

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 05. 025

氯吡格雷与替格瑞洛对经皮冠状动脉介入治疗术后患者凝血功能及心脑血管的影响

郭力鹏¹, 梁 滨¹, 许青宗²

(辽宁省大连市第三人民医院:1. 心内科;2. 急诊科 116033)

摘 要:目的 探讨氯吡格雷与替格瑞洛对经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)后患者凝血功能及心脑血管的影响。**方法** 将 200 例行 PCI 术患者按照随机数字表法分为对照组与观察组,每组 100 例。对照组接受阿司匹林肠溶片联合硫酸氢氯吡格雷片的抗血小板治疗方案,观察组接受阿司匹林肠溶片联合替格瑞洛片。比较两组治疗前后凝血功能指标和血小板聚集率,治疗后的血小板抑制率,以及术后 1 年内的心血管事件发生率。**结果** 两组治疗后的各项凝血功能指标均明显升高($P<0.05$);且观察组治疗后的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、血浆纤维蛋白原(FIB)以及 D-二聚体(D-D)指标水平明显低于对照组,凝血酶时间(TT)明显高于对照组($P<0.05$)。两组治疗后的血小板聚集率均明显降低,治疗后观察组低于对照组($P<0.05$);且观察组的血小板抑制率明显高于对照组($P<0.05$)。观察组术后 1 年的心血管事件发生率明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 替格瑞洛较氯吡格雷能更好地改善行 PCI 术患者的凝血功能,有效地降低血小板的聚集并减轻其抑制,有利于术后血小板功能的恢复,还可减少心血管事件的发生,值得在临床上推广应用。

关键词:氯吡格雷; 替格瑞洛; 经皮冠状动脉介入治疗术; 凝血功能

中图法分类号:R541 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2018)05-0654-03

The effects of clopidogrel and ticagrelor on coagulation function and cardiovascular and cerebrovascular diseases in patients undergoing percutaneous coronary intervention

GUO Lipeng¹, LIANG Bin¹, XU Qingzong²

(1. Department of Cardiovascular Medicine; 2. Department Emergency, Third People's Hospital of Dalian, Dalian, Shenyang 116033, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of clopidogrel and ticagrelor on the coagulation function and cardiovascular and cerebrovascular diseases in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 200 patients with PCI were randomly divided into control group and observation group ($n=100$). The control group was treated with aspirin enteric-coated tablets and clopidogrel bisulfate tablets, while the observation group was treated with aspirin enteric-coated tablets and ticagrelor tablets. The indexes of coagulation and platelet aggregation, platelet inhibition rate and the incidence of cardiovascular events within one year after treatment were compared between the two groups. **Results** After the treatment, the two groups of coagulation function indicators were significantly increased ($P<0.05$), and PT, APTT, FIB and D-D index of the observation group after treatment were significantly lower than the control group ($P<0.05$), TT was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The platelet aggregation rate of two groups after treatment was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$), and the platelet inhibition rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The incidence of cardiovascular events in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Ticagrelor could more effectively improve coagulation function in patients who underwent PCI therapy when compared with clopidogrel, as well as reduce platelet aggregation and reduce the inhibition of platelet function, which is conducive to postoperative recovery and reduce the incidence of cardiovascular events. It is worthy of clinical application.

Key words: clopidogrel; ticagrelor; percutaneous coronary intervention; coagulation function

近年来,介入治疗技术不断发展成熟,已在临床广泛应用;其中经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)可有效改善缺损心肌的血流灌注,成为疏通冠状动脉狭窄和闭塞的主要手段^[1]。但因器械选择、支架贴壁不良或血管壁对支架涂层过敏产生局部炎性反应等原因,PCI术容易导致血小板高聚集性,机体凝血功能下降,不利于手术的顺利进行且术后容易并发缺血性疾病^[2]。可见围术期的抗血小板治疗在确保手术成功

和减少并发症方面具有重要作用。目前临床主要采取阿司匹林联合氯吡格雷的双联抗血小板治疗方案,但部分患者的疗效欠佳^[3]。本研究观察了氯吡格雷与替格瑞洛对 PCI 术后患者凝血功能及心脑血管的影响,旨在为该病患者围术期的抗血小板治疗提供更多依据,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 1 月至 2016 年 6 月行 PCI 术患者共 200 例为研究对象,所有患者均经冠状动脉造影确诊,符合 2010 年卫生和计划生育委员会颁布的《冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准》^[4]。纳入标准:(1)年龄 18~65 岁;(2)首次服用氯吡格雷与替格瑞洛,或曾经服用但已停药 1 个月以上;(3)介入治疗后心绞痛复发,管腔再狭窄者或狭窄病变显著,病变血管供应中到大面积心肌存活者;(4)符合 PCI 治疗指征,了解其利弊,自愿参与研究并签署同意书。排除标准:(1)对本研究相关药物过敏;(2)急性心肌梗死后非梗死相关的狭窄病变;(3)严重左主干阻塞或左心室功能不全;(4)单一冠状动脉供应残余的存活心肌;(5)合并严重器质性、感染性或血液性疾病者。200 例患者按照随机数字法分成对照组与观察组,每组 100 例;两组患者在年龄、性别、体质指数(BMI)及心脏外科与介入治疗狭窄冠状动脉研究(SYNTAX)评分等方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组研究对象一般资料的比较

组别	<i>n</i>	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	男 /女(<i>n</i> / <i>n</i>)	BMI (kg/m^2 , $\bar{x}\pm s$)	SYNTAX 评 分(分, $\bar{x}\pm s$)
对照组	100	56.18±11.47	71/29	20.49±4.35	22.42±3.66
观察组	100	55.30±12.15	75/25	21.01±4.27	23.18±3.24
<i>t</i> / χ^2		0.527	0.228	0.853	1.555
<i>P</i>		0.599	0.633	0.395	0.122

1.2 方法

1.2.1 抗血小板治疗 两组患者入院后给予阿司匹林肠溶片(Bayer S. p. A, 批准文号:国药准字 J20130078;规格:100 毫克/片,30 片),口服,0.1 g,

1 次/天。对照组术前 3 d 给予硫酸氢氯吡格雷片(Sanofi Winthrop Industrie, 批准文号:国药准字 J20130083;规格:75 毫克/片,7 片),口服,首次给予负荷剂量 300 mg,往后 75 mg,1 次/天;阿司匹林肠溶片+硫酸氢氯吡格雷片持续服用至术后 1 年。观察组术前 3 d 给予替格瑞洛片(AstraZeneca AB, 进口药品注册证号: H20120486;规格:90 毫克/片,14 片),口服,首次给予负荷剂量 180 mg,往后 90 mg,2 次/天;阿司匹林肠溶片+替格瑞洛片持续服用至术后 1 年。

1.2.2 手术治疗 患者取平卧位,在局部麻醉下,经皮右股动脉或右手桡动脉穿刺,行冠状动脉造影后,用特制球囊导管扩张病变部位,再将带有支架的球囊导管送至病变部位,以 8 个大气压扩张球囊 30~60 s,以保证支架均匀扩张,将支架嵌入患者冠状动脉内膜。术后 4 h,拔除鞘管,同时压迫止血 30 min。

1.3 观察指标 比较两组治疗前后凝血功能指标和血小板聚集率、治疗后的血小板抑制率、术后 1 年内的心血管事件发生率。凝血功能指标包括凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、血浆纤维蛋白原(FIB)和血浆 D-二聚体(D-D)。治疗后测定时间为术后第 5 天早上患者空腹时。心血管事件包括心肌梗死、心力衰竭、支架内血栓、脑血管疾病发生情况,术后 1 年通过门诊复诊、住院及电话等方式进行随访记录。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 处理数据,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后凝血功能指标水平比较 两组患者治疗前的各项凝血功能指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后的各项指标均明显升高($P<0.05$)。且观察组患者治疗后的 PT、APTT、FIB 以及 D-D 指标水平明显低于对照组,TT 明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后凝血功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	PT(s)	TT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	D-D(g/L)
对照组	100	治疗前	11.53±2.07	6.24±0.87	26.06±4.53	3.51±0.66	131.34±31.45
		治疗后	16.39±2.13▲	12.08±3.73▲	34.48±4.96▲	4.26±0.58▲	146.42±30.98▲
观察组	100	治疗前	11.62±2.28	6.13±0.95	25.52±4.86	3.48±0.75	129.12±30.21
		治疗后	13.45±2.48▲#	16.69±4.25▲#	30.53±5.09▲#	3.81±0.62▲#	138.30±31.51▲#

注:与同组治疗前比较,▲ $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后血小板聚集率和抑制率比较 两组患者治疗前的血小板聚集率差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后均降低,治疗后观察组患者的血小板聚集率明显低于对照组,差异有统计学意义($P<$

0.05)。观察组患者的血小板抑制率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 两组患者心血管事件发生率比较 观察组患者术后 1 年的心血管事件发生率明显低于对照组,差异

具有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 3 两组患者治疗前后血小板聚集率和抑制率比较(%, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	血小板聚集率		血小板抑制率
		治疗前	治疗后	
对照组	100	69.52±11.06	40.29±13.44▲	38.57±15.53
观察组	100	70.14±10.81	26.17±11.28▲	64.29±18.74
t		0.401	8.047	10.568
P		0.689	<0.05	<0.05

注:与同组治疗前比较,▲ $P<0.05$

表 4 两组患者心血管事件发生率比较[n(%)]

组别	n	心肌梗死	心力衰竭	支架内血栓形成	脑血管疾病	心血管事件发生率
对照组	100	7(7.00)	5(5.00)	2(2.00)	3(3.00)	17(17.00)
观察组	100	3(3.00)	1(1.00)	1(1.00)	1(1.0)	6(6.00)
χ^2		0.947	1.546	0.000	0.255	4.913
P		0.330	0.214	1.000	0.614	0.027

3 讨 论

PCI 经皮穿刺股动脉或桡动脉,将指引导管送至待扩张的冠状动脉口,再将带球囊的心导管经周围动脉送到狭窄的节段,根据病变的特点向球囊内适当加压使之扩张,达到解除狭窄的目的^[4]。PCI 无需全身麻醉开胸,与开放性外科手术相比,对机体创伤小,且其治疗效果可与外科手术媲美,已成为临床疏通冠状动脉狭窄和闭塞的主要手段^[5]。但 PCI 在手术操作过程中球囊扩张及支架置入不可避免地会对血管内皮细胞造成一定损伤,暴露血管内膜胶原并释放粥样硬化物,激活凝血酶,导致血小板黏附、聚集,损害机体的凝血功能,不利于手术的顺利进行和预后,严重者发生支架内再狭窄^[6-7]。因此,抗血小板治疗对手术预后和预防支架内血栓的形成具有非常重要的意义。氯吡格雷是临床常用的噻吩并吡啶类抗血小板药物,本身不具有药理活性,是一种前药,在体内经酯化反应和两步氧化作用成为活性代谢产物,受基因多态性影响,其个体差异性较大^[8]。替格瑞洛是新型环戊基三唑嘧啶类抗血小板药物,与氯吡格雷相比,本身为活性药物,且代谢产物亦具有活性,起效快,个体差异性较小^[9],其在抗血小板治疗中的价值日益凸显。

本研究观察了氯吡格雷与替格瑞洛对 PCI 术后患者凝血功能及心脑血管的影响,结果发现。两组患者治疗后的各项凝血功能指标均显著升高($P<0.05$);且观察组患者治疗后的 PT、APTT、FIB 以及 D-D 指标水平显著低于对照组,TT 明显高于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗后的血小板聚集率均显著降低,治疗后观察组患者的血小板聚集率明显低于对照组($P<0.05$);且观察组的血小板抑制率显著高于对照组($P<0.05$)。这提示替格瑞洛较氯吡格雷能更好地改善行 PCI 术患者的凝血功能,有效地降低血小板的聚集并减轻其抑制。这可能是因为氯吡格雷经生物转化产生的活性代谢物与血小板 P2Y12 受体不可逆结合,使血小板永久失活,会对血小板的寿命和

功能恢复造成一定的影响^[10]。而替格瑞洛与 P2Y12 的结合具有可逆性,不改变受体构象,停药后血小板功能迅速恢复,对机体凝血功能影响较小^[11]。此外,研究发现观察组术后 1 年的心血管事件发生率明显低于对照组($P<0.05$)。这是由于替格瑞洛可通过抑制红细胞膜上腺苷酸平衡型核苷转运体-1 对腺苷的摄取,增加血浆腺苷水平,增加冠状动脉血流速度,改善外周动脉功能,有利于促进血液循环,从而减少心血管事件的发生^[12]。

综上所述,替格瑞洛较氯吡格雷能更好地改善行 PCI 术患者的凝血功能,有效地降低血小板的聚集并减轻其抑制,有利于术后血小板功能的恢复,还可减少心血管事件的发生,值得在临床上推广应用。

参考文献

[1] 吴小鹏,孙慎杰,张娟,等.经皮冠状动脉介入治疗术患者发生支架内再狭窄的影响因素研究[J].中国全科医学,2015,18(16):1918-1921.

[2] 王振娟,周树军,宗文仓,等.基层医院经皮冠状动脉介入治疗术后中断抗血小板药物对预后的影响[J].中国药业,2016,25(7):95-97.

[3] 王刚.不同给药方案治疗急性冠脉综合征患者氯吡格雷反应低下情况观察[J].山东医药,2016,56(27):75-77.

[4] 中华人民共和国卫生部.冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准:WS 319-2010[S].北京:中国标准出版社,2010.

[5] 余云华,姜梦妮,郑兴.上海市户籍冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗 10 年变化趋势研究[J].介入放射学杂志,2016,25(4):298-301.

[6] 唐国栋,郑耐心,张慧平,等.老年冠心病患者 PCI 术后不良心脏事件危险因素分析[J].山东医药,2017,57(4):61-63.

[7] 李清,李慧娟,梁丽花,等.经皮冠状动脉介入治疗术后功能康复的效果评价[J].中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(10):1268-1269.

[8] PETERSEN A A, ARNESEN H, OPSTAD T B, et al. The influence of CYP 2C19 * 2 polymorphism on platelet function testing during single antiplatelet treatment with clopidogrel[J]. Thrombosis Journal, 2011, 9: 4-11.

[9] 杨剑文,杨期明,徐玉艳,等.短暂性脑缺血发作患者氯吡格雷联合阿司匹林治疗的临床观察[J].中华老年心脑血管病杂志,2013,15(6):652-653.

[10] 朱永宏,贾国良,周妙,等.替格瑞洛治疗 41 例急性冠状动脉综合征患者的临床疗效[J].中国介入心脏病学杂志,2013,21(6):374-376.

[11] 李江,刘文娟,赵一楠,等.替格瑞洛在治疗氯吡格雷抵抗患者时血小板聚集率分析[J].中国全科医学,2014,17(19):2231-2234.

[12] 许骥,华琦,胡少东,等.替格瑞洛在老年 STEMI 患者急诊 PCI 中的疗效与安全性分析[J].首都医科大学学报,2015,36(1):73-77.

[13] 马颖艳,王艳霞,徐白鸽,等.替格瑞洛用于经皮冠状动脉介入治疗术后患者抗血小板治疗短期内的有效性和安全性研究[J].中国介入心脏病学杂志,2014,22(6):380-383.