

慢性冠脉综合征患者应用吲哚布芬与阿司匹林治疗的临床疗效及终点事件对比研究

陈檀琦 杜静园 吴 琪*

(宁波市北仑区人民医院, 浙江 宁波 315800)

【摘要】 目的 比较吲哚布芬与阿司匹林在慢性冠脉综合征(CCS)患者中的临床疗效及安全性。**方法** 选取2023年7-12月于本院收治的230例CCS患者,采用随机数字表法将患者分为阿司匹林组($n=115$,采用常规治疗联合阿司匹林药物治疗)和吲哚布芬组($n=115$,采用常规治疗联合吲哚布芬药物治疗),两组患者均持续治疗12个月。比较两组患者的主要终点事件、服药前、服药后3、6和12个月的血凝指标、肾功能指标、肝功能指标和健康状况。**结果** 本研究符合纳排标准的230例患者经剔除和脱落7例后,最终实际入组人数为223例,吲哚布芬组110例,阿司匹林组113例。随访12个月内,吲哚布芬组主要终点事件发生率为6.36%,阿司匹林组为8.85%,差异无统计学意义($P>0.05$)。随访期间,所有患者均无死亡情况发生。服药前,两组患者的血小板计数(PLT)和血小板聚集率(PAR)水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。服药后3-12个月,吲哚布芬组的PLT和PRA水平均较阿司匹林组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着时间变化,两组间PLT水平表现出显著的时间 $\times$ 组间交互作用($P<0.05$)。服药前和服药后3-12个月,两组患者的血清肌酐(Cr)浓度和肾小球滤过率(eGFR)水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。服药前和服药后3-12个月,两组患者的谷丙转氨酶(ALT)和碱性磷酸酶(ALP)水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。服药前和服药后3-12个月,两组患者的EQ-5D-5L量表分数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。服药后12个月患者的EQ-5D-5L量表分数 $>$ 服药后6个月 $>$ 服药后3个月 $>$ 服药前,比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 应用吲哚布芬治疗CCS患者的抗血小板作用较阿司匹林好,主要终点事件发生率低,具有较好临床疗效和安全性。

【关键词】 慢性冠脉综合征;吲哚布芬;阿司匹林

慢性冠脉综合征(Chronic Coronary Syndromes, CCS)是冠状动脉疾病的主要亚型之一,其病理生理学特点为冠状动脉供血的慢性受限。其药物管理目标包括缓解心绞痛症状、减轻运动诱发的心肌缺血、以及预防心血管事件^[1]。阿司匹林长期以来被用作CCS患者抗血小板治疗的基石,但其应用受限于是耐受性问题以及长期使用相关的出血风险^[2]。吲哚布芬作为一种新型抗血小板药物,通过可逆抑制环氧化酶-1(Cyclooxygenase-1, COX-1)活性,既保留了抗血小板作用,又降低了胃肠道不良反应和出血风险^[3]。本研究旨在探讨吲哚布芬与阿司匹林在CCS患者中的疗效和安全性,研究内容如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

基于先前涉及相似患者群体特征的数据,假设阿司匹林组(阿司匹林持续12个月)的主要终点发

生率为8%。因此,在检测效能为80%和2.5%的单侧I类错误率下,每组需要106例患者的样本量来证明两组之间主要终点的非劣效性,非劣效性界值为2.4%的绝对风险差异(假设为阿司匹林组比率的30%)。如果治疗差异的95%置信区间(CI)上限小于2.4%,则拒绝无效假设,这意味着吲哚布芬组在1年主要终点方面不劣于阿司匹林组。假设有5-10%的失访率,则需要纳入222-234例患者。故研究选取2023年7-12月于本院收治的230例CCS患者,纳入标准:(1)符合CCS诊断标准^[4];(2)患者年龄在18岁-75岁之间;(3)患者ACS后1年内病情稳定,或近期有血运重建;(4)患者有心绞痛和疑似血管痉挛或微血管病变。经医院伦理委员会通过,患者及家属了解并知情同意。排除标准:(1)患者年龄 <18 岁或 >75 岁;(2)患者在PCI手术期间经历严重并发症,需要冠状动脉旁路移植术;(3)入院时心肌肌钙蛋白升高,一年内发生心肌梗死,计划在12

【基金项目】浙江省医学会临床医学专项资金项目-中美华东心血管病学科科研专项,编号:2023ZYC-A26

*吴琪为本文通讯作者

个月内进行择期手术,预期寿命≤1年;(4)患者对阿司匹林、吲哚布芬或非甾体抗炎药(NSAIDs)过敏或不耐受;(5)有脑出血史,过去6个月内有卒中史,活动性出血;(6)患者有活动性癌症;(7)患者有重度肝功能障碍或肾功能不全;(8)患者处于妊娠或哺乳期;(9)患者同时参与另一项临床研究。采用随机数字表法将患者分为阿司匹林组($n=115$,采用常规治疗联合阿司匹林药物治疗)和吲哚布芬组($n=115$,采用常规治疗联合吲哚布芬药物治疗)。

1.2 方 法

两组患者均接受常规治疗,予以他汀类、ACEI或ARB、 β 受体阻滞剂等药物治疗,并根据患者具体情况适当调整药物治疗方案。阿司匹林组给予100 mg/d阿司匹林(山东绿因药业有限公司,国药准字H37024011,规格:0.5 g)治疗,持续治疗12个月。吲哚布芬组给予100 mg/d吲哚布芬(杭州中美华东制药有限公司,国药准字H20194067,规格:0.1 g)治疗,持续治疗12个月。

1.3 观察指标

1.3.1 主要终点事件 患者首次服药后进行12个月的随访访视,记录两组患者的主要终点事件,包括死亡、急性冠脉事件(Acute Coronary Syndrome, ACS)、缺血性卒中。

1.3.2 血凝指标 比较两组患者的服药前、服药后3、6和12个月的血凝指标,包括血小板计数(Blood Platelet, PLT)和血小板聚集率(Platelet Aggregation Rate, PAR)。

1.3.3 肾功能指标 比较两组患者的服药前、服药后3、6和12个月的肾功能指标,包括血清肌酐(Creatinine, Cr)浓度和肾小球滤过率(estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)。

1.3.4 肝功能指标 比较两组患者的服药前、服药后3、6和12个月的肝功能指标,包括谷丙转氨酶(Alanine Aminotransferase, ALT)和碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase, ALP)。采集两组受试者空腹静

脉血7 ml,离心后取上层血清,利用雅培6000i全自动生化分析仪检测ALT和ALP水平。

1.3.5 健康状况 比较两组患者的服药前、服药后3、6和12个月的健康状况,采用欧洲多维健康量表(Euroqol Five Dimensions Questionnaire, EQ-5D-5L)评估,分数为5-25分,分数越高说明患者健康状态越好,量表Cronbach's α 系数为0.828,具有较好信效度。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0分析数据,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验比较差异,计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验,多个时间点内的组间和组内差异比较采用重复测量方差分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 剔除与脱落情况

共筛选出符合纳排标准的230例患者,将其纳入研究。在正式入组前,向患者详细介绍整个临床试验的流程和相关注意事项,确保患者及其家属充分理解后签署知情同意书。由于部分患者不符合条件、中途退出、后续失访,共剔除和脱落7例,最终实际入组人数为223例,吲哚布芬组110例,阿司匹林组113例。

2.2 两组一般资料比较

两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.3 两组主要终点事件发生情况比较

随访12个月内,吲哚布芬组主要终点事件发生率为6.36%,阿司匹林组为8.85%,差异无统计学意义($P>0.05$)。随访期间,所有患者均无死亡情况发生。见表2。

2.4 两组血凝指标比较

服药前,两组患者的PLT和PRA水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。服药后3-12个月,吲哚布芬组的PLT和PRA水平均较阿司匹林组低,差异

表1 两组一般资料比较

组别	例数(n)	性别(n)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	合并基础病(n)		
		男	女			糖尿病	高血压	脑血管病
吲哚布芬组	110	67	43	60.00±12.31	23.96±1.03	26	45	17
阿司匹林组	113	77	36	62.93±12.79	23.71±1.27	31	52	22
χ^2/t 值		1.275		1.742	1.604	0.088		
P 值		0.259		0.083	0.110	0.957		

注: BMI为身体质量指数。

表2 两组主要终点事件发生情况比较 [n(%)]

组别	例数(n)	死亡	ACS	缺血性卒中	其他	主要终点事件发生发生率
吲哚布芬组	110	0	5	2	0	7(6.36)
阿司匹林组	113	0	7	3	0	10(8.85)
χ^2 值						0.489
P值						0.484

注:ACS为急性冠脉事件。

表3 两组血凝指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

指标	时间	吲哚布芬组(n=110)	阿司匹林组(n=113)	t值	P值
PLT($\times 10^9/L$)	服药前	259.86 $\pm$ 38.64	261.41 $\pm$ 36.13	0.310	0.757
	服药后3个月	220.11 $\pm$ 36.16*	231.91 $\pm$ 34.87*	2.481	0.014
	服药后6个月	171.20 $\pm$ 21.51*#	199.36 $\pm$ 26.39*#	8.721	<0.001
	服药后12个月	128.07 $\pm$ 20.46*#&	139.99 $\pm$ 26.53*#&	3.750	<0.001
PAR(%)	服药前	59.61 $\pm$ 16.58	60.13 $\pm$ 17.17	0.230	0.818
	服药后3个月	44.18 $\pm$ 12.49*	49.18 $\pm$ 11.76*	3.079	0.002
	服药后6个月	37.18 $\pm$ 11.15*#	42.49 $\pm$ 12.07*#	3.410	0.001
	服药后12个月	31.02 $\pm$ 8.19*#&	33.91 $\pm$ 9.44*#&	2.439	0.016

注:PLT为血小板计数,PAR为血小板聚集率;和服药前比较,* $P<0.05$,和服药3个月比较,# $P<0.05$,和服药6个月比较,& $P<0.05$ 。

表4 两组肾功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

指标	时间	吲哚布芬组(n=110)	阿司匹林组(n=113)	t值	P值
Cr($\mu\text{mol/L}$)	服药前	151.28 $\pm$ 24.62	149.54 $\pm$ 23.84	0.536	0.592
	服药后3个月	154.29 $\pm$ 24.16	153.48 $\pm$ 26.37	0.239	0.811
	服药后6个月	153.94 $\pm$ 23.19	154.49 $\pm$ 22.08	0.181	0.856
	服药后12个月	149.58 $\pm$ 23.65	150.26 $\pm$ 28.19	0.195	0.846
eGFR [mL/(min $\times$ 1.73m ²)]	服药前	38.96 $\pm$ 10.25	37.66 $\pm$ 10.14	0.952	0.342
	服药后3个月	38.19 $\pm$ 9.67	37.97 $\pm$ 9.74	0.169	0.866
	服药后6个月	39.61 $\pm$ 11.24	39.97 $\pm$ 9.42	0.259	0.795
	服药后12个月	40.18 $\pm$ 10.69	41.71 $\pm$ 13.09	0.955	0.341

注:Cr为血清肌酐,eGFR为肾小球滤过率;和服药前比较,* $P<0.05$,和服药3个月比较,# $P<0.05$,和服药6个月比较,& $P<0.05$ 。

表5 两组肝功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

指标	时间	吲哚布芬组(n=110)	阿司匹林组(n=113)	t值	P值
ALT(U/L)	服药前	26.38 $\pm$ 5.11	25.74 $\pm$ 6.34	0.829	0.408
	服药后3个月	25.64 $\pm$ 6.28	25.26 $\pm$ 6.84	0.432	0.666
	服药后6个月	26.58 $\pm$ 5.56	25.25 $\pm$ 6.39	1.656	0.099
	服药后12个月	26.71 $\pm$ 6.91	25.88 $\pm$ 6.12	0.950	0.343
ALP(U/L)	服药前	80.49 $\pm$ 13.62	81.51 $\pm$ 14.74	0.526	0.592
	服药后3个月	79.83 $\pm$ 16.42	81.63 $\pm$ 17.21	0.799	0.425
	服药后6个月	82.69 $\pm$ 17.94	80.47 $\pm$ 15.24	0.997	0.320
	服药后12个月	80.99 $\pm$ 16.86	82.57 $\pm$ 17.62	0.684	0.495

注:ALT为谷丙转氨酶,ALP为碱性磷酸酶;和服药前比较,* $P<0.05$,和服药3个月比较,# $P<0.05$,和服药6个月比较,& $P<0.05$ 。

有统计学意义($P<0.05$)。且随着时间变化,两组间PLT水平表现出显著的时间 $\times$ 组间交互作用($P<0.05$)。见表3。

2.5 两组肾功能指标比较

服药前和服药后3-12个月,两组患者的Cr和

eGFR水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

2.6 两组肝功能指标比较

服药前和服药后3-12个月,两组患者的ALT和ALP水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表6 两组健康状况比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数(n)	EQ-5D-5L量表分数			
		服药前	服药后3个月	服药后6个月	服药后12个月
吲哚布芬组	110	7.56±1.91	11.22±2.61 [*]	16.59±4.34 ^{*#}	21.77±5.43 ^{*#&}
阿司匹林组	113	7.18±1.86	10.19±2.42 [*]	17.14±4.84 ^{*#}	20.32±5.97 ^{*#&}
t值		1.505	0.089	0.893	1.896
P值		0.134	0.929	0.373	0.059

注:EQ-5D-5L为欧洲多维健康量表;和服药前比较,^{*} $P<0.05$,和服药3个月比较,[#] $P<0.05$,和服药6个月比较,[&] $P<0.05$ 。

见表5。

2.7 两组健康状况比较

服药前和服药后3-12个月,两组患者的EQ-5D-5L量表分数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者服药后12个月的EQ-5D-5L量表分数>服药后6个月>服药后3个月>服药前,比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表6。

3 讨 论

CCS患者的治疗目标包括缓解心绞痛症状、改善运动诱发的心肌缺血,以及最重要的是预防心血管不良事件,如ACS和心血管死亡等^[5]。数据显示,5%-20%的患者存在阿司匹林抵抗,其临床疗效下降相关可能与抗血小板治疗有关^[6]。因此,寻找更安全且不降低抗血小板效果的药物,成为临床研究的热点。吲哚布芬作为新一代抗血小板药物,通过可逆性抑制COX-1活性,抑制血小板聚集,同时对前列环素的合成影响较小,从而减少出血风险并改善胃肠道耐受性。与阿司匹林不同,吲哚布芬的抗血小板作用恢复较快,可降低长期用药引起的严重出血事件风险^[7]。既往研究显示,吲哚布芬在治疗ACS患者中的抗血小板效果不劣于阿司匹林^[8-9],但相关研究多为短期随访,且样本量有限。针对占更大比例的CCS患者,目前尚缺乏高质量随机对照研究。故本研究主要探讨吲哚布芬与阿司匹林对CCS患者的临床效果,研究内容如下。

本研究结果显示,随访12个月内,吲哚布芬组主要终点事件发生率为6.36%,阿司匹林组为8.85%,两组患者的主要终点事件发生率差异未达统计学意义,分析为吲哚布芬作为一种非甾体抗炎药,具有抑制环氧合酶的作用,能够减少血栓形成^[10]。而阿司匹林则通过抑制COX-1,减少血小板聚集^[11]。两种药物的作用机制有重叠,均具有抗血栓、抗炎作用,从而导致主要终点事件发生率相近。

本研究结果显示,服药前两组的PLT和PAR水

平无显著差异,说明在基线时两组患者的血小板功能和血小板数量相似。此时,患者的基础病理状态会导致血小板激活和聚集水平较高,但两组患者在基础条件下尚未接受药物治疗,因此PLT和PAR的差异不显著。吲哚布芬组在服药后3-12个月的PLT和PRA水平显著低于阿司匹林组,这表明吲哚布芬在抑制血小板聚集方面可能更为有效。吲哚布芬通过抑制COX-1、环加氧酶-2(Cyclooxygenase-2,COX-2)作用,减轻炎症反应,并通过对血小板的作用抑制其聚集。相比之下,阿司匹林单独抑制COX-1可能导致更轻微的血小板聚集抑制。此外,吲哚布芬通过降低血小板聚集反应水平进一步增强其抗血栓作用,这个差异反映了两种药物对血小板功能的不同抑制效果。PLT水平在随访过程中随时间变化而显现出显著的交互作用,意味着药物治疗效果与时间存在密切关系。随着治疗时间的延长,吲哚布芬组可能在持续抑制血小板聚集方面具有更持久的效果,因此PLT水平呈现持续下降趋势,而阿司匹林组由于作用机制不同,其效果在时间上没有表现出同样的变化模式,本研究结果表明两组药物的长期作用存在差异,吲哚布芬会更有效地抑制血小板聚集和减少血栓事件的发生。

本研究结果显示,服药前后,两组肝肾功能指标和健康状况比较均无统计学差异。血清肌酐和eGFR是肾功能的重要指标,ALT和ALP是肝脏功能的常用指标,这些结果表明在12个月的随访期内,两种药物对肝肾功能的影响没有显著差异。说明这两种药物对CCS患者肾功能和肝功能的影响较为轻微,和Barillà F、崔志红^[12-13]等的研究结果具有一致性,也可能是本研究治疗时间较短,患者的肝肾功能保持在正常范围内,导致指标水平在服药前后的差异不显著。

综上所述,应用吲哚布芬治疗CCS患者的抗血小板作用较阿司匹林好,主要终点事件发生率低,具有较好临床疗效和安全性。

参 考 文 献

- [1] 李宪伦,王显,吴永健,等.经皮冠状动脉介入术后中西医结合心脏康复专家共识[J].中国康复医学杂志,2022,37(11):1517-1528.
- [2] 张嘉祺,刘雯雯,王茜婷,等.RNA N6-甲基腺苷甲基化对老年患者阿司匹林反应性的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2023,25(02):143-146.
- [3] 芮淑红,王晨芳,李云贺,等.吲哚布芬联合氯吡格雷对急性冠脉综合征患者血管内皮功能、炎症因子、氧化应激的影响[J].实用医学杂志,2023,39(12):1551-1555.
- [4] 郭宏洲,黄榕.2019 ESC 慢性冠状动脉综合征指南解读[J].中国循环杂志,2019,34(21):18-23.
- [5] 马庆华,李刚.《老年人群急性冠脉综合征的管理:美国心脏协会的科学声明》要点介绍[J].中华高血压杂志(中英文),2024,32(05):416-421.
- [6] 叶丛,张波.替格瑞洛与常规抗血小板对冠状动脉复杂病变患者PCI预后的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(20):4267-4271.
- [7] 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.
- [8] 杨红,王庆海.PCI术后吲哚布芬联合氯吡格雷用于阿司匹林过敏患者抗血小板治疗1例[J].临床心血管病杂志,2017,33(03):289-290.
- [9] Dai C, Liu M, Yang Z, et al. Real-world performance of indobufen versus aspirin after percutaneous coronary intervention: insights from the ASPIRATION registry[J]. BMC Med, 2024, 22(1):148.
- [10] 金文斐,余刘东,李泓江,等.非甾体抗炎药酮洛芬的合成[J].云南大学学报(自然科学版),2021,43(01):147-151.
- [11] 朱晴,牛轶.阿司匹林联合氯吡格雷、双嘧达莫在下肢动脉硬化闭塞症中治疗效果及对血小板功能的影响[J].中国老年学杂志,2021,41(10):2117-2120.
- [12] Barillà F, Pulcinelli FM, Mangieri E, et al. Clopidogrel plus indobufen in acute coronary syndrome patients with hypersensitivity to aspirin undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Platelets, 2013, 24(3):183-8.
- [13] 崔志红,林雪芳,姚根琴,等.吲哚布芬与阿司匹林治疗急性冠状动脉综合征有效性及安全性比较的Meta分析[J].浙江医学,2022,44(9):974-979.