

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.19.022

文章编号: 1005-8982 (2018) 19-0117-06

替格瑞洛联合替罗非班在急性冠脉综合征患者 PCI 术中的应用价值

孙雪梅, 张春来, 吕焯辉, 王海荣, 王霜秋

(河北省唐山工人医院 心内四科, 河北 唐山 063000)

摘要: 目的 观察替格瑞洛联合替罗非班在急性冠脉综合征 (ACS) 患者经皮冠状动脉介入术 (PCI) 中的应用效果。**方法** 166 例行 PCI 术治疗的 ACS 患者随机分为观察组 85 例和对照组 81 例, 再依据发病类型的不同将两组分别进一步分为 2 个亚组: 观察组中的急性心肌梗死 (AMI) 患者 50 例设为观察组 A, 观察组中的不稳定型心绞痛 (UAP) 患者 35 例设为观察组 B; 对照组中的 AMI 病例 47 例设为对照组 A; 对照组中的 UAP 病例 34 例设为对照组 B。对照组应用替罗非班, 观察组在对照组的基础上给予替格瑞洛。观察各组术前及术后 8 d 心肌微循环指标 (AT、APT、PI、A、 β 及 $A \times \beta$) 和氧化应激指标 (SOD、MDA、MPO 及 LPO) 的差异。**结果** ① 术后第 8 天各组心肌微循环指标的比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 各指标均较同组术前下降 ($P < 0.05$), 且观察组 A、观察组 B 的下降幅度分别低于对照组 A、对照组 B。② 术后第 8 天各组氧化应激指标的比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), SOD 较同组术前上升而 MDA、MPO、LPO 较同组术前下降 ($P < 0.05$), 且观察组 A、观察组 B 的变化幅度分别低于对照组 A、对照组 B。③ 术前观察组 A 与对照组 A、观察组 B 与对照组 B 的血清炎症因子 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 及 Hcy 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 术后第 8 天各组血清炎症因子 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 及 Hcy 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 均较本组术前下降 ($P < 0.05$), 且观察组 A、观察组 B 的变化幅度分别低于对照组 A、对照组 B。**结论** 替格瑞洛能改善 ACS 患者 PCI 术后心肌微循环, 对氧化应激反应和炎症反应也有抑制。

关键词: 急性冠脉综合征; 经皮冠状动脉介入术; 替格瑞洛; 氯吡格雷; 心肌微循环; 氧化应激

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

Application value of Ticagrelor combined with Tirofiban in percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome

Xue-mei Sun, Chun-lai Zhang, Ye-hui Lü, Hai-rong Wang, Shuang-qiu Wang

(The Fourth Department of Cardiology, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To observe the application value of Ticagrelor combined with Tirofiban in percutaneous coronary intervention (PCI) in the patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** Totally 166 ACS patients were randomly divided into an intervention group (85 cases) and a control group (81 cases), and each group was further divided into two subgroups according to the type of attack [i.e. acute myocardial infarction (AMI) and unstable angina pectoris (UAP)], in details: 50 AMI patients of the observation group was as the observation group A and 35 UAP cases of the observation group as the observation group B; 47 AMI patients of the control group was as the control group A and 34 UAP cases of the control group as the control group B. The control group was given Tirofiban, and the observation group was given Ticagrelor based on the control group. The differences of myocardial

收稿日期: 2017-12-30

microcirculation indexes (AT, APT, PI, A, β and $A \times \beta$), oxidative stress indexes (SOD, MDA, MPO and LPO) and inflammatory factors (hs-CRP, TNF- α , IL-6 and Hcy) among the groups were observed before operation and on the 8th postoperative day. **Results** On the 8th postoperative day, all the myocardial microcirculation indexes in each group decreased compared to the preoperative ones ($P < 0.05$), and the decreases in the observation group A and the observation group B were significantly smaller than those in the control group A and the control group B respectively ($P < 0.05$). On the 8th postoperative day, the SOD of each group increased and MDA, MPO and LPO decreased compared to the preoperative values ($P < 0.05$), and the changes of the observation group A and the observation group B were smaller than those of the control group A and the control group B respectively with significant differences ($P < 0.05$). Before operation, there was no significant difference in the level of hs-CRP, TNF- α , IL-6 or Hcy between the observation group A and the control group A and between the observation group B and the control group B ($P > 0.05$). On the 8th postoperative day, hs-CRP, TNF- α , IL-6 and Hcy of each group were decreased compared to the preoperative values ($P < 0.05$), and the changes of the observation group A and the observation group B were significantly smaller than those of the control group A and the control group B ($P < 0.05$). **Conclusions** Ticagrelor can significantly improve the myocardial microcirculation after PCI in the patients with ACS, and significantly inhibit oxidative stress reaction and inflammatory reaction.

Keywords: acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention; Ticagrelor; Tirofiban; myocardial microcirculation; oxidative stress

经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 发生后的主要治疗方法, 但部分患者 PCI 术后 ACS 相关症状缓解不明显, 且梗死面积减少也十分有限, 这被认为与患者 ACS 发生后心肌微循环障碍未能获得有效改善有关^[1]。心肌微循环障碍是影响 ACS 预后的独立危险因素, 同抑制应激反应、炎症反应一样也是 ACS 发生后重要的干预目标。替格瑞洛和替罗非班是 PCI 术期间应用较多的药物, 均有助于改善 ACS 患者的预后^[2], 但两者联合应用的效果尚处于探索中。本研究观察替格瑞洛联合替罗非班对 ACS 患者 PCI 术后心肌微循环和氧化应激、炎症反应的影响, 为临床应用提供参考, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 7 月 -2015 年 6 月唐山工人医院收治的 ACS 患者, 均符合《2014 年 AHA/ACC 非 ST 段抬高急性冠脉综合征管理指南》中 ACS 的诊断标准^[3], 选择初次发病且 12 h 内行 PCI 治疗的患者纳入研究。排除及剔除标准: ①排除先天性心脏病、心肌病、慢性心力衰竭、风湿性心脏病者; ②合并严重脑、肝、肾、肺以及血液、自身免疫系统疾病, 肿瘤患者; ③智力障碍、精神病以及过敏体质者; ④未签署知情同意书者。本研究中患者 166 例, 其中急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, SMI) 97 例, 不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 69 例, 依据抽签

结果随机分观察组 85 例和对照组 81 例, 再依据发病类型 (即: SMI/UAP) 的不同将两组分别分为 2 个亚组, 具体为: 观察组中的 SMI 患者 50 例设为观察组 A, 观察组中的 UAP 患者 35 例设为观察组 B; 对照组中的 SMI 患者 47 例设为对照组 A, 对照组中的 UAP 患者 34 例设为对照组 B。各组一般资料见表 1, 观察组 A 与对照组 A、观察组 B 与对照组 B 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

所有纳入病例入组后采取经桡动脉或股动脉入路进行介入手术, 治疗方案及步骤均依据中华医学会 2009 年制定的《经皮冠状动脉介入治疗指南》进行, 支架采用采用国产雷帕霉素药物洗脱支架 [微创医疗器械 (上海) 有限公司]。

1.2.1 术前给予药物 ①阿司匹林 [拜耳 (中国) 医药保健有限公司, 国药准字: J20140965], 用法: 术前 300 mg 嚼服, 术后 100 mg/d; ②替罗非班 (河南辅仁药业集团有限公司, 国药准字: H20041165), 用法: 术前以 0.4 μ /(kg·min) 的速度静脉泵入 30 min, 之后以 0.1 μ /(kg·min) 的速度持续泵入 24 h; ③硝酸异山梨酯片 (山东博山制药有限公司, 国药准字: H37022980), 用法: 口服 20 mg/12 h; ④阿托伐他汀钙片 (辽宁辉瑞制药有限公司, 国药准字: H20051408), 用法: 口服 10 mg/d。此外, 合并糖尿病这给予胰岛素皮下注射控制血糖; 合并高血压这给予美托洛尔、缬沙坦等控制血压。

1.2.2 对照组 对照组 A、B 两个亚组按照 1.2.1 部

表 1 一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	发病至行 PCI 术 时间/(h, $\bar{x} \pm s$)	冠脉狭窄支数 [†] /例		
				单支	双支	三支
观察组						
观察组 A (n=50)	29/21	57.46 ± 8.94	3.45 ± 3.14	16	22	12
观察组 B (n=35)	20/15	56.81 ± 10.33	4.45 ± 3.79	11	16	8
对照组						
对照组 A (n=47)	28/19	56.83 ± 8.64	3.26 ± 3.32	15	19	13
对照组 B (n=34)	21/13	57.01 ± 9.43	4.29 ± 4.06	9	17	8

注:†参考文献标准^[9],即:主要冠状动脉管腔直径狭窄 $\geq 50\%$

分所述方法治疗。

1.2.3 观察组 观察组 A、B 两个亚组在上述治疗的同时于 PCI 术前开始口服替格瑞洛片(上海阿斯利康制药有限公司 国药准字:J20130020),用法为:术前 180 mg 顿服,术后口服 90 mg/12 h。

1.3 观察指标

1.3.1 心肌微循环检测 采用心肌声学造影检查评估,指标包括:心肌非梗死/梗死区和心肌非缺血/缺血区的造影剂开始灌注时间(affuse time, AT)、灌注达峰时间(affuse peak time, APT)、灌注峰值强度(peak intensity, PI)、振幅(Amplitude, A)、曲线上斜率(β),并进一步计算 $A \times \beta$ 。应用造影剂为 Optison(美国 Molecular Biosystems 公司),注射部位为肘静脉。PCI 术前及术后第 8 天检测,由专业医师进行。

1.3.2 血清氧化应激指标 超氧化歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(Malonaldehyde, MDA)、髓过氧化物酶(Myeloperoxidase, MPO)、脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)。SOD 检测采用黄嘌呤氧化酶法;MDA 检测采用硫代巴比妥酸法;LPO 检测采用荧光分光比色法;MPO 采用酶联免疫吸附法,试剂盒产自南京建成生物工程研究所。术前及术后第 8 天留取空腹静脉血各检测 1 次。

1.3.3 血清炎症因子 超敏 C 反应蛋白(hypersensitivity C reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6(Interleukin-6, IL-6)、同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)。Hs-CRP、TNF- α 及 IL-6 检测采用酶联免疫吸附法,Hcy 检测采用循环酶法,试剂盒均产自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司。术前及术后第 8 天留取空腹静脉血各检测 1 次。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组心肌微循环指标比较

术前观察组 A 与对照组 A、观察组 B 与对照组 B,以及术后观察组 A 与观察组 B,对照组 A 与对照组 B 的心肌微循环指标 AT、APT、PI、A、 β 及 $A \times \beta$ 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后 8 d,各组各指标均较本组术前下降(观察组 A: $t=4.372$ 、6.857、5.928、4.202、5.028 和 10.384, $P=0.013$ 、0.000、0.006、0.011、0.000 和 0.000;观察组 B: $t=5.201$ 、6.736、6.371、5.292、6.314 和 12.038, $P=0.017$ 、0.009、0.015、0.019、0.006 和 0.000;对照组 A: $t=3.928$ 、5.350、5.037、3.862、4.294 和 8.307, $P=0.017$ 、0.006、0.013、0.019、0.018 和 0.000;对照组 B: $t=3.827$ 、5.204、5.632、4.285、4.743、8.039, $P=0.024$ 、0.012、0.020、0.027、0.015 和 0.000),且观察组 A、观察组 B 的下降幅度分别低于对照组 A、对照组 B。术后观察组与对照组比较差异有统计学意义(观察组 A 与对照组 A: $t=3.356$ 、4.164、4.029、3.327、4.046 和 5.063, $P=0.022$ 、0.019、0.031、0.041、0.017 和 0.004;观察组 B 与对照组 B: $t=3.357$ 、4.043、4.036、3.036、4.146 和 4.022, $P=0.038$ 、0.015、0.027、0.035、0.024 和 0.009)。见表 2。

2.2 各组氧化应激指标比较

术前观察组 A 与对照组 A,观察组 B 与对照组 B 的氧化应激指标 SOD、MDA、MPO 及 LPO 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后 8 d,各组 SOD 均较

本组术前上升而 MDA、MPO、LPO 下降 (观察组 A : $t=12.462$ 、 11.459 、 14.964 和 17.275 , 均 $P=0.000$; 观察组 B : $t=9.431$ 、 11.734 、 12.385 和 14.237 , 均 $P=0.000$; 对照组 A : $t=11.334$ 、 9.073 、 10.135 、 12.324 , 均 $P=0.000$; 对照组 B : $t=11.823$ 、 9.335 、 10.464 和 11.640 , 均 $P=0.000$), 且观察组 A、观察组 B 的变化幅度分别低于对照组 A、对照组 B, 术后分别比较差异均有统计学意义 (观察组 A 与对照组 A : $t=4.223$ 、 6.517 、 6.032 和 6.742 均 $P=0.000$; 观察组 B 与对照组 B : $t=4.053$ 、 4.045 、 5.256 和 4.753 , $P=0.007$ 、 0.004 、 0.000 和 0.000)。见表 3。

2.3 各组血清炎症因子比较

术前观察组 A 与对照组 A、观察组 B 与对照组 B, 以及术后观察组 A 与观察组 B, 对照组 A 与对照组 B

的血清炎症因子 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、Hcy 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。术后 8 d, 各组 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、Hcy 均较本组术前下降 (观察组 A : $t=18.538$ 、 16.463 、 19.028 和 21.096 , 均 $P=0.000$; 观察组 B : $t=17.402$ 、 16.033 、 17.395 和 18.292 , 均 $P=0.000$; 对照组 A : $t=16.445$ 、 14.587 、 16.142 和 18.372 , 均 $P=0.000$; 对照组 B : $t=15.834$ 、 14.257 、 14.094 和 16.221 , 均 $P=0.000$); 且观察组 A、观察组 B 的变化幅度分别低于对照组 A、对照组 B, 术后观察组与对照组比较差异有统计学意义 (观察组 A 与对照组 A : $t=6.343$ 、 6.014 、 5.432 和 7.019 , 均 $P=0.000$; 观察组 B 与对照组 B : $t=7.044$ 、 6.047 、 6.217 和 5.021 , 均 $P=0.000$)。见表 4。

表 2 各组心肌微循环指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	AT/s	APT/s	PI/dB	A/dB	β	$A \times \beta$
观察组							
观察组 A ($n=50$)	术前	2.74 ± 0.36	3.57 ± 0.31	6.46 ± 0.44	18.11 ± 1.64	0.53 ± 0.12	9.35 ± 2.56
	术后 8 d	$2.30 \pm 0.26^{1)2)}$	$2.80 \pm 0.24^{1)2)}$	$4.41 \pm 0.36^{1)2)}$	$14.54 \pm 1.06^{1)2)}$	$0.34 \pm 0.09^{1)2)}$	$5.02 \pm 1.74^{1)2)}$
观察组 B ($n=35$)	术前	2.67 ± 0.37	3.54 ± 0.32	6.39 ± 0.41	17.95 ± 1.74	0.50 ± 0.15	9.18 ± 2.37
	术后 8 d	$2.26 \pm 0.23^{1)3)}$	$2.72 \pm 0.20^{1)3)}$	$4.36 \pm 0.35^{1)3)}$	$14.16 \pm 1.23^{1)3)}$	$0.31 \pm 0.07^{1)3)}$	$5.12 \pm 1.86^{1)3)}$
对照组							
对照组 A ($n=47$)	术前	2.74 ± 0.36	3.53 ± 0.29	6.40 ± 0.41	18.03 ± 1.81	0.55 ± 0.15	9.13 ± 1.84
	术后 8 d	$2.54 \pm 0.26^{1)}$	$3.22 \pm 0.33^{1)}$	$5.68 \pm 0.55^{1)}$	$15.47 \pm 1.23^{1)}$	$0.40 \pm 0.16^{1)}$	$6.25 \pm 1.92^{1)}$
对照组 B ($n=34$)	术前	2.75 ± 0.36	3.51 ± 0.36	6.39 ± 0.39	18.09 ± 1.85	0.54 ± 0.14	9.09 ± 1.97
	术后 8 d	$2.46 \pm 0.30^{1)}$	$3.13 \pm 0.22^{1)}$	$5.51 \pm 0.37^{1)}$	$15.28 \pm 1.48^{1)}$	$0.37 \pm 0.11^{1)}$	$6.23 \pm 1.86^{1)}$

注: 1) 与同组术前比较, $P<0.05$; 2) 与对照组 A 术后 8 d 比较, $P<0.05$; 3) 与对照组 B 术后 8 d 比较, $P<0.05$

表 3 各组氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	SOD/ (m μ /L)	MDA/ (nmol/L)	MPO/ (mg/L)	LPO/ (mg/L)
观察组					
观察组 A ($n=50$)	术前	68.44 ± 9.33	12.05 ± 3.35	4.25 ± 1.06	8.46 ± 2.14
	术后 8 d	$133.66 \pm 17.29^{1)2)}$	$5.65 \pm 1.62^{1)2)}$	$1.35 \pm 0.36^{1)2)}$	$2.53 \pm 0.55^{1)2)}$
观察组 B ($n=35$)	术前	70.53 ± 11.27	11.81 ± 3.34	4.16 ± 1.14	8.25 ± 2.21
	术后 8 d	$80.19 \pm 13.26^{1)3)}$	$5.35 \pm 2.45^{1)3)}$	$1.32 \pm 0.35^{1)3)}$	$2.14 \pm 0.45^{1)3)}$
对照组					
对照组 A ($n=47$)	术前	70.53 ± 11.14	12.44 ± 3.55	4.15 ± 1.36	8.35 ± 2.20
	术后 8 d	$120.12 \pm 20.52^{1)}$	$8.46 \pm 1.34^{1)}$	$2.65 \pm 0.61^{1)}$	$4.54 \pm 1.14^{1)}$
对照组 B ($n=34$)	术前	69.42 ± 12.14	12.35 ± 4.19	4.07 ± 1.16	8.53 ± 1.91
	术后 8 d	$88.45 \pm 16.39^{1)}$	$8.07 \pm 2.63^{1)}$	$2.16 \pm 0.75^{1)}$	$3.53 \pm 1.12^{1)}$

注: 1) 与同组术前比较, $P<0.05$; 2) 与对照组 A 术后 8 d 比较, $P<0.05$; 3) 与对照组 B 术后 8 d 比较, $P<0.05$

表 4 各组血清炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	hs-CRP/ (mg/L)	TNF- α / (ng/L)	IL-6/ (mg/mL)	Hcy/ (μ mol/L)
观察组					
观察组 A (n=50)	术前	13.43 \pm 3.46	12.17 \pm 4.79	15.53 \pm 4.38	17.34 \pm 5.06
	术后 8 d	2.02 \pm 0.76 ¹⁾²⁾	3.03 \pm 1.73 ¹⁾²⁾	2.87 \pm 1.37 ¹⁾²⁾	10.93 \pm 4.27 ¹⁾²⁾
观察组 B (n=35)	术前	13.14 \pm 3.32	12.26 \pm 4.59	16.07 \pm 4.29	17.24 \pm 5.19
	术后 8 d	2.21 \pm 1.03 ¹⁾³⁾	3.33 \pm 1.62 ¹⁾³⁾	2.64 \pm 1.67 ¹⁾³⁾	10.45 \pm 4.33 ¹⁾³⁾
对照组					
对照组 A (n=47)	术前	12.93 \pm 3.17	12.34 \pm 4.27	16.17 \pm 5.42	17.20 \pm 5.17
	术后 8 d	4.46 \pm 2.27 ¹⁾	5.43 \pm 2.07 ¹⁾	5.42 \pm 2.44 ¹⁾	13.89 \pm 5.05 ¹⁾
对照组 B (n=34)	术前	13.17 \pm 3.63	12.24 \pm 5.04	15.75 \pm 5.05	16.96 \pm 4.83
	术后 8 d	4.83 \pm 2.12 ¹⁾	5.21 \pm 2.50 ¹⁾	5.61 \pm 2.20 ¹⁾	14.03 \pm 4.46 ¹⁾

注: 1) 与同组术前比较, $P < 0.05$; 2) 与对照组 A 术后 8 d 比较, $P < 0.05$; 3) 与对照组 B 术后 8 d 比较, $P < 0.05$

3 讨论

心肌微循环障碍在 ACS 患者中普遍存在, 而即使及时进行 PCI 术也不尽然能使这一状态也完全缓解, 而 PCI 术本身还会增加血管内皮损伤、血栓脱落、微循环栓塞的可能性^[1], 术后慢复流或无复流时有发生, 这是约占临床 1/3 的 ACS 患者 PCI 术后临床症状不缓解、梗死面积未能有效控制的重要原因^[4]。氧化应激、炎症反应是诱发 ACS 发病的重要原因, 现已明确 MDA、LPO、MPO 以及 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、Hcy 与动脉粥样硬化斑块不稳定之间有密切关系, 是导致斑块破裂、脱落以及血栓形成的重要参与因素^[5]。而 ACS 发生后, 受累心肌缺血缺氧、剧烈疼痛等会激活氧化应激和炎症反应, 导致血管内皮进一步损伤、血液高凝状态进一步恶化、粥样硬化斑块不稳定性增加以及再灌注损伤、心肌坏死等^[6], 是导致病情恶化、进展的重要原因。心肌微循环障碍。心肌微循环障碍与氧化应激、炎症反应可相互影响、相互促进形成恶性循环导致 ACS 进展、加重, 故而对它们的有效干预是 ACS 治疗的重要目标。

本研究中应用的替格瑞洛和替罗非班均为临床常用抗血小板药物。替格瑞洛为新型非噻吩吡啶类抗血小板药, 为可逆性二磷酸腺苷 (adenosine diphosphates, ADP) 受体拮抗剂, 可选择性抑制 ADP 的关键靶受体 P2Y₁₂, 可高效阻断纤维蛋白原与糖蛋白 II b/III a 相结合, 抗血小板的交联、聚集作用显著^[7]。此外, 其口服吸收后无须肝脏激活, 可直接快速起效, 最大药效时间 2 h, 且可持续 2 ~ 8 h 无明显变化^[8]。替罗非班为血小板糖蛋白 II b/III b 抑制剂, 能阻断血

小板聚集的最后通路而起到抗血小板聚集的作用, 同时能抑制血管收缩而起舒张血管, 有抑制血小板释放氧自由基的作用^[9]。近年来, 急性冠脉综合征介入领域提倡强化抗血小板治疗^[10], 但目前替格瑞洛和替罗非班联用尚处于探索阶段, 本研究观察两者联合应用对该类患者心肌微循环、氧化应激及炎症反应的影响, 可为临床提供参考。

本研究结果显示, 观察组 A、B 两个亚组 AT、APT、PI、A、 β 及 A \times β 水平的降低幅度低于对照组 A、B 两个亚组, 提示替格瑞洛和替罗非班联用对心肌微循环的改善优于单用替罗非班; 观察组两个亚组 SOD 水平的提升及 MDA、MPO、LPO 及 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、Hcy 的降低作用小于对照组, 提示两者联用抑制氧化应激反应的作用优于单用替罗非班, 可见, 两者联用时 ACS 患者获益更多。从现有研究来看, 当血小板聚集受到更大程度的抑制时: 血液流变学改善更明显^[11]、血管内皮组织及其功能所受不良刺激会更少^[12]、血小板活化激活剧烈炎症反应的可能性进一步下降、动脉粥样硬化斑块的稳定性进一步增强^[13]、新血栓形成阻塞远端微动脉概率下降、心肌缺血缺氧状态可有更大程度的改善^[14]等, 这些对心肌微循环的改善, 氧化应激反应的受控有积极意义。替格瑞洛是否存在独立于抗血小板作用之外的改善心肌微循环、抑制氧化应激和炎症反应作用? 笔者持肯定看法, 期望更多的研究加以明确。

参 考 文 献:

[1] MONTALESCOT G, BOLOGNESE L, DUDEK D, et al.

- Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. *New England Journal of Medicine*, 2013, 369(11): 999-1010.
- [2] LAINE M, FRERE C, TOESCA R, et al. Ticagrelor versus prasugrel in diabetic patients with an acute coronary syndrome. A pharmacodynamic randomised study[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(2): 273-278.
- [3] AMSTERDAM E A, WENGER N K, BRINDIS R G, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(24): e139-e228.
- [4] BETGEM R P, DE WAARD G A, NIJVELDT R, et al. Intramyocardial haemorrhage after acute myocardial infarction[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2015, 12(3): 156-167.
- [5] O'DONOGHUE M L, BRAUNWALD E, WHITE H D, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial[J]. *Jama*, 2014, 312(10): 1006-1015.
- [6] HAUSENLOY D J, YELLON D M. Myocardial ischemia-reperfusion injury: A neglected therapeutic target[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2013, 123(1): 92-100.
- [7] BONACA M P, BHATT D L, COHEN M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction[J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 372(19): 1791-1800.
- [8] FRANCHI F, ANGIOLILLO D J. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2015, 12(1): 30-47.
- [9] CHALOUHI N, JABBOUR P, DAOU B, et al. A new protocol for anticoagulation with tirofiban during flow diversion[J]. *Neurosurgery*, 2016, 78(5): 670-674.
- [10] KIM S, CHOI J H, KANG M, et al. Safety and efficacy of intravenous tirofiban as antiplatelet premedication for stent-assisted coiling in acutely ruptured intracranial aneurysms[J]. *American Journal of Neuroradiology*, 2016, 37(3): 508-514.
- [11] GIUSTINO G, KIRTANE A J, BABER U, et al. Impact of anemia on platelet reactivity and ischemic and bleeding risk: From the assessment of dual antiplatelet therapy with drug-eluting stents study[J]. *The American Journal of Cardiology*, 2016, 117(12): 1877-1883.
- [12] ALEXY T, PAIS E, WENBY R B, et al. Abnormal blood rheology and chronic low grade inflammation: Possible risk factors for accelerated atherosclerosis and coronary artery disease in Lewis negative subjects[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(1): 248-251.
- [13] RASLAN Z, NASEEM KM. Compartmentalisation of cAMP-dependent signalling in blood platelets: The role of lipid rafts and actin polymerisation[J]. *Platelets*, 2015, 26(4): 349-357.
- [14] STARLINGER P, ASSINGER A, GRUENBERGER T, et al. The role of platelets and portal venous pressure fluctuations in postoperative liver regeneration[J]. *European Surgery*, 2015, 47(6): 312-318.

(张西倩 编辑)