

非体外冠状动脉旁路移植术后早期强化抗栓治疗对出血的影响

高 歌 郑 哲 胡盛寿 王 巍 宋云虎 王 欣

摘 要 **目的** 评价术后联合应用阿司匹林加氯吡格雷抗血小板治疗对非体外循环下冠状动脉旁路移植术(off-pump CABG, OPCAB)后出血的影响。**方法** 2007年12月~2008年12月期间在我院成功接受 OPCAB 的患者130名,术后随机分配到阿司匹林组(A组)和阿司匹林加氯吡格雷组(AC组)。两组采用不同的抗血小板治疗方案:A组59例,口服阿司匹林100mg/d;AC组71例,口服阿司匹林100mg+氯吡格雷75mg/d。记录并比较两组患者术前基线资料、实验室检查结果、术中术后情况,以及两组患者术后胸腔引流量、血及血制品使用量。**结果** 两组患者术前、术中的基线资料及实验室检查结果比较差异无统计学意义($P>0.05$);A组和AC组胸腔引流总量比较差异无统计学意义($1000.76 \pm 382.88\text{ml}$ vs $1057.96 \pm 475.32\text{ml}$, $P=0.458$)。A组和AC组给予抗血小板药物后的胸腔引流量比较差异无统计学意义($463.13 \pm 261.48\text{ml}$ vs $469.12 \pm 249.45\text{ml}$, $P=0.914$)。两组患者中均未发生围术期死亡、二次开胸止血或严重的胸外出血情况。**结论** OPCAB术后早期采用双联抗血小板治疗不会导致术后出血的显著增加。

关键词 非体外循环下冠状动脉旁路移植术 氯吡格雷 抗血小板治疗 出血 胸腔引流量

Impact of Early Dual Antiplatelet Therapy on Postoperative Bleeding After Off-pump Coronary Artery Bypass Grafting. Gao Ge, Zheng Zhe, Hu Shengshou, Wang Wei, Song Yunhu, Wang Xin. Department Cardiovascular Surgery, Cardiovascular Institute & Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Abstract **Objective** To evaluate the impact of early dual antiplatelet therapy on postoperative bleeding early after off-pump coronary artery bypass grafting. **Methods** 130 patients were randomized into two groups after successful OPCAB from December of 2007 to December of 2008. Daily clopidogrel (75mg) and aspirin (100mg) were initiated in 71 patients (Group AC) or aspirin (100mg) alone in 59 patients (Group A). Demographic, operative, and post-operative data were compared between groups, including chest tube drainage and dosage of blood product. **Results** No substantial differences in baseline characteristics and laboratory examination were observed between the two groups. Total chest tube drainage ($1000.76 \pm 382.88\text{ml}$ vs $1057.96 \pm 475.32\text{ml}$, $P=0.458$) and drainage after patients received antiplatelet agents ($463.13 \pm 261.48\text{ml}$ vs $469.12 \pm 249.45\text{ml}$, $P=0.914$) were not significantly different between group A and group AC. No perioperative mortality, reexploration or extrathoracic bleeding occurred in either group. **Conclusion** The present study suggests that dual antiplatelet therapy of aspirin and clopidogrel can safely be administered in the early post-operative period in OPCAB patients, without increasing the risk of bleeding complications.

Key words Off-pump coronary artery bypass graft; Antiplatelet therapy; Clopidogrel; Bleeding; Chest tube drainage

非体外循环冠状动脉旁路移植术由于避免了体外循环对血液系统及肺、肾等器官的损害,较经典体外循环下冠状动脉旁路移植术具有创伤小、恢复快等优点,因而在世界范围内得到越来越广泛的应用。同体外循环下CABG手术一样,OPCAB术后患者也普

遍应用单纯阿司匹林抗血小板治疗,以预防术后血管桥的狭窄和堵塞。有研究发现 OPCAB 较经典的体外循环下 CABG 伴随着体内更明显的高凝状态,可能是由于血小板未遭到体外循环的破坏而丧失功能所致^[1]。对这部分患者来说,有必要采用强化的抗血小板治疗。部分临床试验已证明阿司匹林加氯吡格雷双联抗血小板治疗可以明显减少患者 CABG 后心血管死亡、脑卒中和非致死性心肌梗死的发生率^[2,3]。目前有少数中心开始对 CABG 后的患者应用双联抗血小板治疗^[4,5]。然而既往研究发现在外科术前5天内使用氯吡格雷会明显增加术后出

基金项目:国家科技支撑项目(2006BAI01A09);北京市科委关于2006年度科技促进市民生活质量改善主题项目(D0906004040391);中央级公益型科研院所基本科研业务费(2009-2011)

作者单位:100037 北京协和医学院/中国医学科学院心血管病研究所/阜外心血管病医院心外科

通讯作者:郑哲,电子信箱:zhengzhefuwai@tom.com

血^[6-10],而术后早期应用氯吡格雷特别是与阿司匹林联用的情况下是否增加出血目前文献报道较少。在心外科领域,氯吡格雷依然没有被普遍接受,主要原因之一是担心氯吡格雷的使用有可能增加患者术后出血的风险。为了评价 OPCAB 患者术后早期应用阿司匹林加氯吡格雷双联抗血小板治疗对手术后出血的影响,我们开展了如下单中心的临床研究。

资料与方法

1. 研究设计和对象:本研究为前瞻性随机对照临床试验,研究方案经伦理委员会审议并同意。所有入选者均自愿参加试验并已签署知情同意书。入选标准:在 2007 年 12 月 ~ 2008 年 12 月期间接受初次单纯 OPCAB 的患者。排除标准:合并瓣膜手术;血清肌酐 > 130μmol/L;术前超声心动图左心室射血分数 (LVEF) < 30%;肝病史;术前 7 天内服用阿司匹林或氯吡格雷;术前或术后需要服用华法林;活动性胃十二指肠溃疡或术后消化道出血;术后胸腔引流量较多(胸腔引流量 > 200ml/h 持续 2h 以上)或心包填塞需要二次开胸止血者;低心排量综合征需要正性肌力药物维持超过 24h(使用两种以上正性肌力药物或主动脉内球囊反搏);围术期心肌梗死等病情不稳定患者;恶性肿瘤。

2. 试验分组和干预措施:患者成功接受 OPCAB 后,采用随机数字表法简单随机分组,将其分到阿司匹林加氯吡格雷组 (AC 组)或阿司匹林组 (A 组)。当胸腔引流量 < 30ml/h 并持续至少 2h 后,开始抗血小板治疗:AC 组口服阿司匹林 100mg + 氯吡格雷 75mg/d, A 组口服阿司匹林 100mg/d,用药至术后 3 个月。根据目前 CABG 术后治疗指南,研究规定所有入选患者须在术后 48h 之内开始抗血小板治疗。详细记录两组患者术后胸腔引流量、血及血制品使用量。满足下述条件时可考虑拔除胸腔引流管:既往 24h 胸腔引流总量 < 200ml;胸腔引流量 < 20ml/h 并持续至少 3h。

3. 终点事件评价:主要终点事件为:给予抗血小板药物后胸腔引流量,术后胸腔引流总量。次要终点事件包括:术后红细胞、血浆及血小板用量;术后 24h 胸腔引流量;术后需要输血及血制品的患者数量;术后二次开胸止血发生率;术后严重出血并发症发生率;围术期病死率;患者总住院时间;术后住院时间;术后 ICU 停留时间。严重出血并发症定义为颅内出血、消化道或泌尿系的明显出血并导致血红蛋白下降 5g/dl 以上或血细胞比容下降 15% 以上。

4. 手术过程:手术均经胸骨正中标准切口开胸,常规取左乳内动脉及大隐静脉备用,于切断乳内动脉前全身肝素化 (2mg/kg),ACT 时间维持在 250 ~ 350s。协助麻醉控制深度或加用 β 受体阻滞剂,减慢心率 (60 次/分左右)并降低心脏收缩幅度。术中采用心包牵引线结合头低左旋或右旋位显露后降支、左心室后支或钝缘支。手术采用 CTS 心脏固定器或美敦力公司八爪鱼固定器 (minneapolis, MN) 固定心脏局部。手术结束采用鱼精蛋白中和肝素。是否采用体外循环由每位

外科医生根据每个患者具体情况慎重决定。

5. 统计学分析:统计分析使用 SPSS16.0 统计软件包 (SPSS Inc., Chicago, IL)。计量资料表示为均数 ± 标准差,计数资料表示为发生数 (百分率)。两组之间连续变量采用两独立样本 *t* 检验进行比较,计数资料采用 χ^2 检验进行比较。所有统计分析为双侧检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者基线资料:共有 130 例患者入选本试验, A 组 59 例, AC 组 71 例。两组患者术前及术中的基线资料比较差异无统计学意义,见表 1。

表 1 患者术前及术中基线资料

基线资料	A 组 (n = 59)	AC 组 (n = 71)	P
年龄 (岁)	58.8 ± 8.2	58.7 ± 7.7	0.987
女性 [n (%)]	9 (15.3)	9 (12.7)	0.672
体重指数 (kg/m ²)	25.3 ± 3.55	25.6 ± 2.32	0.465
糖尿病史 [n (%)]	26 (44.1)	27 (38.0)	0.485
高血压史 [n (%)]	37 (62.7)	41 (57.7)	0.565
高脂血症史 [n (%)]	24 (40.7)	20 (28.2)	0.133
既往心肌梗死史 [n (%)]	23 (39)	26 (36.6)	0.782
术前左心室射血分数	60.7 ± 5.5	61.2 ± 6.9	0.660
手术时间 (h)	3.57 ± 1.41	3.48 ± 0.61	0.634

计量资料表示为均数 ± 标准差,计数资料表示为发生数 (百分率)

2. 术前实验室检查:患者术前清蛋白、血肌酐、血红蛋白和血小板含量以及凝血功能在两组之间比较差异无统计学意义,见表 2。

表 2 患者术前实验室检查相关指标

指标	A 组 (n = 59)	AC 组 (n = 71)	P
术前清蛋白 (g/L)	41.21 ± 4.29	40.90 ± 4.17	0.684
术前血肌酐 (μmol/L)	82.68 ± 17.20	86.74 ± 22.28	0.254
术前血糖 (mmol/L)	6.21 ± 1.50	6.29 ± 1.95	0.790
术前血红蛋白 (g/L)	134.75 ± 20.76	138.78 ± 13.13	0.182
术前血小板 (× 10 ⁹ /L)	207.30 ± 50.08	197.05 ± 40.62	0.200
凝血酶原时间 (s)	12.88 ± 0.68	12.89 ± 0.57	0.911
凝血酶原活动度 (%)	100.35 ± 9.55	99.54 ± 8.34	0.607
国际标准比值	1.00 ± 0.06	1.01 ± 0.06	0.663

3. 两组胸腔引流量和输血量比较结果:两组患者术后胸腔引流总量和给予抗血小板药物后的胸腔引流量之间比较差异无统计学意义;两组输血人数及红细胞用量比较差异无统计学意义;AC 组患者血浆使用量较 A 组患者显著增加 (*P* = 0.013);两组患者均未使用血小板,见表 3。

4. 两组围术期临床结果:所有患者中没有发生围术期死亡、二次开胸止血或严重的胸外出血情况。两组患者总住院时间、术后住院时间及 ICU 停留时间比较,差异无统计学意义,见表 4。

表 3 两组患者术后出血及输血情况

指标	A 组 (n = 59)	AC 组 (n = 71)	P
胸腔引流总量 (ml)	1000.76 ± 382.88	1057.96 ± 475.32	0.458
术后 24h 胸腔引流量 (ml)	647.71 ± 249.44	705.21 ± 291.63	0.235
给药后胸腔引流量 (ml)	463.13 ± 261.48	469.12 ± 249.45	0.914
需要输血及血制品人数 [n (%)]	30 (50.8)	44 (62.0)	0.202
红细胞用量 (U)	1.35 ± 1.78	1.46 ± 2.29	0.723
新鲜冷冻血浆用量 (ml)	105.8 ± 244.54	174.65 ± 218.90	0.013
血小板用量 (U)	0	0	1.000

表 4 两组患者术后临床结果比较

指标	A 组 (n = 59)	AC 组 (n = 71)	P
总住院时间 (天)	19.63 ± 10.03	20.54 ± 9.80	0.604
术后住院时间 (天)	8.12 ± 1.93	9.01 ± 3.85	0.106
ICU 停留时间 (h)	40.93 ± 26.97	42.78 ± 25.81	0.690
严重出血 (n)	0	0	1.000
围术期死亡 (n)	0	0	1.000
二次开胸止血 (n)	0	0	1.000

讨 论

外科手术从切皮开始就伴随着血小板活化聚集。病理研究显示术后早期血管桥的狭窄堵塞主要是由于血小板被激活后形成血栓造成的。由于 OPCAB 较经典的体外循环下 CABG 患者体内血小板具有更活跃的功能状态,对这部分患者来说,为了防止血小板活化造成术后早期桥血管狭窄堵塞,强化抗血小板治疗就显得尤为重要。在世界范围内应用最广泛的口服抗血小板药物阿司匹林和氯吡格雷自然成为联合用药的首选。然而经典抗血小板药阿司匹林通过阻断血栓素 A₂ 途径抑制血小板激活,而氯吡格雷属于噻吩吡啶类化合物,通过抑制 ADP 依赖的血小板激活和聚集过程来抑制血小板功能^[11]。两种药物的联合应用虽然可以通过强化抗血小板作用,预防或减少术后早期桥血管狭窄堵塞,但也可能会导致由血小板过度抑制所致的出血风险的增加。既往文献证明,术前 7 天内应用氯吡格雷会明显增加 CABG 术后出血及输血的比例并延长住院时间^[6-10]。CABG 手术通常时间长,创面大,吻合口多,对于 CABG 术后早期开始氯吡格雷治疗是否增加出血的问题国内外报道较少。关于国人 OPCAB 术后早期应用双联抗血小板治疗是否增加术后出血的研究则更少,本试验应为国内该领域首个前瞻性随机对照的临床研究。研究发现,OPCAB 术后早期应用阿司匹林加氯吡格雷双联抗血小板治疗不会显著增加患者术后胸腔引流量及红细胞使用量,患者术后 ICU 停留时间、术后住院时间和总住院时间没有明显延长。试验中两组均未出现围

术期死亡、二次开胸止血及胸外出血的情况。虽然 AC 组血浆使用量较 A 组显著增加,但分析其原因不排除 AC 组较多患者应用血浆扩容治疗,因而这一结果并不能推导出 AC 组患者出血多这一必然的结论,毕竟两组患者红细胞的用量没有显著差别。Chan 等的研究报道不论体外或非体外循环下 CABG,术后早期应用氯吡格雷加阿司匹林都不会造成术后出血增加,因而是安全的^[12]。但该研究未遵循随机对照原则,患者术后是否采用双联抗血小板治疗是根据主刀医生的经验来决定的,这就不可避免在患者分组时产生选择偏倚。另外,其阿司匹林组患者的药量为 325mg/d,远大于本组患者所采用的国人搭桥术后口服阿司匹林 100mg/d 的常规剂量。相比较而言,本试验更真实地反映了客观情况下国人采用双联抗血小板治疗对 OPCAB 术后出血的影响。

本试验也存在一定局限:(1)由于没有更多经验可资借鉴,术后抗血小板药的应用比较谨慎,为了尽量降低出血的风险,研究规定只有患者每小时胸腔引流量少于 30ml 并持续 2h 以上时,才开始抗血小板治疗,并且不给负荷量,总体给药时间也略晚于国外同类研究。(2)随访时间相对较短,双联抗血小板治疗是否会增加患者术后远期出血事件仍需进一步观察。总之只要严格遵循一定的给药方案,OPCAB 术后早期应用阿司匹林加氯吡格雷双联抗血小板治疗不会导致术后出血的显著增加。

参考文献

- 1 Quigley RL, Fried DW, Pym J, *et al.* Off - pump coronary artery bypass surgery may produce a hypercoagulable patient. *Heart Surg Forum*, 2003, 6(2): 94 - 98
- 2 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, *et al.* Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST - segment elevation. *N Engl J Med*, 2001, 345(7): 494 - 502
- 3 Fox KA, Mehta SR, Peters R, *et al.* Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events trial. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non - ST elevation acute coronary syndrome: The

- Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events (CURE) trial. *Circulation*, 2004, 110 (10) : 1202 – 1208
- 4 Kulik A, Le May M, Wells GA, *et al.* The clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE) randomized controlled trial; Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone after coronary bypass surgery. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*, 2005, 6: 15
- 5 Patel JH, Stoner JA, Owora A, *et al.* Evidence for using clopidogrel alone or in addition to aspirin in post coronary artery bypass surgery patients. *Am J Cardiol*, 2009; 103 (12) : 1687 – 1693
- 6 Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, *et al.* CREDO Investigators; Optimal timing for the initiation of pretreatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47 (5) : 939 – 943
- 7 Hongo RH, Ley J, Dick SE, *et al.* The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40 (2) : 231 – 237
- 8 Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, *et al.* Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg*, 2004, 78 (5) : 1536 – 1541
- 9 Leong JY, Baker RA, Shah PJ, *et al.* Clopidogrel and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*, 2005, 80 (3) : 928 – 933
- 10 Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, *et al.* Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non – ST segment elevation acute coronary syndrome undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48 (2) : 281 – 286
- 11 Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, *et al.* Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature*, 2001, 409 (6817) : 145 – 147
- 12 Vincent Chan, Alexander Kulik, Michael Bourke, *et al.* Clopidogrel Is Safe Early after On – and Off – pump Coronary Artery Bypass Surgery. *J Card Surg*, 2007, 22 : 493 – 497

(收稿: 2010 – 03 – 09)

(修回: 2010 – 03 – 24)

快速老化小鼠 SAMP8 海马组织中基因表达谱的研究

戴大鹏 宋晓宁 郑君德 蔡剑平

摘 要 目的 观察快速老化小鼠 P8 (SAMP8) 与同龄正常老化小鼠 R1 (SAMR1) 海马组织中基因表达谱的差异。**方法** 选用 1、4、6、8、12 月龄的 SAMP8 小鼠, 用 SAMR1 作为对照组, 每组各 9 只, 快速处死后取海马组织提取总 RNA, 用纯化后的总 RNA 合成 cDNA 并标记荧光染料, 与 32k 小鼠寡核苷酸微阵列芯片杂交, 用共聚焦扫描仪 LuxScan™ 10KA 及 LuxScan 3.0 软件进行图像采集与数据处理, 用 SAM 软件分析差异表达的基因, 用 MAS 系统对差异基因进行通路 (pathway) 分析。**结果** 正常老化小鼠 SAMR1 各月龄间表达谱差异无显著性, 快速老化小鼠 SAMP8 各月龄间差异显著, 两种品系小鼠的比较结果显示 1 月龄、12 月龄基因表达差异最为显著, 6 月龄无显著差异。Pathway 分析结果显示 MAPK 信号通路的基因表达差异最为显著。**结论** SAMP8 小鼠与 SAMR1 小鼠海马的基因表达存在明显的差异, 以 MAPK 信号通路的基因表达差异最为显著。

关键词 快速老化小鼠 基因芯片 pathway 分析

Gene Expression Profiles in the Hippocampus of Senescence – accelerated Mouse SAMP8. Dai Dapeng, Song Xiaoning, Zheng Junde, Cai Jianping. The Key Laboratory of Geriatrics, Beijing Hospital & Beijing Institute of Geriatrics, Ministry of Health, Beijing 100730, China

Abstract Objective To explore the different expression patterns of senescence accelerated mouse substrain SAMP8 and control substrain SAMR1 in different month ages. **Methods** Nine SAMP8 and SAMR1 mice at 1, 4, 6, 8, 12 month age were sacrificed and 3 hippocampus of each set were pooled as one starting samples for RNA extraction. After being purified, some total RNAs were reverse transcribed and labeled for oligonucleotide microarray analysis with approximately 32 000 probes. After hybridization, slides were scanned with a confocal scanner LuxScan™ 10KA and the data were extracted from images using LuxScan 3.0 software. Differentially expressed genes were identified using SAM software and pathway analysis was performed using MAS platform which was constructed by CapitalBio Cor. **Results** Within each substrain, unsupervised clustering analysis revealed that SAMP8 mice showed different expression patterns in different month ages whereas SAMR1 mice were not. On the another hand, at the same month age, SAMP8 and SAMR1 mice at 1 month

基金项目: 科技部国际科技合作计划 (2006DFB31410), 卫生部北京医院面上项目 (BJ – 2008 – 77)

作者单位: 100730 卫生部北京医院、卫生部北京老年医学研究所、卫生部老年医学重点实验室 (戴大鹏、宋晓宁、郑君德、蔡剑平); 510120 广州医学院第一附属医院检验科 (郑君德)

通讯作者: 蔡剑平, 电子信箱: caijp61@vip.sina.com