

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.18.018

替格瑞洛联合利伐沙班治疗急性冠状动脉综合征临床研究*

刘宏颖, 李臻[△]

(河北省遵化市人民医院, 河北 唐山 064200)

摘要:目的 探讨替格瑞洛联合利伐沙班治疗急性冠状动脉综合征(ACS)的临床疗效及对患者血小板活化相关因子水平的影响。方法 选取医院2017年1月至2019年1月收治的ACS患者130例,按随机数字表法分为对照组和研究组,各65例。两组患者均予常规治疗,研究组患者加服替格瑞洛片及利伐沙班片,均治疗2周。结果 研究组总有效率为98.46%,显著高于对照组的84.62% ($P < 0.05$);研究组患者治疗后的白细胞介素17(IL-17)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、可溶性细胞黏附分子-1(sICAM-1)、血小板膜糖蛋白GP IIb/IIIa、P-选择素(P-selectin)、血管性血友病因子(vWF)、血管紧张素II(Ang II)、血浆B型脑钠肽(BNP)水平显著低于对照组,左心室收缩末期腔内径(LVESd)、左心室舒张末期腔内径(LVEDd)显著短于对照组,左室射血分数(LVEF)显著高于对照组($P < 0.05$);研究组与对照组不良反应发生率相当(3.08%比4.62%, $P > 0.05$)。结论 替格瑞洛联合利伐沙班治疗ACS,能明显降低血清炎症因子和血小板活化相关因子水平,改善心功能。

关键词:替格瑞洛;利伐沙班;急性冠状动脉综合征;血小板活化因子;心功能;临床疗效

中图分类号:R969.4;R973+.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)18-0055-03

Tegrelol Combined with Rivaroxaban for Patients with Acute Coronary Syndrome

LIU Hongying, LI Zhen

(Zunhua People's Hospital, Tangshan, Hebei, China 064200)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of tegrelol combined with rivaroxaban for patients with acute coronary syndrome (ACS) and its effect on the level of platelet activation related factors. **Methods** A total of 130 patients with ACS admitted to the hospital from January 2017 to January 2019 were selected and divided into the control group and study group according to random number table method, 65 cases in each group. Both groups received routine treatment, and the study group was added with tegrelol combined with rivaroxaban. Both groups were treated for 2 weeks. **Results** The total effective rate of the study group was 98.46%, which was significantly higher than 84.62% of the control group ($P < 0.05$). The levels of interleukin 17(IL-17), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP), soluble cell adhesion molecule-1(sICAM-1), platelet membrane glycoprotein GP IIb/IIIa, P-selectin, von Willebrand factor(vWF), angiotensin II(Ang II), plasma B-type brain natriuretic peptide(BNP) and left ventricular contraction end systolic diameter(LVESd) and the left ventricular end diastolic diameter(LVEDd) were significantly lower than those of the control group, and the level of left ventricular ejection fraction(LVEF) was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions between the study group and the control group was equivalent (3.08% vs. 4.62%, $P > 0.05$). **Conclusion** Tegrelol combined with rivaroxaban for patients with ACS can significantly reduce the level of serum inflammatory factors and platelet activation related factors and improve cardiac function.

Key words: tegrelol; rivaroxaban; acute coronary syndrome; platelet activation related factors; cardiac function; clinical efficacy

急性冠状动脉综合征(ACS)是由于冠状动脉内不稳定的粥样斑块破裂或糜烂引起血栓造成的疾病^[1],主要表现为发作性胸骨后闷痛、紧缩压迫感、灼烧感等。目前临床主要应用溶栓药物、 β 受体阻断剂、硝酸酯类药物等常规治疗,但疗效欠佳^[2]。利伐沙班属口服抗凝药物,具有高选择性,能可逆地抑制凝血酶原向凝血酶的转化过程中所需Xa因子的酶活性,广泛应用于预防血栓形成;替格瑞洛属腺苷二磷酸(ADP)受体拮抗剂,能可逆地与血小板P2Y₁₂ADP受体作用,减弱血小板活性,抑制血小板聚集^[3-4]。本研究中探讨了替格瑞洛联合利伐沙班治疗ACS的临床疗效及对患者血小板

活化相关因子水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《不稳定型心绞痛诊断和治疗建议》中的诊断标准^[5];能配合本方案治疗,临床资料完整。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:听力、视觉、意识或精神障碍;对本研究拟用药物过敏;肿瘤,循环系统疾病,肾功能不全。

病例选择与分组:选取医院2017年1月至2019年1月收治的ACS患者130例,按随机数字表法分为对照组和研究组,各65例。两组患者一般资料比较,差异无统计

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20170784]。

第一作者:刘宏颖,女,大学本科,副主任医师,研究方向为冠心病的诊治,(电子信箱)h613ersf@163.com。

[△]通信作者:李臻,男,硕士研究生,主任医师,研究方向为冠心病的诊治,(电子信箱)fenlinxue 820828@163.com。

表1 两组患者一般资料比较($n=65$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	发病至入院时间 ($\bar{X} \pm s$,h)	BMI ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)
对照组	38/27	62.35 ± 8.19	4.57 ± 0.81	23.27 ± 1.48
研究组	36/29	62.42 ± 8.26	4.60 ± 0.83	23.30 ± 1.52
χ^2/t 值	0.126	0.049	0.209	0.114
P 值	0.723	0.961	0.835	0.909

注: BMI 为体质量指数。

学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均予卧床休息、吸氧、抗血小板聚集,口服血管紧张素转换酶抑制剂、他汀类药物、 β 受体阻断剂等常规治疗。研究组患者口服替格瑞洛片(AstraZeneca AB,国药准字J20171077,规格为每片90mg),每次1片,每日2次;口服利伐沙班片(Bayer AG,进口药品注册证号H20181081,规格为每片10mg),每次1片,每日1次。两组均持续治疗2周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

血清炎症因子:抽取患者空腹静脉血,离心分离得血清(或血浆,下同),采用酶联免疫法检测白细胞介素17(IL-17)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)和可溶性细胞黏附分子-1(sICAM-1)水平。

血小板活化相关因子:采用FACS Calibur流式细胞仪检测患者血小板膜糖蛋白GPⅡb/Ⅲa和P-选择素(P-selectin);采用酶标法检测血浆血管性血友病因子(vWF);采用放射免疫法检测血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)。

心功能指标:采用酶联免疫吸附法检测患者的血浆B型脑钠肽(BNP)水平;采用超声心动图检测左心室收缩末期内径(LVESd)、左心室舒张末期内径(LVEDd)及

左室射血分数(LVEF)。

疗效判定:显效,临床症状完全消失,心电图参数恢复正常;有效,临床症状显著缓解,心电图显示下降的ST段回升超过0.05mV,T波由平坦变为直立或在主要导联上倒置的T波变浅幅度超过25%,但均未达正常值;无效,临床症状和心电图监测参数无变化(或恶化)。总有效=显效+有效。

安全性:记录患者头痛、头晕、胃肠道反应等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0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 χ^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5。对照组发生头痛、头晕、胃肠道反应各1例,不良反应发生率为4.62%;研究组出现头痛、头晕各1例,不良反应发生率为3.08%。两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

ACS为常见严重的心血管疾病,常表现为发作性胸痛、胸闷等症状,可导致心律失常、心力衰竭,甚至猝死^[6-7]。该病的治疗重点是尽快恢复和改善罪犯血管的有效血流灌注,挽救缺血和濒死心肌,同时对不稳定斑块进行干预,使其趋于稳定,甚至消退^[8]。临床以往常用卧床休息、吸氧、抗血小板聚集,口服血管紧张素转换酶抑制

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=65$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	32(49.23)	23(35.38)	10(15.38)	55(84.62)
研究组	48(73.85)	16(24.62)	1(1.54)	64(98.46)*

注:与对照组比较, $\chi^2=8.044$,* $P=0.005<0.05$ 。

表3 两组患者血清炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=65$)

组别	IL-17(ng/L)		MMP-9(g/L)		hs-CRP(mmol/L)		sICAM-1(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	34.29 ± 3.43	26.11 ± 2.61*	81.09 ± 8.11	59.00 ± 5.90*	6.19 ± 1.05	3.06 ± 0.57*	205.68 ± 20.57	172.57 ± 17.26*
研究组	34.33 ± 3.44	19.05 ± 1.91*	81.20 ± 8.12	36.18 ± 3.62*	6.22 ± 1.08	1.77 ± 0.33*	206.10 ± 20.61	127.08 ± 12.71*
t 值	0.066	17.599	0.077	26.579	0.161	15.791	0.116	17.110
P 值	0.947	0.000	0.939	0.000	0.873	0.000	0.908	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表4、表5同。

表4 两组患者血小板活化相关因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=65$)

组别	GPⅡb/Ⅲa(%)		P-selectin(%)		vWF(%)		AngⅡ(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	13.25 ± 1.83	6.82 ± 0.86*	22.58 ± 3.49	14.24 ± 2.28*	142.58 ± 14.26	102.58 ± 10.26*	121.58 ± 12.16	92.36 ± 9.24*
研究组	13.26 ± 1.85	4.11 ± 0.71*	22.62 ± 3.51	8.02 ± 1.48*	143.01 ± 14.30	91.48 ± 9.15*	122.10 ± 12.21	84.11 ± 8.41*
t 值	0.031	19.592	0.065	18.449	0.172	6.510	0.243	5.324
P 值	0.975	0.000	0.948	0.000	0.864	0.000	0.808	0.000

表5 两组患者心功能指标比较 ($\bar{X} \pm s, n = 65$)

组别	BNP(pg/mL)		LVESd(mm)		LVEDd(mm)		LVEF(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	319.58 ± 31.96	191.54 ± 19.15*	62.35 ± 6.24	59.12 ± 5.91*	44.97 ± 4.50	40.22 ± 4.02*	48.67 ± 4.87	52.36 ± 5.24*
研究组	320.16 ± 32.02	112.45 ± 11.25*	62.51 ± 6.25	52.06 ± 5.21*	45.12 ± 4.51	34.18 ± 3.42*	48.81 ± 4.88	58.01 ± 5.80*
t 值	0.103	28.710	0.146	7.225	0.190	9.074	0.164	5.828
P 值	0.918	0.000	0.884	0.000	0.850	0.000	0.870	0.000

剂、他汀类药物、 β 受体阻断剂等常规方式进行治疗,但效果欠佳^[9]。有研究报道,替格瑞洛、利伐沙班等药物治疗 ACS 效果较好^[10]。同时,大量研究表明,血小板活化功能异常在急性 ACS 发展的各个阶段具有较大影响^[11-12]。

本研究结果显示,研究组总有效率显著高于对照组。究其原因,替格瑞洛能抑制血小板聚集,抑制粥样硬化斑块发展,减轻炎症反应;利伐沙班通过抑制因子 Xa,可中断凝血瀑布的内源性和外源性途径,抑制凝血酶的产生和血栓形成。故加用替格瑞洛联合利伐沙班能显著提高疗效。

炎性病变在 ACS 发展过程中扮演着重要角色。hs-CRP 水平可反映冠状动脉病变及炎症反应程度;IL-17 能促进动脉粥样硬化的形成和发展;MMP-9 属由炎性细胞与心肌细胞生成的蛋白酶,是不稳定冠状动脉斑块形成的重要因素;sICAM-1 能促进动脉粥样硬化斑块由稳定状态向不稳定状态转化^[13]。替格瑞洛可减轻炎症反应,利伐沙班能抑制血栓形成,故研究组患者的上述指标水平显著低于对照组。

替格瑞洛能抑制血小板聚集,抑制粥样硬化斑块发展;利伐沙班可抑制凝血酶的产生和血栓形成,保护了心肌功能^[14]。本研究中发现,研究组患者的 BNP, LVESd, LVEDd 水平均显著低于对照组患者, LVEF 显著高于对照组患者。

血小板膜糖蛋白 GP IIb/IIIa、P-selectin 与血栓形成密切相关;vWF 能活化血小板,促使血小板粘附于内皮,诱导血小板凝集;Ang II 与动脉粥样硬化形成相关,能舒张血管,促进单核细胞聚集与活化,损伤血管内皮^[15]。替格瑞洛能抑制血小板聚集,利伐沙班抑制凝血酶的产生和血栓形成,从而降低血小板活化相关因子水平。本研究结果显示,研究组患者的 GP IIb/IIIa, P-selectin, vWF, Ang II 水平均显著低于对照组。同时,两组患者的不良反应发生率相当。

综上所述,替格瑞洛联合利伐沙班治疗 ACS,能明显降低血清炎症因子和血小板活化相关因子水平,改善心功能。

参考文献:

[1] 冷文修,杨进刚,杨跃进. 老年人急性冠状动脉综合症的抗栓治疗[J]. 中华老年医学杂志,2019,38(1):96-101.

- [2] 高雅,任学军. 北京郊区单中心心房颤动合并急性冠状动脉综合征患者住院期间抗凝治疗现状调查[J]. 心肺血管病杂志,2019,38(5):465-468.
- [3] 姚斌,李国武,刘瑞,等. 替格瑞洛对比氯吡格雷治疗急性冠状动脉综合征有效性与安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房,2019,30(12):1707-1711.
- [4] 纪磊,贡郡利,宋刚,等. 利伐沙班治疗高龄非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征疗效观察[J]. 山东医药,2014,54(28):83-85.
- [5] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志,2000,28(6):8-11.
- [6] 姚兰. 替格瑞洛用于急性冠脉综合征老年患者介入术 69 例临床评价[J]. 中国药业,2015,24(24):78-80.
- [7] 陈军,谭德敏,陈绵军,等. 瑞舒伐他汀钙片治疗经皮冠状动脉介入治疗术后急性冠状动脉综合征的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(5):411-413.
- [8] 南京,任利辉. 高龄非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者的治疗进展[J]. 中华老年医学杂志,2018,37(2):236-239.
- [9] 周金英,刘臣,周鹏,等. 接受急诊介入治疗急性冠状动脉综合征患者的临床特征和变化趋势分析[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(10):790-794.
- [10] 马登峰,裴志强,李炳蔚,等. 替格瑞洛联合西洛他唑在急性冠状动脉综合征合并上消化道疾病患者经皮冠状动脉介入术后应用的研究[J]. 中华全科医师杂志,2018,17(7):543-547.
- [11] 葛丽,马建军,许红峰. 舒心饮治疗冠心病心绞痛疗效及对血小板活化相关因子、血管内皮功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(26):2860-2863.
- [12] 闻海军. 血府逐瘀汤加减治疗冠心病心绞痛的临床疗效及其对血小板活化因子水平的影响[J]. 实用心脑血管病杂志,2017,25(12):83-86.
- [13] 尹富禹,郭安红. 替格瑞洛联合低分子肝素治疗急性冠脉综合征的疗效及对血清炎症因子和 MACE 的影响[J]. 心血管康复医学杂志,2018,27(5):581-585.
- [14] 孙传福,刘天友,石岩,等. 心肺功能支持下急性冠状动脉综合征伴心搏骤停患者的介入治疗[J]. 中华急诊医学杂志,2018,27(5):552-554.
- [15] 彭国顺,王振坤,林晓虹,等. 冠心病患者血浆微小核糖核酸表达与血小板活化水平及其相关性[J]. 广西医学,2017,39(9):1367-1370.

(收稿日期:2020-01-13)