

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.12.019

# 替格瑞洛联合低分子肝素治疗急性冠脉综合征临床观察\*

孙定军, 邢波, 陈漠水, 林德洪, 张福伟

(海南省海口市人民医院·中南大学湘雅医学院附属海口医院, 海南 海口 570208)

**摘要:**目的 探讨替格瑞洛联合低分子肝素治疗急性冠脉综合征(ACS)的临床疗效及对患者血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和髓过氧化物酶(MPO)水平的影响。方法 选取医院2018年1月至2019年7月收治的ACS患者92例,按奇偶分配原则分为观察组和对照组,各46例。两组患者均予ACS常规治疗,并皮下注射低分子肝素钙注射液,观察组患者加服替格瑞洛片。结果 观察组总有效率为89.13%,显著高于对照组的71.74%( $P < 0.05$ );与治疗前比较,两组患者治疗后的左室射血分数(LVEF)显著升高,左室收缩末内径(LVESd)、左室舒张末内径(LVEDd)均显著缩短, $D$ -二聚体( $D-D$ )、纤维蛋白原(FIB)、MMP-9及MPO水平均显著降低,活化部分凝血活酶时间(APTT)显著延长,且观察组患者上述指标改善程度均显著优于对照组( $P < 0.05$ );观察组与对照组不良反应发生率相当(15.22%比8.70%, $\chi^2 = 0.929$ , $P > 0.05$ )。结论 替格瑞洛联合低分子肝素治疗ACS,可改善患者的心功能和凝血功能指标水平,降低MMP-9和MPO等炎症因子水平。

**关键词:**替格瑞洛;低分子肝素;急性冠脉综合征;心功能;凝血功能;炎症因子;临床疗效

中图分类号:R969.4;R972

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)12-0070-04

## Tegrelol Combined with Low Molecular Weight Heparin for Acute Coronary Syndrome

SUN Dingjun, XING Bo, CHEN Moshui, LIN Dehong, ZHANG Fuwei

(Haikou People's Hospital · Central South University Xiangya School of Medicine Affiliated Haikou Hospital, Haikou, Hainan, China 570208)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of tegrelol combined with low molecular weight heparin on serum levels of matrix metalloproteinase-9(MMP-9) and myeloperoxidase(MPO) in patients with acute coronary syndrome(ACS). **Methods** A total of 92 patients with ACS admitted to the hospital from January 2018 to July 2019 were selected and divided into the observation group and control group according to the principle of random distribution, 46 cases in each group. The control group was treated with low molecular weight heparin, while the observation group was added with tegrelol. **Results** The total effective rate of the observation group was 89.13%, which was significantly higher than 71.74% of the control group( $P < 0.05$ ). Compared with before treatment, the left ventricular ejection fraction (LVEF) of the two groups was significantly increased. The left ventricular end systolic diameter (LVESd) and left ventricular end diastolic diameter (LVEDd) were significantly shortened, and  $D$ -dimer ( $D-D$ ), fibrinogen (FIB), MMP-9 and MPO levels were significantly reduced, activated partial thromboplastin time (APTT) was significantly prolonged, and the improvements of the above indicators in the observation group were significantly better than those of the control group ( $P < 0.05$ ). The incidences of adverse reactions in the observation group and control group were equivalent (15.22% vs. 8.70%,  $\chi^2 = 0.929$ ,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Tegrelol combined with low molecular weight heparin is effective in the treatment of ACS. It can improve the cardiac function and coagulation function of patients, reduce the levels of inflammatory factors such as MMP-9 and MPO.

**Key words:** tegrelol; low molecular weight heparin; acute coronary syndrome; cardiac function; coagulation function; inflammatory factors; clinical efficacy

急性冠脉综合征(ACS)是以冠状动脉粥样硬化斑块的形成与破裂为主要病理基础的系列疾病,硬化斑块形成破裂后在冠脉血管中形成血栓,使心肌供血不足,出现缺血坏死,进而导致心绞痛、心肌梗死等严重心血管事件<sup>[1-2]</sup>。其临床表现为胸痛、胸闷、心律失常、心力衰竭、猝死等<sup>[3]</sup>。目前,治疗ACS多以溶栓、抗血小板、抗凝、调血脂等药物为主<sup>[4]</sup>。低分子肝素是ACS治疗中最常用的抗凝药物,但由于ACS具有复杂的血液斑块发病形成机制,单用时溶栓疗效欠佳。根据2014年美国心脏病协会非ST段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)

治疗指南推荐,联合用药治疗ACS可发挥更好的疗效<sup>[5]</sup>。替格瑞洛、氯吡格雷、阿司匹林等抗血小板药物在ACS辅助治疗中的效果越发突出,其中替格瑞洛是近年来逐渐受到临床医师认可的新型抗血小板药物<sup>[6]</sup>。本研究尝试将其与低分子肝素联合应用治疗ACS,并观察疗效及对患者血清炎症因子基质金属蛋白酶-9(MMP-9)及髓过氧化物酶(MPO)水平的影响。现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

纳入标准:符合中国医师协会急诊医师分会制订的

\*基金项目:海南省卫生计生行业科研项目[18A200159]。

第一作者:孙定军,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为冠心病的诊治,(电子信箱)lantan111160@163.com。

表1 两组患者一般资料比较( $n=46$ )

| 组别           | 性别<br>(男/女,例) | 年龄<br>( $\bar{X} \pm s$ ,岁) | BMI<br>( $\bar{X} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> ) | 心功能分级(例) |    | 合并症(例) |     |      |
|--------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------------------------|----------|----|--------|-----|------|
|              |               |                             |                                               | Ⅲ级       | Ⅳ级 | 高血压    | 高血糖 | 高脂血症 |
| 观察组          | 30/16         | 52.09 ± 8.91                | 23.98 ± 1.67                                  | 28       | 18 | 10     | 7   | 5    |
| 对照组          | 26/20         | 53.17 ± 9.06                | 23.39 ± 1.85                                  | 32       | 14 | 12     | 9   | 8    |
| $\chi^2/t$ 值 | 0.730         | 0.576                       | 1.606                                         | 0.767    |    | 0.166  |     |      |
| $P$ 值        | 0.393         | 0.566                       | 0.112                                         | 0.381    |    | 0.920  |     |      |

《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》<sup>[7]</sup>,经心电图、冠状动脉造影等检查确诊;首次发病;精神状态、认知功能正常,能配合治疗;对本研究拟用药物无过敏反应和禁忌证。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者或其家属签署知情同意书。

排除标准:合并其他心脑血管疾病;严重感染,炎症性疾病,自身免疫性疾病;血液功能障碍;妊娠期或哺乳期;恶性肿瘤。

脱落剔除标准:中途自愿退出本研究;未按本治疗方案服用药物;随访或疗效评估期间失访。

病例选择与分组:选取医院2018年1月至2019年7月收治的ACS患者92例,按入院先后顺序编号,奇数号患者纳入观察组,偶数号患者纳入对照组,各46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

两组患者均予ACS常规治疗,即补液、维持水电解质平衡、抗血小板和抗凝溶栓、硝酸酯类药物治等,并予低分子肝素钙注射液(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字H20060191,规格为每支0.5 mL:5 000 AXa IU)皮下注射,每次1支,每日2次。观察组患者加服替格瑞洛片(阿斯利康制药有限公司,国药准字J20130020,规格为每片90 mg),每次1片,每日2次。两组均治疗4周。

## 1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采用Vivid i型彩色多普勒超声诊断仪(美国GE公司)监测患者治疗前后的心功能指标水平,包括左室射血分数(LVEF)、左室收缩末内径(LVESd)、左室舒张末内径(LVEDd)。采集患者治疗前后的空腹静脉血,常规离心,分离得血清,采用ACL-8000型全自动凝血分析仪(美国Beckman公司)检测患者的凝血指标水平,包括D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血活酶时间(APTT);以酶联免疫吸附试验法,采用SpectraMax® iD5型多功能酶标仪(美谷分子仪器<上海>有限公司)检测患者血清中的MMP-9和MPO水平。试剂盒均购自上海默克试剂公司,严格按说明书步骤操作。

疗效判定<sup>[8]</sup>:显效,胸部不适、心悸、气急、烦躁、心绞痛等症状完全消失,心功能分级提高不少于2级;有

效,临床症状明显好转,心功能分级提高1级;无效,临床症状无明显改善,心功能分级未提高。总有效=显效+有效。

安全性:观察治疗期间患者恶心呕吐、食欲下降、出血、腹泻等不良反应发生情况。

## 1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0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。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%),  $n=46$ ]

| 组别  | 显效        | 有效        | 无效        | 总有效        |
|-----|-----------|-----------|-----------|------------|
| 观察组 | 22(47.83) | 19(41.30) | 5(10.87)  | 41(89.13)* |
| 对照组 | 19(41.30) | 14(30.43) | 13(28.26) | 33(71.74)  |

注:与对照组比较, $\chi^2=4.420$ ,\* $P=0.036<0.05$ 。

表3 两组患者心功能指标水平比较( $\bar{X} \pm s$ ,  $n=46$ )

| 组别    | LVEF(%)      |               | LVESd(mm)    |               | LVEDd(mm)    |               |
|-------|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
|       | 治疗前          | 治疗后           | 治疗前          | 治疗后           | 治疗前          | 治疗后           |
| 观察组   | 39.11 ± 7.20 | 56.92 ± 8.17* | 52.37 ± 7.35 | 38.90 ± 6.47* | 63.43 ± 7.81 | 47.34 ± 6.60* |
| 对照组   | 40.54 ± 7.46 | 51.36 ± 7.98* | 51.52 ± 7.52 | 43.45 ± 6.98* | 62.45 ± 7.59 | 53.54 ± 6.92* |
| $t$ 值 | 0.935        | 3.302         | 0.548        | 3.242         | 0.610        | 4.397         |
| $P$ 值 | 0.352        | 0.001         | 0.585        | 0.002         | 0.543        | 0.000         |

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ 。表4、表5同。

表4 两组患者凝血功能指标水平比较( $\bar{X} \pm s$ ,  $n=46$ )

| 组别    | D-D( $\mu$ g/L) |                 | FIB(g/L)    |              | APTT(s)      |               |
|-------|-----------------|-----------------|-------------|--------------|--------------|---------------|
|       | 治疗前             | 治疗后             | 治疗前         | 治疗后          | 治疗前          | 治疗后           |
| 观察组   | 291.34 ± 30.83  | 195.34 ± 20.34* | 4.15 ± 1.19 | 3.19 ± 0.79* | 25.62 ± 2.02 | 30.34 ± 1.89* |
| 对照组   | 296.42 ± 31.35  | 207.82 ± 22.11* | 4.29 ± 1.25 | 3.76 ± 0.85* | 25.10 ± 1.97 | 28.97 ± 1.83* |
| $t$ 值 | 0.784           | 2.817           | 0.550       | 3.331        | 1.250        | 3.531         |
| $P$ 值 | 0.435           | 0.006           | 0.584       | 0.001        | 0.215        | 0.001         |

表5 两组患者血清炎症因子水平比较( $\bar{X} \pm s$ ,  $n=46$ )

| 组别    | MMP-9( $\mu$ g/L) |               | MPO(ng/mL)   |               |
|-------|-------------------|---------------|--------------|---------------|
|       | 治疗前               | 治疗后           | 治疗前          | 治疗后           |
| 观察组   | 95.27 ± 9.19      | 45.97 ± 7.15* | 48.06 ± 6.82 | 16.34 ± 4.62* |
| 对照组   | 93.49 ± 9.46      | 51.10 ± 7.41* | 47.32 ± 6.68 | 21.38 ± 4.94* |
| $t$ 值 | 0.915             | 3.379         | 0.526        | 5.014         |
| $P$ 值 | 0.362             | 0.001         | 0.600        | 0.000         |

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=46]

| 组别  | 恶心呕吐    | 食欲下降    | 出血      | 腹泻      | 合计                    |
|-----|---------|---------|---------|---------|-----------------------|
| 观察组 | 2(4.35) | 2(4.35) | 2(4.35) | 1(2.17) | 7(15.22) <sup>#</sup> |
| 对照组 | 1(2.17) | 1(2.17) | 1(2.17) | 1(2.17) | 4(8.70)               |

注:与对照组比较,  $\chi^2=0.929$ ,  $^{\#}P=0.335>0.05$ 。

### 3 讨论

ACS的发病机制多认为受体内血流因素、炎症反应的影响。患者由于各种因素的影响导致血脂水平改变,出现动脉粥样硬化并导致斑块形成,随着病情进展,硬化斑块破裂在血管中形成血栓和各种栓塞性物质,影响心肌血管内的血流供应,造成患者心肌缺血缺氧,从而导致ACS的发生<sup>[9]</sup>。根据对ACS发病机制的研究,该病的治疗应以调血脂、抗血小板、抗凝、溶栓等为原则,并可联用上述不同种类药物。低分子肝素是普通肝素解聚得到的相对分子质量为4 000~6 000的小分子肝素制剂,具有较强的抗凝作用,与普通肝素相比,其吸收及起效更快,对硬化斑块组织和血栓有较强的溶解作用,从而改善血液的高凝状态和血流灌注。但单用低分子肝素仅能抗凝血,不能抗血栓,难达到满意效果,需联用其他作用机制的药物。

本研究结果显示,观察组临床疗效好于对照组,表明替格瑞洛的辅助应用对于ACS患者的溶栓治疗有较强作用。替格瑞洛具有较强的抗血小板作用,目前各项指南中均将其列为ACS一线治疗药物。其作用机制是通过抑制机体血小板的P2Y<sub>12</sub>受体,并与该受体可逆性结合,减少血小板的聚集,从而保护和修复心肌细胞和心脏动脉血管。替格瑞洛较氯吡格雷可更迅速、更强地抗血小板聚集,并与P2Y<sub>12</sub>受体是可逆性结合,不会对患者的血小板功能产生负面影响,治疗安全性更好<sup>[10-11]</sup>。观察组患者的LVEF, LVESd, LVEDd改善效果比对照组更明显。替格瑞洛通过改善血液中斑块性物质的状态,可减少血小板的聚集,从而改善心肌供血功能,恢复和提高患者的心功能指标<sup>[12]</sup>。

D-D是血栓性疾病诊断评估的重要指标,是最简单的纤维蛋白降解产物,其水平升高说明体内存在高凝状态。FIB是由肝脏合成的具有凝血功能的蛋白质,其水平升高也直接反映机体血液处于高凝状态,血流速度减慢,血液黏滞性增加。APTT越短表明机体高凝状态越严重<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,观察组患者的D-D, FIB, APTT均显著改善。替格瑞洛通过抑制血小板的聚集,加速血液流动和血液循环,从而改善血液的高凝状态。ACS病情进展过程中粥样硬化斑块破裂及血栓形成实质上是慢性炎症反应过程,伴随着多种炎症因子水平的异常改变,MPO与MMP-9均为体内的炎症因子,大量存在于易损斑块中,近年的研究证实均与ACS中易损

斑块的活动性密切相关<sup>[14]</sup>。MMP-9由单核细胞、巨噬细胞等细胞以酶原形式分泌到细胞外,动脉粥样硬化斑块的肩部和泡沫细胞聚集部位的MMP-9表达及分泌增加。MPO为由活化的中性粒细胞、单核细胞及动脉粥样硬化斑块内巨噬细胞分泌的活性酶。研究发现,在粥样斑块破裂处表现为MPO水平升高<sup>[15-16]</sup>。因此,在ACS治疗过程中通过观察MMP-9和MPO水平的变化,可以判断患者的病情进展、疗效及预后效果。本研究中,观察组患者治疗后的MMP-9和MPO水平均低于对照组,表明增加替格瑞洛治疗后的ACS引起的炎症反应得到了更好的缓解。同时,观察组不良反应未明显增加。

综上所述,替格瑞洛联合低分子肝素治疗ACS,可改善患者的心功能和凝血功能指标水平,降低MMP-9和MPO等炎症因子水平。

### 参考文献:

- [1] 代畅,李兴德. 急性冠脉综合征的流行病学现状及救治体系的研究进展[J]. 中国全科医学, 2017, 20(23): 2906-2910.
- [2] NEWSOM CT. Low-molecular-weight Heparin or Heparinoids vs. Unfractionated Heparin in Acute Ischemic Stroke[J]. American Journal of Nursing, 2018, 118(5): 61-65.
- [3] KLAASSEN ILM, LAUW MN, WETERING MDVD, et al. TropicALL study: Thromboprophylaxis in Children treated for Acute Lymphoblastic Leukemia with Low-molecular-weight heparin: a multicenter randomized controlled trial[J]. BMC Pediatrics, 2017, 17(1): 122-128.
- [4] 刘娱,王蒙蒙,卜丽梅. 新型抗血小板药物替格瑞洛治疗急性冠脉综合征的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(7): 1797-1799.
- [5] 师树田,聂绍平. 非ST段抬高型急性冠脉综合征患者的抗血小板治疗——2014年美国NSTE-ACS治疗指南的更新[J]. 中国医刊, 2015, 23(6): 1201-1205.
- [6] 孙雪峰,张春来,吕焯辉,等. 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[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(19): 123-128.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. 中华危重症医学杂志:电子版, 2016, 36(2): 207-214.
- [8] 梁峰,沈珠军,方全,等. 2014年美国心脏协会/美国心脏病学院关于非ST抬高急性冠脉综合征患者治疗指南[J]. 中国心血管病研究, 2015, 13(8): 689-692.
- [9] 欧武华,刘强,李东. 替格瑞洛与氯吡格雷治疗急性冠脉综合征临床疗效及安全性对比[J]. 中国药业, 2017, 26(5): 47-48.
- [10] 张海龙. 替格瑞洛治疗急性冠状动脉综合征患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(6): 611-614.
- [11] 张明亮,王伟群,张桂霞,等. 替格瑞洛与氯吡格雷对经皮冠状动脉介入治疗急性非ST段抬高型心肌梗死患者血清IL-8和血小板聚集率的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(6): 1291-1292.
- [12] BING Z, SUN G, MEI F, et al. The effects of low-molecular-