

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.10.019

❖ 临床研究 ❖

阿哌沙班联合双联抗血小板对冠心病合并房颤患者生存质量、心功能及 miR-146 水平的影响

崔萍, 郭晨贤, 单维新, 王继伟, 蒋超鹏, 石柱良

(常州市武进中医医院·南京中医药大学武进附属医院心血管病科, 江苏 常州 213161)

【摘要】目的: 探讨阿哌沙班联合双联抗血小板治疗对冠心病合并房颤患者生存质量、心功能及 miR-146 水平的影响。**方法:** 选取 92 例冠心病合并房颤患者作为研究对象, 依据治疗方式将患者分为对照组 (华法林联合双联抗血小板治疗, $n = 46$) 和观察组 (阿哌沙班联合双联抗血小板治疗, $n = 46$), 所有患者均连续治疗 3 个月。比较两组患者的临床疗效、生存质量、心功能、凝血功能、炎症指标及 miR-146 水平, 并记录不良反应发生情况。**结果:** 观察组治疗有效率高高于对照组 (91.30% vs. 76.09%, $P < 0.05$); 治疗后, 观察组 SF-36 评分高于对照组 [(83.57 ± 6.37) vs. (76.48 ± 6.14), $P < 0.001$], MLWHFQ 评分低于对照组 [(32.13 ± 4.90) vs. (37.20 ± 5.40), $P < 0.001$]; 观察组 LVEF 水平高于对照组 [(55.38 ± 6.92) vs. (51.23 ± 6.74), $P < 0.05$]; 观察组 PT、TT 及 APTT 水平均高于对照组 ($P < 0.001$); 观察组 MCP-1、CRP 及 miR-146 水平均低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组出血发生率及不良反应总发生率均低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 采用阿哌沙班联合双联抗血小板治疗冠心病合并房颤的疗效确切, 利于改善患者心功能及凝血功能, 并可降低炎症反应程度及出血等不良事件发生风险, 有助于提高患者生存质量。

【关键词】 阿哌沙班; 双联抗血小板; 冠心病; 心房颤动

【中图分类号】 R541.75; R541.4 **【文献标志码】** A

Effect of apixaban combined with dual antiplatelet on quality of survival, cardiac function and miR-146 levels in patients with coronary artery disease combined with atrial fibrillation

CUI Ping, GUO Chen-xian, SHAN Wei-xin, WANG Ji-wei, JIANG Chao-peng, SHI Gui-liang

(Department of Cardiovascular Medicine, Wujin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wujin Affiliated Hospital of University of Chinese Medicine, Changzhou 213161, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of apixaban combined with dual antiplatelet therapy on quality of survival, cardiac function, and miR-146 levels in patients with coronary artery disease combined with atrial fibrillation. **Methods:** 92 patients with CHD and AF were divided into a control group (warfarin combined with dual antiplatelet therapy, $n = 46$) and an observation group (apixaban combined with dual antiplatelet therapy, $n = 46$) based on the different treatment methods. Both groups were treated for three months. Clinical efficacy, quality of life, cardiac function, coagulation function, inflammation indicators, and miR-146 levels were compared between the two groups. Adverse reactions were also recorded. **Results:** The treatment efficacy in the observation group was higher than in the control group (91.30% vs. 76.09%, $P < 0.05$). Post-treatment, the observation group had higher SF-36 scores and lower MLWHFQ scores compared to the control group [(83.57 ± 6.37) vs. (76.48 ± 6.14), $P < 0.001$, (32.13 ± 4.90) vs. (37.20 ± 5.40), $P < 0.001$]. The LVEF level in the observation group was higher than in the control group [(55.38 ± 6.92) vs. (51.23 ± 6.74), $P < 0.05$]. The PT, TT, and APTT levels in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.001$). The levels of MCP-1, CRP, and miR-146 in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of bleeding and total adverse reactions in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The use of apixaban combined with dual antiplatelet therapy for the treatment of coronary artery disease combined with atrial fibrillation has a definite efficacy, which is conducive to the improvement of cardiac function and coagulation function of patients, and can reduce the degree of inflammatory response and the risk of adverse events such as hemorrhage, which contributes to the improvement of the quality of survival of patients.

【Key words】 Apixaban; Dual antiplatelet; Coronary heart disease; Atrial fibrillation

基金项目: 江苏省常州市科技项目 (CJ20230009)

作者简介: 崔萍 (1985 -), 女, 硕士, 副主任中医师。E-mail: cping0510@163.com

通讯作者: 石柱良, 博士。E-mail: 15996099919@163.com

心房颤动是一种常见的心律失常疾病,患者常出现心律不齐、心率加快及心功能下降等症状^[1]。房颤与冠心病之间存在较多共同危险因素,且在临床中该两种疾病往往为共存状况^[2-3]。在临床治疗方面,常规的治疗方法是结合使用抗血小板药物和抗凝药物,其中华法林是一种常见的抗凝药物。然而,将华法林与双联抗血小板疗法合用可能会增大患者出血并发症的风险^[4]。近年来,随着阿哌沙班等新型口服抗凝药物的研发及应用,发现其在抗凝治疗中作用效果显著,可为冠心病合并房颤患者的抗凝治疗提供新的思路及选择^[5]。miR-146 为一种危险 RNA,在心血管疾病中具有重要的调节作用,可反映心脏病理过程及炎症反应程度,观测其水平变化有助于对治疗效果进行评估^[6]。目前阿哌沙班用于冠心病合并房颤治疗的相关研究较少,且尚无改善心功能的相关报道,故本研究拟探讨阿哌沙班联合双联抗血小板治疗对冠心病合并房颤患者生存质量、心功能及 miR-146 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 9 月至 2023 年 12 月常州市武进中医医院收治的 92 例冠心病合并心房颤动的患者为研究对象。依据治疗方式将患者进行分组,接受华法林与双联抗血小板疗法的患者为对照组,其中男性 22 例,女性 24 例;年龄(62.46 ± 7.23)岁。接受阿哌沙班与双联抗血小板疗法的患者为观察组,其中男性 21 例,女性 25 例,年龄(62.04 ± 7.54)岁。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)患者及家属已充分知情并同意参与;(2)所有患者均符合冠心病合并心房颤动的诊断标准,诊断标准参考《冠心病合并心房颤动患者抗栓管理中国专家共识》^[7];(3)患者在入组前两周内均停用或未应用抗凝药物;(4)患者治疗依从性较好。排除标准:(1)存在精神疾病或沟通障碍的患者;(2)对研究药物有过敏反应的个体;(3)3 个月内有受伤或手术史的患者。本研究已获得医院伦理委员会的许可和批准。

1.2 方法

1.2.1 双联抗血小板治疗 两组患者均给予双联抗血小板治疗:硫酸氢氯吡格雷片(深圳信立泰药业股份有限公司)1 片/次,1 次/d;阿司匹林肠溶片(亚宝药业太原制药有限公司)1 片/次,1 次/d。两组患者均连续治疗 3 个月。

1.2.2 对照组治疗 在双联抗血小板治疗基础上给予华法林钠片(上海信谊药厂有限公司)。治疗

的前 5 d,1 次/d,3 片/次;后续给药次数调整为 2 次/d。连续治疗 3 个月。

1.2.3 观察组治疗 在双联抗血小板治疗基础上给予阿哌沙班片(江苏嘉逸医药有限公司)2 片/次,1 次/d。连续治疗 3 个月。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	男	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	吸烟史
对照组($n=46$)	22(47.83)	62.46 ± 7.23	25.34 ± 3.21	20(43.48)
观察组($n=46$)	21(45.65)	62.04 ± 7.54	25.68 ± 3.14	18(39.13)
χ^2/t 值	0.044	0.275	0.496	0.178
P 值	0.833	0.783	0.621	0.673

1.3 观察指标

(1)疗效:将疗效分为显效、有效及无效,显效表示经治疗后患者心功能明显改善,且未出现出血现象,各项病症消失;有效表示治疗过程中偶有出血现象,但临床病症得以缓解,心功能有所好转;无效表示未达到上述标准,治疗有效率=(显效+有效)例数/总例数 × 100%^[8]。(2)生存质量:于治疗前后采用健康调查简表(SF-36)及明尼苏达心功能不全生活质量量表(MLWHFQ)进行评估,SF-36 量表总分 100 分,患者得分越高,生存质量越好^[9];MLWHFQ 量表总分 105 分,患者得分越低,则生存质量越好^[10]。(3)心功能:于治疗前后对左室收缩末内径(LVESD)及左室射血分数(LVEF)进行检测。(4)凝血功能:于治疗前后采用全自动凝血分析仪(广州联瑞医疗器械有限公司,型号:SK9600)对凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)及活化部分凝血酶时间(APTT)水平进行测定。(5)炎症:于治疗前后采用酶联免疫吸附法测量单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)及 C-反应蛋白(CRP)水平。(6)miR-146:于治疗前后抽取患者空腹静脉血 2 mL,离心后提取总 RNA;采用 RT-qPCR 法检测患者血清 miR-146 水平,同时以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方式计算其相对表达量,反应条件设置为 94 °C 下变性 5 min,随后在 95 °C 下变性 30 s,58 °C 下 30 s,72 °C 下 60 s,72 °C 下 10 min,30 个循环;miR-146 的引物为 TTGCGGACATTGCTTGC-TA 及 CCTGAGATGCAGGGTCCGAGGTAGGTCTA。(7)不良反应:记录并比较两组患者不良反应发生情况,包含出血、脑栓塞、心绞痛及心梗等。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

观察组治疗有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.903, P = 0.048$)。见表 2。

2.2 两组患者生存质量比较

治疗后,观察组 SF-36 评分高于对照组($P < 0.05$),MLWHFQ 评分低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者心功能比较

治疗后,观察组 LVEF 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者凝血功能比较

治疗后,观察组 PT、TT 及 APTT 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 两组患者炎症及 miR-146 水平比较

治疗后,观察组 MCP-1、CRP 及 miR-146 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

表 2 各组临床疗效比较[n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组(n=46)	27(58.70)	8(17.39)	11(23.91)	35(76.09)
观察组(n=46)	30(65.22)	12(26.09)	4(8.70)	42(91.30)

表 3 各组 SF-36 及 MLWHFQ 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	SF-36		MLWHFQ	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=46)	60.13 ± 5.76	76.48 ± 6.14 *	47.15 ± 6.15	37.20 ± 5.40 *
观察组(n=46)	60.37 ± 5.79	83.57 ± 6.37 *	46.35 ± 6.38	32.13 ± 4.90 *
t 值	0.199	5.435	0.612	4.673
P 值	0.842	<0.001	0.542	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 4 各组心功能指标比较

组别	LVESD(mm)		LVEF(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=46)	62.34 ± 5.26	58.08 ± 5.47 *	45.16 ± 6.08	51.23 ± 6.74 *
观察组(n=46)	62.15 ± 5.38	56.59 ± 4.94 *	45.39 ± 5.56	55.38 ± 6.92 *
t 值	0.171	1.371	0.189	2.914
P 值	0.864	0.174	0.850	0.005

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 5 各组凝血功能指标比较(s)

组别	PT		TT		APTT	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=46)	12.91 ± 0.98	14.57 ± 0.75 *	14.24 ± 1.08	15.26 ± 0.77 *	32.76 ± 2.86	36.85 ± 3.06 *
观察组(n=46)	12.96 ± 1.09	15.35 ± 0.85 *	14.30 ± 1.11	15.96 ± 0.94 *	32.61 ± 2.92	39.13 ± 3.15 *
t 值	0.231	4.667	0.263	3.907	0.249	3.521
P 值	0.818	<0.001	0.793	<0.001	0.804	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 6 各组炎症及 miR-146 水平比较

组别	MCP-1 (ng/L)		CRP (mg/L)		miR-146	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=46)	414.26 ± 42.38	291.54 ± 38.67 *	16.45 ± 2.12	11.34 ± 1.85 *	4.68 ± 1.01	3.72 ± 0.84 *
观察组(n=46)	420.77 ± 46.98	270.21 ± 34.23 *	16.14 ± 1.96	10.05 ± 1.47 *	4.59 ± 0.95	3.21 ± 0.72 *
t 值	0.698	2.801	0.728	3.703	0.440	3.126
P 值	0.487	0.006	0.468	<0.001	0.661	0.002

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.6 不良反应情况比较

对照组出血 9 例(19.57%),脑栓塞 1 例(2.17%),心梗 1 例(2.17%),总发生率为 23.91%;观察组出血 1 例(2.17%),心绞痛 1 例(2.17%),总发生率为 4.34%。观察组出血发生率低于对照组($\chi^2 = 5.498, P = 0.019$),且不良反应总发生率均低于对照组($\chi^2 = 5.733, P < 0.017$)。

3 讨论

临床治疗冠心病合并房颤,抗凝治疗为主要的治疗方式,但抗凝药物种类繁多,故选择适宜的药物

进行治疗,具有重要意义^[11]。华法林作为一种广泛应用的抗凝药物,联合双联抗血小板药物治疗,可进一步增加抗血栓效果;但联合使用时可能增加出血风险,同时华法林的效果易受遗传、药物、饮食和健康状况等多种因素影响,个体差异大,药效难以预测,剂量调整频繁,可能影响患者的治疗遵从性^[12-14]。阿哌沙班能够抑制血栓形成及凝血酶形成,并且作用效果不依赖抗凝血酶Ⅲ,较为稳定;另外,阿哌沙班为口服药物,使用较方便,且具备良好的生物利用率^[15-16]。

本研究中,两组患者治疗后的炎症状态和凝血

功能均有改善,特别是观察组,其改善程度更显著,观察组的治疗成功率也超过对照组,表明两种治疗方法都有良好的效果,但阿哌沙班的治疗效果更优。分析原因可能是阿哌沙班主要通过抑制凝血酶 Xa 来发挥抗凝作用,阻止血栓形成,并且其用药方案更为方便,不需要频繁的剂量调整,有助于维持稳定的抗凝作用^[17]。另外,经治疗后观察组心功能改善效果优于对照组。分析原因可能为阿哌沙班可通过抑制凝血酶受体 PAR-1 下游 Gq/PKC 信号通路活性,缓解心肌纤维化来改善心功能;PAR-1 是一种受体蛋白,它会在血管损伤或炎症过程中被激活,增加血管通透性;Gq/PKC 信号通路的激活会增强心肌细胞收缩并促进炎症和纤维化;阿哌沙班通过阻断 PAR-1 受体,抑制该信号通路,减少心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度上升,减轻心脏负荷,且阿哌沙班抑制炎症效果明显,可减少炎症介质释放,减少心肌纤维化的发生,最终起到改善心功能效果^[18-19]。miR-146 通常被认为是一种负调控因子,其水平升高常与炎症反应过度、细胞凋亡及纤维化等不良情况相关^[20]。本研究发现治疗后观察组 miR-146 水平平均低于对照组,说明采用阿哌沙班治疗有助于降低炎症反应,并可减少心肌纤维化。此外,经治疗后观察组生存质量优于对照组,且出血等不良反应发生风险低于对照组。分析原因可能为阿哌沙班相较于华法林,具有较稳定的抗凝作用,且对患者炎症、凝血功能及心功能改善效果均较高。

综上,采用阿哌沙班联合双联抗血小板治疗冠心病合并房颤的疗效确切,有利于改善患者心功能及凝血功能,同时可降低炎症反应程度及出血等不良事件发生风险,提高患者生存质量。

参考文献

[1] 熊小奇,韦伟,康依,等.尿白蛋白对非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞事件的预测价值[J].中南医学科学杂志,2023,51(5):689-692.

[2] Zhang Q,Ding Q,Yan S,et al. Fatal adverse events of rivaroxaban combined with aspirin:an analysis using data from VigiBase[J]. European Journal of Clinical Pharmacology, 2022, 78(9):1521-1526.

[3] 肖红霞,刘长霞.和肽素、心钠素及脑钠素对双腔起搏器植入术后心房颤动发生的预测价值[J].川北医学院学报,2022,37(8):1008-1012.

[4] Lin TY,Hsieh TH,Hung SC. Association of secondary prevention medication use after myocardial infarction with mortality in hemodialysis patients[J]. Clinical Kidney Journal, 2022, 15(11):2135-2143.

[5] 郭维,石茂静,郭杨,等.口服抗血栓药物患者急性创伤大出血诊断与治疗专家共识[J].中国急救医学,2021,41(4):285-293.

[6] Tie J,Takanari H,Ota K,et al. Role of miR-143 and miR-146 in risk evaluation of coronary artery diseases in autopsied samples[J]. Genes,2023,14(2):471.

[7] 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.冠心病合并心房颤动患者抗栓管理中国专家共识[J].中华心血管病杂志,2020,48(7):552-564.

[8] 秦瑜霜.利伐沙班对稳定性冠心病合并心房颤动患者临床疗效及生活质量的影响分析[J].心血管病防治知识,2021,11(30):13-15.

[9] 朱琳,陈达开,陈敏,等.优化心理干预对老年冠心病患者临床预后的影响[J].现代实用医学,2022,34(9):1235-1236.

[10] 苏云侠,邵胜南,周丹丹,等.精细化护理对冠心病心力衰竭患者心功能及运动耐力的影响[J].川北医学院学报,2020,35(5):914-917.

[11] Suita,Yagisawa Y,Ohnuki Y,et al. Effects of occlusal disharmony on susceptibility to atrial fibrillation in mice[J]. Scientific Reports,2020,10(1):13765.

[12] 夏宗玲,韩学诚,夏军.非瓣膜性房颤患者抗凝治疗影响因素分析[J].中国现代应用药学,2020,37(17):2124-2128.

[13] 张庆,张华杰,杨杰.达比加群酯联合双联抗血小板药物对非瓣膜性房颤患者 PCI 术后凝血功能及终点事件发生率的影响[J].药品评价,2021,18(3):175-177.

[14] Sarkar C,Wahlang JB,Syiem RP,et al. Assessing the knowledge of medical undergraduates on oral anticoagulation therapy[J]. Journal of Family Medicine and Primary Care,2023,12(9):1824-1836.

[15] 钟禹成,祝睿锐,俞坤武,等.新型口服抗凝药在治疗非瓣膜性房颤合并冠心病中的研究进展[J].临床内科杂志,2020,37(12):830-833.

[16] Sukovatykh BS,Sereditskiĭ AV,Muradian VF,et al. Efficacy of apixaban in prevention of haemorrhagic complications in treatment of deep vein thromboses with endovascular techniques[J]. Angiologii i Sosudistaia Khirurgiia = Angiology and Vascular Surgery, 2021,27(1):33-38.

[17] 王鑫焱,韩如泉.新型口服抗凝药的围术期应用进展[J].临床麻醉学杂志,2021,37(1):98-102.

[18] Pei X,Zhang Y,Zhu L,et al. Physiological and transcriptomic analyses characterized high temperature stress response mechanisms in *Sorbus pohuashanensis* [J]. Scientific Reports, 2021, 11(1):10117.

[19] Peng S,Grace MS,Gondin AB,et al. The transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) ion channel mediates protease activated receptor 1 (PAR1)-induced vascular hyperpermeability[J]. Laboratory Investigation;a Journal of Technical Methods and Pathology, 2020,100(8):1057-1067.

[20] 刘琳娜,王宏,江茜,等.慢性肾病微炎症大鼠肠源性外泌体携带 miR-146a 表达特性研究[J].中国比较医学杂志,2023,33(4):83-89,108.

(收稿日期:2024-03-11

修回日期:2024-05-04)