

论著 · 临床研究

ACS 患者行冠状动脉支架植入术后“双抗”治疗的病理生理影响

张询

(四川大学华西广安医院心内科, 四川广安 638000)

摘要:目的 探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者行冠状动脉支架植入(PCI)后阿司匹林+替格瑞洛或氯吡格雷抗凝治疗对血小板聚集性、血管内皮功能、炎症介质水平的影响。方法 选取 2015 年 4 月至 2016 年 5 月该院行 PCI 的 ACS 患者 100 例为研究对象,采用随机数表法分为观察组和对照组各 50 例,观察组术后予以阿司匹林+替格瑞洛行抗凝治疗,对照组术后给予阿司匹林+氯吡格雷抗凝,术后均随访 1 年,比较两组用药 1 年内血小板聚集率,对比两组治疗前后血清内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)、纤溶酶原激活抑制剂-1(PAI-1)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)、人可溶性 CD40 配体(sCD40L)水平,记录术后终点事件与不良反应。**结果** 观察组用药后 1、6 个月、1 年血小板聚集率均低于对照组($P < 0.05$);观察组治疗后血清 ET-1(100.20 ± 1.87)ng/L、PAI-1(3.20 ± 1.34) μ g/L、hs-CRP(12.20 ± 1.65)mg/L、IL-6(10.29 ± 1.74)pg/mL、sCD40L 水平(1.20 ± 0.27) μ g/L 较对照组明显下降($P < 0.05$),而 NO 水平(58.22 ± 1.74)mg/L 高于对照组($P < 0.05$);观察组术后 1 年内终点事件发生率 6.00%、不良反应发生率 8.00% 略低于对照组 10.00%、10.00%,但差异比较无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** ACS 患者在 PCI 术后应用阿司匹林联合替格瑞洛行抗凝治疗效果优于阿司匹林联合氯吡格雷,前者对血小板聚集性、血管内皮功能、炎症介质水平有明显改善作用,且安全可靠,值得在临床推广应用。

关键词:急性冠状动脉综合征; 冠脉支架植入术; 阿司匹林; 替格瑞洛; 氯吡格雷; 血小板; 血管内皮功能; 炎症介质

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.09.019

中图法分类号:R541.4

文章编号:1673-4130(2018)09-1087-05

文献标识码:A

Effect of aspirin and ticagrelor or clopidogrel anticoagulant therapy on platelet aggregation, endothelial function and levels of inflammatory mediators in patients with ACS after coronary stent implantation

ZHANG Xun

(Department of Cardiology, West China-Guang'an Hospital, Sichuan University, Guang'an, Sichuan 638000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of aspirin and ticagrelor or clopidogrel anticoagulant therapy on platelet aggregation, endothelial function and levels of inflammatory mediators in patients with acute coronary syndrome (ACS) after coronary stent implantation (PCI). **Methods** 100 cases of patients with ACS who underwent coronary stent implantation in our hospital from April 2014 to May 2016 were enrolled in the study. The patients were randomly divided into the observation group and the control group by random number table method, 50 cases in each group. The observation group were treated with aspirin and ticagrelor anticoagulant therapy after operation, while the control group were treated with aspirin and clopidogrel anticoagulant therapy. All patients were followed up for 1 year. The platelet aggregation rate within 1 year of medication, levels of serum endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6) and soluble CD40 ligand (sCD40L) were compared between the two groups. The outcome events and adverse reactions were recorded. **Results** 1 month, 6 months and 1 year after treatment, the platelet aggregation rates in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, levels of serum ET-1, PAI-1, hs-CRP, IL-6 and sCD40L were significantly lower in the observation group than the control group ($P < 0.05$), while NO level was higher than the control group ($P < 0.05$). The incidence rates of outcome events and adverse reactions in the observation group were slightly lower than those in the control group (6.00% and 8.00% vs. 10.00% and 10.00%, $P >$

作者简介: 张询,男, 医师, 主要从事临床心脏内科方面的研究。

本文引用格式: 张询. ACS 患者行冠状动脉支架植入术后“双抗”治疗的病理生理影响[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(9): 1087-1090.

0.05). **Conclusion** The effect of aspirin combined with ticagrelor anticoagulant therapy is better than that of aspirin combined with clopidogrel anticoagulant therapy in patients with ACS after PCI. The former can significantly improve platelet aggregation, endothelial function and levels of inflammatory mediators, and it is safe and reliable.

Key words: acute coronary syndrome; coronary stent implantation; aspirin; ticagrelor; clopidogrel; platelet; endothelial function; inflammatory mediator

急性冠状动脉综合征(ACS)的病理基础在于冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭后,继发完全或不完全闭塞性血栓,患者发病后出现心肌缺血损伤,表现为胸部疼痛、上腹不适及呼吸困难,具有发病急骤、致残率高特点,ACS的急救方案及预后评估是临床研究重点^[1]。目前,冠状动脉支架植入(PCI)是治疗ACS的标准方案,PCI术可迅速恢复闭塞冠状动脉血流,挽救濒死心肌细胞,继而改善预后,但PCI术后扩张部位再狭窄率仍高达25%~50%,而血小板聚集、缺血-再灌注损伤触发血管内皮炎症是术后再狭窄的主要机制^[2]。PCI术后双联抗血小板药物是ACS患者PCI术后的基础用药。临幊上常用的双联抗血小板治疗方案是阿司匹林加一种血小板P2Y12受体抑制剂,如氯吡格雷、替格瑞洛。但是部分患者存在氯吡格雷抵抗,易发生冠状动脉内急性/亚急性血栓,尤其是支架相关血栓,增加终点事件发生率,替格瑞洛是新一代P2Y12受体阻滞剂,较氯吡格雷风险低且无需经肝脏生物转化作用,起效快,但其联合阿司匹林对ACS患者PCI术后的血小板聚集性、血管内皮功能、炎症介质水平的影响较少报道^[3-4]。本将于本院诊治的100例ACS患者纳入本研究,分析了PCI术后用阿司匹林加替格瑞洛或氯吡格雷抗凝治疗对血小板聚集性、血管内皮功能、炎症介质水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2014年4月至2016年5月于本院行PCI术的ACS患者100例纳入研究。纳入研究者均符合2016年《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》^[5]中ACS的诊断标准,包括不稳定型心绞痛(UAP)、非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)、ST段抬高型心肌梗死(STEMI)。纳入标准:(1)冠状动脉造影显示1处以上的狭窄需接受PCI术且首次发病,在12 h内拟行PCI治疗;(2)未曾服用抗血小板药物;(3)对本研究知情同意并签署知情同意书。排除标准:(1)住院期间使用了除阿司匹林、替格瑞洛、氯吡格雷以外的其他抗血小板聚集药物;(2)治疗过程中有明显的出血倾向,或既往发生过活动性消化性溃疡、脑出血、血液系统疾病、抗血小板聚集者;(3)纽约心功能分级IV级或心源性休克引起血流动力学紊乱的心律失常者;(4)严重肝肾功能不全、恶性肿瘤及妊娠与哺乳期妇女。采用随机数表法分为观察组和对照组各50例。观察组中男27例,女23例;年龄56~

69岁,平均(62.10 ± 0.05)岁;ACS临床分型:UAP 29例,NSTEMI 12例,STEMI 9例;植入支架时间为发病后5~11 h,平均(8.03 ± 0.01)h。对照组中男26例,女24例;年龄55~71岁,平均(62.14 ± 0.02)岁;ACS临床分型:UAP 28例,NSTEMI 13例,STEMI 9例;植入支架时间为发病后4~12 h,平均(8.01 ± 0.03)h,两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 两组入院后均行血常规、尿常规、肝肾功能、心肌酶、电解质、血糖、血脂、凝血等检查,并完善相关无创检查,在发病后12 h内采用国产Firebird雷帕霉素药物洗脱支架(上海微创医疗器械有限公司提供)行PCI治疗,术后血管开通且残余狭窄在20%以下,心肌梗死溶栓试验血流达Ⅲ级以上且无急性支架内血栓形成。两组在PCI术后均在常规使用他汀类药物、扩管药物、β受体阻滞剂治疗的基础上予以双联抗血小板治疗。观察组于术后1 d给予阿司匹林肠溶片(上海海虹实业集团巢湖今辰药业有限公司,规格:300 mg,1片/次,1次/天)+替格瑞洛片(瑞典AstraZeneca AB公司,规格:90 mg),负荷剂量180 mg,术后给予标准维持剂量90 mg,2次/天,口服12个月;对照组在PCI术后1 d给予阿司匹林肠溶片(厂商及用量同观察组)+硫酸氢氯吡格雷片(赛诺菲杭州制药有限公司,规格:75 mg),负荷剂量300 mg,术后给予维持剂量75 mg,2次/天,连续服用12个月。

1.3 观察指标 (1)两组用药后1年内血小板聚集率:比较两组用药前、用药后1个月、用药后6个月、用药后1年血小板聚集率,应用美国Chrono-log公司590-2D血小板分析仪进行测定,诱导剂为花生四烯酸(终浓度10 μmol/L)及胶原(终浓度2 μmol/L),抽血3 h内完成检测,由电脑屏幕读出血小板聚集率;(2)两组治疗前后内皮功能及纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)水平:入院时及治疗结束后3 d,取晨空腹静脉血3 mL,离心分离得血清后,置于-70℃冰箱中保存备用,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)、纤溶酶原激活抑制剂-1(PAI-1)水平,试剂盒均由上海斯信生物科技有限公司提供,检测时严格按照说明书进行;(3)促炎性细胞因子水平:入院时及治疗结束后3 d,按照上述方法采集血标本,采用ELISA检测两组血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)、人可溶性CD40配体(sCD40L)水平;(4)观察两组术后终点事件及不良反

应发生率:主要终点事件包括心肌梗死、充血性心力衰竭、卒中、终末期肾病、肾小球滤过率降低 50%,不良反应主要包括大出血、消化道出血、呼吸困难、心动过缓等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件处理数据,计数资料以%表示,采取 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组用药后 1 年内血小板聚集率比较 两组用药后 1、6 个月、1 年血小板聚集率均低于用药前($P < 0.05$),且观察组上述各时点血小板聚集率低于对照组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组治疗前后内皮功能及 PAI-1 水平的比较

治疗前两组血清 ET-1、NO、PAI-1 水平比较,差异无

统计学意义($P > 0.05$);治疗后观察组血清 ET-1、PAI-1 水平均低于对照组($P < 0.05$),NO 水平明显高于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组用药后 1 年内血小板聚集率比较(% $\bar{x} \pm s$)

组别	n	用药前	用药后 1 个月	用药后 6 个月	用药后 1 年
观察组	50	70.10 \pm 1.88	45.29 \pm 1.79*	30.20 \pm 1.73*	24.23 \pm 1.67*
对照组	50	70.01 \pm 1.96	63.10 \pm 1.77*	45.11 \pm 1.88*	32.14 \pm 1.98*
χ^2		0.234	50.027	41.266	21.593
P		0.815	0.000	0.000	0.000

注:与同组用药前比较,* $P < 0.05$

2.3 两组治疗前后促炎性细胞因子水平比较 治疗后观察组血清 hs-CRP、IL-6、sCD40L 水平与对照组比较明显降低($P < 0.05$),见表 3。

表 2 两组治疗前后内皮功能及 PAI-1 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ET-1(ng/L)		NO(mg/L)		PAI-1(μg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	135.26 \pm 1.70	100.20 \pm 1.87*	35.27 \pm 1.67	58.22 \pm 1.74*	7.76 \pm 1.08	3.20 \pm 1.34*
对照组	134.69 \pm 1.75	125.43 \pm 1.73*	35.05 \pm 1.74	42.10 \pm 1.78*	7.65 \pm 1.02	5.69 \pm 1.45*
t	1.652	70.030	0.645	45.792	0.524	8.918
P	0.102	0.000	0.520	0.000	0.602	0.000

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$

表 3 两组治疗前后促炎性细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP(mg/L)		IL-6(pg/mL)		sCD40L(μg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	33.10 \pm 1.05	12.20 \pm 1.65*	42.21 \pm 1.77	10.29 \pm 1.74*	4.75 \pm 1.39	1.20 \pm 0.27*
对照组	33.45 \pm 1.02	20.12 \pm 1.73*	42.67 \pm 1.82	24.29 \pm 1.65*	4.85 \pm 1.36	2.69 \pm 0.33*
t	1.691	23.425	1.281	41.283	0.364	24.710
P	0.094	0.000	0.203	0.000	0.717	0.000

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$

2.4 两组术后 1 年内终点事件发生率比较 两组间术后 1 年内观察组终点事件发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 4 两组术后 1 年内终点事件发生率比较[n(%)]

组别	n	心肌梗死	充血性心力衰竭	卒中	终末期肾病	肾小球滤过率异常	终点事件发生率
观察组	50	0	1	0	0	2	3(6.00)
对照组	50	1	0	1	2	1	5(10.00)
χ^2	—	—	—	—	—	—	0.544
P	—	—	—	—	—	—	0.461

注:—表示该项无数据

2.5 两组术后 1 年内不良反应发生率比较 术后 1 年内,观察组出现大出血 2 例,胃肠道出血、呼吸困难各 1 例,对照组出现大出血 1 例,尿酸升高 2 例,心动

过缓 2 例,观察组术后 1 年内不良反应发生率为 8.00% 与对照组(10.00%)比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.122, P > 0.05$)。

3 讨 论

ACS 是由冠状动脉粥样硬化斑块破裂,出现冠状动脉痉挛的临床综合征,患者急性心肌组织出现明显缺血症状,大片坏死或严重受损,若未及时救治会严重影响患者生命安全及生活质量,因此需及早诊断、治疗及进行预后评估^[6-7]。近年来,PCI 在 ACS 患者中已被广泛应用,该术采用心导管技术疏通狭窄甚至闭塞的冠状动脉管腔,继而改善患者心肌血流灌注,但术后患者支架内血小板聚集常引起支架内再狭窄及主要心血管事件。因此,PCI 术后积极抗栓、抗血小板治疗是 ACS 的重要干预环节^[8]。此外,内皮损伤、促炎性细胞因子等是诱发 ACS 患者斑块破裂的

主要原因,血管内皮细胞会分泌血管活性物质,调节血管功能,其中 NO 为体内最强内源性血管舒张因子,在动脉粥样硬化中起着重要作用,而 ET-1 是血管内皮细胞分泌的缩血管因子,正常情况下 ET-1 及 NO 水平处于动态平衡,维持血管正常舒缩功能,而在 ACS 患者 ET-1 水平明显增高,NO 水平降低,ET-1 的血管收缩效应占主导地位,引起内皮功能紊乱、血管收缩及外周阻力增加,同时 PAI-1 等纤溶系统抑制因子过表达也会加速斑块破裂^[9]。促炎性细胞因子 hs-CRP、IL-6 在 ACS 发病中也扮演重要角色。此外,PCI 术中球囊扩张及支架置入的机械挤压也会损伤血管内膜,加剧炎症反应,如 sCD40L 是由膜结合性白细胞分化抗原 40 配体(CD40L)水解形成的三聚肽片段,可刺激炎症细胞趋化因子、诱发慢性炎症^[10]。

氯吡格雷联合阿司匹林已成为 PCI 术后常规抗血小板治疗方案,但氯吡格雷为噻吩并吡啶类药物,必须经生物过程转化才可实现活性,会干扰 ADP 受体活性,影响血小板寿命及功能恢复,因此部分 ACS 患者会存在氯吡格雷低反应性,不仅不会降低血小板聚集率,反而诱发心血管事件。替格瑞洛为新型环戊基三唑嘧啶类口服抗血小板药,是 P2Y2 受体拮抗剂,具有起效快、无需经肝脏代谢激活、与 P2Y12 ADP 受体可逆结合等优点,有研究显示治疗 1 周替格瑞洛的血小板抑制率明显高于氯吡格雷,尤其针对氯吡格雷低反应者,可更好抑制血小板聚集,避免因基因多态性所致的氯吡格雷低反应性,同时降低心血管死亡、心肌梗死、卒中等复合终点事件发生率,不会增加出血风险,但替格瑞洛对 ACS 患者内皮功能及促炎性细胞因子的改善作用较少报道^[11-13]。

张玉惠等^[14]在对比替格瑞洛与氯吡格雷对 ACS 患者血小板聚集率的影响时发现,留置用药后 2 h、4 h、24 h、7 d、30 d 时血小板聚集率均明显低于用药前,且替格瑞洛组上述各时点血小板聚集率均较氯吡格雷组低,本研究结果显示,观察组用药后 1 个月、6 个月、1 年血小板聚集率均较用药前及对照组同时点低,这与上述研究结果相似,因而替格瑞洛联合阿司匹林对 ACS 患者血小板抑制效果好,推测是因为与氯吡格雷相比,替格瑞洛为非前体药物,不需肝脏代谢即可直接作用,加之其与 P2Y12、ADP 受体结合具有可逆性,不会改变受体构象或发生信号转导,因此有利于血小板功能迅速恢复。在内皮功能及促炎性细胞因子改善方面,高鹏等^[15]分析了替格瑞洛与氯吡格雷对 ACS 患者 PCI 术后血小板功能和促炎性细胞因子的影响,结果显示替格瑞洛组术后 24 h、7 d 及 28 d 血清 hs-CRP、sCD40L 水平均较氯吡格雷组低,本研究结果显示观察组治疗后血清 ET-1、PAI-1、hs-CRP、IL-6、sCD40L 水平低于对照组及同组治疗前,而 NO 水平较对照组明显升高,这与上述报道结果相似,因而替格瑞洛具有抗血小板聚集与抗炎双重作用,能较

好发挥对血管、心肌的保护和修复功能。在安全性方面,周登峰等^[16]报道,183 例 ACS 患者使用替格瑞洛+阿司匹林行抗凝治疗 1 年后,其心肌梗死、卒中、心血管死亡等终点事件发生率为 0.55%,不良反应发生率为 8.29%,均略低于氯吡格雷联合阿司匹林组 4.15%、10.93%,但差异比较无统计学意义,本研究观察组与对照组的终点事件发生率(6.00% vs. 10.00%)、不良反应发生率(8.00% vs. 10.00%)比较未见明显差异,这与上述研究结果相似。因此,替格瑞洛在安全性方面略优于氯吡格雷,但并没有明显差异,远期安全性需进一步研究。

综上所述,ACS 患者行 PCI 术后应用阿司匹林+替格瑞洛行抗凝治疗能较好地改善血小板聚集性、血管内皮功能及炎症介质水平,近期安全性与阿司匹林+氯吡格雷相近,远期疗效及安全性可进一步开展研究。

参考文献

- [1] 刘毓刚,肖毅,沈金兰,等. 血清肌钙蛋白 I 和缺血修饰白蛋白在急性冠状动脉综合征早期诊断及预后评估中的价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(10): 960-963.
- [2] 高彩丽,叶武成. AMI 患者冠脉支架植入早期血清 MIP-1 α 变化情况研究[J]. 医学临床研究, 2016, 33(4): 739-741.
- [3] 程庆强,高洁,吕中华,等. 老年冠心病患者服用替格瑞洛与氯吡格雷出血风险比较[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(12): 881-885.
- [4] 陈曦,张海洋,孔繁亮,等. 替格瑞洛联合西洛他唑在 ACS 患者 PCI 术后抗血小板治疗中的应用[J]. 山东医药, 2015, 55(18): 43-45.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会,中华医学会心血管病学分会,中华医学会检验医学分会等. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(4): 397-404.
- [6] 马英然,吴淑云. ACS 患者心电图结果与冠脉病变相关性的临床研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2015, 12(6): 135-137.
- [7] 刘丽,董兰,宋丹红,等. 急性冠状动脉综合征实施程序化急救护理的临床方法与效果[J]. 西部医学, 2015, 27(10): 1589-1591.
- [8] 高翔,王兆翔,纪征,等. 替格瑞洛与氯吡格雷对急性冠状动脉综合征介入治疗患者血小板功能影响的比较及临床意义[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(10): 672-674.
- [9] 尹彬. 不同剂量瑞舒伐他汀对 ACS 患者血清炎症因子及血管内皮功能的影响[J]. 河北医学, 2016, 22(8): 1297-1299.
- [10] 薛剑,蒋静,李军,等. 超敏 C 反应蛋白水平与急性冠脉综合征危险分层的相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(10): 956-959.
- [11] 白艳艳,史骏,刘成,等. 不同抗血小板药物在 ACS 患者 PCI 术后氯吡格雷低反应性中的疗效及安全性[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(12): 1491-1493.
- [12] 李晶晶,陈逸伦,马永东,等. 替格瑞洛(下转第 1094 页)

现代药理学研究表明双黄连制剂具有广谱的抗菌作用^[5-6],并且双黄连与抗菌药物联用也成为新的研究应用方向。张伟等^[7]将双黄连与氯唑西林钠联用,研究表明对金葡球菌耐药株具有较好的体外抗菌活性。杨嘉永等^[8]将双黄连与左氧氟沙星联合应用后,双黄连与左氧氟沙星联合用药 FIC 指数范围为 0~1,体外联合抗菌作用以相加为主。

本研究中,双黄连联合哌拉西林/他唑巴坦的 FIC 指数显示,对广泛耐药鲍曼不动杆菌联合抑菌以无关作用为主,少数表现为相加作用,无拮抗作用。双黄连与哌拉西林/他唑巴坦单用与联合应用浓度-累积抑菌百分率曲线结果显示,两药联合应用与单用相比,累积抑菌曲线在一定浓度内轻度左移,表明双黄连与哌拉西林/他唑巴坦有联合抑菌作用,但抑菌效果增强较弱。双黄连联合头孢哌酮/舒巴坦 FIC 指数显示,对广泛耐药鲍曼不动杆菌联合抑菌以相加作用和协同作用为主,无拮抗作用。双黄连与头孢哌酮/舒巴坦单用与联合应用浓度-累积抑菌百分率曲线结果显示,两药联合应用与单用相比,累积抑菌曲线明显左移,表明双黄连与头孢哌酮/舒巴坦联合应用抑菌作用显著增强,体外联合抑菌效果较好。哌拉西林/他唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦同为含 β -内酰胺抑制剂类抗菌药物,有多项研究表明,头孢哌酮/舒巴坦具有明显的抗菌活性^[9-12]。舒巴坦是一种半合成的 β -内酰胺酶抑制剂,它可以抑制多种 β -内酰胺酶,而且可以直接作用于细菌的青霉素结合蛋白 PBP2,从而显示出明显的抑菌作用,舒巴坦的抑菌效果明显好于其他 β -内酰胺酶抑制剂。本次试验也表明了双黄连与头孢哌酮/舒巴坦联合用药优于与哌拉西林/他唑巴坦联合用药的抑菌效果。总之,2 种联合方案在体外对 30 株广泛耐药鲍曼不动杆菌均显示了不同程度的抑菌作用,尤其与头孢哌酮/舒巴坦联合应用抑菌效果显著增强。中西药联合应用降低 MIC 的抑菌机制有可能与干扰细菌某个组分合成、抑制细菌的外排泵等因素有关^[13],具体抑菌机制和临床应用效果尚需进一步研究。

参考文献

- [1] 王辉,郭萍,孙宏莉,等. 碳青霉烯类耐药的不动杆菌分子(上接第 1090 页)
- [2] 与氯吡格雷对急性冠脉综合征患者经皮冠脉动脉介入术后血小板抑制效果的比较[J]. 现代生物医学进展,2015,15(18):3462-3465.
- [3] 韩庆,沈德良,王勃,等. 非 ST 段抬高急性冠脉综合征经皮冠状动脉支架植入术后替格瑞洛使用 18 个月的临床观察[J]. 临床心血管病杂志,2016,32(6):630-632.
- [4] 张玉惠,刘俊,陈金国,等. 替格瑞洛与氯吡格雷对急性冠状动脉综合征患者血小板聚集的对比分析[J]. 蚌埠医学

- 流行病学及其泛耐药的分子机制[J]. 中华检验医学杂志,2006,29(12):1062-1073.
- [2] 李丹鹤,马瑞芝. 鲍曼不动杆菌医院感染的临床特点及耐药分析[J]. 实用医技杂志,2011,18(3):279.
- [3] 朱德妹,张婴元,汪复,等. 2008 年上海地区细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2009,9(6):401-411.
- [4] 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志,2012,92(2):76-85.
- [5] 孙效珍,解建设,解鲁豫. 双黄连的药理与临床应用[J]. 黑龙江医药,2006,19(1):54-55.
- [6] 田乐,周伟,狄留庆,等. 双黄连口服液中主要活性成分体外抗菌效应相关性研究[J]. 南京中医药大学学报,2012,28(1):89-91.
- [7] 张伟,包俊. 双黄连联合氯唑西林钠对金葡球菌耐药株的抗菌作用研究[J]. 中国中医药科技,2013,20(3):245-246.
- [8] 杨嘉永,徐和平,孙渊亮. 双黄连联合左氧氟沙星对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的体外抗菌活性[J]. 中国医院药学杂志,2011,31(14):1190-1192.
- [9] 李娅娟,刘蓬蓬,李萍,等. 头孢哌酮/舒巴坦对革兰阴性菌的抗菌活性[J]. 中华医院感染学杂志,2006,16(5):554-556.
- [10] HIGGINS P G, WISPLINGHOFF H, STEFANIK D, et al. In vitro activities of the beta-lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam alone or in combination with beta-lactams against epidemiologically characterized multidrug-resistant Acinetobacter baumannii strains [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(5): 1586-1592.
- [11] LEVIN A S, LEVY C E, MANRIQUE A E, et al. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant Acinetobacter baumannii treated with ampicillin/sulbactam [J]. Int J Antimicrob Agents, 2003, 21(1): 58-62.
- [12] LEVIN A S. Multiresistant acinetobacter infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem [J]. Clin Microbiol Infect, 2002, 8(3): 144-153.
- [13] 黄瑞玉,穆小萍,柏彩英,等. 连翘对多药耐药鲍曼不动杆菌主动外排泵编码基因 adeB 的影响[J]. 中国病原生物学杂志,2011,6(2):111-114.

(收稿日期:2017-09-16 修回日期:2017-12-06)

院学报,2016,41(6):733-735.

- [15] 高鹏,仲宁,畅君毅. 替格瑞洛与氯吡格雷对急性冠脉综合征患者 PCI 术后血小板功能和炎症因子的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志,2015,7(6):763-766.
- [16] 周登峰,石焱. 氯吡格雷及替格瑞洛治疗急性冠状动脉综合征 1 年临床疗效对比[J]. 中国临床医学,2016,23(3):291-294.

(收稿日期:2017-10-16 修回日期:2017-12-25)