

替格瑞洛联合急诊经皮冠状动脉介入治疗对 ST 段抬高型心肌梗死患者心肌损伤及血小板聚集程度的影响

申晓莉

(陕西省第二人民医院急诊科, 陕西 西安 710005)

摘要:目的 研究替格瑞洛联合急诊经皮冠状动脉介入(PCI)治疗对 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者心肌损伤、血小板聚集程度的影响。**方法** 选择接受 PCI 治疗的 108 例 STEMI 患者作为研究对象,采用随机数字表法分为替格瑞洛组和氯吡格雷组,分别接受 PCI 联合替格瑞洛治疗以及 PCI 联合氯吡格雷治疗。PCI 术后评估心肌血流灌注情况,检测血清中心肌损伤指标以及血小板聚集指标。**结果** PCI 术后,替格瑞洛组患者的冠状动脉狭窄程度(TIMI)分级和心肌灌注(TMPG)分级均显著高于氯吡格雷组,校正 TIMI 帧计数(CTFC)以及无复流率均显著低于氯吡格雷组;PCI 术后 12 h 时,替格瑞洛组患者血清中肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I(cTnI)、肌钙蛋白 T(cTnT)、血小板活化因子(PAF)、血小板 α 颗粒膜蛋白-140(GMP-140)、血栓素 B_2 (TXB₂)的含量显著低于氯吡格雷组,6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF_{1 α})的含量显著高于氯吡格雷组。**结论** 急诊 PCI 围手术期应用替格瑞洛治疗 STEMI 能够更为有效的改善心肌血流灌注、减轻心肌细胞损伤、抑制血小板聚集。

关键词: ST 段抬高型心肌梗死;经皮冠状动脉介入;替格瑞洛;心肌损伤;血小板聚集

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.10.034

Effect of ticagrelor combined with emergency PCI therapy on myocardial damage and platelet aggregation degree in STEMI patients

SHEN Xiaoli

(Department of Emergency, Shaanxi Second Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710005, China)

Abstract: Objective To study the effect of ticagrelor combined with emergency PCI therapy on myocardial damage and platelet aggregation degree in STEMI patients. **Methods** 108 cases of STEMI patients received PCI therapy were selected as the research object and randomly divided into ticagrelor group and clopidogrel group, separately received PCI combined with ticagrelor therapy and clopidogrel combined with ticagrelor therapy. Myocardial blood flow after PCI was evaluated, serum myocardial damage index and platelet aggregation index were determined. **Results** After PCI, TIMI grade and TMPG grade of ticagrelor group were significantly higher than those of clopidogrel group. CTFC and no flow rate were significantly lower than those of clopidogrel group. 12 h after PCI, serum CK, CK-MB, cTnI, cTnT, PAF, GMP-140 and TXB₂ contents of ticagrelor group were significantly lower than those of clopidogrel group. 6-keto-PGF_{1 α} content was significantly higher than that of clopidogrel group. **Conclusions** Perioperative PCI application of ticagrelor in STEMI can more effectively improve myocardial perfusion, reduce myocardial cell damage and inhibit platelet aggregation.

Key words: ST segment elevation myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Ticagrelor; Myocardial injury; Platelet aggregation

ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)是心血管系统较为危重的疾病,冠状动脉粥样硬化、斑块破裂、血栓形成是 STEMI 的病理生理基础,冠脉管腔阻塞会导致病情迅速发展,致死率和致残率均较高。经皮冠状动脉介入(PCI)是急诊治疗 STEMI 的首选方式,能够直接再通梗死相关动脉并使缺血心肌获得血流再灌注^[1]。血小板激活、聚集、黏附是贯穿 STEMI 病程中各个阶段的重要环节,抗血小板治疗被认为是 PCI 围手术期重要的辅助治疗手段^[2]。氯吡格雷是临床上应用最广泛的抗血小板药物,进入体内后需要经过细胞色素 P450 同工酶的生物转化后具有抗血小板活性,起效相对较慢,用于 PCI 围手术期抗血小板治疗的效果并不十分理想^[1]。替格瑞洛是一类新型抗血

小板药物,本身即为活性前体且进入体内后能够迅速发挥抗血小板效应、起效较快^[3-4]。在下列研究中,笔者分析了替格瑞洛联合急诊 PCI 治疗对 STEMI 患者心肌损伤、血小板聚集程度的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 5 月—2015 年 8 月期间在陕西省第二人民医院接受 PCI 治疗的 108 例 STEMI 患者作为研究对象。入选标准如下:(1)胸痛持续时间均 > 30 min 且舌下含服硝酸甘油无法缓解;(2)心电图提示至少 2 个导联 ST 段抬高超过 2 mm;(3)经 PCI 术中造影明确诊断为 STEMI。排除标准:(1)合并出血性疾病、肝肾功能衰竭;(2)心功能 Killip $\geq$ III 级;(3)既往有心肌梗死病史的患

者。采用随机数表法将入组患者分为替格瑞洛组和氯吡格雷组,每组各 54 例。替格瑞洛组接受替格瑞洛抗血小板联合 PCI 治疗,包括男性 32 例、女性 22 例,年龄(58.9±7.1)岁;氯吡格雷组接受氯吡格雷抗血小板联合 PCI 治疗,包括男性 34 例、女性 20 例,年龄(59.3±7.5)岁。两组患者一般资料的比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 替格瑞洛组患者术前给予替格瑞洛 180 mg 以及阿司匹林肠溶片 300 mg、嚼服,氯吡格雷组给予氯吡格雷 300 mg 以及阿司匹林肠溶片 300 mg 嚼服。两组患者接受抗血小板治疗后均按下列方法进行 PCI 治疗:穿刺桡动脉或股动脉,置入动脉鞘后按照 Judkins 法进行冠状动脉造影,确认梗死相关动脉,根据术中情况进行血栓抽吸或替罗非班冠脉内注入,而后置入雷帕霉素洗脱支架。替格瑞洛组患者术后继续给予替格瑞洛 90 mg、口服、2 次/天,阿司匹林肠溶片 100 mg、口服、1 次/天,阿托伐他汀 20 mg、口服、1 次/天;氯吡格雷组患者术后继续给予氯吡格雷 75 mg、口服、2 次/天,阿司匹林肠溶片 100 mg、口服、1 次/天,阿托伐他汀 20 mg、口服、1 次/天。

1.3 观察指标

1.3.1 心肌血流指标的评价方法 PCI 术后按照冠状动脉狭窄程度(TIMI)分级和心肌灌注(TMPG)分级判断心肌血流再灌注情况,计算校正 TIMI 帧计数(CTFC);按照下列标准判断无复流:PCI 术后梗死相关动脉的前向血流未达到 TIMI 3 级或达到 TIMI 3 级、但 TMPG 分级<2 级且排除管腔内血栓、夹层、痉挛。

1.3.2 血清标本采集及检测方法 术后 12 h 时,采集两组患者外周静脉血 5 mL,离心分离血清,采用全自动生化分析仪测定肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I(cTnI)、肌钙蛋白 T(cTnT)的含量,计算围手术期 CK、CK-MB、cTnI、cTnT 的峰值;采用酶联免疫吸附试剂盒测定血小板活化因子(PAF)、血小板 α 颗粒膜蛋白-140(GMP-140)、6-酮-前列腺素 F_{1α}(6-keto-PGF_{1α})、血栓素 B₂(TXB₂)的含量。

1.4 统计学方法 采用 SPSS20.0 软件录入并分析数据。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间计量资料的分析采用 t 检验、计数资料的分析采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心肌血流灌注指标 PCI 术后,替格瑞洛组患者的 TIMI 分级、TMPG 分级均显著高于氯吡格雷组,CTFC 以及无复流率均显著低于氯吡格雷组,两

组间 TIMI 分级、TMPG 分级、CTFC 以及无复流率差异有统计学意义。见表 1。

表 1 两组患者 PCI 术后的心肌血流灌注指标比较

组别	例数	TIMI 分级/ $\bar{x} \pm s$	TMPG 分级/ $\bar{x} \pm s$	CTFC/ (帧, $\bar{x} \pm s$)	无复流率/ 例(%)
替格瑞洛组	54	2.97±0.26	2.93±0.24	22.78±3.15	2(3.70)
氯吡格雷组	54	2.69±0.22	2.66±0.21	28.93±3.34	11(20.37)
t 值		6.942	6.172	7.684	9.386
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 心肌损伤指标 PCI 术后 12 h 时,替格瑞洛组患者血清中 CK、CK-MB、cTnI、cTnT 的含量均显著低于氯吡格雷组。两组患者血清中 CK、CK-MB、cTnI、cTnT 含量差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 PCI 术后血清中心肌损伤指标的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	CK/ U·L ⁻¹	CK-MB/ U·L ⁻¹	cTnI/ μg·L ⁻¹	cTnT/ μg·L ⁻¹
替格瑞洛组	54	125.45±14.36	26.34±4.21	82.72±9.23	1.92±0.26
氯吡格雷组	54	197.34±24.14	45.28±5.16	172.33±21.64	3.25±0.46
t 值		8.591	12.189	9.315	13.348
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 血小板聚集指标 PCI 术后 12 h 时,替格瑞洛组患者血清中 PAF、GMP-140、TXB₂ 的含量显著低于氯吡格雷组,6-keto-PGF_{1α} 的含量显著高于氯吡格雷组。两组患者血清中 PAF、GMP-140、6-keto-PGF_{1α}、TXB₂ 含量差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 PCI 术后血清中血小板聚集指标的比较/(μg·L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PAF	GMP-140	6-keto-PGF _{1α}	TXB ₂
替格瑞洛组	54	0.37±0.05	12.57±1.89	35.48±5.82	133.86±16.79
氯吡格雷组	54	0.64±0.08	19.33±2.45	26.59±3.29	204.52±24.53
t 值		8.285	7.779	7.173	8.039
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

PCI 是目前临床上治疗 STEMI 的主要手段,能够使得缺血心肌组织获得血流再灌注、减轻缺血缺氧所造成的心肌损伤。但是,受到围手术期血小板功能异常的影响,支架植入后会出现支架内血小板黏附、聚集,进而激活凝血形成并造成血栓形成,最终造成梗死相关动脉无复流的发生^[5]。无复流是影响 STEMI 患者 PCI 治疗效果最重要的因素,会造成心肌持续受

到缺血缺氧的损害并增加预后不良的风险^[6-7]。针对血小板黏附和聚集与梗死相关动脉无复流的关系,抗血小板是 PCI 围手术期重要的治疗手段,选择有效的抗血小板药物能够抑制 PCI 围手术期血小板的聚集和激活、改善心肌血流灌注^[8]。

氯吡格雷是目前临床上应用最广泛的抗血小板药物,是一类前体型药物,进入体内后能够经过细胞色素 P450 同工酶的生物转化作用后成为活性形式。由于氯吡格雷发挥抗血小板作用需要经过生物转化,在体内起效较慢,用于急诊 PCI 围手术期治疗的抗血小板效果并不十分理想^[9-10]。替格瑞洛是近年来用于临床的新型抗血小板药物,进入体内后无需经过肝脏细胞色素 P450 酶的生物转化即可发挥抗血小板作用,起效迅速,更加适应于急诊 PCI 围手术期的抗血小板治疗^[11-12]。为了明确替格瑞洛和氯吡格雷用于 PCI 围手术期抗血小板治疗的效果,我们首先对心肌血流灌注的恢复情况进行了分析,结果显示:PCI 术后,替格瑞洛组患者的 TIMI 分级、TMPG 分级均显著高于氯吡格雷组,CTFC 以及无复流率均显著低于氯吡格雷组。这就说明替格瑞洛改善心肌血流灌注效果优于氯吡格雷,用于 PCI 围手术期治疗能够改善心肌血流灌注、降低无复流的发生率。

冠状动脉粥样硬化、斑块破裂及血栓形成所造成的动脉阻塞会直接引起心肌缺血缺氧性损伤。PCI 以及抗血小板药物等心肌再灌注治疗手段能够使心肌组织获得血流再灌注,进而减轻缺血缺氧对心肌细胞的损伤。CK、CK-MB、cTnI、cTnT 是临床上评估心肌细胞损伤程度的常用指标。CK、CK-MB 是位于心肌细胞内的代谢酶,cTnI、cTnT 则是位于心肌细胞内的结构蛋白,缺血缺氧所造成的心肌细胞损伤和破裂会导致细胞内的代谢酶、结构蛋白释放进入血液循环,通过检测血清中 CK、CK-MB、cTnI、cTnT 的含量能够反映心肌细胞损伤的程度。为了进一步明确氯吡格雷和替格瑞洛对心肌血流灌注影响的差异,我们对血清中心肌损伤指标进行了分析,结果显示:替格瑞洛组患者 PCI 术后血清中 CK、CK-MB、cTnI、cTnT 的含量均显著低于氯吡格雷组。这就说明替格瑞洛改善心肌血流灌注、减轻心肌细胞损伤的效果优于氯吡格雷。

PCI 围手术期应用抗血小板药物的目的是抑制血小板的活化和聚集、避免支架内凝血过程激活及血栓形成。替格瑞洛和氯吡格雷均通过拮抗 P2Y₁₂ 受体发挥抗血小板作用,但前者起效快、后者起效慢,因而用于 PCI 围手术治疗会造成心肌血流灌注及心肌损伤的差异。为了明确 STEMI 患者 PCI 围手术期接

受不同抗血小板药物治疗后血小板聚集程度的差异,我们对血清中血小板聚集指标进行了分析。PAF 是目前已知功能最强的血小板激活诱导因子,能够促进血小板的活化和聚集^[13];GMP140 是表达于血小板 α 颗粒膜表面的一类选择素,在血小板活化过程中会游离进入血液循环^[14];血栓素 A₂ 和前列腺素 F_{1 α} 是调节凝血过程和血小板聚集的一对分子,前者能够促进血小板膜糖蛋白 IIa/IIIa 受体并促进血小板聚集,其代谢产物是 TXB₂;后者能够拮抗血栓素 A₂、抑制血小板聚集,其代谢产物是 6-keto-PGF_{1 α} ^[15-16]。由上述血小板聚集指标的分析可知:替格瑞洛组患者血清中 PAF、GMP-140、TXB₂ 的含量显著低于氯吡格雷组,6-keto-PGF_{1 α} 的含量显著高于氯吡格雷组。这就说明替格瑞洛用于 PCI 围手术期治疗的抗血小板聚集效果显著优于氯吡格雷。

综上所述,我们认为替格瑞洛用于 STEMI 的抗血小板效果优于氯吡格雷,急诊 PCI 围手术期应用替格瑞洛治疗 STEMI 能够更为有效的改善心肌血流灌注、减轻心肌细胞损伤、抑制血小板聚集。

参考文献

- [1] XU X, LIU Y, LI K, et al. Intensive atorvastatin improves endothelial function and decreases ADP-induced platelet aggregation in patients with STEMI undergoing primary PCI: A single-center randomized controlled trial[J]. Int J Cardiol, 2016, 222(1): 467-472.
- [2] SILVAIN J, STOREY RF, CAYLA G, et al. P2Y₁₂ receptor inhibition and effect of morphine in patients undergoing primary PCI for ST-segment elevation myocardial infarction. The PRIVATE-ATLANTIC study[J]. Thromb Haemost, 2016, 116(2): 369-378.
- [3] VELDER MA, ABTAN J, ANGIOLILLO DJ, et al. Safety and efficacy of ticagrelor and clopidogrel in primary percutaneous coronary intervention[J]. Heart, 2016, 102(8): 617-625.
- [4] GUIMARÃES PO, TRICOCI P. Ticagrelor, prasugrel, or clopidogrel in ST-segment elevation myocardial infarction: which one to choose? [J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(13): 1983-1995.
- [5] GUPTA S, GUPTA MM. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Indian Heart J, 2016, 68(4): 539-551.
- [6] BOULETI C, MEWTON N, GERMAIN S. The no-reflow phenomenon: State of the art[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2015, 108(12): 661-674.
- [7] JIECHENG P, AI-LING W. Clinical significance of no-reflow in different stages of primary angioplasty among patients with acute myocardial infarctions[J]. Perfusion, 2016, 31(4): 300-306.
- [8] LEE YS, JIN CD, KIM MH, et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor antiplatelet effects in Korean patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Circ J, 2015, 79(6): 1248-1254.
- [9] AMICO F, AMICO A, MAZZONI J, et al. The evolution of dual antiplatelet therapy in the setting of acute coronary syndrome: ticagrelor versus clopidogrel[J]. Postgrad Med, 2016, 128(2): 159-163.