

血必净注射液联合替格瑞洛和阿司匹林治疗急性冠脉综合症的临床研究

逯豫霞, 李劲凝, 崔 超

石家庄市第二医院 急诊科, 河北 石家庄 050061

摘要: **目的** 探讨血必净注射液联合替格瑞洛和阿司匹林治疗急性冠脉综合征 (ACS) 的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 1 月—2016 年 1 月在石家庄市第二医院心内科接受治疗的 86 例 ACS 患者为研究对象, 根据治疗方法的不同分为对照组 (43 例) 和治疗组 (43 例)。所有患者均给予扩张冠状动脉、降血脂和抗凝血等常规治疗。对照组口服替格瑞洛片, 首日剂量 180 mg/次, 1 次/d, 次日剂量 90 mg/次, 2 次/d; 同时口服阿司匹林肠溶片, 首日剂量 300 mg/次, 次日剂量 150 mg/次, 均为 1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注血必净注射液, 50 mL 加入生理盐水 250 mL, 2 次/d。两组患者均治疗 14 d。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后血清炎症因子、血小板凝集率 (PAR) 和心功能指标的变化情况以及心血管不良事件发生率。**结果** 治疗后对照组总有效率为 81.40%, 显著低于治疗组的 95.35%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者血清超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-17 (IL-17)、IL-6 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 较治疗前均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组这些血清炎症因子的降低程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者 PAR 低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组降低的更明显 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者的舒张早期二尖瓣血流速度与舒张晚期二尖瓣血流速度比值 (E/A)、左心室舒张末期内径 (LVEDD) 和左心射血分数 (LVEF) 水平较治疗前均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组这些心功能指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后对照组和治疗组的不良反应发生率分别为 30.23% 和 16.28%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 血必净注射液联合替格瑞洛和阿司匹林治疗 ACS 疗效显著, 可明显降低血小板聚集率和炎症反应, 改善心功能。

关键词: 血必净注射液; 替格瑞洛片; 阿司匹林肠溶片; 急性冠脉综合征; 临床疗效; 血清炎症因子; 血小板凝集度; 心功能指标; 不良反应

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2016)07 - 1007 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.07.019

Clinical study on Xuebijing Injection combined with ticagrelor and aspirin in treatment of acute coronary syndrome

LU Yu-xia, LI Shao-ning, CUI Chao

Department of Emergency, Shijiazhuang Second Hospital, Shijiazhuang 050061, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacies of Xuebijing Injection combined with ticagrelor and aspirin in treatment of acute coronary syndrome (ACS). **Methods** Patients (86 cases) with ACS in the Department of Cardiology of Shijiazhuang Second Hospital from January 2015 to January 2016 were enrolled in this study. According to the different treatments, they were divided into treatment group (43 cases) and control group (43 cases). All patients were given conventional treatment with coronary artery dilatation, lipid lowering, and anti-coagulation, etc. The patients in the control group were *po* administered with Ticagrelor Tablets, the first dosage was 180 mg, once daily, and the dosage for the next day was 180 mg/time, twice daily. And they were *po* administered with Aspirin Enteric-coated Tablets, the first dosage was 300 mg/time, and the second dosage was 150 mg/time, once daily. The patients in the treatment group were *iv* administered with Xuebijing Injection on the basis of the control group, 50 mL added into normal saline 250 mL, twice daily. The patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, clinical efficacies were evaluated. And serum inflammatory factors, PAR, cardiac function index and incidence of cardiovascular adverse events in two groups were compared. **Results** After treatment, clinical efficacy in the control groups was 81.40%, which was significantly lower than that (95.35%) in the treatment group, and there were significant differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, hs-CRP, IL-17, IL-6 and MMP-9 in two groups were obviously decreased ($P < 0.05$), the changes of serum inflammatory factors in the treatment group were

收稿日期: 2016-02-29

作者简介: 逯豫霞, 女, 硕士, 研究方向重症医学。Tel: 13833116195 E-mail: lyx13833@163.com

better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, PAR in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and the treatment group had a more obvious decrease ($P < 0.05$). After treatment, E/A, LVEDD and LVEF in the two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and these cardiac function indexes in the treatment group were better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the incidences of cardiovascular adverse events in the control and treatment groups were 30.23% and 16.28%, respectively, and the difference was statistically significant between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Xuebijing Injection combined with ticagrelor and aspirin in treatment of ACS has a good clinical efficacy, can significantly decrease PAR and inflammatory reaction, and improve the cardiac function.

Key words: Xuebijing Injection; Ticagrelor Tablets; Aspirin Enteric-coated Tablets; ACS; clinical efficacy; serum inflammatory factors; PAR; cardiac function index; adverse event

急性冠状动脉综合征 (ACS) 是以冠状动脉粥样硬化性斑块破裂或侵袭, 导致完全或不完全闭塞性血栓形成病理学基础的临床综合征^[1]。当前应用氯吡格雷合并阿司匹林是药物治疗 ACS 的标准疗法。研究显示, 虽然氯吡格雷具有较好的抗感染效果, 能够延缓动脉硬化形成, 但其属于血小板二磷酸腺苷受体亚基 (P2Y₁₂) 受体阻断剂, 需要经过药物代谢酶 CYP2C19 来激活, 而 CYP2C19 基因具有多态性, 个体差异大。因此, 部分患者可出现氯吡格雷抵抗和低反应性, 对疗效产生一定影响^[2]。替格瑞洛作为一种新型的环戊三唑嘧啶类抗血小板药物, 具有直接的、可逆的 P2Y₁₂ 受体拮抗作用, 起效速度快。相关研究显示, 与氯吡格雷相比, 替格瑞洛不仅不增加大出血的风险, 还能明显降低 ACS 患者心血管病死亡率^[3]。血必净注射液具有拮抗内毒素、改善微循环、调节免疫反应和保护内皮细胞等功效^[4]。本研究对急性冠状动脉综合征患者采用血必净注射液联合替格瑞洛和阿司匹林进行治疗, 取得了满意的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2015 年 1 月—2016 年 1 月在石家庄市第二医院心内科接受治疗的 86 例急性冠脉综合征患者为研究对象, 所有患者均符合 ACS 诊断标准^[5]。其中男 45 例, 女 41 例; 年龄 45~75 岁, 平均年龄 (52.5±24.68) 岁; 发病至入院时间 1~5 h, 平均时间 3.35 h。

入选标准: 年龄 ≥ 18 岁; 胸痛反复发作时间 ≥ 30 min; ECG 有典型 ST-T 改变; 均签署知情同意书, 并经医院伦理委员会批准者。

排除标准: 严重肝肾功能不全者; 妊娠及哺乳期妇女; 对研究药物过敏者; 患有精神疾病及不配合治疗者; 伴有急性感染、恶性肿瘤、主动脉夹层、

严重心率失常及急性心衰等患者。

1.2 药物

血必净注射液由天津红日药业股份有限公司生产, 规格 10 mL/支, 产品批号 20141108; 替格瑞洛片由 AstraZeneca AB 生产, 规格 90 mg/片, 产品批号 105110TDCA; 阿司匹林肠溶片由拜耳医药保健制造公司生产, 规格 100 mg/片, 产品批号 BJ48654。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方法的不同分为对照组 (43 例) 和治疗组 (43 例)。其中对照组男 23 例, 女 20 例; 年龄 46~75 岁, 平均年龄 (52.48±4.66) 岁; 发病至入院时间 2~5 h, 平均时间 3.32 h; ST 段抬高型急性心肌梗死 16 例, 非 ST 段抬高型急性心肌梗死 14 例, 不稳定型心绞痛 13 例; 合并高血压 6 例, 高血脂 5 例, 糖尿病 8 例。治疗组男 22 例, 女 21 例; 年龄 45~72 岁, 平均年龄 (52.46±4.65) 岁; 发病至入院时间 1~4 h, 平均时间 3.25 h; ST 段抬高型急性心肌梗死 15 例, 非 ST 段抬高型急性心肌梗死 17 例, 不稳定型心绞痛 11 例; 合并高血压 5 例, 高血脂 7 例, 糖尿病 9 例。两组患者一般临床资料间差异无统计学意义, 具有可比性。

所有患者入院后均给予扩张冠状动脉、降血脂和抗凝血等常规治疗。对照组口服替格瑞洛片, 首日剂量 180 mg/次, 1 次/d, 次日剂量 90 mg/次, 2 次/d; 同时口服阿司匹林肠溶片, 首日剂量 300 mg/次, 次日剂量 150 mg/次, 均为 1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注血必净注射液, 50 mL 加入 250 mL 生理盐水, 2 次/d。两组患者均治疗 14 d。

1.4 疗效评价^[6]

显效: 心绞痛发作次数和药物用量较前减少 80% 以上; 有效: 50% ≤ 心绞痛发作次数和药物用量较前减少 < 80%; 无效: 心绞痛发作次数和药物

用量较前减少 < 50%。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

采用血小板凝集仪比浊法检测血小板聚集率 (PAR); 采用酶联免疫吸附法检测血清炎症因子变化, 包括血清超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-17 (IL-17)、IL-6 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9); 采用心尖四腔切面彩色多普勒超声仪比较两组患者治疗前后心功能指标变化情况, 包括舒张早期二尖瓣血流速度与舒张晚期二尖瓣血流速度比值 (E/A)、左心室舒张末期内径 (LVEDD) 和左心射血分数 (LVEF)。

1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中心绞痛恶化、严重心率失常、非致死性心肌梗死和心力衰竭等不良反应发生情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对研究数据进行统计学处理, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 临床疗效的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 19 例, 有效 16 例, 总有效率 81.40%; 治疗组显效 28 例, 有效 13 例, 总有效率 95.35%, 两组总有效率比较差异有统计学意义

($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组治疗前后血清炎症因子变化情况比较

治疗后, 两组患者 hs-CRP、IL-17、MMP-9 均较治疗前显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些血清炎症因子水平的降低程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组治疗前后 PAR 变化情况比较

治疗后, 两组 PAR 均较治疗前明显降低, 且治疗组低于对照组, 两组 PAR 的变化比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者治疗前后心功能指标比较

治疗后, 两组患者 E/A、LVEDD 和 LVEF 均显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些指标的升高程度优于对照组, 两组治疗后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者心血管不良事件发生率比较

治疗后, 对照组心绞痛恶化 4 例, 严重心率失常 2 例, 非致死性心肌梗死 4 例, 心力衰竭 3 例, 总发生率 30.23%; 治疗组心绞痛恶化 2 例, 严重心率失常 1 例, 非致死性心肌梗死 2 例, 心力衰竭 2 例, 总发生率 16.28%, 两组患者不良反应总发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	19	16	8	81.40
治疗	43	28	13	2	95.35*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清炎症因子变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

Table 2 Comparison on the changes of serum inflammatory factors between the two groups ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-17/(ng·L ⁻¹)	IL-6/(mg·L ⁻¹)	MMP-9/(g·L ⁻¹)
对照	治疗前	13.37 ± 3.72	34.41 ± 4.67	8.74 ± 0.46	81.74 ± 9.62
	治疗后	5.76 ± 0.74*	25.42 ± 4.45*	7.25 ± 0.56*	59.85 ± 7.56*
治疗	治疗前	13.34 ± 3.68	34.37 ± 4.62	8.76 ± 0.43	81.79 ± 9.68
	治疗后	3.56 ± 0.65*▲	19.63 ± 4.36*▲	6.13 ± 0.52*▲	30.24 ± 7.52*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组患者 PAR 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on PAR between the patients in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PAR/%	
		治疗前	治疗后
对照	43	57.52 ± 7.64	37.75 ± 5.46*
治疗	43	57.45 ± 7.53	26.31 ± 5.27* [▲]

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: [▲]P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; [▲]P<0.05 vs control group after treatment

表4 两组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

Table 4 Comparison on cardiac function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	观察时间	E/A	LVEDD/mm	LVEF/%
对照	治疗前	1.20 ± 0.11	50.16 ± 5.51	45.42 ± 5.65
	治疗后	1.34 ± 0.22*	53.32 ± 6.21*	64.23 ± 6.42*
治疗	治疗前	1.21 ± 0.12	50.14 ± 5.47	45.36 ± 5.63
	治疗后	1.55 ± 0.23* [▲]	58.65 ± 6.35* [▲]	69.68 ± 6.37* [▲]

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: [▲]P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; [▲]P<0.05 vs control group after treatment

表5 两组心血管不良事件发生率比较

Table 5 Comparison on incidence of cardiovascular adverse events between two groups

组别	n/例	心绞痛恶化/例	严重心率失常/例	非致死性心肌梗死/例	心力衰竭/例	总发生率/%
对照	43	4	2	4	3	30.23
治疗	43	2	1	2	2	16.28*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

3 讨论

ACS 是在冠状动脉粥样硬化斑块破裂、糜烂的基础上, 继发凝血系统过度激活、血小板聚集导致完全或不完全性闭塞性血栓为病理基础的一种临床综合征。研究证实炎症反应在 ACS 的发病中有至关重要的作用^[7], 炎性细胞及其产物会破坏粥样斑块脂质中纤维组织的完整性, 使细胞外基质被降解, 导致斑块不稳定, 甚至破裂, 并且炎性病变更可活化血小板, 导致血栓形成^[8]。ACS 的本质就是一个慢性炎性病变的急性恶化过程, 因此, 减轻冠状动脉内炎性反应对缓解 ACS 进展是至关重要的。hs-CRP 是预测心血管事件危险性最强有力的因子。在炎症和组织损伤后, 血清 hs-CRP 水平会明显增高, 且几乎与炎症程度呈正相关^[9]; MMP-9 是由炎性细胞和心肌细胞等合成和分泌的, 是冠状动脉斑块不稳定的主要因素, 可与细胞外基质进行特异性结合而降解细胞外基质, 削弱斑块纤维帽, 抑制血管平滑肌细胞增生、促进其凋亡, 促使斑块脂质核

心增大, 纤维帽变得更薄, 引起斑块发生破裂、形成血栓, 最终导致 ACS 发生^[10]。IL-6 是炎症反应的重要递质之一, 其参与了冠状动脉粥样硬化的发生与进展, 是冠心病的独立危险因素之一^[11]。IL-17 可促进炎症反应, 并且可促使平滑肌细胞表达 C-反应蛋白, 促进动脉粥样硬化, 并通过对核转录因子 κ B (NF- κ B) 的激活, 促进肿瘤坏死因子等粥样硬化因子的表达, 进而促进动脉粥样硬化的形成、破裂^[12]。

血必净注射液是由赤芍、丹参、当归、红花、川芎等制成的中药制剂。药理与临床研究表明血必净注射液不仅具有较强的广谱抗内毒素作用, 还具有拮抗内源性炎症介质、降低血清炎性因子水平、减少血小板聚集和去除促凝因素的作用, 有利于凝血和纤溶动态平衡的恢复, 起到活血化瘀、扩张微循环的功效^[13-14]。此外, 血必净注射液还能够降低血浆中血栓素和异常升高的内皮素, 有利于胃黏膜及冠状动脉血流量的改善, 保护应激性脏器不受损

伤^[4]。替格瑞洛是一种新型环戊三唑嘧啶类抗血小板药物,其能够直接对 P2Y₁₂ 受体产生快速抑制效应,与 P2Y₁₂ 结合可逆,停药后循环中的血小板会很快恢复正常功能^[15]。近期研究表明,在急性血栓形成后,血小板是处于高反应状态的,特别是对 ST 段抬高型心肌梗死的患者,与氯吡格雷相比,替格瑞洛治疗血小板高反应性更有效^[16]。

本研究中,治疗后,对照组与治疗组治疗的总有效率分别为 81.40%、95.35%,组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与治疗前相比,治疗后两组患者血清 hs-CRP、IL-17、IL-6 和 MMP-9 均明显降低,但治疗组降低的更显著 ($P < 0.05$)。治疗后,治疗组患者 PAR 降低水平优于对照组的 ($P < 0.05$)。与治疗前相比,治疗后两组患者 E/A、LVEDD、LVEF 均明显改善,但治疗组改善更明显 ($P < 0.05$)。治疗过程中,治疗组患者心血管不良事件发生率低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

综上所述,血必净注射液联合替格瑞洛和阿司匹林治疗急性冠脉综合征疗效显著,可明显降低血小板聚集率,降低炎症反应和改善心功能。

参考文献

- [1] 张婷婷,田然,张抒扬,等. 早发急性冠状动脉综合征临床特点分析 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(5): 392-395.
- [2] 李韶南,刘震,罗义,等. 细胞色素 P450 2C19 基因多态性与急性冠状动脉综合征患者氯吡格雷抵抗及预后关系 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52(11): 961-965.
- [3] Abtahian F, Yonetsu T, Vergallo R, et al. Ticagrelor immediately prior to stenting is associated with smaller residual thrombus in patients with acute coronary syndrome [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 3099-3101.
- [4] 郑远. 血必净注射液的药理研究进展 [J]. 内蒙古中医药, 2015, 34(7): 143-144.
- [5] 中华医学会心血管病分会, 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): 409-412.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 74-76.
- [7] 王晓琦, 杜乃立. ACS 相关炎症因子研究进展 [J]. 新医学, 2013, 44(8): 515-518.
- [8] 党彦平. 急性冠脉综合征后炎症标志物、死亡危险及再发非致死性冠状动脉事件 [J]. 中国心血管病研究, 2014, 12(10): 900-903.
- [9] 徐索文, 刘培庆. C-反应蛋白与动脉粥样硬化炎症的关系 [J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(12): 2487-2490.
- [10] Kim S H, Kang Y J, Kim W J, et al. TWEAK can induce pro-inflammatory cytokines and matrix metalloproteinase-9 macrophages [J]. *Circu J*, 2004, 68(4): 396-399.
- [11] 王贺田, 李娟. 急性冠状动脉综合征与炎性的关系 [J]. 黑龙江医药科学, 2010, 30(6): 88-89.
- [12] Patel D N, King C A, Bailey S R, et al. Interleukin-17 stimulates C-reactive protein expression in hepatocytes and smooth muscle cells via p38 MAPK and ERK1/2-dependent NF- κ B and C/EBP β activation [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(37): 27229-27238.
- [13] 邱小宇. 血必净注射液联合左氧氟沙星注射液治疗经皮肾镜碎石术后全身炎症反应综合征的疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(2): 194-197.
- [14] 吴江莹, 吴江雁, 刘晓新. 血必净注射液辅助治疗脑卒中相关性肺炎的临床疗效观察 [J]. 中草药, 2013, 44(16): 2285-2287.
- [15] 马文韬, 颜红兵. 新型的口服抗血小板药物替格瑞洛 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(11): 1217-1218.
- [16] Alexopoulos D, Perperis A, Koniari I, et al. Ticagrelor versus high dose clopidogrel in ST-segment elevation myocardial infarction patients with high platelet reactivity post fibrinolysis. [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 40(3): 261-267.