

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.08.023  
文章编号: 1005-8982 (2018) 08-0109-05

## 急性冠状动脉综合征 PCI 术后患者 应用替格瑞洛的疗效分析

许青宗

(辽宁省大连市第三人民医院 急诊病房, 辽宁 大连 116031)

**摘要: 目的** 探讨急性冠状动脉综合征 (ACS) 经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后患者应用替格瑞洛的疗效。**方法** 选取 2014 年 5 月-2016 年 5 月在该院接受 PCI 治疗的 90 例 ACS 患者作为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 45 例。观察组应用替格瑞洛, 对照组应用氯吡格雷, 比较两组患者血小板最大聚集率 (MPAR)、可溶性白细胞分化抗原 40 配体 (sCD40L)、P2Y12 反应单位 (PRU)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、一氧化氮 NO、内皮素-1 (ET-1) 水平。**结果** 经抗血小板治疗后, 观察组 MPAR、sCD40L、PRU 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 观察组 hs-CRP、MMP-9、ET-1 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ), NO 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。PCI 术后随访半年, 两组患者未出现支架血栓、心源性死亡及严重脏器出血; 对照组不良事件发生率为 11.11% (5/45), 观察组为 6.67% (3/45), 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** ACS 患者 PCI 术后应用替格瑞洛进行抗血小板治疗, 可以更好地改善血小板聚集程度, 减轻血管内炎症反应, 减少术后心脏不良事件的发生, 值得临床推广应用。

**关键词:** 替格瑞洛; 急性冠状动脉综合征; 血小板聚集率; 可溶性白细胞分化抗原 40 配体; 炎症介质

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

## Influence of Ticagrelor on patients with acute coronary syndrome

Qing-zong Xu

(Emergency Ward, the Third People's Hospital of Dalian, Dalian, Liaoning 116031, China)

**Abstract: Objective** To explore the effect of Ticagrelor on patients after percutaneous coronary intervention (PCI) of acute coronary syndrome (ACS). **Methods** Ninety cases of ACS receiving PCI in our hospital between May 2014 and May 2016 were selected as the research subjects. They were divided into control group and observation group by random digital table, with 45 cases in each group. The observation group was given Ticagrelor and the control group received Clopidogrel. Maximum platelet aggregation rate (MPAR) and the level of plasma soluble leukocyte differentiation antigen 40 ligand (sCD40L), P2Y12 reaction unit (PRU), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), nitric oxide (NO) and endothelin-1 (ET-1) were compared between the two groups. **Results** After antiplatelet therapy, the levels of MPAR, sCD40L, PRU, hs-CRP, MMP-9 and ET-1 in the observation group were statistically lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ); the level of NO in the observation group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After half a year of follow-up, there was no stent thrombosis, cardiac death or severe organ bleeding in the two groups; the incidence of adverse events in the

control group was 11.11% (5/45), while that in the observation group was 6.67% (3/45), there was no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** For patients with ACS, antiplatelet therapy using Ticagrelor after PCI can better alleviate platelet aggregation, relieve intravascular inflammatory response and reduce postoperative cardiac adverse events. It is worthy of clinical application.

**Keywords:** Ticagrelor; acute coronary syndrome; platelet aggregation; plasma soluble leukocyte differentiation antigen 40 ligand; inflammatory mediator

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是冠状动脉痉挛、斑块破裂、栓子脱落导致的心肌缺血性疾病, 是心源性死亡的主要原因。血管内皮损伤、炎症反应及血栓形成是重要的病理机制。ACS 首选经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI), 但有术后再发心肌梗死的风险<sup>[1]</sup>。因此, ACS 患者应接受抗血小板治疗。氯吡格雷临床应用广泛, 但部分患者服药后出现血小板高反应性<sup>[2]</sup>。替格瑞洛则具有更强的抑制血小板作用<sup>[3]</sup>。本研究旨在进一步探讨替格瑞洛的临床疗效, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究资料

选取 2014 年 5 月 -2016 年 5 月辽宁省大连市第三人民医院收治的 ACS 患者 90 例为研究对象。采用随机数字表法将 90 例 ACS 患者分为对照组和观察组, 每组 45 例。纳入标准<sup>[4]</sup>: ①年龄  $\geq 20$  岁; ②符合美国心脏病学院基金会 / 美国心脏病学会制定的关于不稳定型心绞痛、急性心肌梗死的相关诊断标准; ③首次接受 PCI 治疗, 于 12 h 内完成手术, 过程顺利, 无手术相关并发症; ④入院前无抗血小板药物应用史; ⑤患者自愿参加本研究, 知情同意; ⑥配合术后随访。排除标准<sup>[5]</sup>: ①对本研究所用药物过敏者; ②严重心律失常、心力衰竭患者; ③近 1 个月有较大的手术史、外伤史; ④合并免疫性疾病、恶性肿瘤、出血性疾病或高出血风险; ⑤近期内有脑出血或脑梗塞病史; ⑥合并严重肝肾功能不全、感染性疾病; ⑦精神、神经系统疾病, 不能配合治疗及随访。本研究经本医院伦理委员会审批通过。

### 1.2 治疗方法

两组患者接受常规综合治疗, 具体包括: 吸氧、抗凝、扩张冠状动脉、降血脂、稳定斑块、控制心室率等。此外, 对照组患者口服硫酸氢氯吡格雷片 (杭州赛诺菲制药有限公司, 批号: J20130083, 规格:

75 mg/片), 第 1 天给予 300 mg 负荷量, 此后 75 mg/次, 1 次/d; 观察组应用替格瑞洛片 (无锡阿斯利康制药有限公司, 批号: J20130020, 规格: 90 mg/片), 第 1 天给予 180 mg 负荷量, 此后 90 mg/次, 2 次/d。所有纳入患者连续服药 1 月, 随访半年。

### 1.3 观察指标及检测方法

**1.3.1 血小板功能** 采用全血比浊法, 应用 Verify Now 维梵纳抗 CHRONO700 血小板治疗检测仪 (美国 Chrono-log 公司) 检测患者血小板最大聚集率 (maximum platelet aggregation rate, MPAR) 和 P2Y12 反应单位 (P2Y12 reaction unit, PRU) 水平<sup>[6]</sup>。

**1.3.2 可溶性白细胞分化抗原 40 配体 (plasma soluble leukocyte differentiation antigen 40 ligand, sCD40L)** 采用 ELISA 酶联免疫吸附法检测患者 sCD40L 水平, 试剂盒购自北京金豪制药股份有限公司<sup>[7]</sup>。

**1.3.3 炎症指标** 采用 ELISA 法检测超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 和基质金属蛋白酶 -9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 水平, 试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司; 采用热电 Multiskan FC 酶标仪 (南京贝登生物科技有限公司) 检测一氧化氮 NO 和血清内皮素 -1 (endothelin-1, ET-1) 水平<sup>[8]</sup>。

**1.3.4 术后随访** 术后随访半年, 比较两组患者出血事件和主要心脏不良事件 (major adverse cardiac events, MACE) 的发生情况。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 用  $\chi^2$  检验, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 用  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

两组患者的年龄、体重、合并危险因素等基本资

料比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

## 2.2 两组患者治疗前后血小板功能比较

治疗前,两组患者 MPAR、sCD40L、PRU 水平比较,经  $t$  检验,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。经抗血小板治疗后,两组患者上述指标比较,经  $t$  检验,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),观察组患者 MPAR、sCD40L、PRU 水平低于对照组。见表 2。

## 2.3 两组患者治疗前后炎症指标比较

治疗前,两组患者 hs-CRP、MMP-9、ET-1、NO

水平比较,经  $t$  检验,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。经抗血小板治疗后,两组患者上述指标比较,经  $t$  检验,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),观察组患者 hs-CRP、MMP-9、ET-1 水平低于对照组,NO 水平高于对照组。见表 3。

## 2.4 两组患者 PCI 术后 MACE 及出血情况比较

PCI 术后随访半年,两组患者未出现支架血栓、心源性死亡及严重脏器出血;对照组不良事件发生率为 11.11% (5/45),观察组为 6.67% (3/45),经  $\chi^2$  检验,差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 2.382, P = 0.497$ ),两组不良事件发生率无差别。见表 4。

表 1 两组患者一般资料比较 ( $n = 45$ )

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男 / 女 / 例	体重指数 / ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	危险因素 / 例			病变位置 / 例	
				高血压	糖尿病	吸烟史	前壁	其他
对照组	55.63 $\pm$ 6.27	29/16	24.89 $\pm$ 2.56	19	16	25	32	13
观察组	56.04 $\pm$ 6.53	28/17	24.91 $\pm$ 2.63	21	15	28	34	11
$\chi^2/t$ 值	0.304	0.048	0.037	0.180	0.049	0.413	0.227	
$P$ 值	0.381	0.827	0.485	0.671	0.824	0.520	0.634	

表 2 两组患者治疗前后血小板功能比较 ( $n = 45, \bar{x} \pm s$ )

组别	MPAR/%		sCD40L / (g/L)		PRU/u	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	59.38 $\pm$ 5.76	41.28 $\pm$ 4.31	3.92 $\pm$ 1.23	3.26 $\pm$ 1.02	227.28 $\pm$ 21.27	152.38 $\pm$ 14.38
观察组	58.86 $\pm$ 5.62	36.39 $\pm$ 3.87	3.88 $\pm$ 1.17	2.86 $\pm$ 0.97	231.76 $\pm$ 21.85	121.33 $\pm$ 12.56
$t$ 值	0.433	5.663	0.158	1.906	0.986	10.909
$P$ 值	0.333	0.000	0.437	0.030	0.164	0.000

表 3 两组患者治疗前后炎症指标比较 ( $n = 45, \bar{x} \pm s$ )

组别	hs-CRP / (mg/L)		MMP-9 / (pg/L)		ET-1 / (ng/L)		NO / ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	3.57 $\pm$ 1.21	3.27 $\pm$ 0.98	73.28 $\pm$ 7.63	48.39 $\pm$ 4.78	52.38 $\pm$ 5.32	48.73 $\pm$ 4.76	98.26 $\pm$ 9.63	80.21 $\pm$ 8.28
观察组	3.62 $\pm$ 1.23	2.51 $\pm$ 0.93	72.93 $\pm$ 7.26	36.28 $\pm$ 3.76	52.51 $\pm$ 5.42	36.27 $\pm$ 3.57	97.87 $\pm$ 9.82	89.37 $\pm$ 8.69
$t$ 值	0.194	3.774	0.223	13.358	0.115	14.048	0.190	5.119
$P$ 值	0.423	0.000	0.412	0.000	0.454	0.000	0.425	0.000

表 4 两组患者 PCI 术后 MACE 及出血情况比较 (n=45)

组别	再发心绞痛 / 再发心肌梗死 / 皮下淤血或黏		总发生率 / %
	例	例	
对照组	3	1	11.11
观察组	1	0	6.67

### 3 讨论

ACS 是在冠状动脉粥样硬化性心脏病基础上发展而来, 由于斑块突然破裂, 形成血栓阻塞冠状动脉, 造成心肌急性缺血。该病发病机制复杂, 血小板聚集和炎症反应在 ACS 的发生、发展中起至关重要的作用。治疗方面, 病情许可的情况下, 首选 PCI 快速开放阻塞的冠状动脉血流, 恢复心肌供血。但是通过介入操作放置支架, 可能加重血管内皮的损伤, 诱发血小板聚集, 激化炎症反应, 再次形成血栓<sup>[9]</sup>。为避免 PCI 术后发生 MACE 事件, 指南中推荐联合使用氯吡格雷和阿司匹林进行抗血小板治疗。氯吡格雷属于不可逆的 ADP 受体阻滞剂, 对预防支架后再发血栓有一定作用, 但是临床应用时, 存在患者反应性低下的现象, 并且需要肝脏 CYP450 系统代谢, 起效缓慢, 容易出现滞后现象<sup>[10]</sup>, 部分患者甚至出现氯吡格雷抵抗<sup>[11]</sup>, 影响治疗效果。

为避免 PCI 术后患者发生心脏不良事件, 临床医师进一步探寻有效的抗血小板治疗方案。替格瑞洛逐渐受到重视, 相较于氯吡格雷, 该药可以更快、更有效地抑制血小板聚集, 并且不需要经过肝脏 CYP450 代谢, 起效迅速, 消除个体差异带来的影响<sup>[12]</sup>。同时, 由于替格瑞洛是可逆的 ADP 受体 P2Y<sub>12</sub> 抑制剂, 在应用过程中更利于医师根据患者病情进行适当控制, 反应灵活, 无滞后现象, 更适用于临床。

本研究发现, PCI 术后应用替格瑞洛的观察组患者未增加出血及 MACE 风险, 与对照组无差异, 但是观察组患者 MACE 总发生率低于对照组, 可能由于研究样本量较少, 故组间比较无差异, 有待进一步研究证实。此外, 在 ACS 发生、发展过程中有 2 个重要的环节, 即血栓形成和炎症反应, 替格瑞洛也有显著优势。本研究发现, 观察组患者 MPA、PRU、sCD40L 水平较对照组下降。其中 MPA 直接体现血小板聚集程度, PRU 体现 P2Y<sub>12</sub> 反应效能, sCD40L 则可以激化血小板, 加速血栓形成、破裂, 应用替格瑞洛可以更好地抑制上述指标。由此可见, 相较氯雷他定, 替

格瑞洛有明显的抑制血小板聚集作用, 可以有效预防血栓形成, 防止阻塞冠状动脉血流, 导致心绞痛、心肌梗死再次发生, 与 VARENHORST 等<sup>[13]</sup>的研究结果一致。同时, 观察组患者 hs-CRP、MMP-9、ET-1 水平低于对照组, NO 水平高于对照组; 其中, hs-CRP 属于非特异性标志物, 是 ACS 的独立危险因素, 与心血管不良事件呈正相关; MMP-9 由血管内皮细胞分泌, 过度表达的 MMP-9 对 PCI 术后心血管不良事件的预测具有参考价值; NO 和 ET-1 则由血管内皮合成, NO 可以有效舒张冠状动脉, 起到改善心肌血供的保护性作用<sup>[14]</sup>, 而 ET-1 则呈收缩血管的反作用, 当两者不能协调工作时, 容易引发内皮细胞功能异常, 分泌紊乱, 血管痉挛, 影响心肌供血<sup>[15]</sup>。

综上所述, ACS 患者 PCI 术后应用替格瑞洛进行抗血小板治疗, 可以更好地改善患者血小板聚集程度, 缓解血管内炎症反应, 减少术后心脏不良事件的发生, 值得临床推广应用。但是, 本研究缺乏大样本、多中心的数据支持, 仍需进一步更详尽的研究加以证实。

### 参考文献:

- [1] 李燕, 王立忠, 张春来, 等. 替格瑞洛对择期行经皮冠状动脉介入治疗不稳定型心绞痛患者的疗效及安全性研究 [J]. 中国全科医学, 2015, (15): 1824-1827.
- [2] 时义宝, 李磊, 程鹏, 等. 替格瑞洛对急性冠脉综合征经皮冠状动脉介入治疗围术期血小板聚集率的影响 [J]. 安徽医药, 2017, 21(9): 1673-1676.
- [3] 魏雪梅, 朱庆华, 谷世奎, 等. 替格瑞洛在氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者 PCI 术后抗血小板治疗中的应用效果 [J]. 山东医药, 2015, 15: 46-47, 48.
- [4] 魏鹏, 杨向军, 付强, 等. 替格瑞洛对急性 STEMI 患者血清白细胞介素-6 和内皮细胞特异性分子-1 浓度的影响 [J]. 岭南心血管病杂志, 2017, 23(5): 501-505.
- [5] 任艳琴, 郭任维, 李建国, 等. 替格瑞洛在急性冠脉综合征经皮冠状动脉介入治疗患者中的短期疗效观察 [J]. 临床医药实践, 2017, 26(4): 270-273.
- [6] 金鹏, 李琳, 胡新荣, 等. 替格瑞洛与氯吡格雷对急性冠状动脉综合征患者 PCI 术后血小板功能、炎症因子及长期预后影响的对比分析 [J]. 中国合理用药探索, 2017, 14(7): 5-8.
- [7] 曲虹. 替格瑞洛对 PCI 术后血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平变化分析 [J]. 现代医学, 2017, 45(6): 785-789.
- [8] 姜荣沪, 李正义. 替格瑞洛对急性冠状动脉综合征患者外周血管内皮功能、血小板凝聚的影响 [J]. 医药前沿, 2017, 7(29): 179-180.
- [9] EKMEKCI A I, CICEK G, ULUGANYAN M, et al. Admission hyperglycemia predicts in-hospital mortality and major adverse cardiac events after primary percutaneous coronary intervention in

- patients without diabetes mellitus[J]. *Angiology*, 2014, 65(2): 154-159.
- [10] KIRTANE A J, SANDHU P, MEHRAN R, et al. Association between intraprocedural thrombotic events and adverse outcomes after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (A harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction [HORIZONS-AMI] substudy)[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(1): 36-43.
- [11] HELD C, ASENBLAD N, BASSAND J P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (platelet inhibition and patient outcomes) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(6): 672-684.
- [12] POURDJABBAR A, HIBBERT B, CHONG A Y, et al. A randomised study for optimising crossover from ticagrelor to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. The capital opti-cross study[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(2): 303-310.
- [13] VARENHORST C, ALSTRÖM U, BRAUN O Ö, et al. Causes of mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes[J]. *Heart*, 2014, 100(22): 1762-1769.
- [14] 阙斌, 聂绍平, 王春梅, 等. 替格瑞洛在老年心肌梗死急诊冠状动脉介入治疗中的作用研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(10): 1013-1016.
- [15] 夏志琦, 王小庆, 孙晓红, 等. 急性冠状动脉综合征患者替格瑞洛治疗效果观察 [J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(5): 192-193.

(童颖丹 编辑)