

经皮冠状动脉介入治疗术后服用替格瑞洛与氯吡格雷的出凝血指标比较

谭明娟^a, 潘玉琴^b

作者单位: 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院), ^a检验科, ^b中心实验室, 江苏 南京 210006

通信作者: 潘玉琴, 女, 副主任技师, 研究方向为临床检验与诊断, E-mail: panyuqin01@163.com

基金项目: 江苏省青年医学人才(QNRC2016074)

摘要: **目的** 探讨经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后病人服用替格瑞洛或氯吡格雷对机体出凝血指标的影响。**方法** 回顾分析南京市第一医院2015年11月至2016年7月间80例PCI术后急性冠状动脉综合征病人服用替格瑞洛或者氯吡格雷这两种药物后血小板、凝血常规、血栓弹力图的变化情况。其中替格瑞洛组病人50例, 氯吡格雷组病人30例。替格瑞洛组病人服用剂量90 mg, 一次1片, 每日两次; 氯吡格雷组病人服用剂量25 mg, 一次3片, 每日1次。均选择用药1周后的各项检测指标。**结果** 服用替格瑞洛和氯吡格雷治疗后均能引起血小板计数[治疗后分别为 $(177 \pm 45) \times 10^9/L$ 和 $(179 \pm 52) \times 10^9/L$]下降, 与治疗前 $[(192 \pm 59) \times 10^9/L$ 和 $(191 \pm 60) \times 10^9/L]$ 比较均差异有统计学意义($P < 0.05$)。并且氯吡格雷在治疗后引起血小板分布宽度[治疗前后分别为 $(13.7 \pm 2.6)\%$ 和 $(14.6 \pm 2.2)\%$]增加($P < 0.05$)。进一步分析两组药物治疗前后血小板基础值的差值, 发现氯吡格雷引起血小板计数、大血小板比率、血小板分布宽度以及血小板比积这4个参数变化的幅度均大于替格瑞洛($P < 0.05$)。在凝血常规方面, 替格瑞洛治疗后活化部分凝血活酶时间(APTT)[治疗前后分别为 $(30.9 \pm 3.80)s$ 和 $(33.1 \pm 4.40)s$]和凝血酶时间(TT)[治疗前后分别为 $(18.8 \pm 1.76)s$ 和 $(21.0 \pm 2.60)s$]值高于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。而氯吡格雷治疗后与治疗前比较, APTT和TT值未发生明显变化($P > 0.05$)。通过分析血栓弹力图发现, 替格瑞洛[治疗前后分别为 $(59.1 \pm 6.31)mm$ 和 $(48.2 \pm 5.90)mm$]和氯吡格雷[治疗前后分别为 $(57.7 \pm 6.05)mm$ 和 $(50.5 \pm 5.65)mm$]治疗均能使血小板聚集功能减低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 并且替格瑞洛治疗后引起的血小板聚集功能降低幅度更大。**结论** 替格瑞洛比氯吡格雷有更强的抑制血小板的功能, 同时其不引起血小板破坏性的下降。

关键词: 急性冠状动脉综合征; 替格瑞洛; 氯吡格雷; 心脏外科手术; 血小板计数; 血小板聚集; 凝血酶时间; 部分促凝血酶原时间; 经皮冠状动脉介入治疗

The observation of ticagrelor and clopidogrel on coagulation parameters in patients after PCI

TAN Mingjuan^a, PAN Yuqin^b

Author Affiliation: ^aDepartment of Clinical Laboratory, ^bCentral Laboratory, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210006, China

Abstract: Objective To study the effects of the two drugs, ticagrelor and clopidogrel, on coagulation parameters of patients after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A retrospective analysis was made of the parameter changes in platelet, coagulation and thrombus elastic map of 80 acute coronary syndrome patients who underwent PCI and were treated with ticagrelor or clopidogrel from November 2015 to July 2016 in Nanjing First Hospital. There were 50 patients in ticagrelor group and 30 patients in clopidogrel group. Patients in ticagrelor group took 1 tablet of 90 mg ticagrelor twice daily while those in clopidogrel group took 3 tablets of 25 mg clopidogrel once daily. The detection indexes were collected one week after medication in both groups. **Results** It was found that ticagrelor [before and after treatment: $(192 \pm 59) \times 10^9/L$ vs. $(177 \pm 45) \times 10^9/L$] and clopidogrel [$(191 \pm 60) \times 10^9/L$ vs. $(179 \pm 52) \times 10^9/L$] could cause a decrease in platelet count after treatment. There was statistically significant difference before and after treatment ($P < 0.05$). And clopidogrel resulted in the increase in platelet distribution width after treatment [before and after treatment: $(13.7 \pm 2.6)\%$ vs. $(14.6 \pm 2.2)\%$] ($P < 0.05$). Further analysis of the difference in the baseline value of platelet between the two groups before and after treatment indicated that clopidogrel resulted in greater changes in the platelet count, platelet large cell ratio, platelet distribution width, and plateletcrit than ticagrelor ($P < 0.05$). After treatment with ticagrelor, the values of activated partial thromboplastin time (APTT) [before and after treatment: $(30.9 \pm 3.80)s$ vs. $(33.1 \pm 4.40)s$] and thrombin time (TT) [$(18.8 \pm 1.76)s$ vs. $(21.0 \pm 2.60)s$] were significantly higher than before treatment; the differences were statistically significant ($P < 0.05$). However, APTT and TT values did not change significantly after treatment with clopidogrel compared with before treatment

($P > 0.05$). By analyzing the thromboelastogram, it was found that both ticagrelor [before and after treatment: (59.1 ± 6.31) mm vs. (48.2 ± 5.90) mm] and clopidogrel [(57.7 ± 6.05) mm and (50.5 ± 5.65) mm] treatment can reduce platelet aggregation function; the differences were statistically significant ($P < 0.05$), and the decrease in platelet aggregation function caused by ticagrelor treatment was greater. Conclusion Ticagrelor has more potent inhibition of platelet aggregation than clopidogrel, meanwhile it may not cause a destructive decrease in platelet.

Key words: Acute coronary syndrome; Ticagrelor; Clopidogrel; Cardiac surgical procedures; Platelet count; Platelet aggregation; Thrombin time; Partial thromboplastin time; Percutaneous coronary intervention

急性冠状动脉综合征(ACS)尤其是急性心肌梗死(AMI),近几年的发生率以及病死率一直维持在一个很高的水平^[1]。目前,广泛应用于AMI病人的救治是早期再灌注治疗,如经皮冠状动脉介入治疗(PCI),其在降低病死率及预后方面有着不一样的意义^[2]。但是,术后支架内晚期血栓的出现仍然会给病人带来非常严重的后果^[3]。临床目前常服用P2Y₁₂受体拮抗剂来减少血栓不良事件达到降低病死率。在国内氯吡格雷已经使用较长一段时间,使很多ACS病人受益。近年来,一种新型P2Y₁₂受体抑制剂——替格瑞洛,逐渐应用于临床^[4]。以往研究显示,与氯吡格雷相比,替格瑞洛可以更好得降低ACS病人病死率达21%,且不增加总体主要出血^[5-6],总的来说替格瑞洛较氯吡格雷能进一步改善ACS病人的预后^[7],近5年来已被多部欧美指南推荐为ACS病人的首选抗血小板药物^[8]。

氯吡格雷以及替格瑞洛,均有降低血小板聚集率的作用,但同时也存有出血不良事件的概率。临床用药后在理论上应当检测血小板聚集率这一指标来评估药物疗效,国内诸多研究都是通过试验来检测聚集率以评价替格瑞洛和氯吡格雷。但是单测这一指标较复杂、临床不常用且大部分医院检验科未开展,这就向我们提出了如何做到用常规检验来评估药物疗效。本研究旨在比较替格瑞洛和氯吡格雷对PCI术后病人的出凝血功能的影响,通过血常规、凝血常规以及血栓弹力图的常规指标来评价这两组药物的临床有效性以及安全性,可以作为临床药物治疗后常规检测的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾分析南京市第一医院2015年11月至2016年7月间接受PCI手术诊治的ACS病人数据,服用替格瑞洛或氯吡格雷病人共有80例,其中替格瑞洛组病人50例,氯吡格雷组病人30例。此次治疗病人或其近亲属对其知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 纳入标准 (1)具有典型的ACS并入院实施PCI术;(2)所选病人年龄范围为30~85岁;(3)服用替格瑞洛或氯吡格雷治疗,且出院后继续服用相同

药物;(4)临床资料完整,包括年龄、性别、病史、血常规、凝血常规或血栓弹力图等检查指标。

1.3 排除标准 (1)有明显出血倾向或者家族血液病史、血友病病人;(2)较为严重的肝肾功能不全、恶性肿瘤、妊娠、哺乳期;(3)近期要实施外科手术或近一个月有重大手术记录;(4)对替格瑞洛或氯吡格雷中的成分有过敏或者无法耐受。

1.4 治疗方法 所入选的病人都实施常规的治疗和检查。替格瑞洛组病人服用剂量90 mg,一次1片,每日两次。氯吡格雷组病人服用剂量25 mg,一次3片,每日1次,本研究选择用药1周后的各项检测指标。

1.5 统计学方法 采用SPSS 24.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较通过成组 t 检验分析,组内比较通过配对 t 检验分析;计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病人的基本临床信息分析 对氯吡格雷和替格瑞洛两组病人的临床基本特征进行比较分析,结果显示均差异无统计学意义($P > 0.05$),并且两组中所有的病人都无血液病史。见表1。

表1 经皮冠状动脉介入治疗术后急性冠状动脉综合征80例的一般临床特征比较

临床特征	氯吡格雷组 ($n = 30$)	替格瑞洛组 ($n = 50$)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	66.17 ± 12.61	64.70 ± 9.79	(0.581)	0.563
性别(男/女)/例	26/4	40/10	0.577	0.447
吸烟(不吸/吸)/例	22/8	38/12	0.071	0.790
饮酒(不饮/饮)/例	25/5	39/11	0.333	0.564
高血压(否/是)/例	9/21	15/35	0.000	1.000
糖尿病(否/是)/例	17/13	32/18	0.425	0.515
高血脂(否/是)/例	28/2	48/2	0.281	0.596

2.2 替格瑞洛和氯吡格雷治疗前后血小板参数变化 替格瑞洛和氯吡格雷治疗后病人血小板计数均降低($P < 0.05$),并且氯吡格雷在治疗后导致血小板分布宽度增加($P < 0.05$),而替格瑞洛治疗后未见血小板分布宽度发生明显变化。其他血小板参数如血

小板平均体积、大血小板比率和血小板比积在两组药物治疗前后均差异无统计学意义($P > 0.05$)。

进一步统计分析替格瑞洛和氯吡格雷治疗与治疗前的血小板各项参数差值。发现氯吡格雷治疗后血小板计数、大血小板比率、血小板分布宽度以及血小板比积这4个参数变化幅度增大,与替格瑞洛组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 替格瑞洛和氯吡格雷治疗前后凝血常规参数变化 替格瑞洛治疗后活化部分凝血活酶时间(APTT)和凝血酶时间(TT)值高于治疗前($P < 0.05$)。而氯吡格雷治疗后与治疗前比较,APTT和TT值未发生明显变化($P > 0.05$)。凝血酶原时间(PT)和D-二聚体(D-D)值在两种药物治疗前后均无显著变化($P < 0.05$)。见表3。

表3 经皮冠状动脉介入术后急性冠状动脉综合征80例替格瑞洛或氯吡格雷治疗凝血常规参数变化/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	PT/s	APTT/s	TT/s	D-D/(mg/L)
氯吡格雷组 30					
治疗前		10.8±0.79	31.6±4.10	20.5±1.60	0.62±0.43
治疗后		11.9±0.81	31.9±3.70	19.7±1.20	0.64±0.58
<i>t</i> /P值		-0.150/ 0.881	-0.037/ 0.970	1.307/ 0.192	-0.728/ 0.567
替格瑞洛组 50					
治疗前		10.9±0.64	30.9±3.80	18.8±1.76	0.55±0.46
治疗后		11.8±0.70	33.1±4.40	21.0±2.60	0.50±0.39
<i>t</i> /P值		-0.310/ 0.757	-1.986/ 0.048	-2.521/ 0.012	1.071/ 0.285

注:PT为凝血酶原时间;APTT为活化部分凝血活酶时间;TT为凝血酶时间;D-D为D-二聚体

2.4 替格瑞洛和氯吡格雷治疗前后血栓弹力图参数的变化 观察服用两种药物前后凝血因子反应时间、纤维蛋白原反应时间以及血小板聚集功能三个检测指标变化。结果发现与治疗前比较,替格瑞洛和氯吡格雷治疗均能使血小板聚集功能减低($P <$

0.05),并且替格瑞洛治疗后血小板聚集功能降低幅度更大。血栓弹力图的其他指标在两种药物治疗前后无明显变化($P > 0.05$)。见表4。

表4 经皮冠状动脉介入术后急性冠状动脉综合征80例替格瑞洛或氯吡格雷治疗血栓弹力图参数变化/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	凝血因子反应 时间/min	纤维蛋白原反应 时间/min	血小板聚集板 功能/mm
氯吡格雷组 30				
治疗前		6.65±1.36	1.99±0.63	57.7±6.05
治疗后		6.47±1.42	2.05±0.66	50.5±5.65
<i>t</i> /P值		0.366/0.716	-0.570/0.571	2.340/0.023
替格瑞洛组 50				
治疗前		6.53±1.47	2.01±0.56	59.1±6.31
治疗后		6.68±1.58	1.98±0.61	48.2±5.90
<i>t</i> /P值		-0.979/0.331	0.615/0.541	2.461/0.017

3 讨论

替格瑞洛与氯吡格雷对血小板的作用是直接影响PAR。已有研究表明,替格瑞洛比氯吡格雷更能降低PAR^[9-10]。有研究通过测定血小板反应单位,氯吡格雷的平均血小板反应单位(APRU)和高残余血小板反应(RPRU≥230)者比率均高于替格瑞洛^[11]。虽然国内已经有诸多临床试验表明替格瑞洛在药物使用的过程中优于氯吡格雷^[12],但是大部分的研究都只是围绕在PAR上进行,并未从血小板参数、凝血常规、血栓弹力图等综合指标的变化上观察药物对其的影响。

在本次的研究中,综合了血小板参数、凝血常规以及血栓弹力图等相关指标,观察到替格瑞洛这一新型的抗血小板治疗药物在中国人群的治疗中其有效性和安全性优于氯吡格雷。在血小板方面,替格瑞洛和氯吡格雷均引起血小板计数降低,而替格瑞洛在治疗后,血小板形态(包括血小板平均体

表2 经皮冠状动脉介入术后急性冠状动脉综合征80例替格瑞洛或氯吡格雷治疗血小板参数变化/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	血小板计数/($\times 10^9/L$)	血小板平均体积/fL	大血小板比率/%	血小板分布宽度/%	血小板比积/%
氯吡格雷组 30						
治疗前		191±60	10.9±1.4	30.3±6.9	13.7±2.6	0.20±0.06
治疗后		179±52	10.4±1.1	30.8±5.8	14.6±2.2	0.19±0.05
前后差值		-4.3±24.1	-1.47±1.2	-7.6±17.6	0.64±2.20	-0.006±0.027
<i>t</i> /P值		2.267/0.024	0.936/0.350	-0.519/0.604	-2.208/0.028	1.884/0.060
替格瑞洛组 50						
治疗前		192±59	12.3±3.8	31.8±7.4	14.6±2.1	0.2±0.05
治疗后		177±45	10.5±1.1	30.2±6.1	14.1±1.4	0.2±0.04
前后差值		-1.35±33.4	-1.82±3.7	-2.6±17.8	-0.54±2.3	-0.003±0.036
<i>t</i> /P值		2.161/0.031	0.979/0.328	1.263/0.208	1.835/0.067	0.578/0.564
前后差值 <i>t</i> /P值		-2.412/0.016	0.799/0.425	-2.224/0.027	-2.338/0.020	-1.981/0.048

积、大血小板比率、血小板分布宽度以及血小板比积这4个指标)未引起变化,而氯吡格雷在治疗后导致血小板分布宽度增加。结合两组药物治疗后与治疗前的基础值的差值可以看出,氯吡格雷治疗后除了在血小板平均体积这个指标上变化差异无统计学意义($P > 0.05$)外,血小板计数差值、大血小板比率差值、血小板分布宽度差值以及血小板比积差值这4个参数变化幅度与替格瑞洛治疗后比较增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这些结果都充分说明替格瑞洛未导致血小板破坏性下降,而氯吡格雷引起血小板形态上的改变。抗血小板药物在PCI术后临床服药基本在维持1年以上才能巩固PCI的治疗,在长期服用这一点上,说明替格瑞洛的疗效性和安全性比氯吡格雷可能更高。

替格瑞洛和氯吡格雷作用机制都是抑制PAR。血栓弹力图中检测得到的血小板聚集功能很好的反映出PAR的变化。同样本次研究在血栓弹力图的检测中,发现两组药物在治疗后均引起血小板聚集功能降低($P < 0.05$),并且替格瑞洛组降低的幅度更大,说明替格瑞洛作用更强,反映出其在针对急性严重型病人的效果上存在优势。本次研究从凝血常规的结果来看,替格瑞洛治疗后APTT和TT的值增高,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),而氯吡格雷治疗后APTT和TT值无显著变化($P > 0.05$)。表明替格瑞洛可引起内源性凝血途径的改变,可能协同血小板加强抗凝作用。

抗血小板药物在带来抑制血栓发生的临床获益的同时也增加了临床出血的风险率^[13-14]。这两种药物均被报道过出血的不良反应事件^[15]。PCI术后抗血小板治疗对于预后有着重要意义,药物使用过程中需要监测血小板以及出凝血常规等各项检验指标,为进一步判断出血与血栓的概率提供科学依据利于临床治疗,本研究回顾分析了替格瑞洛和氯吡格雷治疗后病人血小板、凝血常规以及血栓弹力图等参数的变换,为临床用药提供一些检验指导,这使得我们更需要加大对于PCI术后替格瑞洛和氯吡格雷抗血小板安全性和有效性的认识,针对中国病人自身情况及病史,为病人个体化用药治疗方案提供参考。

参考文献

- [1] DOBESH PP, OESTREICH JH. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy and safety [J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(10): 1077-1090.
- [2] LIU Y, LIU HL, HAO ZX, et al. Efficacy and safety of different doses of ticagrelor combined with ticagrelor on diabetic patients with AMI receiving in emergency percutaneous coronary intervention (PCI) [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 11360-11369.
- [3] SARDELLA G, CALCAGNO S, MANCONE M, et al. Comparison of therapy with Ticagrelor, Prasugrel or high Clopidogrel dose in PCI patients with high on treatment platelet reactivity and genotype variation. TRIPLETE RESET trial [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 194(9): 60-62.
- [4] 苏子云, 袁叶, 田溪, 等. 替格瑞洛相关不良反应的研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2016, 25(8): 878-882, 892.
- [5] BONELLO L, LAINE M, KIPSON N, et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(9): 872-877.
- [6] NANHWAN MK, LING S, KODAKANDLA M, et al. Chronic treatment with ticagrelor limits infarct size: an adenosine and cyclooxygenase-2-dependent effect [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(9): 2078-2085.
- [7] 肖文琦. 血栓弹力图法与比浊法在冠心病患者血小板功能检测中的比较 [J]. *中国循环杂志*, 2013, 28(4): 318-320.
- [8] 马莉, 程国杰, 郭丽敏, 等. 应用血栓弹力图评价糖尿病对急性冠状动脉综合征患者血小板抑制率的影响 [J]. *中国心血管杂志*, 2013, 18(6): 449-451.
- [9] 贾国伟. 急性冠脉综合征PCI术后患者应用替格瑞洛及氯吡格雷治疗的临床效果比较 [J]. *中国医药导刊*, 2016, 18(2): 181-182, 185.
- [10] 时元宝, 李磊, 程鹏, 等. 替格瑞洛对急性冠脉综合征经皮冠状动脉介入治疗围术期血小板聚集率的影响 [J]. *安徽医药*, 2017, 21(9): 1673-1676.
- [11] 许晶晶, 姚懿, 唐晓芳, 等. 急性心肌梗死患者氯吡格雷与替格瑞洛抗血小板作用的比较研究 [J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2016, 16(4): 1753-1756.
- [12] 毛艳阳, 王军强, 王晨霞, 等. 替格瑞洛联合溶栓治疗ST段抬高型心肌梗死疗效及对患者心肌损伤标志物与炎症因子水平的影响 [J]. *安徽医药*, 2016, 20(3): 551-554.
- [13] SILLER-MATULA JM, GRUBER C, FRANCESCONI M, et al. The net clinical benefit of personalized antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 128(2): 121-130.
- [14] DE LUCA G, VERDOIA M, CASSETTI E, et al. Mean platelet volume is not associated with platelet reactivity and the extent of coronary artery disease in diabetic patients [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2013, 24(6): 619-624.
- [15] PARODI G, BELLANDI B, VENDITTI F, et al. Residual platelet reactivity, bleedings, and adherence to treatment in patients having coronary stent implantation treated with prasugrel [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(2): 214-218.

(收稿日期: 2018-05-23, 修回日期: 2018-08-01)