

# 硫酸氢氯吡格雷片联合复方血栓通胶囊治疗急性冠状动脉综合征的临床观察

沙倩萍<sup>1\*</sup>, 常红梅<sup>2</sup>, 柯昌毅<sup>1</sup>(1.重庆市第三人民医院, 重庆 400014; 2. 重庆市江陵医院, 重庆 400021)

中图分类号 R542.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)28-2616-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.28.08

**摘要** 目的: 观察硫酸氢氯吡格雷联合复方血栓通胶囊治疗急性冠状动脉综合征的临床疗效和安全性。方法: 100例急性冠状动脉综合征患者按随机数字表法均分为试验组和对照组。所有患者均给予硝酸盐、钙拮抗药、 $\beta$ 受体阻滞药、血管紧张素转换酶抑制剂等常规治疗。在此基础上, 对照组患者给予阿司匹林肠溶片 100 mg, 口服, qd+硫酸氢氯吡格雷片 75 mg, 口服, qd; 试验组患者在对照组治疗的基础上给予复方血栓通胶囊 1.5 g, 口服, tid。两组患者疗程均为 3 个月。观察两组患者的临床疗效、出血及血小板减少的发生情况、心血管事件(MACE)发生率及不良反应发生情况。结果: 试验组患者总有效率显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者 MACE 发生率、出血总发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者治疗期间均未见血小板减少及明显不良反应发生。结论: 硫酸氢氯吡格雷联合复方血栓通胶囊治疗急性冠状动脉综合征疗效优于单用硫酸氢氯吡格雷片, 安全性较好。

**关键词** 硫酸氢氯吡格雷片; 复方血栓通胶囊; 急性冠状动脉综合征

## Clinical Observation of Clopidogrel Sulfate Tablet Combined with Compound Xueshuantong Capsule in the Treatment of Acute Coronary Syndrome

SHA Qian-ping<sup>1</sup>, CHANG Hong-mei<sup>2</sup>, KE Chang-yi<sup>1</sup>(1.Chongqing Municipal Third People's Hospital, Chongqing 400014, China; 2.Chongqing Jianlin Hospital, Chongqing 400021, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of clopidogrel sulfate combined with Compound xueshuantong capsule in the treatment of acute coronary syndrome. METHODS: 100 patients with acute coronary syndrome were randomized to trial group and control group. All patients were given conventional treatment of nitrate, calcium antagonist,  $\beta$ -receptor blocker and Angiotensin converting enzyme inhibitor. Control group was additionally given aspirin 100 mg, qd and clopidogrel sulfate 75 mg, qd; trial group was additionally given Compound xueshuantong capsule 1.5 g, tid on the basis of control group. Treatment course of 2 groups lasted for 3 months. Clinical efficacy, hemorrhage, thrombocytopenia, ADR and the incidence of MACE were observed in 2 groups. RESULTS: The total effective rate of trial group was significantly higher than that of control group; there was statistical significance ( $P < 0.05$ ). The incidence of MACE and hemorrhage had no statistical significance between 2 groups ( $P > 0.05$ ). No thrombocytopenia and obvious ADR was observed in 2 groups during treatment. CONCLUSIONS: Clopidogrel sulfate combined with Compound xueshuantong capsule is better than clopidogrel sulfate alone in the treatment of acute coronary syndrome with good safety.

**KEYWORDS** Clopidogrel sulfate tablet; Compound xueshuantong capsule; Acute coronary syndrome

急性冠状动脉综合征(ACS)是指冠状动脉粥样斑块破裂或糜烂引起血栓形成导致的心脏急性缺血综合征<sup>[1]</sup>,即急性心肌缺血引起的一组临床症状,包括ST段抬高型急性心肌梗死(STEMI)与非ST段抬高型急性心肌梗死(NSTEMI)以及不稳定型心绞痛(UA)。在美国,每年约有60万患者发生ACS,其中复发患者约有30万<sup>[2]</sup>。近年来,对ACS的治疗有了较大的进展,ACS患者的心肌梗死发生率有所下降<sup>[3-4]</sup>。目前,ACS在临床上以NSTEMI较为常见,主要表现为急性胸痛,但无持续ST段抬高的一组临床证候群,NSTEMI患者的病死率显著高于STEMI患者<sup>[5]</sup>。硫酸氢氯吡格雷为血小板聚集抑制剂。血栓通具有抗血小板聚集、阻止血栓形成和改善微循环的作用。有研究显示<sup>[6]</sup>,硫酸氢氯吡格雷联合阿司匹林治疗ACS具

有较好的疗效。也有部分研究认为<sup>[7-8]</sup>,血栓通联合血小板聚集抑制剂,可提高ACS的疗效和安全性。为此,在本研究中,笔者观察了硫酸氢氯吡格雷片联合复方血栓通胶囊治疗ACS的临床疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2010年2月—2013年6月重庆市第三人民医院收治的100例ACS患者。其中,男性54例,女性46例;年龄45~67岁,平均(55.60±7.11)岁。所有患者均符合《缺血性心脏病的命名及诊断标准》<sup>[9]</sup>诊断为UA或NSTEMI。排除标准:(1)拟进行早期介入治疗者;(2)有活动性出血或者有出血倾向者;(3)严重肝肾功能损害者;(4)恶性肿瘤者;(5)急性感染和风湿性心脏病者;(6)一周内使用过阿司匹林、硫酸氢氯吡格雷和复方血栓通者。将所有患者按随机数字表法均分为试验组

\* 主管药师。研究方向:药事管理、临床药学。电话:023-63518604

和对照组。两组患者性别、年龄、病程、病情等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经重庆市第三人民医院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均知情同意且签署了知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 General information of patients in 2 groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	男性/女性, 例	年龄, 岁	病程, 年	UA, 例	NSTEMI, 例	并发高脂血症, 例	并发糖尿病, 例
试验组	50	28/22	56.75±6.98	12.39±5.28	33	17	10	9
对照组	50	26/24	54.46±7.23	14.26±6.33	30	20	12	19

## 1.2 治疗方法

所有患者均给予硝酸盐、钙拮抗药、β受体阻滞药、血管紧张素转换酶抑制剂等常规治疗。在此基础上,对照组患者给予阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司)100 mg,口服,qd+硫酸氢氯吡格雷片[赛诺菲(杭州)制药有限公司]75 mg,口服,qd;试验组患者在对照组治疗的基础上给予复方血栓通胶囊(广东众生药业股份有限公司)1.5g,口服,tid。两组患者疗程均为3个月。

## 1.3 观察指标

观察两组患者出血及血小板减少的发生情况、心血管事件(MACE)发生率及不良反应发生情况。

按心肌梗死溶栓出血分级标准<sup>[10]</sup>分为(1)严重出血:颅内出血或临床可见出血,伴血红蛋白浓度下降 $>5$  g/dl;(2)小出血:临床可见出血,伴血红蛋白浓度下降 $\geq 3$  g/dl且 $\leq 5$  g/dl;(3)轻微出血:临床可见出血,伴血红蛋白浓度下降 $<3$  g/dl。

血小板计数 $<80 \times 10^9 L^{-1}$ 为血小板减少。

MACE包括心源性猝死、急性心肌梗死和再次发生心绞痛。

## 1.4 疗效判定标准<sup>[11]</sup>

显效:临床症状完全消失,心绞痛症状消失或心绞痛发作次数较治疗前减少 $>80\%$ ,静息时ST段心电图恢复正常;有效:临床症状基本消失,心绞痛症状略有改善或心绞痛发作次数较治疗前减少 $\geq 50\%$ 且 $\leq 80\%$ 或发作时间略有缩短,静息时ST段心电图略有改善;无效:临床症状、心绞痛症状无改善或心绞痛发作次数较治疗前减少 $<50\%$ 或加重,静息时ST段心电图无改善。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

## 1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0统计学软件对所得数据进行分析。计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验或秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

试验组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of therapeutic efficacies between 2 groups(case)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率, %
试验组	50	20	25	5	90.0
对照组	50	14	20	16	68.0

### 2.2 两组患者MACE发生率比较

两组患者MACE总发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者MACE发生率比较(例)

Tab 3 Comparison of the incidence of MACE between 2 groups(case)

组别	n	心源性猝死	急性心肌梗死	再发心绞痛	总发生率, %
试验组	50	0	0	3	6.0
对照组	50	0	1	4	10.0

### 2.3 两组患者出血总发生率比较

两组患者出血总发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表4。

表4 两组患者出血总发生率比较(例)

Tab 4 Comparison of the hemorrhage between 2 groups(case)

组别	n	严重出血	小出血	轻微出血	总发生率, %
试验组	50	0	1	6	14.0
对照组	50	0	0	5	10.0

### 2.4 两组患者血小板减少发生情况

两组患者治疗期间均未见血小板减少情况发生。

### 2.5 不良反应

两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

## 3 讨论

近年来,多种新型抗凝药物的研究为ACS的二级预防提供了新的机遇,如达比加群、利伐沙班、啊哌沙班等,但仍需要大量的临床研究证明这些新型抗凝药物的有效性和安全性<sup>[12]</sup>。早期冠状动脉介入治疗,可有效降低心源性猝死发生率、心绞痛发生率和致死性心肌梗死发生率,缩短患者的住院时间和改善预后<sup>[13]</sup>。

ACS的主要发病机制为动脉粥样硬化易损斑块破裂,诱发血栓形成。血小板的激活在ACS的发生中起着重要的作用,因此抗血小板聚集是治疗的ACS的关键。阿司匹林为临床常用的抗血小板聚集药物。硫酸氢氯吡格雷是一种新型的抗血小板聚集药物,也为二磷酸腺苷(ADP)受体阻滞药,可选择性地抑制ADP与血小板ADP受体的结合及继发的ADP介导的糖蛋白GP II b/III a复合物的活化,从而抑制血小板聚集。此外,硫酸氢氯吡格雷还能通过阻断由释放的ADP引起的血小板活化的扩增,抑制其他激动药诱导的血小板聚集,临床常用于防治心肌梗死、缺血性脑血栓、闭塞性脉管炎和动脉粥样硬化及血栓栓塞引起的并发症。复方血栓通以三七主根为原料制成,主要成分含三七皂苷,其中含有多种单体皂苷。现代药理研究表明,人参皂苷Rg<sub>1</sub>和三七皂苷R<sub>1</sub>具有抗血小板聚集、抗血栓形成、保护脑神经和改善微循环的作用,此外三七皂苷还具有耐缺氧、增加机体免疫力、抗炎以及抗衰老等作用<sup>[13]</sup>。

本研究结果显示,试验组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义。两组患者MACE发生率、出血总发生率比较,差异无统计学意义。两组患者治疗期间均未见血小板减少及明显不良反应发生。与相关文献研究结果一致<sup>[7-8]</sup>。

综上所述,硫酸氢氯吡格雷片联合复方血栓通胶囊治疗ACS疗效优于单用硫酸氢氯吡格雷片,安全性较好。由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步验证。

## 参考文献

- [1] 朱兴雷,赵鹏.急性冠脉综合征的研究进展:急性冠脉综合征的发病机制[J].山东医药,2010,50(5):100.
- [2] Makki N, Brennan T M, Girotra S. Acute Coronary Syndrome[J]. J Intensive Care Med, 2013,18:1.

# 汉族患者CYP3A4\*18基因多态性与阿立哌唑血药浓度及不良反应的相关性研究

周 鹏<sup>1\*</sup>, 张 璇<sup>2</sup>, 杨叶雅<sup>2</sup>(1.深圳市盐田区人民医院, 广东深圳 518081; 2. 深圳市精神卫生中心, 广东深圳 518020)

中图分类号 R969.3;R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)28-2618-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.28.09

**摘要** 目的: 探讨细胞色素P<sub>450</sub>酶的亚型CYP3A4\*18的基因多态性对阿立哌唑血药浓度及不良反应的影响, 为临床合理用药提供科学依据。方法: 84例符合诊断标准的汉族精神分裂症患者服用阿立哌唑治疗4周(10~30 mg/d), 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法测定患者CYP3A4\*18的基因多态性; 于治疗第2、4周末采用高效液相色谱法检测患者阿立哌唑的血药浓度, 并分别进行治疗副反应量表(TESS)评分, 评定药物的不良反应。结果: 携带CYP3A4\*18野生基因型患者阿立哌唑血药浓度/剂量明显高于携带CYP3A4\*18突变基因型患者( $P < 0.05$ )。携带CYP3A4\*18野生基因型患者与携带CYP3A4\*18突变基因型患者相比, 第2、4周末的TESS评分比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论: 患者CYP3A4\*18的基因多态性可影响阿立哌唑的血药浓度, 但不能确定与阿立哌唑的不良反应有关, 尚待大样本的深入研究。

**关键词** 阿立哌唑; CYP3A4\*18; 基因多态性; 精神分裂症; 血药浓度; 不良反应

## Relationship of CYP3A4\*18 Gene Polymorphisms with Blood Concentration and ADR of Aripiprazole in Han Population

ZHOU Peng<sup>1</sup>, ZHANG Xuan<sup>2</sup>, YANG Ye-ya<sup>2</sup>(1. Yantian District People's Hospital of Shenzhen, Guangdong Shenzhen 518081, China; 2. Shenzhen Mental Health Center, Guangdong Shenzhen 518020, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the influence of cytochrome P<sub>450</sub> CYP3A4\*18 gene polymorphisms on the blood concentration and ADR of aripiprazole, and to provide scientific grounds for rational drug use in the clinic. METHODS: 84 Han population with schizophrenia received aripiprazole for 4 weeks (10-30 mg/d). The gene polymorphism of CYP3A4\*18 were detected with PCR-RFLP. The blood concentration of aripiprazole was measured by HPLC after 2 and 4 weeks treatment. And ADR was evaluated with TESS. RESULTS: Blood concentration-dose ratios of aripiprazole in wild-type carriers were significantly higher than in CYP3A4\*18 variant genotype carriers ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in TESS value between the CYP3A4\*18 wild-type carriers and CYP3A4\*18 variant genotype carriers after 2 and 4 weeks treatment ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: The gene polymorphisms of CYP3A4\*18 may influence the blood concentration of aripiprazole, but its relationship with the ADR induced by aripiprazole can not confirmed. The more large-scale samples are required for further investigation.

**KEYWORDS** Aripiprazole; CYP3A4\*18; Gene polymorphism; Schizophrenia; Blood concentration; ADR

- \*\*\*\*\*
- [ 3 ] Yeh RW, Sidney S, Chandra M, *et al.* Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(23):2 155.
- [ 4 ] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, *et al.* Executive summary: heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2014, 129(3):399.
- [ 5 ] 严铭玉, 王骏, 王鸣和. 非 ST 段抬高急性冠脉综合征诊治进展[J]. *世界临床药物*, 2013, 34(10):623.
- [ 6 ] 张鹏. 氯吡格雷联合阿司匹林在治疗老年非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者中的临床疗效观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2012, 5(29):7.
- [ 7 ] 李冬梅, 金栋, 杜宝良. 血栓通联合复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(26):2 920.
- [ 8 ] 李海涛, 余正. 血栓通辅助治疗急性脑梗死有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中国药物警戒*, 2012, 9(10):584.
- [ 9 ] WHO. 缺血性心脏病的命名及诊断标准[J]. *中华内科杂志*, 1981, 20(4):254.
- [ 10 ] 苗青, 吴伟利, 张志联, 等. 氯吡格雷低反应的 AMI 患者围术期加量应用氯吡格雷的疗效及安全性[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(4):530.
- [ 11 ] 赵水平, 胡大一. 心血管病诊疗指南解读[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004:26.
- [ 12 ] 孙艺红, 胡大一. 新型口服抗凝药在急性冠脉综合征的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2012, 15:1 746.
- [ 13 ] 赵毅, 贾小谊, 宁金民, 等. 血栓通对血管内皮功能的影响[J]. *西部中医药*, 2013, 26(7):17.

(收稿日期:2014-03-23 修回日期:2014-05-15)

\* 主管药师。研究方向: 临床药学。电话: 0755-25216124。E-mail: zp98980@sina.com