



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

双联抗血小板降阶治疗经皮冠状动脉介入治疗后血栓高危患者的有效性及安全性研究

王蓉, 胡东南, 王进, 陆蕙, 付坤

【摘要】 背景 急性冠脉综合征(ACS)患者行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后常应用阿司匹林、氯吡格雷进行双联抗血小板治疗,以降低术后血栓发生风险,但部分患者存在不耐受现象,可能导致冠状动脉缺血事件,因此双联抗血小板降阶治疗方案逐步应用于临床,但该治疗方案对PCI后血栓高危患者的治疗效果尚处于探索阶段。**目的** 探讨双联抗血小板降阶治疗PCI后血栓高危患者的有效性及安全性,以期为该疾病的临床治疗提供参考。**方法** 选取2019年1月至2020年9月北京航天总医院收治的180例PCI后血栓高危的ACS患者为研究对象,采用随机数字表法将患者分为研究组和对照组,各90例。研究组患者采用阿司匹林+替格瑞洛治疗6个月后,将替格瑞洛更换为氯吡格雷再继续治疗6个月。对照组患者采用阿司匹林+替格瑞洛持续治疗12个月。比较两组患者的临床疗效、出血分型及治疗前、治疗12个月后炎症因子〔超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)〕、心功能指标〔左心室舒张末期室内径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)、E/A值〕、胃黏膜损伤标志物〔胃蛋白酶原I(PGI)、胃蛋白酶原II(PGII)、胃泌素17(G-17)〕,并比较两组患者主要不良心血管事件及不良反应发生率。**结果** 两组患者临床疗效、出血分型比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组患者治疗12个月后血清hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平低于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗12个月后血清hs-CRP、IL-6及TNF- α 水平分别低于本组治疗前($P<0.05$)。两组患者治疗前及治疗12个月后LVEDD、LVEF及E/A值比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗12个月后LVEDD、E/A值分别小于本组治疗前, LVEF分别高于本组治疗前($P<0.05$)。研究组患者治疗12个月后血清PGI、PGII、G-17水平高于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗12个月后血清PGI、PGII、G-17水平分别高于本组治疗前($P<0.05$)。研究组患者主要不良心血管事件发生率、不良反应发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论** 双联抗血小板降阶治疗可有效减轻PCI后血栓高危的ACS患者炎症反应及胃黏膜损伤,降低主要不良心血管事件发生风险,且不会对患者心功能造成不良影响,安全性较高。

【关键词】 急性冠脉综合征;经皮冠状动脉介入治疗;血栓高危;双联抗血小板治疗;降阶治疗;治疗结果;安全性

【中图分类号】 R 542.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.041

王蓉, 胡东南, 王进, 等. 双联抗血小板降阶治疗经皮冠状动脉介入治疗后血栓高危患者的有效性及安全性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(2): 33-38. [www.syxnf.net]

WANG R, HU D N, WANG J, et al. Efficacy and safety of duplex antiplatelet degradation therapy in patients with high-risk of thrombosis after percutaneous coronary intervention [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(2): 33-38.

Efficacy and Safety of Duplex Antiplatelet Degradation Therapy in Patients with High-risk of Thrombosis after Percutaneous Coronary Intervention WANG Rong, HU Dongnan, WANG Jin, LU Hui, FU Kun

Department of Cardiology, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing 100076, China

Corresponding author: WANG Rong, E-mail: mirgl78@126.com

【Abstract】 Background The patients with acute coronary syndrome (ACS) are often treated with aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention (PCI), in order to reduce the incidence of postoperative thrombosis. However, there are some patients with intolerance, which may lead to the occurrence of coronary ischemia. Therefore, the duplex antiplatelet degradation therapy is gradually applied in clinic, but the therapeutic effect in the treatment of patients with high-risk of thrombosis after PCI is still in the exploratory stage. **Objective** To explore the efficacy and safety of duplex antiplatelet degradation therapy in patients with high-risk of thrombosis after PCI, in order to provide reference for the clinical treatment of the

基金项目: 2018年北京航天总医院创新基金项目(2018-509)

100076北京市, 北京航天总医院心血管内科

通信作者: 王蓉, E-mail: mirgl78@126.com

disease. **Methods** A total of 180 patients with ACS and high-risk of thrombosis after PCI treated in Beijing Aerospace General Hospital from January 2019 and September 2020 were enrolled as the research objects. According to random table number method, they were divided into study group and control group, with 90 cases in each group. Patients in the study group were treated with aspirin and ticagrelor for 6 months, then changed ticagrelor to clopidogrel and continued the treatment for another 6 months. Patients in the control group were treated with aspirin and ticagrelor for 12 months. The curative effect, hemorrhage classification and inflammatory factors [high-sensitive C reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α)], cardiac function indexes [left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fractions (LVEF), E/A ratio], gastric mucosal injury markers [pepinogen I (PG I), pepinogen II (PG II), gastrin 17 (G-17)] before treatment and at 12 months after treatment were compared between the two groups, and the incidence of major cardiovascular events and adverse reactions during treatment were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in curative effect and hemorrhage classification between the two groups ($P > 0.05$). At 12 months after treatment, serum levels of hs-CRP, IL-6, TNF- α were lower than those of control group ($P < 0.05$). In the two groups, serum levels of hs-CRP, IL-6, TNF- α at 12 months after treatment were lower than those before treatment, respectively ($P < 0.05$). There was no significant difference in LVEDD, LVEF, E/A ratio before treatment and at 12 months after treatment between the two groups ($P > 0.05$); in the two groups, LVEDD, E/A ratio at 12 months after treatment were less than those before treatment, respectively ($P < 0.05$). At 12 months after treatment, serum levels of PG I, PG II, G-17 in the study group were higher than those of control group ($P < 0.05$). In the two groups, serum levels of PG I, PG II, G-17 at 12 months after treatment were higher than those before treatment, respectively ($P < 0.05$). Incidence of major cardiovascular events and adverse reactions during treatment in the study group were lower than those of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Duplex antiplatelet degradation therapy can effectively reduce inflammatory reaction and gastric mucosal injury in patients with high-risk of thrombosis after PCI, reduce the incidence of major cardiovascular events and adverse reactions, and will not cause adverse effects on cardiac function of patients, and with high safety.

【Key words】 Acute coronary syndrome; Percutaneous coronary intervention; High-risk thrombosis; Duplex antiplatelet therapy; Degradation; Treatment outcome; Safety

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是一组由急性心肌缺血引起的临床综合征, 临床常采用经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI), 其可在短时间内开通阻塞血管, 恢复冠状动脉血流, 但无法抑制血小板聚集, 故目前我国针对PCI后患者多予以抗血小板治疗, 促使阻塞的冠状动脉快速开通, 进而促进心肌供血恢复, 降低病死率^[1-2]。替格瑞洛是一种新型抗血小板药物, 能可逆性阻断血小板P2Y₁₂受体, 且起效快。相关研究指出, 替格瑞洛对PCI后患者的抗血小板效果优于氯吡格雷^[3]。但多数患者对替格瑞洛不耐受, 易出现严重出血事件, 故将替格瑞洛转换为氯吡格雷的降阶治疗方案逐步用于临床, 但该治疗方案对PCI后血栓高危患者的治疗效果尚处于探索阶段。基于此, 本研究旨在探讨双联抗血小板降阶治疗PCI后血栓高危患者的有效性及安全性, 以期为该疾病的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月至2020年9月北京航天总医院收治的180例PCI后血栓高危的ACS患者为研究对象。纳入标准: (1) 符合《非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 (2016)》^[4]中的ACS诊断标准者; (2) 符合PCI指征并成功植入第2代药物洗脱支架者; (3) 全球急性冠状动脉事件注册 (global

registry of acute coronary events, GRACE) 评分 >133 分, 视为血栓高危者。排除标准: (1) 对阿司匹林、氯吡格雷或替格瑞洛过敏者; (2) 既往采用三联抗血小板治疗或其他抗血小板药物治疗者; (3) 合并消化性溃疡或颅内出血等活动性出血疾病者; (4) 存在严重疾病致预期生存时间 <1 年者; (5) 合并恶性肿瘤或重大传染病等疾病者; (6) 联合应用强效CYP3A4抑制剂者; (7) 合并中-重度肝损伤者。采用随机数字表法将患者分为研究组和对照组, 各90例。两组患者性别、年龄、病程、体质指数、心脏病家族史、吸烟率、饮酒率、合并症比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表1。本研究经北京航天总医院医学伦理委员会审核批准, 遵循《赫尔辛基宣言》, 患者对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 样本量计算方法 将 α 设定为0.05, $1-\beta$ 设定为0.90, 采用双侧检验, 通过查询样本量估计表, 每组患者需要样本量为82例, 估计失访率约为10%, 相应增加样本量, 最终估计每组样本量为90例。

1.3 方法 两组患者术前均常规完善血常规、肝肾功能及血脂等相关检查, 并于PCI后按照冠心病二级预防进行治疗, 针对伴有基础疾病者需规律服用相关药物, 坚持心脏康复训练, 定期复诊, 并根据患者病情酌情给予 β -受体阻滞剂、硝酸酯类药物、钙通道阻滞剂

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

项目	研究组 (n=90)	对照组 (n=90)	$\chi^2(t)$ 值	P值
性别 [n (%)]			0.394	0.530
男	57 (63.3)	61 (67.8)		
女	33 (36.7)	29 (32.2)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	62.1 \pm 5.2	62.4 \pm 5.4	0.355 ^a	0.723
病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	1.13 \pm 0.21	1.08 \pm 0.22	1.560 ^a	0.121
体质指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.8 \pm 2.6	22.7 \pm 2.6	0.361 ^a	0.718
心脏病家族史 [n (%)]	9 (10.0)	10 (11.1)	0.059	0.808
吸烟 [n (%)]	21 (23.3)	19 (21.1)	0.129	0.720
饮酒 [n (%)]	17 (18.9)	20 (22.2)	0.306	0.580
合并症 [n (%)]				
糖尿病	12 (13.3)	10 (11.1)	0.207	0.649
肾功能不全	15 (16.7)	16 (17.8)	0.039	0.844
心力衰竭	2 (2.2)	3 (3.3)	0.206	0.650
高血压	21 (23.3)	24 (26.7)	0.267	0.606

注: ^a表示t值

(calcium channel blockers, CCB) 及血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 治疗。其中研究组患者采用负荷剂量的阿司匹林 (拜耳医药保健有限公司生产, 国药准字J20171021) (300 mg/d) + 替格瑞洛 (信立泰药业股份有限公司生产, 国药准字H20183320) (180 mg/12 h) 口服治疗, 之后予以维持剂量 (阿司匹林100 mg/次+替格瑞洛90 mg/12 h) 持续治疗6个月, 而后将替格瑞洛更换为氯吡格雷 (乐普药业股份有限公司生产, 国药准字H20123115) 75 mg/次, 再持续治疗6个月。对照组患者仅予以负荷剂量的阿司匹林 (300 mg/d) + 替格瑞洛 (180 mg/12 h) 治疗, 之后予以维持剂量 (阿司匹林100 mg/d+替格瑞洛90 mg/12 h) 持续治疗12个月。

1.4 观察指标 (1) 临床疗效。临床疗效判定标准为痊愈: 患者治疗12个月后心肌缺血症状及体征完全消失, 未出现出血或缺血事件; 有效: 患者治疗12个月后心肌缺血症状及体征明显改善, 未出现严重出血或缺血事件; 无效: 患者治疗12个月后心肌缺血症状及体征未改善或加重, 出现出血或缺血事件^[5]。(2) 根据欧美出血学术研究会定义的出血分型评估两组患者出血情况, 其中0型: 无出血。1型: 非活动性出血, 患者无需因此就医或住院。2型: 有明显活动性出血, 尚未达到3~5型标准, 需内科干预或住院、提升治疗级别。3型: 包括3a型、3b型、3c型, 其中3a型为有明显出血致血红蛋白水平降低 ≥ 30 g/L; 3b型为心脏压塞, 需要外科手术干预或控制出血 (除外牙齿、鼻部、皮肤和痔疮出血), 需予以静脉血管活性药物; 3c型为颅内出血 (不包括脑微出血、出血性转化, 包括椎管内出血), 经尸

检、影像学检查、腰椎穿刺证实的亚型; 损伤视力的眼内出血。4型: 围术期48 h内出现颅内出血; 胸骨切开后为控制出血需再次手术; 48 h内需输注5 U以上的全血或浓缩红细胞; 24 h内胸导管引流量 ≥ 2 L。5型: 致死性出血^[6]。(3) 炎性因子: 分别于治疗前及治疗12个月后再采集两组患者空腹静脉血3 ml, 3 000 r/min离心10 min (离心半径为10 cm), 取上清液; 采用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测患者血清超敏C反应蛋白 (high-sensitive C reactive protein, hs-CRP)、白介素6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 水平。(4) 心功能指标: 分别于治疗前及治疗12个月后再应用IE-33彩色多普勒超声诊断仪 (美国飞利浦) 检测两组患者左心室舒张末期内径 (left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左心室射血分数 (left ventricular ejection fractions, LVEF)、E/A值。(5) 胃黏膜损伤标志物: 分别于治疗前及治疗12个月后再采集患者空腹静脉血3 ml, 3 000 r/min离心10 min (离心半径为10 cm), 取上清液; 采用ELISA检测患者血清胃蛋白酶原 I (pepinogen I, PG I)、胃蛋白酶原 II (pepinogen II, PG II) 和胃泌素17 (gastrin 17, G-17) 水平。(6) 记录两组患者治疗期间主要不良心血管事件 (包括死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中、靶血管重建) 及不良反应 (包括出血、血小板减少、白细胞减少) 发生情况。

1.5 统计学方法 应用SPSS 22.0统计学软件进行数据处理。计数资料以频数/相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 等级资料比较采用秩和检验; 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本t检验, 组内比较采用配对t检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 两组患者临床疗效比较, 差异无统计学意义 ($Z=0.008$, $P=0.930$), 见表2。

表2 两组患者临床疗效 (例)

Table 2 Clinical effect of the two groups

组别	例数	显效	有效	无效
对照组	90	34	49	7
研究组	90	32	53	5

2.2 出血分型 两组患者出血分型比较, 差异无统计学意义 ($Z=2.792$, $P=0.095$), 见表3。

2.3 炎性因子 两组患者治疗前血清hs-CRP、IL-6及TNF- α 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 研究组患者治疗12个月后血清hs-CRP、IL-6及TNF- α 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者治疗12个月后血清hs-CRP、IL-6及TNF- α 水平分

表3 两组患者出血分型比较(例)

Table 3 Hemorrhage classification of the two groups

组别	例数	0型	1型	2型	3型	4型
对照组	90	76	2	3	5	4
研究组	90	83	1	3	2	1

别低于本组治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表4。

2.4 心功能指标 两组患者治疗前及治疗12个月后LVEDD、LVEF及E/A值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者治疗12个月后LVEDD、E/A值分别小于本组治疗前, LVEF分别高于本组治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表5。

2.5 胃黏膜损伤标志物 两组患者治疗前血清PG I、PG II及G-17水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 研究组患者治疗12个月后血清PG I、PG II、G-17水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者治疗12个月后血清PG I、PG II、G-17水平分别高于本组治疗前, 差异有统计学意义 (P

< 0.05), 见表6。

2.6 主要不良心血管事件及不良反应发生情况 研究组患者主要不良心血管事件发生率、不良反应发生率分别为2.2% (2/90)、11.1% (10/90), 分别低于对照组的10.0% (9/90)、24.4% (22/90), 差异有统计学意义 (χ^2 值分别为4.744、5.473, P 值分别为0.029、0.019), 见表7。

3 讨论

ACS患者因不稳定的动脉粥样硬化斑块破裂或表面溃烂, 使内皮下基质暴露并与血小板表面受体结合, 从而激活血小板, 而激活后的血小板作为始动因子可通过黏附、聚集形成白色血栓, 加重管腔狭窄、导致血流变缓, 局部凝血酶积蓄形成红色血栓^[7], 故ACS患者在PCI后仍需给予抗血小板药物治疗。阿司匹林和替格瑞洛是临床上常用的抗血小板药物, 可通过变构效应抑制血小板受体并将其锁定为非活化状态, 从而影响血小板功能, 最终起到抗血小板聚集的作用^[8]。但相关研究指出, 联合药物治疗方案虽可通过抗血小板机制的互补性来增强临床疗效, 但也可能损伤胃黏膜而增加胃肠道

表4 两组患者治疗前及治疗12个月后炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of inflammatory factors between the two groups before treatment and at 12 months after treatment

组别	例数	hs-CRP (mg/L)				IL-6 (ng/L)				TNF- α (ng/L)			
		治疗前	治疗12个月后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值	治疗前	治疗12个月后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值	治疗前	治疗12个月后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值
对照组	90	5.06 \pm 1.13	4.85 \pm 0.86	2.002	<0.001	30.92 \pm 3.53	26.08 \pm 4.27	11.773	<0.001	5.03 \pm 0.86	3.89 \pm 0.53	15.561	<0.001
研究组	90	5.15 \pm 1.06	4.31 \pm 0.67	9.213	<0.05	31.87 \pm 3.62	24.61 \pm 3.14	20.377	<0.001	4.97 \pm 0.91	3.26 \pm 0.51	22.849	<0.001
t 值		0.551	4.699			1.782	2.631			0.455	8.126		
P 值		0.582	<0.001			0.076	0.009			0.650	<0.001		

注: hs-CRP=超敏C反应蛋白, IL-6=白介素6, TNF- α =肿瘤坏死因子 α

表5 两组患者治疗前及治疗12个月后心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of cardiac function indexes between the two groups before treatment and at 12 months after treatment

组别	例数	LVEDD (mm)				LVEF (%)				E/A值			
		治疗前	治疗12个月后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值	治疗前	治疗12个月后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值	治疗前	治疗12个月后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值
对照组	90	59.21 \pm 4.68	54.17 \pm 4.05	10.954	<0.001	46.13 \pm 4.67	51.29 \pm 3.56	-11.896	<0.001	6.09 \pm 1.82	4.61 \pm 0.74	10.969	<0.001
研究组	90	58.09 \pm 5.17	53.62 \pm 3.24	10.085	<0.001	47.06 \pm 5.31	50.85 \pm 3.08	-8.571	<0.001	6.12 \pm 1.67	4.47 \pm 0.79	12.726	<0.001
t 值		1.524	1.006			1.248	0.887			0.115	1.227		
P 值		0.129	0.316			0.214	0.376			0.908	0.221		

注: LVEDD=左心室舒张末期径, LVEF=左心室射血分数

表6 两组患者治疗前及治疗12个月后胃黏膜损伤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of gastric mucosal lesion markers between the two groups before treatment and at 12 months after treatment

组别	例数	PG I ($\mu\text{g/L}$)				PG II ($\mu\text{g/L}$)				G-17 ($\mu\text{mol/L}$)			
		治疗前	治疗12个月后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值	治疗前	治疗12个月后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值	治疗前	治疗12个月后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值
对照组	90	86.31 \pm 3.16	118.34 \pm 7.52	37.252	<0.001	7.37 \pm 1.40	9.21 \pm 1.86	7.498	<0.001	5.09 \pm 0.96	5.36 \pm 0.87	1.977	0.049
研究组	90	85.09 \pm 5.24	121.26 \pm 7.19	38.568	<0.001	7.58 \pm 1.13	9.89 \pm 1.72	10.648	<0.001	5.17 \pm 1.04	5.72 \pm 0.85	3.884	<0.001
t 值		1.891	2.662			1.107	2.546			0.536	2.807		
P 值		0.060	0.008			0.270	0.011			0.592	0.005		

注: PG=胃蛋白酶原, G-17=胃泌素17

表7 两组患者主要不良心血管事件及不良反应发生情况〔n(%)〕
Table 7 Incidence of major adverse cardiovascular events and adverse reactions between the two groups

组别	例数	主要不良心血管事件				不良反应		
		死亡	非致死性心肌梗死	非致死性卒中	靶血管重建	出血	血小板减少	白细胞减少
对照组	90	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (4.4)	14 (15.6)	5 (5.6)	3 (3.3)
研究组	90	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	7 (7.8)	2 (2.2)	1 (1.1)

出血发生风险^[9]。因此,临床用药在减少心血管事件发生风险的同时可能会增加出血发生风险。降阶治疗是指治疗强度由强至弱的转换,即患者在接受一段时间的早期强化抗血小板治疗后,在其血栓形成风险降低的前提下适度降低抗血小板治疗强度,进而起到降低出血风险的作用^[10]。本研究结果显示,两组患者临床疗效及出血分型比较无差异,表明双联抗血小板降阶治疗并不会对PCI后血栓高危的ACS患者的临床疗效及出血情况产生影响,与相关研究结果^[11]不符,这可能与本研究纳入样本量小有关,故后期需增加样本量以进一步验证。

研究表明,阿司匹林等非甾体抗炎药可对消化道黏膜造成损伤^[12]。阿司匹林为早期非甾体抗炎药,具有解热、抗炎等作用,是防治心脑血管疾病的常用药物。阿司匹林可通过抑制花生四烯酸代谢、干扰前列腺素I₂和血栓素A₂合成来抑制血管舒缩及血小板聚集,进而起到抗血小板聚集的作用。近年有研究表明,服用阿司匹林的患者治疗期间可出现胃肠道不良反应^[13]。研究发现,阿司匹林可介导环氧合酶1途径来抑制前列腺素分泌,导致胃黏膜屏障遭到破坏,进而增加胃溃疡、胃出血发生风险;此外,其还可产生大量氧自由基以加重炎症反应,也可造成胃黏膜损伤^[14]。本研究结果显示,研究组患者治疗12个月后血清PG I、PG II、G-17水平高于对照组,表明双联抗血小板降阶治疗可跟更有效地减轻PCI后血栓高危患者胃黏膜损伤,这可能与氯吡格雷可通过释放各种血小板源性生长因子来促进血管生成,有利于修复损伤的胃黏膜有关。提示对于胃功能异常患者,可优先应用双联抗血小板降阶治疗,以降低患者胃黏膜损伤发生风险。

PCI中支架放置等操作可能会导致患者血管内皮损伤,进而激化炎症反应,诱导血小板聚集,增加术后心肌梗死等发生风险^[15-17]。而临床应用阿司匹林除可起到较好的抗血小板作用外,还能在一定程度上减轻机体炎症反应。本研究结果显示,研究组患者治疗12个月后血清hs-CRP、IL-6及TNF- α 水平低于对照组,表明双联抗血小板降阶治疗可有效减轻PCI后血栓高危患者炎症反应,其具体机制尚不可知,笔者认为可能与双联抗血小板降阶治疗可抑制前列腺素I₂和血栓素A₂等因子合成有关,并且其能抑制纤维蛋白原与血小板糖蛋白受体结合,并介导糖蛋白GP II b/III a复合物的活化,进而抑

制血小板聚集,减轻炎症反应、调节免疫,但其具体机制仍需后期进一步研究证实。本研究结果还显示,两组患者治疗前及治疗12个月后LVEDD、LVEF及E/A值比较差异无统计学意义,但两组患者治疗12个月后LVEDD、E/A值分别小于本组治疗前,LVEF分别高于本组治疗前,表明双联抗血小板降阶治疗并不会对PCI后血栓高危患者的心功能产生不良影响。

此外,本研究结果还显示,研究组患者主要不良心血管事件发生率及不良反应发生率低于对照组,表明双联抗血小板降阶治疗可有效降低PCI后血栓高危患者主要不良心血管事件发生率及不良反应发生率,分析原因为较多患者对替格瑞洛不耐受,易发生较严重的出血事件^[18-19];而氯吡格雷可抗血小板聚集,与血管中蛋白结合率较高,能长时间维持机体的血药浓度,并能改善血管收缩功能,进而降低心血管事件发生率。

综上所述,双联抗血小板降阶治疗可有效减轻PCI后血栓高危患者炎症反应及胃黏膜损伤,降低主要不良心血管事件发生风险,且不会对患者心功能造成不良影响,安全性较高,但其临床疗效还需进一步验证。本研究尚存在不足之处,如纳入样本量较小,且为单中心研究,可能会导致结果存在偏倚,故后期需增加样本量、联合多中心研究进一步验证本研究结论。

作者贡献:王蓉、胡东南进行文章的构思与设计;王进进行研究的实施与可行性分析;陆蕙、付坤进行数据收集、整理、分析;付坤进行结果分析与解释;王蓉撰写、修订论文,负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 张军.围术期两种抗血小板方案应用对行PCI治疗STEMI患者血流灌注恢复效果、MACE及出血事件风险的影响[J].岭南心脑血管病杂志, 2019, 25(2): 155-158, 181.DOI: 10.3969/j.issn.1007-9688.2019.02.08.
- [2] PICCOLO R, GARGIULO G, FRANZONE A, et al.Use of the dual-antiplatelet therapy score to guide treatment duration after percutaneous coronary intervention [J].Ann Intern Med, 2017, 167(1): 17-25.DOI: 10.7326/M16-2389.
- [3] LI J G, JU J Q, CHEN Z, et al.Guanxinning tablet for patients who switch from dual antiplatelet therapy to aspirin alone after percutaneous coronary intervention: study protocol for a cluster

- randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2018, 19 (1): 93.DOI: 10.1186/s13063-017-2373-x.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 (2016) [J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45 (5): 359-376.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.05.003.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员. 经皮冠状动脉介入治疗指南 (2009) [J]. *中华心血管病杂志*, 2009, 37 (1): 4-25.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2009.01.003.
- [6] 李世英, 柳景华. 欧美出血学术研究会 (BARC) 关于出血的统一定义 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2012, 20 (4): 231-234.DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2012.04.015.
- [7] 施鸿毓, 梁明亭, 吴义林, 等. 常规双重抗血小板治疗对经皮冠状动脉介入治疗术后患者血小板功能的影响 [J]. *上海医学*, 2019, 42 (1): 4-7.
- [8] 王徐乐, 陈文哲, 卢文杰, 等. PCI术后患者早期单剂替格瑞洛抗血小板治疗的安全性和有效性分析 [J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34 (5): 460-463.DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2018.05.009.
- [9] 安兆威, 黄鹏, 姜伟伟, 等. 支架术后双抗血小板治疗对老年冠心病病人血小板聚集率、血栓事件影响的研究 [J]. *血栓与止血学*, 2019, 25 (1): 76-78.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2019.01.027.
- [10] 周溯喆, 潘志刚. 支架植入术后缺血事件和双联抗血小板治疗后出血事件风险评估的研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22 (36): 4415-4419.DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.250.
- [11] GUO Y Z, ZHAO Z W, LI S M, et al. Clinical efficacy and safety of tirofiban combined with conventional dual antiplatelet therapy in ACS patients undergoing PCI [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 17144.DOI: 10.1038/s41598-021-96606-y.
- [12] 程宇婧, 刘巍, 赵迎新, 等. 限期冠状动脉旁路移植术前停用双联抗血小板药物时间对术后出血事件的影响 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32 (12): 1181-1184.DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.12.010.
- [13] SERRUYS P W, TAKAHASHI K, CHICHAREON P, et al. Impact of long-term ticagrelor monotherapy following 1-month dual antiplatelet therapy in patients who underwent complex percutaneous coronary intervention: insights from the Global Leaders trial [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40 (31): 2595-2604.DOI: 10.1093/eurheartj/ehz453.
- [14] HO A C, EGOLU U, PARKER S, et al. P2Y12 inhibitor monotherapy after a short dual antiplatelet therapy versus standard-term dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a contemporary meta-analysis [J]. *Clin Drug Investig*, 2020, 40 (9): 799-808.DOI: 10.1007/s40261-020-00947-x.
- [15] RIBERA A, FERREIRA-GONZALEZ I, MARSAL J R, et al. Persistence with dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute coronary syndrome: a population-based cohort study in Catalonia (Spain) [J]. *BMJ Open*, 2019, 9 (7): e028114.DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028114.
- [16] 金春, 宋颖, 祖武, 等. 替格瑞洛与氯吡格雷对急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后不良心脏事件的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2017, 16 (5): 433-436.DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2017.05.001.
- [17] 宋敏, 姚朱华, 门剑龙, 等. 经皮冠状动脉介入治疗术后6个月应用低剂量替格瑞洛的有效性及安全性研究 [J]. *中国全科医学*, 2017, 535 (16): 1973-1977.DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.16.014.
- [18] VALGIMIGLI M, FRIGOLI E, HEG D, et al. Dual antiplatelet therapy after PCI in patients at high bleeding risk [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (18): 1643-1655.DOI: 10.1056/NEJMoa2108749.
- [19] 李馨妍, 王耿, 方针, 等. 延长替格瑞洛治疗至2年对接受经皮冠状动脉介入治疗左主干病变患者影响研究 [J]. *临床军医杂志*, 2021, 49 (10): 1147-1149.DOI: 10.16680/j.1671-3826.2021.10.22.

(收稿日期: 2021-11-03; 修回日期: 2022-01-14)

(本文编辑: 李越娜)