

# 冠状动脉支架植入术后双联抗血小板时间对患者临床预后的影响

陈云<sup>1</sup>, 关宏<sup>2</sup>, 皇甫卫忠<sup>3</sup>, 田子英<sup>1</sup>

1. 内蒙古医科大学附属医院介入科, 内蒙古 呼和浩特 010050;
2. 内蒙古医科大学附属医院心血管内科, 内蒙古 呼和浩特 010050;
3. 内蒙古医科大学附属医院老年病科, 内蒙古 呼和浩特 010050

**摘要:** 目的 探讨冠状动脉支架植入术后不同的双联抗血小板(dual anti-platelet therapy, DAPT)时间对患者临床预后的影响。方法 前瞻性纳入自2012年2月至2013年10月首次行冠状动脉支架植入术的患者160例,随机分为研究组(80例)和对照组(80例)。所有患者术后均给予阿司匹林及氯吡格雷 DAPT 治疗方案。研究组术后氯吡格雷应用时间超过18个月,对照组常规服用12个月,两组阿司匹林均终生服用。比较两组患者术后3年随访期间主要心血管不良事件(MACE)发生率等情况。结果 研究组再次血运重建率(15.00% vs 5.00%,  $P=0.035$ )及 MACE 整体发生率(38.75% vs 20.00%,  $P=0.009$ )均显著性低于对照组。多因素回归分析发现,高龄、合并糖尿病及 DAPT 时间短是术后患者发生 MACE 的危险因素( $P=0.036, 0.019, 0.000$ )。结论 延长 DAPT 时间可以降低冠状动脉支架植入术后患者再次血运重建和 MACE 的发生率。

**关键词:** 冠状动脉支架; 双联抗血小板; 时间长度; 血运重建率; 心血管不良事件; 临床预后

**中图分类号:** R 541.4 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)04-0489-03

近年来随着治疗理念的改变和临床技术的提升,经皮冠状动脉介入治疗已经与传统的药物治疗和冠状动脉旁路移植手术成为冠心病最主要的治疗方法<sup>[1-2]</sup>。其中冠状动脉内支架植入术可以有效快捷地重建冠状动脉血运,在冠心病的介入治疗史中有着里程碑式的意义<sup>[3]</sup>。支架治疗可以有效减少急性心肌梗死等主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生率,又显著性提高冠心病患者介入治疗的安全性,这也使得其在临床的应用越来越广泛<sup>[2-3]</sup>。随着临床应用的增加,人们逐渐意识到抗血小板治疗在减少支架植入术后 MACE 发生中所起到的重要作用<sup>[4]</sup>。研究证实,术后联合两种药物的双联抗血小板(dual anti-platelet therapy, DAPT)可以有效预防急性或亚急性血管内血栓形成,减少晚期支架内血栓形成,从而减少术后 MACE 的发生<sup>[5-6]</sup>。同时也有证据表明,术后过早停用 DAPT 可以增加致死性 MACE 的发生率<sup>[7]</sup>,提示术后 DAPT 的时间长度对支架植入术后的患者临床预后起到极为关键的作用。本研究通过对支架植入术后患者给予不同的 DAPT 疗程,比较其临床预后的差异,以期为临床实践提供一定的理论支持。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 前瞻性纳入2012年2月至2013年10月于我院接受首次冠状动脉造影并接受药物洗脱支架植入术的患者。纳入标准:(1)既往无冠状动脉支架植入史;(2)冠状动脉造影明确诊断为冠心病,并需接受支架植入治疗;(3)无严重的手术禁忌证。排除标准:(1)治疗过程中出现死亡;(2)凝血功能异常或对抗血小板药物过敏。研究期间共纳入患者160例,所有患者术后均给予阿司匹林及氯吡格雷 DAPT 治疗方案。采用随机、对照、单盲的方法将患者分为研究组和对照组,每组各80例。两组患者一般临床资料比较未见明显统计学差异( $P$ 均 $>0.05$ ),见表1。本研究经我院伦理委员会批准通过,所有患者或其家属均知情并签署知情同意书。

**1.2 治疗方法** 所有患者入院后均完成血常规、凝血常规、肝肾功能、心脏超声等常规术前评估,排除禁忌证后,手术均由同一手术小组于无菌导管室完成。所有患者术前均给予阿司匹林(拜耳,国药准字 J20130078)100~300 mg 以及氯吡格雷(赛诺菲,国药准字 H20056410)300 mg 负荷剂量,术中肝素化抗凝,术后继续使用低分子肝素(葛兰素史克,国药准字 J20090006)3075 U/d,抗凝5~7d。所有患者术

表 1 两组患者一般临床资料比较 ( $n = 80$ )

组别	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男/女 (例)	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	高脂血症 [例(%)]	脑梗死 [例(%)]	左室射血分数 (%, $\bar{x} \pm s$ )
对照组	54.69 ± 13.68	55/25	48(60.00)	24(30.00)	29(36.25)	17(21.25)	61.67 ± 10.22
研究组	55.37 ± 14.56	60/20	54(67.50)	31(38.75)	34(42.50)	28(28.75)	60.37 ± 9.81
$\chi^2$ 值	0.518	0.773	0.974	1.358	0.655	1.200	0.818
$P$ 值	0.606	0.279	0.324	0.244	0.418	0.273	0.414

表 2 两组患者病变情况及支架植入情况比较 ( $n = 80$ )

组别	病变部位[例(%)]					病变长度 (mm, $\bar{x} \pm s$ )	支架内径 (mm, $\bar{x} \pm s$ )	支架数量 (个, $\bar{x} \pm s$ )
	左前降支	左主干	回旋支	右冠脉	多支病变			
对照组	43(53.75)	3(3.75)	4(5.00)	23(28.75)	7(8.75)	49.78 ± 13.45	3.04 ± 0.24	1.76 ± 0.46
研究组	39(48.75)	2(2.50)	6(7.50)	25(31.25)	8(10.00)	51.33 ± 14.23	2.98 ± 0.21	1.89 ± 0.54
$\chi^2$ 值	0.400	0.206	0.426	0.119	0.074	0.708	1.693	1.639
$P$ 值	0.527	0.649	0.514	0.730	0.786	0.479	0.094	0.103

表 3 两组患者临床预后比较 [ $n = 80$ , 例(%)]

组别	死亡	非致死性心肌梗死	心力衰竭	脑梗死	再次血运重建	MACE
对照组	2(2.50)	8(10.00)	4(5.00)	5(6.25)	12(15.00)	31(38.75)
研究组	3(3.75)	5(6.25)	1(1.25)	3(3.75)	4(5.00)	16(20.00)
$\chi^2$ 值	0.518	0.754	1.858	0.526	4.444	6.778
$P$ 值	0.606	0.385	0.172	0.468	0.035	0.009

后阿司匹林均告知 100 mg/d 终生服用, 研究组告知氯吡格雷 75 mg/d 至少服用 18 个月, 对照组告知氯吡格雷 75 mg/d 服用 12 个月。

1.3 观察指标 入院一般临床资料包括年龄、性别、入院基础疾病等等。记录术中病变部位、支架植入数量、直径、长度等。患者出院后随访 3 年, 采用电话、门诊、再住院随访方式记录 3 年内两组患者 MACE 等情况。MACE 包括死亡、非致死性心肌梗死、心力衰竭、血运重建等。血运重建包括再次支架植入、球囊成形术或冠状动脉旁路移植手术。

1.4 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计软件完成分析。连续性变量资料经检测符合正态分布, 以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用独立样本  $t$  检验; 计数资料以例(%)表示, 采用  $\chi^2$  检验或  $\chi^2$  检验的校正法; 术后 MACE 危险因素采用 Logistic 多因素回归方法进行分析。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者病变情况及支架植入情况比较 两组患者病变部位、病变长度、植入支架内径以及植入支架数量比较中均未见明显统计学差异 ( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 2。

2.2 两组患者临床预后比较 两组患者在全因性死亡、非致死性心肌梗死、心力衰竭、脑梗死发生率比较中未见明显统计学差异 ( $P$  均  $> 0.05$ ), 但研究组再次血运重建率 (15.00% vs 5.00%,  $P = 0.035$ ) 及 MACE 整体发生率 (38.75% vs 20.00%,  $P = 0.009$ )

表 4 MACE 危险因素分析

危险因素	$\beta$	SE	Wald	OR(95% CI)	$P$ 值
年龄	1.178	0.623	3.145	3.282(0.975 ~ 10.396)	0.036
糖尿病	1.135	0.432	7.891	3.112(1.292 ~ 6.548)	0.019
DAPT 时间	1.277	0.678	2.012	3.942(1.115 ~ 21.657)	0.000

均显著性低于对照组。见表 3。

2.3 MACE 危险因素分析 多因素回归分析发现, 高龄、合并糖尿病以及 DAPT 时间短是冠状动脉支架植入术后 MACE 的危险因素 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。见表 4。

## 3 讨论

虽然支架植入手术可以快捷有效地改善冠状动脉血运, 但支架作为机体内异物, 具有很强的血小板激活作用, 且手术时球囊高压也会造成血管内膜损伤, 从而进一步激活血小板系统, 促进血栓的形成。支架植入后, 支架表面内皮化可达 1 年以上, 因此长程有效的抗血小板治疗就显得尤为重要<sup>[4,8]</sup>。目前冠心病支架植入术后 DAPT 的标准组合是阿司匹林联合氯吡格雷, 阿司匹林可以通过抑制血小板环氧化酶, 从而抑制血栓素 A2 生成, 起到抑制血小板聚集的作用。氯吡格雷则是二磷酸腺苷 (ADP) 受体拮抗剂, 阻断 ADP 诱导的血小板聚集, 并且与阿司匹林联用具有协同作用, 更大程度上抑制血小板活化聚集, 从而减少冠状动脉支架植入术后 MACE 的发生。

本研究结果显示, 支架植入术后 DAPT 18 个月可以显著降低患者术后血运重建和 MACE 的整体发生率; 多因素回归分析也发现, DAPT 时程短与高龄

和合并糖尿病均是支架植入术后 MACE 的危险因素。Garratt<sup>[9]</sup> 在研究中指出, 冠状动脉支架植入术后给予 12 ~ 30 个月的 DAPT 可以显著性降低术后 MACE 的发生率, 同时建议对于首次接受支架植入的患者可以优先考虑延长 DAPT 时间长度。Sharma 等<sup>[10]</sup> 回顾了 8 个临床研究, 发现延长 DAPT 时间可以显著性降低支架植入术后患者支架内血栓形成和心肌梗死的发生率, 但并不改善患者全因死亡率。然而 Bundhun 等<sup>[11]</sup> 回顾了 15 个临床研究却发现延长 DAPT 时间虽然可以降低合并糖尿病的冠状动脉支架植入术后患者死亡率, 但是并不能改善患者术后非致死性心肌梗死、脑卒中以及血运重建的发生率, 并且延长 DAPT 时间会明显增加患者术后出血发生率。综合以上证据, 目前关于 DAPT 的时间长度尚无明确论, 延长 DAPT 可以有助于降低患者术后 MACE 的发生率, 但同时也会导致出血等不良后果发生率的增加<sup>[12-13]</sup>。

目前国内外指南多推荐 DAPT 时程应维持超过 12 个月以上, 但是关于 DAPT 的最佳时程仍存在较多争议<sup>[14-15]</sup>。首先, 国内外目前尚缺乏多中心、大样本随机双盲的证据; 其次, 各研究之间纳入患者病情差异较大; 再次, 近年来因新的支架种类、新的抗凝药物的研发问世, 还有患者遵嘱治疗依从性的差异, 传统的研究理论可能并不适用, 因此关于此类患者术后最佳的抗血小板药物的选择及抗血小板治疗时程仍需进一步深入研究。

#### 参考文献

- [1] Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, et al. Coronary Artery Bypass Surgery Versus Drug-Eluting Stent Implantation for Left Main or Multivessel Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Individual Patient Data [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(24): 2481 - 2489.
- [2] Shishehbor MH, Jaff MR. Percutaneous Therapies for Peripheral Artery Disease [J]. *Circulation*, 2016, 134(24): 2008 - 2027.
- [3] Petrou P, Dias S. A mixed treatment comparison for short- and long-term outcomes of bare-metal and drug-eluting coronary stents [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 202: 448 - 462.
- [4] Briasoulis A, Palla M. Duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222: 1064 - 1067.
- [5] Wang B, Mintz GS, Witzensichler B, et al. Predictors and Long-Term Clinical Impact of Acute Stent Malapposition: An Assessment of Dual Antiplatelet Therapy With Drug-Eluting Stents (ADAPT-DES) Intravascular Ultrasound Substudy [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(12): e004438.
- [6] Wimmer NJ, Dufour AB, Cho K, et al. Long-term outcomes in patients with acute coronary syndromes related to prolonging dual antiplatelet therapy more than 12 months after coronary stenting [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016 Nov 10. [Epub ahead of print].
- [7] Basaraba JE, Barry AR. Short- versus standard-term dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation: a meta-analysis [J]. *J Cardiol*, 2017, 69(1): 353 - 358.
- [8] Park Y, Franchi F, Rollini F, et al. Dual antiplatelet therapy after coronary stenting [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(13): 1775 - 1787.
- [9] Garratt KN. Duration of Dual Anti-Platelet Therapy Post-Percutaneous Intervention: Is There A Correct Amount of Time? [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015, 58(3): 285 - 298.
- [10] Sharma A, Lavie CJ, Sharma SK, et al. Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With and Without Acute Coronary Syndrome [J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2016, 91(8): 1084 - 1093.
- [11] Bundhun PK, Yanamala CM, Huang F. Should a prolonged duration of dual anti-platelet therapy be recommended to patients with diabetes mellitus following percutaneous coronary intervention? A systematic review and meta-analysis of 15 studies [J]. *BMC Cardiovascular Disord*, 2016, 16(1): 161.
- [12] Baber U, Mehran R, Giustino G, et al. Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents: Risk Scores From PARIS [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(19): 2224 - 2234.
- [13] Gurajala I, Gopinath R. Perioperative management of patient with intracoronary stent presenting for noncardiac surgery [J]. *Ann Card Anaesth*, 2016, 19(1): 122 - 131.
- [14] Bang VV, Levy MS. Duration of dual anti-platelet therapy following drug eluting stents: Less Is More? [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016, 87(4): 733 - 734.
- [15] Barillù F, Pelliccia F, Borzi M, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: 2016 consensus position of the Italian Society of Cardiology [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2017, 18(1): 1 - 9.

收稿日期: 2017 - 01 - 23 修回日期: 2017 - 02 - 13 编辑: 周永彬