

华法林联合替格瑞洛治疗急性心肌梗死的临床研究

徐彩霞

河南省中医药研究院附属医院, 河南 郑州 450000

摘要: 目的 探讨华法林钠片联合替格瑞洛片治疗急性心肌梗死的临床疗效。方法 选择 2019 年 4 月—2020 年 4 月在河南省中医药研究院附属医院治疗的急性心肌梗死患者 90 例, 根据住院号分为对照组 (45 例) 和治疗组 (45 例)。对照组口服替格瑞洛片, 起始剂量 180 mg/次, 此后 90 mg/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服华法林钠片, 第 1~3 天 3~4 mg, 3 d 后可给维持量 2.5~5 mg/d。两组患者均经 2 周治疗。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者左心室射血分数 (LVEF)、左心室收缩末期内径 (LVESD)、左心室收缩末期容积 (LVESV)、左室舒张末期内径 (LVEDD)、血管生长因子 B (VEGF-B)、可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1)、半乳凝素-3 (Gal-3)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、内皮素 (ET) 和一氧化氮 (NO) 水平, 及 QRS 积分和心肌梗死面积。结果 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 80.00% 和 95.56%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 LVEDD、LVESV 和 LVESD 明显下降 ($P < 0.05$), 而 LVEF 明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组心功能指标明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 Gal-3 明显升高 ($P < 0.05$), 而 MMP-9 明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 Gal-3 和 MMP-9 水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 ET 和 sICAM-1 明显降低 ($P < 0.05$), 而 VEGF-B 和 NO 明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 QRS 积分和心肌梗死面积明显减小 ($P < 0.05$), 且治疗组明显小于对照组 ($P < 0.05$)。结论 华法林钠片联合替格瑞洛片治疗急性心肌梗死可有效改善患者心功能, 改善心肌重构, 促进血管内皮细胞功能改善, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 替格瑞洛片; 华法林钠片; 急性心肌梗死; 心室重构; 内皮功能; 心肌梗死面积

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)01-0152-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.01.031

Clinical study on warfarin combined with tegrilol in treatment of acute myocardial infarction

XU Cai-xia

The Affiliated Hospital of Henan Academy of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of warfarin combined with tegrilol in treatment of acute myocardial infarction.

Methods Patients (90 cases) with acute myocardial infarction in the Affiliated Hospital of Henan Academy of Chinese Medicine from April 2019 to April 2020 were divided into control (45 cases) and treatment (45 cases) groups based on hospitalization number. Patients in the control group were *po* administered with Ticagrelor Tablets, the initial dose was 180 mg/time, then 90 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Warfarin Sodium Tablets on the basis of the control group, 3—4 mg for the first to third day, and then the maintain the dose was 2.5—5 mg/d after 3 days. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the levels of LVEDD, LVESV, LVESD, LVEF, Gal-3, MMP-9, ET, sICAM-1, VEGF-B and NO, the QRS scores and myocardial infarction area in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 80.00% and 95.56%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the LVEDD, LVESV, and LVESD in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but LVEF were significantly increased ($P < 0.05$), and these cardiac function indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Gal-3 in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), but MMP-9 was significantly decreased ($P < 0.05$), and the Gal-3 and MMP-9 in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the ET and sICAM-1 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but the VEGF-B and NO were significantly increased ($P < 0.05$), and these vascular endothelial cytokines levels in the treatment group

收稿日期: 2020-06-24

作者简介: 徐彩霞, 女, 本科, 工作于河南省中医药研究院附属医院。E-mail: 3459694269@qq.com

were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the QRS scores and myocardial infarction area in two groups were significantly reduced ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** warfarin combined with tegrilol in treatment of acute myocardial infarction can effectively improve the cardiac function, myocardial remodeling, and improve the function of vascular endothelial cells, which has a certain clinical application value.

Key words: Ticagrelor Tablets; Warfarin Sodium Tablets; acute myocardial infarction; ventricular remodeling; endothelial function; myocardial infarct area

急性心肌梗死是心血管内科常见的一种急症,其发病机制复杂,具有起病凶猛、死亡率高的特点^[1]。近年来,随着人们物质生活的不断改善,心血管疾病的发病率也逐年增高,对患者身心健康、工作及学习有着严重影响。心肌梗死的发生是在冠状动脉病变基础上发展来的,发病时患者胸前区疼痛难忍,极易发生心衰、休克,甚至死亡。华法林具有抗凝、抗血小板聚集的作用^[2]。替格瑞洛是一种环戊三唑啉类化合物,该药及其代谢产物能够可逆性地与血小板 P2Y₁₂ADP 受体作用,进而阻断信号传导和血小板活化^[3]。因此,本研究对急性心肌梗死患者采用华法林钠片联合替格瑞洛片进行治疗,获得了良好效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2019 年 4 月—2020 年 4 月在河南省中医药研究院附属医院进行治疗的 90 例急性心肌梗死患者为研究对象,均符合急性心肌梗死诊断标准^[4],其中男 52 例,女 38 例;年龄 36~67 岁,平均年龄 (55.46 ± 1.53) 岁;发病至入院时间 1~9 h,平均时间 (3.42 ± 1.35) h。

排除标准:(1)对药物成分过敏者;(2)伴有肝肾功能损害者;(3)伴有活动性病理性出血的患者;(4)严重高血压者;(5)凝血功能障碍有出血倾向者;(6)近期需要手术者;(7)伴有精神异常者;(8)未取得知情同意者。

1.2 药物

替格瑞洛片由 AstraZeneca AB 生产,规格 90 mg/片,产品批号 190305;华法林钠片由上海福达制药有限公司生产,规格 2.5 mg/片,产品批号 190307。

1.3 分组和治疗方法

根据住院号分为对照组(45 例)和治疗组(45 例),其中对照组男 27 例,女 18 例;年龄 36~64 岁,平均年龄 (55.13 ± 1.25) 岁;发病至入院时间 1~

7 h,平均时间 (3.13 ± 1.06) h。治疗组男 25 例,女 20 例;年龄 36~67 岁,平均年龄 (55.74 ± 1.82) 岁;发病至入院时间 1~9 h,平均时间 (3.75 ± 1.63) h。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服替格瑞洛片,起始剂量 180 mg/次,此后 90 mg/次,2 次/d。治疗组在对照组的基础上口服华法林钠片,避免冲击治疗口服第 1~3 天 3~4 mg,3 d 后可给维持量 2.5~5 mg/d。两组患者均经 2 周治疗后进行效果对比。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效:经治疗,患者症状消失,心电图(ECG)基本恢复正常;有效:经治疗,患者症状有所好转,ST 段下降者恢复 0.1 mV 以上,但未达到正常;无效:未达到上述标准。

有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 心功能指标 彩色多普勒超声(意大利百胜公司 Mylab 型心脏彩色多普勒超声)检查对比两组左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室收缩末期容积(LVESV)、左室舒张末期内径(LVEDD)等心功能指标。

1.5.2 心室重构指标 应用 ELISA 测定血管生长因子 B(VEGF-B)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、半乳凝素-3(Gal-3)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平(ELISA 分析仪器,试剂盒购于北京科瑞美科技有限公司)。

1.5.3 血管内皮细胞因子 内皮素(ET)采用放射免疫法检测(德国 Bayer DCA2000 分析仪,试剂盒购于上海信帆生物科技有限公司),一氧化氮(NO)采用荧光法(试剂盒购于北京科瑞美科技有限公司)测定。

1.5.4 QRS 积分和心肌梗死面积 采用 Selvester QRS 积分系统分别测量心电图检查指标值,进行分析计算,利用心电图计算心肌梗死面积。

1.6 不良反应观察

对胃肠道不适、出血、呼吸困难等药物不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

统计分析软件为 SPSS 19.0, 两组心功能指标、心室重构指标、血管内皮功能指标、QRS 积分、心肌梗死面积的比较行 *t* 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 疗效对比行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 20 例, 有效 16 例, 无效 9 例, 临床有效率为 80.00%; 治疗组患者显效 32 例, 有效 11 例, 无效 2 例, 临床有效率为 95.56%, 两组临床有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组心功能指标比较

与治疗前相比较, 治疗后两组 LVEDD、LVESV 和 LVESD 明显下降 ($P < 0.05$), 而 LVEF 明显升高

($P < 0.05$), 且治疗组这些心功能指标明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组心室重构指标比较

与治疗前相比较, 治疗后两组 Gal-3 明显升高 ($P < 0.05$), 而 MMP-9 明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 Gal-3 和 MMP-9 水平明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血管内皮细胞因子比较

与治疗前相比较, 治疗后两组患者 ET 和 sICAM-1 明显降低 ($P < 0.05$), 而 VEGF-B 和 NO 明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组这些因子水平明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组 QRS 积分和心肌梗死面积比较

与治疗前相比较, 治疗后两组 QRS 积分和心肌梗死面积明显减小 ($P < 0.05$), 且治疗组 QRS 积分和心肌梗死面积明显小于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

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	有效率/%
对照	45	20	16	9	80.00
治疗	45	32	11	2	95.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on cardiac function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LVEF/%	LVEDD/mm	LVESD/mm	LVESV/mL
对照	45	治疗前	36.85 ± 2.43	60.51 ± 8.38	52.32 ± 5.23	59.74 ± 7.47
		治疗后	45.13 ± 2.57*	47.75 ± 4.36*	39.87 ± 2.24*	43.62 ± 4.29*
治疗	45	治疗前	36.83 ± 2.46	60.49 ± 8.34	52.36 ± 5.27	59.76 ± 7.43
		治疗后	51.64 ± 2.72* [▲]	41.03 ± 4.27* [▲]	30.05 ± 2.12* [▲]	31.24 ± 4.13* [▲]

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 两组心室重构指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on ventricular remodeling indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Gal-3/(ng·mL ⁻¹)		MMP-9/(μg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	4.19 ± 0.78	5.65 ± 0.82*	224.77 ± 25.41	165.48 ± 22.27*
治疗	45	4.15 ± 0.76	6.72 ± 0.95* [▲]	224.74 ± 25.38	143.24 ± 22.16* [▲]

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 两组血管内皮细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on vascular endothelial cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ET/(ng·L ⁻¹)	NO/(mol·L ⁻¹)	VEGF-B/(μg·L ⁻¹)	sICAM-1/(ng·mL ⁻¹)
对照	45	治疗前	128.74 ± 13.75	44.53 ± 9.39	89.37 ± 22.65	526.72 ± 38.53
		治疗后	74.32 ± 9.68*	63.64 ± 10.23*	91.35 ± 11.23*	247.75 ± 24.52*
治疗	45	治疗前	128.72 ± 13.63	44.57 ± 9.36	89.34 ± 22.63	526.65 ± 38.47
		治疗后	65.24 ± 9.35*▲	78.52 ± 10.47*▲	119.53 ± 11.48*▲	198.38 ± 24.36*▲

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 QRS 积分、心肌梗死面积比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on QRS scores and myocardial infarction area between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	QRS 积分		心肌梗死面积/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	8.65 ± 0.76	7.47 ± 0.34*	23.85 ± 4.24	17.38 ± 2.27*
治疗	45	8.69 ± 0.73	6.03 ± 0.22*▲	23.82 ± 4.26	13.27 ± 2.13*▲

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

3 讨论

急性心肌梗死是一种急性缺血性心肌坏死,发病机制复杂,临床以胸闷、胸痛、心电图改变为主要特点,病情进展迅速,死亡率高^[6]。临床治疗急性心肌梗死常用硝酸酯类药物扩张血管,阿司匹林、氯吡格雷等抗血小板及肝素抗凝治疗等。华法林属于中效的双香豆素类抗凝剂,其可竞争性对抗维生素 K,进而抑制肝细胞中凝血因子的合成,还具有降低凝血酶诱导血小板聚集反应的作用,因而具有抗凝和抗血小板聚集功能^[2]。替格瑞洛是一种环戊三唑嘧啶类化合物,该药及其代谢产物能够可逆性地与血小板 P2Y₁₂ADP 受体相互作用,进而阻断信号传导和血小板活化^[3,7]。

VEGF-B 表达缺损,致使其丧失了促进内皮细胞成熟及分化作用,使得血管内皮细胞功能减低^[8]。NO、ET 分别属于血管舒张因子及血管收缩因子,2 种因子共同维护血管的舒缩功能,NO 水平的下降致使血管舒张功能减退,而 ET 水平的增加可增加血管收缩功能,升高冠脉血管阻力^[9]。sICAM-1 具有促进炎症反应的作用,其水平升高可加重血管内皮细胞功能损伤^[10]。本研究中,治疗后治疗组 VEGF-B、ET、NO 都明显好于对照组,说明急性心肌梗死采用华法林钠片联合替格瑞洛片治疗可有效改善患者血管内皮功能。Gal-3 与多器官纤维化有关,可预测患者的心功能,其水平可随着组织修复相应增加,但持续治疗后会逐渐降低^[11]。MMP-9 是同心室重

构有关的一种基质金属蛋白酶,可降解细胞外基质,并随病情加重而上升^[12]。本研究中,治疗后治疗组 Gal-3、MMP-9 均明显好于对照组,说明急性心肌梗死采用华法林钠片联合替格瑞洛片治疗可有效改善患者心室重构。此外,经过治疗,对照组有效率为 80.00%,显著低于治疗组的 95.56%,治疗组 LVEDD、LVESV、LVESD、LVEE 明显好于对照组。说明急性心肌梗死采用华法林钠片联合替格瑞洛片治疗效果显著。

综上所述,华法林钠片联合替格瑞洛片治疗急性心肌梗死可有效改善心功能,改善心肌重构,促进血管内皮细胞功能改善,具有良好临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈灏珠,林果为.实用内科学[M].第13版.北京:人民卫生出版社,2009:1371-1625.
- [2] 何培根,闵新文,郑芳,等.华法林钠药理作用影响因素与华法林钠用药监护[J].医药导报,2011,30(5):668-671.
- [3] 李悦,陶婵娜,曹雪,等.替格瑞洛的药理作用、生物学效应及不良反应研究进展[J].中国药业,2019,28(8):94-97.
- [4] 葛均波,徐永健.内科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:257.
- [5] 孙明,王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010:241-242.
- [6] 陈国伟,顾菊康,陈灏珠.心血管病诊断治疗学[M].

- 合肥: 安徽科学技术出版社, 2003: 422.
- [7] 张 斌, 孙 敏, 段朝龙, 等. 替格瑞洛联合瑞舒伐他汀对急性 ST 抬高心肌梗死患者心功能和血清学指标的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(9): 1805-1808.
- [8] 叶 茂, 罗贵全, 何小君, 等. AMI 患者血清 miR-208、VEGF-B 与左室重构及炎症反应的关系 [J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(2): 152-155.
- [9] 汤宝鹏, 赵乃石, 张爱伦, 等. 急性心肌梗死不同时期血浆一氧化氮及内皮素变化的临床研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2002, 25(3): 258-260.
- [10] 赵而玉, 潘桂芝, 黎 东. 血清心肌营养因子-1、细胞间黏附因子-1 水平检测在老年急性心肌梗死患者中的应用价值 [J]. 中华心脏与心律电子杂志, 2019, 7(4): 193-195.
- [11] 李兆欣, 翟朝晖, 李耀民, 等. Gal-3 与急性心肌梗死后心功能的相关性及瑞舒伐他汀的干预作用 [J]. 中国医学创新, 2014, 11(32): 8-11.
- [12] 邓根群, 李永旺, 曲 鹏. MMP-9 和 TIMP-1 与急性心肌梗死后左心室重构的关系 [J]. 中国心血管杂志, 2005, 10(4): 275-278.

[责任编辑 金玉洁]