

· 论 著 ·

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20191375

经皮冠状动脉介入治疗术双抗治疗 1 年后患者单用阿司匹林或氯吡格雷远期预后对比分析

唐 勇, 严健华, 柏 萍, 张 燚, 张亚臣*

上海交通大学医学院附属新华医院心血管内科, 上海 200092

[摘要] **目的:**比较经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术双抗治疗 1 年后患者服用阿司匹林或氯吡格雷远期预后差异,并分析原因。**方法:**回顾性分析 2017 年 8 月至 12 月植入药物涂层支架后采用双抗血小板治疗 1 年的 168 例患者的临床资料。依据患者抗血小板治疗 1 年后服药情况,将其分为阿司匹林组(100 mg/d, 85 例)和氯吡格雷组(75 mg/d, 83 例)。继续观察 18 个月,比较两组患者主要不良心血管事件(MACEs)以及服药期间出血情况。**结果:**两组患者心血管相关死亡、再发心绞痛、支架内再狭窄等观察终点事件差异无统计学意义,且均未发生严重出血事件。阿司匹林组轻中度出血比例明显高于氯吡格雷组(16.5% vs 4.8%, $P=0.015$),主要为胃出血事件增多(8.2% vs 1.2%, $P=0.032$)。Kaplan-Meier 生存曲线结果表明,随访期间两组 MACEs 发生率差异无统计学意义(log rank=0.014, $P=0.905$),但氯吡格雷组轻中度出血事件明显少于阿司匹林组(log rank=5.986, $P=0.014$)。发生出血事件的患者中女性比例(61.1% vs 34.0%, $P=0.024$)以及年龄[(71.89 ± 8.37) 岁 vs (64.75 ± 9.02) 岁, $P=0.002$]高于未出血患者。多因素 logistic 回归分析发现,年龄[Exp(B)=4.771, 95%CI 1.313~17.344, $P=0.018$]、性别[Exp(B)=0.361, 95%CI 0.129~1.009, $P=0.049$]为出血事件的独立危险因素。**结论:**PCI 术双抗治疗 1 年后患者单用氯吡格雷或阿司匹林远期获益相似,但单用氯吡格雷后轻中度出血风险降低;PCI 术双抗治疗 1 年后的高龄女性患者可考虑长期服用氯吡格雷片 75 mg/d 治疗。

[关键词] 冠脉支架;阿司匹林;氯吡格雷;远期预后**[中图分类号]** R 972 **[文献标志码]** A

Analysis of the prognostic differences and causes of patients taking aspirin or clopidogrel tablets 1 year after percutaneous coronary intervention

TANG Yong, YAN Jian-hua, BO Ping, ZHANG Yan, ZHANG Ya-chen*

Department of Cardiovascular Medicine, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200092, China

[Abstract] **Objective:** To compared the prognosis of patients taking two different antiplatelet drugs, aspirin or clopidogrel 1 year after percutaneous coronary intervention (PCI), and to analyzed the causes of differences. **Methods:** The clinical data of 168 patients underwent dual antiplatelet therapy for 1 year after implanted drug-coated stents from August to December 2017 were retrospectively analyzed, the patients were divided into the aspirin group (100 mg/d, $N=85$) and clopidogrel group (75 mg/d, $N=83$), according to medicine they took 1 year after dual antiplatelet therapy. Then major adverse cardiovascular events (MACEs) and bleeding complications were observed in the two groups for 18 months. **Results:** There were no statistically significant differences between the two groups in cardiovascular related death, recurrent angina pectoris, stent restenosis, and other endpoint events, and no serious bleeding events occurred in either group. The incidence of mild to moderate bleeding events in the aspirin group was significantly higher than that in the clopidogrel group (16.5% vs 4.8%, $P=0.015$), which was mainly related to the increase of gastric bleeding events in the aspirin group (8.2% vs 1.2%, $P=0.032$). Kaplan-Meier survival curve results further confirmed that there was no difference in the incidence of MACE events between the two groups during follow-up (log rank=0.014, $P=0.905$), but the incidence of mild and moderate bleeding events in the clopidogrel group was significantly lower than that in the aspirin group (log rank=5.986, $P=0.014$). The proportion of women (61.1% vs 34.0%, $P=0.024$) and age [(71.89 ± 8.37) vs (64.75 ± 9.02) , $P=0.002$] in patients with bleeding events were significantly higher than those without bleeding. Logistic regression analysis showed that age (Exp

[收稿日期] 2019-08-10**[接受日期]** 2019-10-28**[基金项目]** 国家自然科学基金(81700224). Supported by National Natural Science Foundation of China (81700224).**[作者简介]** 唐 勇,博士,主治医师. E-mail: tangyong@xinhumed.com.cn

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-25077304, E-mail: zhangyachen1965@163.com

(B)=4.771, 95% CI 1.313-17.344, $P=0.018$) and gender (Exp (B)=0.361, 95% CI 0.129-1.009, $P=0.049$) were independent risk factors for the bleeding events. **Conclusions:** Patients singly taking aspirin or clopidogrel have similar long-term benefits 1 year after PCI, but the risk of mild to moderate bleeding is significantly reduced in patients taking clopidogrel alone, and 75 mg/d clopidogrel is suitable for elderly female patients 1 year after PCI.

[Key Words] coronary stent; aspirin; clopidogrel; long-term prognosis

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)目前已成为心绞痛、心肌梗死等严重冠心病患者改善冠脉血供、减轻临床症状的有效治疗手段^[1]。PCI术中植入药物洗脱支架(DES)的患者术后须接受双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)至少12个月,以降低支架内再狭窄的风险^[2]。2018年欧洲心脏学会(ESC)指出,延长DAPT时间并不能增加所有患者PCI术后获益,反而显著增加出血风险^[3]。因此,ESC建议,稳定型冠心病患者PCI术后DAPT 6个月,急性冠脉综合征患者仍维持至少12个月的DAPT治疗。但目前我国以及美国的抗血小板相关指南仍建议,植入DES的PCI术后患者维持12个月以上的DAPT^[4]。

PCI术后患者完成12个月的DAPT治疗后选择何种单抗血小板药物能增加患者远期获益,目前尚未定论。因此,本研究通过回顾我院PCI术后1年已停用标准DAPT治疗而接受阿司匹林肠溶片(100 mg/d)或氯吡格雷片(75 mg/d)患者的相关资料,分析两组患者远期主要不良心血管事件(MACEs)及临床出血事件等,以期为临床PCI术后抗血小板药物的应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2017年8月至2017年12月在我院心脏介入中心PCI术后1年的433例冠心病患者的临床资料。依据患者接受PCI术1年后服药情况,分为阿司匹林组(315例)和氯吡格雷组(118例)。根据纳入排除标准,阿司匹林组排除80例,入选235例,再按照年龄倾向性匹配法筛选出85例进行分析;氯吡格雷组排除33例,入选85例,其中2例患者因资料部分缺失予以删除,最终入选83例。

纳入标准:(1)植入DES并接受标准DAPT治疗1年且无明显缺血、出血并发症;(2)年龄小于85岁;(3)能定期至我科冠心病门诊完成随访。排除标准:(1)中度以上贫血或血小板异常患者;(2)需长期口服抗凝药物的患者;(3)存在阿司匹林或氯吡格雷抵抗的患者;(4)患有严重脑血管疾病、严重肝肾功能不全、消化道溃疡的患者;(5)其他不能完成本研究者。两组患者性别、年龄、冠心病危险因素(糖尿病、高血脂、吸烟史)、冠脉植入支架数等差异无统计学意义(表1)。

表1 两组患者一般情况比较

资 料	阿司匹林组(N=85)	氯吡格雷组(N=83)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
男性 n(%)	48 (56.5)	58 (69.9)	3.243	0.072
年龄/岁	64.96 ± 8.60	66.07 ± 9.80	0.779	0.437
血红蛋白 $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$	137.25 ± 16.81	136.69 ± 18.97	0.203	0.840
血小板计数/ $(10^9 \cdot L^{-1})$	214.28 ± 63.14	214.25 ± 60.03	0.003	0.998
红细胞压积/%	40.62 ± 4.68	40.24 ± 5.16	0.502	0.862
高血压病 n(%)	55 (64.7)	55 (66.3)	0.045	0.832
糖尿病 n(%)	29 (34.1)	22 (26.5)	1.151	0.283
吸烟 n(%)	32 (37.6)	38 (45.8)	1.144	0.285
冠脉多支病变 n(%)	56 (65.9)	27 (32.5)	18.688	0.002*
多支支架 n(%)	48 (56.5)	44 (53.0)	0.011	0.971

1.2 随访方案及观察指标 阿司匹林组单独口服阿司匹林肠溶片(100 mg/d);氯吡格雷组单独服用氯吡格雷片(75 mg/d)。两组均平均随访约18个月。统计患者初次入院的实验室检查结果、造影及

支架结果;随访两组患者服用单抗血小板药物期间发生心血管相关死亡、再发心绞痛、支架内再狭窄等MACEs以及出血事件。冠脉病变定义为冠脉造影显示至少1根主要冠脉狭窄程度在50%以上^[5]。

造影结果由 2 位资深介入医师分别判断、各自录入,判断不一致时行血管内超声检查。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件处理。连续变量符合正态分布时以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。分类变量选用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验。Kaplan-Meier 生存曲线显示两组 MACEs 和出血事件累计发生率。对两组间差异有统计学意义的因素进行 logistic 多因素回归分析。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 两组患者 MACEs 事件和出血事件比较 结果(表 2)表明:两组患者总体 MACEs 事件,以及心血管相关死亡、再发心绞痛、支架内再狭窄等观察终点事件差异无统计学意义。两组患者随访期间均未发生严重出血事件。阿司匹林组患者轻中度出血事件比例较氯吡格雷组患者升高(16.5% vs 4.8%, $P=0.015$),主要与阿司匹林导致胃出血事件增多有关(8.2% vs 1.2%, $P=0.032$);两组皮肤牙龈出血与小便出血差异无统计学意义。

表 2 两组患者 MACEs 事件和出血事件比较

不良事件	阿司匹林组 (N=85)	氯吡格雷组 (N=83)	P 值
MACEs 事件	36(42.4)	30(36.1)	0.430
心血管相关死亡	2(2.4)	3(3.6)	0.680
再发心绞痛	24(28.2)	22(26.5)	0.863
支架内再狭窄	13(15.3)	15(18.1)	0.629
出血事件	14(16.5)	4(4.8)	0.023*
皮肤牙龈出血	6(7.1)	1(1.2)	0.062
胃出血	7(8.2)	1(1.2)	0.034
血尿	1(1.2)	2(2.4)	0.491

Kaplan-Meier 生存曲线(图 1)显示:在 18 个月的随访期内,两组 MACEs 事件发生率差异无统计

学意义(log rank=0.014, $P=0.905$);氯吡格雷组轻中度出血事件比例优于阿司匹林组(log rank=5.986, $P=0.014$)。

2.2 出血患者与未出血患者一般情况比较 结果(表 3)显示:出血患者中女性比例及年龄显著高于未出血患者($P<0.05$);两组血红蛋白、血小板计数、红细胞压积、高血压病、糖尿病、吸烟史、冠脉病变数、支架植入数、随访期间服用的其他冠心病相关药物等差异无统计学意义。多因素 logistic 回归分析结果(表 4)显示:年龄、女性为服用抗血小板药物期间易发生出血事件的独立危险因素。

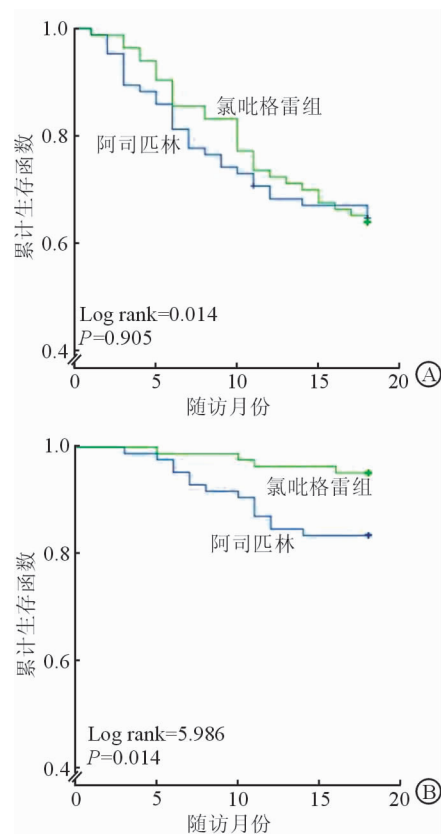


图 1 Kaplan-Meier 生存曲线分析两组患者 MACEs 和出血事件累计发生率
A: MACEs 事件; B: 出血事件

表 3 出血与未出血患者一般情况比较

指 标	出血(N=18)	未出血(N=150)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
男性 $n(\%)$	7(38.9)	99(66.0)	5.073	0.024*
年龄/岁	71.89 $\pm$ 8.37	64.75 $\pm$ 9.02	3.196	0.002*
血红蛋白 $\rho\text{H}/(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	131.89 $\pm$ 15.57	137.58 $\pm$ 18.06	1.280	0.202
血小板计数 $/(\text{10}^9 \cdot \text{L}^{-1})$	217.22 $\pm$ 48.20	213.91 $\pm$ 62.94	0.215	0.830
红细胞压积($\%$)	39.43 $\pm$ 4.08	40.56 $\pm$ 5.00	0.919	0.359
高血压病 $n(\%)$	12(66.7)	98(65.3)	0.013	0.910
糖尿病 $n(\%)$	5(27.8)	46(30.7)	0.063	0.801
吸烟 $n(\%)$	4(22.2)	66(44.0)	3.136	0.077
冠脉多支病变 $n(\%)$	12(66.7)	41(47.3)	2.403	0.121

续表 3

指 标	出血(N=18)	未出血(N=150)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
多支支架 n(%)	10 (55.6)	85 (56.7)	0.008	0.928
用药情况 n(%)				
他汀类	13(72.2)	122 (81.3)	0.845	0.358
β 受体阻滞剂	11(61.1)	69 (46.0)	1.471	0.225
ACEI/ARB 类	9(50.0)	63 (42.0)	0.420	0.517
CCB 类	8(44.4)	80 (53.3)	0.509	0.476

ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素受体拮抗剂;CCB:钙离子通道阻滞剂

表 4 出血多因素 logistic 回归分析

危险因素*	Exp(B)	95%CI	P 值
性别	0.361	0.129~1.009	0.049
年龄	4.771	1.313~17.344	0.018

* 连续变量按照各自中位数转为等级变量赋值:年龄 ≥ 65 岁为 1,余为 0;红细胞压积 $\geq 40.5\%$ 为 1,余为 0;血红蛋白 ≥ 137.5 g/L 为 1,余为 0;血小板计数 $\geq 210 \times 10^9/L$ 为 1,余为 0;计数资料:男性为 1,女性为 0;合并糖尿病、高血压病、吸烟史为 1,不合并为 0;冠脉多支病变患者为 1,单支病变为 0;植入支架数 2 支及以上为 1,仅植入 1 支为 0

3 讨 论

PCI 术后服用双联抗血小板药物的持续时间是影响患者远期预后的重要因素。由于 DES 较金属裸支架大大降低了支架内再狭窄的比例,目前已成为 PCI 术的首选植入物类型。多项大型临床研究针对 DES 植入后的双联抗血小板药物持续时间给出了建议。DAPT 研究^[6]指出,PCI 术后应用阿司匹林和氯吡格雷或普拉格雷达 30 个月的患者较应用 12 个月的患者发生 MACEs (4.3% vs 5.9%, $P < 0.001$) 及支架内再狭窄 (0.4% vs 1.4%, $P < 0.001$) 的风险降低,但同时也增加了中重度出血的风险 (2.5% vs 1.6%, $P < 0.001$)。TL-PAS 研究^[7]指出,DAPT 时间达 30 个月的患者出现 MACEs 的风险更低,且并不增加严重出血风险。ITALIC 临床研究^[8]的观点相反,指出 PCI 术后仅用 DAPT 治疗 6 个月后改用单抗血小板药物的患者中,终点事件的发生并不多于应用 DAPT 24 个月的患者。因此,最新的 ESC 针对 DAPT 持续时间进行了更新,建议稳定型冠心病、出血高危的患者进行最长 6 个月的 DAPT,ST 抬高型心肌梗死患者仍进行超过 12 个月的 DAPT^[3]。由于 SMART-DATE^[9]等研究指出 PCI 术后仅 6 个月的 DAPT 会增加患者再次心肌梗死的风险,我国及美国的相关指南仍建议 PCI 术后患者采用 DAPT 药物至少 12 个月的方案。

目前指南较多关注于 PCI 术后 1 年内患者抗血小板药物的应用时间,并未体现患者选择何种单抗血小板药物长期服用获益更大。本研究通过对在我院行 PCI 术并进行 1 年的 DAPT 治疗后,降级为单抗药物继续治疗的患者随访 18 个月证实,患者对标准剂量的阿司匹林肠溶片 (100 mg/d) 或氯吡格雷片 (75 mg/d) 临床获益相当,且均未发生严重的出血情况;但氯吡格雷组轻中度出血风险小于阿司匹林组,可能与两种药物的抗血小板机制不同有关。阿司匹林主要通过抑制环氧合酶-1 (COX-1) 的活性,阻止过氧化物及血栓素的合成,进而抑制血小板活化^[10]。氯吡格雷则通过在肝脏内细胞色素同工酶作用下产生的代谢产物不可逆地结合于血小板膜表面受体,进而发挥抑制血小板聚集的作用^[11]。与氯吡格雷相比,阿司匹林属于弱酸性药物,且其能抑制 COX-1 酶的活性,会增加胃酸的分泌,长期服用后增加了消化道出血的风险。本研究中阿司匹林组轻中度出血患者主要为胃出血,提示长期应用阿司匹林肠溶片的患者可加用质子泵抑制剂以降低消化道出血风险。

本研究对两组患者出血病例进行了分析,发现出血患者中女性所占比例明显高于男性,年龄更大 (> 65 岁) 的患者服药期间更易发生出血事件。女性患者因其体质量轻、抗血小板药物反应与男性不同等生理特点决定了其较男性患者更易发生出血事件;高龄患者由于各系统功能下降以及合并疾病更多,导致更高的出血风险。这与目前评价急性冠脉综合征患者出血风险的 CRUSADE 评分表^[12]一致。CRUSADE 评分表中,高龄、女性、低红细胞压积、较差的肾功能等为出血的高危因素。临床上对于中高危及出血风险患者应密切随访,并积极采取预防措施,如加用质子泵抑制剂或抗血小板药物减量等^[13]。

本研究存在以下不足:首先,作为单中心回顾

性研究,入选的病例数较少、随访时间较短;其次,未统计两组患者随访期间是否服用过质子泵抑制剂类药物,这需要在后续研究中进一步完善。后续须加大样本量、延长随访时间,并统计质子泵抑制剂等药物的应用情况,对本研究结果进行验证。

综上所述,本研究结果提示,PCI 术后服用双联抗血小板药物治疗 1 年后,患者长期应用标准剂量氯吡格雷片发生心源性猝死、再发心绞痛、支架内再狭窄等 MACEs 的风险与长期服用阿司匹林肠溶片相当,但出血风险小于阿司匹林。此外,自 2019 年国家开始试点部分药物常量采购政策,国产的氯吡格雷片(泰嘉)已大幅度降价,显著提高了氯吡格雷片的使用依从性。

参考文献

- [1] 吴梁安,姚 康. 冠状动脉慢性完全闭塞病变介入治疗临床疗效分析[J]. 中国临床医学,2018,25(4):584-587.
- [2] 陆荣荣,葛 雷,仲 昕,等. 冠状动脉慢性完全闭塞病变 PCI 相关心肌损伤的原因分析与防治进展[J]. 中国临床医学,2017,24(4):662-663.
- [3] 周玉杰,刘 巍. 2018 年欧洲心脏协会和欧洲心胸外科协会血运重建指南解读[J]. 中国介入心脏病学杂志,2018,26(9):497-500.
- [4] LEVINE G N, BATES E R, BITTL J A, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery[J]. Circulation,2016,134(10):e123-e155.
- [5] FAROOQ V, VAN KLAVEREN D, STEYERBERG E W, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II [J]. Lancet,2013,381(9867):639-650.
- [6] MAURI L, KEREIAKES D J, YEH R W, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents[J]. N Engl J Med,2014,371(23):2155-2166.
- [7] GARRATT K N, WEAVER W D, JENKINS R G, et al. Prasugrel plus aspirin beyond 12 months is associated with improved outcomes after TAXUS Liberté paclitaxel-eluting coronary stent placement [J]. Circulation,2015,131(1):62-73.
- [8] DIDIER R, MORICE M C, BARRAGAN P, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: Final Results of the ITALIC Trial (Is there a life for DES after discontinuation of clopidogrel)[J]. JACC Cardiovasc Interv,2017,10(12):1202-1210.
- [9] HAHN J Y, SONG Y B, OH J H, et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial[J]. Lancet,2018,391(10127):1274-1284.
- [10] 苏永琴,陈 化. 阿司匹林抵抗与环氧化酶基因多态性研究进展[J]. 医学综述,2013,19(5):783-786.
- [11] 丁忠仁. 抗血小板药:现状、挑战及趋势[J]. 中山大学学报(医学版),2018,39(4):481-492.
- [12] CORDERO A, RODRIGUEZ-MANERO M, GARCÍA-ACUÑA J M, et al. Additive value of the CRUSADE score to the GRACE score for mortality risk prediction in patients with acute coronary syndromes[J]. Int J Cardiol,2017,245:1-5.
- [13] 章敏学,郑巨克,章建梁. 青年 ST 段抬高型心肌梗死患者行直接经皮冠状动脉介入治疗的短期及长期结局[J]. 中华全科医学,2018,16(10):1600-1603.

[本文编辑] 姬静芳