

## 思路与方法

## 银杏酮酯联合常规抗血小板方案在急性冠脉综合征患者经皮冠脉介入术后氯吡格雷抵抗的应用价值

王宇平<sup>1</sup> 郭金成<sup>1</sup> 苏平<sup>2</sup> 冯玉宝<sup>2</sup> 徐荣<sup>1</sup> 蔡宜婷<sup>1</sup>

(1 首都医科大学附属北京潞河医院内科,北京,101199; 2 内蒙古自治区鄂尔多斯市中心医院内科,鄂尔多斯,017000)

**摘要** 目的:评价银杏酮酯联合常规双联抗血小板方案在急性冠脉综合征(ACS)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后氯吡格雷抵抗时的应用价值。方法:选取2017年1月至12月在首都医科大学附属北京潞河医院共有1560例ACS患者行PCI手术,按就诊顺序纳入489例经血栓弹力图证实存在氯吡格雷抵抗的患者进行临床观察,根据不同抗血小板方案将其分为A组( $n=127$ )、B组( $n=209$ )和C组( $n=153$ )。A组采用阿司匹林+氯吡格雷强化的抗血小板治疗方案,B组采用阿司匹林+替格瑞洛的抗血小板治疗方案,C组采用阿司匹林+氯吡格雷+银杏酮酯的抗血小板治疗方案。调整用药后2周复查TEG,观察3组腺苷二磷酸抑制率(ADP%)、花生四烯酸抑制率(AA%),比较用药期间药物不良反应发生率(ADR)、3组抗血小板治疗的药物总费用(元),考察随访6个月时主要不良心血管事件(MACE)发生率。结果:调整用药后2周复查TEG发现,3组ADP%、AA%均较其调整用药前明显改善( $P<0.05$ ),3组组间比较差异有统计学意义( $P>0.05$ ),其中C组改善最佳( $P<0.05$ )。3组抗血小板治疗药物总费用分别是:A组440.30元,B组305.20元,C组307.44元。与B组比较,C组药物总费用没有明显增加。持续随访6个月,3组总ADR发生率分别是:A组为14.38%(22/127),B组为30.62%(61/209),C组为7.19%(11/153),3组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其中C组皮肤黏膜轻度出血发生率更低( $P<0.05$ )。3组MACE发生率分别是:A组4.72%(6/127),B组0.48%(1/209),C组0.65%(1/153),3组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:银杏酮酯联合常规阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗可有效改善ACS患者PCI术后出现的氯吡格雷抵抗,可显著降低血小板的聚集活性、降低出血率及近期MACE事件,且不会增加药物费用,故推荐这一方案在临床合理应用。

**关键词** 氯吡格雷抵抗;非ST段抬高心肌梗死;PCI未经皮冠状动脉介入治疗;银杏酮酯;抗血小板药物

### Application Value of Ginkgo Ketone Ester Combined with Conventional Antiplatelet Drugs in clopidogrel Resistance after PCI in NSTEMI Patients

Wang Yuping<sup>1</sup>, Guo Jincheng<sup>1</sup>, Su Ping<sup>2</sup>, Feng Yubao<sup>2</sup>, Xu Rong<sup>1</sup>, Cai Yiting<sup>1</sup>

(1 Department of Cardiology, Beijing Luhe Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 101199, China;

2 Department of Cardiology, Ordos Central Hospital, Ordos 017000, China)

**Abstract Objective:** To evaluate the value of ginkgolide ester combined with conventional dual antiplatelet regimen in clopidogrel resistance in patients with acute coronary syndrome(ACS) after percutaneous coronary intervention(PCI). **Methods:** From January to December 2017, 560 patients with ACS underwent PCI in Luhe Hospital of Beijing were selected. 489 patients with clopidogrel resistance confirmed by thromboelastography were enrolled in this study according to the order of visit. They were divided into 3 study groups according to different antiplatelet regimens. Group A: 127 cases were treated with aspirin plus clopidogrel intensified antiplatelet therapy. Group B: 209 patients received antiplatelet therapy with aspirin plus tirylo. Group C: 153 cases were treated with aspirin plus clopidogrel plus ginkgolone. TEG was reexamined 2 weeks after adjusting the medication. Inhibition rate of adenosine diphosphate(ADP%) and inhibition rate of arachidonic acid(AA%) were observed in 3 groups. The incidence of adverse drug reactions(ADR) during 2 weeks of medication observation was compared among the 3 groups. The total drug cost of platelet therapy (RMB) and the incidence of MACE(Major adverse cardiovascular events) at 6 months of follow-up were investigated. **Results:** Two weeks after adjustment, TEG showed that ADP% and AA% in the 3 groups were significantly improved compared with those before adjustment( $P<0.05$ ), and there was significant difference among the 3 groups( $P>0.05$ ). The improvement in group C was better ( $P<0.05$ ). The total cost of antiplatelet drugs in the 3 groups was 440.30 in group A, 305.20 in group B and 307.44 in group C. Compared with group B, the total cost of antiplatelet drugs in group C did not increase significantly. During the 6 months followed-

up period, the total ADR incidence of the 3 groups was 14.38% (22/127) in group A, 30.62% (61/209) in group B and 7.19% (11/153) in group C, and there was significant difference among the 3 groups ( $P > 0.05$ ). The incidence of mild skin and mucosal bleeding was lower in group C ( $P < 0.05$ ). The incidence of MACE was 4.72% (6/127) in group A, 0.48% (1/209) in group B and 0.65% (1/153) in group C. There was no significant difference among the 3 groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Ginkgo bilobate combined with conventional aspirin and clopidogrel antiplatelet therapy can effectively improve clopidogrel resistance in ACS patients after PCI. It can significantly reduce platelet aggregation activity, hemorrhage rate and recent MACE events, without increasing drug costs. Therefore, this scheme is recommended to be reasonable popularization and application in clinical practice.

**Key Words** Clopidogrel resistance; Non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI); Percutaneous coronary intervention (PCI); Ginkgolides; Antiplatelet drugs

中图分类号: R256.2 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.07.059

流行病学资料显示,近年来我国冠状动脉粥样硬化性心脏病 (Coronary Atherosclerotic Heart Disease, CHD) 的年发病率逐年增高,且患者年龄趋于年轻化。急性冠脉综合征 (ACS) 以冠状动脉粥样硬化斑块不稳定为其基本病理特点,常见的临床类型包括不稳定心绞痛 (Unstable Angina Pectoris, UAP)、非 ST 段抬高心肌梗死 (Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction, NSTEMI) 和 ST 段抬高心肌梗死 (STEMI)。ACS 严重威胁患者的健康和生命安全<sup>[1]</sup>。经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术是目前临床治疗 ACS 的重要手段。ACS 患者经 PCI 手术治疗的围术期需常规服用抗血小板药物以改善患者血液高凝状态,预防 PCI 术后支架内再发血栓的形成,以及预防和降低心源性死亡等主要不良心血管事件 (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) 的发生率。常规的抗血小板药物方案是阿司匹林+氯吡格雷双联药物方案,患者需持续用药至少 1 年。因患者存在个体的差异性,故这一常规双联抗血小板药物方案的治疗效应因人而异,存在着较大的差异性<sup>[2-3]</sup>。部分患者会发生氯吡格雷抵抗<sup>[4]</sup>。本研究对 ACS 患者 PCI 术后出现氯吡格雷抵抗时采用 3 种不同抗血小板药物方案治疗,旨在探讨一种能权衡治疗效益-风险预防的、合理有效的抗血小板药物方案,为临床制定个体化方案提供一定的参考数据。现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 2017 年 1 月至 12 月在首都医科大

学附属北京潞河医院接受 PCI 手术的 ACS 患者共 1 560 例,按就诊顺序纳入 489 例 PCI 术后经血栓弹力图证实存在氯吡格雷抵抗的患者作为研究对象,其中男 317 例 (64.83%), 女 172 例 (35.17%); 年龄 38~81 岁,平均年龄 (60.4 ± 7.2) 岁。根据患者病情、基础疾病及既往用药史,并结合患者经济状况及患者意愿确定其抗血小板药物方案,并据此将 489 例患者分为 A 组 ( $n = 127$ )、B 组 ( $n = 209$ ) 和 C 组 ( $n = 153$ )。3 组患者年龄、性别、基础并发症 (高血脂、高血压、糖尿病)、病变血管数、腺苷二磷酸抑制率 (ADP%)、花生四烯酸抑制率 (AA%) 等基线资料比较,差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 具有可比性。见表 1。本研究经医院伦理会审核备案 (伦备 [16-033/109])。

1.2 诊断标准 ACS 诊断标准符合中华中医药学会心血管病分会制定的《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗专家共识》<sup>[5]</sup>。

1.3 纳入标准 患者均行 PCI 手术治疗,术后规范化服用常规双联抗血小板药物 (阿司匹林 + 氯吡格雷) 至少 1 周;经 TEG 检测结果证实存在氯吡格雷抵抗 (在规律服用阿司匹林和或氯吡格雷的情况下,经 TEG 检测为不达标: ADP% < 30%); 临床病历资料完整;符合统计学分析的要求。患者可接受持续、有效的随访,随访时间 ≥ 6 个月 (或随访至主要终点事件: 死亡)。

1.4 排除标准 血小板计数绝对值 < 100 × 10<sup>9</sup>/L。

表 1 3 组患者基线资料比较

组别	性别(例) 男/女	平均年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	ADP% ( $\bar{x} \pm s$ )	AA% ( $\bar{x} \pm s$ )	基础疾病(例)				病变血管数量(例)		
					高血压	高血脂	糖尿病	其他	单支	双支	≥3 支
A 组 ( $n = 127$ )	72/55	60.92 ± 7.97	12.10 ± 2.02	13.75 ± 3.07	83	65	14	1	105	49	10
B 组 ( $n = 209$ )	123/86	60.76 ± 7.61	11.90 ± 1.89	13.24 ± 3.10	80	71	10	6	102	44	12
C 组 ( $n = 153$ )	122/31	61.01 ± 7.52	11.73 ± 1.66	13.66 ± 3.40	78	66	12	3	111	45	11
统计值	0.449	0.049	1.378	1.278	0.320				0.210		
P 值	0.562	0.952	0.253	0.280	0.854				0.900		

凝血功能异常。有近期(1个月内)颅内、消化道、皮肤黏膜等活动性出血的病史。既往合并严重肝、肾功能不全,血液系统的疾病。未完成2周全部治疗(<90%全部用药量)或漏服药≥3次者。不能接受持续随访的。临床资料不完整,不符合本次统计学分析的要求。

1.5 脱落与剔除标准 未按照治疗计划完成全部治疗用药(用药量<90%);观察指标的影像学、实验室检查结果不完整、不符合统计学分析的要求;未获得持续性、有效的随访结果数据;其他研究者认为会影响统计分析结果的情况。

1.6 治疗方法

1.6.1 PCI手术围术期用药 3组患者入院后均经冠心病二级预防和治疗,继续服用高血压、糖尿病、高血脂等基础疾病治疗用药。完善PCI手术前的各项检查,PCI术前常规抗血小板治疗(择期PCI:抗血小板负荷量阿司匹林300mg+氯吡格雷300mg;急诊PCI:负荷量阿司匹林300mg+氯吡格雷600mg),术中静脉推注肝素抗凝,术后口服抗血小板药物阿司匹林100mg/d+硫酸氢氯吡格雷片(薄膜衣)75mg/d。

1.6.2 氯吡格雷抵抗后的抗血小板药物方案 A组:氯吡格雷强化方案。阿司匹林100mg/d+氯吡格雷150mg/d。B组:阿司匹林100mg/d+替格瑞洛(替换氯吡格雷)方案。替换当日给予替格瑞洛负荷量180mg口服即刻,之后90mg,2次/d。C组:阿司匹林100mg/d+氯吡格雷70mg/d+银杏酮酯120mg/d。

1.7 观察指标 1)抗血小板效应:调整用药后2周复查TEG,检测并比较3个组的ADP%、AA%<sup>[6]</sup>。TEG检测的主要步骤:晨起空腹,抽取肘前静脉血3mL,置于含3.13%枸橼酸钠和肝素钾的采血管内,2h内送至院内生化实验室。应用全自动TEG凝血分析仪(型号5000,Haemoscope)检测,并由计算机软件根据公式自动计算后得出ADP%、AA%。2)安全性评价:比较2周用药观察期间,3组ADR发生率。ADR包括:呼吸系统、消化道症状,皮肤黏膜或颅内出血事件等。3)预后评价:对全部患者均持续随访至少6个月或直至出现MACE主要终点事件(心源性死亡),比较3组MACE发生率。MACE包括:非致死性心肌梗死,心源性休克,再次血栓形成-需血运重建行PCI术,心源性死亡(主要终点事件)。4)抗血小板药物总费用(元)核算:本研究中对比3组调整用药后的抗血小板药物总费用进

行核算和比较。单个抗血小板药物的费用,参照2017年院内西药房的零售价格,分别是:肠溶阿司匹林(德国拜耳公司,国药准字J20080078),15.4元/盒;硫酸氢氯吡格雷薄膜片(赛诺菲安万特公司,国药准字J20130083),108.29元/盒;替格瑞洛(阿斯利康制药有限公司,国药准字J20130020),140元/盒;银杏酮酯滴丸(浙江九旭药业,国药准字Z20050393),23.93元/瓶。

1.8 疗效判定标准 依据相关临床文献<sup>[7]</sup>,并根据临床实际判定疗效。AA%或ADP%≥75%,提示抗血小板药物抑制率良好;AA%或ADP%为50%(含)~75%,提示抗血小板药物抑制率有效;AA%或ADP%为30%(含)~50%,提示抗血小板药物抑制率不佳;<30%,提示机体对抗血小板药物抵抗。

1.9 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组数据的比较采用F差分析,组间数据比较采用t检验,非正态数据分析采用非参数检验。计数资料以例数和率(百分比)表示,采用 $\chi^2$ 检验。以P<0.05认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组调整用药前后抗血小板效应比较 调整用药后2周复查TEG发现,3组的ADP%、AA%均明显高于其调整用药前(均P<0.05),调整用药后3组组间比较,差异有统计学意义(P<0.05),其中C组与A组、B组比较,差异均有统计学意义(均P<0.05),A组和B组的比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表2。

表2 3组调整用药前后的抗血小板效应比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	ADP%	AA%
A组(n=127)		
调整用药前	12.10 ± 2.02	13.75 ± 3.07
调整用药后2周	52.10 ± 6.44*	60.55 ± 5.31*
B组(n=209)		
调整用药前	11.90 ± 1.89	13.24 ± 3.10
调整用药后2周	56.90 ± 6.23*	63.87 ± 5.46*
C组(n=153)		
调整用药前	11.73 ± 1.66	13.66 ± 3.40
调整用药后2周	65.50 ± 6.93* <sup>△▲</sup>	80.90 ± 6.35* <sup>△▲</sup>

注:与用药前比较,\*P<0.05;与A组同一时间点比较,<sup>△</sup>P<0.05;与B组同一时间点比较,<sup>▲</sup>P<0.05

2.2 随访期间3组ADR发生率比较 随访期间,3组均未出现严重的ADR,未发生支架内再次血栓形成、心源性死亡等MACE事件。3组ADR总发生率比较,差异有统计学意义(P<0.05),其中C组出血率最低(P<0.05)。见表3。

表3 3组随访期间 ADR 发生率比较[例(%)]

组别	皮肤黏膜轻度出血	胃部不适/心悸	呼吸困难	ADR 总发生情况
A组(n=127)	16(12.60)	6(3.92)	0(0.00)	22(14.38)
B组(n=209)	29(13.88)	14(6.70)	21(10.05)	61(30.62)
C组(n=153)	9(5.88)	2(1.31)	0(0.00)	11(7.19)
$\chi^2$ 值	0.160	5.980	29.340	27.870
P 值	0.046	0.050	0.000	0.000

表4 随访期间3组 MACE 发生率比较[例(%)]

组别	前壁心肌梗死	需再次血运重建	心源性休克	心源性死亡	MACE 合计
A组(n=127)	3(2.36)	1(0.79)	2(1.57)	0(0.00)	6(4.72)
B组(n=209)	1(0.48)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.48)
C组(n=153)	1(0.65)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.65)
$\chi^2$ 值	3.070	2.860	5.720	-	0.060
P 值	0.216	0.240	0.057	-	0.970

表5 抗血小板药物费用核算

序号	药物名称	规格	零售价	每天剂量	每天费用(元)	14天费用(元)
①	肠溶阿司匹林	100 mg/片,30片/盒	15.4元/盒	1片	15.4/30天=0.51	14×0.51=7.14
②	硫酸氢氯吡格雷片(薄膜衣)	75 mg/片,7片/盒	108.29元/盒	1片	108.29/7天=15.47	14×15.47=216.58
③	替格瑞洛	90 mg/片,14片/盒	149元/盒	2片	149/7=21.29	14×21.29=298.06
④	银杏酮酯滴丸	80粒/瓶	23.93元/瓶	15粒	23.93/4天=5.98	14×5.98=83.72

2.3 随访期间3组 MACE 发生率比较 到本次研究数据收集截止时间,全部患者均获得至少6个月的有效随访结果数据,患者均为存活状态。63%患者为每半年定期到院复查,其余患者为主管医生通过电话对患者进行随访跟踪,详细询问患者在当地医院的复查情况,记录 ADR 及 MACE 事件。3组 MACE 总发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表4。

2.4 3个组的抗血小板药物费用比较 计算调整用药2周3组抗血小板药物的总费用,可见与B组药物总费用比较,C组方案药物总费用没有明显增加。见表5、表6。

表6 3组抗血小板药物总费用核算

组别	药物方案	2周药物总费用(元)
A组	①+②×2	7.14+216.58×2=440.30
B组	①+③	7.14+298.06=305.20
C组	①+②+③+④	7.14+216.58+83.72=307.44

### 3 讨论

ACS 严重威胁患者健康、危及患者的生命。临床上针对 ACS 患者的治疗,首先是早期识别并对其进行急诊 PCI 术,经积极干预以期减轻患者心绞痛等症状,减轻对其心脏的损害、降低患者的死亡风险;其次治疗是针对其高血压、高血脂等原发病,包括控制血压、降血脂,给予抗心律失常药物等,还需

予抗血小板药物以改善凝血状态,巩固 PCI 手术的效果和患者的预后。

ACS 患者经 PCI 手术治疗后仍需持续抗血小板治疗至少1年<sup>[7-8]</sup>。阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛、双嘧达莫等均为目前在临床应用较多的抗血小板药物。尽管各个药物的作用机制不完全相同,但其基本药理作用均是抑制血小板环氧化酶的生长,最终起到抑制血小板凝集活性的作用。

文献资料<sup>[9-11]</sup>显示,女性患者、吸烟、糖尿病、高脂血症、年龄等均为引发氯吡格雷抵抗的高危影响因素。部分学者<sup>[12-13]</sup>认为糖尿病是氯吡格雷抵抗的独立影响因素。氯吡格雷系通过肝细胞色素 P450 同工酶,实现选择性的抑制血小板聚集效应<sup>[14]</sup>。多数学者<sup>[15-17]</sup>认为氯吡格雷抵抗与患者自身体内肝细胞色素 P450 酶 CYP3A4 的代谢活性,ADP 受体 P2Y12 基因的多态性,及抗血小板药物剂量、基线血小板的活性、患者个体差异(胃肠道的吸收)等因素具有相关性。文献资料<sup>[18]</sup>显示,PCI 术后氯吡格雷抵抗的发生率为 29%~45%。笔者在临床实践中发现,予 ACS 患者 PCI 术后常规应用双联抗血小板药物治疗方案,用药 5 d 后复查 TEG,约 30% 患者可出现氯吡格雷抵抗。氯吡格雷抵抗与 PCI 术后支架内再发血栓等 MACE 事件有密切的关系。所以,PCI 术后的再发血栓事件和抗血小板药

物治疗中的出血风险高,此为临床面临和亟需解决的难题。

出现氯吡格雷抵抗时,需积极检测血小板功能,调整 and 选择更为合理有效的抗血小板药物方案。这是 PCI 术后保障手术效果、使得患者获得更好预后的关键。本研究中纳入的观察对象均为 PCI 术后复查 TEG 证实存在氯吡格雷抵抗的 ACS 患者。本研究中对氯吡格雷抵抗的定义为经 TEG 检测证实  $ADP\% < 30\%$ 。

目前西医针对氯吡格雷抵抗主要有 2 种方案: 1) 调整氯吡格雷的剂量,因为高剂量的氯吡格雷可改善 ACS 患者 PCI 术后的氯吡格雷抵抗。在本研究中,对 PCI 术后出现氯吡格雷抵抗的 ACS 患者分别应用了 3 种不同的方案。A 组应用的是氯吡格雷强化方案,即在常规阿司匹林 + 氯吡格雷双联抗血小板方案中加大了氯吡格雷的给药剂量(75 mg → 150 mg)。氯吡格雷给药剂量加大,可能使患者发生牙龈出血、消化道出血等并发症<sup>[19]</sup>。所以说,第一种方案中增加了氯吡格雷的剂量,同时可能也加大了患者出血的风险。2) 在临床实践中,因考虑到抗血小板药物在不同患者体内代谢的个体差异性,氯吡格雷抵抗时的调整抗血小板方案可将氯吡格雷用替格瑞洛所替代。本研究中 B 组患者即为应用这一替格瑞洛代替氯吡格雷的双联抗血小板药物方案。替格瑞洛为 ADP 受体 P2Y<sub>12</sub> 抑制剂,是一种新型、强效的抗血小板药物。其作用机制是通过与 P2Y<sub>12</sub> 受体呈可逆性结合而发挥其抗血小板凝集的作用,因而用替格瑞洛后出现抗血小板药物抵抗的可能性小。《替格瑞洛临床应用中国专家共识》<sup>[20]</sup> 中推荐将替格瑞洛用于复杂、多支病变的 PCI 术后的 ACS 患者。但替格瑞洛有增加 PCI 术后 ACS 患者发生颅内出血等 ADR 的风险,故替格瑞洛应慎用于老年患者,也禁用于既往有脑中风病史患者。另外,笔者在临床实践中观察到,氯吡格雷抵抗时应用替格瑞洛的双联抗血小板方案,仍有部分患者会发生皮肤黏膜的轻度出血等不良事件。所以,替格瑞洛替代氯吡格雷的双联抗血小板方案在临床的使用具有其局限性。

临床实践中在出现氯吡格雷抵抗后调整抗血小板药物方案时,还可以采用在常规双联方案基础上增加银杏酮酯滴丸的中西药结合三联药物方案。从中医学角度分析,瘀血是出现氯吡格雷抵抗的最重要病因<sup>[21]</sup>。中医中药对心血管、脑血管疾病的诊疗具有丰富的经验。近年来关于复方丹参滴丸、麝香

保心丸、通心络胶囊、血府逐瘀胶囊、银杏酮酯等中药制剂治疗冠心病、心绞痛的临床报道也逐渐增多。银杏酮酯滴丸是含有银杏的有效成分-萜内酯化合物的中药制剂。萜内酯化合物是天然的拮抗剂,可抗自由基,具有多种药理作用。萜内酯化合物可较好地改善冠脉流量、对缺血再灌注后的心肌损伤也具有良好的改善作用。临床研究<sup>[22]</sup>证实,银杏叶提取物中的各单体成分包括槲皮素、山柰酚、异鼠李素、银杏内酯等均有抑制血小板聚集作用。其中银杏内酯可以显著抑制血小板的聚集及血小板磷酸二酯酶 3 (Phosphodiesterase 3, PDE-3) 的活性。银杏酮酯滴丸具有活血化瘀,通络止痛的作用;与其他药物联合应用,银杏酮酯滴丸还具有协同抗血小板聚集的作用<sup>[23]</sup>。

在本研究结果中,调整用药治疗后 2 周复查 TEG 发现,3 组 ADP%、AA% 均明显高于调整用药前的水平(均  $P < 0.05$ )。C 组与其他 2 组比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 A 组与 C 组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),此结果显示,出现氯吡格雷抵抗后应用 3 种不同的抗血小板药物方案治疗均可有效改善氯吡格雷抵抗,可降低血小板的反应性,其中 C 组的改善效果最佳,说明常规双联 + 银杏酮酯的方案对血小板聚集的抑制作用最显著。本研究中 C 组应用的是常规双联抗血小板药物基础上增加银杏酮酯的三联中西药结合方案,采用中药制剂可弥补西药方案中的局限性和不足,规避或减少了因西药方案中药物(氯吡格雷)引起或用药量大等引起的不良反应,同时又能充分发挥中药制剂银杏酮酯在改善血液微循环方面的独特作用。

在本研究中,随访观察期间发现,患者均未发生严重的 ADR,3 组总 ADR 发生率和皮肤黏膜轻度出血 ADR 发生率比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),其中 C 组发生皮肤黏膜轻度出血的几率最低,B 组最高,说明 B 组采用替格瑞洛替代氯吡格雷获得了明显的改善氯吡格雷抵抗的效果,但同时也增加了出血的风险。

ACS 患者 PCI 术后出现氯吡格雷抵抗更易发生心肌梗死等 MACE 事件,患者的预后不佳<sup>[24]</sup>。本研究中截止数据收集时间,患者均为存活状态,3 组均未发生心源性死亡的终点 MACE 事件。3 组 MACE 事件总发生率比较,差异无统计学意义,可能与本研究随访时间短有关。

本研究中对 3 种不同药物方案的药物总费用经核算后发现,与 A 组或 B 组比较,C 组方案中的抗

血小板药物总花费并没有明显增加,C组方案中的阿司匹林、氯吡格雷、银杏酮酯在临床应用较为广泛,均为国家医保药物目录内的药品,故C组方案容易为患者所接受,使患者具有更好的依从性。

本研究尚有不足之处:本研究中纳入的PCI术后出现氯吡格雷抵抗的ACS患者的样本量尚可,但研究设计方面并未采用随机对照的方式将患者进行分组,这在一定程度上降低了本研究统计学分析结果的可信度和数据可供参考的循证医学级别。因本研究所用药物方案均为临床实践中的药物方案,故本研究可视为已上市药物的扩大IV期临床观察,本研究结果对临床具有一定的实际意义。另外,本研究中目前对3组患者的随访时间较短,仅获得近期随访结果,更多远期生存数据有待于继续对患者进行有效随访来获得。

综上所述,ACS患者PCI术后出现氯吡格雷抵抗时应用银杏酮酯联合常规氯吡格雷和阿司匹林的抗血小板药物方案,可有效改善氯吡格雷抵抗,显著降低血小板的聚集活性和皮肤膜轻度出血率,且不会增加近期MACE事件,这一中西医结合抗血小板药物方案是合理、有效和经济实用的,故具有临床推广价值。

#### 参考文献

- [1] Yan Y, Wang X, Fan J, et al. Impact of triple antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention in real-world practice[J]. *J Ger Card Jgc*, 2017, 14(11): 679-687.
- [2] Gurbel P A, Jeong Y H, Navarese E P, et al. Platelet-Mediated Thrombosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(9): 1380.
- [3] 董丽梅, 罗宏丽, 陈竹, 等. PCI术后亚急性支架内血栓形成患者的个体化抗血小板治疗分析及药学监护[J]. *中国药房*, 2017, 28(32): 4576-4580.
- [4] Kim M H, Choi S Y, An S Y, et al. Validation of Three Platelet Function Tests for Bleeding Risk Stratification During Dual Antiplatelet Therapy Following Coronary Interventions [J]. *Clin Card*, 2016, 39(7): 385-390.
- [5] 中华中医药学会心血管病分会. 冠心病稳定型心绞痛中医诊疗专家共识[J]. *中医杂志*, 2018, 59(5): 93-96.
- [6] Ma L. Evaluation of Monitoring Indicators of Antiplatelet Therapy [J]. *Blood*, 2014, 25(124): 4996-4996.
- [7] Janssen P W, ten Berg J M, Hackeng C M. The use of platelet function testing in PCI and CABG patients[J]. *Blood Rev*, 2014, 28(3): 109-121.
- [8] 郑若龙, 陈新军, 李伟章, 等. 急性心肌梗死患者院内事件和两年随访结果分析[J]. *现代医学*, 2017, 6(6): 815-818.
- [9] 孟薇, 李开来, 杨珺楠. 高龄冠心病患者双联抗血小板聚集疗效的临床研究[J]. *中国预防医学杂志*, 2017, 7(4): 314-317.
- [10] Wałowicz M, Syed S, Wijesundera DN, et al. Effectiveness of platelet inhibition on major adverse cardiac events in non-cardiac surgery after percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study [J]. *Br J Anaesth*, 2016, 116(4): 493-500.
- [11] 杨雅薇, 顾颖, 张云雁, 等. 急性心肌梗死和冠脉支架术后再次狭窄患者氯吡格雷抵抗相关因素分析[J]. *临床军医杂志*, 2016, 44(5): 470-476.
- [12] Lowenstern A, Newby L K. In PCI-treated ACS, switching from aspirin + a newer P2Y12 blocker to aspirin + clopidogrel reduced adverse events [J]. *Ann of Int Med*, 2017, 167(6): JC28.
- [13] 孟宪刚, 王莉. 氯吡格雷抵抗对老年冠心病合并糖尿病患者冠脉介入治疗预后的影响及危险因素[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 6(9): 2321-2322.
- [14] 陈韬, 朱荔, 赵仙先, 等. 氯吡格雷抵抗的实验室诊断及临床价值[J]. *国际心血管病杂志*, 2015, 42(4): 225-228.
- [15] 李晓静, 陈晓敏. 血小板 P2Y12 受体基因多态性与氯吡格雷抵抗相关性研究[J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2014, 43(3): 333-338.
- [16] 黄娇. CYP2C19 指导行 PCI 的 ACS 患者抗血小板药物选择的研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2016.
- [17] Angiolillo D J, Rollini F, Franchi F. The Quest for the Optimal Periprocedural Antithrombotic Treatment Strategy in ACS Patients Undergoing PCI [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(11): 1243-1245.
- [18] 张宁, 王喆. 冠心病 PCI 患者服用双联抗血小板药物后氯吡格雷抵抗发生情况及影响因素分析[J]. *白求恩医学杂志*, 2017, 15(6): 764-765.
- [19] Yudi MB, Clark DJ, Farouque O, et al. Clopidogrel, Prasugrel or Ticagrelor in Patients with Acute Coronary Syndromes undergoing Percutaneous Coronary Intervention [J]. *Int Med J*, 2016, 46(5): 559-565.
- [20] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会. 替格瑞洛临床应用中国专家共识[J]. *临床军医杂志*, 2016, 44(5): 112-120.
- [21] 张立晶. PCI术后氯吡格雷抵抗人群证候特点及血府逐瘀胶囊干预的临床评价[D]. 北京: 中国中医科学院, 2016.
- [22] 耿婷, 申文雯, 王佳佳, 等. 银杏叶中内酯类成分的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(7): 1384-1391.
- [23] 梁丽喆. 银杏酮酯滴丸用于治疗冠心病心绞痛(心血瘀阻证)的临床观察研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2012.
- [24] 贺学魁, 赵英娟. 替格瑞洛改善 NSTEMI-ACS 患者 PCI 术后氯吡格雷抵抗的研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(2): 222-224.

(2019-04-10 收稿 责任编辑: 芮莉莉)