

替格瑞洛对行经皮冠状动脉介入治疗的非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者的影响研究

马彩娜, 马超

【摘要】 目的 探讨替格瑞洛对行经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 的非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (NSTE-ACS) 患者的影响。方法 选取 2015 年 3 月—2017 年 3 月在延安市人民医院接受 PCI 的 NSTE-ACS 患者 80 例, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 40 例。在常规治疗基础上, 对照组患者给予氯吡格雷治疗, 而观察组患者给予替格瑞洛治疗。比较两组患者 PCI 后 TIMI 分级, PCI 前、PCI 后 24 h 血小板最大聚集率 (MPAR) 及血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、N 末端 B 型脑钠肽前体 (NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 水平, PCI 后随访 1 个月, 记录两组患者不良心血管事件发生情况。结果 观察组患者 PCI 后 TIMI 分级优于对照组 ($P < 0.05$)。PCI 前两组患者 MPAR 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); PCI 后 24 h 观察组患者 MPAR 低于对照组 ($P < 0.05$)。PCI 前两组患者血清 hs-CRP、TNF- α 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); PCI 后 24 h 观察组患者血清 hs-CRP、TNF- α 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。PCI 前两组患者血清 NT-proBNP、cTnI 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); PCI 后 24 h 观察组患者血清 NT-proBNP、cTnI 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组患者 PCI 后 1 个月不良心血管事件发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 替格瑞洛能有效改善 NSTE-ACS 患者 PCI 后血流灌注, 增强抗血小板聚集能力, 减轻炎症反应, 保护心肌功能, 改善患者短期预后。

【关键词】 急性冠脉综合征; 替格瑞洛; 血管成形术, 气囊, 冠状动脉; 治疗结果

【中图分类号】 R 542.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.09.005

马彩娜, 马超. 替格瑞洛对行经皮冠状动脉介入治疗的非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (9): 21-24. [www.syxnf.net]

MA C N, MA C. Impact of ticagrelor on non ST-segment elevation acute coronary syndrome patients undergoing PCI [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (9): 21-24.

Impact of Ticagrelor on Non ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing PCI MA Cai-na, MA Chao

Department of Emergency Medicine, the People's Hospital of Yan'an, Yan'an 716000, China

【Abstract】 Objective To investigate the impact of ticagrelor on non ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS) patients undergoing PCI. **Methods** A total of 80 NSTE-ACS patients undergoing PCI were selected in the People's Hospital of Yan'an from March 2015 to March 2017, and they were divided into control group and observation group according to random number table, each of 40 cases. Based on conventional treatment, patients of control group received clopidogrel, while patients of observation group received ticagrelor. TIMI grade after PCI, MPAR, serum levels of hs-CRP, TNF- α , NT-proBNP and cTnI before PCI and after 24 hours of PCI, incidence of adverse cardiovascular events during the 1-month follow-up after PCI were compared between the two groups. **Results** TIMI grade of observation group was statistically significantly better than that of control group after PCI ($P < 0.05$). No statistically significant differences of MPAR, serum level of hs-CRP, TNF- α , NT-proBNP or cTnI was found between the two groups before PCI ($P > 0.05$), while MPAR, serum levels of hs-CRP, TNF- α , NT-proBNP and cTnI before PCI of observation group were statistically significantly lower than those of control group after 24 hours of PCI. Incidence of adverse cardiovascular events of observation group was statistically significantly lower than that of control group during the 1-month follow-up after PCI ($P < 0.05$). **Conclusion** Ticagrelor can effectively improve the blood perfusion and antiplatelet aggregation ability of NSTE-ACS patients after PCI, relieve the inflammatory reaction after PCI, protect the myocardial function and improve the prognosis.

【Key words】 Acute coronary syndrome; Ticagrelor; Angioplasty, balloon, coronary; Treatment outcome

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 主要包括 ST 段抬高的心肌梗死、非 ST 段抬高的心肌梗死及不稳定型心绞痛 3 种类型, 其中非 ST 段抬高的心肌梗死和不稳定型心绞痛并称为非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (NSTE-ACS)^[1]。目前, 经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是治疗 ACS 的主要手段, 但近年来临床研究证实, NSTE-ACS 患者接受 PCI 的弊大于利, 且 PCI 后不良心血管事件的发生率较高, 预后较差^[2]。现有研究表明, PCI 围术期炎症反应、心肌损伤是造成患者远期预后不良的主要原因。替格瑞洛是新型口服抗血小板聚集药物, 其无需经过肝内代谢活化, 起效时间较氯吡格雷快, 且对血小板凝集的抑制作用较强^[3]。本研究旨在探讨替格瑞洛对行 PCI 的 NSTE-ACS 患者的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 年龄 ≤ 75 岁; (2) 具备 PCI 手术指征; (3) 患者对本研究知情并签署知情同意书。排除标准: (1) 有替格瑞洛、氯吡格雷禁忌证者; (2) 有颅内出血病史者; (3) 存在活动性出血者; (4) 存在严重肝、肾、心功能损伤或恶性肿瘤者; (5) 存在严重感染或免疫系统疾病者。

1.2 一般资料 选取 2015 年 3 月—2017 年 3 月在延安市人民医院行 PCI 的 NSTE-ACS 患者 80 例, 均符合《非 ST 段抬高急性冠脉综合征的诊断及治疗 2014 年 AHA/ACC NSTE-ACS 指南解读》^[4] 中的 NSTE-ACS 诊断标准。所有患者按照随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 40 例。对照组中男 26 例, 女 14 例; 年龄 40 ~ 72 岁, 平均年龄 (57.1 ± 6.8) 岁; 体质指数 22.1 ~ 24.6 kg/m², 平均体质指数 (23.2 ± 0.7) kg/m²; 心率 63 ~ 95 次/min, 平均心率 (71.3 ± 6.2) 次/min。观察组中男 24 例, 女 16 例; 年龄 38 ~ 73 岁, 平均年龄 (58.1 ± 5.9) 岁; 体质指数 22.1 ~ 24.7 kg/m², 平均体质指数 (23.3 ± 0.9) kg/m²; 心率 65 ~ 89 次/min, 平均心率 (72.0 ± 7.1) 次/min。两组患者性别 ($\chi^2 = 0.053$)、年龄 ($t = 0.703$)、体质指数 ($t = 0.555$)、心率 ($t = 0.470$) 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.3 治疗方法 两组患者入院后均给予常规治疗, 包括阿司匹林肠溶片 (辰欣药业股份有限公司生产; 国药准字 H20113013) 100 mg 口服、低分子肝素 (商品名: 尤尼舒; 海南通用同盟药业有限公司生产, 国药准字 H20010300) 5 000 U 皮下注射。在此基础上, 对照组患者 PCI 前给予氯吡格雷 [商品名: 波立维; 赛诺菲 (杭州) 制药有限公司生产; 国药准字 H20056410] 起始负荷剂量 300 mg, 后续以 75 mg/次、1 次/晚维持治疗。

观察组患者 PCI 前给予替格瑞洛 (商品名: 倍林达; AstraZeneca AB 公司生产; 国药准字 H20120486) 起始负荷剂量 180 mg, 后续以 90 mg/次、2 次/d 维持治疗。两组患者均在入院 24 ~ 72 h 内按照标准程序行冠状动脉造影, PCI 后两组患者给予阿司匹林肠溶片 100 mg/次, 1 次/晚, 口服; 低分子肝素 5 000 U/次, 2 次/d, 皮下注射, 连续治疗 7 d。治疗期间根据患者自身状况给予降糖、降压及调脂治疗, 并嘱咐患者保证充足休息。

1.4 观察指标 (1) 采用冠状动脉造影对两组患者 PCI 后血流灌注情况进行 TIMI 分级^[5]。0 级: 无灌注, 在血管闭塞部位及远端无造影剂充盈; I 级: 微灌注, 造影剂可通过闭塞部位, 但在远端血管无前向血流; II 级: 部分灌注, 造影剂可通过闭塞部位到达远端血管, 但流速相对较慢; III 级: 完全灌注, 闭塞部位和远端血管内血流充盈完全, 流速较快。(2) 采用浊度法以二磷酸腺苷 (ADP) 作为血小板聚集的诱导剂, 根据血浆中血小板发生聚集后浊度变化、透光性增加, 测定两组患者 PCI 前和 PCI 后 24 h 血小板最大聚集率 (MPAR)。(3) 分别于 PCI 前、PCI 后 24 h 采集两组患者外周静脉血 5 ml, 室温静置 15 min, 3 000 r/min 离心 15 min, 吸取上清液并分装于新的无菌 EP 管中, 置于 -80 °C 环境下保存待检。采用免疫比浊法检测血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平, 仪器为全自动生化分析仪 (BIO-RAD 公司生产), 试剂盒购自北京利德曼生物技术公司; 采用电化学发光法检测血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、N 末端 B 型脑钠肽前体 (NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 水平, 仪器为 E411 型电化学发光免疫分析仪 (ROCHE 公司生产), 试剂盒购自 ROCHE 公司, 所有操作按照试剂盒说明书进行。(4) PCI 后随访 1 个月, 记录两组患者心肌梗死、恶性心律失常、心绞痛、心力衰竭、猝死等不良心血管事件发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用两独立样本 t 检验; 计数资料以相对数表示, 采用 χ^2 检验; 等级资料分析采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 PCI 后 TIMI 分级比较 观察组患者 PCI 后 TIMI 分级优于对照组, 差异有统计学意义 ($u = 4.050$, $P < 0.05$, 见表 1)。

2.2 两组患者 PCI 前后 MPAR 比较 PCI 前两组患者 MPAR 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); PCI 后 24 h 观察组患者 MPAR 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

2.3 两组患者 PCI 前后血清炎性因子水平比较 PCI 前

两组患者血清hs-CRP、TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);PCI后24h观察组患者血清hs-CRP、TNF- α 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,见表3)。

表1 两组患者PCI后TIMI分级比较[n(%)]

组别	例数	0级	I级	II级	III级
对照组	40	5(12.5)	9(22.5)	11(27.5)	15(37.5)
观察组	40	2(5.0)	5(12.5)	8(20.0)	25(62.5)

表2 两组患者PCI前后MPAR比较($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	例数	PCI前	PCI后24h
对照组	40	42.58 \pm 6.18	38.65 \pm 8.23
观察组	40	41.35 \pm 5.15	34.67 \pm 7.26
t值		0.967	2.293
P值		0.336	0.024

注:PCI=经皮冠状动脉介入治疗

表3 两组患者PCI前后血清hs-CRP、TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of serum levels of hs-CRP and TNF- α between the two groups before and after PCI

组别	例数	hs-CRP(mg/L)		TNF- α (ng/L)	
		PCI前	PCI后24h	PCI前	PCI后24h
对照组	40	3.44 \pm 0.36	3.29 \pm 0.31	48.51 \pm 5.34	43.35 \pm 5.21
观察组	40	3.46 \pm 0.32	3.15 \pm 0.27	48.27 \pm 5.78	38.56 \pm 4.67
t值		0.263	2.154	0.193	4.330
P值		0.793	0.034	0.848	<0.001

注:hs-CRP=超敏C反应蛋白, TNF- α =肿瘤坏死因子 α

2.4 两组患者PCI前后血清NT-proBNP、cTnI水平比较

PCI前两组患者血清NT-proBNP、cTnI水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);PCI后24h观察组患者血清NT-proBNP、cTnI水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,见表4)。

表4 两组患者PCI前后血清NT-proBNP、cTnI水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of serum levels of NT-proBNP and cTnI between the two groups before and after PCI

组别	例数	NT-proBNP(ng/L)		cTnI(μ g/L)	
		PCI前	PCI后24h	PCI前	PCI后24h
对照组	40	796.07 \pm 52.36	659.11 \pm 47.17	10.01 \pm 1.13	9.44 \pm 0.97
观察组	40	789.35 \pm 48.27	558.11 \pm 42.23	10.15 \pm 1.05	8.85 \pm 0.76
t值		0.597	10.089	0.574	3.028
P值		0.552	<0.001	0.568	0.003

注:NT-proBNP=N末端B型脑钠肽前体, cTnI=心肌肌钙蛋白I

2.5 不良心血管事件 PCI术后1个月,对照组患者不

良心血管事件发生率为25.0%(10/40),观察组为7.5%(3/40);观察组患者PCI后1个月不良心血管事件发生率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.804$, $P<0.05$,见表5)。

表5 两组患者PCI后1个月不良心血管事件发生情况[n(%)]

Table 5 Incidence of adverse cardiovascular events of two groups after 1 month of PCI

组别	例数	心肌梗死	恶性心律失常	心绞痛	心力衰竭	猝死
对照组	40	2(5.0)	2(5.0)	3(7.5)	2(5.0)	1(2.5)
观察组	40	1(2.5)	0	1(2.5)	1(2.5)	0

3 讨论

大量研究表明, NSTEMI-ACS患者PCI后不良心血管事件的再发与机体炎症反应和心肌损伤密切相关,分析其原因如下:(1)PCI中球囊扩张导致部分脂质类斑块受挤压破碎,进而引发破碎微粒或碎屑堵塞远端血管;(2)PCI后机体发生应激反应,致使体内血栓素、茶酚胺、自由基等含量升高,导致血小板快速聚集、释放入血,进而增加血液黏稠度;(3)PCI后缺血再灌注时产生的大量氧自由基对血管内皮细胞及心肌细胞造成损伤,机体出现炎症反应并参与心肌损伤修复过程^[6-7]。因此,抑制机体炎症反应、保护心肌功能成为改善NSTEMI-ACS患者近远期预后的关键。

替格瑞洛是由阿斯利康公司研制的首个环戊基三唑啉啉类小分子抗凝药物,其能够可逆性结合ADP受体亚型P2Y₁₂,阻断ADP介导的血小板凝集,降低血小板活性,进而减少血栓形成^[8]。贾珠银等^[9]研究显示,早期给予替格瑞洛治疗可明显改善NSTEMI-ACS患者支架置入后微循环阻力及左心室射血分数。刘大一等^[10]研究显示,与氯吡格雷相比,替格瑞洛治疗NSTEMI-ACS的疗效更佳,安全性更高。

hs-CRP是常见的与PCI后再狭窄相关的炎症因子,主要由肝脏产生;童绍珍等^[11]研究表明,PCI前hs-CRP水平与cTnI呈正相关,且其水平随NSTEMI-ACS患者血管病变支数或Gemini评分增加而升高;同时其作为急性炎症因子在PCI后急剧增加,可加重内皮细胞损伤程度,进而增加PCI后不良心血管事件的发生风险。TNF- α 是由激活的单核-巨噬细胞产生,其可引发炎症级联反应,促进内皮素产生,进而对血管壁造成损伤,引起内皮细胞坏死,致使血栓形成;邹治国等^[12]研究表明, TNF- α 水平升高可增加粥样斑块的不稳定性,对患者预后产生一定影响。

NT-proBNP是由心室肌细胞分泌的一种神经内分泌激素,临床常将其作为心力衰竭的定量标志物。张剑等^[13]研究表明,心肌缺血可导致心室壁张力增加,心

肌收缩力下降,进而引起交感神经兴奋,肾素-血管紧张素系统(RAS)激活,促进脑钠肽的合成及释放;另有研究显示,NT-proBNP与机体炎性状态亦具有相关性,白介素6(IL-6)可通过正向调控脑钠肽基因的表达而促进NT-proBNP分泌,故血液中NT-proBNP水平能反映心肌缺血程度^[14]。cTnI是肌钙蛋白的一种亚型,其在急性心肌梗死时能大量合成并通过破损心肌细胞进入血液,故血清中游离型cTnI水平能直接反映心肌损伤或坏死程度^[15]。赵强等^[16]研究指出,联合检测NT-proBNP和cTnI对PCI后不良心血管事件的发生有较高的预测价值。

本研究结果显示,观察组患者PCI后TIMI分级优于对照组,PCI后24h观察组患者MPAR低于对照组,提示替格瑞洛可有效改善NSTEMI-ACS患者PCI后血流灌注,增强机体抗血小板聚集能力;PCI后24h观察组患者血清hs-CRP、TNF- α 、NT-proBNP、cTnI水平低于对照组,提示替格瑞洛可有效减轻NSTEMI-ACS患者炎症反应及改善心功能,与既往研究结果相一致^[17-18]。本研究结果还显示,观察组患者PCI后1个月不良心血管事件发生率低于对照组,提示替格瑞洛可有效改善NSTEMI-ACS患者短期预后。

综上所述,替格瑞洛能有效改善NSTEMI-ACS患者PCI后血流灌注,增强抗血小板聚集能力,降低PCI后炎症反应,保护心肌功能,改善患者短期预后,值得临床应用。

作者贡献:马彩娜进行试验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责;马超进行试验实施、评估、资料收集;马彩娜进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 葛均波,戴宇翔. 中国非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗现状[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5): 355-358. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2017. 05. 002.
- [2] 孔令聪,何奔. 非ST段抬高型急性冠状动脉综合征介入时机的选择[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(1): 79-81. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2015. 01. 018.
- [3] ANGIOLILLO D J, FRANCHI F, WAKSMAN R, et al. Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Troponin - Negative Patients With Low - Risk ACS Undergoing Ad Hoc PCI [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(6): 603-613. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2015. 11. 044.
- [4] 刘巍. 非ST段抬高急性冠脉综合征的诊断及治疗2014年AHA/ACC NSTEMI-ACS指南解读[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3(3): 1-3. DOI: 10. 16282/j. cnki. cn11-9336/r. 2015. 03. 054.
- [5] 洪涛. 冠状动脉TIMI血流分级[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2003, 11(3): 42.
- [6] 唐振旺. 非ST段抬高急性冠脉综合征行直接冠状动脉介入的影响因素分析[J]. 中南医学科学杂志, 2012, 40(4): 391-393, 419. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-1116. 2012. 04. 016.
- [7] 王红霞,董平栓,杜来景,等. 院外随访对ACS患者PCI术后影响的研究现状[J]. 医学综述, 2015, 21(12): 2220-2222. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2015. 12. 040.
- [8] 楼善杰,黄诚意,朱劲草,等. 替格瑞洛治疗急性冠状动脉综合征疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(1): 90-92. DOI: 10. 13507/j. issn. 1674-3474. 2015. 01. 031.
- [9] 贾珠银,瞿小丹,孙家驹,等. 替格瑞洛对非ST段抬高急性冠状动脉综合征患者冠状动脉微循环的影响[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2016, 24(5): 256-260. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-8812. 2016. 05. 004.
- [10] 刘大一,王智昊,潘震华,等. 替格瑞洛对中高老年非ST段抬高型急性冠脉综合征患者直接冠状动脉介入的有效性及其安全性[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(22): 6367-6369. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2015. 22. 023.
- [11] 童绍珍,胡永丽,郝树梅,等. 血清hs-CRP检测对冠心病PCI手术患者病情及预后评估的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(4): 461-463. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 04. 013.
- [12] 邹治国,刘和俊,周碧蓉,等. 急性心梗患者介入前后血清炎性细胞因子水平变化与早期预后关系[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(11): 1665-1669. DOI: 10. 19405/j. cnki. issn1000-1492. 2015. 11. 030.
- [13] 张剑,陆齐. NT-proBNP在判断ACS患者冠状动脉病变程度和短期预后中的价值[J]. 重庆医学, 2015, 44(36): 5095-5097, 5100. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2015. 36. 015.
- [14] MOCERI P, KEMPNY A, LIODAKIS E, et al. Physiological differences between various types of Eisenmenger syndrome and relation to outcome [J]. Int J Cardiol, 2015, 179: 455-460. DOI: 10. 1016/j. ijcard. 2014. 11. 100.
- [15] 魏荣兴,蒋伟勇,曾福英,等. IMA及cTnI在急性冠脉综合征早期诊断和近期预后评估中的价值[J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(2): 202-205. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-0074. 2017. 02. 24.
- [16] 赵强,肖强,李元民,等. 不稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗后肌钙蛋白I和N末端B型脑钠肽前体的变化及其对主要不良心脏事件的预测价值[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22(7): 418-421. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-8812. 2014. 07. 003.
- [17] 李文铮,李世英,吴铮,等. 替格瑞洛对非ST段抬高急性冠状动脉综合征经皮冠状动脉介入治疗围术期高敏C反应蛋白和短期预后的影响[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23(5): 265-268. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-8812. 2015. 05. 005.
- [18] 高鹏,仲宁,畅君毅,等. 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, 769. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4055. 2015. 06. 12.

(收稿日期:2017-06-20;修回日期:2017-09-20)

(本文编辑:李伟)