

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.01.025

# 替格瑞洛联合匹伐他汀治疗急性心肌梗死临床研究\*

黄玲芳,狄宁宁,周松<sup>△</sup>

(河北省邢台市第三医院心血管内科,河北 邢台 054500)

**摘要:**目的 探讨替格瑞洛联合匹伐他汀治疗急性心肌梗死(AMI)的疗效及对患者心功能指标和炎症因子的影响。方法 选取医院2017年1月至2018年1月接诊的行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的AMI患者138例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各69例。在常规治疗基础上,行PCI术前,对照组给予替格瑞洛片治疗,观察组在对照组基础上联合匹伐他汀钙片治疗,均治疗3个月。结果 观察组临床总有效率为94.20%,明显高于对照组的79.71% ( $P < 0.05$ );术后3个月,两组患者的左室舒张末期容积(LVEDV)和左室收缩末期容积(LVESV)水平均下降,且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ );两组患者左室射血分数(LVEF)水平均升高,且观察组高于对照组 ( $P < 0.05$ );术后24h,两组患者的白细胞介素6(IL-6)水平均下降,且观察组低于对照组;白细胞介素10(IL-10)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)和单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)水平均升高,且观察组IL-10水平高于对照组,hs-CRP和MCP-1水平低于对照组 ( $P < 0.05$ );观察组主要心血管不良事件(MACE)总发生率为4.35%,明显低于对照组的14.50% ( $P < 0.05$ );观察组不良反应发生率与对照组相当(5.80%比11.60%,  $P > 0.05$ )。结论 替格瑞洛联合匹伐他汀治疗AMI,可显著提高行PCI手术的疗效,改善心功能,降低炎症反应,减少MACE,且未明显增加不良反应。

**关键词:**急性心肌梗死;替格瑞洛;匹伐他汀;心功能;炎症因子

中图分类号:R969.4;R972+.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)01-0083-04

## Clinical Study on Ticagrelor Combined with Pitavastatin in the Treatment of Acute Myocardial Infarction

HUANG Lingfang, DI Ningning, ZHOU Song

(Department of Cardiovascular Medicine, Xingtai Third Hospital, Xingtai, Hebei, China 054500)

**Abstract: Objective** To investigate the application of ticagrelor combined with pitavastatin in the treatment of patients with acute myocardial infarction(AMI) and its effect on cardiac function and inflammatory factors. **Methods** A total of 138 patients with AMI treated by percutaneous coronary intervention(PCI) from January 2017 to November 2018 were selected and divided into the observation group and control group according to random number table method, 69 cases in each group. On the basis of routine treatment, patients in the control group were treated with ticagrelor before PCI, on this basis, those in the observation group were treated with Pitavastatin Tablets. Both groups were treated for 3 months. **Results** The total clinical effective rate of the observation group was 94.20%, which was significantly higher than 79.71% of the control group ( $P < 0.05$ ). Three months after operation, the levels of left ventricular end-diastolic volume(LVEDV) and left ventricular end-systolic volume(LVESV) in the two groups were decreased, while those in the observation group were lower than those in the control group. The levels of left ventricular ejection fraction(LVEF) in the two groups were increased, while those in the observation group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). 24 h after operation, the levels of IL-6 in both groups were decreased, while the levels of IL-10, hs-CRP and MCP-1 in the observation group were increased. The level of IL-10 in the observation group was higher than that in the control group, and the levels of hs-CRP and MCP-1 in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The total incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) in the observation group was 4.35%, which was significantly lower than 14.50% in the control group ( $P < 0.05$ ). The total incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (5.80% vs. 11.60%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Ticagrelor combined with pitavastatin can significantly improve the efficacy of PCI in patients with AMI, improve cardiac function, reduce inflammation and MACE without increasing obvious adverse reactions.

**Key words:** acute myocardial infarction; ticagrelor; pitavastatin; cardiac function; inflammatory factors

急性心肌梗死(AMI)为临床常见心血管疾病,具有发病急、病情重、死亡率高的特点,发病原因与冠状动脉粥样硬化斑块破裂引发冠状动脉供血减少或中断,最终导致心肌缺血或缺血性坏死<sup>[1-2]</sup>。经皮冠状

\*基金项目:河北省邢台市科技计划项目[2018ZC111]。

第一作者:黄玲芳,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为心血管内科学,(电子信箱)pu54554680@163.com。

<sup>△</sup>通信作者:周松,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为心血管内科学,(电子信箱)zf69or@163.com。

动脉介入治疗(PCI)是临床治疗 AMI 直接有效的手段,可快速开通梗死血管,改善患者心肌功能和灌注水平,利于转归。但术后缺血再灌注损伤等使机体处于高炎症状态,降低手术疗效和改善心肌功能,增加主要心血管不良事件(MACE)及并发症发生风险<sup>[2]</sup>。术前给予药物强化治疗可提高手术疗效,改善预后<sup>[3]</sup>。匹伐他汀是第 3 代他汀类药物,主要通过抑制还原酶活性发挥调脂功效。替格瑞洛是新型 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂,起效快,效果强,广泛应用于心血管疾病的治疗。本研究中探讨了替格瑞洛联合匹伐他汀治疗行 PCI 术的 AMI 患者的临床疗效,以及对心功能指标和炎症因子的影响。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合世界卫生组织(WHO)制订的 AMI 诊断标准<sup>[4]</sup>;冠脉闭塞状态符合 PCI 治疗指征;胸痛持续时间超过 30 min;病理性 Q 波。本研究经我院医学伦理委员会批准,患者自愿参加并配合本项研究。

排除标准:凝血障碍;肝肾功能不全;血液透析;手术禁忌证;合并出血性疾病;过敏体质;长期服用抗炎药物。

病例选择与分组:回顾性选取我院 2017 年 1 月至 2018 年 1 月接诊的行 PCI 治疗的 AMI 患者 138 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 69 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表 1。

### 1.2 方法

两组患者均给予抗血压、抗血糖、调血脂、缓解心室重构、抗心肌缺血等常规治疗,并行 PCI 手术,术前口服阿司匹林肠溶片(Bayer S. p. A, 国药准字 J20160684,规格为每片 100 mg)300 mg,术后每次 100 mg,1 次/日。术前给予对照组患者替格瑞洛片(AstraZeneca AB,批号为 20130020,规格为每片 90 mg)负荷量 180 mg,术后维持量每次 90 mg。观察组患者在对照组患者治疗基础上,术前口服匹伐他汀钙片(华润双鹤药业股份有限公司,国药准字 H20080737,规格为每片 2 mg)负荷量 4 mg,术后维持量每次 2 mg。两组患者均持续治疗 3 个月。

### 1.3 观察指标与疗效判定标准

心功能指标:采用彩色多普勒超声心动图仪于患者

行 PCI 术前及术后 24 h 进行超声心动图检查,患者取左侧卧位,应用心尖双平面 Simpson's 法测定左心室舒张末期容积(LVEDV)、左室收缩末期容积(LVESV)和左室射血分数(LVEF)。

炎症因子:于行 PCI 术前 30 min 及术后 24 h,抽取 5 mL 肘静脉血,静置 30 min 后,离心处理(转速 3 000 r/min,时间 10 min)分离出上清液,并置 -80 ℃ 冰箱中,备用。采用酶联免疫吸附(ELISA)法分别检测白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 10(IL-10)和单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)水平,采用免疫比浊法检测超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平。

主要心血管不良事件(MACE):再发心绞痛,再次血运重建,恶性心律失常,缺血性脑卒中。

疗效评价<sup>[5]</sup>:根据心电图及临床症状改善程度判定疗效。显效为心电图稳定,症状基本消失;好转为心电图基本稳定,症状有所改善;无效为心电图及症状均改善。以前两者合计为总有效。

不良反应:胃肠道症状;转氨酶升高;皮疹;肌酸激酶升高。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计量资料以  $\bar{X} \pm s$  表示,行  $t$  检验;计数资料以率(%)表示,行  $\chi^2$  检验;采用秩和检验比较等级数据。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表 2 至表 6。

## 3 讨论

AMI 患者多为老年人,心脏功能表现出退行性病变,且常合并多种基础疾病及脏器功能障碍,病情复杂且严重。AMI 的基础治疗在于抑制血小板聚集,主要治疗措施是血液再灌注<sup>[6]</sup>。PCI 是 AMI 的主要治疗手段,可有效改善心功能,减少梗死面积。受患者自身体质等多因素的影响,术后仍出现心功能恶化,影响预后效果<sup>[7]</sup>。故强化术后治疗对于 AMI 患者具有积极的促进作用。他汀类药物可调血脂、抗氧化、消炎和减少心血管事件发生风险。亲脂性匹伐他汀是第 3 代他汀类药物,抑制还原酶活性作用较强,半衰期较长,但口服吸收后在肝脏、血浆及其他组织中的药物浓度差异较大。替格瑞洛

表 1 两组患者一般资料比较( $n = 69$ )

| 组别           | 性别      | 年龄                    | 病程                    | 合并症(例) |       |      | 梗死部位(例) |       |    |
|--------------|---------|-----------------------|-----------------------|--------|-------|------|---------|-------|----|
|              | (男/女,例) | ( $\bar{X} \pm s$ ,岁) | ( $\bar{X} \pm s$ ,d) | 糖尿病    | 高血压   | 高脂血症 | 复合壁     | 广泛前壁  | 下壁 |
| 对照组          | 39/30   | 61.28 $\pm$ 5.18      | 3.27 $\pm$ 0.48       | 19     | 13    | 8    | 11      | 28    | 30 |
| 观察组          | 37/32   | 60.89 $\pm$ 5.37      | 3.36 $\pm$ 0.41       | 22     | 19    | 14   | 14      | 28    | 27 |
| $t/\chi^2$ 值 | 0.117   | 0.434                 | 1.184                 |        | 0.628 |      |         | 0.669 |    |
| $P$ 值        | 0.732   | 0.665                 | 0.238                 |        | 0.731 |      |         | 0.503 |    |

表2 两组患者炎症因子水平比较( $\bar{X} \pm s, n=69$ )

| 组别  | IL-6(ng/L)   |               | IL-10(ng/L) |              | hs-CRP(mg/L) |               | MCP-1(ng/L)    |                 |
|-----|--------------|---------------|-------------|--------------|--------------|---------------|----------------|-----------------|
|     | 术前           | 术后24h         | 术前          | 术后24h        | 术前           | 术后24h         | 术前             | 术后24h           |
| 对照组 | 28.12 ± 1.49 | 25.76 ± 2.47* | 4.20 ± 0.57 | 4.67 ± 0.55* | 11.53 ± 2.35 | 20.13 ± 1.25* | 144.58 ± 22.15 | 232.25 ± 17.42* |
| 观察组 | 27.87 ± 1.58 | 24.01 ± 2.10* | 4.18 ± 0.61 | 5.03 ± 0.42* | 12.03 ± 2.08 | 15.35 ± 3.14* | 145.03 ± 21.14 | 156.41 ± 18.37* |
| t值  | 0.956        | 4.484         | 0.199       | 4.321        | 1.323        | 11.748        | 0.122          | 24.884          |
| P值  | 0.341        | 0.000         | 0.843       | 0.000        | 0.188        | 0.000         | 0.903          | 0.000           |

注:与本组术前相比,\* $P < 0.05$ 。表4同。

表3 两组患者临床疗效比较[例(%),  $n=69$ ]

| 组别            | 显效        | 好转        | 无效        | 总有效       |
|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组           | 32(46.38) | 23(33.33) | 14(20.29) | 55(79.71) |
| 观察组           | 42(60.87) | 23(33.33) | 4(5.80)   | 65(94.20) |
| U/ $\chi^2$ 值 |           | 2.181     |           | 6.389     |
| P值            |           | 0.029     |           | 0.012     |

表4 两组患者心功能指标水平比较( $\bar{X} \pm s, n=69$ )

| 组别  | LVEDV(mL)      |                 | LVESV(mL)     |                | LVEF(%)      |               |
|-----|----------------|-----------------|---------------|----------------|--------------|---------------|
|     | 术前             | 术后3个月           | 术前            | 术后3个月          | 术前           | 术后3个月         |
| 对照组 | 157.24 ± 14.62 | 141.36 ± 15.21* | 98.78 ± 12.17 | 90.47 ± 13.49* | 42.76 ± 8.27 | 51.47 ± 7.25* |
| 观察组 | 158.49 ± 13.57 | 125.52 ± 12.22* | 97.27 ± 13.05 | 75.84 ± 14.15* | 43.03 ± 8.75 | 59.03 ± 7.31* |
| t值  | 0.521          | 6.744           | 0.703         | 6.216          | 0.186        | 6.100         |
| P值  | 0.604          | 0.000           | 0.483         | 0.000          | 0.853        | 0.000         |

表5 两组患者MACE发生情况比较[例(%),  $n=69$ ]

| 组别  | 再发心绞痛   | 再次血运重建  | 恶性心律失常  | 缺血性脑卒中  | 合计        |
|-----|---------|---------|---------|---------|-----------|
| 对照组 | 2(2.90) | 3(4.35) | 4(5.80) | 1(1.45) | 10(14.49) |
| 观察组 | 0(0)    | 1(1.45) | 1(1.45) | 1(1.45) | 3(4.35)*  |

注:与对照组相比, $\chi^2=4.161$ ,\* $P=0.041 < 0.05$ 。

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),  $n=69$ ]

| 组别  | 胃肠道症状   | 转氨酶升高   | 皮疹      | 肌酸激酶升高  | 合计        |
|-----|---------|---------|---------|---------|-----------|
| 对照组 | 2(2.90) | 1(1.45) | 2(2.90) | 3(4.35) | 8(11.60)* |
| 观察组 | 1(1.45) | 0(0)    | 2(2.90) | 1(1.45) | 4(5.80)   |

注:与对照组相比, $\chi^2=1.460$ ,\* $P=0.227 > 0.05$ 。

是一种新型的血小板聚集拮抗剂,可逆、起效快、作用强,主要优势在于口服后不经肝脏生物转化,经肠道吸收。信号转导在替格瑞洛与受体结合后受到阻断,血小板活性被抑制,且血小板活性代谢产物与替格瑞洛的药理作用类似,进一步拮抗血小板的聚集<sup>[8]</sup>。

LVEDV, LVESV, LVEF等心功能指标在AMI患者冠状动脉微循环障碍发病过程中变化显著,可作为临床评估左室心功能的参考标准<sup>[9]</sup>。本研究中,两组患者治疗后的LVEDV和LVESV水平均下降,观察组患者下降更显著,表明联合治疗对心功能改善效果更优。

PCI术可开通梗死血管,再灌注缺血心肌,但手术诱发的再灌注损伤和血小板活化,会导致机体炎症反应<sup>[10]</sup>。hs-CRP是心血管病患者预后有效的独立预测因子,其与单核细胞及巨噬细胞表面的CRP受体特异性结合,

促进细胞活化,并诱导释放炎症因子,同时促进内皮细胞分泌促炎细胞因子IL-6;IL-6可加重机体炎症反应,增加动脉硬化斑块破裂风险;IL-10是细胞因子干扰素家族成员,在转录水平上抑制IL-6炎症因子;MCP-1是由黏附血小板、内皮细胞和活化的单核-巨噬细胞分泌的炎症因子,促进炎症细胞向心肌坏死部位和血管损伤部位浸润,加剧局部炎症反应,在一定程度上抑制心肌和血管的修复。张立敏等<sup>[11]</sup>的研究显示,替格瑞洛的抗炎作用更佳。刘晓刚等<sup>[12]</sup>探讨了不同P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>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表明,P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体拮抗剂替格瑞洛可显著降低缺血再灌注大鼠炎症因子浓度。本研究中,联合治疗术后24h IL-6水平下降,且低于单独治疗;IL-10, hs-CRP, MCP-1水平均升高,且IL-10水平高于单独治疗,hs-CRP和MCP-1水平低于单独治疗。表明联合治疗可有效抑制AMI患者的炎症反应,且起效迅速,持续时间较长。

综上所述,替格瑞洛联合匹伐他汀治疗AMI,可显著提高PCI手术的疗效,改善心功能,降低炎症反应,减少MACE和不良反应。

#### 参考文献:

- [1] 薛玲,吴伟利,贾小倩,等. 冠状动脉内应用依替巴肽对急性心肌梗死患者冠状动脉无复流和心肌灌注的影响[J]. 中国循环杂志,2016,31(9):862-865.
- [2] NICCOLI G, SCALONE G, LERMAN A, et al. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction[J]. European Heart Journal, 2016,37(13):1024.
- [3] 王婷,李结华. hs-CRP、BNP和cTnI联合检测对急性心肌梗死患者PCI术后MACE的预测价值[J]. 重庆医学,2017,46(3):380-382.
- [4] 中国医师协会中西医结合医师分会,中国中西医结合学会心血管病专业委员会,中国中西医结合学会重症医学专业委员会,等. 急性心肌梗死中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(3):272-284.
- [5] 刘亚红,卢海波,宋航. 替格瑞洛治疗急性冠脉综合征的临床应用与评价[J]. 中国药业,2015,24(11):127-128.
- [6] 刘振良,贾国渠. 阿托伐他汀序贯治疗对接受急诊PCI术急性心肌梗死患者缺血修饰白蛋白的影响[J]. 介入放射学杂志,2016,25(9):755-758.