

• 研究报告 •

# 老年糖尿病冠心病患者支架植入术后抗血小板治疗的研究

杜其勇

(天津汉沽中医医院内一科, 天津 300480)

**【摘要】** 目的 探讨三联抗血小板治疗对预防有出血性卒中病史老年糖尿病冠心病患者金属裸支架(BMS)植入术后支架内血栓形成和再狭窄的有效性及其安全性。方法 60 例患者行支架植入术后被随机分为治疗组(30 例)和对照组(30 例)。两组均长期服用阿司匹林 100 mg/d、氯吡格雷 75 mg/d, 连用 1 个月; 治疗组加用西洛他唑 200 mg/d, 连用 6 个月。6~9 个月后进行冠状动脉(冠脉)造影随访。结果 治疗组 9 个月靶病变重建率明显低于对照组[13.3%比 33.3%,  $P < 0.05$ ]。随访 6 个月, 治疗组最小管腔直径明显大于对照组, 管腔狭窄程度明显小于对照组, 再狭窄率和管腔晚期丢失均明显低于对照组( $P$  均  $< 0.05$ )。治疗组患者除心动过速发生率高于对照组( $P < 0.05$ )外, 其余不良反应发生情况与对照组无明显差异。治疗组随访期间花生四烯酸诱导血小板抑制率明显高于对照组( $P < 0.05$ )。结论 对冠脉病变参考血管直径  $\geq 3$  mm 且靶血管病变长度  $\leq 20$  mm、合并出血性卒中病史的老年糖尿病冠心病患者行 BMS 植入术后, 在阿司匹林、氯吡格雷抗血小板治疗基础上加用 6 个月西洛他唑, 有降低支架内血栓形成的趋势, 可增加随访期的冠脉最小管腔直径、减少 BMS 植入后再狭窄率和靶病变重建率, 且不增加出血并发症。

**【关键词】** 金属裸支架; 最小管腔直径; 西洛他唑

中图分类号: R541.4 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.05.019

目前普遍认为糖尿病与冠心病的关系极为密切, 糖尿病患者不仅更易发生冠状动脉(冠脉)疾病, 而且容易累及多支血管, 冠脉病变治疗后还易出现再狭窄。药物涂层支架(DES)植入后, 合并卒中病史的老年糖尿病冠心病患者长期应用氯吡格雷可带来出血风险。近年有文献报道, 应用西洛他唑可降低金属裸支架(BMS)植入后的再狭窄率, 疗效优于噻氯匹啶<sup>[1]</sup>。但国内外有关西洛他唑的临床研究均未涉及合并出血性卒中病史的老年糖尿病冠心病患者。现就本院合并出血性卒中病史老年糖尿病冠心病患者接受冠脉 BMS 植入后长期服用西洛他唑及联合氯吡格雷的疗效和安全性进行比较, 报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择:** 采用前瞻性随机双盲法。选择 2005 年 3 月—2006 年 7 月本院和天津市汉沽医院 60 例糖尿病冠心病患者及有出血性卒中病史的老年患者( $> 60$  岁), 均接受择期经皮冠脉介入治疗(PCI), 且至少植入 1 枚 BMS。入选标准: 靶血管病变长度  $\leq 20$  mm, 参考血管直径 3~4 mm, 狭窄程度 50%~100%。排除标准: 阿司匹林、西洛他唑或氯吡格雷

雷禁忌证者; 伴严重肾功能损害[血肌酐(SCr) $> 250 \mu\text{mol/L}$ ]、严重肝功能损害[丙氨酸转氨酶(ALT) $>$ 正常参考值 2 倍]、参考血管直径  $< 3$  mm 需植入 DES、半年内有严重消化道病史。

**1.2 分组与治疗:** 采用标准支架植入法对直径为 3~4 mm 的冠脉血管使用各种 BMS。成功植入的标准: 残余狭窄  $< 20\%$ , 血流达心肌梗死(心梗)溶栓试验血流分级 II 级标准, 无严重并发症。术后按照 1:1 的比例采用密闭信封法随机分组, 治疗组 30 例共植入 47 枚 BMS, 对照组 30 例共植入 42 枚。术后对照组长期连续服用阿司匹林(100 mg/d)、氯吡格雷(75 mg/d)1 个月; 治疗组在对照组基础上加用西洛他唑 200 mg/d, 连用 6 个月。冠心病及糖尿病相关药物不作限制。6~9 个月后进行造影随访, 测量和判定终点值。

**1.3 临床随访指标:** 随访期间临床主要心脑血管事件[MACCE, 包括死亡、非致死性心梗、支架内血栓形成、靶病变重建率(TLR)和卒中]发生率以及药物不良反应和出血合并症的发生情况。于术前及术后 1、3、6 个月检测花生四烯酸(AA)和二磷酸腺苷(ADP)两种诱导剂诱导的血小板聚集率及血小板计数。

**1.4 造影随访指标:** 患者于术前、术后

即刻和随访时接受冠脉造影检查。如患者是在 6 个月内接受的血管重建术, 则以最近一次冠脉造影结果作为随访资料。由 2 名心内科医师使用心血管测量系统(Wedcon)在盲态下进行冠脉血管造影定量分析(QCA), 测量裸支架病变处的最小管腔直径(MLD)。再狭窄定义为支架内或支架段(包括前后 5 mm)MLD 减少  $> 50\%$ ; 即刻改善由术后与术前 MLD 之差获得; 晚期管腔丢失为术后和随访时 MLD 的差值。随访主要终点为 6 个月时造影的再狭窄率; 次要终点为 9 个月时 MACCE 的发生率。

**1.5 统计学分析:** 使用 SPSS 11.5 软件进行统计学分析; 计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用  $t$  检验; 分类变量描述为构成比, 采用  $\chi^2$  检验;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者一般资料及基线情况比较:** 两组患者年龄、性别、原发性高血压、高胆固醇血症、吸烟史、家族史及入院诊断(如稳定或不稳定型心绞痛、急性 ST 段抬高或非 ST 段抬高心梗、陈旧心梗)等一般指标, 冠脉造影所见的病变类型及平均参考血管直径、病变血管平均长度比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 有可比性。

作者简介: 杜其勇(1973-), 男(汉族), 天津市人, 主治医师。

表 1 两组患者术后随访 6 个月 QCA 结果

| 组别  | MLD( $\bar{x}\pm s$ , mm) |             |              | 管腔狭窄程度( $\bar{x}\pm s$ , mm) |             |               | 再狭窄率<br>[% (例/例)] | 晚期管腔丢失<br>( $\bar{x}\pm s$ , mm) |
|-----|---------------------------|-------------|--------------|------------------------------|-------------|---------------|-------------------|----------------------------------|
|     | 术前                        | 术后即刻        | 随访           | 术前                           | 术后即刻        | 随访            |                   |                                  |
| 治疗组 | 0.6±0.1(30)               | 3.2±0.4(30) | 2.2±0.6(29)* | 75.6±16.3(30)                | 8.5±2.5(30) | 13.6±4.5(29)* | 13.8(4/29)*       | 0.7±0.2(29)*                     |
| 对照组 | 0.6±0.1(30)               | 3.0±0.4(30) | 1.8±0.4(27)  | 77.5±17.5(30)                | 9.4±3.2(30) | 27.1±8.6(27)  | 37.0(10/27)       | 1.3±0.3(27)                      |

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;括号内为病例数

表 2 两组患者术后不同时间点不同药物诱导血小板抑制率及血小板计数变化比较( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=30$ )

| 组别  | AA 诱导血小板抑制率(%) |           |           | ADP 诱导血小板抑制率(%) |           |           | 血小板计数( $\times 10^9/L$ ) |                         |                         |                         |
|-----|----------------|-----------|-----------|-----------------|-----------|-----------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|     | 术后 1 个月        | 术后 3 个月   | 术后 6 个月   | 术后 1 个月         | 术后 3 个月   | 术后 6 个月   | 术前                       | 术后 1 个月                 | 术后 3 个月                 | 术后 6 个月                 |
| 治疗组 | 82.2±8.2*      | 90.4±7.2* | 91.8±7.5* | 68.3±10.1       | 66.3±12.3 | 66.7±17.3 | 16.6±3.2                 | 175.0±36.0 <sup>b</sup> | 161.0±36.0 <sup>b</sup> | 176.0±33.0 <sup>b</sup> |
| 对照组 | 71.6±9.3       | 67.7±12.3 | 74.3±9.2  | 61.7±13.5       | 64.3±14.3 | 66.2±14.7 | 18.2±4.2                 | 198.0±36.0 <sup>b</sup> | 172.0±32.0 <sup>b</sup> | 196.0±31.0 <sup>b</sup> |

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与本组术前比较,<sup>b</sup> $P<0.01$

表 3 两组患者术后随访 9 个月临床主要 MACCE 发生率及病死率比较

| 组别  | 例数 | MACCE 发生率[% (例)] |            |        |      |          | 病死率<br>[% (例)] |        |
|-----|----|------------------|------------|--------|------|----------|----------------|--------|
|     |    | 急性支架内血栓形成        | 亚急性支架内血栓形成 | 非致死性心梗 | 再发卒中 | TLR      | 总计             |        |
| 治疗组 | 30 | 0(0)             | 0(0)       | 3.3(1) | 0(0) | 13.3(4)* | 16.7(5)*       | 0(0)   |
| 对照组 | 30 | 0(0)             | 3.3(1)     | 3.3(1) | 0(0) | 33.3(10) | 43.3(13)       | 3.3(1) |

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

2.2 造影随访结果(表 1):治疗组随访造影 29 例(96.7%),1 例拒绝随访;对照组随访造影 27 例(90.0%),1 例术后 3 个月猝死(有肾移植病史),2 例拒绝造影随访。治疗组随访期间 MLD 明显大于对照组,管腔狭窄程度明显小于对照组,再狭窄率和晚期管腔丢失均明显低于对照组( $P$  均 $<0.05$ )。

2.3 血小板功能改变(表 2):两组随访期间 ADP 诱导血小板抑制率和血小板计数差异均无统计学意义。治疗组术后 1、3、6 个月 AA 诱导血小板抑制率明显高于对照组( $P$  均 $<0.05$ )。

2.4 临床随访结果(表 3):治疗组随访 9 个月 MACCE 的发生率明显低于对照组( $P<0.05$ )。

2.5 药物安全性随访:两组患者主要药物不良反应(肝功能异常、出血、头痛)随访结果差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗组患者心动过速发生率高于对照组( $P<0.05$ )。

### 3 讨论

西洛他唑能可逆性地抑制磷酸二酯酶 II,升高细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平,更广泛地抑制多种因素导致的小血小板聚集和释放;它还能作用于血小板衍生生长因子,从而抑制血管平滑肌细胞增生<sup>[2]</sup>,降低支架植入术后再狭窄率。

本研究表明,BMS 植入术后在氯吡格雷加阿司匹林抗血小板治疗基础上加用西洛他唑,在 6 个月随访冠脉造影时,治疗组因较少的晚期管腔丢失导致 MLD 高于对照组,使再狭窄率明显降低。尽管西洛他唑对晚期管腔丢失的抑制(0.81 mm)不如 DES 显著(雷帕霉素 0.24 mm、紫杉醇 0.23 mm)<sup>[3]</sup>,但 TLR 仍显著降低,随访 9 个月时 MACCE 发生率显著减少。西洛他唑在预防支架内血栓发生率方面与既往结果相同。本研究结果显示,西洛他唑对 AA 诱导的血小板聚集率较 ADP 诱导的血小板聚集率有更强的叠加抑制效应,但具体机制尚不清楚。所以,我们认为,对 PCI 围手术期使用阿司匹林或氯吡格雷抵抗的患者,西洛他唑是理想的抗血小板替代药物<sup>[4]</sup>。

综上所述,我们认为:①对于冠脉病变参考血管直径 $\geq 3$  mm 且病变长度 $\leq 20$  mm,合并出血性卒中病史的老年糖尿病冠心病患者,为避免冠脉植入 DES 后长期使用氯吡格雷所带来的出血风险,可考虑使用 BMS;②术后在常规服用阿司匹林和短期服用氯吡格雷治疗基础上,加用 1 个疗程的西洛他唑,可降低支架内血栓形成,增加随访期的 MLD,减少 BMS 植入术后再狭窄率和 TLR,

且不会增加出血并发症<sup>[6]</sup>。本研究中因样本量小,易引起统计结果偏倚,故需要进一步多中心、大样本论证。

### 参考文献

- [1] Tanabe Y, Ito E, Nakagawa I, et al. Effect of cilostazol on restenosis after coronary angioplasty and stenting in comparison to conventional coronary artery stenting with ticlopidine [J]. Int J Cardiol, 2001, 78(3): 285-291.
- [2] Cone J, Wang S, Tandon N, et al. Comparison of the effects of cilostazol and milrinone on intracellular cAMP levels and cellular function in platelets and cardiac cells [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1999, 34(4): 497-504.
- [3] Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery [J]. N Engl J Med, 2003, 349(14): 1315-1323.
- [4] 张维,沈洪. 欧洲心脏病学会指南(三)经皮冠状动脉介入疗法 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(8): 511-512.
- [5] 尹力,李广平,李健,等. 急性心肌梗死死亡及再梗死相关因素的分析 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(8): 465-468.

(收稿日期:2009-07-14)

(本文编辑:李银平)