MPAR); (3) 患者术后均随访 30 d, 统计主要临床心血管事件发生情况, 包括全因死亡、新发心肌梗死、靶血管血运重建、心绞痛、脑卒中、再入院、联合终点事件; (4) 记录患者随访期间出血事件, 分为主要出血事件和次要出血事件。全因死亡是指任何原因导致的死亡, 包括心源性和非心源性; 再发心肌梗死定义为典型胸痛持续 30 min 以上, 2

基金项目: 广西壮族自治区卫生厅自筹资金项目 (Z2012595)

作者单位: 545001 广西柳州市中医院

个以上相邻导联心电图新发生病理性 Q 波, 或肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK - MB) 超过参考值上限 2 倍以上; 靶血管血运重建定义为支架置入血管术后再次进行 PCI 或冠状动脉旁路移植术 (CABG)。主要出血事件包括消化道出血、颅内出血; 次要出血事件包括皮肤淤点、局部血肿和牙龈出血。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用两独立样本 *t* 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者服药前与术后 24 h WBC 和 PLT 比较 服药前及术后 24 h 研究组与对照组患者 WBC、PLT 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1)。

表 1 两组患者服药前与术后 24 h WBC 和 PLT 比较 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)
Table 1 Comparison of WBC and PLT between the two groups before treatment and after 24 h of surgery

| 组别 | 例数 | WBC | | PLT | |
|------------|-----|-------------|-------------|----------------|----------------|
| | | 服药前 | 术后 24 h | 服药前 | 术后 24 h |
| 对照组 | 100 | 6.97 ± 1.98 | 8.69 ± 2.33 | 196.28 ± 75.09 | 203.68 ± 69.05 |
| 研究组 | 100 | 7.05 ± 2.02 | 8.39 ± 2.20 | 200.18 ± 73.25 | 207.26 ± 68.92 |
| <i>t</i> 值 | | 0.28 | 0.94 | 0.37 | 0.37 |
| <i>P</i> 值 | | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

注: WBC = 白细胞计数, PLT = 血小板计数

2.2 两组患者服药前与术后即刻 MPAR 比较 对照组患者服药前 MPAR 为 (60.28 ± 16.01)%、术后即刻为 (45.97 ± 17.00)%; 研究组患者服药前 MPAR 为 (59.81 ± 14.35)%、术后即刻为 (38.05 ± 14.69)%。服药前两组患者 MPAR 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.22$, $P > 0.05$); 术后即刻研究组患者 MPAR 低于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 3.53$, $P < 0.05$)。

2.3 两组患者主要临床心血管事件发生情况比较 随访期间研究组患者出现心绞痛 8 例、脑卒中 2 例、再入院 4 例, 主要临床心血管事件发生率为 14.0%。对照组患者出现新发心肌梗死 2 例、心绞痛 20 例、再入院 10 例、联合终点事件 2 例, 主要临床心血管事件发生率为 34.0%。研究组患者主要临床心血管事件发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.96$, $P < 0.05$)。

2.4 两组患者出血事件发生情况比较 研究组患者出现皮肤淤点 24 例、局部血肿 12 例、牙龈出血 4 例、消化道出血 4 例, 出血事件发生率为 44.0%; 对照组患者出现皮肤淤点 16 例、局部血肿 14 例、牙龈出血 2 例、消化道出血 2 例, 出血事件发生率为 34.0%。研究组患者出血事件发生率低于对照组, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.10$, $P > 0.05$)。

3 讨论

目前, 关于氯吡格雷减少 (不良) 事件 (CREDO) 的多项试验证实, 接受 PCI 的患者术前口服氯吡格雷 300 mg 后服用常规剂量氯吡格雷 (75 mg/d) 至 12 个月, 结果显示术后

28 d 患者联合终点事件 (死亡、心肌梗死、靶血管重建) 相对减少 18.5%, 但主要出血危险度并未降低 (8.8% 比 6.7%, $P = 0.07$)^[3-5]。欧洲心脏病学会 (ESC) 2005 PCI 指南和 ACC/AHA 2005 PCI 指南均推荐急诊 PCI 术前应给予患者口服负荷量氯吡格雷, 推荐剂量为 300 mg^[6], 但氯吡格雷用于 PCI 围术期抗血小板治疗仍存在争议, 主要原因为氯吡格雷低反应现象及起效慢^[7-8]。针对以上问题主要的解决方法有增加氯吡格雷使用剂量及开发新型抗血小板聚集药物。因新型抗血小板聚集药物尚处于试验阶段, 因此增加氯吡格雷使用剂量成为近期国内外的研究热点^[9]。张杰等^[10]研究结果显示, 非 ST 段抬高型 ACS 患者口服氯吡格雷 600 mg 后 2 h 与服用氯吡格雷 300 mg 后 5 h 的血小板抑制率相似; 朱华刚等^[11]研究结果显示, 氯吡格雷 600 mg 较 300 mg 能明显降低 PCI 术后 30 d 主要临床终点事件发生率, 且两组患者出血事件发生率类似。虽然以上研究均提示高负荷量 (600 mg) 氯吡格雷较负荷剂量氯吡格雷能更有效地抑制血小板活化, 但临床上对氯吡格雷的最佳使用剂量仍存在较大争议^[12-14]。因此, 有必要对急诊 PCI 术前口服高负荷量氯吡格雷的有效性及安全性进行研究。

本研究于急诊 PCI 术前分别给予患者负荷量 (300 mg) 氯吡格雷及高负荷量 (600 mg) 氯吡格雷进行口服, 结果显示, 研究组患者术后即刻 MPAR 低于对照组, 提示高负荷量氯吡格雷能更好地抑制血小板聚集。两组患者服药前及术后 24 h WBC 和 PLT 比较无差异, 提示高负荷量氯吡格雷对患者血液功能影响不明显。术后随访 30 d, 研究组患者主要临床心血管事件发生率低于对照组, 且两组患者出血事件发生率间无差异, 提示高负荷量氯吡格雷能降低患者主要临床心血管事件发生风险, 且在抑制血小板聚集的同时不增加出血风险。

综上所述, 急诊 PCI 术前口服高负荷剂量 (600 mg) 氯吡格雷安全有效, 其能更好地抑制血小板聚集、减少术后主要临床心血管事件发生率, 且对患者血常规无明显影响, 亦未增加出血风险, 值得临床推广。

参考文献

- [1] 马巧红, 徐清斌, 张波涛, 等. 不同剂量氯吡格雷对冠心病患者血清 sCD40 L 水平的影响 [J]. 广东医学, 2014, 35 (7): 1102 - 1104.
- [2] 齐丽平. 高负荷量氯吡格雷对中高危非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者行 PCI 的疗效观察 [J]. 山东医药, 2012, 52 (45): 43 - 45.
- [3] Azmoon S, Angiolillo DJ. Switching antiplatelet regimens: alternatives to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing PCI: a review of the literature and practical considerations for the interventional cardiologist [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2013, 81 (2): 232 - 242.
- [4] Benjamin MM, Filardo G, Donsky MS, et al. A pilot study of prasugrel followed by post-procedural maintenance with clopidogrel in patients receiving percutaneous coronary intervention [J]. J Interv Cardiol, 2013, 26 (1): 38 - 42.
- [5] DeFelice F, Fiorilli R, Parma A, et al. One-year clinical outcome of patients treated with or without abciximab in rescue coronary angioplasty [J]. Int J Cardiol, 2013, 163 (3): 294 - 298.

- [6] Ang L, Thani KB, Ilapakurti M, et al. Elevated plasma fibrinogen rather than residual platelet reactivity after clopidogrel pre-treatment is associated with an increased ischemic risk during elective percutaneous coronary intervention [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61 (1): 23-34.
- [7] Loh JP, Pendyala LK, Kitabata H, et al. Safety of reloading prasugrel in addition to clopidogrel loading in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111 (6): 841-845.
- [8] 李亚, 崔炜, 刘凡, 等. 半负荷量氯吡格雷反应对氯吡格雷抵抗的预测价值 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32 (19): 4126-4127.
- [9] 张亚平, 张敏, 马秀萍, 等. 超负荷量氯吡格雷对急性心肌梗死急诊 PCI 后心肌微循环再灌注的影响 [J]. *微循环学杂志*, 2014, 24 (1): 35-36.
- [10] 张杰, 高苓, 张明明, 等. 经皮冠状动脉介入术前应用高负荷量氯吡格雷的近期疗效观察 [J]. *西部医学*, 2014, 26 (3): 341-344.
- [11] 朱华刚, 贾若飞, 孟帅, 等. 替格瑞洛在氯吡格雷抵抗复杂 PCI 患者中的疗效 [J]. *河北医学*, 2014, 20 (10): 1631-1634.
- [12] 符基定, 李妮妮, 陈威成, 等. 负荷量氯吡格雷对脓毒症血小板聚集和急性肺损伤影响的实验研究 [J]. *广西医学*, 2014, 36 (2): 151-153.
- [13] 吴静, 徐亮, 杜华, 等. 氯吡格雷对急性冠脉综合征患者 PCI 术后超敏 C 反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2012, 11 (8): 575-577.
- [14] 高晓攀, 陈曦, 张蓝宁, 等. 低密度脂蛋白对急性冠脉综合征患者氯吡格雷抗血小板反应性的影响 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2013, 16 (12): 1925-1929.
- (收稿日期: 2015-02-04; 修回日期: 2015-05-13)
(本文编辑: 谢武英)

(上接第 52 页)

呈正相关。TNF- α 主要由巨噬细胞和单核细胞产生, 在机体炎症反应和免疫反应中扮演重要角色^[11]。TNF- α 可以选择性地杀伤肿瘤细胞, 参与免疫调节, 一般当机体受到细菌、病毒侵袭时 TNF- α 分泌增多^[12]。因此推测 TNF- α 与 IL-6 在哮喘中具有一定的协同作用。EOS 作为 DTA 患者气道炎症的主要表型之一, 与 TNF- α 呈正相关, 推断 TNF- α 可能通过直接活化 EOS 发挥作用。同时, EOS 能够进一步产生 TNF- α , 抑制自身凋亡。方丽萍等^[13]认为, TNF- α 可通过介导血管内皮细胞黏附白细胞、EOS、淋巴细胞等在炎症部位聚集, 刺激 IL-6 细胞因子生成, 使嗜酸粒细胞、肥大细胞聚集, 抑制 EOS 凋亡, 从而产生气道持续性炎症, 与本研究结果相似。

综上所述, 难治性支气管哮喘患者血清 TNF- α 水平明显升高, 且与 FEV₁ 呈负相关, 与血清 IL-6 水平、EOS 呈正相关, 可能是影响 DTA 病情和疗效的主要作用机制。原淑莉^[14]提出抗 IgE 生物制剂、表型特异性治疗、支气管热成形疗法、支气管肺泡灌洗术、氮氧混合气体驱动疗法等治疗 DTA 的临床效果良好。笔者认为临床上可将 TNF- α 阻断剂作为 DTA 的治疗药物之一, 但其安全性和可行性有待进一步研究。

参考文献

- [1] D'Amato G, Cecchi L, Liccardi G, et al. Social networks: a new source of psychological stress or a way to enhance self-esteem? Negative and positive implications in bronchial asthma [J]. *J Investig Allergol Clin Immunology*, 2012, 22 (6): 402-405.
- [2] 林江涛. 难治性支气管哮喘的诊断和处理 [J]. *内科理论与实践*, 2011, 6 (2): 85-87.
- [3] 魏春华, 温明春, 于农, 等. 柴朴颗粒联合常规疗法治疗难治性哮喘临床观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31 (1): 33-36.
- [4] 张翠翠, 温明春, 杜秀伟, 等. 难治性哮喘患者支气管肺泡灌洗液细胞分类及病原菌筛查研究 [J]. *国际呼吸杂志*, 2013, 33 (7): 499-502.
- [5] 湛洪飞. 扎鲁司特联合沙美特罗替卡松粉吸入剂对儿童支气管哮喘情绪状态及氧化应激的影响 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2014, 22 (6): 66.
- [6] 刘淑萍, 马冉, 李祥安. 支气管哮喘患儿白细胞介素 33 与气道炎症反应的相关性研究 [J]. *疑难病杂志*, 2013, 12 (6): 422-424, 491.
- [7] 李志鸿, 任颖, 陈爱斌, 等. 吸入糖皮质激素对支气管哮喘患儿血清基质金属蛋白酶 9 及基质金属蛋白酶抑制物 1 的影响 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26 (21): 1654-1655, 1688.
- [8] 李永春, 张文礼. 支气管哮喘患者治疗前后血清 TNF- α 和 hs-CRP 水平变化及意义 [J]. *西部医学*, 2012, 24 (1): 52-53, 55.
- [9] 刘鑫, 邹中兰, 梅全慧, 等. 射干麻黄汤对慢性哮喘大鼠缺氧诱导因子-1 α 、血管内皮生长因子表达及气道重塑的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18 (8): 190-195.
- [10] 王海燕, 贾少丹, 赵明, 等. 支气管哮喘患者血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 水平变化研究 [J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11 (27): 6564-6565.
- [11] 刘莉敏, 谢艳丽, 王以炳, 等. 支气管哮喘患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 及 IGE 水平的变化 [J]. *海南医学院学报*, 2012, 18 (11): 1563-1564, 1567.
- [12] 谭军源, 王春晓, 陈丽青, 等. 不同潮气量的机械通气对大鼠肺组织内 TNF- α 和 IL-10 的影响 [J]. *海南医学*, 2014, 25 (18): 2660-2662.
- [13] 方丽萍, 赵明, 张鹏鹏, 等. 难治性哮喘患者血清肿瘤坏死因子- α 的表达及其与肺功能和气道炎症的关系 [J]. *医学研究生学报*, 2014, 27 (1): 55-57.
- [14] 原淑莉. 成人难治性哮喘的研究进展 [J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18 (5): 910-913.
- (收稿日期: 2015-03-23; 修回日期: 2015-06-16)
(本文编辑: 毛亚敏)