

泮托拉唑防治 PCI 术后消化道损伤及对抗血小板效果影响的临床研究

崔娜娟¹, 王-可², 崔永亮²

(¹ 北京市中西医结合医院 呼吸科, 北京 100039;

² 清华大学第一附属医院 心脏中心, 北京 100016)

摘要:[目的]探讨冠心病(CHD)介入术后应用泮托拉唑防治消化道损伤的治疗效果及其对抗血小板效果是否存在影响。[方法]入选 2015 年 9 月~2017 年 4 月因 CHD 就诊于清华大学第一附属医院心脏中心并成功完成经皮冠状动脉介入术(PCI)的患者 232 例,最终纳入符合条件的患者 220 例。其中男 120 例,女 100 例,年龄(63.4±8.6)岁。根据入院先后顺序随机分为观察组($n=110$)和对照组($n=110$)。对照组给予氯吡格雷+阿司匹林双联抗血小板等常规治疗,观察组在对照组常规治疗基础上加用泮托拉唑口服,所有患者术后均完善血栓弹力图检测,随访并记录 2 组患者术后 1 年消化道不适或出血、心脑血管不良事件发生情况。[结果]随访显示对照组患者发生消化道不适症状 18 例,消化道出血 7 例,观察组发生消化道不适症状 6 例,无发生消化道出血发生,观察组消化道不适症状及出血的发生率均明显低于对照组,分别为 5.5 vs. 16.4, 0 vs. 6.4, 差异均具有统计学意义(P 均 <0.05)。血栓弹力图结果显示对照组 AA 抑制率(78.4 ± 21.9),ADP 抑制率(37.8 ± 25.3),观察组 AA 抑制率(77.4 ± 22.4),ADP 抑制率(36.4 ± 24.2),观察组与对照组相比较差异无统计学意义(P 均 <0.05)。对照组出现心脑血管不良事件 5 例,观察组 4 例,2 组患者心脑血管不良事件的发生率无统计学意义($P>0.05$)。[结论]PCI 术后在双联抗血小板基础上加用泮托拉唑可以有效降低消化道损伤,且并不影响抗血小板效果,未增加心脑血管不良事件的发生率。

关键词:冠心病;泮托拉唑;血栓弹力图;消化道损伤

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2019.05.15

中图分类号:R57 文献标志码:A

Clinical study of pantoprazole in preventing and treating gastrointestinal damage and antiplatelet effect after PCI in patients with coronary heart disease

CUI Na-juan¹, WANG Yi-ke², CUI Yong-liang²

(¹ Department of Respiratory, Beijing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 100039, China; ² Department of Cardiology, First Hospital of Tsinghua University, Beijing 100016, China)

Corresponding author: CUI Yong-liang, E-mail: shinwalker0909@163.com

Abstract: [Objective] To explore the therapeutic effect of pantoprazole in the prevention and treatment of digestive tract injury after coronary intervention and whether it has an effect on antiplatelet effect. [Methods] Between September 2015 and April 2017, 232 patients who underwent coronary artery disease (CHD) at the Heart Center of the First Affiliated Hospital of Tsinghua University and successfully completed percutaneous coronary intervention (PCI) were enrolled. Finally, 220 eligible patients were included. There were 120 males and 100 females, aged (63.4±8.6) years old. According to the order of admission, they were randomly divided into observation group ($n=110$) and control group ($n=110$). The control group received conventional treatments such as clopidogrel and aspirin. The observation group was given pantoprazole on the basis of the treatment of the control group. All patients improved thrombus elastogram (TEG) test, followed up and recorded the occurrence of gastrointestinal discomfort or bleeding, cardio-ce-

收稿日期: 2019-01-24

作者简介: 崔娜娟, 女, 博士, 主治医师, 研究方向: 中西医结合消化

通讯作者: 崔永亮, E-mail: shinwalker0909@163.com

rebrovascular adverse events in the two groups one year after operation. [Results] Follow-up showed that there were 18 cases of digestive tract discomfort, 7 cases of gastrointestinal bleeding in the control group, In the observation group, gastrointestinal discomfort occurred in 6 cases, and no gastrointestinal bleeding occurred, and the incidence of digestive tract discomfort and gastrointestinal bleeding in the observation group were significantly lower than the control group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$) for 5.5% vs. 16.4%, 0 vs. 6.4%. The results of thromboelastography showed that the AA inhibition rate of the control group was $(78.4 \pm 21.9)\%$, the ADP inhibition rate was $(37.8 \pm 25.3)\%$, the AA inhibition rate of the observation group was $(77.4 \pm 22.4)\%$, and the ADP inhibition rate was $(36.4 \pm 24.2)\%$. There was no significant difference between the group and the control group ($P < 0.05$). There were 5 cases of cardiovascular and cerebrovascular adverse events in the control group and 4 cases in the observation group. There was no significant difference in the incidence of cardiovascular and cerebrovascular adverse events between the two groups ($P > 0.05$). [Conclusion] Application of pantoprazole can reduce the digestive tract injury caused by double antiplatelet therapy after PCI in patients with coronary heart disease, and does not affect the dual antiplatelet effect, and does not increase the incidence of cardiovascular and cerebrovascular adverse events.

Key words: coronary heart disease; pantoprazole; thromboelastography; digestive tract injury

目前,冠心病发病率逐年增加,作为经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后国内外指南推荐的标准治疗方案,阿司匹林+氯吡格雷双联抗血小板治疗在有效降低 PCI 术后患者围手术期及远期心血管不良事件及缺血事件发生的同时,在一定程度上也增加了消化道损伤,甚至消化道出血的发生^[1-2]。2017 年 ESC 联合欧洲心胸外科学会(EACTS)发布的 PCI 术后双联抗血小板治疗指南推荐在抗血小板治疗的同时,建议常规加用质子泵抑制剂(PPI)进行预防性消化道保护,双联抗血小板基础上加用 PPI 药物治疗方案,其短期和长期的安全性和疗效已获得越来越多证据^[3]。2018 年国内 PCI 术后消化道损伤的预防及消化道出血处理流程专家研讨会指出对于 PCI 术后高危出血患者建议全程使用 PPI 抑制剂^[4]。因氯吡格雷主要通过 CYP2 C19 代谢活化,而目前临床所应用的多种 PPI 对于 CYP2 C19 的抑制作用却存在明显差异,从而影响氯吡格雷抗血小板效果。因此对于 PCI 术后患者应尽量选择没有争议的 PPI 如雷贝拉唑、泮托拉唑^[4]。本研究对 PCI 术后患者在常规治疗的基础上加用泮托拉唑,并对所有 PCI 术后患者完善血栓弹力图检测,并对结果进行采集分析比较,从而做到对临床用药精准指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

入选 2015 年 9 月~2017 年 4 月在清华大学第一附属医院心脏中心就诊并成功完成 PCI 术的患者 232 例,最终纳入符合条件的患者 220 例。其中男 120 例,女 100 例,年龄 38 ~ 84 岁,平均年龄

(63.4 ± 8.6) 岁,根据入院先后顺序随机分为观察组($n = 110$)和对照组($n = 110$)。2 组患者一般情况(年龄、性别、BMI、吸烟、肌酐)、合并疾病(糖尿病、高血压、脑梗死)的比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 2 组一般情况比较 例(%), $\bar{x} \pm s$

项目	对照组	观察组
女	48(43.6)	52(47.3)
男	62(56.4)	58(52.7)
年龄/岁	63.0 ± 11.1	63.5 ± 10.2
BMI/(kg · m ⁻²)	26.8 ± 3.5	24.9 ± 4.8
吸烟	68(61.8)	72(65.5)
高血压	48(43.6)	68(61.8)
糖尿病	40(36.4)	36(32.7)
脑梗死	6(5.5)	8(7.3)
Cr/(μmol · L ⁻¹)	80.8 ± 20.2	85.2 ± 24.8

1.2 排除标准

①血小板严重异常($> 450 \times 10^9/L$ 或 $< 100 \times 10^9/L$);②术前 2 周使用华法林等抗凝药物或其他抗血小板药物;③存在阿司匹林或氯吡格雷禁忌;④罹患肝硬化等严重肝脏疾病或凝血功能异常者;⑤ PCI 术后持续应用替罗非班或血栓弹力图检测前替罗非班停用时间不足 10 h。

1.3 方法

1.3.1 给药方法 急诊行 PCI 患者术前给予一次性顿服负荷剂量氯吡格雷 300 mg + 阿司匹林

300 mg,其后每日口服氯吡格雷 75 mg、阿司匹林 100 mg;择期行 PCI 患者给予每日口服氯吡格雷 75 mg+阿司匹林 100 mg,行 TEG 前至少服用 4 d 以上。所有患者氯吡格雷服用 1 年,阿司匹林长期服用。观察组在上述常规治疗基础上,术后加用泮托拉唑 40 mg 每日 1 次口服,直至 1 年后氯吡格雷停止服用。

1.3.2 血栓弹力图检测 血小板抑制率方法使用 TEG5000 型凝血分析仪,所用试剂均为美国 Hemoscope 公司的产品。所有患者于 PCI 术后第 5 天晨起后空腹抽取静脉血,置于含 3.13%枸橼酸钠进行检查,分别记录 AA 及 ADP 抑制率。

1.3.3 调查内容 ①一般情况:年龄、性别、体重指数(BMI)、吸烟情况;②合并疾病:糖尿病、高血压病、脑梗死;CHOL、LDL、HDL 及 Cr 水平;③血栓弹力图 AA 及 ADP 抑制率。

1.3.4 随访 随访 1 年,观察记录心脑血管、消化道的不良事件。心脑血管不良事件包括:心源性猝死、休克、再发心肌梗死、脑梗死、脑出血。消化道不

良事件包括:消化道出血、溃疡,上腹部疼痛、烧灼等不适。消化道出血需有胃肠镜证实或有明确呕血、反复便潜血阳性以及血红蛋白进行性降低表现;消化道溃疡需胃肠镜下发现溃疡病变。

1.4 统计学处理

统计学方法采用 SPSS 22.0 软件包进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,经正态性检验发现本研究中计量资料符合正态分布,故观察组及对照组间的指标比率较采用 2 个独立样本的 t 检验,计数资料采用 Pearson's χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

血栓弹力图结果显示观察组与对照组 AA 抑制率、ADP 抑制率差异无统计学意义。观察组消化道不适及出血的发生率均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组出现心脑血管不良事件 5 例,观察组 4 例,2 组患者心脑血管不良事件的发生率无统计学意义。见表 2。

表 2 2 组随访结果比较

例(%), $\bar{x} \pm s$

组别	例数	AA/%	ADP/%	心脑血管不良事件	消化道不适	消化道出血
对照组	110	78.4±21.9	37.8±25.3	5(4.6)	18(16.4)	7(6.4)
观察组	110	77.4±22.4	36.4±24.2	4(3.6)	6(5.5) ¹⁾	0 ¹⁾

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

近 20 年来心血管疾病发病率明显增加,PCI 技术不断进步普及,此项技术被应用于急性冠脉综合征(ACS)的治疗^[5],而且全球应用广泛^[6],PCI 术后主要应用阿司匹林联合氯吡格雷的双重抗血小板以进行抗栓治疗^[7]。统计学显示 PCI 术后临床上口服阿司匹林+氯吡格雷双联抗血小板治疗的患者增加了大约 42.5%^[8]。国内外大量循证医学证据表明,双联抗血小板治疗较单药治疗能够显著降低心血管不良事件的发生,但伴随而来的上消化道出血发生率也明显增加。现有研究显示,阿司匹林通过局部直接作用及系统作用造成胃黏膜的损伤,长期口服阿司匹林会导致消化道黏膜损伤以及出血风险的显著增加^[9-11],其中消化道黏膜损伤风险可增加 2~4 倍,而所引起的溃疡发生率则高达 11%^[12]。而氯吡格雷可阻碍新生血管的生成和影响溃疡的愈合,而对于 PCI 术后患者而言,绝大多数患者均需服用双联抗血小板药物,双联抗血小板药物所致消化道损伤风险进一步增加^[13]。国外有研究显示

PCI 术后接受阿司匹林+氯吡格雷双联抗血小板治疗的患者,3 个月后至少会发生一种类型的胃黏膜病变,胃黏膜糜烂是主要表现,约占 70%^[14]。当出现出血并发症时,抗血小板治疗可能就要终止,因此有人认为抗栓药物的应用并不单单要考虑到血栓风险,更要考虑到如何避免出血,在抗血栓及出血两方面达到平衡,以不增加出血风险作为其获益风险比的价值判断^[15]。质子泵抑制剂是目前公认的预防药源性消化道损伤和出血的首选用药,质子泵抑制剂是一类抑制胃酸分泌药,对胃黏膜有良好保护作用,可预防性改善局部微循环。联合应用质子泵抑制剂患者的出血风险降低,是未合用质子泵抑制剂患者的 0.391 倍,合用质子泵抑制剂是 PCI 术后应用阿司匹林联合氯吡格雷治疗 1 年内发生上消化道出血的保护性因素^[16-17]。目前国内外指南均推荐在抗血小板治疗时要常规使用 PPI 进行消化道保护,其短期和长期的安全性和疗效已得到大量临床研究证实^[4,18]。然而,因氯吡格雷的代谢途径与 PPI 存在竞争,两者在联合应用时,这种竞争性抑制作用会影

响抗血小板效果,从而导致心血管事件的风险增加^[19]。国内学者 Li 等^[20]通过比较雷贝拉唑、泮托拉唑、奥美拉唑、兰索拉唑和埃索美拉唑这 5 种 PPI 对 CYP2 C19 的抑制作用,发现兰索拉唑竞争性抑制作用最大,而泮托拉唑和雷贝拉唑的抑制作用最小。冯怡等^[21]报道,通过对 170 例行 PCI 的冠心病患者进行临床观察、随访发现应用泮托拉唑可以降低冠心病患者 PCI 术后双联抗血小板治疗引起的消化道损伤,并且不会增加心脑血管不良事件的发生率。虽然泮托拉唑代谢途径主要为 CYP2 C19 同工酶,但氯吡格雷在代谢过程中并不仅仅局限于 CYP3 A4 和 CYP2 C19,而是多个同工酶共同参与的结果,因此在旁路代谢效率高的情况下,氯吡格雷可以通过旁路代谢成为活性产物^[22],因此目前研究认为泮托拉唑联合氯吡格雷使用是安全的。本研究在双联抗血小板患者中加用泮托拉唑预防消化道损伤,并同时检测 2 组患者血栓弹力图,结果显示泮托拉唑并未影响氯吡格雷抗血小板效果($P>0.05$),1 年随访 2 组心脑血管事件无统计学差异($P>0.05$)。而观察组消化道不适及消化道出血的发生率均显著低于对照组,5.5% vs. 16.4%, 0 vs. 6.4%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。因此本研究显示泮托拉唑可有效预防 PCI 术后双联抗血小板患者消化道损伤,同时并不影响氯吡格雷抗血小板效果。

参考文献

- [1] 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. 抗血小板治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志,2013,(3):183-194.
- [2] Levine GN, Bates ER, Bittl JA, 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[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2016, 152(5):1243-1275.
- [3] Correction in Article by Vaglimi et al. "2017 ESC Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease Developed in Collaboration with EACTS", Rev Esp Cardiol. 2018; 71: 42. e1-e58 [J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2018, 71(6):508.
- [4] 魏盟,郑松柏,郭新贵,等. 经皮冠状动脉介入治疗术后消化道损伤的预防及消化道出血处理流程专家研讨会会议纪要[J]. 中国介入心脏病学杂志,2018,26(5):297-300.
- [5] 张玉蓉,高荣敏,陈家艺,等. 匹伐他汀联合血必净注射液对急性冠脉综合征病人行 PCI 术后疗效观察[J]. 内蒙古医科大学学报,2018(1):50-54,61.
- [6] 刘莹,尤嘉璐,石进,等. 经皮冠状动脉介入治疗术后阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗所致上消化道出血的危险因素分析[J]. 中国医药,2016(7):1022-1026.
- [7] 陈小设,黄登鹏,王少军. 阿司匹林联合氯吡格雷抗栓治疗冠心病房颤 PCI 术后患者的临床观察[J]. 中国医学创新,2010,(4):49-50.
- [8] Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study[J]. BMJ, 2006, 333(7571):726.
- [9] Nishino M, Sugimoto M, Kodaira C, et al. Relationship between low-dose aspirin-induced gastric mucosal injury and intragastric pH in healthy volunteers[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(6):1627-1636.
- [10] Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, et al. Impact of acid inhibition on esophageal mucosal injury induced by low-dose aspirin[J]. Digestion, 2012, 85(1):9-17.
- [11] Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, et al. Esophageal mucosal injury with low-dose aspirin and its prevention by rabeprazole[J]. J Clin Pharmacol, 2010, 50(3):320-330.
- [12] Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 22(9):795-801.
- [13] McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials[J]. Am J Med, 2006, 119(8):624-638.
- [14] Seddighzadeh A, Wolf AT, Parasuraman S, et al. Gastrointestinal complications after 3 months of dual antiplatelet therapy for drug-eluting stents as assessed by wireless capsule endoscopy[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2009, 15(2):171-176.
- [15] 杨靖,李毅,裴淼涵,等. 老年患者置入新型药物洗脱支架术后 6 个月与 12 个月双联抗血小板治疗的有效性和安全性比较[J]. 中国介入心脏病学杂志,2018,26(1):12-17.
- [16] 王燕,贺晴,许科斌,等. 三种不同的质子泵抑制剂治疗非静脉曲张性上消化道出血的成本-效果分析[J]. 医学综述,2016,22(12):2413-2416.
- [17] 移军. 两种质子泵抑制剂静注辅助常规对症干预对急性非静脉曲张性上消化道出血患者 PCV、BUN 水平及不良反应风险的影响[J]. 标记免疫分析与临床,2017,24(2):197-199.
- [18] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2018, 53(1):34-78.

营养可有效降低患者不良反应发生率,这是由于免疫型肠内营养可有效维持手术应激时患者肠黏膜结构和肠黏膜屏障功能,并刺激患者肠黏膜上皮细胞生长,促进胃肠功能早期恢复,患者耐受性提高,从而不良反应发生率低。

综上所述,免疫型肠内营养可有效恢复结直肠癌根治术患者术后蛋白水平,减轻炎症反应,降低不良反应发生率,值得在临床上推广应用。

参考文献

- [1] 王新,何建军,杨庆强.腹腔镜结直肠癌根治术有关免疫保护的研究进展[J].中华临床医师杂志(电子版),2017,11(10):1829—1833.
- [2] 胡德升,董星,杨松鹏,等.术前营养不良对结直肠癌患者术后感染及免疫功能的影响[J].中华医院感染学杂志,2017,27(24):5626—5629.
- [3] 杨丛莲,管素玲,王俊,等.肝胆手术后肠内营养与肠外营养支持对患者炎症因子与免疫学指标的影响[J].护士进修杂志,2017,32(24):2220—2223+2245.
- [4] 彭联明,蔡晶晶,何亚光,等.不同营养支持途径对结直肠癌患者术后营养指标的影响[J].重庆医学,2016,45(4):525—527.
- [5] 中华医学会肠外肠内营养学分会.肿瘤患者营养支持指南[J].中华外科杂志,2017,55(11):801—829.
- [6] 王黎.早期肠内外营养对老年胰腺炎患者术后肠黏膜形态学变化的影响[J].中国老年学,2016,36(12):2972—2973.
- [7] 滕向龙,郭景泉,邹武军. ω -3多不饱和脂肪酸对结直肠癌根治术患者的炎症、营养、免疫功能及预后的影响机制研究[J].中国现代医生,2016,54(29):13—16.
- [19] Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2 C19 genotype and clopidogrel therapy:2013 update[J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 94(3):317—323.
- [20] Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities[J]. Drug Metab Dispos, 2004, 32(8):821—827.
- [21] 冯怡,张焕鑫.泮托拉唑防治冠心病患者PCI术后消化道损伤的临床研究[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(7):840—841.
- [22] Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel[J]. Thromb Haemost, 2000, 84(5):891—896.

(上接第 390 页)