

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.05.010

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191120.0944.006.html(2019-11-20)

## 三联抗血小板对女性糖尿病 ACS 患者的疗效和安全性探讨\*

刘洋,陈奇,刘恒亮<sup>△</sup>

(南方医科大学第二临床医学院附属郑州人民医院心内科,郑州 450002)

**[摘要]** **目的** 探讨三联抗血小板(TAPT)对女性糖尿病急性冠状动脉综合征(ACS)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的疗效和安全性。**方法** 选择行PCI的女性糖尿病ACS患者119例,分为两组:阿司匹林+氯吡格雷+替罗非班组(C组)60例,阿司匹林+替格瑞洛+替罗非班组(D组)59例,另选择同期住院的男性糖尿病ACS患者119例分为两组:阿司匹林+氯吡格雷+替罗非班组(A组)60例,阿司匹林+替格瑞洛+替罗非班组(B组)59例。分别对4组的临床资料、冠状动脉病变特征、住院时间和并发症的发生率进行比较。**结果** PCI术后C组TIMI 3级血流和TMPG 3级心肌灌注显著低于D组和B组( $P<0.05$ ),Killip III级以上心功能和梗死后心绞痛发生率显著高于A、B组和D组( $P<0.05$ ),严重心律失常发生率显著高于B组和D组( $P<0.05$ ),心源性休克和30 d病死率显著高于A组( $P<0.05$ )。D组总出血和小出血的发生率显著高于A、B组和C组( $P<0.05$ )。**结论** 女性糖尿病ACS患者PCI后并发症的发生率显著高于男性,替格瑞洛预防缺血驱动的事件优于氯吡格雷,但是出血事件的发生率显著高于男性和使用氯吡格雷的女性患者。

**[关键词]** 糖尿病;急性冠脉综合征;急诊经皮冠状动脉介入治疗;抗血小板;女性;出血

**[中图分类号]** R587.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2020)05-0732-07

## Efficacy and safety of triple antiplatelet therapy in female diabetic ACS patients\*

LIU Yang, CHEN Qi, LIU Hengliang<sup>△</sup>

(Department of Cardiology, Affiliated Zhengzhou People's Hospital, Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Zhengzhou, Henan 450002, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the efficacy and safety of triple antiplatelet therapy (TAPT) in percutaneous coronary intervention (PCI) for female diabetic patients with acute coronary syndrome(ACS). **Methods** A total of 119 female diabetic ACS patients treated by PCI were selected and divided into two groups:60 cases in aspirin + clopidogrel + tirofiban group (group C) and 59 cases in aspirin + ticagrelor + tirofiban group (group D),in addition,other contemporaneous 119 male diabetic ACS inpatients were selected and divided into the two groups:60 cases treated by aspirin + clopidogrel + tirofiban (group A) and 59 cases treated by aspirin + ticagrelor + tirofiban (group B). The clinical data,characteristics of coronary artery lesions,hospitalization time and incidence of complications were compared among the four groups. **Results** TIMI grade 3 blood flow and TMPG grade 3 myocardial perfusion after PCI in the group C were significantly lower than those in the group D and B ( $P<0.05$ ). The incidence rates of cardiac function above Killip grade III and angina pectoris after infarction were significantly higher than those in the group A,B and D ( $P<0.05$ ). The incidence rate of severe arrhythmia was significantly higher than those in the group B and D ( $P<0.05$ ). The incidence rates of cardiogenic shock and 30 d mortality rate were significantly higher than those in the group A ( $P<0.05$ ). The incidence rates of total hemorrhage and minor hemorrhage in the group D were significantly higher than those in the group A,B and C ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The incidence rate of complications in female diabetic patients with ACS after PCI is significantly higher than that in male. Ticagrelor is

\* 基金项目:河南省郑州市科技创新领军人才项目(096SYJH33114)。 作者简介:刘洋(1987—),主管药师,本科,主要从事心血管药物治疗方面的研究。 <sup>△</sup> 通信作者,E-mail:liuhengliang66@163.com。

better than clopidogrel in preventing ischemia driven events, but the incidence rate of bleeding events is significantly higher than that of male and female using clopidogret.

**[Key words]** diabetes; acute coronary syndrome; percutaneous coronary interventions; antiplatelet; female; hemorrhage

与男性对比,女性冠心病患者尤其是接受冠状动脉血运重建者具有较高的并发症发生率和病死率<sup>[1]</sup>。糖尿病患者 80% 死于心血管疾病<sup>[2]</sup>,糖尿病患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后并发症的发生率显著高于非糖尿病患者<sup>[1,3-4]</sup>。

双联抗血小板(dual antiplatelet therapy, DAPT)是急性冠状动脉综合征(ACS)患者 PCI 后的主要治疗措施,DAPT 中替格瑞洛对血小板具有快速、强效、双重抑制、可逆结合及扩张冠脉血管的特点,被指南优先推荐<sup>[5-6]</sup>。但有研究显示:替格瑞洛较氯吡格雷出血风险显著增加<sup>[7]</sup>。

女性糖尿病 ACS 患者即使应用阿司匹林加替格瑞洛的 DAPT 仍有慢血流、无复流和血栓并发症发生<sup>[2,4,7]</sup>。II b/III a 受体抑制剂加 DAPT 能够有效减少糖尿病 ACS 患者 PCI 后慢血流、无复流、急性、亚急性血栓形成等并发症和主要不良心血管事件(MACE)的发生<sup>[4,8-10]</sup>,但是三联抗血小板(trip antiplatelet therapy, TAPT)药物联合应用,尤其是联用替格瑞洛出血的概率是否会增加?如何权衡缺血事件和出血并发症的风险是治疗 ACS 时必须面对的困难。本研究旨在探讨阿司匹林联合不同的 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂(氯吡格雷或替格瑞洛)的 DAPT 的基础上再联合应用替罗非班的 TAPT 对女性糖尿病 ACS 患者的近期疗效和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2015 年 1 月至 2018 年 12 月入住本院冠心病监护病房(CCU)经 PCI 治疗的女性糖尿病 ACS 患者 119 例,分为两组:阿司匹林+氯吡格雷+替罗非班组(C 组)60 例(简称女性氯吡格雷组),年龄 51~78 岁,平均(59.2±5.8)岁;阿司匹林+替格瑞洛+替罗非班组(D 组)59 例(简称女性替格瑞洛组),年龄 53~79 岁,平均(60.8±4.3)岁;另选择同期住院的男性糖尿病 ACS 患者分为两组:阿司匹林+氯吡格雷+替罗非班组(A 组)60 例(简称男性氯吡格雷组),年龄 49~79 岁,平均(58.2±5.3)岁;阿司匹林+替格瑞洛+替罗非班组(B 组)59 例(简称男性替格瑞洛组),年龄 50~76 岁,平均(57.3±6.8)岁,对比不同性别糖尿病合并 ACS 患者 PCI 后氯吡格雷和替格瑞洛组合 TAPT 的缺血及出血性并发症。ACS 的诊断依据欧洲心脏病学会(ESC)指南<sup>[11]</sup>。糖尿病诊断依

据 WHO 标准<sup>[12]</sup>。入选标准:(1)ACS 发病时间小于或等于 24 h;(2)已确诊为糖尿病;(3)同意行急诊 PCI 术。排除标准:(1)不能耐受抗血小板药物;(2)怀疑主动脉夹层;(3)不能控制的高血压,血压大于或等于 180/110 mm Hg;(4)急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)溶栓治疗后补救性 PCI;(5)有脑出血史及 1 年内缺血性脑卒中史;(6)严重肝、肾功能不全(血肌酐大于 133 μmol/L);(7)有出血性疾病史。本研究符合医学伦理学标准,经郑州人民医院医院伦理委员会批准,所有治疗均获得患者或家属的知情同意。

### 1.2 急诊 PCI

患者入院后立即检查心电图、生命体征,抽血检测心肌酶、肌钙蛋白及其他相关生物化学和常规检验项目,4 组均给予拜阿司匹林 300 mg(德国拜耳公司生产,100 mg/片),A 组和 C 组给予氯吡格雷(波立维片,赛诺菲公司生产,75 mg/片)首次剂量 300~600 mg 口服。B 组和 D 组给予替格瑞洛(倍林达片,阿斯利康公司生产,90 mg/片)180 mg 口服,完善相关术前检查,PCI 采取桡动脉或股动脉径路,穿刺成功植入动脉鞘管后,经鞘管注入肝素 100 μg/kg,行冠状动脉造影明确罪犯血管后,送指引导管到达冠状动脉开口,STEMI 患者造影若发现肉眼可见的血栓影,使用血栓抽吸导管抽吸血栓(4 组使用血栓抽吸导管的例数分别为 5、7、6 例和 7 例),然后指引导丝通过罪犯血管的闭塞病变后,冠状动脉内弹丸式注射盐酸替罗非班(欣维宁注射液,武汉远大制药集团有限公司生产),按 10 μg/kg 的剂量重复造影,了解冠状动脉血流情况,根据靶病变情况进行 PTCA+支架置入术或直接支架术,所有患者均使用药物洗脱支架,PCI 后以 0.075 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> 持续静脉泵入盐酸替罗非班 24 h<sup>[10]</sup>。STEMI 患者急诊 PCI 仅处理肇事血管,非肇事血管如需处理,10~14 d 后择期行二次 PCI。术后复查心肌酶、肌钙蛋白、心电图、超声心动图、肝肾功能,4 组均继续服用拜阿司匹林 100 mg/d, A 组和 C 组氯吡格雷 75 mg/d, B 组和 D 组替格瑞洛 180 mg/d,早晚服用, DAPT 至少 12 个月,其他降糖药物、他汀类药物、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、β 受体阻滞剂继续应用<sup>[10]</sup>。

### 1.3 观察指标

分别收集并统计 4 组患者年龄、性别、心率、收缩

压、血肌酐、心功能 Killip 分级、心电图 ST 段改变、心肌坏死标记物、红细胞比容、既往有无血管疾病及糖尿病病史和是否发生心脏骤停等,计算 GRACE 积分<sup>[13]</sup>和 CRUSADE 积分<sup>[14]</sup>,根据患者冠状动脉造影的结果计算 SYNTAX 积分<sup>[15]</sup>。依据冠状动脉造影结果分析病变特征,并分别统计分析 4 组罪犯血管置入支架的直径、长度(如罪犯血管 2 处以上病变需置入 2 个以上支架,置入支架相加后为支架长度,如靶病变较长串联置入 2 个以上支架者,以置入 2 枚支架的总长度减去 4 mm 为置入支架的总长度,非罪犯血管择期二次手术置入支架直径和长度不计算在内)、住院时间、急诊 PCI 置入 2 个以上支架数、住院期间择期再次 PCI、梗死后心绞痛、住院期间再梗死、支架内急性和亚急性血栓、严重心律失常(持续性室性心动过速、心室纤颤、新出现的血流动力学不稳定的心房颤动或心房扑动、高度房室传导阻滞,但是不包括 PCI 术中的再灌注性心律失常)、Killip III 级以上心功能、心源性休克、30 d 病死率和心肌梗死溶栓试验(TIMI)出血[(1)主要出血:颅内出血或临床可见出

血(包括影像学诊断),伴血红蛋白水平下降大于或等于 5 g/dL;(2)小出血:临床可见出血(包括影像学诊断),伴血红蛋白水平下降 3~5 g/dL;(3)轻微出血:临床可见出血(包括影像学诊断),血红蛋白水平下降小于 3 g/dL]等不良事件<sup>[10]</sup>。记录 PCI 后梗死相关血管 TIMI 血流分级及心肌灌注分级(TIMI myocardial perfusion grade, TMPG)情况<sup>[9-10,16]</sup>。

#### 1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验,计数资料用百分率表示,采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 4 组患者临床资料比较

梗死前心绞痛的发生率男性组(A 组和 B 组)显著高于女性组(B 组和 C 组)( $P < 0.05$ );4 组间年龄、STEMI、非 STEMI(NSTEMI)、UAP、高血压、高脂血症、体质量指数(BMI)、血肌酐、既往 PCI 史和冠心病家族史及 GRACE 积分和 CRUSADE 积分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 4 组患者的一般临床资料比较

项目	A 组( $n=60$ )	B 组( $n=59$ )	C 组( $n=60$ )	D 组( $n=59$ )	$P$
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	58.2 ± 5.3	57.3 ± 6.8	59.3 ± 5.8	60.8 ± 4.3	0.821
STEMI[ $n$ (%)]	39(65.00)	37(62.71)	38(63.33)	40(67.80)	0.940
NSTEMI[ $n$ (%)]	17(28.33)	16(27.12)	15(25.00)	15(25.42)	0.974
UAP[ $n$ (%)]	4(6.67)	6(10.17)	7(11.67)	4(6.78)	0.708
高血压[ $n$ (%)]	41(68.33)	39(66.10)	35(58.33)	33(55.93)	0.438
高脂血症[ $n$ (%)]	37(61.67)	31(52.54)	40(66.67)	39(66.10)	0.361
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	32.76 ± 4.03	30.33 ± 3.72	31.27 ± 4.12	30.98 ± 3.26	0.796
血肌酐( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	88.30 ± 9.80	87.60 ± 8.90	90.30 ± 11.20	86.30 ± 13.90	0.862
PCI 史[ $n$ (%)]	4(6.67)	3(5.08)	2(3.33)	4(6.78)	0.823
梗死前心绞痛[ $n$ (%)]	11(18.33)	10(16.95)	3(5.00) <sup>ab</sup>	2(3.39) <sup>ab</sup>	0.010
冠心病家族史[ $n$ (%)]	6(10.00)	5(8.47)	3(5.00)	8(13.56)	0.443
GRACE 积分[ $n$ (%)]					
低危(<85 分)	8(13.33)	9(15.25)	7(11.67)	6(10.17)	0.856
中危(85~133 分)	18(30.00)	17(28.81)	19(31.67)	12(20.34)	0.232
高危(>133 分)	34(56.67)	33(55.93)	34(56.67)	41(69.49)	0.368
CRUSADE 积分[ $n$ (%)]					
极低危(1~20 分)	6(10.00)	5(8.47)	7(11.67)	7(11.86)	0.923
低危(21~30 分)	30(50.00)	29(49.15)	31(51.67)	27(45.76)	0.931
中危(31~40 分)	20(33.33)	23(38.98)	22(36.67)	23(38.98)	0.908
高危(41~50 分)	2(3.33)	1(1.69)	1(1.67)	1(1.69)	0.898
极高危(>51 分)	2(3.33)	1(1.69)	0(0)	0(0)	0.298

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与 A 组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 B 组比较。

表 2 4 组患者的冠状动脉病变特征比较[ $n$ (%)]

病变特点	A 组( $n=60$ )	B 组( $n=59$ )	C 组( $n=60$ )	D 组( $n=59$ )	$P$
单支病变	6(10.00)	4(6.78)	5(8.33)	7(11.86)	0.798
双支病变	5(8.33)	6(10.17)	3(5.00)	9(15.17)	0.290
3 支病变	49(81.67)	49(83.05)	52(86.67)	43(72.88)	0.264

续表 2 4 组患者的冠状动脉病变特征比较[n(%)]

病变特点	A 组(n=60)	B 组(n=59)	C 组(n=60)	D 组(n=59)	P
合并左主干病变	3(5.0)	3(5.08)	2(3.33)	3(5.08)	0.959
SYNTAX 积分	20.37±8.07	19.96±7.92	21.83±8.13	20.97±8.87	0.793
PCI 靶血管					
左前降支	33(55.00)	30(50.85)	26(43.33)	31(52.54)	0.583
左回旋支	10(16.67)	13(22.03)	8(13.33)	12(20.34)	0.641
右冠状动脉	17(28.33)	16(27.12)	26(43.33)	16(27.12)	0.156
支架直径( $\bar{x}\pm s$ ,mm)	2.70±0.25	2.71±0.23	2.69±0.27	2.70±0.39	0.873
支架长度( $\bar{x}\pm s$ ,mm)	28.87±4.03	27.37±3.74	28.02±4.01	28.89±4.19	0.823
术前 TIMI 分级					
0 级	58(96.67)	56(94.92)	59(98.33)	57(96.61)	0.784
1~2 级	2(3.33)	3(5.08)	1(1.67)	2(3.39)	0.784
3 级	0	0	0	0	—
术后 TIMI 分级					
0 级	2(3.33)	0(0) <sup>d</sup>	3(5.00) <sup>bd</sup>	0(0.00) <sup>cd</sup>	0.143
1~2 级	4(6.67)	1(1.69)	13(21.67) <sup>ab</sup>	2(3.39) <sup>c</sup>	0.000
3 级	54(90.00) <sup>d</sup>	58(98.31) <sup>d</sup>	44(73.33) <sup>bd</sup>	57(96.61) <sup>cd</sup>	0.018
术前 TMPG 分级					
0 级	60(100.00)	59(100.00)	60(100.00)	59(100.00)	—
1~2 级	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	—
3 级	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	—
术后 TMPG 分级					
0 级	3(5.00) <sup>e</sup>	0(0) <sup>e</sup>	3(5.00) <sup>e</sup>	1(1.69) <sup>e</sup>	0.384
1~2 级	7(11.67)	1(1.69) <sup>a</sup>	16(26.67) <sup>abe</sup>	5(8.47) <sup>bce</sup>	0.000
3 级	50(83.33) <sup>e</sup>	58(98.31) <sup>e</sup>	40(66.67) <sup>be</sup>	53(89.83) <sup>bce</sup>	0.000

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与 A 组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与 B 组比较;<sup>c</sup>: $P<0.05$ ,与 C 组比较;<sup>d</sup>: $P<0.05$ ,与组内术前同级别 TIMI 比较;<sup>e</sup>: $P<0.05$ ,与组内术前同级别 TMPG 比较。

表 3 4 组患者住院时间和 PCI 特征及并发症发生率比较[n(%)]

项目	A 组(n=60)	B 组(n=59)	C 组(n=60)	D 组(n=59)	P
平均住院时间( $\bar{x}\pm s$ ,d)	7.9±2.9	7.9±3.1	10.2±3.3 <sup>a</sup>	9.1±2.9 <sup>a</sup>	0.027
置入 2 个以上支架[n(%)]	13(21.67)	12(20.34)	13(21.67)	14(23.73)	0.977
住院择期二次 PCI[n(%)]	15(25.00)	16(27.12)	10(16.67)	13(22.03)	0.552
梗死后心绞痛[n(%)]	5(8.33)	3(5.08)	14(23.33) <sup>ab</sup>	5(8.47) <sup>c</sup>	0.014
再次梗死[n(%)]	2(3.33)	1(1.69)	4(6.67)	3(5.08)	0.561
支架内血栓[n(%)]	1(1.67)	2(3.39)	1(1.67)	0(0)	0.575
严重心律失常[n(%)]	9(15.00)	2(3.39) <sup>a</sup>	9(15.00) <sup>b</sup>	2(3.39) <sup>ac</sup>	0.019
KillipⅢ级以上心功能[n(%)]	2(3.33)	2(3.39)	12(20.00) <sup>ab</sup>	6(10.17) <sup>abc</sup>	0.003
心源性休克[n(%)]	0(0)	0(0)	4(6.67) <sup>ab</sup>	1(1.69)	0.033
30 d 病死率[n(%)]	0(0)	0(0)	4(6.67) <sup>a</sup>	1(1.69)	0.073
总出血[n(%)]	2(3.33)	8(13.56) <sup>a</sup>	7(11.67)	17(28.81) <sup>abc</sup>	0.000
主要出血[n(%)]	0	0	0(0)	2(3.39)	0.347
小出血[n(%)]	0	1(1.69)	3(5.00)	11(18.64) <sup>abc</sup>	0.000
轻微出血[n(%)]	1(1.67)	1(1.69)	4(6.67)	4(6.78)	0.288

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与 A 组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与 B 组比较;<sup>c</sup>: $P<0.05$ ,与 C 组比较。

## 2.2 4 组患者冠状动脉病变特征比较

4 组间冠状动脉病变部位、SYNTAX 积分、PCI 靶血管、植入支架直径和长度差异无统计学意义( $P > 0.05$ );PCI 术后女性氯吡格雷组(C 组)TIMI3 级血流和 TMPG 3 级心肌灌注显著低于女性替格瑞洛组(D 组)和男性替格瑞洛组(B 组)( $P < 0.05$ ),男性两组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

## 2.3 4 组住院时间和 PCI 特征及并发症发生率

与男性组(A 和 B 组)比较;C 组和 D 组患者平均住院时间明显延长( $P < 0.05$ ),C 组 Killip III 级以上心功能的发生率和梗死后心绞痛发生率显著高于 A、B 组和 D 组( $P < 0.05$ ),严重心律失常发生率显著高于 B 组和 D 组( $P < 0.05$ ),心源性休克和 30 d 病死率显著高于 A 组( $P < 0.05$ )。D 组总出血和小出血的发生率显著高于 A 组、B 组和 C 组( $P < 0.05$ ),见表 3。

## 3 讨 论

冠心病已经成为美国女性发病和死亡的首要因素,30%以上的女性患有心血管疾病,心血管疾病死亡者中女性超过 50%,无论病理生理、临床表现,还是近期与远期治疗效果,女性患者都有其特殊性<sup>[17-18]</sup>。女性 ACS 患者及时接受 PCI 能有效减少 MACE 的发生<sup>[18-19]</sup>。但是女性心肌缺血的症状常常不典型<sup>[18]</sup>,本研究中女性梗死前心绞痛显著低于男性,女性急性心肌缺血的症状常常表现为:胸骨后不适、恶心、呕吐、气短、乏力等非特异性症状,除此之外,心电图、运动心电图对女性冠心病诊断的敏感性和特异性均较低,由于缺乏特异的症状和典型的心电图变化,在已经有缺血的病理生理状况下,缺乏必要的、及时的药物和生活方式的干预,即使发生了血管完全或次全闭塞的危急状况,常就诊较晚,延误了急诊救治的最佳时机,失去了诸如溶栓、急诊 PCI 等抢救的有效干预措施,这是女性 AMI 患者并发症多、病死率高的主要原因之一。

糖尿病是冠心病的等危症,糖尿病患者抗血小板药物治疗的效果较非糖尿病人群差,急诊 PCI 后慢血流、无复流及 MACE 的发生率显著高于非糖尿病人群<sup>[2-4,7,20]</sup>。阿司匹林和氯吡格雷的 DAPT 是预防血栓事件的基石。但随着应用时间的延长发现:氯吡格雷具有起效较缓慢、因基因多态性导致个体变异多、作用不可逆等不足<sup>[21]</sup>,替格瑞洛具有作用快速、双重抑制、可逆结合、疗效较强,而且可增加冠状动脉血流的有益作用,尤其对于氯吡格雷无应答者的患者具有其独特的优势<sup>[22-23]</sup>。与氯吡格雷对比,替格瑞洛的主要疗效终点(心性死亡/心肌梗死/卒中的复合终点)下降 16%,显著减少支架内血栓和 ACS 患者 1 年的心血管死亡率,且并不增加出血的发生率,基于 PLA-

TO 研究的结果,多项国内外指南 I 类推荐替格瑞洛用于 ACS 的治疗<sup>[6,11]</sup>。

然而,即使应用 DAPT 治疗仍有部分患者发生血栓形成的严重并发症,尤其是女性糖尿病患者,II b/III a 受体抑制剂加 DAPT 能够有效减少慢血流、无复流的发生,减少急性、亚急性血栓形成,减少 MACE 的发生<sup>[4,9-10]</sup>。GRACE 评分是评估缺血事件的重要指标<sup>[13]</sup>,恢复梗死相关血管前向血流达到 TIMI 3 级曾被认为是再灌注治疗成功的金标准,但心外膜冠状动脉血流达到 TIMI 3 级时,末梢冠状动脉灌注水平有很大差异,心肌组织水平的成功灌注才是再灌注成功的最终标准。TMPG 作为心肌水平的灌注标准,能更准确地评价心肌组织水平的灌注,研究表明,对于心外膜冠状动脉 TIMI 3 级血流的患者,TMPG 0~1 级(微血管闭塞)患者的病死率显著高于 TMPG 2~3 级的患者<sup>[4,9-10,24]</sup>。本研究中 4 组 GRACE 积分并无显著性差异,但是 PCI 术后男性 TAPT 组 TMPG 3 级心肌灌注显著高于女性 TAPT 组;与男性对照组比较:女性患者平均住院时间明显延长,而以氯吡格雷为组合的女性 TAPT 组梗死后心绞痛、严重心律失常、心源性休克发生率和 30 d 病死率显著高于男性组。说明对于女性糖尿病 ACS 患者即使 TAPT 处理,术后心肌水平的血液灌注仍然低于男性,缺血驱动的相关事件高于男性。女性组间对比,以替格瑞洛为组合的 TAPT 与氯吡格雷为组合的 TAPT 对比:PCI 术后 TIMI 3 级血流和 TMPG 心肌灌注显著增高,梗死后心绞痛和严重心律失常发生率显著降低,说明对于女性糖尿病 ACS 患者,替格瑞洛为组合的 TAPT 优于氯吡格雷为组合的 TAPT。

CRUSADE 评分是评价出血风险的重要指标,糖尿病和女性是出血的重要危险因素,由于替罗非班的强力抗血小板作用,再加 DAPT 出血并发症一直是医师密切关注的问题<sup>[8-10,14,23]</sup>,尤其对于女性糖尿病 ACS 患者;本研究中术前 4 组 CRUSADE 积分并无显著性差异,但是 PCI 后以替格瑞洛为组合的女性 TAPT 组总出血的发生率显著高于男性组和以氯吡格雷为组合的女性 TAPT 组,说明对女性糖尿病 ACS 患者,替格瑞洛的出血风险显著高于男性和使用氯吡格雷的女性患者。

PLATO 研究证实:替格瑞洛与氯吡格雷联合阿司匹林的 DAPT 对比显著降低缺血事件的发生率,出血的并发症无显著性差异<sup>[22]</sup>,但也有报道显示:替格瑞洛出血事件的发生率有增加趋势<sup>[24]</sup>。PLATO 研究主要入选对象是欧美人群;然而,亚洲人群尤其是东亚人群与欧美人群对比,可能存在缺血事件发生率较低,而出血概率相对较高的倾向。这与本研究中女

性替格瑞洛组出血高于氯吡格雷组相一致, CRUSADE 危险评分中女性和糖尿病是重要的危险因素, 女性和糖尿病患者本身就是出血高危人群, 再联合应用替罗非班, 都是出血的重要危险因素。

总之, 本研究显示: 女性糖尿病合并 ACS 患者 PCI 后 TAPT 并发症的发生率显著高于男性, 以替格瑞洛为组合的 TAPT 在预防缺血驱动的相关事件优于氯吡格雷为组合的 TAPT。但是, 替格瑞洛为组合的 TAPT 总出血的发生率显著高于男性和以氯吡格雷为组合的女性 TAPT。但本研究为单中心研究, 样本例数偏少, 作者团队正在进行扩大样本含量的进一步研究。

## 参考文献

- [1] MOSCA L, MOCHARI-GREENBERGER H, DOLOR R J, et al. Twelve-year follow-up of American women's awareness of cardiovascular disease risk and barriers to heart health[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3(2): 120-127.
- [2] BRENER S J, MEHRAN R, DRESSLER O, et al. Diabetes mellitus, myocardial reperfusion, and outcome in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty (from HORIZONS AMI)[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(8): 1111-1116.
- [3] FARHAN S, HÖCHTL T, KAUTZKY-WILLER A, et al. Antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease and with type 2 diabetes mellitus[J]. *Wien Med Wochenschr*, 2010, 160(1/2): 30-38.
- [4] LIU H L, LIU Y, HAO Z X, et al. Comparison of primary coronary percutaneous coronary intervention between diabetic men and women with acute myocardial infarction[J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31(2): 420-425.
- [5] BONACA M P, BHATT D L, COHEN M, et al. Long-Term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(19): 1791-1800.
- [6] WIDIMSKY P, ROKYTA R, HLINOMAZ O. Summary of the 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Cor Vasa*, 2016, 58(1): E4-E28.
- [7] PARK K H, JEONG M H, AHN Y, et al. Comparison of short-term clinical outcomes between ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute myocardial infarction undergoing successful revascularization; from Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institute of Health[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 215(2016): 193-200.
- [8] SHAH R, SLOMKA T, ROGERS K C. Dual antiplatelet treatment after stenting[J]. *Lancet*, 2015, 385(9965): 325-326.
- [9] LIU Y, LIU H L, HAO Z X, et al. Efficacy and safety of different doses of tirofiban combined with ticagrelor on diabetic patients with AMI receiving in emergency percutaneous coronary intervention (PCI)[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 11360-11369.
- [10] LIU Y, LIU H L, HAO Y, et al. Short-term efficacy and safety of three different antiplatelet regimens in diabetic patients treated with primary percutaneous coronary intervention: a randomised study[J]. *Kardiol Pol*, 2017, 75(9): 850-858.
- [11] WESSLER J D, STANT J, DURU S, et al. Updates to the ACCF/AHA and ESC STEMI and NSTEMI guidelines: putting guidelines into clinical practice[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(5 Suppl): 23A-28A.
- [12] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(Suppl 1): S81-90.
- [13] BEKLER A, ALTUN B, GAZI E, et al. Comparison of the GRACE risk score and the TIMI risk index in predicting the extent and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2015, 15(10): 801-806.
- [14] SUBHERWAL S, BACH R G, CHEN A-Y, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE(Can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score[J]. *Circulation*, 2009, 119(14): 1873-1882.

- [15] SCHWIETZ T, SPYRIDOPOULOS I, PFEIFFER S, et al. Risk stratification following complex PCI: clinical versus anatomical risk stratification including post PCI residual SYNTAX-score as quantification of incomplete revascularization[J]. J Interv Cardiol, 2013, 26(1): 29-37.
- [16] CHESEBRO J H, KNATTERUD G, ROBERTS R, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase[J]. Circulation, 1987, 76(1): 142-154.
- [17] ROGER V L, GO A S, LLOYD-JONES D M, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2012, 125(1): e212-220.
- [18] D'ASCENZO F, GONELLA A, QUADRI G, et al. Comparison of mortality rates in women versus men presenting with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2011, 107(5): 651-654.
- [19] FATH-ORDOUBADI F, BARAC Y, ABERGEL E, et al. Gender impact on prognosis of acute coronary syndrome patients treated with drug-eluting stents[J]. Am J Cardiol, 2012, 110(5): 636-642.
- [20] WALLENTIN L, BECKER R C, BUDAJ A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2009(361): 1045-1057.
- [21] LEVINE G N, JEONG Y H, GOTO S, et al. Expert consensus document: World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI[J]. Nat Rev Cardiol, 2014(11): 597-606.
- [22] LI H, GUO J, CARLSON G F, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of ticagrelor in Chinese patients with stable coronary heart disease[J]. Br J Clin Pharmacol, 2016(82): 352-361.
- [23] SATHYAMURTHY I, JAYANTHI K. Dual antiplatelet therapy in acute coronary syndromes and coronary artery interventions[J]. J Assoc Physicians India, 2014, 62(7): 596-601.
- [24] CHEN Q, LIU Y, LIU H L, et al. Effects of intracoronary tirofiban administration on diabetes mellitus complicated by acute myocardial infarction in female patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention[J]. Int J Clin Exp Med, 2016, 9(6): 11966-11973.

(收稿日期: 2019-08-18 修回日期: 2019-12-02)

(上接第 731 页)

- [17] AKSHAT S, RAMACHANDRAN R, REWARI V, et al. Morphine versus nalbuphine for open gynaecological surgery: a randomized controlled double blinded trial[J]. Pain Res Treat, 2014, 2014: 727952.
- [18] 丁亚平, 魏万鹏, 和建杰. 吗啡与纳布啡对剖宫产产妇术后相关指标的影响比较[J]. 中国药房, 2017, 28(21): 2936-2939.
- [19] 吴慧红, 赵君, 李玉茹, 等. 纳布啡混合罗哌卡因用于剖宫产术后 PCEA 的适宜配伍[J]. 中华麻醉学杂志, 2019, 39(2): 192-195.
- [20] 徐志华, 杨建平. 硬膜外自控分娩镇痛对新生儿脐动脉血乳酸、血气的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2009, 25(4): 318-320.
- [21] 刘晓巍, 吴连方. 正常新生儿及胎儿宫内窘迫新生儿乳酸测定的意义[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(33): 8144-8145.
- [22] 于霞. 脐动脉血气分析在新生儿窒息诊断中的临床应用[J]. 中国社区医师, 2016, 32(14): 123-125.
- [23] 陈自励. 脐动脉血气分析在围生期医学领域的正确应用[J]. 中国当代儿科, 2010, 12(1): 1-4.
- [24] 冯秀君. 脐血乳酸与新生儿窒息及行为神经评分相关分析[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(22): 3085-3086.
- [25] 刘冬红, 霍红艳. 腰硬联合麻醉复合术后硬膜外镇痛对足月妊娠初产妇行无痛分娩产程时间及术后血清 PRL、t-PA 水平变化的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(24): 6037-6040.

(收稿日期: 2019-06-14 修回日期: 2019-11-26)