

吲哚布芬联合氯吡格雷对冠心病患者的治疗效果

李佳¹, 刘晓宁², 张海龙³

(1. 开封市人民医院心血管内科, 开封 475000; 2. 开封市中医院心病科, 开封 475000;
3. 河南大学基础医学院免疫学教研室, 开封 475000)

摘要 **目的** 探讨吲哚布芬结合常规抗血小板治疗冠心病的效果及其对主要心血管不良事件(MACE)的作用。**方法** 选取110例冠心病患者,采用随机数字表法将其分为两组。对照组55例,采用阿司匹林+氯吡格雷治疗,观察组55例,采用吲哚布芬片+氯吡格雷治疗,比较两组血小板功能、凝血功能、心功能改善及预后情况。**结果** 治疗后,观察组环氧化酶-2(COX-2)、血小板活化因子(PAF)、 β -凝血球蛋白(β -TG)均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)均长于对照组($P < 0.05$);左心室射血分数(LVEF)高于对照组,左心室舒张的末期内径(LVDD)低于对照组($P < 0.05$);观察组的MACE发生率以及药物相关不良反应发生率均低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 与阿司匹林+氯吡格雷的常规抗血小板治疗相比,采用吲哚布芬片+氯吡格雷治疗能增强血小板功能,改善心功能,降低MACE发生风险与不良反应。

关键词: 冠心病; 吲哚布芬片; 血小板功能; 凝血功能; 氯吡格雷

中图分类号: R541

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)03-0180-06

Therapeutic effect of indobufen combined with clopidogrel on patients with coronary heart disease

LI Jia¹, LIU Xiaoning², ZHANG Hailong³

(1. Department of Cardiovascular, Kaifeng People's Hospital, Kaifeng 475000, China; 2. Department of Cardiovascular, Kaifeng Traditional Chinese Medicine Hospital, Kaifeng 475000, China; 3. Department of Immunology, School of Basic Medicine, Henan University, Kaifeng 475000, China)

Abstract **Objective** To observe the application value of indobufen tablets combined with routine antiplatelet therapy in the prevention and treatment of major adverse cardiovascular events (MACE) in coronary heart disease. **Methods** 110 patients with coronary heart disease were selected and randomly

基金项目: 河南省医学科技攻关项目(SBGJ202102196)。

第一作者: 李佳, 本科, 主治医师, 研究方向为冠心病, lijia23e@163.com。

divided into two groups, with 55 cases in each group. The control group were treated with aspirin and clopidogrel, while the observation group were treated with indobufen tablets and clopidogrel. The improvement and prognosis of platelet function, coagulation function, and heart function were compared between the two groups of patients. **Results** After treatment, the COX-2, PAF, and β -TG levels were lower than those in the control group ($P < 0.05$). APTT, PT, TT were all higher than the control group ($P < 0.05$). LVEF was higher than the control group, and LVDD was lower than the control group ($P < 0.05$). The incidence of MACE and drug-related side effects in the observation group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with conventional antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel, treatment with indobufen tablets and clopidogrel can enhance platelet function and prolong clotting time. It has a positive significance in improving patient cardiac function, reducing the risk of MACE and drug-related side effects.

Keywords: coronary heart disease; indobufen tablets; platelet function; coagulation function; clopidogrel

冠心病为临床常见缺血性心脏病,此类患者可伴有不同程度的胸痛、胸闷症状。相关研究^[1]数据显示,此病多见于中老年群体,但随生活方式改变,其发病逐步呈年轻化趋势。既往认为,患冠心病的风险会随年龄增长而增加,家族遗传、吸烟、超重、高血压、高血脂、高血糖等均为其发病的危险因素。除上述传统危险因素外,睡眠呼吸暂停以及自身免疫性疾病也是此病的危险因素^[2-3]。药物治疗是控制冠心病病情的重要措施,抗血小板及抗凝治疗药物对降低患者病死风险有重要意义^[4]。阿司匹林联合氯吡格雷为冠心病常规抗血小板治疗方案,但长期服用阿司匹林会刺激患者胃肠,产生不利影响^[5-6]。吲哚布芬片为一种新型抗血小板药,与阿司匹林相比,此药作用机制更广泛,除了有抗血小板的作用外,还有一定的抗凝作用,对降低主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)有积极作用^[7-8]。本研究探讨吲哚布芬结合氯吡格雷对冠心病的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

开封市人民医院 2021 年 1 月至 2023 年 3 月接受的 110 例冠心病患者,采用电脑随机法将患者分为两组。观察组 55 例,男 30 例,女 25 例;年龄 48~72 岁,平均(60.5±5.3)岁;冠心病病程 2~8 年,平均(5.2±1.2)年;Killip 心功能分级^[9] II 级 35 例, III 级

20 例。对照组 55 例,男 32 例,女 23 例;年龄 50~70 岁,平均(61.2±5.3)岁,冠心病病程 3~7 年,平均(5.2±1.3)年;Killip 心功能分级 II 级 31 例, III 级 24 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究已获得开封市人民医院医学伦理委员会批准(批准号:21-WY202110),患者知情,签署知情同意书。

纳入标准:①诊断为冠心病^[10];②Killip 分级为 II 级或 III 级。

排除标准:①合并其他心血管病;②肝、肾功能障碍;③本研究药物禁忌;④入院前 1 周内接受过其他药物治疗;⑤伴精神疾病或认知障碍。

1.2 方法

对照组治疗措施。①基础治疗:嘱患者卧床休养,密切监测血压、心率、呼吸、心电图等变化;明确病因,予以针对性降糖、降压、调脂治疗;呼吸困难者需予以持续吸氧。②抗血小板治疗:予以口服阿司匹林肠溶片(河北恒利集团制药股份有限公司,国药准字:H13023387),100 mg/次,1 次/日;予以口服氯吡格雷片(Sanofi Winthrop Industrie, 国药准字:J20180029),75 mg/次,1 次/日,连续治疗 1 个月 after 评估疗效。观察组采用吲哚布芬片+氯吡格雷治疗。予以口服吲哚布芬片[华东医药(西安)博华制药有限公司,国药准字:H20051083],100 mg/次,2 次/日,基础治疗及氯吡格雷治疗同对照组,连续治疗 1 个月 after 评估疗效。

1.3 观察指标

①血小板功能指标,包括环氧化酶-2(COX-2)、血小板活化因子(PAF)、 β -凝血球蛋白(β -TG)。采集空腹静脉血进行抗凝处理,以3 000 r/min离心10 min后,分离血清,使用 Thermo Varioskan LUX 多功能酶标仪检测。②凝血功能指标,包括活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)。使用 Thermo Varioskan LUX 多功能酶标仪检测。③心功能指标,包括左心室射血分数(LVEF),左心室舒张末期内径(LVDD)。采用飞利浦 EPIQ 7C 型超声心动图系统检测。④安全性评估指标,治疗后随访3个月内 MACE 发生情况。⑤不良反应。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据,计数资料以样本量 n 、样本量占比(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血小板功能

治疗前,两组血小板功能指标差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组的 COX-2、PAF、 β -TG 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表1所示。

表1 两组血小板功能指标比较

组别	n/例	COX-2/(pg/mL)		PAF/(μ g/L)		β -TG/(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55	30.24 \pm 5.15	13.35 \pm 3.26*	124.33 \pm 20.15	90.25 \pm 10.33*	45.33 \pm 10.27	17.25 \pm 3.49*
对照组	55	30.33 \pm 5.23	15.69 \pm 3.41*	125.15 \pm 20.32	96.33 \pm 10.41*	45.15 \pm 10.36	20.27 \pm 5.32*
t		0.091	3.679	0.213	3.075	0.092	3.520
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.2 凝血功能

治疗前,两组凝血功能指标差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组 APTT、PT、TT 均高于对

照组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表2所示。

表2 两组凝血功能指标比较

组别	n/例	APTT/s		PT/s		TT/s	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55	25.45 \pm 5.16	32.15 \pm 5.47*	8.27 \pm 1.15	12.49 \pm 3.28*	18.44 \pm 3.27	26.65 \pm 5.33*
对照组	55	25.33 \pm 5.21	29.22 \pm 5.17*	8.36 \pm 1.23	10.25 \pm 2.26*	18.35 \pm 3.41	23.52 \pm 5.19*
t		0.121	2.887	0.396	4.171	0.141	3.120
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 心功能

治疗前,两组心功能指标差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组 LVEF 高于对照组,LVDD

低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表3所示。

表3 两组心功能比较

组别	n/例	LVEF/%		LVDD/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55	45.22±10.33	55.61±10.21*	58.72±10.35	36.62±5.79*
对照组	55	45.16±10.41	50.32±10.33*	58.33±10.47	39.41±5.32*
<i>t</i>		0.030	2.701	0.197	2.632
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.4 安全性

观察期间观察组 MACE 发生率 7.27%, 低于对照组 21.82%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.516, P<0.05$), 结果如表 4 所示。

表4 两组 MACE 发生情况

组别	n/例	心源性 休克/例	恶性心 律失常 /例	急性心 肌梗死 /例	心绞 痛/例	总发生 率/%
观察组	55	0	1	1	2	7.27
对照组	55	2	4	3	3	21.82

2.5 不良反应

观察组药物相关不良反应发生率 9.09%, 低于对照组 23.64%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.734, P<0.05$), 结果如表 5 所示。

表5 两组不良反应比较

组别	n/例	腹胀腹 痛/例	恶心呕 吐/例	消化不 良/例	局部出 血/例	总发生 率/%
观察组	55	1	1	1	2	9.09
对照组	55	4	4	5	0	23.64

3 讨论

冠心病为冠状动脉狭窄或闭塞所致心脏病, 冠状动脉壁积聚大量胆固醇和其他沉积物, 可导致管腔不断变窄并发生粥样硬化病变, 此病理生理过程为冠心病的主要发病机制。因斑块积聚过多, 导致管腔血液难以输送至心肌组织, 当心肌缺血、缺氧时则会导致患者发生不同程度心绞痛症状^[11-12]。药物治

疗为冠心病患者病情的改善提供了便利。目前, 对于冠心病急性发作期患者, 临床多嘱其卧床休养, 并予以舌下含服硝酸甘油缓解心绞痛症状; 对于病情稳定患者, 临床则会在实施对症治疗, 采取积极的抗血小板、抗凝治疗^[13-14]。阿司匹林及氯吡格雷为现阶段治疗冠心病的一线药物, 前者为一种 COX 抑制剂, 通过拮抗 COX 而减少血栓素 A2 释放, 并减少血小板生成^[15], 后者为一种 P2Y12 受体抑制剂, 能通过活化细胞色素 P450 酶代谢作用而与 P2Y12 受体进行不可逆结合, 减少二磷酸腺苷介导下的血小板聚集效应^[16]。但有研究^[17-18]结果表明, 阿司匹林药效与给药剂量呈线性相关, 冠心病治疗周期较长, 长期大量服用本品可能会增加胃肠刺激, 并引发多种药物不良反应, 对患者临床疗效及预后产生不利影响。

吲哚布芬片也是一种临床常见的抗血小板药物, 同样可对 COX 产生显著抑制作用, 但与阿司匹林相比, 此药作用机制广泛, 胃肠刺激小, 更适用于部分对阿司匹林不耐受的冠心病患者^[19]。本研究结果显示, 治疗后观察组 COX-2、PAF、 β -TG 均低于对照组, 提示吲哚布芬在改善冠心病患者血小板功能方面更具优势。阿司匹林通过选择性抑制 COX 活性而产生抗血栓效果, 其作用机制相对单一。而吲哚布芬为苯基丁酸衍生物, 其抗血小板的作用机制与阿司匹林相似, 但却不尽相同, 此药可在不影响前列环素的前提下对 COX 产生可逆性抑制效果, 还可通过抑制二磷酸腺苷及 PAF 活性而抑制血小板聚集, 同时此药还可通过降低三磷酸腺苷及 β -TG 等血小板活性因子而降低血小板的黏附性, 其作用途径较阿司匹林更广泛, 所产生的抗血小板效果也更

强^[20-21]。蔡笔锋等^[22]研究指出,吲哚布芬能有效改善冠心病不稳定型心绞痛患者的临床症状及凝血功能,研究结果显示,研究组治疗后 D-二聚体水平低于对照组。而本研究中,观察组治疗后 APTT、PT、TT 均长于对照组,也进一步证实了吲哚布芬在改善冠心病患者凝血功能方面的价值。目前认为,抗凝治疗可明显降低冠心病 MACE 的发生风险,改善患者预后。研究结果表明,吲哚布芬兼具抗血小板和抗凝作用,能降低血小板的聚集及血浆纤维蛋白原浓度,延长纤维蛋白原凝固时间,同时,延长凝血酶原时间对改善机体凝血功能和微循环均有重要意义^[23-24]。本研究中观察组治疗后的 LVEF 高于对照组, LVDD 低于对照组,提示吲哚布芬还可一定程度上促进患者心功能恢复,这与吲哚布芬的血管舒张作用有关。观察组治疗后的 MACE 发生率低于对照组,提示与阿司匹林相比,吲哚布芬在防治冠心病 MACE 方面也有优势。有研究^[25]指出,吲哚布芬的作用时间较短,一般用药后 24 h 内,患者血小板功能即可恢复正常,与阿司匹林相比,此药对 COX 有高度选择性,其耐受性良好,不易对胃肠道产生不良刺激。故本研究中,观察组用药期间的药物相关不良反应发生率较对照组低。

4 结论

吲哚布芬片治疗冠心病的效果明显,能有效防止 MACE,用药安全性高于阿司匹林。

参考文献

[1] 郭琼,王培承,王俊,等.2020 年潍坊市 65 岁及以上老年人群冠心病患病率及危险因素分析[J].预防医学情报杂志,2023,39(7):782-787.

[2] SHAYA G E, LEUCKER T M, JONES S R, et al. Coronary heart disease risk: low-density lipoprotein and beyond[J]. Trends Cardiovasc Med, 2022,32(4):181-194.

[3] 张晶芳,沈晓旭,赵静,等.中国青年冠心病发病危险因素的 Meta 分析[J].中国循证心血管医学杂志,2022,14(5):515-518.

[4] 蒋欢欢,王紫监,王志秀,等.稳定性冠心病患者实施药物治疗管理服务的经济学评价[J].中国药房,2022,

33(8):981-986.

[5] ZHANG W T, WANG M R, HUA G D, et al. Inhibition of aspirin-induced gastrointestinal injury: systematic review and network meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2021,12:730681.

[6] 陆丹.阿司匹林联合硫酸氢氯吡格雷治疗脑梗死的效果观察[J].中西医结合心血管病电子杂志,2022,10(26):71-73.

[7] 朱云珊,赵紫楠,张亚同,等.吲哚布芬用于治疗动脉硬化所致的缺血性心血管病变的临床有效性与安全性的系统评价与 Meta 分析[J].中国医药,2023,18(1):26-32.

[8] 陈钢涛.吲哚布芬联合氢氯吡格雷治疗脑梗死的临床效果[J].临床合理用药,2023,16(29):55-58.

[9] MILWIDSKY A, GREIDINGER D, FRYDMAN S, et al. Echocardiographic killip classification[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2022,35(3):287-294.

[10] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.稳定性冠心病基层诊疗指南(2020 年)[J].中华全科医师杂志,2021,20(3):265-273.

[11] 雷悦云,邵磊,高传玉,等.早发冠心病发病机制相关基因多态性研究进展[J].心血管病学进展,2023,44(4):331-335.

[12] 王朝菊,吴登轩,冉梦念.冠心病心绞痛患者发生急性心血管事件的相关因素[J].中外医学研究,2023,21(29):152-157.

[13] 谭新峰,陈园园,杨秀玲,等.双联抗血小板抗凝治疗冠心病伴心房颤动[J].临床心电学杂志,2022,31(3):204-206.

[14] BHATT D L, EIKELBOOM J W, CONNOLLY S J, et al. Role of combination antiplatelet and anticoagulation therapy in diabetes mellitus and cardiovascular disease: insights from the COMPASS trial[J]. Circulation, 2020,141(23):1841-1854.

[15] 王伟,邱淑娟.阿司匹林联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛临床疗效及对血液流变学指标的影响[J].中国血液流变学杂志,2022,32(2):242-245.

[16] WU H Y, XU L L, ZHAO X, et al. Indobufen or aspirin on top of clopidogrel after coronary drug-eluting stent implantation (OPTION): a randomized, open-label, end point-blinded, noninferiority trial[J]. Circulation, 2023,147(3):212-222.

[17] 薛俊莉,司艳红,秦树存.老年动脉粥样硬化性心血管疾病患者长期使用他汀类药物和阿司匹林的安全隐

- 患[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2022, 43(11): 870-875.
- [18] 宋艳慧. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性缺血性脑卒中的价值[J]. 数理医药学杂志, 2022, 35(9): 1384-1386.
- [19] 卢希娅, 李玉星, 李文智, 等. 老年医学科冠心病患者抗血小板药物服用情况的调查分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(11): 1285-1291.
- [20] 刘芳, 王建文. 吲哚布芬作用机制及临床应用的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(13): 1724-1727.
- [21] YANG M W, YE Z K, MEI L L, et al. Pharmacodynamic effects of indobufen compared with aspirin in patients with coronary atherosclerosis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77(12): 1815-1823.
- [22] 蔡笔锋, 曾华振. 吲哚布芬片在阿司匹林不耐受不稳定型心绞痛患者中的应用价值[J]. 中外医学研究, 2021, 19(23): 11-13.
- [23] 刘月英. 吲哚布芬对比华法林用于房颤患者的抗凝治疗效果及护理分析[J]. 中外医学研究, 2019, 17(7): 180-182.
- [24] 朱平华, 张愉涵, 别峰伟, 等. 吲哚布芬对急性缺血性脑卒中患者神经功能的影响[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(2): 156-160.
- [25] LIU J, SUN P, QI X L. Reversible and non-competitive inhibition of cyclooxygenase by indobufen for efficient anti-platelet action and relief of gastrointestinal irritation[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(8): 2135.

[收稿日期: 2023-12-05]

[责任编辑: 涂剑, 向秋 英文编辑: 李佳睿, 王彦翔]