

## 替格瑞洛对不稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入术围手术期血小板反应性及短期预后的影响

都虹, 杨蓉, 鲁雅楠, 张辉, 张小琳, 邵会雨

(河北医科大学第二医院心内科, 河北省石家庄市 050000)

[关键词] 替格瑞洛; 不稳定型心绞痛; 经皮冠状动脉介入术; 血小板反应性; 短期预后

[摘要] **目的** 探讨替格瑞洛对不稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入术(PCI)围手术期血小板反应性及短期预后的影响。**方法** 入选不稳定型心绞痛患者 424 例, 随机分为 2 组: (1) 替格瑞洛组( $n=212$ ): 给予替格瑞洛治疗(负荷剂量 180 mg, 维持剂量 90 mg, 每天 2 次, 口服); (2) 氯吡格雷组( $n=212$ ): 给予氯吡格雷治疗(负荷剂量 300 mg, 维持剂量 75 mg, 每天 1 次, 口服)。2 组均成功接受 PCI 术, 支架均选择国产 Firebird 雷帕霉素药物洗脱支架。观察 2 组患者 PCI 术围手术期血小板反应性及心肌损伤标志物心肌肌钙蛋白 I(cTnI) 及 PCI 术后 90 天不良事件发生情况。**结果** 2 组患者 PCI 术后 cTnI 水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。替格瑞洛组患者花生四烯酸及二磷酸腺苷诱导的血小板聚集率均低于氯吡格雷组( $P<0.05$ ); 替格瑞洛组患者二磷酸腺苷诱导的血小板高反应性比例低于氯吡格雷组( $P<0.05$ )。替格瑞洛组 PCI 术后 90 天内患者再发心肌缺血发生率低于氯吡格雷组(5.19% 比 16.04%,  $P<0.05$ )。出血事件两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 替格瑞洛并不降低 PCI 术后心肌损伤的发生, 但较氯吡格雷能发挥更强的抗血小板作用, 减少术后再发心肌缺血事件发生率, 并不增加出血风险。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

### Effect of ticagrelor on platelet reactivity and short-term prognosis in patients with unstable angina pectoris during perioperative period of percutaneous coronary intervention

DU Hong, YANG Rong, LU Ya'nan, ZHANG Hui, ZHANG Xiaolin, SHAO Huiyu

(Department of Cardiology, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

[KEY WORDS] ticagrelor; unstable angina pectoris; percutaneous coronary intervention; platelet reactivity; short-term prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of ticagrelor on platelet reactivity and short-term prognosis in patients with unstable angina pectoris during perioperative period of percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** 424 patients with unstable angina pectoris were enrolled. They were randomly divided into two groups: (1) ticagrelor group ( $n=212$ ): treated with ticagrelor (load dose 180 mg, maintenance dose 90 mg, twice a day, oral); (2) clopidogrel group ( $n=212$ ): treated with clopidogrel (load dose 300 mg, maintenance dose 75 mg, once a day, oral). PCI was successfully performed in both groups, and domestic Firebird rapamycin drug-eluting stents were selected as stents. The platelet reactivity, cardiac troponin I (cTnI), a marker of myocardial injury during perioperative period of PCI, and the occurrence of adverse events 90 days after PCI were observed in two groups. **Results** There was no significant difference in cTnI level between the two groups after PCI ( $P>0.05$ ). The platelet aggregation rate induced by arachidonic acid and adenosine diphosphate in ticagrelor group was lower than that in clopidogrel group ( $P<0.05$ ). The ratio of high platelet reactivity induced by adenosine diphosphate in ticagrelor group was lower than that in clopidogrel group ( $P<0.05$ ). The incidence of recurrent myocardial ischemia within 90 days after PCI in ticagrelor group was lower than that in clopidogrel group (5.19% vs 16.04%,  $P<0.05$ ). There was no significant difference in hemorrhagic events between the two groups ( $P>$

[收稿日期] 2019-02-15

[修回日期] 2019-04-09

[基金项目] 河北省医学科学研究重点课题(20170081)

[作者简介] 都虹, 博士研究生, 副主任医师, 研究方向为冠心病、心律失常, E-mail 为 woyouyigehaomama@126.com。

0.05). **Conclusion** Ticagrelor does not reduce the incidence of myocardial injury after PCI, but it has a stronger antiplatelet effect than clopidogrel, and reduces the incidence of recurrent myocardial ischemia events after PCI without increasing the risk of bleeding.

不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 是一种临床常见的心血管疾病, 以冠状动脉斑块不稳定为病理生理基础, 是急性冠状动脉综合征的重要组成部分, 可严重影响患者的生活质量, 甚至危及生命<sup>[1]</sup>。目前经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是 UAP 患者血运重建的主要方法。指南推荐 UAP 患者应尽快开始双联抗血小板治疗<sup>[2]</sup>。目前标准治疗是采用阿司匹林联合氯吡格雷治疗, 而替格瑞洛作为一种新型的血小板聚集抑制剂, 近年来被认为较氯吡格雷具有更好的抗血小板作用, 特别是对于存在氯吡格雷抵抗的患者能降低血栓性心血管事件的发生率, 而不增加出血风险<sup>[3]</sup>。文献报道, PCI 术后部分患者心肌损伤标志物升高, 且与住院期间及近中期心血管事件的发生率相关<sup>[4-5]</sup>。目前, 替格瑞洛对 UAP 患者 PCI 术后血小板反应性及短期预后影响的相关研究尚少。本研究旨在对比观察替格瑞洛、氯吡格雷对 UAP 患者 PCI 术后血小板反应性、心肌损伤标志物心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 及短期预后的影响, 现报道如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选择 2014 年 1 月至 2015 年 12 月在我院心内科住院, 并行 PCI 治疗的 UAP 患者 424 例, 其中, 男性 298 例, 女性 126 例, 年龄 40 ~ 75 岁。按照入院顺序采用数字表法随机分为替格瑞洛组和氯吡格雷组, 各 212 例。入选标准: 所有患者均符合 UAP 诊断标准 (新指南), 介入治疗前 cTnI 水平正常; 冠状动脉造影显示至少 1 处狭窄需接受 PCI 治疗; 签署知情同意书。排除标准: 对抗血小板药物过敏; 存在纽约心功能分级 IV 级或心源性休克; 存在尚未控制的高血压 (收缩压 > 180 mmHg 和/或舒张压 > 110 mmHg); 凝血功能异常; 48 h 内接受过溶栓治疗, 近 2 周进行过心肺复苏, 近 1 年有外科手术或外伤史; 合并严重肝肾疾病。

### 1.2 服药方法及 PCI 术

2 组患者术前均给予阿司匹林 (负荷量 300 mg, 维持剂量每天 100 mg, 口服), 低分子肝素 0.75 ~ 1 mg/kg, 皮下注射, 每 12 h 1 次, 连续 7 天。阿托伐

他汀钙每天 20 mg, 口服, 根据病情给予硝酸异山梨酯、美托洛尔、氨氯地平、咪达普利等药物。2 组患者均成功接受 PCI 术, 支架均选择国产 Firebird 雷帕霉素药物洗脱支架。替格瑞洛组给予负荷剂量 180 mg, 维持剂量 90 mg, 每天 2 次, 口服; 氯吡格雷组给予负荷剂量 300 mg, 维持剂量 75 mg, 每天 1 次, 口服。

PCI 手术经桡动脉或股动脉入路, 使用 6F 或 7F 动脉鞘, 冠状动脉造影后对狭窄血管进行介入治疗, 包括球囊扩张、支架置入等。支架置入成功的标准包括: 前向血流 TIMI 3 级, 残余管腔狭窄小于 25%, 无血管内膜撕裂或夹层。

### 1.3 标本采集与检测

所有患者于术前及术后 48 h 采血, 术前检测血小板计数、生物化学指标及 cTnI 等, 术后检测患者 cTnI、花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 诱导的血小板聚集率 (AA%) 和二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 诱导的血小板聚集率 (ADP%) 等。根据指南, 将术后 cTnI 水平高于正常值 (cTnI > 0.05  $\mu\text{g/L}$ ) 定义为 cTnI 升高, 超过正常值 3 倍以上定义为围手术期心肌梗死<sup>[6]</sup>。血小板聚集率采用血栓弹力图 5000 凝血分析仪 (Haemoscope Corporation, Niles, IL, USA) 进行检测, 首先用物理及化学法对血标本的凝固状态进行测定, 所有检测均在抽血后 4 h 内进行, 操作严格按照说明书进行。采用血栓弹力图分析软件得出血小板 AA 聚集率 (AA%) 和血小板 ADP 聚集率 (ADP%); ADP 诱导的血小板高反应性 (high platelet reactivity, HPR) 定义为: ADP 诱导的血小板聚集率  $\geq 50\%$ 。

### 1.4 随访和相关定义

所有患者 PCI 术后随访 90 天。随访的主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular event, MACE) 终点包括: 再发心肌缺血、再发心肌梗死、支架内血栓形成、心源性死亡。出血事件: 主要出血事件如颅内出血或临床可见 (包括影像学诊断) 出血并血红蛋白下降  $\geq 50 \text{ g/L}$ ; 次要出血事件指临床可见 (包括影像学诊断) 出血并血红蛋白下降 30 ~ 50 g/L; 轻微出血事件如穿刺部位血肿、牙龈出血等临床可见 (包括影像学诊断) 出血并血红蛋白下降 < 30 g/L。

## 1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件分析。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,符合正态分布和方差齐性时,采用独立样本  $t$  检验;不符合正态分布或方差不齐时,采用秩和检验。计数资料以百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者一般临床资料

记录 2 组患者年龄、性别、体质指数 (body mass index, BMI)、吸烟史、高血压、糖尿病、高脂血症、陈旧性心肌梗死病史、血小板计数等资料,并于采血日晨空腹采集肘静脉血 5 mL 送检血小板计数、生物化学指标及 cTnI 等,标本于采血后 3 h 内完成检测。同时比较 2 组患者病变血管支数、置入支架个数、支架总长度及球囊数量等手术情况。2 组患者一般临床资料及 PCI 手术情况比较无显著差异 ( $P > 0.05$ ; 表 1),具有可比性。

表 1. 2 组患者一般临床资料比较

Table 1. Comparison of general clinical data between the two groups

项 目	替格瑞洛组 ( $n=212$ )	氯吡格雷组 ( $n=212$ )	$t/\chi^2$	$P$ 值
年龄(岁)	58.22±1.34	58.33±0.67	1.07	0.29
男性[例(%)]	155(73.11)	143(67.45)	1.63	0.20
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.95±3.22	23.78±5.12	0.41	0.68
吸烟[例(%)]	71(33.49)	79(37.26)	0.66	0.42
收缩压(mmHg)	164.63±16.20	165.45±15.98	0.52	0.60
舒张压(mmHg)	93.57±14.32	92.79±14.87	0.55	0.58
血糖(mmol/L)	14.28±4.62	14.85±4.77	1.25	0.21
低密度脂蛋白 (mmol/L)	2.80±0.98	2.78±1.02	0.21	0.84
高密度脂蛋白 (mmol/L)	0.92±0.22	0.91±0.23	0.46	0.65
胆固醇(mmol/L)	5.06±0.84	5.21±0.95	1.72	0.09
陈旧性心肌梗死 [例(%)]	22(10.38)	28(13.21)	0.80	0.37
血小板计数 ( $\times 10^9/L$ )	222.46±65.03	215.89±80.94	0.92	0.36
病变血管(支)	2.47±0.24	2.45±0.33	0.71	0.48
置入支架(个)	1.76±0.42	1.78±0.26	0.59	0.56
支架总长度(mm)	35.57±24.89	37.01±19.42	0.66	0.51
球囊数量(个)	2.20±0.80	2.10±0.70	1.37	0.17

### 2.2 2 组患者术后 cTnI 及血小板反应性比较

替格瑞洛组患者 PCI 术后 cTnI 升高者 38 例 (17.9%), 其中超过正常值 3 倍以上者 5 例 (2.4%), 氯吡格雷组患者 PCI 术后 cTnI 升高者 45 例 (21.2%), 其中超过正常值 3 倍以上者 7 例 (3.3%), 2 组 cTnI 比较差异无统计学意义 ( $P = 0.392$ ); 2 组 cTnI 升高超过正常值 3 倍以上患者均予药物保守治疗,并于术后 7 天复查 cTnI 正常。术后患者血小板反应性比较结果显示:替格瑞洛组患者 AA 诱导的血小板聚集率及 ADP 诱导的血小板聚集率均低于氯吡格雷组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 替格瑞洛组患者 ADP 诱导的 HPR 比例低于氯吡格雷组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ; 表 2)。

表 2. 2 组患者血小板反应性比较

Table 2. Comparison of platelet reactivity between the two groups

项 目	替格瑞洛组 ( $n=212$ )	氯吡格雷组 ( $n=212$ )	$t/\chi^2$	$P$ 值
AA 诱导的血小板聚集率(%)	22.14±4.65	35.45±3.27	34.09	0.00
ADP 诱导的血小板聚集率(%)	27.92±22.45	39.88±20.59	5.72	0.00
ADP 诱导的 HPR[例(%)]	9(4.25)	59(27.83)	43.79	0.00

### 2.3 2 组患者随访结果比较

替格瑞洛组 PCI 术后再发心肌缺血的发生率低于氯吡格雷组 (5.19% 比 16.04%,  $P < 0.05$ ; 表 3); PCI 术后再发心肌梗死及心源性死亡的发生率 2 组相比较差异无统计学意义 (1.42% 比 2.36%, 0.00% 比 0.47%,  $P > 0.05$ ; 表 3)。PCI 术后出血事件,无论是主要出血事件,还是次要或轻微出血事件,2 组相比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ; 表 4)。

表 3. 2 组患者 PCI 术后 MACE 发生率比较[例(%)]

Table 3. Comparison of MACE incidence after PCI between the two groups [case (%)]

分 组	$n$	再发 心肌缺血	再发 心肌梗死	心源性 死亡	总 MACE
替格瑞洛组	212	11(5.19)	3(1.42)	0(0.00)	14(6.60)
氯吡格雷组	212	34(16.04)	5(2.36)	1(0.47)	40(18.87)
$\chi^2$ 值		13.15	0.51	-	14.35
$P$ 值		0.00	0.48	1.00 <sup>a</sup>	0.00

a 为 Fisher 精确检验。

表 4. 2 组患者 PCI 术后出血事件发生率比较 [例 (%) ]

Table 4. Comparison of bleeding event incidence after PCI between the two groups [ case (%) ]

分 组	n	主要 出血事件	次要 出血事件	轻微 出血事件	总出血 事件
替格瑞洛组	212	0(0.00)	3(1.42)	10(4.72)	13(6.13)
氯吡格雷组	212	1(0.47)	5(2.36)	11(5.19)	17(8.02)
$\chi^2$ 值		-	0.51	0.05	0.57
P 值		1.00 <sup>a</sup>	0.48	0.82	0.45

a 为 Fisher 精确检验。

### 3 讨 论

替格瑞洛作为一种新型的抗血小板药物,通过可逆性结合血小板 P2Y<sub>12</sub>-ADP 受体,抑制血小板活化,停药后血液中的血小板功能可快速恢复,该药具有无需代谢,能更快、更强抑制血小板聚集的特点<sup>[7]</sup>。本研究重点对比观察了替格瑞洛、氯吡格雷对 UAP 患者 PCI 术后血小板反应性的影响,同时较以往光学比浊法检测不同,本研究采用血栓弹力图检测血小板聚集率,不需要制备富血小板血浆,可直接采用全血样本检测,操作相对简便,检测结果的重复性较强,是一种较新型的血小板功能检测方法。

通过本研究结果显示:替格瑞洛组患者 AA、ADP 诱导的血小板聚集率低于氯吡格雷组,并且替格瑞洛组患者 ADP 诱导的 HPR 比例明显低于氯吡格雷组。这说明在 UAP 患者 PCI 围手术期应用替格瑞洛较氯吡格雷能发挥更强的抑制血小板活化的作用。既往已有研究结果显示,替格瑞洛较氯吡格雷起效更快,在急性冠状动脉综合征维持治疗阶段,替格瑞洛较氯吡格雷能更有效的降低血小板聚集<sup>[8]</sup>;我们的研究结果与之相似。此外曾有大型临床研究显示,替格瑞洛能显著降低急性冠状动脉综合征患者的病死率,减少心血管不良事件的发生,改善患者预后<sup>[9]</sup>。在本研究 90 天的短期随访中,我们发现替格瑞洛组及氯吡格雷组 UAP 患者 PCI 术后均有一定数量的 MACE 发生,但替格瑞洛组 MACE 的发生率较氯吡格雷组显著降低,主要表现在再发心肌缺血的发生率明显下降。这与替格瑞洛具有更好的抗血小板作用,可以更有效的减少血小板活化引起的血栓事件及血管内皮损伤,从而发挥更好的血管和心肌保护作用有关<sup>[10]</sup>。通过 2 组患者 PCI 术后出血事件比较,应用替格瑞洛虽然较氯吡格雷能更有效的抑制血小板活化,但并不增加出血事件。由于替格瑞洛是首个能够可逆结合的

P2Y<sub>12</sub>-ADP 受体拮抗剂,药物本身不需要经肝脏代谢即具有生物活性,给药后吸收迅速,起效更快,而一旦停止给药,血小板功能可迅速恢复,因此降低了出血风险<sup>[11]</sup>。

综上所述,对于 UAP 患者 PCI 术后应用替格瑞洛较氯吡格雷能够发挥更强的抗血小板作用,通过监测血栓弹力图可了解患者的药物治疗反应,并且替格瑞洛可减低心血管事件,同时不增加严重出血风险。本研究随访时间为 90 天,更长时间的随访结果,有待进一步研究。

### [参考文献]

- [1] 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.
- [2] Komosa A, Sillermatula JM, Lesiak M, et al. Association between high on-treatment platelet reactivity and occurrence of cerebral ischemic events in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Thromb Res*, 2016, 138: 49-54.
- [3] 张骏,杨小利,王红勇,等. 替格瑞洛联合急诊经皮冠状动脉介入治疗对 ST 段抬高型心肌梗死患者心肌损伤及血小板聚集程度的影响[J]. 安徽医药, 2017, 21(10): 1880-1883.
- [4] Celik T, Balta S, Ozturk C, et al. Platelet indices in patients with acute coronary syndromes: A bedside marker of prognosis? [J]. *Angiology*, 2016, 67(7): 1778-1781.
- [5] 吕留强,唐扬章,王士强,等. 替格瑞洛在不稳定型心绞痛经皮冠状动脉介入治疗病人中应用的临床疗效观察[J]. 安徽医药, 2017, 21(4): 728-730.
- [6] Li S, Liu H, Liu J, et al. Improved predictive value of GRACE risk score combined with platelet reactivity for 1-year cardiovascular risk in patients with acute coronary syndrome who underwent coronary stent implantation [J]. *Platelets*, 2016, 27(7): 650-657.
- [7] 张骏,罗晓丽,杨小利,等. 替格瑞洛联合替罗非班对 PCI 术后 STEMI 患者临床疗效及短期预后的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(4): 405-409.
- [8] Xing Z, Tang L, Zhu Z, et al. Platelet reactivity-adjusted antiplatelet therapy in patients with percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Platelets*, 2018, 29(6): 589-595.
- [9] Bonello L, Laine M, Thuny F, et al. Platelet reactivity in patients receiving a maintenance dose of P2Y<sub>12</sub>-ADP receptor antagonists undergoing elective percutaneous coronary intervention [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 216: 190-193.
- [10] 蔡林,张峰,荣玉栋,等. 替格瑞洛对 75 岁以上冠状动脉介入治疗患者抗血小板疗效及安全性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(3): 422-425.
- [11] Ratcovich H, Holmvang L, Johansson PI, et al. Traditional clinical risk factors predict clopidogrel hypo-responsiveness in unselected patients undergoing non-emergent percutaneous coronary intervention [J]. *Platelets*, 2016, 27(1): 51-58.

(此文编辑 曾学清)