

· 药物与临床 ·

# 磺达肝葵钠与依诺肝素在中国人急性冠脉综合征 PCI 术后疗效及安全性的前瞻性研究

简冬冬 高传玉 李牧蔚

**摘要** 目的:研究磺达肝葵钠与依诺肝素在中国人急性冠脉综合征(ACS)经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后的疗效及安全性。方法:收集 2012 年 2 月至 2013 年 2 月在河南省人民医院心内科行经 PCI 的 ACS 患者 1 060 例,其中不稳定性心绞痛患者 945 例,急性心肌梗死患者 115 例,随机分配为磺达肝葵钠组和依诺肝素组。所有患者均在口服阿司匹林+氯吡格雷的基础上,术前分别给予磺达肝葵钠(2.5 mg 皮下注射,1 次/d)或依诺肝素(60 mg 皮下注射,2 次/d)皮下注射 2 d,术前 12 h 停用,术中使用普通肝素(80~100 U/kg),术后继续给予磺达肝葵钠(2.5 mg 皮下注射,1 次/d)或依诺肝素(60 mg 皮下注射,每 12 小时 1 次)皮下注射 3 d,观察并随访患者住院期间、术后 2 周、4 周内出血、血栓及主要不良心脏事件(MACE)的发生率。结果:磺达肝葵钠与依诺肝素在 PCI 术后的抗凝疗效基本相同,术后 MACE 发生率两组间无明显差异( $P>0.05$ )。但磺达肝葵钠组较依诺肝素组出血发生率降低( $P<0.05$ )。结论:磺达肝葵钠与依诺肝素在中国人急性冠脉综合征 PCI 术后抗凝疗效相当,但应用磺达肝葵钠较依诺肝素出血发生率降低,临床应用上更安全。

**关键词** 冠状动脉疾病; 磺达肝葵钠; 依诺肝素; 急性冠脉综合征; PCI 术

**Prospective study on efficiency and safety of fondaparinux and enoxaparin in treatment of Chinese patients with acute coronary syndrome having undergone PCI** JIAN Dong-dong\*, GAO Chuan-yu, LI Mu-wei.  
\* the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

**[Abstract] Objective** To study efficiency and safety of fondaparinux and Enoxaparin in treatment of Chinese patients with acute coronary syndrome (ACS) having undergone percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** One thousand and sixty ACS patients (945 with unstable angina, 115 with AMI) having undergone PCI in Henan provincial hospital from July 2011 to July 2013 were randomized into two groups treated with fondaparinux or enoxaparin respectively. Apart from treatment with oral aspirin and clopidogrel, those in the former group were treated with fondaparinux (2.5 mg IH QD) and the latter with enoxaparin (60 mg IH Q12H) subcutaneously for 2 days before operation, both suspended for 12 h before the operation. All of the patients were given heparin (60 IU/kg) during the operation. After the operation, the therapies with fondaparinux (2.5 mg IH QD) and enoxaparin (60 mg IH Q12H) were resumed subcutaneously for 3 days. Perioperative observation and follow-ups were made in terms of hemorrhage, thrombosis and major adverse cardiac events (MACE) in the patients during the hospitalization period, 2 and 4 weeks after operation. **Results** Fondaparinux and enoxaparin are both effective on anticoagulation for the patients after PCI. There was no significant difference about the incidence of MACE between the two groups ( $P>0.05$ ). But, fondaparinux group had lower incidence of hemorrhage than enoxaparin group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Fondaparinux and enoxaparin both have good anticoagulant activity in Chinese patients with ACS undergoing PCI, but fondaparinux may lower the risk of hemorrhage compared to enoxaparin.

**[Key words]** Coronary artery disease; Fondaparinux; Enoxaparin; ACS; PCI

急性冠脉综合征(ACS)患者进行经皮冠状动脉介入(PCI)围手术期,冠脉内血栓形成负荷较高,导致主要不良心血管事件(MACE)的发生率增加,需强化抗栓治疗<sup>[1]</sup>。临床上常在阿司匹林+氯吡格雷双联抗血小板治疗的同时联合使用磺达肝葵钠或低分子肝素(必要时使用替罗非班),在加强抗栓

治疗的同时增加了出血风险,如何在抗栓疗效与出血风险之间取得平衡是临床医师面临的一个棘手问题。磺达肝葵钠具有不同于依诺肝素的分子结构和抗血小板机制,国外大型临床试验已证实磺达肝葵钠与依诺肝素的抗凝效果基本相当<sup>[2]</sup>,国内颜红兵等<sup>[3]</sup>研究了磺达肝葵钠与那曲肝素在非 ST 段抬高型心肌梗死中的疗效及安全性,但对于不稳定型心绞痛和 ST 段抬高型心肌梗死择期行 PCI 者,PCI 围手术期应用磺达肝葵钠与其他种类的低分子肝素的疗效与安全性的研究,国内无大规模临床实验

doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2014.05.045

作者单位:450000 郑州大学第一附属医院(简冬冬);  
450000 郑州市,河南省人民医院(高传玉,李牧蔚)

报道。本研究的目的是评估在我国人群 PCI 围手术期使用磺达肝葵钠与依诺肝素在 PCI 术后的抗栓疗效及安全性,以指导更适合我国人群的抗栓疗法。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2012 年 2 月至 2013 年 2 月在河南省人民医院心内科诊断为 ACS 并行 PCI 的冠心病患者 1 060 例。其中,不稳定性心绞痛患者 945 例,急性心肌梗死患者 115 例,随机分配为磺达肝葵钠组( $n = 527$ )和依诺肝素组( $n = 533$ )。

1.2 入选标准 年龄 18 ~ 80 岁;符合 ACS 诊断标准:参照 ACC/AHA 不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死治疗指南(2007 年修订版)及 2004 年 ACC/AHA ST 段抬高心肌梗死治疗指南。

1.3 排除标准 急性心肌梗死行急诊 PCI 者;复杂 PCI(主干病变、3 个支架以上病变、真分叉病变、钙化弯曲病变、2 支血管同时行 PCI 的病变)术后合并使用替罗非班者;难以控制的高血压( $> 180/110$  mmHg);近期( $< 6$  个月)重大手术/外伤史、出血病史、脑血管病史;3 个月内有消化道溃疡病史;1 个月内行冠状动脉旁路移植术;有严重肝病、肾病、感染患者;心脏机械并发症;既往凝血疾病和血小板减少病史及贫血;应用华法令治疗史。

1.4 用药方法 1 060 例行 PCI 术的 ACS 患者随机分为磺达肝葵钠组(527 例)和依诺肝素组(533 例)。两组患者均在阿司匹林+波立维双联抗血小板的基础上,术前 2 d 开始应用磺达肝葵钠(2.5 mg 皮下注射,1 次/d)或依诺肝素(60 mg 皮下注射,2 次/d),术前 12 h 停用磺达肝葵钠或依诺肝素,术中均应用普通肝素(80 ~ 100 U/kg),术后 6 h 继续使用磺达肝葵钠(2.5 mg 皮下注射,1 次/d)或依诺肝素(60 mg 皮下注射,2 次/d)3 d;其他药物(如:他汀类,血管紧张素转换酶抑制剂、 $\beta$ 受体阻滞剂和硝酸酯类等)使用情况根据临床情况决定。

## 1.5 观察指标

1.5.1 住院期间及术后 2、4 周 MACE 发生率 死亡;再发心肌梗死;再发胸痛持续时间 $> 30$  min;新出现的 Q 波( $\geq 2$  个导联, $> 0.03$  s),肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)或肌钙蛋白 I(cTnI) $>$ 正常上限的 3 倍;再发心肌缺血;休息或轻微活动发生心绞痛,心电图呈缺血性改变;靶血管重建术;因严重的心肌缺血症状须行冠状动脉旁路移植术(CABG)或反复 PCI。

1.5.2 住院期间出血并发症 采用 TIMI 分级标准。大量出血:包括颅内出血,明显出血使血红蛋白降低 $\geq 50$  g/L 或 HCT 降低 $\geq 15\%$ ;少量出血:自发血尿、呕血,可察觉出血使血红蛋白降低 $\geq 30$  g/L

或红细胞压积降低 $\geq 10\%$ ,未察觉出血使血红蛋白降低 $\geq 40$  g/L 但 $\leq 50$  g/L,或红细胞压积降低 $\geq 12\%$ ,但 $\leq 15\%$ ;微量出血:血液丢失未达到以上标准,如:牙龈出血、皮下少量出血等。

1.6 统计学处理 应用统计学软件 SPSS 17.0 对数据进行统计学分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间对比应用  $t$  检验;计数资料以百分率表示,率的比较应用  $\chi^2$  检验;建立 Logistic 回归模型,进行多因素逐步回归分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患者基础临床资料 见表 1。两组间比较患者年龄、性别、高血压史、糖尿病史、急性心梗、不稳定性心绞痛、 $\beta$ 受体阻滞剂、他汀类及硝酸酯类用药史差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),吸烟史及 ACEI/ARB 用药史两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 患者基础临床资料 例(%)

临床资料	磺达肝葵钠组 ( $n = 527$ )	依诺肝素组 ( $n = 533$ )	$P$ 值
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	65.75 $\pm$ 7.09	65.65 $\pm$ 7.82	0.824
男性	396(75.2)	381(71.5)	0.158
吸烟史	305(57.8)	271(50.8)	0.015
高血压史	327(62.0)	347(65.1)	0.273
糖尿病史	188(35.6)	201(37.7)	0.453
急性心梗	56(10.6)	59(11.1)	0.742
不稳定性心绞痛	471(89.4)	474(88.9)	0.893
口服用药情况			
$\beta$ 受体阻滞剂	349(66.2)	332(62.3)	0.203
ACEI/ARB	247(46.9)	216(40.5)	0.027
他汀类	525(99.6)	532(99.8)	0.322
硝酸酯类	466(88.4)	474(88.9)	0.721

2.2 患者病变及介入治疗情况 见表 2。两组患者病变血管类型、植入支架数目、病变血管数、病变长度、植入支架直径、植入支架长度及介入并发症之间比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 2 患者病变及介入治疗情况

病变及介入情况	磺达肝葵钠组 ( $n = 527$ )	依诺肝素组 ( $n = 533$ )	$P$ 值
LAD 病变[例(%)]	329(62.4)	353(66.2)	0.156
RCA 病变[例(%)]	165(31.3)	158(29.6)	0.602
LCX 病变[例(%)]	33(6.3)	22(4.2)	0.157
植入支架数(枚)	617	625	0.809
病变血管数( $\bar{x} \pm s$ )	1.33 $\pm$ 0.52	1.32 $\pm$ 0.51	0.814
病变长度( $\bar{x} \pm s$ , mm)	25.84 $\pm$ 5.61	25.39 $\pm$ 5.80	0.266
植入支架直径( $\bar{x} \pm s$ , mm)	3.11 $\pm$ 0.45	3.12 $\pm$ 0.47	0.571
植入支架长度( $\bar{x} \pm s$ , mm)	25.70 $\pm$ 5.61	25.26 $\pm$ 5.76	0.408
介入治疗并发症(例)	0	0	0

2.3 住院期间出血、血栓及 MACE 发生率 见表 3。磺达肝葵钠组和依诺肝素组相比,住院期间 MACE 发生率、大量出血、少量出血及血小板减少无明显差异( $P > 0.05$ );两组比较在微量出血方面存在统计学差异( $P < 0.05$ )。将吸烟史、ACEI/ARB 用药史、微量出血代入二元 Logistic 回归方程后,再将磺达肝葵钠组和依诺肝素组代入方程,只有分组情况纳入回归方程( $OR: 2.266, 95\%CI: 1.313 \sim 3.912, P = 0.003$ ),可见两组 PCI 术后的出血并发症与吸烟史及 ACEI/ARB 用药史无关,与分组情况有关。

表 3 住院期间出血、血栓及 MACE 发生率 例

	磺达肝葵钠组( $n = 527$ )	依诺肝素组( $n = 533$ )	$P$ 值
死亡	0	0	0
再发心梗	0	0	0
术后心绞痛	2	3	0.421
靶血管重建	0	0	0
大量出血	0	0	0
少量出血	0	1	0.320
微量出血	23	40	0.023
血小板减少	0	0	0

2.4 2 周及 4 周主要心脏不良事件发生率 见表 4、5。两组患者 2 周及 4 周 MACE 发生率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。住院期间、术后 2 周、4 周仍有心脏绞痛发作患者均为冠脉多支多处病变或单支弥漫病变,行点支架处理,未行完全血运重建,术后心脏绞痛发作频率、程度均较术前明显减轻。术后 4 周再发心梗 1 例,为患者出院后自行中断用药所致。

表 4 2 周主要心脏不良事件发生率 例

MACE	磺达肝葵钠组( $n = 527$ )	依诺肝素组( $n = 533$ )	$P$ 值
死亡	0	0	0
再发心梗	0	0	0
术后心绞痛	2	3	0.991
靶血管重建	0	0	0

表 5 4 周主要心脏不良事件发生率 例

MACE	磺达肝葵钠组( $n = 527$ )	依诺肝素组( $n = 533$ )	$P$ 值
死亡	0	0	0
再发心梗	0	1	0.320
术后心绞痛	3	4	0.716
靶血管重建	0	0	0

### 3 讨论

PCI 术已经成为处理急性冠脉综合征的常规方法,依诺肝素在 ACS 患者 PCI 围手术期的抗凝疗效已为共识<sup>[4-6]</sup>。磺达肝葵钠是第一个人工合成

的 Xa 因子选择性抑制剂,与依诺肝素相比,磺达肝葵钠具有以下特点:(1)磺达肝葵钠具有独特的分子结构,以 1:1 的比例与抗凝血酶(AT)上的戊糖结构结合而抑制因子 Xa,但这种结合是可逆的,磺达肝葵钠活化一个分子的 AT 后,以原型释放并结合其他的 AT 分子,使 AT 抑制因子 Xa 的速率增加约 300 倍。对因子 Xa 的抑制作用影响了凝血级联反应的进程,并抑制了凝血酶的形成和血栓的增大。(2)磺达肝葵钠与血小板没有直接相互作用,也不影响出血时间,临床罕有肝素诱导的血小板减少(HIT)发生<sup>[7]</sup>。(3)磺达肝葵钠较依诺肝素分子量更小,拥有更好的生物利用度,且不与血小板结合,不能抑制血小板的聚集,HIT 发生率低于依诺肝素<sup>[8]</sup>。

本研究比较了在中国人群 ACS 患者中使用依诺肝素与磺达肝葵钠的有效性及安全性。研究结果显示:磺达肝葵钠与依诺肝素的抗凝疗效相当,住院期间及术后 2、4 周的 MACE 两组相比无明显差异( $P > 0.05$ )。但住院期间磺达肝葵钠组微量出血发生率低于依诺肝素组,两组间的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。本研究结果与国外大型临床试验 OASIS-5 研究结果基本相同<sup>[9]</sup>。分析出现这种差异的主要原因为磺达肝葵钠与依诺肝素的分子结构及作用机制不同,引起出血并发症的发生率不同,且磺达肝葵钠优于依诺肝素<sup>[10]</sup>。其次,PCI 术中需使用普通肝素。不同分子量的肝素交叉使用可能会增加出血风险。低分子肝素与普通肝素在 PCI 手术期间交叉使用会增加出血风险<sup>[11]</sup>,而接受磺达肝葵钠治疗的 ACS 患者可以安全地在 PCI 术中使用普通肝素,不增加出血风险<sup>[12]</sup>。

本研究发现在中国人群中 ACS 患者 PCI 围手术期使用磺达肝葵钠与依诺肝素具有相同的抗凝疗效,应用磺达肝葵钠出血并发症发生率更低,具有较好的疗效及安全性。但本研究具有一定的局限性,如:未研究行复杂 PCI 术后磺达肝葵钠与血小板 b<sub>2</sub>/a 受体拮抗剂联合应用后安全性与抗凝疗效的问题,进一步的研究可深入探讨。

### 4 参考文献

- [1] Rao SV, Ohman EM. Anticoagulant therapy for percutaneous coronary intervention [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2010,3(1):80-88.
- [2] Anderson JA, Hirsh J, Yusuf S, et al. Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial [J]. Thromb Haemost, 2010,8(2):243-249.
- [3] Yan HB, Song L, Liu R, et al. Comparison of safety and efficacy between fondaparinux and nadroparin in non-ST elevation acute coronary syndromes [J]. Chin Med J (Engl), 2011,124(6):879-886.
- [4] Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment



- elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial [J]. JAMA, 2004, 292(1):45-54.
- [5] Montalescot G, White HD, Gallo R, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention [J]. N Engl J Med, 2006, 355(10):1006-1017.
- [6] 李虎,王健,肖军,等. 比较磺达肝癸钠与依诺肝素预防骨科大手术后静脉血栓栓塞症疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(3):370-375.
- [7] Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies [J]. Arch Intern Med, 2002, 162(16):1833-1840.
- [8] Yau JW, Stafford AR, Liao P, et al. Mechanism of catheter thrombosis: comparison of the antithrombotic activities of fondaparinux, enoxaparin, and heparin *in vitro* and *in vivo* [J]. Blood, 2011, 118(25):6667-6674.
- [9] Mckeage K, Lyseng-Williamson KA. Fondaparinux: a pharmacoeconomic review of its use in the management of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome [J]. Pharmacoeconomics, 2010, 28(8):687-698.
- [10] Schiele F. Fondaparinux and acute coronary syndromes: update on the OASIS 5-6 studies [J]. Vasc Health Risk Manag, 2010, 15(6):179-187.
- [11] Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial [J]. JAMA, 2004, 292(1):45-54.
- [12] Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. FUTURA/OASIS-8 Trial Group [J]. JAMA, 2010, 304(12):1339-1349.
- (收稿:2013-09-16 编辑:张倩)

## R-GEMOX 联合甲强龙方案治疗套细胞淋巴瘤疗效观察

谢美强 吴光兴 习大林 宋源锐

**摘要** 目的:探讨 R-GEMOX 联合甲强龙方案治疗套细胞淋巴瘤的疗效及毒副反应。方法:将 52 例初治的套细胞淋巴瘤患者分为 2 组:对照组 24 例常规接受 R-CHOP 方案,治疗组 28 例采用 R-GEMOX 联合甲强龙方案(注射用利妥昔单抗:375 mg/m<sup>2</sup>,d<sub>0</sub>;注射用盐酸吉西他滨 1 000 mg/m<sup>2</sup>,d<sub>1,8</sub>;注射用奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>,d<sub>1</sub>;注射用甲强龙 500 mg,d<sub>1-5</sub>),对照组和治疗组均化疗 4 个周期,每 21 或 28 天为 1 个周期,完成 4 个周期化疗后评价近期疗效、毒副反应及 5 年生存率。结果:治疗组 CR 13 例(46.4%),PR 11 例(39.2%),SD 2 例(7.1%),PD 2 例(7.1%),总有效率(ORR) 85.7%,5 年生存率 57.1%;对照组 CR 7 例(29.2%),PR 6 例(25.0%),SD 4 例(16.7%),PD 7 例(29.2%),总有效率(ORR) 54.2%,5 年生存率 29.2%,差异均有显著性( $P < 0.01$ )。治疗组的主要不良反应是骨髓抑制、胃肠道反应及外周神经毒性,全组无化疗毒性相关性死亡病例。结论:R-GEMOX 联合甲强龙方案对套细胞淋巴瘤有较好的疗效,且患者耐受性好,是值得推荐的一个方案。

**关键词** 套细胞淋巴瘤; R-GEMOX 方案; 甲强龙; 疗效

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)是一组具有较强异质性的淋巴细胞异常增殖性疾病,是血液淋巴系统最常见的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。在中国,恶性淋巴瘤成为发病率增长最快的肿瘤之一,其中以非霍奇金淋巴瘤为主。套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)约占非霍奇金淋巴瘤的 6%,兼具惰性淋巴瘤不可治愈和侵袭性淋巴瘤生长速度快的特点<sup>[2]</sup>,因其恶性程度高,大部分患者在确诊时为晚期,结外侵犯常见,因此预后较差, MCL 目前尚无标准的治疗方案<sup>[3]</sup>,一线治疗常选用 R-CHOP 方案(利妥昔单抗+CHOP),其完全缓解率

(CR)可提高至 34%,无进展生存(PFS)28 个月。尽管如此,仍有超过一半的 MCL 患者将复发成为难治性淋巴瘤。我院肿瘤防治中心自 2006 年 6 月至 2012 年 6 月采取 R-GEMOX 联合甲强龙方案治疗 MCL 患者,取得了较好的效果,现报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 入组标准** (1)均经组织病理学联合免疫组化确诊为 MCL;(2)先前未接受任何治疗;(3)至少存在一个可测量或可评估的疾病部位;(4)Kamofsky 评分>60 分;(5)骨髓、心脏和肝肾功能正常,无化疗禁忌证;(6)预计生存期>4 个月。

**1.2 患者一般资料** 选取湛江中心人民医院肿瘤防治中心 2006 年 6 月至 2012 年 6 月符合上述入组标准的患者 52 例。分 2 组,治疗组 28 例,