

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.09.024

高维持量氯吡格雷联合阿司匹林治疗不稳定型心绞痛临床研究

喻俊颜

(四川省合江县人民医院, 四川 泸州 646200)

摘要:目的 探讨高维持量氯吡格雷联合阿司匹林治疗不稳定型心绞痛的临床疗效。方法 收集2014年10月至2016年10月医院收治的不稳定型心绞痛患者102例,按随机数字表法分为单药组(常规阿司匹林治疗)、常规剂量组(阿司匹林+常规剂量氯吡格雷)、高维持量组(阿司匹林+高维持量氯吡格雷),各34例,治疗4周。结果 高维持量组患者的治疗总有效率为100.00%,高于单药组的79.41%和常规剂量组的88.24% ($\chi^2 = -11.093, P = 0.000 < 0.05$);高维持量组患者血清中心肌损伤标志物肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I(cTn I)、心脏型脂肪酸结合蛋白(h-FABP)的含量分别为(4.82 ± 0.51)U/L, (0.21 ± 0.03)ng/mL, (0.26 ± 0.04)ng/mL, 分别低于单药组、常规剂量组(12.61 ± 1.74)U/L, (0.63 ± 0.08)ng/mL, (0.92 ± 0.11)ng/mL 和 (9.24 ± 0.95)U/L, (0.44 ± 0.05)ng/mL, (0.51 ± 0.07)ng/mL ($F = 13.847, 9.712, 11.047, P = 0.000$)。结论 不稳定型心绞痛患者予高维持量氯吡格雷联合阿司匹林治疗,可有效提高临床疗效,并减少心肌损伤。

关键词: 不稳定型心绞痛; 氯吡格雷; 阿司匹林; 疗效

中图分类号: R969.4; R972+.3

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)09-0074-03

Clinical Study on High Maintenance Dose of Clopidogrel Combined with Aspirin in the Treatment of Unstable Angina Pectoris

Yu Junyan

(Hejiang People's Hospital, Luzhou, Sichuan, China 646200)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of high maintenance dose of clopidogrel combined with aspirin in the treatment of unstable angina pectoris. **Methods** Totally 102 patients with unstable angina pectoris admitted to our hospital from October 2014 to October 2016 were selected and divided into single drug group (conventional aspirin treatment), conventional dose group (aspirin + conventional dose of clopidogrel), and high maintenance dose group (aspirin + high maintenance dose of clopidogrel) by the random number table method, 34 cases in each group. The three groups were treated for 4 weeks. **Results** The total effective rate in the high maintenance dose group was 100.00%, which was higher than 79.41% in the single drug group and 88.24% in the conventional dose group ($\chi^2 = -11.093, P = 0.000 < 0.05$). The contents of myocardial injury markers in serum such as CK-MB, cTn I, h-FABP in the high maintenance dose group were (4.82 ± 0.51)U/L, (0.21 ± 0.03)ng/mL, (0.26 ± 0.04)ng/mL, respectively, which were lower than (12.61 ± 1.74)U/L, (0.63 ± 0.08)ng/mL, (0.92 ± 0.11)ng/mL in the single drug group and (9.24 ± 0.95)U/L, (0.44 ± 0.05)ng/mL, (0.51 ± 0.07)ng/mL in the conventional dose group ($F = 13.847, 9.712, 11.047, P = 0.000$). **Conclusion** High maintenance dose of clopidogrel combined with aspirin in the treatment of patients with unstable angina pectoris can effectively improve the clinical effect and reduce the injury of myocardium.

Key words: unstable angina pectoris; clopidogrel; aspirin; curative effect

不稳定型心绞痛是介于稳定型心绞痛及心肌梗死之间的临床表现,其特征为心绞痛进行性增多,或者新发作的休息/夜间性心绞痛,若不及时治疗短期内可进展为急性心肌梗死^[1-2]。降糖、降压、调脂均是治疗不稳定型心绞痛的基础方法,在逆转病情进展方面的作用存在较大局限性。目前,国内外研究公认血小板活性增高及其异常聚集是不稳定型心绞痛发生、发展的重要机制,故抗血小板治疗是控制病情的可靠方式,阿司匹林作为最普遍使用的抗血小板药物,单药治疗的效果备受质疑,较多学者推荐加入氯吡格雷联合治疗。氯吡格雷

是血小板聚集抑制剂,通过抑制二磷酸腺苷(ADP)与血小板膜受体结合,从而不可逆性抑制血小板聚集^[3-4],与阿司匹林联用可有效降低心血管事件发生率,但目前对其应用剂量仍存在争议。本研究中对比了单纯阿司匹林、不同维持量氯吡格雷联合阿司匹林治疗不稳定型心绞痛的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合诊断标准^[5];发病后急诊入院、院外未经其他治疗;年龄不超过80周岁;本研究经我院医学

伦理委员会批准,患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:病毒性心肌炎、肥厚性心脏病、瓣膜性心脏病等基础心脏疾病;凝血功能严重异常;全身感染性疾病;合并严重肝肾功能不全。

病例选择与分组:选取我院2014年10月至2016年10月收治的不稳定型心绞痛患者102例,按随机数字表法分为单药组、常规剂量组、高维持量组,各34例。3组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表1。

表1 3组患者一般资料比较($n = 34$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,年)
单药组	19/15	62.17 $\pm$ 7.95	4.38 $\pm$ 0.86
常规剂量组	18/16	61.88 $\pm$ 8.64	4.41 $\pm$ 0.89
高维持量组	17/17	61.59 $\pm$ 8.27	4.33 $\pm$ 0.92
χ^2/F 值	0.281	0.198	0.276
P 值	0.329	0.615	0.173

1.2 方法

3组患者均接受常规治疗,包括低盐低脂饮食、降压、降糖,以及使用硝酸酯类药物、他汀类药物、低分子肝素5000 U皮下注射。在常规治疗基础上,单药组予阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20130192,规格为每片100 mg)100 mg,1次/日,持续4周;常规剂量组在单药组基础上,在入院当日口服负荷剂量硫酸氢氯吡格雷片(乐普药业股份有限公司,国药准字H20123116,规格为每片75 mg)300 mg,次日起75 mg/d维持,持续治疗4周;高维持量组在单药组基

础上,在入院当日口服负荷剂量硫酸氢氯吡格雷片300 mg,次日起150 mg/d维持,持续治疗4周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

心肌损伤标志物:治疗前后,抽取患者空腹肘静脉血3.0 mL,予肝素钠抗凝处理后以3500 r/min离心10~15 min,取上层血清并采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定含量,包括肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白I(cTn I)、心脏型脂肪酸结合蛋白(h-FABP)。酶联免疫试剂盒购自上海西塘生物有限公司(批号分别为MSK-716,KAH-837,JAY-921)。

临床疗效:显效为心绞痛完全控制,常规体力劳动下不发作,且心电图ST段恢复正常;有效为心绞痛发作频率、持续时间均较治疗前改善,心电图ST段恢复0.5 mm,但未达正常;无效为心绞痛发作频率、程度均未改善。总有效 = 显效 + 有效^[6]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件处理。等级资料以频数表示,比较采用秩和检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,采用方差分析,组间两两比较采用LSD法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2和表3。

3 讨论

不稳定型心绞痛的发生与血小板聚集及动脉粥样硬化均密切相关,其中血小板活性增高及聚集是疾病发生的根本作用机制之一,多认为应将抗血小板治疗作为

表2 3组患者临床疗效比较[例(%), $n = 34$]

组别	显效	有效	无效	总有效
单药组	13(38.23)	14(41.18)	7(20.59)	27(79.41)
常规剂量组	21(61.76)	9(26.48)	4(11.76)	30(88.24)*
高维持量组	27(79.41)	7(20.59)	0(0)	34(100.00)**
Z/χ^2 值		-15.382		-11.093
P 值		0.000		0.000

注:与单药组比较,* $P < 0.05$;与常规剂量组比较,** $P < 0.05$ 。

表3 3组患者血清中心肌损伤标志物水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 34$)

组别	CK-MB(U/L)		cTn I(ng/mL)		h-FABP(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药组	18.36 $\pm$ 2.11	12.61 $\pm$ 1.74 ^a	0.84 $\pm$ 0.09	0.63 $\pm$ 0.08 ^a	1.35 $\pm$ 0.18	0.92 $\pm$ 0.11 ^a
常规剂量组	18.27 $\pm$ 2.49	9.24 $\pm$ 0.95 ^{a*}	0.82 $\pm$ 0.08	0.44 $\pm$ 0.05 ^{a*}	1.41 $\pm$ 0.19	0.51 $\pm$ 0.07 ^{a*}
高维持量组	18.42 $\pm$ 2.53	4.82 $\pm$ 0.51 ^{a**}	0.85 $\pm$ 0.09	0.21 $\pm$ 0.03 ^{a**}	1.37 $\pm$ 0.17	0.26 $\pm$ 0.04 ^{a**}
F 值	0.281	13.847	0.115	9.712	0.127	11.047
P 值	0.355	0.000	0.294	0.000	0.364	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与单药组治疗后比较,* $P < 0.05$;与常规剂量组治疗后比较,** $P < 0.05$ 。

不稳定型心绞痛治疗的基本方案^[7]。阿司匹林是抗血小板的基本药物,通过抑制血小板环氧化酶1,减少前列腺素生成而抑制血小板聚集,但单药抗血小板的作用有限,推荐加入其他抗血小板聚集药物以增强疗效。氯吡格雷属噻吩并吡啶类衍生物,通过选择性抑制ADP而阻碍糖蛋白复合物形成,使血小板难以活化,进而抑制血小板聚集^[8-9]。

血小板异常聚集是导致冠脉迅速狭窄、心肌血供不足及一系列临床症状体征出现的起始原因,故不稳定型心绞痛患者的临床症状体征改变可客观反映抗血小板治疗的效果。本研究结果显示,与单药组相比,联合不同剂量氯吡格雷组的总有效率较高;与常规剂量组比较,高维持量组患者的治疗总有效率更高。说明氯吡格雷联合阿司匹林可提升不稳定型心绞痛的疗效,同时高维持量氯吡格雷较常规剂量可更有效地发挥治疗作用,证实了高维持量氯吡格雷治疗的可行性及高效性。

不稳定型心绞痛患者症状、体征出现的直接原因是心肌血供不足及心肌缺血缺氧性损伤,可通过检测发作时多种心肌损伤标志物的含量以量化反映临床治疗的效果^[10-11]。CK-MB和cTn I均是典型的心肌损伤标志物,在心绞痛、急性心肌梗死患者血清中均呈不同程度高表达,且与心肌损伤程度高度一致^[12]。h-FABP是一种分布于心肌细胞的可溶性蛋白质,在心肌受损时迅速从胞内释放出,并进入血液循环,故对心肌损伤的诊断具有高度敏感性及特异性^[13]。本研究结果显示,与治疗前比较,3组患者血清中CK-MB、cTn I、h-FABP的含量均降低,说明3种抗血小板治疗均可不同程度缓解心肌损伤;与单药组比较,不同剂量氯吡格雷组患者血清中各指标含量均较低,且高维持量组指标含量更低,证实高维持量氯吡格雷联合阿司匹林治疗可更有效地减轻心肌损伤。

综上所述,高维持量氯吡格雷联合阿司匹林治疗不稳定型心绞痛,可有效提高临床疗效,具体作用机制与其抑制血小板活化、减少血小板聚集直接相关。

参考文献:

- [1] 李荣军,张奎松. 丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液对冠心病不稳定型心绞痛血瘀证患者血小板活化功能的影响[J]. 中国药业, 2017,26(10):63-66.
- [2] Yu XH, Sun J, Wang Y, et al. Biomarkers of unstable angina pec-

toris and yangxin decoction intervention: An exploratory metabolomics study of blood plasma[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(21): e6998.

- [3] 常冠楠,苏曼侠. 氯吡格雷联合阿司匹林对老年不稳定型心绞痛患者血小板聚集的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016,18(1):85-88.
- [4] Haberk M, Mizia - Stec K, Lasota B, et al. Obesity and antiplatelet effects of acetylsalicylic acid and clopidogrel in patients with stable angina pectoris after percutaneous coronary intervention[J]. Pol Arch Med Wewn, 2015, 125(9): 620-630.
- [5] Kang SJ, Ahn JM, Song H, et al. Usefulness of minimal luminal coronary area determined by intravascular ultrasound to predict functional significance in stable and unstable angina pectoris[J]. Am J Cardiol, 2012, 109(7): 947-953.
- [6] Zhang D, Wu J, Liu S, et al. Salvianolate injection in the treatment of unstable angina pectoris: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(51): e5692.
- [7] Yoshimura H, Oba T, Nagata T, et al. Unstable Angina Pectoris in a 22-year-old Female Patient[J]. Kurume Med J, 2017, 63(1. 2): 33-37.
- [8] 范萍,耿银东,耿崇. 高维持量氯吡格雷对不稳定型心绞痛患者炎症因子的影响[J]. 中国医药指南, 2013, 11(22): 69-72.
- [9] Woo JS, Kim W, Jang HH, et al. Effect of platelet reactivity, endothelial function, and inflammatory status on outcomes in patients with stable angina pectoris on clopidogrel therapy[J]. Am J Cardiol, 2014, 113(5): 786-792.
- [10] 邵帅,李广平,石昭昭,等. 曲美他嗪对不稳定型心绞痛患者PCI术后心肌损伤的影响[J]. 天津医科大学学报, 2016, 22(2): 97-100.
- [11] Nichenametla G, Thomas VS. Evaluation of Serum Pregnancy Associated Plasma Protein-A & Plasma D-Dimer in Acute Coronary Syndrome[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(1): BC01-BC03.
- [12] Kimura S, Sugiyama T, Hishikari K, et al. Association of Intravascular Ultrasound and Optical Coherence Tomography - Assessed Coronary Plaque Morphology With Periprocedural Myocardial Injury in Patients With Stable Angina Pectoris[J]. Circ J, 2015, 79(9): 1944-1953.
- [13] Kondyurin A, Kondyurina I, Bilek M. With reference to article: "mpact of the first-generation drug-eluting stent implantation on periprocedural myocardial injury in patients with stable angina pectoris". Dewetting problem[J]. J Cardiol, 2013, 62(4): 265-266.

(收稿日期:2017-10-12;修回日期:2017-12-11)