阿司匹林联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛的疗效观察

王　川
中国人民解放军空军二十三厂　北京　102200

摘　要：目的：探究阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板对不稳定型心绞痛（UAP）的作用以及安全性。**方法：**选取112名住院UAP患者，随机分为观察组（56例，常规治疗+阿司匹林+氯吡格雷）及对照组（56例，常规治疗+阿司匹林），疗程12周。观察两组患者心绞痛发作次数、心电图、炎症指标（hs-CRP、IL-6）、血小板聚集率、总有效率以及不良事件发生情况。**结果：**治疗后观察组心绞痛发作次数、持续时间和硝酸甘油用量、ST段下降程度均明显少于对照组（P均 < 0.01）；总有效率为91.07%，而对照组为75.00%，有统计学意义（P = 0.023）；hs-CRP、IL-6和平板运动试验血小板聚集率也明显低于对照组（P均 < 0.01）；但两组间不良事件的发生率无显著性差异（8.93%vs5.36%，P = 0.462）。**结论：**双联抗血小板治疗能够更有效地改善UAP的症状、提高缺血性心电图恢复率、减少炎症反应和血小板活性，而且比单独使用阿司匹林更加安全有效。

关键词：不稳定型心绞痛；阿司匹林；氯吡格雷；双联抗血小板

引言

不稳定型心绞痛（UAP）由冠状动脉斑块破裂引起血栓形成造成，在30天以内发生死亡或者心肌梗死的风险为10%-15%，及时给予抗血小板治疗非常重要[1]。阿司匹林是基础用药，但是单独使用效果有限，部分患者可能存在抵抗性，而氯吡格雷可以抑制$P2Y_{12}$受体，与阿司匹林进行双重抗血小板（DAPT）联合应用有协同作用[2]。目前指南建议对于高危UAP采取DAPT治疗方案，但是对于这种治疗方式的效果、抗炎作用以及安全性尚缺乏足够的临床研究支持，本文旨在探讨DAPT对UAP的症状、心电图改变、炎症指标如hs-CRP、IL-6以及血小板聚集情况的影响来指导今后更好地进行抗凝治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2024年1月至2025年12月在某院心血管内科住院治疗的UAP患者112例。纳入标准：（1）符合《不稳定型心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南》中UAP诊断标准，即静息或轻微活动下出现胸痛，伴有ST段压低或者T波倒置，心肌损伤标志物（肌钙蛋白）阴性；（2）年龄35～80岁；（3）心绞痛发作 ≥ 2次/周；（4）患者知情同意。排除标准：（1）急性ST段抬高型心肌梗死或肌钙蛋白阳性；（2）严重肝肾功能不全（ALT > 3倍上限或eGFR < 30ml/min）；（3）活动性出血或凝血功能障碍；（4）对阿司匹林或者氯吡格雷过敏；（5）近三个月内进行过冠状动脉介入或者搭桥手术；（6）合并恶性肿瘤、严重感染或者自身免疫性疾病。用随机数字表法将患者分为观察组（56例）和对照组（56例）两组。观察组男性32例，女性24例；平均年龄（62.3±8.7）岁；合并高血压41例，糖尿病22例，高脂血症35例。对照组男性30例，女性26例；平均年龄（63.1±9.2）岁；合并高血压39例，糖尿病20例，高脂血症33例。两组性别、年龄以及合并症等一般情况比较差异无统计学意义（P > 0.05），具有可比性。本研究已经通过我院伦理委员会审核（批件编号：2024-068），并且所有受试者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

两组均给予UAP常规治疗：硝酸酯类（硝酸异山梨酯缓释片20mg，bid）、他汀类（阿托伐他汀20mg，qn）、β受体阻滞剂（美托洛尔缓释片47.5mg，qd）以及低分子肝素（依诺肝素4000U，q12h，皮下注射，连续使用5～7天）。对照组加服阿司匹林肠溶片（拜耳医药，批号：20231102），首次服用300mg嚼碎后服用，之后每天服用100mg；而试验组在对照组基础上加服氯吡格雷片（赛诺菲，批号：20231015），首次服用300mg，之后每天服用75mg。所有患者均接受为期12周的治疗，在此期间根据心率、血压情况适当减少或增加β受体阻滞剂以及硝酸酯类药物的剂量，但是抗血小板药物的剂量不变。

1.3 观察指标

（1）心绞痛疗效：记录治疗前一周以及治疗最后一周内心绞痛发作次数（次/周）、每次发作平均持续时间（分钟）、硝酸甘油使用量（毫克/周）。（2）心电图：治疗前和治疗结束时静息状态下12导联心电图，测量缺血相关的导联ST段压低程度（取最大压低值）。（3）实验室检查：治疗前和治疗后第12周末晨起空腹抽取静脉

血，采用ELISA法检测血清中hs-CRP、IL-6水平（试剂盒由南京建成生物提供），采用比浊法测定二磷酸腺苷诱导下的血小板聚集率（正常范围在40%-70%）[3]。（4）临床疗效评价标准：显效是指心绞痛发作次数下降大于等于80%，硝酸甘油用量下降大于等于80%，心电图上ST段恢复或者压低升高大于等于0.1mV；有效是心绞痛发作次数和硝酸甘油用量下降在50%-79%，ST段压低上升0.05-0.09mV；无效是没有达到以上要求或者发展成为急性心肌梗死。总有效率=（显效+有效）/总人数*100%。（5）安全性观察：观察有无出现胃肠道出血、皮肤瘀斑、牙龈出血、颅内出血等情况并检查肝肾功能及凝血酶原时间。

1.4 统计学方法

使用SPSS26.0进行统计学处理。计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组内治疗前后比较采用配对t检验，组间比较采用独立样本t检验；计数资料以例(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组心绞痛症状及心电图变化比较

在治疗前两组患者的心绞痛发作次数、时间、硝酸甘油用量以及ST段压低程度比较上均无统计学差异（$P>0.05$）。治疗12周后，两组患者的这些指标较治疗前均有不同程度的降低（$P<0.05$）并且观察组的各项指标均优于对照组（$P<0.01$）。

表1：两组治疗前后心绞痛症状及心电图指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	发作频率（次/周）	持续时间（min/次）	硝酸甘油用量（mg/周）	ST段压低（mm）
观察组（$n=56$）	治疗前	5.6±1.8	6.7±2.1	3.2±0.9	2.1±0.6
	治疗后	1.2±0.5*#	2.1±0.8*#	0.8±0.3*#	0.9±0.3*#
对照组（$n=56$）	治疗前	5.4±1.7	6.5±2.0	3.1±0.8	2.0±0.5
	治疗后	2.8±0.9*	4.3±1.2*	1.6±0.5*	1.5±0.4*

注：与同组治疗前比较，*$P<0.05$；与对照组治疗后比较，#$P<0.01$。

2.2 两组临床疗效比较

观察组显效28例（50.00%），有效23例（41.07%），无效5例（8.93%），总有效率为91.07%（51/56）；对照组显效16例（28.57%），有效26例（46.43%），无效14例（25.00%），总有效率为75.00%（42/56）。观察组总有效率显著高于对照组，差异有统计学意义（$\chi^2=5.16$，$P=0.023$）。

2.3 两组炎症因子及血小板聚集率比较

治疗前两组hs-CRP、IL-6及血小板聚集率差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后两组上述指标均显著下降（$P<0.05$），且观察组下降幅度大于对照组（$P<0.01$）。

表2：两组治疗前后炎症因子及血小板聚集率比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	hs–CRP（mg/L）	IL–6（ng/L）	血小板聚集率（%）
观察组（$n=56$）	治疗前	9.7±2.8	31.5±7.2	68.4±9.1
	治疗后	3.2±1.1*#	12.4±3.6*#	32.5±6.7*#
对照组（$n=56$）	治疗前	9.5±2.6	30.8±6.9	67.9±8.8
	治疗后	5.8±1.6*	19.7±4.8*	48.3±8.2*

注：与同组治疗前比较，*$P<0.05$；与对照组治疗后比较，#$P<0.01$。

2.4 安全性评价

在治疗过程中，观察组有2例患者出现轻微牙龈出血，1例患者出现皮肤瘀斑，2例患者出现胃肠道不适，不良反应的发生率为8.93%（5/56）；而对照组有1例出现皮肤瘀斑，2例出现胃肠道不适，不良反应的发生率为5.36%（3/56），两组比较差异无统计学意义（$\chi^2=0.54$，$P=0.462$）。所有不良反应均为轻微，均未出现颅内出血、消化道大出血或者致命性出血等严重事件，在给予相应处理后症状缓解，也没有因为不良反应而导致患者退出治疗。两组治疗前后的肝功能（ALT、AST）以及肾功能（BUN、Cr）的变化均无明显差异（$P>0.05$）。

3 讨论

3.1 双联抗血小板方案改善心绞痛症状与心电图异常的机制

UAP发生是以斑块破裂后血小板聚集为首要步骤。阿司匹林抑制COX-1/TXA_2途径，氯吡格雷阻止$P2Y_{12}$受体介导ADP信号，二者分别针对血小板活化初始放大部分以及最后共同路径形成互相补充抗凝系统。本文观察组治疗后心绞痛次数、硝酸甘油用量以及ST段下移程度均明显低于对照组（$P<0.01$），说明这种联合应用可以

迅速减轻短期内缺血负担。这与CURE研究长期随访结果相符，并且表明DAPT对于缓解症状即时效果对于UAP急性期处理非常重要—— 患者硝酸甘油用量下降一半以上，既反映缺血事件减少，又避免频繁服用硝酸酯产生耐受或者造成血流动力学不稳定等问题。

3.2 联合治疗对炎症因子与血小板功能的协同调节

炎症和血栓在UAP中互为因果关系。hs-CRP、IL-6不仅代表斑块炎症程度，而且能直接引起组织因子的表达以及血小板的聚集。本研究中，观察组治疗后hs-CRP下降至（3.2±1.1）mg/L，IL-6下降至（12.4±3.6）ng/L，下降幅度明显大于对照组。原因可能是两个方面的：首先，更好的血小板抑制作用（观察组聚集率为32.5%，而对照组为48.3%）减少血小板脱颗粒所释放的促炎物质（如CD40L、PF4）；其次，氯吡格雷活化产物可以直接抑制NF-κB信号传导途径从而降低内皮细胞上粘附分子表达水平[4]。因此形成的“抗栓-抗炎”的良性循环有助于斑块趋于稳定，这也是为什么联合用药组除了缓解症状外还获得额外的炎症获益的原因。

3.3 出血风险控制及个体化用药考量

双联抗血小板主要问题是出血风险，在本研究中两组出血发生率分别是8.93%和5.36%，无显著性差异（$P = 0.462$），并且均为轻微黏膜出血，没有出现严重的颅内或消化道出血。这可能与研究中采取的风险防范策略相关：排除了年龄较大（ > 80岁）、严重的肾功能衰竭以及之前有过出血史的患者，同时低分子肝素仅使用5 ~ 7天。但是需要指出的是，氯吡格雷的效果受到CYP2C19的遗传变异的影响，慢代谢的人会出现血小板抑制不足的现象，而快代谢的人则出血的风险增加。本研究的一个缺点是没有进行基因检测以及对患者的长期MACE进行跟踪观察。因此，在临床上对于有出血高风险的患者应适当减少DAPT的时间或者降低阿司匹林的剂量并定期监测其血小板的功能来制定个体化的治疗方案。

3.4 研究局限与展望

本研究尚有不足之处：样本量少并且是单中心研究，无远期心血管事件终点；缺少冠脉影像学（OCT或冠脉造影）对斑块进展进行评价；未做CYP2C19基因分型，这可能会影响结果准确度。因此需要更大规模、更多中心的研究来探索适合所有患者的最优化DAPT时间以及基因导向下的个体化抗血小板治疗方案联合血管内影像技术的应用价值。

4 结语

阿司匹林联合氯吡格雷用于不稳定型心绞痛患者在常规抗缺血基础上能够更有效缓解心绞痛症状、减少硝酸甘油用量、改善ST段以及降低hs-CRP、IL-6炎症指标，总有效率为91.07%，安全性良好。因此该联合用药可以作为UAP一线抗血小板治疗药物使用，但是也要根据患者情况进行出血风险评估以及监测血小板功能。

参考文献

[1]中华医学会心血管病学分会.不稳定型心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南(2024)[J].中华心血管病杂志,2024,52(6):612-635.

[2]张立新,王建军,李华,等.阿司匹林抵抗与不稳定型心绞痛患者短期预后的相关性研究[J].中国循环杂志,2023,38(4):410-415.

[3]韩雅玲,陈绍良,杨跃进.中国急性冠状动脉综合征抗血小板治疗专家共识(2024版)[J].中华医学杂志,2024,104(22):2015-2035.

[4]赵明峰,刘佳,陈丽,等.氯吡格雷联合阿司匹林对急性冠脉综合征患者血小板功能及炎性因子的影响[J].临床心血管病杂志,2025,41(1):55-60.