

氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性冠脉综合症的临床研究

冯美静, 田俊超, 崔志杰*

航天中心医院 健康管理部, 北京 100049

摘要: **目的** 观察氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性冠脉综合征患者的临床疗效。**方法** 回顾性纳入 2022 年 12 月—2023 年 12 月航天中心医院接受 PCI 治疗的 220 例急性冠脉综合征患者, 按照治疗方法不同将患者分为对照组 (阿司匹林单药, $n=110$) 和治疗组 (阿司匹林+氯吡格雷, $n=110$)。PCI 术后对照组服用阿司匹林肠溶片, 100 mg/d; 治疗组服用阿司匹林肠溶片 100 mg/d, 硫酸氢氯吡格雷片 75 mg/d。两组用药 12 个月, 均电话随访或门诊随访资料齐全。观察两组的临床疗效和主要不良心血管事件 (MACE) 发生率, 比较两组治疗前后血小板功能、凝血指标和左心室功能指标。**结果** 治疗组总有效率 (94.55%) 显著高于对照组 (83.64%) ($P<0.05$)。治疗后, 两组血小板聚集率、ADP 诱导聚集、D-二聚体水平均显著降低, 而出血时间显著延长 ($P<0.05$); 治疗后, 治疗组血小板聚集率、ADP 诱导聚集、D-二聚体水平低于对照组, 出血时间长于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组左室射血分数 (LVEF) 显著升高, 左室收缩末期径 (LVESd) 与舒张末期径 (LVEDd) 显著降低 ($P<0.05$); 治疗后, 治疗组 LVESd 和 LVEDd 显著低于对照组 ($P<0.05$)。治疗过程中, 治疗组和对照组 MACE 发生率分别是 10.91%、23.64%, 两组比较差异显著 ($P<0.05$)。**结论** 针对 PCI 术后的急性冠脉综合征患者, 阿司匹林联合氯吡格雷治疗 12 个月, 在提高临床疗效、降低 MACE 风险及抑制血小板活化方面显著优于阿司匹林单药治疗, 且未增加严重安全性风险, 整体获益显著。

关键词: 阿司匹林肠溶片; 硫酸氢氯吡格雷片; 急性冠脉综合征; 经皮冠状动脉介入术; 主要不良心血管事件; 左室射血分数; 左室收缩末期径; 舒张末期径

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)08-1982-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.08.015

Clinical study of clopidogrel combined with aspirin in treatment of acute coronary syndrome

FENG Meijing, TIAN Junchao, CUI Zhijie

Department of Health Management, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of clopidogrel combined with aspirin in treatment of acute coronary syndrome. **Methods** A total of 220 patients with acute coronary syndrome who underwent PCI treatment at Aerospace Center Hospital from December 2022 to December 2023 were retrospectively included. The patients were divided into control group (aspirin monotherapy, $n=110$) and treatment group (aspirin + clopidogrel, $n=110$) according to different treatment methods. After PCI operation, patients in control group were given 100 mg of Aspirin Enteric-coated Tablet per day. Patients in treatment group were given Aspirin Enteric-coated Tablet at a dose of 100 mg/day and Clopidogrel Bisulfate Tablets at a dose of 75 mg/day. Both groups were treated with medication for 12 months, and the data of telephone follow-up or outpatient follow-up were complete. The clinical efficacy and the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) were observed, and the platelet function, coagulation indicators and left ventricular function indicators were compared before and after treatment in two groups. **Results** The total effective rate of treatment group (94.55%) was significantly higher than that of control group (83.64%) ($P<0.05$). After treatment, the platelet aggregation rate, ADP-induced aggregation and D-dimer level in both groups were significantly decreased, but the bleeding time was significantly prolonged ($P<0.05$). After treatment, the platelet aggregation rate, ADP-induced aggregation and D-dimer level in treatment group were lower than those in control group, and the bleeding time was longer than that in control group ($P<0.05$). After treatment, LVEF in both groups significantly increased, but LVESd and LVEDd significantly decreased ($P<0.05$). After treatment, the LVESd and

收稿日期: 2025-04-28

作者简介: 冯美静 E-mail: fengmeijing@126.com

*通信作者: 崔志杰, 主治医师, 研究方向为心脑血管急症二级预防。E-mail: cui120e@163.com

LVEDd in treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). During the treatment process, the incidence of MACE in treatment group and control group was 10.91% and 23.64%, respectively, and there was a significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** For patients with acute coronary syndrome after PCI, the treatment of aspirin combined with clopidogrel for 12 months was significantly superior to aspirin monotherapy in improving clinical efficacy, reducing the risk of MACE and inhibiting platelet activation, without increasing the risk of serious safety, and the overall benefit was significant

Key words: Aspirin Enteric-coated Tablet; Clopidogrel Bisulfate Tablets; acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention; major adverse cardiovascular events; LVEF; LVESd; LVEDd

急性冠脉综合征作为冠状动脉粥样硬化性心脏病的急性临床表现,其核心发病机制是动脉粥样硬化斑块破裂后引发的血小板激活级联反应和血栓形成过程,具有高发病率、高致死率及高复发风险的特点^[1-3]。根据临床表现、心电图特征及心肌损伤标志物的差异,临床上将其分为 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI)、非 ST 段抬高型心肌梗死和不稳定型心绞痛。尽管经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 可有效重建血运,但术后持续存在的血小板活化及血栓形成风险,使得抗血小板治疗成为急性冠脉综合征管理的核心环节^[4]。

在抗血小板治疗方案中,阿司匹林作为经典的环氧化酶-1 抑制剂,通过不可逆乙酰化作用阻断血栓素 A₂ (TXA₂) 的合成,发挥抗血小板聚集效应。然而,临床观察发现单一抗血小板治疗往往难以全面抑制血小板活化的多途径机制。氯吡格雷作为第 2 代 P₂Y₁₂ 受体拮抗剂,通过选择性阻断二磷酸腺苷 (ADP) 介导的血小板活化信号通路,与阿司匹林形成互补作用机制。既往研究 (如 CURE 试验) 表明,双联抗血小板治疗较单药治疗显著降低急性冠脉综合征患者心血管事件风险,但长期治疗的疗效与安全性仍需更多临床证据支持^[5-7]。本研究旨在比较 PCI 术后急性冠脉综合征患者接受阿司匹林单药与阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗 12 个月的临床疗效及安全性,以期优化抗血小板策略提供循证依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性纳入 2022 年 12 月—2023 年 12 月航天中心医院接受 PCI 治疗的 220 例急性冠脉综合征患者,其中男性 117 例,女性 103 例;年龄 42~82 岁,平均年龄 (59.82±6.59) 岁;病程 16~22 个月,平均病程 (19.33±3.24) 个月。

纳入标准:符合《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南 (2019)》的诊断标准^[8],成功接受过 PCI 手术,术后遵医嘱进行用药治疗的患者。无其他严重

疾病,如免疫系统疾病、血液疾病、恶性肿瘤等;无外科手术史者。

排除标准:对术后双联抗血小板药物过敏者或不耐受者;因自身原因 (非不良反应) 用药中断者;合并脑血管疾病者;有严重的肝肾功能障碍者。

1.2 药物

阿司匹林肠溶片由拜耳医药保健有限公司生产,规格 100 mg/片,批号 20220819、20230522;硫酸氢氯吡格雷片由赛诺菲 (杭州) 制药有限公司生产,规格 75 mg/片,批号 20220901、20230618。

1.3 分组和治疗方法

按照治疗方法不同将患者分为对照组 ($n=110$) 和治疗组 ($n=110$)。对照组男性 60 例,女性 50 例;年龄 42~79 岁,平均年龄 (59.23±6.36) 岁,基础疾病:高血压 46 例、糖尿病 17 例、高脂血症 47 例。治疗组男性 57 例,女性 53 例,年龄 43~82 岁,平均年龄 (60.41±6.67) 岁,基础疾病:高血压 41 例、糖尿病 20 例、高脂血症 49 例。两组基线资料均衡可比。

所有患者行 PCI 术,术后对照组服用阿司匹林肠溶片,100 mg/d;治疗组服用阿司匹林肠溶片 100 mg/d,硫酸氢氯吡格雷片 75 mg/d。两组用药 12 个月,均电话随访或门诊随访资料齐全。

1.4 临床疗效判断标准^[9]

显效:治疗后,患者心绞痛发作减少 >80%,症状显著改善,心电图基本正常;有效:60%≤心绞痛发作减少≤80%,症状改善,心电图改善;无效:未达上述标准。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血小板聚集率 治疗前及治疗 12 个月清晨所有患者空腹采集静脉血,使用 0.109 mol/L 枸橼酸钠抗凝 (血与抗凝剂比例是 9:1),抗凝血经 1 000 r/min 离心 10 min 制备富血小板血浆 (PRP),剩余样本经 3 000 r/min 离心 15 min 制备贫血小板血浆 (PPP)。采用 Sysmex CS-2500 全自动凝血分

析仪(日本希森美康公司),以 PPP 调零后,向 PRP 中加入 ADP 诱导剂(终浓度 10 μmol/L, Solarbio 公司),通过光比浊法实时监测透光率变化,最终报告血小板聚集率和 ADP 诱导聚集率。

1.5.2 凝血功能指标及出血时间 治疗前及治疗 12 个月后清晨患者空腹采集静脉血,枸橼酸钠抗凝血经 3 000 r/min 离心 15 min 获取血浆。使用 Sysmex CS-2500 全自动凝血分析仪(日本希森美康公司)磁珠法测定凝血酶原时间(PT),试剂为上海太阳生物技术公司 PT 检测盒。采用免疫比浊法检测 D-二聚体,试剂为罗氏诊断公司 D-二聚体检测盒。出血时间:患者前臂屈侧消毒后,用标准化出血时间测定器(刀深 1 mm,切口长 5 mm)作平行切口,每 30 秒吸干血滴至出血停止,记录时间。

1.5.3 心功能指标 治疗前后经 GE Vivid E95 超声诊断仪(美国通用电气公司)采集心尖四腔观与两腔观图像,严格按美国超声心动图学会(ASE)2015 指南标准测量左室射血分数(LVEF),采用 Simpson 双平面法测量连续 3 个心动周期取均值。使用同型号超声设备于胸骨旁长轴切面行 M 型超声测量左室收缩末期内径(LVESd)与舒张末期内径(LVEDd),连续获取 3 个心动周期数据取均值,操作全程遵循 ASE 指南规范。

1.6 药物不良反应和主要不良心血管事件(MACE) 随访、记录、对比两组不良反应情况,主要包

括出血事件(BARC 2 型、BARC 3 型)、轻微出血、胃肠道不适、皮疹、肝功能异常、血小板减少等。

主要不良心血管事件(MACE)包括心源性死亡、再发心肌梗死、心力衰竭、恶性心律失常及顽固性心绞痛等复合终点事件。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 *t* 检验;计数资料以率表示,行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率是 94.55%,显著高于对照组的 83.64% ($P < 0.05$),治疗组较对照组疗效更优,见表 1。

2.2 两组血小板聚集率、凝血功能指标和出血时间比较

治疗后,两组患者血小板聚集率、ADP 诱导聚集、D-二聚体水平均显著降低,而出血时间显著延长 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组血小板聚集率、ADP 诱导聚集、D-二聚体水平低于对照组,出血时间长于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组左心室功能指标比较

治疗后,两组患者 LVEF 较治疗前显著升高,LVESd 和 LVEDd 显著降低 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组 LVESd 和 LVEDd 显著低于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	110	51	41	18	83.64
治疗	110	67	37	6	94.55*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组血小板聚集率、凝血功能指标和出血时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on Platelet aggregation rate, coagulation function indicators and bleeding time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	血小板聚集率/%	ADP 诱导聚集率/%	D-二聚体/(μg·L ⁻¹)	出血时间/min
对照	110	治疗前	75.2 ± 8.3	52.4 ± 6.7	1.25 ± 0.35	4.8 ± 0.9
		治疗后	45.7 ± 7.2*	30.6 ± 6.3*	0.48 ± 0.18*	7.2 ± 1.3*
治疗	110	治疗前	76.1 ± 9.2	51.8 ± 6.3	1.28 ± 0.38	4.9 ± 1.0
		治疗后	35.6 ± 6.1*▲	22.1 ± 4.5*▲	0.42 ± 0.15*▲	10.5 ± 2.1*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment.

2.4 两组 MACE 发生率比较

治疗过程中, 治疗组和对对照组 MACE 发生率分别是 10.91%、23.64%, 两组比较差异显著 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗组轻微出血发生率高于对照组 ($P < 0.05$), 两组主要出血事件、胃肠道不适、肝功能异常、血小板减少发生率差异无统计学意义, 见表 5。

表 3 两组左心室功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on left ventricular function indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	LVEF/%		LVESd/mm		LVEDd/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	110	39.42±3.95	52.15±4.12*	37.54±4.72	35.09±3.72*	59.39±4.90	50.44±4.99*
治疗	110	38.65±5.03	52.78±3.88*	37.22±4.23	33.67±3.89* [▲]	57.93±4.06	43.27±4.07* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 4 两组不良心血管事件比较

Table 4 Comparison on MACE incidence between two groups

组别	n/例	心源性死亡/例	心绞痛/例	心肌梗死/例	心力衰竭/例	恶性心律失常/例	发生率/%
对照	110	2	11	3	8	2	23.64
治疗	110	1	5	1	3	2	10.91*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on Adverse Reactions Between the Two Groups

组别	n/例	主要出血事件/例(率/%)		轻微出	胃肠道	肝功能	血小板
		BARC 2 型	BARC 3 型	血/例(率/%)	不适/例(率/%)	异常/例(率/%)	减少/例(率/%)
对照	110	3(2.7)	1(0.9)	15(13.6)	10(9.1)	2(1.8)	1(0.9)
治疗	110	6(5.5)	3(2.7)	25(22.7)*	12(10.9)	5(4.5)	3(2.7)

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

3 讨论

急性冠脉综合征是冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵蚀引发血小板活化、聚集及血栓形成, 从而导致心肌急性缺血甚至坏死的一组严重临床综合征, 严重威胁患者生命健康。PCI 是一种通过支架植入或球囊扩张等技术改善冠状动脉血流、缓解心肌缺血的治疗方法, 其核心机制在于通过机械性重建冠状动脉血流, 改善心肌缺血, 但术后血栓形成 (涉及血管损伤、血小板活化及凝血异常) 仍是主要并发症风险, 因此抗血小板治疗至关重要^[10-11]。

阿司匹林是治疗急性心肌梗死、不稳定心绞痛及心肌梗死二期预防的经典用药, 通过与环氧化酶中的 COX-1 活性部位多肽链 530 位丝氨酸残基的羟基发生不可逆的乙酰化, 导致 COX 失活, 继而

阻断 AA 转化为血栓 A2 途径, 抑制血小板聚集^[12]。氯吡格雷作为 P2Y₁₂ 二磷酸腺苷受体拮抗剂, 较传统抗血小板药物具有显著优势, 氯吡格雷可选择性阻断二磷酸腺苷介导的血小板活化通路, 与阿司匹林的环氧化酶-1 抑制形成互补; 临床疗效方面, CAPRIE 研究证实氯吡格雷在降低心肌梗死、缺血性卒中及外周动脉疾病患者复合终点风险方面优于阿司匹林, CURE 研究则证明双联抗血小板治疗可显著降低急性冠脉综合征患者心血管事件及支架内血栓风险; 安全性方面, 胃肠道黏膜损伤及出血风险显著低于阿司匹林, 源于其对前列腺素合成无直接影响^[13-14]。多项研究 (如 CURE、PLATO) 证实, 双联抗血小板治疗较单药进一步减少 MACE 事件, 但可能增加出血风险, 尤其在东亚人群中需关注氯吡格雷代谢差异的影响。

本研究结果进一步支持并细化了双联抗血小板在 PCI 术后急性冠脉综合征患者中的价值。接受双联抗血小板治疗的 PCI 术后急性冠脉综合征患者, 临床总有效率显著提升至 94.55% (单药组 83.64%, $P < 0.05$), 主要心血管事件发生率降低至 10.91% (单药组 23.64%, $P < 0.05$), 尤其再发心绞痛和心肌梗死例数显著减少。双联抗血小板治疗组血小板聚集率显著低于对照组 ($P < 0.05$), 明确体现其强化抗栓的药理优势, 但治疗组出血时间显著延长至 10.5 min, 证实双抗治疗在提升疗效的同时显著增加出血风险, 临床需严格评估获益-风险比^[15]。此外, 治疗组左心室重构 (LVESd 和 LVEDd) 方面显著优于对照组, 提示其或通过抑制微血栓形成带来额外心室重构获益。在安全性方面, 治疗组虽增加轻微出血风险, 但主要出血事件 (BARC 2/3 型) 及不良反应发生率无统计学差异, 用药整体安全性可控。

对于 PCI 术后的急性冠脉综合征患者, 12 个月的双联抗血小板治疗在改善临床预后和抑制血小板活化方面显著优于阿司匹林单药治疗, 且安全性良好。建议根据患者血栓/出血风险个体化应用, 高血栓风险患者 (如多支病变、糖尿病、既往心梗史) 优先选择双联抗血小板治疗方案并动态监测 Crusade 评分预警出血。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 闫海浩, 张飞飞, 党懿. 残余胆固醇与急性冠脉综合征患者易损斑块特征的相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2023, 26(26): 3303-3307.
- [2] 孟兆慧, 王忠, 张望强, 等. 术前血清尿酸、脂联素水平对老年急性冠脉综合征患者 PCI 术中再灌注心律失常的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(1): 16-19.
- [3] 刘明波, 何新叶, 杨晓红, 等. 中国心血管健康与疾病报告 2023 概要: 心血管疾病流行及介入诊疗状况 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2024, 32(10): 231.
- [4] 施景文, 孙颖. 急性冠脉综合征预后模型研究进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2024, 44(7): 607-610.
- [5] 范广辉. 硫酸氢氯吡格雷片联合阿司匹林肠溶片对冠心病心绞痛的临床疗效及药理学分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(5): 56.
- [6] 陈粮. 氯吡格雷衍生物 XN 抗血小板作用研究及机制预测 [D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [7] Yu J, Baber U, Mastoris I, et al. Sex-based differences in cessation of dual-antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention with stents [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(14): 1461-1469.
- [8] 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南 (2019) [J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(4): 421-428.
- [9] 任志鑫. 阿司匹林肠溶片联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛的疗效分析 [J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(7): 89-91.
- [10] Byrne R A, Rossello X, Coughlan J J, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(38): e24329.
- [11] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南 (2024) [J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(6): 615-646.
- [12] 白善姬. 浅析阿司匹林药理作用及不良反应 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(15): 93.
- [13] 李颖, 吴英娜. 氯吡格雷、阿司匹林单用及双联抗血小板长期治疗对老年冠心病患者经皮冠状动脉介入术后的影响分析 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(22): 72.
- [14] 邱军杰, 雷肖鑫, 王西辉, 等. 银杏达莫注射液联合氯吡格雷治疗急性冠脉综合征的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(10): 1859-1863.
- [15] 付健, 马瑛, 彭晓红, 等. 敏感指标对急性心肌梗死术后患者血栓形成的预测价值 [J]. 河北医药, 2023, 45(15): 2302-2309.

[责任编辑 金玉洁]