

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.03.027

❖ 临床研究 ❖

不同双联抗血小板方案对 PCI 手术患者心肌血流灌注的影响比较

丁臻¹, 吴炜¹, 杨光耀²

(亳州市人民医院, 1. 药学部; 2. 心血管内科三病区, 安徽 亳州 236800)

【摘要】目的: 探讨不同双联抗血小板药物对经皮冠状动脉介入术(PCI)治疗患者心肌血流灌注的影响。**方法:** 回顾性分析 108 例接受 PCI 治疗的急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者的临床资料。根据接受双联抗血小板方案不同,分为替格瑞洛组(阿司匹林+替格瑞洛, $n=57$)和氯吡格雷组(阿司匹林+氯吡格雷, $n=51$)。比较 PCI 术后血小板聚集率、冠状动脉血流灌注、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平、心脏超声指标和不良心血管事件(MACCE)发生率。**结果:** 替格瑞洛组 PCI 术后 2 h、1 d、3 d 血小板聚集率均低于氯吡格雷组($P<0.05$), PCI 术后冠脉血流 TIMI 3 级比重高于氯吡格雷组($P<0.05$)。替格瑞洛组术后 8~20 h CK-MB 水平和 CK-MB 达峰时间均低于氯吡格雷组($P<0.05$), 术后 4 周 LVEF 高于氯吡格雷组($P<0.05$)。两组随访 6 个月 MACCE 发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 阿司匹林联合替格瑞洛对 STEMI 患者 PCI 术后心肌血流灌注和心功能的改善效果优于阿司匹林联合氯吡格雷。

【关键词】 心肌血流灌注; 经皮冠状动脉介入; 替格瑞洛; 阿司匹林; 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 心功能

【中图分类号】 R973 **【文献标志码】** A

Effects of different dual antiplatelet regimens on myocardial perfusion in patients undergoing PCI

DING Zhen¹, WU Wei¹, YANG Guang-yao²

(1. Department of Pharmaceutical; 2. Location of Three Diseases in Department of Cardiovascular Medicine, Bozhou People's Hospital, Bozhou 236800, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of different dual antiplatelet drugs on myocardial perfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** The clinical data of 108 patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) who received PCI were analyzed retrospectively. They were divided into ticagrelor group (aspirin + ticagrelor, $n=57$) and clopidogrel group (aspirin + clopidogrel, $n=51$) according to the dual antiplatelet regimen. The platelet aggregation rate, coronary artery perfusion, CK-MB level, echocardiography and incidence of adverse cardiovascular events (MACCE) were compared. **Results:** The platelet aggregation rate at 2 h, 1 d and 3 d after PCI in ticagrelor group was lower than that in clopidogrel group ($P<0.05$), and the proportion of TIMI grade 3 in ticagrelor group was higher than that in clopidogrel group ($P<0.05$). The levels of CK-MB and the peak time of CK-MB in ticagrelor group were lower than those in clopidogrel group 8-20 h after operation ($P<0.05$), and LVEF at 4 weeks after operation was higher than that in clopidogrel group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of MACCE between the two groups after 6 months of followed up ($P>0.05$). **Conclusion:** Aspirin plus ticagrelor is better than aspirin plus clopidogrel in improving myocardial perfusion and cardiac function in STEMI patients after PCI.

【Key words】 Myocardial perfusion; Percutaneous coronary intervention; Ticagrelor; Aspirin; ST segment elevation myocardial infarction; Cardiac function

急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是心血管内科的常见危重症,起病急,以胸部闷痛和压榨感为主诉,舌下含服硝酸甘油不能缓解,心电图检查可见梗死部位相关导联出现 ST 段弓背向上抬高,或出现病理性 Q 波、OS 波。经皮冠状动脉介入术(percutaneous

coronary intervention, PCI)是目前治疗 STEMI 的常用手段,疏通狭窄甚至堵塞的罪犯冠脉血管,改善血流灌注和减轻心肌缺血坏死,但仍存在术后灌注复流不佳的现象,是导致患者预后不良的主要原因。双联抗血小板是 PCI 围术期常用的抗血小板聚集方案,是预防 PCI 术后血栓形成的关键环节,《急性 ST

段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》(2015年)^[1]推荐阿司匹林联合氯吡格雷作为 PCI 围术期的基础治疗。替格瑞洛是新型抗血小板聚集药物,能有效抑制血小板活化与聚集,且口服后见效快,与氯吡格雷均广泛用于 PCI 围术期治疗。虽然近些年关于氯吡格雷和替格瑞洛的报道陆续增多,但多侧重于抗血小板聚集效果、出血风险和不良反应的比较,而系统性总结二者对 PCI 术后冠脉血流灌注和心功能的影响报道偏少。同时临床具体用药受医师的个人习惯偏好影响较大,药物选择存在差异^[2-3]。此外,近些年 STEMI 患者有明显增多趋势,选择理想的抗血小板聚集药物对改善患者预后意义重大。本研究对 108 例 STEMI 患者进行临床资料分析,探讨替格瑞洛和氯吡格雷对 PCI 术后冠脉血流灌注和心功能的影响。

1 资料和方法

1.1 临床资料

表 1 两组 STEMI 患者基线资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	男性	年龄(岁)	体质数(kg/m ²)	吸烟史	血脂异常	高血压	糖尿病	心肌梗塞史	发病至入院时间(h)	侵犯血管		
										前降支	右冠脉	回旋支
替格瑞洛组(n=57)	36(63.16)	61.83±5.76	25.42±2.78	17(29.82)	14(24.56)	29(50.88)	12(21.05)	6(10.23)	5.86±1.54	28(49.12)	15(26.32)	14(24.56)
氯吡格雷组(n=51)	32(62.75)	62.01±6.03	25.46±2.31	16(31.37)	12(23.53)	25(49.02)	10(19.61)	5(9.80)	5.90±1.61	25(49.02)	15(29.41)	11(21.57)
χ^2/t 值	0.002	0.159	0.081	0.030	0.016	0.037	0.035	0.015	0.132		0.197	
P值	0.965	0.874	0.936	0.862	0.900	0.847	0.852	0.901	0.895		0.906	

1.2 方法

所有 STEMI 患者由同组资深心血管医师完成冠脉造影和 PCI,他汀类、硝酸酯类、 β -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂等常规药物治疗相同,积极监测血小板聚集率。替格瑞洛组 PCI 术前顿服阿司匹林(德国拜耳药业)300 mg 负荷剂量和替格瑞洛片(阿斯利康制药有限公司)180 mg 负荷剂量,PCI 术后阿司匹林维持 100 mg/次,1 次/d,替格瑞洛片 90 mg/d,2 次/d,持续服用 12 个月。氯吡格雷组 PCI 术前顿服阿司匹林(德国拜耳药业)300 mg 负荷剂量和氯吡格雷片(杭州赛诺菲制药)600 mg 负荷剂量,PCI 术后维持阿司匹林 100 mg/次,1 次/d,氯吡格雷片 75 mg/次,1 次/d,持续服用 12 个月。两组 PCI 术后肝素抗凝以及术后基础治疗等处理均相同,均通过门诊和电话等形式获得 ≥ 6 个随访。

1.3 观察指标

(1)采用光密度比浊法检测受检血清样本 PCI 术前和术后不同时点血小板聚集率。(2)借助平板数字血管减影系统(荷兰,飞利浦,FD20 型)对 PCI

收集 2017 年 9 月至 2019 年 8 月亳州市人民医院心血管内科收治的 108 例 STEMI 住院患者,对相关临床资料进行回顾分析。入选标准:(1)依据《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》(2015 年)确诊 STEMI;(2)发病至入院间隔时间 < 12 h,具备急诊 PCI 指征;(3)均成功接受 PCI 和住院规范治疗,PCI 术后均通过门诊、电话等形式至少获得 6 个月随访,保留完整的临床资料。排除标准:(1)凝血功能异常、血液系统疾病、全身免疫性疾病、心肝肾等器质性病变;(2)既往颅内出血、消化道出血史或颅脑手术史;(3)出血倾向或活动性出血;(4)入院前 4 周使用过 P2Y12 受体抑制剂;(5)相关资料不全。根据接受的双联抗血小板聚集方案不同,将入选 STEMI 患者分为替格瑞洛组($n=57$)和氯吡格雷组($n=51$)。两组基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

术前和术后冠脉血流灌注情况进行心肌梗死溶栓(TIMI)分级(0~3 级),0~1 级表示无复流或微量灌注,2 级表示部分灌注,3 级表示完全复流。(3)PCI 术后动态检测肌酸激酶同工酶(creatin kinase isoenzymes,CK-MB)水平,CK-MB 试剂盒购自德国曼海姆罗氏诊断有限公司,重点记录 CK-MB 达峰时间。(4)PCI 术后 4 周复查时行心脏超声(美国,GE 公司,Vivid E9 型)检查,记录左室射血分数(LVEF)和左室舒张末期内径(LVEDD)测量值。(5)统计截至 PCI 术后 6 个月随访期末的主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events,MACE)发生率,如再发心梗、靶血管再次血运重建、支架内血栓、恶性心率失常、急性心衰和心源性死亡等。

1.4 统计学分析

用 SPSS 19.0 软件处理数据。计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,计量资料符合正态分布用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,计数资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验;计量计数组间比较利用 t 检验或 LSD- t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCI 前后血小板聚集率监测比较

两组 STEMI 患者 PCI 术后血小板聚集率呈逐渐下降趋势 ($F_{替格瑞洛组} = 57.231, F_{氯吡格雷组} = 30.274, P < 0.05$), 替格瑞洛组术后 2 h、1 d、3 d 血小板聚集率均明显低于氯吡格雷组 ($P < 0.05$), 组间术前和术后 1 周比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组 PCI 术前后血小板聚集率监测比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	血小板聚集率				
	术前	术后 2 h	术后 1 d	术后 3 d	术后 1 周
替格瑞洛组 ($n=57$)	64.57 ± 4.03	53.37 ± 3.42	48.26 ± 3.59	45.37 ± 3.72	43.90 ± 3.76
氯吡格雷组 ($n=51$)	64.80 ± 3.97	60.84 ± 3.85	56.04 ± 3.70	49.26 ± 3.75	45.01 ± 4.03
t 值	0.298	10.679	11.082	5.405	1.480
P 值	0.766	<0.001	<0.001	<0.001	0.142

2.2 PCI 前后冠脉血流 TIMI 分级比较

替格瑞洛组 PCI 术后冠脉血流 TIMI 3 级比重高于氯吡格雷组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组 PCI 术前后冠脉血液 TIMI 分级比较 [$n(\%)$]

组别	PCI 术前 TIMI 分级			PCI 术后 TIMI 分级		
	0 级	1 级	2-3 级	0 级	1 级	2-3 级
替格瑞洛组 ($n=57$)	29(50.88)	18(31.58)	10(17.54)	0(0.00)	4(7.02)	53(92.98)
氯吡格雷组 ($n=51$)	26(50.98)	16(31.37)	9(17.65)	0(0.00)	11(21.57)	40(78.43)
χ^2 值	0.000	0.001	0.000	0.000	4.765	4.765
P 值	0.991	0.982	0.989	1.000	0.029	0.029

2.3 PCI 术后 CK-MB 监测和心脏彩超检查比较

PCI 术后 CK-MB 监测显示, 替格瑞洛组术后 8~20 h CK-MB 水平均低于氯吡格雷组 ($P < 0.05$), 达峰时间 (12.37 ± 2.95) h, 短于氯吡格雷组的 (15.70 ± 3.10) h, 差异有统计学意义 ($t = 5.717, P < 0.05$); PCI 术后 4 周心脏彩超检查显示, 替格瑞洛组术后 LVEF 高于氯吡格雷组 ($P < 0.05$), LVEDD 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组 PCI 术后 CK-MB 水平和心脏彩超检查指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CK-MB(U/L)			术后 4 周心脏彩超	
	术后 8 h	达峰时点	术后 20 h	LVEF($\times 10^{-2}$)	LVEDD(mm)
替格瑞洛组 ($n=57$)	109.35 ± 14.80	125.38 ± 15.94	104.47 ± 12.09	58.70 ± 4.90	48.32 ± 4.80
氯吡格雷组 ($n=51$)	118.27 ± 15.36	140.79 ± 17.03	113.50 ± 14.28	55.86 ± 5.02	49.40 ± 4.97
t 值	3.072	4.856	3.558	2.972	1.148
P 值	0.003	<0.001	0.001	0.004	0.254

2.4 PCI 术后 6 个月 MACCE 发生率比较

两组 PCI 术后均有少量轻微出血, 无严重出血发生。两组 PCI 术后 6 个月 MACCE 发生率比

较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 1 和表 5。

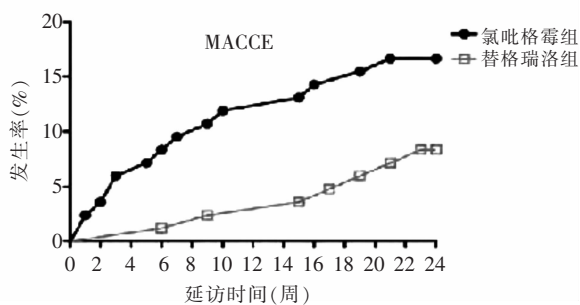


图 1 两组 PCI 术后 6 个月 MACCE 曲线图

表 5 两组 PCI 术后 6 个月 MACCE 发生率比较 [$n(\%)$]

组别	再发心梗	心率失常	支架内血栓	急性心衰	心源性猝死	总计
替格瑞洛组 ($n=57$)	2(3.51)	2(3.51)	1(1.75)	0(0.00)	0(0.00)	5(8.77)
氯吡格雷组 ($n=51$)	2(3.92)	3(5.88)	2(3.92)	1(1.96)	1(1.96)	9(17.65)
χ^2 值	0.158	0.016	0.387	0.004	0.004	1.879
P 值	0.691	0.899	0.534	0.947	0.947	0.170

3 讨论

STEMI 的救治原则是尽早疏通梗死罪犯血管, 恢复冠脉血运和挽救濒死心肌, 为避免 PCI 术后不良事件, PCI 围术期需联合抗血小板聚集药物, 可有效预防血栓形成, 使得冠脉通畅。氯吡格雷联合阿司匹林是指南推荐的标准双联抗血小板聚集方案, 基层医院应用尤为广泛。氯吡格雷作为传统血小板 P2Y₁₂ 受体抑制剂, 可选择性抑制和阻断二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 与其血受体的结合, 及继发 ADP 介导的糖蛋白 GPIIb/IIIa 复合物活化等途径, 发挥抑制血小板聚集的作用, 但氯吡格雷需经肝脏代谢和生物转化后发挥作用, 存在见效慢、患者个体疗效差异大等不足, 有一定缺血危险^[4-5]。替格瑞洛作为新型血小板 P2Y₁₂ 受体抑制剂, 在欧美地区率先使用, 国内应用相对较晚。相关研究^[6]表明, 替格瑞洛抗血小板聚集效果优于氯吡格雷, 且见效更快。本研究表明, 替格瑞洛组术后 2 h、1 d、3 d 血小板聚集率均显著低于氯吡格雷组, 也印证了替格瑞洛的临床优势。

STEMI 患者冠状动脉斑块出血或破裂、血栓形成是导致冠状动脉血流灌注减少的主要原因, 冠状动脉低灌注引起心肌缺血、血氧损伤, 造成心室重构和心功能下降, 心脏彩超提示 LVEF < 50% 和 LVEDD 明显增加。PCI 术后冠状动脉血流灌注恢复, 不能减轻受损心肌的心功能, 促进心肌逆向重构。本研究重点比较替格瑞洛和氯吡格雷对 PCI 术后冠脉血流灌注和心功能的影响, 替格瑞洛组 PCI 术后 TIMI 3 级比重高于氯吡格雷组, 与其他研

究^[7-8]报道一致。表明替格瑞洛对促进 PCI 术后冠脉血流灌注的效果优于氯吡格雷,确保冠脉血管通畅,原因与替格瑞洛的抗血小板聚集机制特点有关,减少 PCI 术后无复流或复流灌注不佳的现象发生,对促进心肌形态和功能恢复提供良好的血运条件。CK-MB 作为重要的心肌损伤标志物,是临床诊断急性心肌梗死的最有价值酶学生化指标,特异性高,其诊断价值比心电图更为可靠。本研究显示,替格瑞洛组 PCI 术 8~20 h 血清 CK-MB 水平均低于氯吡格雷组,CK-MB 达峰时间也更低,动态反映了两组 STEMI 患者 PCI 术后的心肌损伤变化特点。术后 4 周心脏彩超检查提示,替格瑞洛组 LVEF 明显高于氯吡格雷组,表明替格瑞洛对减轻 PCI 术后心肌损伤和改善心功能的显著优势,与 Welsh 等^[9]研究结论吻合。本研究两组 LVEDD 比较无明显差异,提示替格瑞洛和氯吡格雷对 STEMI 患者 PCI 术后心室重构的近期影响可能无明显差异,与 Sabbah 等^[10]报道结论存在差异,原因可能与二者研究样本量和患者个体差异有关。此外 PCI 术后是否接受有效运动康复训练,也对心室结构的恢复效果产生影响^[11]。

STEMI 患者老年人比重较高,机体凝血抗凝机制紊乱,合并基础疾病多,不同抗血小板聚集药物是否增加出血和 MACCE 风险值得研究^[12]。本研究比较两组 6 个月随访结果,发现均以牙龈出血、鼻部出血、皮下瘀斑等轻微出血多见,均未出现严重出血,安全性较高。本研究显示,替格瑞洛组 PCI 术后 6 个月 MACCE 发生率 8.77%,低于氯吡格雷组 17.65%,但组间并无明显差异,与张香玲等^[13]、Holm 等^[14]报道吻合。报道^[15]指出年龄、血脂水平、术前降脂治疗和术后康复训练与 MACCE 发生紧密相关,此外 PCI 术后治疗依从性和生活习惯等也与 MACCE 有内在关联。

综上,与氯吡格雷比较,替格瑞洛能明显改善 STEMI 患者 PCI 术后冠脉血流灌注,减轻心肌损伤和促进心功能恢复,可为 STEMI 患者 PCI 围术期抗血小板聚合理用药提供可靠的医学循证依据。本研究系回顾性分析,仅统计了 PCI 术后 6 个月的相关资料,随访时间较短,对研究结论难免造成一定偏倚,但结合目前 STEMI 的流行病学和临床治疗现状,后续会在本研究基础上做进一步深入探究。

参考文献

[1] 沈卫峰,张奇,张瑞岩. 2015 年急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南解析[J]. 国际心血管病杂志,2015,42(4):217-219.

- [2] Cuisset T, Deharo P, Quilici J, *et al.* Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study[J]. *European Heart Journal*, 2018, 10(1):19-27.
- [3] 贾雨婷,蔡芸,王瑾,等. 替格瑞洛临床研究现状分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(2):83-87.
- [4] Bagai A, Goodman SG, Cantor WJ, *et al.* Duration of ischemia and treatment effects of pre-versus in-hospital ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Insights from the ATLANTIC study[J]. *American Heart Journal*, 2018, 196(1):56-64.
- [5] Ahn JH, Ahn Y, Jeong MH, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in acute myocardial infarction patients with multivessel disease; From Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institute of Health[J]. *Journal of Cardiology*, 2019, 75(5):207-212.
- [6] 邢寻静,秦玲,唐明龙,等. 替格瑞洛和氯吡格雷在老年冠心病患者抗血小板治疗中有效性及安全性的 Meta 分析[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2019, 45(1):131-137.
- [7] Kim MC, Jeong MH, Sim DS, *et al.* Comparison of Clinical Outcomes Between Ticagrelor and Prasugrel in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction-Results From the Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health [J]. *Circulation Journal*, 2018, 82(7):1866-1873.
- [8] Ahn JH, Youngkeun Ahn FFA, Myung Ho Jeong MD, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in acute myocardial infarction patients with multivessel disease; From Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institute of Health [J]. *Journal of Cardiology*, 2020, 75(5):478-484.
- [9] Welsh RC, Shavadia J, Zheng Y, *et al.* Application of ticagrelor or clopidogrel based dual antiplatelet therapy following a pharmacoinvasive strategy in ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the vital heart response registry [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019, 73(9):243-247.
- [10] Sabbah M, Nepper-Christensen L, Lars Køber, *et al.* Infarct size following loading with Ticagrelor/Prasugrel versus Clopidogrel in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *International Journal of Cardiology*, 2020. 314(10):7-12.
- [11] 郭瑞瑞,陈俊民,王季. 急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后心脏康复训练的效果分析[J]. *解放军预防医学杂志*, 2018, 36(9):1108-1110,1124.
- [12] 邹洋,王慎旭. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 术后不同预后患者凝血功能的研究[J]. *川北医学院学报*, 2020, 35(2):255-258.
- [13] 张香玲,孙喆,李永辉,等. 替格瑞洛对经皮冠状动脉介入治疗老年急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的疗效及安全性[J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(3):277-281.
- [14] Holm M, Biancari F, Khodabandeh S, *et al.* Bleeding in Patients Treated with Ticagrelor or Clopidogrel Before Coronary Artery Bypass Grafting [J]. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2019, 108(1):1690-1698.
- [15] 魏来. 急性心肌梗死患者 PCI 术后主要不良心血管事件发生的影响因素[J]. *心血管康复医学杂志*, 2018, 27(6):633-637.

(收稿日期:2020-09-25

修回日期:2020-10-15)