

论著·临床研究

替格瑞洛对急性心肌梗死患者 PTCA 支架植入术后血清 VCAM-1、ICAM-1 及 hs-CRP 水平的影响

刘秀丽,王方明

(济南市人民医院心内科,山东济南 271100)

摘要:目的 研究替格瑞洛对急性心肌梗死患者经皮冠状动脉腔内血管成形术(PTCA)及支架植入术后血清血管细胞间黏附因子-1(VCAM-1)、细胞间黏附因子-1(ICAM-1)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平的影响。方法 按照随机数字表法将 168 例急性心肌梗死患者分为观察组及对照组,每组 84 例。观察组术前采用替格瑞洛联合阿司匹林治疗,对照组采用氯吡格雷联合阿司匹林治疗。测定 2 组患者手术前后血小板聚集情况、肝肾功能及血清 VCAM-1、ICAM-1 及 hs-CRP 水平,比较患者不良心血管事件发生率。结果 与术前比较,2 组患者术后 1、7 d 血小板聚集率均显著下降,观察组下降幅度显著大于对照组($P < 0.05$)。2 组患者术后血清 VCAM-1、ICAM-1 及 hs-CRP 水平先上升后逐渐下降($P < 0.05$),术后 1、7、14 d 时观察组血清 VCAM-1、ICAM-1 及 hs-CRP 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组及对照组不良心血管事件发生率分别为 2.38% 及 11.90%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 PTCA 及支架植入术前应用替格瑞洛可有效缓解术后患者血清 VCAM-1、ICAM-1 及 hs-CRP 水平的升高,在降低术后血小板聚集及不良心血管事件中的效果优于氯吡格雷。

关键词:替格瑞洛; 经皮冠状动脉腔内血管成形术; 血管细胞间黏附因子-1; 细胞间黏附因子-1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.17.010 **中图分类号:**R542.2,R446.1

文章编号:1673-4130(2019)17-2088-04

文献标识码:A

Effects of Ticagrelor on serum VCAM-1, ICAM-1 and hs-CRP levels in patients with acute myocardial infarction after PTCA and stent implantation

LIU Xiuli, WANG Fangming

(Department of Cardiovascular Medicine, Jinan People's Hospital, Jinan, Shandong 271100, China)

Abstract: Objective To explore the effects of Ticagrelor on serum vascular cell adhesion factor-1 (VCAM-1), intercellular adhesion factor 1 (ICAM-1) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels in patients with acute myocardial infarction after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) and stent implantation. **Methods** According to the random number table method, 168 patients with acute myocardial infarction were divided into observation group and control group, 84 cases in each group. The observation group was treated with Ticagrelor combined with aspirin before operation and the control group was treated with clopidogrel combined with aspirin. Platelet aggregation, liver and kidney function, serum VCAM-1, ICAM-1 and hs-CRP levels were measured before and after operation. The incidence of adverse cardiovascular events was compared. **Results** Compared with before operation, platelet aggregation rate in both groups decreased significantly at 1 and 7 days after operation, and the decrease in observation group was significantly greater than that in control group ($P < 0.05$). The serum levels of VCAM-1, ICAM-1 and hs-CRP in the two groups increased first and then decreased gradually ($P < 0.05$). The serum levels of VCAM-1, ICAM-1 and hs-CRP in the observation group were significantly lower than those in the control group at 1, 7 and 14 days after operation ($P < 0.05$). The incidence of adverse cardiovascular events in the observation group and the control group were 2.38% and 11.90%, respectively, with significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** The use of Ticagrelor before PTCA and stent implantation can effectively alleviate the increase of serum VCAM-1, ICAM-1 and hs-CRP in patients after operation. Besides, the effect is better than clopidogrel in reducing platelet aggregation and adverse cardiovascular events after operation.

作者简介:刘秀丽,女,医师,主要从事高血压疾病方面的研究。

本文引用格式:刘秀丽,王方明.替格瑞洛对急性心肌梗死患者 PTCA 支架植入术后血清 VCAM-1、ICAM-1 及 hs-CRP 水平的影响[J].国际检验医学杂志,2019,40(17):2088-2091.

Key words: Ticagrelor; percutaneous transluminal coronary angioplasty; vascular cell adhesion factor-1; intercellular adhesion factor-1

急性心肌梗死是因冠状动脉血供中断导致持久的心肌缺血引发的心肌坏死现象,具有起病急、病情进展快、病死率高等特点,现已成为威胁人类健康的主要疾病^[1]。经皮冠状动脉腔内血管成形术(PTCA)及支架植入术现已成为治疗急性心肌梗死的重要手段,急诊 PTCA 联合支架植入可使患者闭塞血管在短时间内再通,尽早恢复心肌再灌注状态,缩小心肌梗死面积,减少患者病死率^[2]。PTCA 作为一种介入治疗方式,临床证实可损伤血管内皮细胞,引发血小板聚集,导致术后出现支架内再狭窄,甚至形成血栓,引发相关并发症^[3]。阿司匹林联合 P2Y12 受体拮抗剂抗血小板治疗可显著降低急性心肌梗死严重心血管事件发生率,同时降低术后支架内再狭窄的发生,保障患者良好的预后^[4]。氯吡格雷及替格瑞洛是临床常用的 P2Y12 受体拮抗剂,研究证明两者均在抗血小板聚集方面有较好的价值^[5-6]。本研究采用氯吡格雷及替格瑞洛药物进行 PTCA 及支架术后抗血小板治疗,并从血清学相关指标进行分析,探究 2 种药物的治疗效果,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 7 月至 2018 年 3 月本院收治的急性心肌梗死患者作为研究对象。纳入标准:符合 2012 年欧洲心血管年会上发布的心肌梗死诊断标准^[7];年龄≤80 岁;发病时间≤12 h;入院后行 PTCA 及支架植入术;患者及家属均对本研究知情且签署同意书。排除标准:对本研究药物过敏患者;严重肝、肾功能不全患者;已接受溶栓治疗患者;合并恶性肿瘤及全身感染等疾病患者;合并已知出血性疾病史患者。将符合以上标准的 168 例患者按照随机数字表法分为观察组及对照组,每组 84 例。观察组男 55 例,女 29 例,年龄 56~76 岁,平均(70.22±4.35)岁;病程 2~7 h,平均(4.23±2.12)h;KILLIP'S 分级^[8] I~II 级 69 例,III~IV 级 15 例。观察组男 49 例,女 35 例,年龄 55~76 岁,平均(70.45±3.88)岁;病程 3~8 h,平均(4.55±1.98)h;KILLIP'S 分级 I~II 级 66 例,III~IV 级 18 例。2 组患者在性别、年龄、病程及 KILLIP'S 分级等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 对照组患者术前给予阿司匹林(阿司匹林肠溶片,国药准字 J20130078,拜耳医药保健有限公司)及氯吡格雷[商品名:波立维,硫酸氢氯吡格雷片,国药准字 J20130083,赛诺菲(杭州)制药有限公司]各 300 mg,行 PTCA 及支架植入术后连续每日使用阿司匹林 100 mg 及氯吡格雷 75 mg。观察组术前给予阿

司匹林 300 mg 及替格瑞洛 180 mg(商品名:倍林达,国药准字 J20130020, AstraZeneca AB)口服,术后每日服用阿司匹林 100 mg 及替格瑞洛 90 mg。

1.3 观察指标 采用比浊法分别于 PTCA 联合支架植入手术前及手术后 1、7 d 测定血小板聚集情况,采用上海医大仪器有限公司生产的全血血小板聚集仪进行检测。于术前及术后 1、7、14 d 时抽取患者空腹静脉血,提取血清,测定患者血管细胞间黏附因子-1 (VCAM-1)、细胞间黏附因子(ICAM-1)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,3 种指标均采用 ELISA 法进行测定,仪器为北京普天酶标仪 PT-3502,检验试剂盒由上海康朗生物科技有限公司提供。测定患者给药前后血肌酐及谷氨酸氨基转移酶(AST)等肝肾功能指标变化。记录 2 组患者术后 6 个月内不良心血管事件(胸痛、出血、心源性死亡、心肌梗死等)发生率。

1.4 统计学处理 采用 Microsoft Excel 及 SPSS 19.0 进行数据的录入、处理与统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数表示,采用秩和检验;计数资料以频数及率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者手术前后血小板聚集情况比较 2 组患者术前血小板聚集率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),术后均显著下降,观察组下降幅度显著大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者手术前后血小板聚集率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	术前	术后 1 d	术后 7 d
观察组	84	58.66±6.22	51.81±6.31	47.61±6.32
对照组	84	59.17±5.92	55.27±6.02	52.17±5.84
<i>t</i>		0.544	3.636	4.857
<i>P</i>		0.589	0.000	0.000

2.2 2 组患者给药前后肝肾功能变化情况分析 2 组患者手术前后血肌酐及 AST 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者给药前后肝肾功能变化情况分析($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血肌酐($\mu\text{mol/L}$)		AST(IU/L)	
		术前	术后	术前	术后
观察组	84	92.46±12.48	95.27±15.44	25.61±6.22	25.97±6.01
对照组	84	93.33±14.69	98.13±18.64	24.98±5.84	26.85±5.66
<i>t</i>		0.414	1.083	0.677	0.977
<i>P</i>		0.679	0.280	0.499	0.330

2.3 2 组患者血清 VCAM-1、ICAM-1 及 hs-CRP 水平比较 2 组患者术前血清 VCAM-1、ICAM-1 及 hs-CRP 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 术后先上升后逐渐下降 ($P < 0.05$), 术后 1、7、14 d 时观察组血清 VCAM-1、ICAM-1 及 hs-CRP 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者血清 VCAM-1、ICAM-1 及 hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	观察组 (n=84)	对照组 (n=84)	t	P
VCAM-1(ng/L)	术前	1.88±0.27	1.86±0.33	0.429	0.668
	术后 1d	2.14±0.34	2.32±0.27	3.799	0.000
	术后 7d	2.23±0.42	2.46±0.47	3.344	0.001
	术后 14d	1.97±0.38	2.11±0.44	2.207	0.028
ICAM-1(ng/L)	术前	0.84±0.18	0.79±0.19	1.750	0.082
	术后 1d	1.16±0.52	1.35±0.17	4.806	0.000
	术后 7d	1.29±0.38	1.44±0.23	3.095	0.002
	术后 14d	0.97±0.34	1.11±0.24	3.083	0.003
hs-CRP(mg/L)	术前	13.52±2.13	13.29±1.92	0.735	0.463
	术后 1d	28.64±5.85	32.51±7.45	3.745	0.000
	术后 7d	29.61±6.42	34.15±8.12	4.020	0.000
	术后 14d	17.45±4.62	22.17±4.61	6.628	0.000

2.4 2 组患者术后不良心血管事件发生情况比较 2 组患者均进行为期 6 个月的随访, 观察组发生不稳定型心绞痛、脑缺血各 1 例; 对照组发生不稳定型心绞痛 3 例, 非 ST 抬高型心肌梗死 3 例, 心力衰竭 1 例, 支架内血栓 2 例, 脑缺血 1 例。观察组和对照组患者不良心血管事件发生率分别为 2.38%、11.90%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

对于急性心肌梗死患者, PTCA 等介入治疗手术可尽快改善急性心肌梗死血液再灌注状态, 但其对血管机械性损伤作用引发的内皮功能性障碍也是不良心血管事件发生的病理基础, 血管内皮损伤可引发血小板二次激活及局部血栓形成^[9]。同时, 血管损伤激发炎症反应, 引起单核细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等在损伤处聚集, 细胞因子可刺激成纤维细胞及平滑肌细胞的增生, 导致细胞外基质沉积, 引发支架内再狭窄等。因此, 介入术前使用抑制血小板活性药物对治疗效果及良好的预后必不可少^[10-11]。

氯吡格雷作为最为常见的 P2Y12 受体拮抗剂, 其安全性及疗效在一系列临床实验中被证实, 具有非常广泛的适应性^[12]。但临床研究证实, 氯吡格雷在抗血小板聚集作用上表现出时间及剂量依赖性, 且其药代动力学在不同人群中存在显著差异, 部分患者存在其转化的活性代谢产物效率低, 导致血小板抑制不充

分, 抗血小板凝集作用不佳^[13]。替格瑞洛也为 P2Y12 受体拮抗剂药物, 以活性形式存在, 可不经肝脏生物转化直接发挥药效, 药效更快, 降低介入术后支架血栓风险更强^[14]。本研究比较了分别使用氯吡格雷及替格瑞洛患者术前及术后血小板聚集率, 结果显示, 2 组患者血小板聚集率均下降, 提示 2 种药物均有降低血小板聚集的功效, 术后采用替格瑞洛患者血小板聚集率下降幅度大于使用氯吡格雷患者, 提示替格瑞洛抗血小板聚集效果优于氯吡格雷。比较 2 组患者术后不良心血管事件发生率, 与血小板聚集率相对应, 采用替格瑞洛患者不良心血管事件发生率低于氯吡格雷患者, 进一步证实替格瑞洛的抗血栓效果。魏雪梅等^[15]研究证实, 替格瑞洛用于经皮冠状动脉介入治疗术后抗血小板治疗可显著降低血小板聚集率, 降低术后心脑血管事件发生率。韦俐等^[16]采用血栓弹力图比较替格瑞洛及氯吡格雷对颈动脉支架术后患者血小板抑制的疗效, 结果证实采用替格瑞洛及氯吡格雷患者血小板抑制率分别为 94.7%、74.7%, 其出血性事件分别为 6.7%、4.0%, 差异有统计学意义。本研究在前人研究基础上进一步证实替格瑞洛在抗血小板聚集中的疗效。

为探究替格瑞洛及氯吡格雷 2 种药物在抗血小板作用中的机制及相关生理学变化, 本研究对患者血清 VCAM-1、ICAM-1 及 hs-CRP 水平进行比较, 血栓形成主要原因为血管内皮损伤及炎症反应, VCAM-1、ICAM-1 属于血管黏附分子中的免疫球蛋白超家族成员, 分布于内皮细胞上, 两者可通过与其配体结合促进相关免疫细胞聚集及黏附^[17-18]。而 hs-CRP 是机体受到组织损伤时血浆中急剧变化的蛋白, 在机体免疫过程中发挥重要作用, 目前被作为一种非特异性炎症标志物被用于临床^[19]。本研究结果显示, 2 组患者术后均有不同程度升高, 提示 PTCA 及支架植入术可一定程度导致机体内皮损伤及炎症反应, 对比 2 组患者各指标水平, 术后采用替格瑞洛患者血清 VCAM-1、ICAM-1 及 hs-CRP 水平显著低于对照组, 提示替格瑞洛在改善机体内皮损伤及炎症状态方面优于氯吡格雷。既往关于 2 种药物对 PTCA 术后血清 VCAM-1、ICAM-1 水平的研究较少。魏鹏等^[20]探讨替格瑞洛及氯吡格雷治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的疗效, 结果证实采用替格瑞洛及氯吡格雷的患者服药后血浆 hs-CRP 水平均显著上升, 组间比较差异显著。本研究中 hs-CRP 水平相关结论与其研究结果一致, 血清 VCAM-1、ICAM-1 水平可进一步进行验证。

4 结论

PTCA 及支架置入术前应用替格瑞洛可有效缓解术后患者血清 VCAM-1、ICAM-1 及 hs-CRP 的升

高,在降低术后血小板聚集及不良心血管事件中的效果优于氯吡格雷。

参考文献

- [1] 顾淑芳,孙娜,连围. 急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入患者术后早期康复治疗的研究进展[J]. 中国实用护理杂志,2016,32(11):872-875.
- [2] 刘健,郑彬. 经皮冠状动脉介入术联合主动脉内球囊反搏对 ST 段抬高型心肌梗死患者术后高血栓负荷状态伴慢血流的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2016,5(11):17-19.
- [3] SUR S,SWIER V J,RADWAN M M, et al. Increased expression of phosphorylated polo-like kinase 1 and histone in bypass vein graft and coronary arteries following angioplasty[J]. PLoS One,2016,11(1):e0147937.
- [4] 李娟,莫凡睿. 新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂及精准抗血小板在冠心病治疗中的进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2018,7(7):28-29.
- [5] 刘晓刚,刘玉峰,顾晔,等. 不同的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂对心肌缺血再灌注大鼠炎症因子及心肌梗死面积的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,2016,24(6):571-575.
- [6] 董慧宇,陈献华,钟文英,等. P2Y₁₂ 受体拮抗剂类抗血小板药物的研究新进展[J]. 中国新药杂志,2017,2(12):1406-1411.
- [7] JANUZZI J,FILIPPATOS G,NIEMINEN M, et al. Troponin elevation in patients with heart failure; on behalf of the third universal definition of myocardial infarction global task force; heart failure section[J]. Eur Heart J,2012,33(18):2265.
- [8] 戴思平,李芳华. 静脉泵入重组人脑利钠肽对首次急性心肌梗死患者 Killip 分级,NT-pro BNP,LVEF 和 LVEDd 的影响效果观察[J]. 临床和实验医学杂志,2017,4(23):17-19.
- [9] 王欣,崔源源,赵福海. 药物洗脱支架引起的去内皮化与支架内血栓形成机制的研究新进展[J]. 中国动脉硬化杂志,2017,25(4):417-421.
- [10] 曾海城,李斌,肖旋,等. 老年高血压患者高尿酸血症对内

皮功能损伤及心脑血管事件发生的影响[J]. 重庆医学,2016,45(35):4977-4979.

- [11] MATSUMOTO Y,NICHOLS J W,TOH K, et al. Vascular bursts enhance permeability of tumour blood vessels and improve nanoparticle delivery[J]. Nat Nanotechnol,2016,11(6):533.
- [12] 吴琼,张忠玲. P2Y₁₂ 受体拮抗剂在缺血性脑卒中及短暂性脑缺血发作防治中的应用[J]. 中国临床神经科学,2018,26(1):70-73.
- [13] 石琳,常奕,王斌. 急性冠脉综合征患者细胞色素 P450 的 2C19 基因多态性与氯吡格雷抗血小板作用及其预后的关系研究[J]. 中国全科医学,2017,20(21):2583-2589.
- [14] 冯延静,李屹,张蛟,等. 新型抗血小板药物 P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛的不良反应研究[J]. 国际心血管病杂志,2017,12(1):138-139.
- [15] 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,2015,8(15):46-47.
- [16] 韦俐,华晓莹,杨伊林,等. 替格瑞洛和氯吡格雷对颈动脉支架术后患者的血小板抑制的临床疗效与安全性[J]. 中国临床药理学杂志,2018,9(1):29-31.
- [17] 张利峰,刘吉祥,孙密欣,等. 血管紧张素(1~7)对 CD40 及 CD40 配体信号通路及活化黏附分子的抑制作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2017,19(9):974-978.
- [18] DE SOUSA J,SOUSA A ARAO T L,DE SOUSA J R, et al. Endothelium adhesion molecules ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 and VLA-4 expression in leprosy[J]. Microb Pathog,2017,104(4):116-124.
- [19] 钟厚科,代世昌,赵兰蒂. 血清同型半胱氨酸超敏 C 反应蛋白在冠心病不同病变阶段作用分析[J]. 山西医药杂志,2017,46(3):320-322.
- [20] 魏鹏,杨向军,付强,等. 替格瑞洛对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血清 hs-CRP 和 ESM-1 水平的影响及短期预后观察[J]. 中国动脉硬化杂志,2017,25(3):264-268.

(收稿日期:2018-12-22 修回日期:2019-03-02)

(上接第 2087 页)

- [11] POLMAN C H,REINGOLD S C,BANWELL B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis:2010 revisions to the McDonald criteria[J]. Ann Neurol,2011,69(2):292-302.
- [12] 刘业松,刘颖. 格林-巴利综合征血、脑脊液 IgG 指数及寡克隆区带测定的意义[J]. 山东医药,2007,51(22):32-33.
- [13] 于素贞,刘梅仕,邓小梅,等. 多发性硬化和格林巴利综合征脑脊液细胞学及寡克隆区带测定的临床意义[J]. 中国神经精神疾病杂志,1995,21(2):115-116.
- [14] 张旭,许贤豪. 格林-巴利综合征患者寡克隆区带检测的

临床意义[J]. 温州医学院学报,1994,36(3):129-132.

- [15] 李义召,郭洪志,李明欣,等. 脑脊液寡克隆区带的检查在格林-巴利综合征及其他神经系统疾患的临床意义[J]. 卒中与神经疾病,1995,2(3):133-134.
- [16] MITCHELL J L,LIONIKIENE A S,GEORGIEV G, et al. Polyphosphate colocalizes with factor XIII on platelet-bound fibrin and augments its plasminogen activator activity[J]. Blood,2016,128(24):2834-2845.

(收稿日期:2019-01-22 修回日期:2019-04-02)