

阿司匹林与氯吡格雷治疗老年冠心病的效果和患者不良反应分析

闫晓英 陈怀京 林小凤

(广东省深圳市宝安区中心医院心血管内科 广东 深圳 518000)

摘要:目的 探讨阿司匹林与氯吡格雷治疗老年冠心病的效果和患者不良反应。方法 选取我院自 2017 年 5 月至 2019 年 8 月 230 例老年冠心病患者为观察对象,按照随机数表法分为阿司匹林组 76 例、氯吡格雷组 76 例、联合组 78 例,分别给予阿司匹林 100mg/d、氯吡格雷 75mg/d、阿司匹林+氯吡格雷口服治疗,比较三组疗效、血栓前状态分子标志物血管性假性血友病因子(vWF)、血小板 α -颗粒膜蛋白-140(GMP-140)、纤维蛋白原(FIB)、血清炎症因子单核细胞趋化因子-1、可溶性 E 选择素、不良反应。结果 联合组总有效率高于其他两组($P<0.05$);治疗后三组 vWF、GMP-140、FIB 降低,其中联合组低于其他两组($P<0.05$);治疗后三组血清单核细胞趋化因子-1、可溶性 E 选择素均下降,其中联合组低于其他两组($P<0.05$);三组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 阿司匹林与氯吡格雷治疗老年冠心病疗效确切,可降低患者血栓形成前状态分子标志物水平,抑制血栓形成,减轻炎症不良反应,不良反应以出血反应为主,临床上应加以重视。

关键词:老年冠心病;阿司匹林;氯吡格雷;不良反应;血栓形成前状态分子标志物

冠心病是老年人常见慢性病、多发病,病程长、负担重,据报道,65 岁及以上老年人冠心病患病率高达 8.31%^[1]。血小板的活化和聚集在冠心病的发生、演进中起到重要的作用,抗血小板治疗成为防治冠心病的重要策略。阿司匹林、氯吡格雷均为抗血小板药物,两者均有抑制血小板聚集的作用,但抑制途径不同,抑制效果存在差异。此外,使用阿司匹林、氯吡格雷进行抗血小板治疗时,部分患者可产生阿司匹林或氯吡格雷抵抗,影响治疗效果。本文比较了单用阿司匹林、氯吡格雷和该两药联用治疗冠心病患者的疗效和不良反应、血清炎症因子、血栓形成前状态分子标志物,从多层次分析不同抗血小板方案防治冠心病的效果,报告如下。

1 资料与方法

表 1: 三组基础资料比较($\bar{x} \pm s, n$)

组别	n	性别 男/女	年龄 (岁)	病程 (年)	体质指数 (kg/m ²)	合并症			心功能 NYHA 分级		
						高血压	糖尿病	高血脂	II 级	III 级	IV 级
阿司匹林组	76	41/35	70.69 $\pm$ 5.37	12.13 $\pm$ 2.86	25.09 $\pm$ 3.27	45	33	12	42	28	6
氯吡格雷组	76	46/30	71.26 $\pm$ 6.05	12.06 $\pm$ 2.97	24.95 $\pm$ 3.31	47	30	15	40	28	8
联合组	78	45/33	70.93 $\pm$ 6.16	12.53 $\pm$ 2.75	25.11 $\pm$ 3.46	50	36	11	40	30	8

1.2 方法

三组均给予低分子肝素钙、瑞舒伐他汀、 β 受体阻滞剂等常规对症治疗,在此基础上,阿司匹林组给予阿司匹林(拜耳医药保健有限公司,国药准字:J20130078)100mg/次,1 次/d 口服治疗。氯吡格雷组给予氯吡格雷(Sanofi Winthrop Industrie, 国药准字:J20130083)75mg/次,1 次/d 口服治疗。联合组给予阿司匹林联合氯吡格雷治疗,用法用量同上。三组均治疗 3 个月。

1.3 评价标准

(1) 比较三组疗效:显效:心绞痛发作次数减少 $>80\%$,ST 段恢复 $>0.1mV$ 或恢复正常。有效:心绞痛发作次数减少 $50\%-80\%$,ST 段恢复 $>0.05-0.10mV$;无效:心绞痛发作次数减少 $<50\%$,ST 段恢复 $<0.05mV$ 或恶化。总有效率=显效率+有效率。(2) 比较三组血栓前状态分子标志物水平:治疗前、后采集静脉血 5ml,3000r/min 离心 10min,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定血管性假性血友病因子(vWF)、血小板 α -颗粒膜蛋白-140,采用凝固法

1.1 一般资料

选取我院自 2017 年 5 月至 2019 年 8 月 230 例老年冠心病患者为观察对象,按照随机数表法分为阿司匹林组 76 例、氯吡格雷组 76 例、联合组 78 例。纳入标准:(1) 年龄 60-80 岁;(2) 无消化系统活动性黏膜出血或溃疡;(3) 无过敏体质、出血倾向;(4) 近 1 个月未使用糖皮质激素类药物;(5) 近 1 个月未发生急性脑血管疾病;(6) 签署同意书。排除标准:(1) 合并恶性肿瘤;(2) 合并风湿性免疫性疾病;(3) 合并认知功能障碍;(4) 合并精神疾病;(5) 合并感染者;(6) 入组前 15d 应用抗血小板、抗凝药物者;(7) 严重肝、肺、肾功能不全。三组性别、年龄、体质指数、合并症、心功能 NYHA 分级差异不明显($P>0.05$),有可比性,见表 1。

测定纤维蛋白原。(3) 炎症因子:治疗前后酶联免疫吸附法测定血清单核细胞趋化因子-1、可溶性 E 选择素水平。(4) 比较三组不良反应。

1.4 统计学分析

用 SPSS19.0 统计学软件分析,血栓形成前状态分子标志物、炎症因子的数据资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,三组比较用方差分析,方差分析存在统计学意义则再用 SNK-q 检验法进行两两比较,疗效、不良反应采用%表示,行 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 三组疗效比较

联合组总有效率高于其他两组($P<0.05$),见表 2。

表 2: 三组疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
阿司匹林组	76	39 (51.32)	22 (28.95)	15 (19.74)	80.26
氯吡格雷组	76	40 (52.63)	25 (32.89)	11 (14.47)	85.53
联合组	78	54 (69.23)	19 (24.36)	5 (6.41)	93.59 [△]

注:*表示与阿司匹林组比较, $P<0.05$;△表示与氯吡格雷组比较, $P<0.05$ 。

2.2 三组血栓形成前状态分子标志物比较

治疗后三组 vWF、GMP-140、FIB 降低,其中联合组低于其他

两组($P<0.05$),见表 3。

表 3: 三组血栓形成前状态分子标志物比较 ($\bar{X} \pm s$)

组别	n	vWF (%)		GMP-140 (ng/ml)		FIB (g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阿司匹林组	76	117.37 $\pm$ 35.36	60.91 $\pm$ 14.23 [#]	15.51 $\pm$ 3.17	13.51 $\pm$ 2.27 [#]	4.92 $\pm$ 1.13	4.06 $\pm$ 0.67 [#]
氯吡格雷组	76	115.02 $\pm$ 35.15	59.75 $\pm$ 12.18 [#]	15.32 $\pm$ 2.99	13.65 $\pm$ 2.06 [#]	5.01 $\pm$ 1.17	4.23 $\pm$ 0.51 [#]
联合组	78	118.93 $\pm$ 34.93	51.11 $\pm$ 10.79 ^{#Δ}	15.73 $\pm$ 3.05	11.29 $\pm$ 2.74 ^{#Δ}	4.97 $\pm$ 1.20	3.16 $\pm$ 0.53 ^{#Δ}

注: #表示与治疗前比较, $P < 0.05$; *表示与阿司匹林组比较, $P < 0.05$; Δ 表示与氯吡格雷组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 三组血清炎症因子水平比较

降, 其中联合组低于其他两组 ($P < 0.05$), 见表 4。

治疗后三组血清单核细胞趋化因子-1、可溶性 E 选择素均下

表 4: 三组血清炎症因子水平比较 ($\bar{X} \pm s$)

组别	n	单核细胞趋化因子-1 (pg/L)		可溶性 E 选择素 (ng/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阿司匹林组	76	16.88 $\pm$ 2.05	13.57 $\pm$ 1.56 [#]	42.96 $\pm$ 3.85	36.22 $\pm$ 2.67 [#]
氯吡格雷组	76	16.92 $\pm$ 2.13	13.73 $\pm$ 1.62 [#]	43.12 $\pm$ 3.77	35.79 $\pm$ 2.71 [#]
联合组	78	17.10 $\pm$ 2.28	11.89 $\pm$ 1.45 ^{#Δ}	42.75 $\pm$ 3.81	33.14 $\pm$ 2.35 ^{#Δ}

注: #表示与治疗前比较, $P < 0.05$; *表示与阿司匹林组比较, $P < 0.05$; Δ 表示与氯吡格雷组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 三组不良反应比较

三组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

表 5: 三组不良反应比较[n(%)]

组别	n	胃肠道不适	消化道溃疡、出血	泌尿道出血	皮肤黏膜出血	发生率
阿司匹林组	76	5 (6.58)	3 (3.95)	1 (1.32)	1 (1.32)	13.16
氯吡格雷组	76	3 (3.95)	2 (2.63)	0 (0.00)	1 (1.32)	7.89
联合组	78	7 (8.97)	4 (5.13)	1 (1.28)	1 (1.28)	16.67

3 讨论

随着我国人口老龄化加剧, 老年冠心病人数不断增加。冠心病临床表现为心绞痛、心肌梗死、心律失常等, 病程迁延、预后差, 目前仍缺乏根治方法, 临床上以抗血小板治疗为防治冠心病的主要策略。

阿司匹林为非选择性环氧合酶抑制剂, 其能够与丝氨酸残基发生乙酰化反应, 使环氧合酶-1 失活, 抑制花生四烯酸介导的血小板聚集。氯吡格雷为二磷酸腺苷受体 P2Y₁₂ 拮抗剂, 经人体吸收后转化成硫醇衍生物, 其能够结合血小板表面的二磷酸腺苷受体 P2Y₁₂, 从而抑制二磷酸腺苷介导的血小板激活、聚集。本研究结果显示, 联合组总有效率高于其他两组, 与相关报道^[2]类似。其原因可能为阿司匹林联合氯吡格雷应用发挥协同增效作用, 起到多途径、多靶点抑制血小板聚集, 从而提高临床疗效。

血栓形成在心血管疾病的发病过程中起到重要的作用, 血栓前状态指的是机体的促凝和抗凝系统平衡状态被打破, 纤溶系统、血小板、凝血系统等发生变化, 形成利于血栓形成的内环境状态。冠心病患者凝血功能改变、血小板活化等均存在血栓前状态, vWF、GMP-140、FIB 是血栓前状态分子标志物。vWF 主要分布于内皮细胞, 由血管内皮细胞和巨核细胞合成。正常情况下, vWF 和血液中的血管性血友病因子水解蛋白酶(vWF-CP)保持动态平衡状态, vWF 水平升高, vWF 与 vWF-CP 调节紊乱与冠心病患者血栓形成有关^[3]。GMP-140 是一种新发现的黏附蛋白, 分布于血小板的 α 颗粒和血管内皮细胞内 Weibel-Palade 小体, 具有诱导血小板聚集、促进血栓形成的作用。FIB 能够激活凝血 VII 因子, 促进血小板聚集, 参与动脉粥样硬化及冠心病的发生发展。本研究结果显示, 治疗后三组 vWF、GMP-140、FIB 降低, 其中联合组低于其他两组, 与相关报道^[4]类似。提示阿司匹林联合氯吡格雷能够更好地改善冠心病患者机体血栓前状态, 抑制血栓形成。其原因可能与阿司匹林联合氯吡格雷应用从多途径、多靶点干扰体内的纤溶活性、抗凝活性, 从而增强抗血栓形成疗效^[5]。

冠心病的发生发展与炎症反应密切相关, 在动脉粥样硬化早期阶段, 单核细胞黏附于血管壁及其摄取脂质形成泡沫细胞, 促进动脉粥样硬化改变, 单核细胞趋化因子-1 作为一种炎症因子, 可作用

于单核细胞促使斑块破裂, 引起心血管疾病^[6]。可溶性 E 选择素是一种细胞黏附分子, 其可介导内皮细胞与白细胞、血小板间的起始黏附, 引起血管内皮炎症反应, 参与冠心病的发生、发展过程^[7]。本研究结果显示, 治疗后三组的单核细胞趋化因子-1、可溶性 E 选择素均为均下降, 其中联合组低于其他两组, 与刘旭辉^[8]等人报道基本类似。表明阿司匹林联合氯吡格雷可更好减轻老年冠心病患者机体炎症反应。其原因可能为阿司匹林联合氯吡格雷通过抑制血小板活化脱颗粒, 从而抑制动脉粥样硬化产生的炎症反应; 通过抑制 CD40L、抑制核转录因子- κ B、环氧合酶-2 等多种细胞因子的表达, 抑制其参与的多种炎症细胞因子调节过程, 起到抗炎作用。

本研究结果显示, 三组不良反应主要为出血反应、胃肠道反应, 且差异无统计学意义。表明阿司匹林联合氯吡格雷应用不会增加不良反应。原因可能为阿司匹林、氯吡格雷均用常规剂量, 而且观察期短。出血反应可能会导致患者用药依从性降低, 导致血小板抑制不足, 影响疗效, 因此应加以重视^[9]。

综上所述, 阿司匹林与氯吡格雷治疗老年冠心病疗效确切, 可降低患者血栓形成前状态分子标志物水平, 抑制血栓形成, 减轻炎症不良反应, 不良反应以出血反应为主, 临床上应加以重视。由于本研究样本量小, 观察期短, 今后仍需扩大样本量, 以进一步探讨阿司匹林与氯吡格雷在老年冠心病患者中的应用优势。

参考文献

- [1]吴连希,王丹,黄凌云,等.江汉区 65 岁及以上老年人慢性病患病状况调查[J].现代预防医学,2015,42(24):4450-4452.
- [2]尹叶全.阿司匹林联合氯吡格雷对冠心病心绞痛患者血清 hs-CRP、TNF- α 及 IL-6 水平的影响研究[J].解剖学研究,2018,40(3):178-181.
- [3]刘娟,楚艳贞,牛锁成.外周血中血管性血友病因子水平与 ST 段抬高型心肌梗死患者冠状动脉病变程度的关系[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(05):548-550+555.
- [4]顾潇.阿司匹林与氯吡格雷在急性心肌梗死行经皮介入术后对凝血功能的影响[J].血栓与止血学,2019,25(1):63-64.
- [5]魏洪杰,石俊婷.两种抗血小板方案治疗氯吡格雷抵抗的急性冠脉综合征的效果比较[J].医学临床研究,2018,35(9):1683-1685.