

替格瑞洛联合硝酸甘油治疗急性心肌梗死的临床研究

黄 潭¹, 焦卉朵^{2*}, 王伯良¹, 廖春华², 吴群强²

1. 中国人民解放军第四军医大学第二附属医院 急诊科, 陕西 西安 710038

2. 中国人民解放军第四军医大学第二附属医院 康复科, 陕西 西安 710038

摘要: **目的** 探讨替格瑞洛联合硝酸甘油治疗急性心肌梗死的临床效果。**方法** 选取2016年3月—2018年6月中国人民解放军第四军医大学第二附属医院收治的102例急性心肌梗死患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各51例。对照组静脉滴注硝酸甘油注射液, 用输液泵以5 $\mu\text{g}/\text{min}$ 恒速输入。治疗组患者在对照组治疗基础上口服替格瑞洛片, 起始单次负荷剂量180 mg/d, 而后维持剂量90 mg/次, 2次/d。两组均连续治疗2周。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后左室射血分数(LVEF)、心肌梗死情况和血清学指标的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为80.4%和94.1%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组LVEF显著升高, 但QRS积分、心肌梗死面积均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组LVEF高于对照组, 但QRS积分、心肌梗死面积均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清心肌肌钙蛋白(cTn) T、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、白介素(IL)-8、C反应蛋白(CRP)、血管内皮细胞蛋白C受体(EPCR)、血管性血友病因子(vWF)水平较治疗前均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组cTnT、CK-MB、IL-8、CRP、EPCR、vWF水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 替格瑞洛联合硝酸甘油治疗急性心肌梗死具有较好的临床疗效, 可缩小心肌梗死面积, 减轻炎性损伤, 保护心肌细胞和血管内皮细胞, 具有一定的临床推广应用价值。**关键词:** 替格瑞洛片; 硝酸甘油注射液; 急性心肌梗死; 左室射血分数; 心肌肌钙蛋白T; 肌酸激酶同工酶; 白介素-8; C反应蛋白; 血管内皮细胞蛋白C受体; 血管性血友病因子

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)10-2529-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.013

Clinical study of ticagrelor combined with nitroglycerin in treatment of acute myocardial infarction

HUANG Tan¹, JIAO Hui-duo², WANG Bo-liang¹, LIAO Chun-hua², WU Qun-qiang²

1. Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of the Fourth Military Medical University of the People's Liberation Army, Xi'an 710038, China

2. Department of Rehabilitation, the Second Affiliated Hospital of the Fourth Military Medical University of the People's Liberation Army, Xi'an 710038, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effects of ticagrelor combined with nitroglycerin in treatment of acute myocardial infarction. **Methods** Patients (102 cases) with acute myocardial infarction in the Second Affiliated Hospital of the Fourth Military Medical University of the People's Liberation Army from March 2016 to June 2018 were randomly divided into control (51 cases) and treatment (51 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Nitroglycerin Injection, and the infusion pump was input at a constant speed of 5 $\mu\text{g}/\text{min}$. Patients in the treatment group were po administered with Ticagrelor Tablets on the basis of the control group, started with a single dosage of 180 mg/d and then maintained at 90 mg/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of LVEF, myocardial infarction and serologic indicators in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment group were 80.4% and 94.1%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, LVEF were significantly increased in two groups, but QRS score and myocardial infarction area were significantly decreased, and there were

收稿日期: 2018-04-10

作者简介: 黄 潭, 研究方向是急性心肌梗死的诊疗。E-mail: huangtangy502@163.com

*通信作者 焦卉朵, 工作于中国人民解放军第四军医大学第二附属医院。

differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, LVEF in the treatment group was higher than that in the control group, but QRS score and myocardial infarction area were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, cTnT, CK-MB, IL-8, CRP, EPCR, and vWF were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, cTnT, CK-MB, IL-8, CRP, EPCR, and vWF were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ticagrelor combined with nitroglycerin has significant clinical effect in treatment of acute myocardial infarction, and can shrink the myocardial infarction area, also can alleviate the inflammatory injury, and protect the myocardial cells and vascular endothelial cells, which has a certain clinical application value.

Key words: Ticagrelor Tablets; Nitroglycerin Injection; acute myocardial infarction; LVEF; cTnT; CK-MB; IL-8; CRP; EPCR; vWF

急性心肌梗死是内科急症,近年来发病率与死亡率在我国呈逐年上升趋势。患者临床表现有胸骨后疼痛(持久且剧烈)、发热、心电图进行性演变、胃肠道症状(恶心、上腹胀痛等),并可诱发心力衰竭、休克等严重并发症,危及生命^[1]。快速解除心肌缺血状态是急性心肌梗死的治疗目标,同时本病的初始治疗策略应以早期药物保守治疗为主。硝酸甘油属硝酸酯类药物,有松弛血管平滑肌、改善心肌缺血、抗血小板聚集、延缓心室腔扩张及心室肥厚、扩张冠状动脉和外周血管等药理作用,是治疗急性心肌梗死的常用药物^[2]。替格瑞洛是一种可逆性结合、直接作用的口服P2Y₁₂受体抑制剂,具有强大、快速的抑制血小板效果,是目前抗血小板治疗的一线药物^[3]。因此,本研究对急性心肌梗死采取替格瑞洛联合硝酸甘油进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年3月—2018年6月中国人民解放军第四军医大学第二附属医院收治的102例急性心肌梗死患者,均满足急性心肌梗死的诊断标准^[4]。其中男71例,女31例;年龄40~70岁,平均年龄(56.6±7.3)岁;Killip分级:I级39例,II级63例;体质指数(BMI)19.7~31.3 kg/m²,平均BMI(25.2±2.1) kg/m²;发病至入院时间1~21 h,平均入院时间(10.5±3.1) h。

纳入标准 (1)无出血高风险[如曾因使用口服抗凝药(OAC)、凝血功能障碍或双联抗血小板治疗(DAPT)出血等];(2)年龄18~70岁;(3)发病时间≤24 h;(4)Killip分级I~II级;(5)家属签订知情同意书,自愿受试;(6)未接受介入治疗;(7)吞咽功能正常;(8)近1个月内未有钙通道阻滞剂(CCB)、环戊基三唑啉(CPTP)类、硝酸酯类等相关治疗史。

排除标准 (1)患有急性心包炎、急腹症、急性胸膜炎等症状相似的疾病者;(2)哺乳期妇女或

孕妇;(3)伴出血倾向(近期胃肠道出血、近期手术、近期创伤等)者;(4)对多种药物成分过敏者;(5)伴有活动性病理性出血(如颅内出血、消化性溃疡)者;(6)有药物过敏史或颅内出血病史者;(7)肝肾功能不全者;(8)合并颅内压增高、恶性肿瘤、精神障碍或青光眼者;(9)严重贫血、心动过速或低血压者;(10)未有介入术或冠状动脉旁路移植术治疗史。

1.2 药物

替格瑞洛片由瑞典阿斯利康公司生产,规格90 mg/片,产品批号15112319、17051202;硝酸甘油注射液由北京益民药业有限公司生产,规格1 mL:5 mg,产品批号20151210、20170605。

1.3 分组和治疗方法

使用随机数字表法将102例患者随机分成对照组和治疗组,每组各51例。其中对照组男37例,女14例;年龄41~70岁,平均年龄(56.9±7.0)岁;Killip分级:I级21例,II级30例;BMI 19.7~30.8 kg/m²,平均BMI(24.9±2.2) kg/m²;发病至入院时间1~20 h,平均入院时间(10.2±3.2) h。治疗组男34例,女17例;年龄40~68岁,平均年龄(56.2±7.5)岁;Killip分级:I级18例,II级33例;BMI 20.1~31.3 kg/m²,平均BMI(25.5±1.8) kg/m²;发病至入院时间2~21 h,平均入院时间(10.6±2.9) h。两组一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

每位患者均采用相同的一般治疗(生命体征监测、氧疗、卧床休息等)及对症治疗(镇痛、抗栓、利尿等)。对照组静脉滴注硝酸甘油注射液,用输液泵以5 μg/min恒速输入。治疗组在对照组治疗基础上口服替格瑞洛片,起始单次负荷剂量180 mg/d,而后维持剂量90 mg/次,2次/d。两组均连续治疗2周。

1.4 疗效判定标准^[5]

治愈:患者症状(胸骨后剧痛、胸闷憋气、上

腹疼痛、心慌等)消失,心电图 S-T 段恢复正常;好转:疼痛、发热、心律失常等梗死症状消失,心电图稳定;无效:未达以上标准者。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 左室射血分数(LVEF) 采取彩色多普勒超声诊断仪(荷兰飞利浦,型号 iE33)分析治疗前后两组 LVEF 的变化情况。

1.5.2 心肌梗死面积^[6] 采用 12 导联心电图机(日本光电,型号 ECG-2350)常规描记患者 12 导联心电图,运用 Selvester QRS 计分系统(54 个标准/32 分)评估梗死面积,每分相当于 3%左心室面积。

1.5.3 血清学指标 患者于治疗前和治疗后采集 10 mL 肘静脉血,制备血浆和血清样本待测,仪器选用生化仪(日本 OLYMPUS,型号 AU640),心肌肌钙蛋白(cTn)T、肌酸激酶同工酶(CK-MB)采取酶速率法(德国 DiaSys 公司)测定,白介素-8(IL-8)、血管内皮细胞蛋白 C 受体(EPCR)、血管性血友病因子(vWF)均采用酶联免疫法(美国 R&D 公司)测定,使用免疫比浊法(德国罗氏诊断)测定 C 反应蛋白(CRP),操作均按说明书进行。

1.6 不良反应

治疗过程中监测和记录患者发生的不良反应(心动过缓、头痛、皮下瘀点等)。

1.7 统计学分析

采取统计学软件 SPSS 20.0 处理数据,计数资料以百分比表示,使用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$

表示,运用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组治愈 14 例,好转 27 例,总有效率是 80.4%;治疗组治愈 19 例,好转 29 例,总有效率是 94.1%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组 LVEF 和心肌梗死情况比较

治疗后,两组 LVEF 显著升高,但 QRS 积分、心肌梗死面积均较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组 LVEF 高于对照组,但 QRS 积分、心肌梗死面积均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后,两组血清 cTnT、CK-MB、IL-8、CRP、EPCR、vWF 水平较治疗前均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组 cTnT、CK-MB、IL-8、CRP、EPCR、vWF 水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中,对照组患者出现 1 例低血压,1 例头痛,不良反应发生率是 3.9%;治疗组患者发生 1 例心动过缓,2 例头痛,1 例皮下瘀点,不良反应率是 7.8%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	51	14	27	10	80.4
治疗	51	19	29	3	94.1*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 LVEF 和心肌梗死情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on LVEF and myocardial infarction between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	LVEF/%		QRS 积分		心肌梗死面积/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	43.16 $\pm$ 7.25	56.38 $\pm$ 9.17*	7.30 $\pm$ 1.52	5.65 $\pm$ 0.77*	21.56 $\pm$ 4.07	17.28 $\pm$ 2.35*
治疗	51	42.09 $\pm$ 6.87	63.86 $\pm$ 8.23* [▲]	6.95 $\pm$ 1.47	4.21 $\pm$ 0.43* [▲]	20.63 $\pm$ 4.12	12.72 $\pm$ 2.51* [▲]

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	cTnT/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	CK-MB/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	IL-8/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	CRP/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	EPCR/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	vWF/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	51	治疗前	6.78 $\pm$ 2.21	75.35 $\pm$ 17.21	176.58 $\pm$ 34.73	17.84 $\pm$ 5.30	20.43 $\pm$ 6.17	84.38 $\pm$ 16.35
		治疗后	3.15 $\pm$ 0.84*	51.33 $\pm$ 13.62*	53.23 $\pm$ 12.60*	5.38 $\pm$ 1.67*	8.48 $\pm$ 2.03*	62.64 $\pm$ 13.73*
治疗	51	治疗前	6.54 $\pm$ 2.07	78.14 $\pm$ 16.53	181.24 $\pm$ 31.26	17.36 $\pm$ 4.89	19.31 $\pm$ 5.85	87.20 $\pm$ 15.66
		治疗后	1.20 $\pm$ 0.32*▲	34.51 $\pm$ 9.78*▲	37.26 $\pm$ 10.33*▲	3.20 $\pm$ 0.87*▲	5.53 $\pm$ 1.49*▲	54.67 $\pm$ 9.31*▲

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

急性心肌梗死是临床常见病,本病诱因复杂,有情绪变化(愤怒、紧张、激动等)、寒冷刺激、吸烟和大量饮酒、过劳(连续紧张劳累、过度体育活动、负重登楼等)、暴饮暴食、便秘等。冠脉粥样斑块在以上外因刺激作用下破裂,与此同时血小板会黏附和聚集于这些破裂斑块表面,形成血栓,引起病变管腔不完全或完全性闭塞,造成不同程度的心肌缺血,表现为急性心肌梗死^[7]。目前用于抗心肌缺血治疗的药物种类较多,包括硝酸酯类、CCB、尼可地尔、 β 受体阻滞剂等,其中硝酸酯类药物是应用最广泛、最古老的药物之一。硝酸甘油作为抗心肌缺血药物,是当前控制急性心肌缺血的首选药物,本品具有缓解心绞痛、阻断血小板活性、减轻左室前负荷及后负荷、增加缺血区血流量、改善心室重构、降低心肌耗氧量、缩小心肌梗死面积等多种作用^[8]。

局部血栓形成是造成急性心肌梗死的主要原因,而血小板异常活化在此急性血栓形成中发挥着关键作用,因此抗血小板治疗已成为本病常规处理的重要手段,常用药物有替格瑞洛、阿司匹林、氯吡格雷等。替格瑞洛是CPTP类药物,是抗血小板治疗的首选,具有阻断血小板活化、增加血浆腺苷水平(可产生额外的血小板抑制效果)、改善外周动脉功能、抑制动脉内膜增生、提高冠脉血流速度、减少心肌梗死面积等作用^[9]。本研究中治疗组治疗后总有效率(94.1%)较对照组(83.1%)明显增加,可见急性心肌梗死采用替格瑞洛联合硝酸甘油治疗对消除患者梗死症状、改善心电图更有利;同时两组药物不良反应均为轻微低血压、头痛、心动过缓等症状,且发生率都较低,提示患者对本联合用药的耐受性较高。

心肌损伤是急性心肌梗死重要的病理生理改变,而cTnT作为cTn的一个亚单位,属心肌组织

所独有,是诊断心肌损伤或坏死最敏感、最特异的首选标志物之一^[10]。CK-MB是心肌酶的一种,急性心肌梗死时会因心肌细胞坏死而被大量释放入血,导致血中CK-MB水平迅速升高,因此CK-MB对诊断急性心肌梗死具有较高特异性和敏感性^[11]。左心室重构是心肌梗死的病理生理特征,患者的LVEF呈降低趋势,超声心动图为无创性检查,能客观评估左心室功能状态^[12]。Selvester QRS计分系统是估算心肌梗死面积的有效手段,具有经济实用、重复性好、简单易行等特点^[13]。

炎症反应参与了急性心肌梗死的发病过程,IL-8作为促炎因子,对中性粒细胞不仅具有活化作用,还兼有趋化作用,从而促进体内炎症反应,加重心肌损伤^[14]。研究显示CRP是反映组织损伤的非特异性指标,同时与急性心肌梗死的发生密切相关,血中CRP水平能反映冠脉粥样斑块的炎症活动及稳定性状况^[15]。血管内皮细胞(VEC)损伤是急性心肌梗死的始动因素,其中EPCR主要在大血管内皮细胞中表达,血浆水平可作为反映血管(特别是大血管)病变的有效标志物^[16];vWF是一种重要的血浆成分,主要由VEC合成,是反映VEC损伤的特异性指标,当VEC遭受损伤时,血浆vWF水平明显增高^[17]。本研究中治疗组治疗后血清cTnT、CK-MB、IL-8、CRP水平和心电图QRS积分及血浆EPCR、vWF水平较对照组同期均显著更低,心肌梗死面积显著更小,LVEF值显著更高;说明替格瑞洛联合硝酸甘油治疗急性心肌梗死的效果确切。

综上所述,替格瑞洛联合硝酸甘油治疗急性心肌梗死具有较好的临床疗效,可缩小心肌梗死面积,减轻炎症损伤,保护心肌细胞和血管内皮细胞,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 胡华龙,张卫. 256例急性心肌梗死临床特点分析

- [J]. 临床心血管病杂志, 2012, 28(12): 941-942.
- [2] 孙颂三. 静脉滴注硝酸甘油的药理学基础及临床应用 [J]. 北京第二医学院学报, 1986, 7(1): 70-73.
- [3] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华医学会心血管病分会介入学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 替格瑞洛临床应用中国专家共识 [J]. 临床军医杂志, 2016, 44(5): 444-453.
- [4] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学 [M]. 第14版. 下册. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1478-1494.
- [5] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第二版. 北京: 人民军医出版社, 2002: 16-17.
- [6] Selvester R H, Wagner G S, Hindman N B. The Selvester QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. The development and application of the system [J]. *Arch Intern Med*, 1985, 145(10): 1877-1881.
- [7] 任美英, 文应峰, 郭晓杰. 急性心肌梗死的主要危险因素及诱因分析 [J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(11): 1832-1833.
- [8] 杨清霞, 王 伶, 刘富强. 硝酸甘油的药理作用及临床应用 [J]. 药品评价, 2006, 3(3): 214-216.
- [9] 章 霞, 柯永胜. 新型 P2Y₁₂ 受体抑制剂替格瑞洛临床研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(4): 459-464.
- [10] 农天雷, 林 敏. 肌钙蛋白两个亚单位在急性心肌梗死诊断中的应用分析 [J]. 海南医学院学报, 2011, 17(3): 325-327.
- [11] 许 茵, 杨小娟, 张根兴, 等. 肌钙蛋白及肌酸激酶同工酶检测在急性心肌梗死诊断中的临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(3): 443-444.
- [12] 崔新明, 闫煜烽, 张 伟. 超声心动图对心肌梗死后患者左室重构及其与心功能关系的研究 [J]. 中国心血管杂志, 2002, 7(1): 37-38.
- [13] 王爱中, 沈小华. Selvester QRS 记分和 Σ ST 与急性心肌梗塞的近期预后 [J]. 医学综述, 1995, 1(2): 73-74.
- [14] 王建民. 急性心肌梗死患者血清中 IL-8、CRP、TNF- α 含量的研究 [J]. 四川医学, 2011, 32(4): 480-482.
- [15] 刘 明, 朱伦华, 牛俊彦, 等. 急性心肌梗死血清 C 反应蛋白检测临床意义探讨 [J]. 蚌埠医学院学报, 2010, 35(9): 931-932.
- [16] 桑圣刚, 荣 红. 急性心肌梗死患者早期检测血管内皮细胞蛋白 C 受体和脂联素的临床意义 [J]. 中国急救医学, 2011, 31(4): 307-309.
- [17] 荣 红, 桑圣刚. 急性心肌梗死患者血管内皮细胞损伤标志物的检测 [J]. 海南医学院学报, 2011, 17(2): 193-196.