

• 心脏疾病专题

替格瑞洛对行经皮冠状动脉介入术治疗的冠心病患者
血小板参数与凝血功能的影响

黄锦翘, 赵小麟

(台山市中医院内二科, 广东 江门 529200)

摘要: **目的** 分析替格瑞洛对行经皮冠状动脉介入术(PCI)治疗的冠心病患者血小板参数及凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)水平的影响,为临床治疗提供参考依据。**方法** 选取2020年6月至2021年1月台山市中医院收治的66例行PCI治疗的冠心病患者,按照随机数字表法将其分为参照组(33例)与研究组(33例),参照组患者手术前后给予氯吡格雷与阿司匹林治疗,研究组患者手术前后给予替格瑞洛与阿司匹林治疗,两组患者均治疗1年。比较两组患者术后90 min冠状动脉心肌梗死溶栓试验(TIMI)血流分级,治疗前和术后5 d的血小板参数、凝血功能指标,以及治疗期间不良事件发生情况。**结果** 研究组中术后90 min冠状动脉TIMI血流分级为Ⅲ级的患者占比显著高于参照组;与治疗前比,术后5 d两组患者血小板最大聚集率(MPAR)均显著降低,且研究组显著低于参照组;术后5 d研究组患者血小板抑制率(IPA)显著高于参照组;与治疗前比,术后5 d两组患者TT、PT均延长,FIB水平均显著升高,研究组TT显著长于参照组,PT显著短于参照组,FIB显著低于参照组(均 $P<0.05$);治疗前与术后5 d两组患者组内及组间血小板计数(PLT)水平,以及用药期间两组患者不良事件总发生率比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 替格瑞洛可有效抑制冠心病患者PCI术后血小板聚集,改善患者术后冠状动脉血流灌注,从而预防血栓形成,且对患者凝血功能影响轻微,安全性高。

关键词: 冠心病;经皮冠状动脉介入术;氯吡格雷;阿司匹林;替格瑞洛;血小板参数;凝血功能

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.15.0004.04

作者简介: 黄锦翘,大学本科,主治医师,研究方向:内科相关疾病的诊治。

- [3] 张华. 胺碘酮联合依那普利治疗高血压合并阵发性心房颤动的临床分析[J]. 中国医药指南, 2015, 13(34): 15, 17.
- [4] 杨翠兵. 胺碘酮联合缬沙坦治疗高血压合并阵发性心房颤动患者的临床疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(12): 134-135.
- [5] 陈会娟, 郭琳, 陈英. 对比剂对NYHA心功能分级不同患者肾功能的影响[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(23): 147-148.
- [6] 章金娟, 金建芬, 李益民. 高血压诊断与治疗[M]. 杭州: 浙江大学出版社, 2014: 32.
- [7] 颜红兵, 杨艳敏, 梁岩, 等. 美国心房颤动治疗指南(2014年版)[M]. 北京: 中国环境出版社, 2014: 5-9.
- [8] 曾小萍, 张幸慰, 孙贤, 等. 高血压合并阵发性房颤患者心脏超声临床特点分析[J]. 医学影像学杂志, 2016, 26(4): 729-732.
- [9] 宋望, 肖骅. 高血压病合并房颤患者降压及抗凝药物治疗研究进展[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(10): 181-183.
- [10] 裴芳, 黄骥, 黄婕, 等. 胺碘酮联合RAS抑制剂治疗高血压合并阵发性房颤的临床研究[J]. 重庆医学, 2014, 43(36): 4937-4939.
- [11] 郭娜. 胺碘酮联合RAS抑制剂治疗高血压合并阵发性房颤的临床研究[J]. 中国实用医药, 2016, 11(9): 156-158.
- [12] 陈婧. 胺碘酮联合依那普利治疗高血压伴阵发性心房颤动患者的临床疗效[J]. 医学综述, 2016, 22(9): 1812-1815.
- [13] 张金岩. 胺碘酮联合依那普利对高血压伴阵发性心房颤动患者复律及复律后窦性心律维持的影响[J]. 中国基层医药, 2017, 24(20): 3105-3108.
- [14] 陈鹏. 缬沙坦联合阿托伐他汀对高血压合并阵发性房颤的疗效观察和对患者高敏C反应蛋白的影响[J]. 临床内科杂志, 2015, 32(2): 124-126.
- [15] 徐佳. 缬沙坦联合阿托伐他汀治疗高血压合并阵发性房颤的疗效观察[J/CD]. 中西医结合心脑血管病杂志(电子版), 2015, 3(20): 127, 129.
- [16] 费美莹, 刘勇. 胺碘酮联合厄贝沙坦治疗高血压合并阵发性心房颤动对窦性心律维持、左心功能的影响[J]. 中国药物经济学, 2020, 15(9): 112-115.
- [17] 俞秀亚. 超声心动图检查对高血压合并心房颤动患者心功能的评估价值[J]. 中国基层医药, 2017, 24(10): 1563-1566.
- [18] 许世锋. P波最大时限和P波离散度对高血压合并阵发性心房颤动患者的预测价值[J]. 中外医学研究, 2017, 15(17): 51-52.
- [19] 唐凡. 依那普利与胺碘酮联合缬沙坦治疗高血压伴阵发性心房颤动的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(15): 110-112.
- [20] 徐珑嫣, 王士兵. 缬沙坦对老年高血压伴阵发性房颤患者相关指标的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(30): 4216-4219.

经皮冠状动脉介入术(PCI)是治疗冠心病的标准方案,能够改善缺血心肌的血流灌注,疏通冠状动脉狭窄和闭塞。但在冠心病患者行PCI治疗过程中,球囊扩张或支架置入都会损伤血管内皮细胞,导致血管内皮胶原释放粥样硬化物,刺激活化凝血酶,致使血小板黏附、聚集,影响机体凝血功能,不利于手术的顺利进行和预后,严重者可引发支架内再狭窄。对此,在采用PCI治疗期间需配合抗血小板聚集药物进行辅助治疗,可确保手术治疗效果。氯吡格雷是临床预防PCI术后血栓的常用药物,与阿司匹林联合使用可以起到抑制血小板聚集的作用,但氯吡格雷抑制血小板聚集的作用不可逆,药效发挥效率较低,还存在药物抵抗反应,影响血小板功能^[1]。有研究发现,替格瑞洛是一种血小板聚集抑制剂,对改善血小板聚集或血液高凝状态具有显著效果,且替格瑞洛本身不具有药理活性,为非前体药物,相较于氯吡格雷,其起效快、个体差异性较小、安全性高,可预防PCI术后血栓形成^[2]。鉴于此,本研究旨在观察分析替格瑞洛对行PCI治疗的冠心病患者血小板参数与凝血功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年6月至2021年1月台山市中医院收治的66例行PCI治疗的冠心病患者,按照随机数字表法将其分为参照组(33例)与研究组(33例)。参照组患者中男性18例,女性15例;年龄55~82岁,平均(68.93±6.92)岁;冠心病类型:不稳定型心绞痛11例,稳定型心绞痛12例,心肌梗死10例。研究组患者中男性19例,女性14例;年龄54~80岁,平均(69.11±6.85)岁;冠心病类型:不稳定型心绞痛9例,稳定型心绞痛11例,心肌梗死13例。两组患者性别、年龄、冠心病类型等一般资料相比,差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。纳入标准:符合《临床冠心病诊断与治疗指南》^[3]中冠心病的诊断标准者;经实验室检验、影像学检查确诊者;符合PCI适应证者;预计生存期>1年者等。排除标准:对本研究药物具有过敏反应者;具有出血倾向或活动性出血者;入院前口服抗凝药治疗者;具有心脏移植手术史者等。本研究已获得院内医学伦理委员会审核批准,所有患者均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均行PCI治疗,均由同一医师团队进行操作,参照组患者术前给予硫酸氢氯吡格雷片(乐普药业股份有限公司,国药准字H20123115,规格:25 mg/片)300 mg与阿司匹林肠溶片(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20153035,规格:100 mg/片)300 mg口服治疗,术后常规服用氯吡格雷与阿司匹林,

氯吡格雷75 mg/次,阿司匹林100 mg/次,均为1次/d。研究组患者术前给予负荷剂量替格瑞洛片(AstraZeneca AB,注册证号J20171077,规格:90 mg/片)180 mg与阿司匹林肠溶片300 mg口服治疗,术后常规服用替格瑞洛,90 mg/次,2次/d;阿司匹林100 mg/次,1次/d。两组患者均治疗1年。

1.3 观察指标 ①比较两组患者术后90 min冠状动脉心肌梗死溶栓试验(TIMI)血流分级,使用冠状动脉造影方法评价冠状动脉TIMI血流分级:闭塞远端血管无前向血流灌注为0级;病变远端血管有前向血流灌注,但不能充盈远端血管床为I级;经过3个以上心动周期后病变远端血管才完全充盈为II级;在3个心动周期内完全充盈远端血管为III级。②比较两组患者治疗前和术后5 d的血小板参数,抽取患者外周静脉血3 mL,应用血小板聚集分析仪检测血小板最大聚集率(MPAR)和血小板计数(PLT)水平,并计算血小板抑制率(IPA), $IPA=(\text{服药前MPAR}-\text{服药后MPAR})/\text{服药前MPAR}\times 100\%$ 。③比较两组患者治疗前和术后5 d凝血功能指标[凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)]变化情况,抽取患者空腹状态下静脉血3 mL,抗凝后,以3 000 r/min转速离心10 min,取血浆,使用全自动凝血仪测定TT、FIB、PT水平。④记录两组患者用药期间心源性猝死、心肌梗死、严重心绞痛、穿刺部位血肿、皮肤黏膜出血等不良事件的发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件分析数据,计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;使用S-W法验证本研究计量资料数据均服从正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后90 min TIMI血流分级比较 研究组中术后90 min冠状动脉TIMI血流分级为III级的患者占比显著高于参照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者血小板参数比较 与治疗前比,术后5 d两组患者MPAR均显著降低,且研究组显著低于参照组;术后5 d研究组患者IPA显著高于参照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);治疗前与术后5 d,两组患者组内及组间PLT水平比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表2。

2.3 两组患者凝血功能指标比较 与治疗前比,术后5 d两组患者TT、PT延长,FIB水平均显著升高,研究组患者TT显著长于参照组,PT显著短于参照组,FIB水平显

著低于参照组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），见表 3。

2.4 两组患者不良事件发生情况比较 用药期间两组患者不良事件总发生率比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表 4。

3 讨论

PCI 是一种重建冠状动脉血流的技术，通过采用经皮穿刺技术，将球囊导管或支架植入待扩张血管，可以解除血管梗阻或狭窄，恢复血流循环，缓解心肌缺血、缺氧而引起的心肌坏死。与外科手术比较，PCI 创伤性小，可以有效改善冠心病患者预后，但置入相关器械会刺激血小板聚集，增强患者血液高凝反应，提高血栓发生率。氯吡格雷

是一种噻吩并吡啶类药物，具有抑制血小板聚集的作用，能够降低患者术后血管内血栓再形成的风险，但该药物需要肝脏代谢激活才能发挥药效，起效较慢，且肝功能不良患者药效发挥不稳定，治疗效果较差，应用具有一定的局限性^[4]。

替格瑞洛是一种新型的抗血小板聚集药物，该药物无需经肝脏代谢激活，可直接起效，适用范围较广^[5]。由于 PCI 治疗冠心病容易引起血栓破裂，形成微小碎片，堵塞远端血管，导致患者术后无复流或慢复流，不利于预后恢复。本研究结果显示，研究组中术后冠状动脉 TIMI 血流分级为Ⅲ级的患者占比显著高于参照组，这表明替格瑞洛可有效预防 PCI 冠心病患者术后血栓形成，改善患者术后冠

表 1 两组患者术后 90 min TIMI 血流分级情况比较 [例 (%)]

组别	例数	0 级	I 级	Ⅱ 级	Ⅲ 级
参照组	33	2(6.06)	2(6.06)	6(18.18)	23(69.70)
研究组	33	0(0.00)	1(3.03)	2(6.06)	30(90.91)
χ^2 值		0.516	0.000	1.280	4.694
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

注：TIMI：冠状动脉心肌梗死溶栓试验。

表 2 两组患者血小板参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MPAR(%)		IPA(%)	PLT($\times 10^9/L$)	
		治疗前	术后 5 d	术后 5 d	治疗前	术后 5 d
参照组	33	56.83 \pm 3.74	37.42 \pm 4.81*	42.67 \pm 5.58	212.85 \pm 45.52	207.41 \pm 46.26
研究组	33	56.09 \pm 3.67	20.54 \pm 3.69*	63.18 \pm 6.24	213.77 \pm 56.33	205.22 \pm 40.15
t 值		0.811	15.995	14.075	0.073	0.205
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。MPAR：血小板最大聚集率；PLT：血小板计数；IPA：血小板抑制率。

表 3 两组患者凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TT(s)		PT(s)		FIB(g/L)	
		治疗前	术后 5 d	治疗前	术后 5 d	治疗前	术后 5 d
参照组	33	6.83 \pm 1.74	11.82 \pm 1.75*	11.73 \pm 2.69	14.67 \pm 1.16*	3.25 \pm 0.24	4.15 \pm 0.13*
研究组	33	6.76 \pm 1.72	15.42 \pm 1.34*	11.42 \pm 2.45	13.66 \pm 0.35*	3.31 \pm 0.25	3.76 \pm 0.15*
t 值		0.164	9.383	0.489	4.789	0.995	11.287
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。TT：凝血酶时间；PT：凝血酶原时间；FIB：纤维蛋白原。

表 4 两组患者不良事件发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	穿刺部位血肿	心肌梗死	皮肤黏膜出血	严重心绞痛	心源性猝死	总发生
参照组	33	1(3.03)	1(3.03)	1(3.03)	1(3.03)	1(3.03)	5(15.15)
研究组	33	0(0.00)	1(3.03)	0(0.00)	1(3.03)	1(3.03)	3(9.09)
χ^2 值							0.142
P 值							>0.05

状动脉血流灌注,提高患者预后。这是因为氯吡格雷负荷剂量治疗需要在2 h后才能最大程度发挥抗血小板聚集的作用,而PCI时间较短,置入支架后,抗血小板药物不能快速奏效,就会导致支架置入引起血栓破裂或血管内皮炎症,使微小血栓碎片或血小板聚集堵塞血管,增加血栓风险^[6];而替格瑞洛属于非前体药,不需要经过肝脏代谢激活而直接奏效,更好地预防血小板聚集或黏附局部血管,尽早诱导聚集的血小板团块分散,降低血栓负荷,快速恢复冠状动脉血流,提高临床疗效^[7]。

MPAR、IPA、PLT是反映血小板聚集的客观指标,血液处于高凝状态时,其水平会随之提升^[8]。TT、PT、FIB是临床评估机体凝血功能的主要检测指标,可以准确反映冠心病患者用药后凝血情况,TT是反映血浆纤维蛋白原转变为纤维蛋白所需时间,其时间偏短提示患者血液出现高凝状态,有发生心肌梗死的可能;PT是反映在血小板缺乏情况下加入组织凝血活酶后凝血酶原转化为凝血酶,使血浆凝固的所需时间,其时间延长提示凝血因子合成减少,患者血循环中有抗凝物质的存在;FIB是一种由肝脏合成的具有凝血功能的蛋白质,其水平增高可提示心肌梗死、动脉粥样硬化^[9]。本研究结果显示,术后5 d研究组患者MPAR、FIB水平显著低于对照组,IPA显著高于对照组,TT显著长于对照组,PT显著短于对照组,而两组患者PLT及用药期间两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义,提示替格瑞洛可有效抑制冠心病PCI患者血小板聚集,且对患者凝血功能影响轻微,安全性较高。其主要原因为,二磷酸腺苷受体广泛分布于血小板膜上,与配体相结合会激发血小板凝聚反应,而通过结合二磷酸腺苷受体,可以抑制二磷酸腺苷介导的血小板凝聚反应。氯吡格雷主要作用于血小板受体上,与二磷酸腺苷结合,并抑制二磷酸腺苷介导的血小板聚集,抑制血栓形成,但是该药物属于前体药物,需要经过细胞色素氧化酶P450C19(CYP2C19)代谢,才能挥发药效,所以氯吡格雷在抗栓治疗效果上具有起效慢的不足,抗血小板聚集效果稍差^[10];而替格瑞洛属于非噻吩吡啶类药物,其药代动力学呈线性,活性代谢产物量与用药剂量呈正比,而且该药物吸收迅速,达到最高血药峰浓度时间为1.5 h,负荷剂量给药后0.5 h,血小板聚集抑制率达到41%,并产生循环代谢产物,使循环代谢产物可以完全直接与血小板二磷酸腺苷受体结合,阻断血小板聚集信号传导,进一步抑制血小板活化,最终起到抑制血小板凝聚的作用,且药物作用能持续2~8 h^[11];此外,氯吡格雷活性代谢物与血小板受体结合后能使血小板失活,且不可逆,影响血小板功能的恢复,所以氯吡格雷治疗后患者凝血功能发生紊乱,凝血功能恢复较慢,而替格瑞洛与血小板受体结合的相互作用

具有可逆性,不会改变血小板聚集信号传递功能与血小板结构,可以更好地保护与修复心血管系统,停药后可恢复血小板功能,对凝血功能影响轻微^[12]。

综上,替格瑞洛可有效抑制冠心病患者PCI后血小板聚集,改善患者术后冠状动脉血流灌注,预防术后血栓形成,且对患者凝血功能影响轻微,安全性高,值得临床进一步推广应用。

参考文献

- [1] 刘广伟,李娟娟,王俊.替格瑞洛与氯吡格雷对冠心病患者PCI术后炎症细胞因子水平及心血管不良事件的影响[J].当代医学,2022,28(1):176-178.
- [2] 丁婕,林蓉.替格瑞洛对经皮冠状动脉介入治疗的冠心病患者凝血功能及血小板聚集率的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2015,23(3):51-53.
- [3] 颜红兵,马长生,霍勇.临床冠心病诊断与治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2010:134-136.
- [4] 谭明娟,潘玉琴.替格瑞洛与氯吡格雷治疗经皮冠状动脉介入治疗术后患者出凝血常规参数的观察[J].安徽医药,2018,23(12):2490-2493.
- [5] 陈稚丽,崔言红,刘春荣.替格瑞洛联合阿司匹林用于经皮冠状动脉介入术后患者抗血小板治疗的效果观察[J].广西医科大学学报,2017,34(10):1516-1519.
- [6] 孙羽,向瑜.替格瑞洛与氯吡格雷对冠心病经皮冠状动脉介入治疗术后患者微循环功能及预后的影响[J].中国医学工程,2019,27(10):97-99.
- [7] 冯春艳,苏东辉,于军.替格瑞洛对冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术后冠脉微循环功能的影响[J].血栓与止血学,2016,22(5):507-510.
- [8] 徐佐恒,苏健芬,李泳桃,等.替格瑞洛辅助治疗对冠心病经皮冠状动脉介入术后患者凝血功能、血小板聚集率及炎症因子的影响[J].中国当代医药,2019,26(12):127-130.
- [9] 郭力鹏,梁滨,许青宗.氯吡格雷与替格瑞洛对经皮冠状动脉介入治疗术后患者凝血功能及心脑血管的影响[J].检验医学与临床,2018,15(5):654-656.
- [10] 金春,宋颖,祖武,等.替格瑞洛与氯吡格雷对急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后不良心脏事件的影响[J].疑难病杂志,2017,16(5):433-436.
- [11] 曾德银,周坤.替格瑞洛对冠心病经皮冠状动脉介入治疗术后抗血小板聚集率炎症因子及微循环的影响[J].山西医药杂志,2019,48(3):368-371.
- [12] 毛山,李玉,王治校,等.替格瑞洛对冠心病介入治疗患者氧化应激、凝血功能、血小板功能及相关因子的影响[J].海南医学院学报,2019,25(6):424-427,433.