

替格瑞洛和西洛他唑治疗冠心病合并糖尿病 PCI 术后血栓形成的比较研究

郭 震, 赵 彬, 孙玉凤, 李雪萍

沧县医院 心内科, 河北 沧州 061000

摘 要: **目的** 比较替格瑞洛和西洛他唑治疗冠心病合并糖尿病 PCI 术后血栓形成的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 1 月—2016 年 1 月在沧县医院接受 PCI 手术治疗的冠心病合并糖尿病患者 88 例, 随机分为对照组 (44 例) 和治疗组 (44 例)。对照组患者口服西洛他唑片, 100 mg/次, 2 次/d; 治疗组口服替格瑞洛片, 第 1 天 180 mg/次, 1 次/d, 以后 90 mg/次, 2 次/d。两组患者均治疗 30 d。比较两组治疗前后血小板抑制率、血清细胞因子水平和心血管不良事件发生率。**结果** 治疗后, 两组患者血小板抑制率均明显升高 ($P < 0.05$), 且与对照组相比, 治疗组患者升高更显著, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清超敏反应 C 蛋白 (hs-CRP)、IL-6、CD40L、脂蛋白磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 水平均明显低于同组治疗前, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组比对照组降低更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗过程中, 治疗组心血管不良事件发生率为 11.36%, 显著低于对照组的 29.55%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 替格瑞洛可更好的拮抗冠心病合并糖尿病 PCI 术后血小板聚集, 并可有效降低机体炎症因子水平, 具有一定的临床应用推广价值。

关键词: 替格瑞洛片; 西洛他唑片; 冠心病; 糖尿病; 经皮冠状动脉介入术; 血小板抑制率; 心血管不良事件

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)05-0804-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.05.012

Comparative study on ticagrelor and cilostazol in treatment of thrombosis of coronary heart disease with diabetes after PCI

GUO Zhen, ZHAO Bin, SUN Yu-feng, LI Xue-ping

Cangxian Hospital, Cangzhou 061000, China

Abstract: **Objective** To compare clinical curative effect of ticagrelor and cilostazol in treatment of thrombosis of coronary heart disease with diabetes after PCI. **Methods** Patients (88 cases) with coronary heart disease with diabetes treated with PCI in Cangxian Hospital from January 2014 to January 2016 were randomly divided into control (44 cases) and treatment (44 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Cilostazol Tablets, 100 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Ticagrelor Tablets, 180 mg/time for first day, then 90 mg/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 30 d. After treatment, the platelet inhibitory rate, serum cytokines level, and adverse cardiovascular events in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the platelet inhibitory rate in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), and compared with the control group, platelet inhibitory rate in the treatment group was significantly increased, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the hs-CRP, IL-6, CD40L, and Lp-PLA2 levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum cytokines levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). In the course of treatment, the adverse cardiovascular event rate in the treatment group was 11.36%, which were significantly lower than 29.55% in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ticagrelor can effectively antagonize the platelet aggregation after PCI of coronary heart disease with diabetes, and reduce the inflammatory factor, which has a certain clinical application value.

Key words: Ticagrelor Tablets; Cilostazol Tablets; coronary disease; diabetes; PCI; platelet inhibitory rate; adverse cardiovascular events

收稿日期: 2017-01-29

基金项目: 沧州市科技课题 (162302171)

作者简介: 郭 震 (1984—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为心血管内科。Tel: 18931769256 E-mail: 3194729861@qq.com

随着人们生活方式和习惯的不断改变,冠心病的发病率也呈逐年上升趋势,严重危害人们生命健康。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)作为治疗冠心病的一个重要方法,不仅可以改善患者的心功能,还可以提高患者生活质量及降低死亡率^[1]。然而糖尿病作为冠心病的一个重要危险因素,患者体内血小板呈现反应性升高,血小板活性、黏附性及聚集性增强^[2],对PCI术后患者的预后及生存率具有严重影响。因此,如何改善糖尿病患者PCI术后血栓事件发生率和预后成为临床上研究的热点。西洛他唑具有抗血小板聚集及抑制血管内膜病理性增殖等作用^[3]。替格瑞洛及其主要代谢产物能可逆性地与血小板P2Y₁₂ADP受体相互作用,阻断信号传导和血小板活化^[4]。本研究对冠心病合并糖尿病PCI术后患者分别采用替格瑞洛和西洛他唑治疗,旨在探讨其临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2014年1月—2016年1月在沧县医院接受PCI术治疗的88例冠心病合并糖尿病患者为研究对象,所有患者均符合糖尿病诊断标准^[5]和冠心病诊断标准^[6],且所有患者均签署知情协议书,其中男46例,女42例;年龄55~76岁,平均年龄为(68.47±1.82)岁。

排除标准:(1)伴有血液系统疾病者;(2)对本研究药物过敏者;(3)伴有严重肝肾不全者;(4)伴有活动性消化溃疡、消化道出血者;(5)伴有凝血功能障碍者;(6)近期需要进行大手术者。

1.2 药物

西洛他唑片由浙江大冢制药有限公司生产,规格50 mg/片,产品批号131106、150812;替格瑞洛片由AstraZeneca AB生产,规格90 mg/片,产品批号130812、151007。

1.3 分组及治疗方法

随机分为对照组(44例)和治疗组(44例),其中对照组男24例,女20例;年龄55~75岁,平均年龄(68.41±1.76)岁。治疗组男22例,女22例;年龄55~76岁,平均年龄(68.52±1.88)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予扩血管、降压、降糖等常规治疗。对照组患者口服西洛他唑片,100 mg/次,2次/d;治疗组口服替格瑞洛片,第1天180 mg/次,1次/d,以后90 mg/次,2次/d。两组患者均治疗30 d,并

随访半年。

1.4 观察指标

以ADP为诱导剂,采用流式细胞术测定两组血小板抑制率;采用ELISA法测定两组治疗前后血清IL-6、脂蛋白磷脂酶A2(Lp-PLA₂)、CD40L水平,采用免疫散射比浊法测定超敏反应C蛋白(hs-CRP)水平。

1.5 不良反应

观察比较两组患者心血管事件发生情况,对治疗过程中可能出现药物相关的皮疹、头痛、心悸、出血及呼吸困难等不良反应进行比较。

1.6 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行统计数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组血小板抑制率比较

治疗后,两组患者血小板抑制率均明显升高($P < 0.05$),且与对照组相比,治疗组患者升高优势更显著,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组血小板抑制率比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on platelet inhibition rate between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	血小板抑制率/%	
		治疗前	治疗后
对照	44	47.86±6.38	67.53±7.44*
治疗	44	47.84±6.35	83.27±7.48* [▲]

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

2.2 两组血清细胞因子比较

治疗后,两组患者血清hs-CRP、IL-6、CD40L、Lp-PLA₂水平均明显低于同组治疗前,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),且治疗后治疗组比对照组降低更明显,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组心血管不良事件比较

在治疗过程中,治疗组患者共发生5例心血管不良事件,发生率为11.36%;对照组发生13例心血管不良事件,发生率为29.55%,两组心血管不良事件发生率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表 2 两组患者血清细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 44$)Table 2 Comparison on serum cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 44$)

组别	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	CD40L/(pg·mL ⁻¹)	Lp-PLA2/(pg·L ⁻¹)
对照	治疗前	6.68 ± 1.16	7.71 ± 0.42	623.92 ± 43.28	158.79 ± 32.51
	治疗后	3.48 ± 0.86*	3.82 ± 0.33*	537.56 ± 22.16*	134.63 ± 14.22*
治疗	治疗前	6.64 ± 1.13	7.65 ± 0.38	623.97 ± 43.21	158.84 ± 23.47
	治疗后	2.57 ± 0.74*▲	2.13 ± 0.27*▲	458.23 ± 21.13*▲	112.43 ± 13.74*▲

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 两组患者心血管不良事件比较

Table 3 Comparison on adverse cardiovascular events between two groups

组别	n/例	复发性心绞痛/例	支架内血栓/例	心功能恶化/例	发生率/%
对照	44	7	2	4	29.55
治疗	44	4	0	1	11.36*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.4 两组不良反应比较

随访半年后, 治疗组患者在用药过程中有皮下黏膜出血 3 例, 牙龈出血 4 例, 出现轻微呼吸困难 2 例, 发生率为 20.45%; 对照组有皮下黏膜出血 5 例, 鼻出血 3 例, 轻微呼吸困难 4 例, 发生率为 27.27%, 两组比较差异没有统计学意义。

3 讨论

与非糖尿病患者相比, 糖尿病患者机体血小板功能、凝血、血管内皮细胞功能及纤溶途径均存在异常。相关研究表明, 糖尿病患者体内血小板呈现反应性升高, 使得血小板活性、黏附性及聚集性增强^[2]。由于高血糖导致血小板表面 P 选择素增加, 致使蛋白激酶 C (PKC) 激活, 糖化的血小板表面蛋白促使细胞膜表面流动性降低, 而增加了血小板黏附性^[7]; 并且胰岛素抵抗 (IR) 也减弱了血小板对抗凝分子的反应^[8]。由于上述因素导致冠心病患者动脉粥样硬化更加严重, 也极大地增加了大血管并发症, 术后极易发生再狭窄。因此, 寻找积极有效的治疗手段是极为重要的。

西洛他唑片通过抑制 PLT 和血管平滑肌内的磷酸二酯酶 (PDEs) 活性, 使得血小板和血管平滑肌内环磷酸腺苷 (cAMP) 浓度增加, 从而发挥扩血管和抗血小板作用^[3]。替格瑞洛片是一种能够可逆性结合的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂, 其自身与代谢产物可与 CYP2Y₁₂ 受体可逆性竞争性结合, 一经停药, 血小板可快速回复其功能, 使得出血风险降低。此外,

本药还具有强大的抗血小板聚集作用, 可快速阻断血小板聚集引起的血管内皮细胞和心肌细胞损害, 有着很好的修复心肌和保护血管的作用^[4]。

hs-CRP 是一种急性时相蛋白, 具有促进粘附因子表达、减低血管内皮细胞对 NO 的利用度, 进而促进炎症反应和血栓形成^[9]。IL-6 作为一种炎症因子, 可刺激血小板生成^[10]。CD40L 是在血小板激活的基础上形成的, 血小板被激活后, 活化的血小板发生聚集, 细胞膜表面的 CD40L 就会增加, 并且凝血酶同多种细胞结合后, CD40L 的表达也可增加, 此过程参与了炎症反应及血栓形成^[11]。LP-PLA₂ 是一种酶, 可水解血小板活化因子 (PAF) 并让其失活, 同时还可水解低密度脂蛋白 (LDL) 上的氧化卵磷脂, 促进氧化游离脂肪酸 (FFA) 等炎症反应前体物质生产, 为冠脉内斑块破裂及血栓形成的基础^[12]。

本研究中, 治疗后, 两组患者血清 hs-CRP、IL-6、CD40L、Lp-PLA₂ 水平明显低于同组治疗前, 但治疗组降低更明显 ($P < 0.05$)。说明替格瑞洛可更好的降低机体炎症反应。此外, 经过治疗, 治疗组血小板抑制率明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组在治疗过程中心血管不良事件发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗过程中药物不良反应发生率比较差异没有统计学意义。说明替格瑞洛在防治冠心病合并糖尿病 PCI 术后血栓事件上效果较好。

综上所述,替格瑞洛可更好的拮抗冠心病合并糖尿病 PCI 术后血小板聚集率,并可有效降低机体炎症因子水平,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 李幸洲, 吴龙梅, 石宇杰, 等. 经皮冠状动脉介入术对冠心病慢性心力衰竭患者临床价值的研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7(2): 255-257.
- [2] 柳晓娜, 朱 宁, 魏国峰, 等. 糖尿病合并急性冠状动脉综合征患者血小板表面 PAC-1 和 CD62P 表达水平 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(20): 161-164.
- [3] 严金玲, 严文华, 林金海. 西洛他唑的药理作用和在缺血性脑卒中中的应用 [J]. 中国药房, 2012, 11(20): 1916-1918.
- [4] 杨昭毅, 向 倩, 周 颖. 新型抗血小板药物替格瑞洛临床应用分析 [J]. 中国新药杂志, 2015(2): 235-240.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.
- [6] 国际心脏病学会. 缺血性心脏病的命名及诊断标准 [J]. 中华心血管病杂志, 1981, 9(1): 75.
- [7] Winocour P D, Watala C, Perry D W, *et al.* Decreased platelet membrane fluidity due to glycation or acetylation of membrane proteins [J]. *Thromb Haemost*, 1992, 68(5): 577-582.
- [8] Alzahrani S H, Ajjan R A. Coagulation and fibrinolysis in diabetes [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2010, 7(4): 260-273.
- [9] Khuseyinova N, Koenig W. Biomarkers of outcome from cardiovascular disease [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2006, 12(5): 412-419.
- [10] Herder C, Schöttker B, Rothenbacher D, *et al.* Interleukin-6 in the prediction of primary cardiovascular events in diabetes patients: results from the ESTHER study [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 216(1): 244-247.
- [11] 贾运乔, 刘朝霞, 赵 欢, 等. CD40-CD40L 与动脉粥样硬化的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(18): 2710-2712.
- [12] LP-PLA(2) Studies Collaboration, Thompson A, Gao P, *et al.* Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies [J]. *Lancet*, 2010, 375(9725): 1536-1544.