氯吡格雷对冠心病合并糖尿病患者行冠脉介入治疗后 YKL-40、NF- κ B 的影响

吴 静¹, 陈嘉龙¹, 燕成英¹, 白 明^{2*}, 祁蕙燕³

1. 西宁市第一人民医院心内科, 青海 西宁 810000

2. 兰州大学第一医院心内科, 甘肃 兰州 730000

3. 西宁市第一人民医院检验科, 青海 西宁 810000

摘要: 目的: 探讨氯吡格雷用于冠心病合并糖尿病患者行冠脉介入治疗后对 YKL-40、NF- κ B 的影响。方法 选择 2013 年 8 月—2016 年 12 月在西宁市第一人民医院进行经皮冠脉介入治疗手术的冠心病合并糖尿病患者 80 例, 随机分为两组, 每组 40 例, 对照组患者围术期接受阿司匹林治疗, 观察组患者在对照组基础上接受氯吡格雷治疗, 服用 3~5 d 后进行经皮冠脉介入治疗, 术后持续治疗 1 个月后评价疗效。比较两组患者治疗 7 d 后的血小板聚集情况; 治疗 1 个月后评价两组患者治疗后的临床疗效, 分别检测并分析两组患者治疗前后的几丁质酶-3 样蛋白-1 (YKL-40) 以及转录因子- κ B (NF- κ B) 含量水平, 记录并分析两组患者围术期不良反应事件的发生情况。结果 手术 7 d 后, 观察组血小板聚集率显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 1 个月后, 观察组的临床疗效显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者经过治疗后, YKL-40 以及 NF- κ B 较治疗前均显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者发生血小板减少、消化道出血等不良事件发生率的差异无统计学意义; 观察组发生心肌梗死、心绞痛、死亡等心血管不良事件的发生率虽然低于对照组, 但是差异无统计学意义; 观察组患者不良反应的总发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 氯吡格雷联合阿司匹林用于冠心病合并糖尿病患者围术期的抗血小板治疗, 临床疗效较好, 可有效控制患者体内炎症反应, 降低不良事件的发生率, 安全性较好, 值得临床推广应用。

关键词: 氯吡格雷; 冠心病合并糖尿病; 疗效; 炎症因子; 安全性

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)09-1310-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.09.023

Effect of clopidogrel on YKL-40 and NF- κ B levels in patients undergoing percutaneous coronary intervention with coronary heart disease with diabetes mellitus

WU Jing¹, CHEN Jia-long¹, YAN Cheng-ying¹, BAI Ming², QI Hui-yan³

1. Department of Cardiology, Xining No.1 People's Hospital, Xining 810000, China

2. Department of Cardiology The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

3. Department of Laboratory, Xining No.1 People's Hospital, Xining 810000, China

Abstract: Objective To explore the effect of clopidogrel on the YKL-40 and NF- κ B levels in patients undergoing percutaneous coronary intervention with coronary heart disease with diabetes mellitus. **Methods** Totally 80 patients undergoing percutaneous coronary intervention with coronary heart disease with diabetes mellitus were collected in our hospital from August 2013 to December 2016, and divided into two groups randomly, control group ($n = 40$) were adopted aspirin treatment during perioperative period, study group ($n = 40$) were adopted clopidogrel based on the treatment of control group. The platelet aggregation of two groups were compared after treatment, and the curative effect was evaluated and analyzed; The level of chitinase-3 like protein -1 (YKL-40) and nuclear factor κ B (NF- κ B) were detected before and after treatment; The adverse reactions of patients in two groups during perioperative period were recorded and analyzed. **Results** After 7 d treatment, the platelet aggregation rate of study group were significantly lower than those patients in control group ($P < 0.05$). The total effective rate of study group was significantly higher

收稿日期: 2017-05-04

作者简介: 吴 静 (1979—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为心内科。Tel: 18609787600 E-mail: wujing_1979@medicinespap.cn

*通信作者 白 明 (1976—) 男, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向为心血管介入。Tel: 13893220909 E-mail: baiming_1976@medicinespap.cn

than that of control group ($P < 0.05$). After treatment, the YKL-40 and NF- κ B levels of all patients decreased significantly compared with pre-treatment ($P < 0.05$), and the content was lower than that in control group ($P < 0.05$); The difference of thrombocytopenia and gastrointestinal bleeding incidence between two groups has no significance. Although the incidences of myocardial infarction, angina pectoris and death were lower than those in control group, the difference between two groups has no significance. The total incidence of adverse reactions of patients in study group was lower significantly than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Clopidogrel combined with aspirin for antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention with coronary heart disease with diabetes mellitus deserves popularization in clinical, which not only possesses well clinical curative effect and safety, but controls the inflammatory response and decreases adverse reactions.

Key words: clopidogrel; coronary heart disease with diabetes mellitus; curative effect; inflammatory factor; safety

冠心病即缺血性心脏病,是临床威胁人类健康的第一大疾病,近几年,随着人们生活节奏的加快及饮食习惯的改变,该病的发病率呈现逐年上升的趋势^[1]。冠心病临床表现为动脉粥样硬化导致冠状动脉腔狭窄或闭塞,使得心脏供血不足,从而引起心肌缺血缺氧,临床研究表明,糖尿病是诱发冠心病发病的独立危险因素之一,据统计,糖尿病患者中约70%可能并发冠心病^[2]。目前临床治疗冠心病以药物治疗、介入治疗和冠状动脉旁路移植为主,近几年,经皮冠脉介入治疗更是成为治疗冠心病合并糖尿病的首选方案,可有效改善冠心病患者预后,然而术后心血管不良事件的发生一直是临床医师不能忽视的风险之一,临床研究表明,糖尿病患者体内多种凝血因子活性均增加,血小板凝聚活性异常,更是增加介入手术后栓塞发生的可能性,甚至引发心肌梗死^[3],因此冠心病合并糖尿病患者行介入手术围术期抗血小板治疗成为不可缺少的重要环节。氯吡格雷属于新型抗血小板药物,可通过与血小板

二磷酸腺苷受体不可逆性结合抑制血小板激活^[4],本研究以在本院进行治疗的冠心病合并糖尿病患者为研究对象,探讨氯吡格雷治疗冠心病合并糖尿病的临床疗效及其对参与冠状动脉粥样硬化斑块形成的相关因子的影响。

1 材料和方法

1.1 临床资料

选择2013年8月—2016年12月在西宁市第一人民医院进行经皮冠脉介入治疗手术的冠心病合并糖尿病患者80例,所有患者经冠脉造影确诊为冠心病,且空腹血糖高于7.0 mmol/L。排除标准:患有严重心肝肾器官功能疾病患者;患有凝血功能障碍患者;有既往颅内出血史患者;既往6个月有消化道出血史;患有尿酸性肾病患者;对阿司匹林、氯吡格雷过敏患者等。所有患者按照随机数字法分为两组,每组40例,所有患者均对本研究知情同意且经过医院伦理委员会同意。由表1可见,两组患者一般资料差异无统计学意义,两组资料具有可比性。

表1 两组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	年龄/岁	男/例	女/例	病程/年	病变类型/例			合并症/例	
						稳定性心绞痛	不稳定性心绞痛	混合型心绞痛	高血压	高血脂
对照	40	63.8±6.2	26	14	9.8±2.4	18	10	12	27	13
观察	40	64.1±6.8	25	15	10.3±2.7	19	12	9	26	12

1.2 治疗方法

对照组患者入院确诊后均服用阿司匹林(拜耳医药保健有限公司生产,规格100 mg,批号BJ14332)100 mg/d;观察组在对照组基础上服用氯吡格雷(赛诺菲(杭州)制药有限公司生产,规格75 mg,批号2A632)75 mg/d,服用3~5 d后进行经皮冠脉介入治疗。术后继续服药1个月后评价两组临床疗效。

1.3 观察指标

分别抽血并化验两组患者治疗前及手术后7 d的血小板聚集情况并分析;分别采用酶联免疫吸附法检测并分析两组患者治疗前后血浆几丁质酶-3样蛋白-1(YKL-40)及转录因子- κ B(NF- κ B);记录并分析两组患者围术期不良反应事件的发生情况。

1.4 临床疗效评价标准

评价两组患者治疗后1个月的临床疗效,评价

标准：患者左室射血分数明显增强，心功能分级提高2级及2级以上，无明显不良反应发生为显效；左室射血分数有所提高，心功能分级提高1级，无严重不良反应发生为有效；患者心室射血分数无明显改善甚至加重，心脏功能分级无变化，有明显不良反应发生判断为无效。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 统计学处理方法

采用SPSS17.0统计分析软件对数据进行分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组内比较采用重复测定数据的方差分析，组间比较采用t检验；计数资料采用 χ^2 检验分析。

2 结果

2.1 血小板聚集率

由表2可见，两组患者治疗前及手术结束时的血小板聚集率差异不显著；术后7d，观察组血小板聚集率显著低于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 两组患者治疗前后血小板聚集率的比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison on platelet aggregation rates between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	血小板聚集率/%		
		治疗前	手术结束时	术后7d
对照	40	55.6±8.3	51.3±6.5	47.6±6.9
观察	40	56.1±9.1	50.8±6.2	40.7±8.7*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表4 两组患者治疗前后YKL-40以及NF-κB水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on YKL-40 and NF- kappa B levels between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	YKL-40/(ng·mL ⁻¹)		NF-κB/(U·L ⁻¹)	
		治疗前	术后1个月	治疗前	术后1个月
		对照	40	98.7±9.8	75.3±8.3 [#]
观察	40	99.1±10.6	53.7±7.8 ^{#*}	4.6±1.7	2.6±0.6 ^{#*}

与同组治疗前比较：[#] $P < 0.05$ ；与对照组术后1个月比较：^{*} $P < 0.05$

[#] $P < 0.05$ vs same group before treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs control group after operation for one month

表5 两组患者围手术期不良反应发生情况的比较

Table 5 Comparison on adverse events in perioperative period between two groups

组别	n/例	血小板减少		消化道出血		心肌梗死		心绞痛		死亡		总发生率/%
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	
对照	40	1	2.5	1	2.5	2	5.0	5	12.5	2	5.0	27.5
观察	40	0	0.0	1	2.5	0	0.0	2	5.0	1	2.5	10.0*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 临床疗效

由表3可见，观察组临床有效率为80.0% (32/40)，显著高于对照组的57.5% (23/40)，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 两组患者治疗后临床疗效的比较

Table 3 Comparison on clinical efficacy between two groups after treatment

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	15	8	17	57.5
观察	40	20	12	8	80.0*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 细胞因子表达情况

由表4可见，两组患者经过治疗后，YKL-40以及NF-κB较治疗前均显著降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；且观察组显著低于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 不良反应事件

由表5可见，两组患者发生血小板减少、消化道出血等不良事件发生率的差异无统计学意义；观察组发生心肌梗死、心绞痛、死亡等心血管不良事件的发生率虽然低于对照组，但是差异无统计学意义；观察组患者发生不良反应的总发生率为27.5% (11/40)，显著低于对照组的10% (4/40)，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

近几年,随着社会节奏的加快和人们饮食结构的改变,冠心病、糖尿病的发病率逐年升高,其病死率和病残率严重威胁患者的生命健康和生活质量。瑞典著名教授 Lars Ryden^[5]研究发现,机体糖代谢异常与心血管疾病的发生存在密切联系,流行病学研究表明,糖尿病是心血管疾病危险性和靶器官病变血运重建的独立预测指标,是冠心病远期死亡和冠脉再狭窄的独立危险因素,同样,冠心病亦属于糖尿病的主要大血管并发症,据统计,糖尿病患者中合并冠心病的患者高达 46%^[6],而动脉粥样硬化等心血管疾病是导致糖尿病或糖代谢受损患者致死致残的主要原因^[7],冠心病合并糖尿病发病机制复杂,主要包括内皮细胞功能受损、血小板功能异常、糖基化终末产物生成增多、慢性全身性低度炎症反应等^[8]。

目前临床治疗冠心病以经皮冠脉介入治疗为主,因其手术创伤小、安全性较高、利于患者术后恢复等优势广泛应用于临床,然而介入手术中,由于导丝、球囊、支架等外界因素干预,患者内皮细胞的完整性受到一定程度的破坏,内膜下基质的暴露给血小板黏附提供了平台,形成的斑块给术后冠脉再狭窄和再闭塞带来极大风险^[9],因此介入手术围术期抗血小板治疗至关重要。有研究表明,糖尿病患者由于高糖使得内皮细胞功能发生缺陷,内皮依赖性舒张功能下降,其功能由抗凝转为致凝,相关凝血因子合成上调或活性增强,促凝物质和胶原纤维暴露,激活血小板,形成凝血酶,诱发或加重动脉粥样硬化^[10],因此,冠心病合并糖尿病患者介入手术围术期抗血小板治疗更是关系患者术后疗效以及预后是否良好的关键因素。

阿司匹林是目前临床用于抗血小板治疗的常用药物,在冠心病的二级预防中起重要作用,其主要通过作用血小板内环氧酶第 530 位丝氨酸残基并使其乙酰化,破坏酶的活性中心,从而阻止血栓素 A₂ (TXA₂) 的合成,抑制血小板聚集^[11],临床研究表明,阿司匹林作用内环氧酶的过程属于不可逆行为,患者长期服用阿司匹林,虽然可以降低血栓等不良心血管事件的发生,但是同时增加患者出血的风险^[12]。氯吡格雷是近几年临床广泛用于冠心病抗血小板治疗的制剂之一,可选择性抑制二磷酸腺苷作用结合血小板受体,抑制继发性二磷酸腺苷介导的糖蛋白复合物活性,从而抑制血小板聚

集^[13],目前,阿司匹林联合氯吡格雷是临床用于冠心病患者抗血小板治疗的金标准,可有效降低冠心病患者不良心血管事件的发生率和死亡率,改善患者预后。

近几年,炎症反应在冠心病合并糖尿病患者动脉粥样硬化斑块形成和发展过程中的作用越来越受到临床相关科研工作者的关注, YKL-40 又称人类软骨糖蛋白-39,属于进化高度保守的血浆糖蛋白,主要由中性粒细胞、巨噬细胞等免疫活性细胞合成,由血管壁局部活化的炎症细胞分泌,可反应血管壁特定部位的炎症活动,相关研究表明, YKL-40 在冠心病或糖尿病患者的动脉粥样硬化斑块中表达升高,其可能参与冠心病合并糖尿病患者动脉粥样硬化斑块的形成^[14]。NF- κ B 可从转录调控水平参与多种炎症因子的表达调控,介入多种炎症反应^[15]。本研究以在本院进行经皮冠状动脉介入手术的冠心病合并糖尿病患者为研究对象,探讨氯吡格雷用于冠心病合并糖尿病患者术后抗血小板治疗的临床疗效及其对参与冠状动脉粥样硬化斑块形成的相关因子的影响。

本研究比较了两组患者手术治疗前后不同时间点血小板的聚集率,由表 2 可见,观察组患者术后 7 d 的血小板聚集率显著低于对照组,由此提示,冠心病合并糖尿病患者术后接受阿司匹林联合氯吡格雷用于抗血小板治疗的临床疗效显著优于单一阿司匹林治疗。本研究比较了两组患者经过治疗后的临床疗效,由表 3 可见,观察组患者术后抗血小板治疗的临床疗效总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$),由此说明,冠心病合并糖尿病患者相比冠心病患者术后发生血栓等不良心血管事件的风险较高,但是前者患者术后接受阿司匹林联合氯吡格雷治疗的临床疗效仍然较高,可显著改善患者术后血小板聚集情况。临床研究表明,全身炎症反应参与冠心病和糖尿病发生发展的全过程,本研究比较了两组患者手术前后 YKL-40 以及 NF- κ B 的表达情况,由表 4 可见,观察组患者术后 YKL-40 以及 NF- κ B 的水平均显著低于对照组,由此说明,阿司匹林联合氯吡格雷可有效降低冠心病合并糖尿病患者体内相关炎症因子的表达。本研究记录并分析两组患者术后围术期不良事件的发生率,由表 5 可见,观察组患者术后发生不良反应的总发生率显著低于对照组,由此说明,观察组患者手术围术期接受阿司匹林联合氯吡格雷用于抗血小板治疗,并没有增加患者术后出血风险

(消化道出血), 且显著降低心血管不良事件(心肌梗死、心绞痛、死亡)的发生率, 安全性较好。

综上所述, 氯吡格雷联合阿司匹林用于冠心病合并糖尿病患者围术期的抗血小板治疗, 临床疗效较好, 可有效控制患者体内炎症反应, 降低不良事件的发生率, 安全性较好, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Khamis R Y, Ammari T, Mikhail G W. Gender differences in coronary heart disease [J]. *Heart*, 2016, 102(14): heartjnl-2014-306463.
- [2] Ross S, Gerstein H C, Eikelboom J, et al. Mendelian randomization analysis supports the causal role of dysglycaemia and diabetes in the risk of coronary artery disease [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(23): 1454.
- [3] 唐金凤, 陈先春, 刘 婷, 等. 2型糖尿病患者血浆凝血因子V、凝血因子VIII和纤维蛋白原、抗凝血酶III联合检测的临床应用价值 [J]. *黑龙江医学*, 2015, 39(2): 144-146.
- [4] 许香俊. 抗血小板药物的研究进展 [J]. *天津药学*, 2016, 28(3): 66-70.
- [5] 吕树铮, 王立新. 糖尿病合并冠心病流行病学现状与研究进展 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2009, 11(12): 910-911.
- [6] Baber U, Farkouh M E, Arbel Y, et al. Comparative efficacy of coronary artery bypass surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with diabetes and multivessel coronary artery disease with or without chronic kidney disease [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(46): 3440.
- [7] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化性心脑血管疾病分级预防指南 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 31(7): 72-76.
- [8] 刘丽媛, 张誉洋, 王海昌. 晚期糖基化终末产物的血管损伤效应及机制 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(6): 660-662.
- [9] 许振业, 柳景华, 王韶屏, 等. 经皮冠状动脉介入治疗对内皮功能影响的研究进展 [J]. *心肺血管病杂志*, 2016, 35(7): 584-587.
- [10] Maschirov L, Khalaf K, Alaubaidy H A, et al. Inflammation, coagulation, endothelial dysfunction and oxidative stress in prediabetes--Biomarkers as a possible tool for early disease detection for rural screening [J]. *Clin Biochem*, 2015, 48(9): 581-585.
- [11] Aboonabi A, Singh I. The effectiveness of antioxidant therapy in aspirin resistance, diabetes population for prevention of thrombosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 277.
- [12] 蔡 辉, 赵施竹. 氯吡格雷与阿司匹林或单独阿司匹林预防动脉粥样硬化血栓事件观察 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2013, 22(3): 291-293.
- [13] Braun D, Knipper A, Orban M, et al. Platelet function and coagulation in patients with STEMI and peri-interventional clopidogrel plus heparin vs. prasugrel plus bivalirudin therapy (BRAVE 4 substudy) [J]. *Thromb Res*, 2016, 137: 72.
- [14] 杨 蕊, 张金国, 尉希清. 冠心病合并糖尿病患者血浆YKL-40水平、NF- κ B活性变化及临床意义 [J]. *临床心血管病杂志*, 2014(4): 315-318.
- [15] Zhang P, Liu X, Zhu Y, et al. Honokiol inhibits the inflammatory reaction during cerebral ischemia reperfusion by suppressing NF- κ B activation and cytokine production of glial cells [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 534(1): 123.