

替格瑞洛对合并糖尿病的不稳定型心绞痛老年患者的治疗效果及对血清炎症因子的影响

牛亚飞, 尹倩, 张兰, 张冬亚, 安鹏月

安国市医院 心内科, 河北 安国 071200

摘要:目的 探讨口服替格瑞洛治疗不稳定型心绞痛(UA)合并糖尿病老年患者的治疗效果及对患者血清炎症因子水平的影响。方法 选取2015年3月—2017年9月在安国市医院就诊的UA合并2型糖尿病老年患者100例,随机分为观察组($n=50$)和对照组($n=50$)。对照组在常规基础给予患者口服氯吡格雷片,观察组在常规基础给予患者口服替格瑞洛片,均治疗6个月。对比两组心绞痛发作情况、血清高敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、CD40配体(CD40L)水平及循环血内皮细胞(CEC)。结果 观察组总有效率86.00%,显著高于对照组的总有效率60.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组发作频率、发作间隔和发作持续时间与治疗前比较差异均显著($P<0.05$);且观察组发作频率和发作持续时间均显著少于对照组($P<0.05$),发作间隔显著长于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组血清hs-CRP、IL-6和外周血CEC均较治疗前显著降低,CD40L水平显著升高($P<0.05$);且观察组血清hs-CRP、IL-6水平和外周血CEC较对照组显著降低($P<0.05$);两组CD40L水平比较,差异无统计学意义。结论 口服替格瑞洛治疗UA合并糖尿病老年患者效果显著,且能降低血清炎症因子水平,值得临床推广。

关键词: 替格瑞洛; 不稳定型心绞痛; 糖尿病; 炎症因子

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)03-0484-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.018

Treatment efficacy of oral administration ticagrelor in treating UA with diabetes mellitus elderly patients and its influence on serum inflammatory factors

NIU Yafei, YIN Qian, ZHANG Lan, ZHANG Dongya, AN Pengyue

Cardiology Department, Anguo Hospital, Anguo 071200, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of oral administration ticagrelor in treating unstable angina (UA) with diabetes mellitus elderly patients and the level of serum inflammatory factors. **Methods** 100 elderly patients with UA and 2 diabetes in our hospital from March 2015 to September 2017 and were randomly divided into the observation group (ticagrelor, $n = 50$) and the control group (clopidogrel, $n = 50$). The incidence of angina pectoris, serum hs-CRP, IL-6, CD40L levels and peripheral blood CEC were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was 86.00% (43/50), which was significantly higher than that of the control group 60.00% (30/50) ($P < 0.05$). The frequency, interval and duration of attack in the two groups were significantly different from those before treatment ($P < 0.05$), and the seizure frequency and duration of seizures in the observation group were significantly less than those in the control group ($P < 0.05$), and the interval between the seizures was significantly longer than that of the control group ($P < 0.05$). The levels of serum hs-CRP, IL-6 and CEC in peripheral blood of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the level of CD40L between the two groups. **Conclusion** Oral administration ticagrelor in treating UA with diabetes mellitus elderly patients is effective and can reduce the level of serum inflammatory factors. It is worthy of clinical promotion.

Key words: ticagrelor; unstable angina; diabetes mellitus; inflammatory factors

急性冠脉综合征(ACS)是冠状动脉粥样硬化斑块发生复合病变的结果,不稳定型心绞痛(UA)是

ACS的重要类型之一。2型糖尿病(T2DM)是冠心病(CAD)的重要危险因素之一,T2DM人群中CAD

收稿日期: 2018-08-15

基金项目: 保定市科技支撑计划项目

第一作者: 牛亚飞(1979—),男,河北人,本科,副主任医师,研究方向为心血管内科。E-mail:niuyafei12576@163.com

发病率明显高于普通人群^[1]。T2DM是影响UA的主要因素,随着近年来T2DM发生率的逐渐增加,UA的发生率也在增加。如不及时治疗将严重影响患者预后。研究表明CAD是由众多炎症因子和免疫细胞参与的一种慢性炎症反应过程^[2]。血小板在冠心病发生发展过程中起重要作用。P2Y₁₂受体拮抗剂是临床上抗血小板的主要药物。其中替格瑞洛是一种血小板抑制剂,能够更快、更强、更持久地抑制血小板功能,在对氯吡格雷抵抗的患者中能够发挥同样的血小板抑制活性^[3]。研究显示,该药较氯吡格雷能够更好的预防缺血事件,同时又并未增加主要出血事件的发生风险^[4]。为此,本研究对安国市医院合并糖尿病的UA老年患者采取替格瑞洛口服治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年3月—2017年9月在安国市医院就诊的UA合并2型糖尿病患者100例,随机分为观察组($n=50$)和对照组($n=50$)。其中观察组男性29例,女性21例,年龄61~82岁,平均年龄(68.21 ± 3.45)岁;对照组男性30例,女性20例,年龄61~79岁,平均年龄(69.15 ± 2.98)岁。两组一般资料具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《不稳定型心绞痛的诊断和治疗建议》诊断标准;(2)符合2010年ADA糖尿病诊断标准;(3)年龄>60岁;(4)经医院伦理委员会批准,且患者知情同意。

排除标准:(1)6个月内有重大手术或外伤、脑血管疾病者;(2)既往有出血性卒中或中重度肝病的患者;(3)出凝血系统功能紊乱或先天缺陷的;(4)大出血活动期患者;(5)肾功能异常者;(6)近期合并严重感染者;(7)慢性结缔组织疾病、免疫系统疾病和恶性肿瘤者。

1.3 治疗方法

所有患者均常规按照冠心病二级预防给药及糖尿病治疗药物。

对照组在常规基础给予患者口服氯吡格雷片(波立维)[赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字J20130007,规格75 mg,批号:J20130007、J20130083、J20130083]负荷剂量300 mg,随后以氯吡格雷75 mg,每天1次,阿司匹林100 mg,每晚1次维持。治疗6个月。

观察组在常规基础给予患者口服替格瑞洛

片(阿斯利康制药有限公司,国药准字J20130020,规格90 mg,批号:J20130020、J20130020、J20130020)负荷剂量180 mg,随后以替格瑞洛90 mg,每天2次,阿司匹林100 mg,每晚1次维持。治疗6个月。

1.4 疗效判定与观察指标

疗效判定^[5]:心绞痛发作频率没有下降或下降<50%判定为无效;心绞痛的发作频率下降50%~90%判定为有效;心绞痛症状完全消失或心绞痛发作的频率下降≥90%判定为显效。

总有效率=(显效+有效)/本组例数

观察指标:心绞痛发作情况,包括发作频率、发作间隔和发作持续时间;炎症因子,包括高敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、CD40配体(CD40L)、循环内皮细胞(CEC)。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 20.0统计学软件,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组总有效率86.00%,显著高于对照组总有效率60.00%($P<0.05$)。见表1。

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	50	10	20	20	60.00
观察	50	20	23	7	86.00*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.2 两组心绞痛发作情况比较

治疗后两组发作频率、发作间隔和发作持续时间均与治疗前比较差异显著($P<0.05$);且观察组发作频率和发作持续时间均显著少于对照组($P<0.05$),发作间隔显著长于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组血清hs-CRP、IL-6、CD40L水平及外周血CEC比较

治疗后,两组血清hs-CRP、IL-6和外周血CEC均较治疗前显著降低,CD40L水平显著升高($P<0.05$);且观察组血清hs-CRP、IL-6水平和外周血CEC较对照组显著降低($P<0.05$),两组CD40L水平比较,差异无统计学意义。见表3。

表2 两组心绞痛发作情况比较

Table 2 Comparison on angina pectoris between two groups

组别	n/例	发作频率/(次·周 ⁻¹)		发作间隔/d		发作持续时间/(min·次 ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	14.11±0.14	7.23±0.16 [*]	1.12±0.15	3.13±0.14 [*]	9.33±0.13	5.25±0.18 [*]
观察	50	14.36±0.18	3.11±0.15 ^{*#}	1.10±0.08	6.21±0.14 ^{*#}	9.29±0.15	2.15±0.12 ^{*#}

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 两组治疗前后血清hs-CRP、IL-6、CD40L水平及外周血CEC比较

Table 3 Comparison on serum levels of hs-CRP, IL-6, CD40L and CEC between two groups before and after treatment

组别	n/例	时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	CD40L/(pg·mL ⁻¹)	CEC/(cells·μL ⁻¹)
对照	50	治疗前	5.04±1.05	4.95±1.12	482.81±19.78	5.38±0.88
		治疗后	3.62±0.86 [*]	3.34±0.94 [*]	569.11±18.52 [*]	8.11±0.68 [*]
观察	50	治疗前	5.07±1.08	5.02±1.14	488.53±17.88	5.55±0.86
		治疗后	3.01±0.83 ^{*#}	2.42±0.91 ^{*#}	561.91±20.41 [*]	6.78±0.36 ^{*#}

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

3 讨论

冠状动脉出现粥样斑块是UA的主要致病原因。糖尿病主要是因内分泌异常所致。随着人口老龄化的发展,UA合并糖尿病的发病率逐渐升高。合并糖尿病的冠心病患者冠状动脉狭窄更严重、病变更弥漫、钙化也更严重,且有更高的心血管事件发生率和病死率^[6]。

双联抗血小板治疗一直被认为是ACS患者的标准治疗。抗血小板药物通过抑制血小板与白细胞的相互作用,发挥抑制血小板聚集产生血栓、抗炎和保护内皮的作用^[7]。替格瑞洛是一种新型口服P2Y₁₂受体拮抗剂。该药可逆地抑制P2Y₁₂受体信号和随后的血小板激活^[8]。本研究中观察组总有效率86.00%,与对照组总有效率60.00%比较,显著升高($P < 0.05$)。治疗后观察组发作频率和发作持续时间均显著少于对照组($P < 0.05$),发作间隔显著长于对照组($P < 0.05$)。可见口服替格瑞洛治疗UA合并糖尿病效果更佳,且在改善患者心绞痛的发作情况方面更具有优势。

冠状动脉粥样斑块的慢性炎症反应是导致UA发生的关键因素^[9]。许多炎症生物标记物被研究并作为预后指标和可能的干预目标。其中,hsCRP是一种急性期表达的蛋白,其水平升高与心血管事件的风险增加有关,也被作为潜在动脉粥样硬化不稳定斑块的低级别炎症因子^[10]。hsCRP可促进局部黏附因子的表达,以及血管炎症和血栓形成,加剧冠

状动脉粥样硬化进展。研究证实,糖尿病患者hsCRP水平升高^[11]。IL-6又叫前炎症细胞因子,由血管内皮细胞和平滑肌细胞产生,通过体液免疫、细胞免疫功能来影响炎症过程,是急性炎症反应的主要启动者^[12]。其可对心血管系统发挥炎症反应的级联效应,从而参与冠状动脉粥样硬化、心绞痛等疾病的进程^[13]。CD40L在血小板激活的基础上形成,这个过程与炎症反应、动脉粥样硬化以及血栓形成相关^[14]。正常人群中CEC很少,CEC被认为是各种血管性疾病内皮细胞损伤的标志物^[15]。在某种程度上,CEC可反映动脉粥样硬化斑块的状态及血管内皮损伤的程度^[16]。本研究中观察组血清hs-CRP、IL-6水平和外周血CEC降低更为显著($P < 0.05$)。提示替格瑞洛可有效降低UA合并糖尿病患者的炎症反应。而两组CD40L水平比较,差异无统计学意义。这可能与选取样本量较少,随访时间较短有关。后期还需扩大样本量进一步深入研究。

综上所述,口服替格瑞洛治疗UA合并2型糖尿病老年患者效果显著,且能降低血清炎症因子水平,值得临床推广。

参考文献

- [1] 沈迎,张瑞岩,丁风华,等.糖尿病与冠状动脉微血管性心绞痛[J].国际心血管病杂志,2016,43(05):257-260.
- [2] 乔华,李益民,李穗吉,等.并发2型糖尿病的稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗后微循环功能评价[J].岭南心血管病杂志,2017,23(05):521-524,529.

- [3] 周海鹏. 替格瑞洛对不稳定型心绞痛合并2型糖尿病患者抗炎作用的研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2016.
- [4] 王雪娜, 蔡林, 王小飞. 替格瑞洛、氯吡格雷治疗的老年不稳定型心绞痛患者重大心血管不良事件及血清炎症因子水平对比观察 [J]. 山东医药, 2016, 56(47): 51-53.
- [5] 李艳芳. 2013年欧洲心脏病学会稳定性冠心病及心血管病伴糖尿病指南解读 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(02): 221.
- [6] 卫亚丽, 赵玉英, 丁超, 等. 替格瑞洛与氯吡格雷治疗急性STEMI合并糖尿病患者疗效观察 [J]. 海南医学, 2016, 27(21): 3467-3470.
- [7] Schrottmaier W C, Kral J B, Badrnya S, et al. Aspirin and P2Y12 Inhibitors in platelet-mediated activation of neutrophils and monocytes [J]. Thromb Haemost, 2015, 114(3): 478-489.
- [8] 冯朝晖. 替格瑞洛对不稳定型心绞痛患者行冠状动脉介入治疗术后对比剂肾病的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [9] Badrnya S, Schrottmaier W C, Kral J B, et al. Platelets mediate oxidized low-density lipoprotein-induced monocyte extravasation and foam cell formation [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(3): 571-580.
- [10] 李晓通, 于忠祥, 延荣强. 急性冠状动脉综合征合并2型糖尿病患者冠状动脉介入术后替格瑞洛与氯吡格雷抗血小板疗效及预后 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(12): 1253-1257.
- [11] 潘晓, 李敬田, 丁扬. 不稳定型心绞痛合并2型糖尿病患者血清CypA、hs-CRP、HbA_{1c}水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2015, 55(18): 81-82.
- [12] 杨威, 王婷, 路勤, 等. 替格瑞洛对不稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗后炎症因子的影响 [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(1): 40-44.
- [13] Ascolani G, Occhipinti A, Lio P. Modelling circulating tumour cells for personalised survival prediction in metastatic breast cancer [J]. PLoS Comput Biol, 2015, 11(5): e1004199.
- [14] Bonello L, Laine M, Kipson N, et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(9): 872-877.
- [15] Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(23): 2503-2509.
- [16] 李鑫, 李大勇, 马贤德, 等. 血管内皮细胞损伤和血清内源性代谢物的变化与动脉硬化闭塞症发病的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(6): 541-546.