

# 冠状动脉内膜剥脱术联合冠状动脉旁路移植术后不同抗血栓策略的早期疗效比较

吴震<sup>1</sup> 刘长城<sup>1</sup> 方颖<sup>1</sup> 王素珍<sup>2</sup> 顾承雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京安贞医院心脏外科 100029; <sup>2</sup>潍坊医学院公共卫生与管理学院 261053

通信作者:顾承雄, Email: anzhen@sina.com

**【摘要】** 目的 比较冠状动脉内膜剥脱术(CE)联合冠状动脉旁路移植术(CABG)后不同抗血栓策略的早期效果。方法 选取2014年1月至2018年1月在首都医科大学附属北京安贞医院心脏外科接受择期非体外循环心脏不停跳CE+CABG的患者416例。完全随机分为常规治疗组(208例,术后接受阿司匹林和氯吡格雷治疗)和综合治疗组(208例,常规治疗+低分子肝素联合前列腺素E1)。比较2组患者术后引流量、输血比例、出血事件、围术期心肌梗死发生率和术后30d全因死亡率。结果 综合治疗组患者术后引流量显著多于常规治疗组[(1 540±422)ml比(1 350±368)ml],差异有统计学意义( $P<0.001$ );但2组患者输血比例和出血事件发生率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。综合治疗组患者术后30d心肌梗死和全因死亡的终点事件总发生率显著低于常规治疗组[5.8%(12/208)比11.5%(24/208)],差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 双联抗血小板+低分子肝素和前列腺素E1联合抗血栓策略可显著降低CE+CABG患者的围术期心肌梗死和术后30d死亡的风险,且不增加出血风险。

**【关键词】** 冠状动脉旁路移植术; 冠状动脉内膜剥脱; 抗血栓治疗; 围术期心肌梗死

**【基金项目】** 国家自然科学基金(81370436,81872719)

**【中图分类号】** R 816.2 **【文献标识码】** A

DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2020.06.010

## Comparison of different antithrombotic strategies after coronary endarterectomy combined with coronary artery bypass grafting

Wu Zhen<sup>1</sup>, Liu Changcheng<sup>1</sup>, Fang Ying<sup>1</sup>, Wang Suzhen<sup>2</sup>, Gu Chengxiong<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; <sup>2</sup>School of Public Health and Management, Weifang Medical College, Shandong Province, Weifang 261053, China

Corresponding author: Gu Chengxiong, Email: anzhen@sina.com

**【Abstract】 Objective** To compare different antithrombotic therapy in patients with coronary endarterectomy (CE) combined with coronary artery bypass grafting (CABG). **Methods** From January 2014 to January 2018, 416 patients who underwent scheduled CE + CABG in Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University were randomly divided into two groups: the conventional treatment group (208 cases, treated by aspirin and clopidogrel after surgery); the comprehensive treatment group (208 cases, conventional treatment + low molecular weight heparin combined with alprostadil). The postoperative drainage volume, transfusion ratio, bleeding events, perioperative myocardial infarction rate and 30-day postoperative mortality were compared between the two groups. **Results** The postoperative drainage volume was significantly higher in the comprehensive treatment group than that in the conventional treatment group [(1 540±422)ml vs (1 350±368)ml] ( $P<0.001$ ), but there were no significant difference in the transfusion ratio and bleeding events between the two groups (all  $P>0.05$ ). The incidence of myocardial infarction and 30-day postoperative mortality after surgery was significantly lower in comprehensive treatment group than that in conventional treatment group [5.8% (12/208) vs 11.5% (24/208)] ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Dual antiplatelet + low molecular weight heparin and alprostadil, as antithrombotic strategy, significantly reduce the incidence of myocardial infarction and 30-day postoperative mortality in patients with CE + CABG without increasing risk of bleeding.

**【Key words】** Coronary artery bypass grafting; Coronary endarterectomy; Antithrombotic therapy; Perioperative myocardial infarction

**【Fund program】** National Natural Science Foundation of China (81370436, 81872719)

DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2020.06.010

冠状动脉内膜剥脱术(CE)联合冠状动脉旁路移植术(CABG)已成为治疗弥漫性冠状动脉病变的主要方法<sup>[1-2]</sup>。尽管 CE + CABG 可实现完全心肌再血管化,但是术后围术期心肌梗死发生率达 1.5% ~ 15%<sup>[3]</sup>。Meta 分析研究显示,与单纯 CABG 相比,CE + CABG 显著增加患者围术期心肌梗死风险(比值比 = 3.17, 95% 置信区间 1.75 ~ 5.75)和术后 30 d 全因死亡风险(比值比 = 1.86, 95% 置信区间 1.66 ~ 2.08)<sup>[4]</sup>。靶血管血栓形成是 CE 术后围术期心肌梗死的直接原因,预防血栓形成是 CE 患者围术期治疗的关键。然而,目前尚无关于 CE 术后抗血栓治疗策略的指南<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨 CE + CABG 术后患者应用不同抗血栓策略的早期疗效。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 选取 2014 年 1 月至 2018 年 1 月在首都医科大学附属北京安贞医院心脏外科接受择期非体外循环心脏不停跳 CE + CABG 的患者。纳入标准:①术前 3 个月内无心肌梗死病史;②无阿司匹林过敏;③无消化道溃疡及出血病史;④无肝肾功能异常(超过正常指标 2 倍);⑤未合并室壁瘤、瓣膜病变和大血管疾病。本研究获首都医科大学附属北京安贞医院伦理委员会批准,患者及家属均知情同意且签署了知情同意书。

**1.2 分组及药物治疗** 487 例患者接受非体外循环 CE + CABG 治疗,符合纳入标准 423 例,最终入组 416 例。其中男 320 例、女 96 例,平均年龄(63 ± 8)岁。患者完全随机分为常规治疗组和综合治疗组,每组 208 例。常规治疗组男 156 例、女 52 例,年龄(63 ± 8)岁,体重指数(25.2 ± 2.6) kg/m<sup>2</sup>,吸烟 151 例、高血压 160 例、2 型糖尿病 91 例、血脂异常 142 例、陈旧性脑梗死 23 例,左心室射血分数(60 ± 6)%,冠状动脉三支病变 198 例;综合治疗组男 164 例、女 44 例,年龄(64 ± 7)岁,体重指数(25.6 ± 2.3) kg/m<sup>2</sup>,吸烟 162 例、高血压 171 例、2 型糖尿病 81 例、血脂异常 154 例、陈旧性脑梗死 35 例,左心室射血分数(60 ± 7)%,冠状动脉三支病变 201 例;2 组以上一般资料差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),具有可比性。常规治疗组患者术后接受 100 mg 阿司匹林(拜耳医药保健有限公司生产,批号:BJ31648) + 75 mg 氯吡格雷(深圳信立泰药业股份有限公司生产,批号:FF20131126),1 次/d 治疗。综合治疗组患者在常规治疗组基础上额外连续应用 3 d 低分子肝素(Aspen Pharma Trading limited 生产,批号:5313)(速碧林 0.6 ml/次,每 12 小时 1 次)和前列腺素 E1(北京泰德制药股份有限公司,批号:38029M)[前列地尔 0.1 μg/(kg · h)]。

**1.3 手术过程及用药** 非体外循环 CE + CABG 手术均在全身麻醉下经胸骨正中切口径路实施。术前常规停用抗血小板药物 5 ~ 7 d,停药期间用低分子肝素(0.6 ml/次,每 12 小时 1 次)替代治疗,术前 12 h 停用。常规取左侧乳内动脉和大隐静脉备用。全身肝素化使激活全血凝固时间 > 300 s 后,先建立大隐静脉与主动脉的近端吻合,然后将左乳内动脉吻合于左前降支,最后应用大隐静脉序贯吻合技术依次完成左侧冠状动脉回旋系统和右侧冠状动脉系统的远端吻合。CE 采用闭式剥脱技术,原则如下:①冠状动脉造影显示主要分支呈弥漫性病变,管腔 < 1 mm 或闭塞,无侧支循环;②术中探查靶血管中远段无合适吻合位置,但靶血管供血范围广。闭式 CE 满意的标准:冠状动脉远端剥离的粥样硬化斑块末端呈半透明的鼠尾状且有血液流出。

综合治疗组患者术后 6 h 开始皮下注射低分子肝素和微量泵持续泵入前列腺素 E1。2 组患者均在拔除气管插管且能进食时(术后平均 14.5 h)开始进行双联抗血小板治疗(DAPT)。

**1.4 指标监测** 2 组患者均在术前 1 d 至术后 3 d 每天清晨分别抽取肘正中静脉血,进行心肌肌钙蛋白 I(cTnI)浓度测定,观察 2 组患者术后 cTnI 变化。记录术后总引流量。围术期心肌梗死(CABG 相关心肌梗死)诊断标准:①CABG 术前 cTnI 正常,术后 cTnI 超过正常参考值上限的第 99 百分位数的 10 倍;②存在下列心肌缺血证据之一即可:新病理学 Q 波形成;冠状动脉造影证实存在新发的冠状动脉或桥血管闭塞;影像学证据显示新发的存活心肌丢失或与缺血病因一致的局部室壁运动异常<sup>[6]</sup>。比较 2 组患者围术期心肌梗死和术后 30 d 死亡的发生率。

**1.5 统计学分析** 应用 SAS 9.4 统计分析软件包进行数据处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 手术及围术期指标比较** 2 组患者均顺利完成手术,冠状动脉远端吻合数量、左侧乳内动脉-前降支旁路移植吻合、前降支内膜剥脱、CE 血管 ≥ 2 支比例等手术参数及重症监护病房治疗时间、呼吸机辅助时间差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。综合治疗组患者术后总引流量显著多于常规治疗组( $P < 0.001$ ),见表 1。但 2 组术后输血比例(表 1)和出血事件发生率(常规治疗组脑出血 1 例、消化道出血 2 例,综合治疗组消化道出血 3 例, $\chi^2 < 0.001$ ,

表 1 2 组 CE + CABG 患者手术参数及围术期指标比较

组别	例数	冠状动脉远端吻合数量 (支, $\bar{x} \pm s$ )	LIMA-LAD 吻合 [例(%)]	前降支内膜剥脱 [例(%)]	CE 血管 $\geq$ 2 支 [例(%)]	ICU 治疗时间(d, $\bar{x} \pm s$ )	呼吸机辅助时间(h, $\bar{x} \pm s$ )	术后总引流量 (ml, $\bar{x} \pm s$ )	术后输血 [例(%)]
常规治疗组	208	3.8 $\pm$ 0.6	189(90.8)	23(11.1)	74(35.6)	1.7 $\pm$ 0.6	15 $\pm$ 10	1 350 $\pm$ 368	25(12.0)
综合治疗组	208	3.7 $\pm$ 0.7	184(88.5)	27(13.0)	88(42.3)	1.8 $\pm$ 0.9	14 $\pm$ 8	1 540 $\pm$ 422	31(14.9)
$t/\chi^2$ 值		1.564	0.648	0.364	1.892	-1.333	1.607	4.894	0.734
$P$ 值		0.119	0.421	0.546	0.159	0.183	0.109	<0.001	0.389

注:常规治疗组患者术后接受阿司匹林 + 氯吡格雷治疗;综合治疗组患者在常规治疗组基础上额外应用低分子肝素和前列腺素 E1 治疗;CE 为冠状动脉内膜剥脱术;CABG 为冠状动脉旁路移植术;LIMA-LAD 为左侧乳内动脉-前降支旁路移植;ICU 为重症监护病房

$P=0.999$ ) 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。术后 30 d 随访,综合治疗组患者围术期心肌梗死和全因死亡的终点事件总发生率显著低于常规治疗组 [5.8% (12/208) 比 11.5% (24/208)], 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.379, P = 0.036$ )。

**2.2 cTnI 水平比较** 2 组患者围术期连续 4 d cTnI 检测结果显示,2 组患者术前 cTnI 浓度均为 0, 而均于术后 1 d 达到峰值,但综合治疗组显著低于常规治疗组 [(4.5  $\pm$  1.5)  $\mu\text{g/L}$  比 (5.4  $\pm$  1.9)  $\mu\text{g/L}$ ], 差异有统计学意义 ( $t = -5.362, P < 0.001$ )。然后随着时间延长 cTnI 浓度逐渐降低。综合治疗组和常规治疗组在术后 2 d 的 cTnI 浓度分别为 (2.2  $\pm$  0.6)  $\mu\text{g/L}$ 、(3.5  $\pm$  0.9)  $\mu\text{g/L}$ , 术后 3 d 的 cTnI 浓度分别为 (2.0  $\pm$  0.3)  $\mu\text{g/L}$ 、(2.9  $\pm$  0.4)  $\mu\text{g/L}$ , 差异均有统计学意义 ( $t = -17.333, -25.960$ , 均  $P < 0.001$ )。

### 3 讨论

血管内皮细胞在维持血液凝血-纤溶动态平衡中起关键作用<sup>[7]</sup>。CE 后,血管内皮的修复是一个复杂且缓慢的过程。但是 CE 导致的内膜下纤维蛋白原暴露,可通过激活内源性凝血途径导致血栓形成,并促进血小板的黏附;同时,内皮细胞缺失导致前列环素合成减少,血小板聚集和黏附加剧<sup>[8]</sup>;此外 CE 后血管腔表面粗糙有利于血小板的激活和聚集<sup>[9]</sup>。上述原因综合导致血栓形成及靶血管堵塞。因此,CE + CABG 术后的抗血栓治疗至关重要。DAPT 是国际指南推荐的 CABG 术后 1 年标准的抗血小板治疗策略<sup>[10]</sup>。本研究结果表明在标准 DAPT 基础上,术后额外应用低分子肝素和前列腺素 E1 加强抗凝,可显著降低围术期心肌梗死和术后 30 d 全因死亡风险。

低分子肝素是在普通肝素中分离出的分子量较小的肝素片段,广泛应用于心血管疾病及普通外科领域的血栓形成的预防和治疗<sup>[11-15]</sup>。与普通肝素比较,低分子肝素存在明显优势:①抗血栓作用更强;②抗凝血作用显著降低,进而降低出血倾向;③单次用量固定,无需监测激活全血凝固时间,安全有效;

④生物利用度高且半衰期长,应用方便<sup>[16]</sup>。另外,与普通肝素一样,低分子肝素可以和 von Willebrand 因子(vWF)结合,抑制 vWF 诱发的血小板黏附和聚集<sup>[17]</sup>,提高 CE 术后靶血管及心肌微血管通透性。上述优势可能解释低分子肝素联合 DAPT 可降低围术期心肌梗死的风险。

此外,前列地尔属于前列腺素 E1 类物质,其生物活性包括:①抑制血小板聚集;②微循环血管扩张作用;③减少肌酸激酶和细胞自溶酶的释放,可防止组织缺血再灌注损伤<sup>[18]</sup>。以上机制可能解释综合治疗组 cTnI 升高显著低于常规治疗组,说明综合治疗组抗栓治疗策略可改善缺血心肌微循环,进而减轻心肌损伤。

尽管 DAPT 联合低分子肝素和前列地尔的综合治疗增加患者术后渗血,但未增加输血比例和大出血风险。就 CE + CABG 预后而言,一项纳入 1 074 例患者的研究显示 CE + CABG 患者术后 10 年的生存率与单纯 CABG 患者无明显差别 (65.8% 比 70.7%)<sup>[19]</sup>。虽然本研究综合治疗显著降低术后早期心肌梗死风险,但其中期和长期临床预后仍需进一步随访研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献** 吴震、刘长城:直接参与;方颖:实施研究;王素珍:工作支持;顾承雄:直接参与、工作支持

### 参考文献

[1] Nardi P, Russo M, Saitto G, et al. Coronary endarterectomy: an old tool for patients currently operated on with coronary artery bypass grafting. Long-term results, risk factor analysis[J]. Kardiochir Torakochirurgia Pol, 2018, 15(4): 219-226. DOI: 10.5114/kitp.2018.80917.

[2] 迟立群,张健群,周其文,等. 闭式冠状动脉内膜剥脱加旁路移植手术治疗弥漫性冠状动脉病变早、中期疗效[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2015, 31(6): 338-341. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2015.06.005.

Chi LQ, Zhang JQ, Zhou QW, et al. Short-and mid-term results of closed coronary endarterectomy plus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease[J]. Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2015, 31(6): 338-341. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2015.06.005.



- [3] 王粮山, 顾承雄. 冠状动脉内膜剥脱术的应用现状及展望[J]. 心肺血管病杂志, 2015, 34(10): 796-799. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2015.10.014.  
Wang LS, Gu CX. Current application and prospects of coronary endarterectomy[J]. J Cardiovasc Pulmo Dise, 2015, 34(10): 796-799. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2015.10.014.
- [4] Wang J, Gu C, Yu W, et al. Short-and long-term patient outcomes from combined coronary endarterectomy and coronary artery bypass grafting: a Meta-analysis of 63,730 patients(PRISMA)[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(41): e1781. DOI: 10.1097/MD.0000000000001781.
- [5] Russo M, Nardi P, Saitto G, et al. Single versus double antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass grafting with coronary endarterectomy: mid-term results and clinical implications[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2017, 24(2): 203-208. DOI: 10.1093/icvts/ivw351.
- [6] 彭建军, 王汝朋. 心肌损伤及梗死分型及临床意义[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(4): 382-385. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2019.04.002.  
Peng JJ, Wang RP. The classification and clinical significance of myocardial injury and infarction[J]. Chinese Journal for Clinicians, 2019, 47(4): 382-385. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2019.04.002.
- [7] Zoucin FA, Booz GW, Altara R. STAT3 and endothelial cell-cardiomyocyte dialog in cardiac remodeling[J]. Front Cardiovasc Med, 2019(6): 50. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00050.
- [8] Koupenova M, Kehrel BE, Corkrey HA, et al. Thrombosis and platelets: an update[J]. Eur Heart J, 2017, 38(11): 785-791. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw550.
- [9] Poredóš P. Interrelationship between venous and arterial thrombosis[J]. Int Angiol, 2017, 36(4): 295-298. DOI: 10.23736/s0392-9590.17.03820-2.
- [10] Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery[J]. Circulation, 2016, 134(10): e123-155. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000404.
- [11] 李祥. 早期肠内营养联合谷氨酰胺和低分子肝素治疗老年重症胰腺炎患者的效果[J]. 中国医药, 2018, 13(4): 558-561. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2018.04.020.  
Li X. Clinical effect of early enteral nutrition combined with glutamine and low molecular heparin on severe pancreatitis in elderly patients[J]. China Medicine, 2018, 13(4): 558-561. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2018.04.020.
- [12] 陈冬丽, 谢召峰, 汪显祺. 阿替普酶溶栓后序贯低分子肝素治疗老年急性次大面积肺栓塞[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(6): 70-74. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2017.06.026.  
Chen DL, Xie ZF, Wang XQ. Sequential low molecular heparin after alteplase thrombolytic Therapy in treatment of elderly patients with acute massive pulmonary embolism[J]. Clinical Misdiagnosis & Mitherapy, 2017, 30(6): 70-74. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2017.06.026.
- [13] 杨登峰, 杨伟兵, 王志远, 等. 全膝关节置换术后隐性失血的多因素 Logistic 回归分析[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(2): 179-182. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.02.018.  
Yang DF, Yang WB, Wang ZY, et al. Multivariate logistic regression analysis of hidden blood loss after total knee arthroplasty[J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2019, 18(2): 179-182. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.02.018.
- [14] 周海涛, 闫志刚, 李永磊. 中西医结合在髋关节置换术后的应用效果及对患者预后的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(1): 178-181. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.01.037.  
Zhou HT, Yan ZG, Li YL. Application of traditional Chinese and western medicine after hip arthroplasty and effects on prognosis of patients[J]. World Chinese Medicine, 2019, 14(1): 178-181. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.01.037.
- [15] 徐斌, 顾风雨, 唐彬, 等. 强化药物方案辅助血液循环驱动干预对老年下肢骨折患者术后 DVT 防治效果的影响[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(9): 1054-1057. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201709017.  
Xu B, Gu FY, Tang B, et al. Influence of intensive drug therapy assisted with blood circulation driving intervention on prevention and treatment of DVT in elderly patients with lower limb fracture[J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2017, 20(9): 1054-1057. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201709017.
- [16] Iskenderoğlu C, Acartürk F, Erdoğan D, et al. In vitro and in vivo investigation of low molecular weight heparin-alginate beads for oral administration[J]. J Drug Target, 2013, 21(4): 389-406. DOI: 10.3109/1061186X.2012.763040.
- [17] Ishihara J, Ishihara A, Starke RD, et al. The heparin binding domain of von Willebrand factor binds to growth factors and promotes angiogenesis in wound healing[J]. Blood, 2019, 133(24): 2559-2569. DOI: 10.1182/blood.2019000510.
- [18] Wei LY, Fu XH, Li W, et al. Effect of intravenous administration of liposomal prostaglandin E1 on microcirculation in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(9): 1147-1150. DOI: 10.4103/0366-6999.156078.
- [19] Janiec M, Ragnarsson S, Nozohoor S. Long-term outcome after coronary endarterectomy adjunct to coronary artery bypass grafting[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2019, 29(1): 22-27. DOI: 10.1093/icvts/ivy363.

(收稿: 2019-12-26)

(本文编辑: 董帅)