

# STEMI 患者血管生成素样蛋白 2 的表达 及替格瑞洛与氯吡格雷的影响

张凤<sup>1</sup> 苗伟<sup>2</sup> 王淑亚<sup>2</sup> 刘楠<sup>2</sup> 苏国海<sup>2</sup> 才晓君<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者血清血管生成素样蛋白 2(Angptl 2)的表达及观察替格瑞洛与氯吡格雷两种抗血小板药对其浓度的影响。**方法:**入选同期入住我院心血管科患者 40 例为对照组,接受急诊 PCI 术的急性 STEMI 患者 125 例作为研究组,后者又随机分为替格瑞洛组(A 组)50 例(采用替格瑞洛联合阿司匹林治疗)和氯吡格雷组(B 组)75 例(采用氯吡格雷联合阿司匹林治疗),分别检测术前、术后 24 h、术后 1 周、术后 1 个月血清 Angptl 2 水平。**结果:**急性 STEMI 患者 Angptl 2 水平显著高于对照组( $P < 0.05$ );入院时 A、B 两组 Angptl 2 水平无明显差异( $P > 0.05$ ),术后 24 h 两组血清 Angptl 2 水平升高,但两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),术后 1 周及术后 1 个月时 A 组较 B 组 Angptl 2 水平明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论:**Angptl 2 可作为急性心肌梗死的重要风险预测指标,替格瑞洛较氯吡格雷更强的降低炎症因子 Angptl 2 的水平,提高动脉粥样硬化斑块的稳定性。

**[关键词]** 血管生成素样蛋白 2;替格瑞洛;氯吡格雷;急性 ST 段抬高型心肌梗死

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.08.008

**[中图分类号]** R542.2 **[文献标志码]** A

## Levels of angptl 2 in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction and comparative effect between Ticagrelor and Clopidogrel

ZHANG Feng<sup>1</sup> MIAO Wei<sup>2</sup> WANG Shuyua<sup>2</sup> LIU Nan<sup>2</sup> SU Guohai<sup>2</sup> CAI Xiaojun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Taishan Medical University, Taian, Shandong, 271016, China; <sup>2</sup>Department of Cardiology, Jinan Central Hospital Affiliated to Shandong University)

Corresponding author: CAI Xiaojun, E-mail: tianchr@126.com

**Abstract Objective:** To investigate levels of serum angptl 2 in patients with acute ST-segment Elevation myocardial Infarction and compare effect on its concentration between two antiplatelet medications. **Method:** The 40 patients at cardiovascular division in our hospital were selected as control group in the same period, 125 patients with STEMI after emergency PCI were selected as experiment group and randomly divided into ticagrelor group (group A) with 50 cases, who recieved ticagrelor combined with aspirin treatment and clopidogrel group (group B) 75 cases, which recieved clopidogrel combined with aspirin treatment. Angptl 2 was measured before surgery and 24 hours, 1 week, 1 month after surgery respectively. **Result:** The levels of serum angptl 2 in experimental group were significantly higher than that in control group ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in angptl 2 levels between two groups before surgery ( $P > 0.05$ ). Angptl 2 levels of 24 hours after surgery increased in both groups, but it has no statistically significant difference ( $P > 0.05$ ). Angptl 2 levels of 1 week and 1 month after surgery were lower in group A than group B, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Angptl 2 can be used as an important risk marker in acute myocardial infarction. Ticagrelor has stronger capacity than clopidogrel in reducing Angptl 2 levels and in improving the stability of atherosclerotic plaques.

**Key words** angiotensin-like protein 2; Ticagrelor; Clopidogrel; ST-segment elevation myocardial infarction

急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是危害人类生命健康的危险事件,大多因动脉粥样斑块破裂导致。近年来研究发现血管生成素样蛋白 2(angio-

poietin-like protein 2, Angptl 2)是一类可以加速动脉粥样硬化斑块形成的重要炎症因子<sup>[1-2]</sup>,其在冠状动脉(冠脉)疾病患者中浓度显著升高,并与血清 C-反应蛋白(CRP)呈正相关。CRP 是动脉粥样硬化风险的重要标志物<sup>[3]</sup>,因此 Angptl 2 可能会成为急性心肌梗死的一项重要指标。已有研究显示氯吡格雷和替格瑞洛除具有抗血小板作用外,对

<sup>1</sup>泰山医学院研究生院(山东泰安,271016)

<sup>2</sup>山东大学附属济南市中心医院心内科

通信作者:才晓君, E-mail: tianchr@126.com

CRP、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等炎性因子亦有不同程度的影响<sup>[5]</sup>,但对炎性因子 Angptl 2 是否有影响,国内少有报道。本研究通过测定接受急诊经皮冠状动脉内介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术的急性 STEMI 患者血清 Angptl 2 的浓度,探讨其是否可以作为急性心肌梗死的一项重要风险指标,并对两种抗血小板药对炎性因子 Angptl 2 的影响做一探讨。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取 2014-05—2015-03 于济南市中心医院就诊的 125 例发病 12 h 以内、接受急诊 PCI 术的急性 STEMI 患者(均符合 ESC/AHA/ACCF/WHF 颁布的急性心肌梗死定义标准)作为研究组,随机分为 A(替格瑞洛)组 50 例与 B 组(氯吡格雷)75 例。其中 A 组男 40 例,女 10 例,平均年龄(65±5)岁,B 组 75 例,男 55 例,女 20 例,平均年龄(66±5)岁。排除合并有活动性感染,恶性肿瘤,心力衰竭,重大手术、创伤,严重肝、肾功能损害,免疫性疾病或结缔组织疾病等患者。同期选择入住我院心内科检查患者 40 例,男 32 例,女 8 例,平均年龄(64±3)岁。患者入住时无急性心肌梗死,既往无心肌梗死病史,经常规心电图、血生化、胸部 B 超、CT 等检查排除急性冠脉综合征、心力衰竭、重度感染、慢性肝、肾功能不全,恶性肿瘤等。本试验依照赫尔辛基宣言的伦理学原则进行,符合伦理学要求。记录研究对象的一般资料,包括性别、年龄、身高、体重、血压、血糖,有无合并其他疾病等情况。血清学检查包括:总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等。

### 1.2 治疗方法

A 组 PCI 术前给予替格瑞洛 180 mg 负荷剂量,术后替格瑞洛 90 mg,2 次/d 联合阿司匹林 0.1 g,1 次/d 口服;B 组 PCI 术前给予氯吡格雷 600 mg 负荷剂量,术后氯吡格雷 75 mg,1 次/d 联合阿司匹林 0.1 g,1 次/d 口服。住院期间 A、B 两组均接受血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ACEI/ARB)类、 $\beta$ -受体阻滞剂、他汀类药物,对照组也接受相关药物治疗,积极控制冠心病危险因素。

### 1.3 血清 Angptl 2 测定

A、B 两组患者均于入院时、术后 24 h、术后 1 周、术后 1 个月抽取外周静脉血 5 ml,同期抽取入住我院心内科患者(已排除急性冠脉综合征等)空腹静脉血 5 ml,以 3 000×g 的速度离心 10 min,取血清分装于 EP 离心管中,置于-80℃冰箱中保存

待测。酶联免疫吸附法(ELISA)测定 Angptl 2 浓度。

## 1.4 统计学处理

采用统计学软件 SPSS13.0 进行数据分析,所有数据首先进行正态性及方差齐性检验。计量结果以  $\bar{x}\pm s$  表示,两组计量资料比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,多组计量资料比较采用单因素方差分析, $P<0.05$  表示有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

3 组患者除了 Angptl 2 水平以外,其他临床特征均无显著差异( $P>0.05$ ),A 组和 B 组的 Angptl 2 水平无显著差异( $P>0.05$ ),但 A、B 两组血清 Angptl 2 浓度显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

### 2.2 A、B 两组患者血清 Angptl 2 水平的变化

术前两组患者 Angptl 2 水平相比无显著性差异( $P>0.05$ );术后 24 h A、B 两组患者血清 Angptl 2 水平升高,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );术后 1 周、术后 1 个月时 A 组血清 Angptl 2 水平较 B 组明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

## 3 讨论

Angptl 2 是一种由内皮细胞分泌的具有促炎作用的细胞因子,在心、肺、肾、骨骼肌和脂肪组织中高表达<sup>[1,6]</sup>。有研究显示,冠心病患者血循环中 Angptl 2 水平要高于健康体检者<sup>[2]</sup>,且与冠脉病变严重程度有关。而 Angptl 2 水平与血清 CRP 水平呈正相关,CRP 是动脉粥样硬化风险的重要指标<sup>[3]</sup>,因此 Angptl 2 可能会成为急性心肌梗死的一项重要指标。又有研究发现,急性冠脉综合征患者的血清 Angptl 2 水平明显高于对照组,Angptl 2 可将其危险分层的新型候选标志物<sup>[4]</sup>。

本研究结果显示,在一般临床资料无差异的前提下,急性 STEMI 患者血清 Angptl 2 浓度明显高于对照组,考虑 Angptl 2 可能通过整合素  $\alpha 5\beta 1$  信号通路,增加各种炎性因子如 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和基质金属蛋白酶 9 等的表达,引起内皮细胞功能的紊乱,并诱发血管炎症反应<sup>[1,7-8]</sup>。慢性炎症下诱导生成的 Angptl 2 又会增加血液循环中 TC 及 LDL-C 水平,促进动脉粥样硬化形成<sup>[1-2]</sup>,致使斑块由稳定走向不稳定破裂,引发血栓产生、急性心肌梗死的发生。由此表明高水平的 Angptl 2 可能是急性心肌梗死的危险因素,可作为急性心肌梗死的一项重要指标,与上述研究一致。但减少循环或组织中的 Angptl 2 水平是否对治疗心血管疾病有效,尚需进一步证实<sup>[9]</sup>。

表 1 研究对象的一般临床资料

Table 1 General clinical data

 $\bar{x} \pm s$ 

指标	A 组(50 例)	B 组(75 例)	对照组(40 例)
年龄/岁	65±5	66±5	64±3
男/女/例	40/10	55/20	32/8
SBP/mmHg <sup>△</sup>	141±10	142±8	137±7
DBP/mmHg	76±9	77±9	76±6
FPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	6.7±1.92	6.5±2.04	6.5±1.1
TCH/(mmol·L <sup>-1</sup> )	4.53±0.97	4.86±0.85	4.65±0.3
HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.17±0.25	1.10±0.31	1.12±0.21
LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.81±0.66	2.92±0.66	2.79±0.29
TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.59±0.93	1.48±0.65	1.59±0.18
LVEF/%	58±3	59±4	61±3
CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	14.10±2.44	13.65±3.02	12.71±1.07
基线药物治疗/例(%)			
阿司匹林	50(100%)	75(100%)	38(95%)
ACEI 类药物	42(84%)	64(85.3%)	34(85%)
β-受体阻滞剂	36(72%)	53(70.6%)	29(72.5%)
硝酸酯类	44(88%)	68(90.6%)	34(85%)
他汀类	50(100%)	75(100%)	39(97.5%)
Angptl 2/(ng·ml <sup>-1</sup> )	104.02±28.08 <sup>1)</sup>	105.48±49.08 <sup>1)</sup>	69.69±29.77

<sup>△</sup> 1 mmHg=0.133 kPa;与对照组比较,<sup>1)</sup> P<0.05。

表 2 两组患者 Angptl2 的变化

Tables 2 Levels of Angptl 2

ng/ml,  $\bar{x} \pm s$ 

测定时间	A 组(50 例)	B 组(75 例)	P
术前	104.02±28.08	105.48±49.08	0.909
术后 24 h	109.36±34.68	132.36±47.46	0.088
术后 1 周	87.40±21.53	115.83±53.54	0.037
术后 1 个月	68.15±15.31	92.95±37.57	0.011

急性 STEMI 实质是一个慢性炎症状态的急性恶化过程,炎症在斑块由稳定转化为不稳定过程中起着关键作用。抗血小板药之所以能抑制动脉粥样硬化斑块的进展,机制除了能抗血小板作用外,还可能与其抑制血小板 α 颗粒释放 P-选择素(PS)、可溶性 CD40 受体(sCD40L)、IL-1β、IL-6、TNF-α 等炎症因子有关<sup>[10-11]</sup>。有研究显示氯吡格雷联合阿司匹林与单用阿司匹林相比,可以明显降低急性冠脉综合征患者 TNF-α、CRP 等的表达<sup>[12-13,16]</sup>。另有研究发现增加氯吡格雷的负荷量或维持量也能够显著降低急性冠脉综合征患者的 TNF-α、CRP 水平<sup>[14]</sup>。国内有研究报道,替格瑞洛能够显著降低 CRP、IL-8 等炎症因子的水平<sup>[16-17]</sup>。Angptl 2 是近年来发现的具有促动脉粥样硬化作用的重要炎症因子,本次研究也表明高水平的 Angptl 2 是急性心肌梗死的重要危险因素。

在本研究中,对替格瑞洛和氯吡格雷两组患者术前、术后 24 h、术后 1 周及术后 1 个月 4 个不同时间点血清 Angptl 2 水平进行对比分析。术前与

术后 24 h 两组患者血清 Angptl 2 水平相比无显著性差异,但术后 24 h 两组患者的血清 Angptl 2 水平较术前有升高,考虑可能与球囊扩张和支架植入时斑块破裂、出血,释放 Angptl 2 入血有关;另外,机械牵拉对血管内膜造成损伤,血管内皮功能紊乱,分泌各种炎症递质,加剧炎症反应,并释放炎症因子 Angptl 2。术后 1 周、术后 1 个月时两组血清 Angptl 2 水平较术前明显降低,考虑一方面与梗死相关血管开通后,药物洗脱支架抑制局部炎症反应有关;另一方面提示替格瑞洛和氯吡格雷这两种 P2Y12 受体抑制剂具有抗炎作用。抗炎机制可能为替格瑞洛和氯吡格雷通过与炎症细胞表面的 P2Y12 受体结合,抑制血小板 α 颗粒内促炎递质的释放,并通过阻碍血小板-中性粒细胞和血小板-巨噬细胞聚集物的形成,发挥抗炎作用。且本研究中术后 1 周、术后 1 个月时替格瑞洛组血清 Angptl 2 水平较氯吡格雷组明显降低,提示替格瑞洛降低炎症因子 Angptl 2 的能力高于氯吡格雷,有利于改善动脉粥样硬化斑块的稳定性。这可能是替格瑞洛

带来更大临床获益的机制之一,但是替格瑞洛降低Angptl 2的确切机制有待于进一步研究。

本次研究表明了Angptl 2可作为急性心肌梗死的一项重要指标,可为急性心肌梗死患者提供新的治疗靶点。替格瑞洛较氯吡格雷能更明显降低炎症因子Angptl 2水平,改善斑块的稳定性。但本研究入选病例数较少,观察时间较短,还需要更深入和大样本的研究进一步证实。

#### 参考文献

- [1] TABATA M, KADOMATSU T, FUKUHARA S, et al. Angiotensin-like protein2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance[J]. *Cell Metab*, 2009, 10: 178-188.
- [2] FARHAT N, THORIN-TRESCASES N, MAMAR-BACHI M, et al. Angiotensin-like 2 promotes atherogenesis in mice[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2: e000201.
- [3] BISOENDIAL R J, KASTELEIN J J, ETERS S L, et al. Effects of CRP infusion on endothelial function and coagulation in normocholesterolemic and hypercholesterolemic subjects[J]. *J Lipid Res*, 2007, 48: 952-960.
- [4] WANG Z, ZHENG H, CHEN H, et al. Elevated serum angiotensin-like protein 2 in patients with acute coronary syndrome[J]. *Arch Med Res*, 2015, 46:257-64.
- [5] STOREY R F. Lower mortality following pulmonary adverse events and sepsis with ticagrelor compared to clopidogrel in the PLATO study[J]. *Platelets*, 2014, 25: 517-525.
- [6] HATO T, TABATA M, OIKE Y. The role of angiotensin-like proteins in angiogenesis and metabolism [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2008, 18: 6-14.
- [7] TOUSOULIS D, ANTONIADES C, KOUMSLLOS N, et al. Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2006, 17: 225-233.
- [8] HORIO E, KADOMATSU T, MIYATA K, et al. Role of endothelial cell-derived Angptl 2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34: 790-800.
- [9] KADOMATSU T, ENDO M, MIYATA K, et al. Diverse roles of ANGPTL 2 in physiology and pathophysiology[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25: 245-254.
- [10] STOREY R F. The central role of the P(2T) receptor in amplification of human platelet activation, aggregation, secretion and procoagulant activity[J]. *Br J Haematol*, 2000, 110: 925-934.
- [11] STOREY R F. Inhibition of ADP-induced P-selectin expression and platelet-leukocyte conjugate formation by clopidogrel and the P2Y12 receptor antagonist AR-C69931MX but not aspirin[J]. *Thromb Haemost*, 2002, 88: 488-494.
- [12] HEITZER T. Clopidogrel improves systemic endothelial nitric oxide bioavailability in patients with coronary artery disease: evidence for antioxidant and anti-inflammatory effects[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 1648-1652.
- [13] CHEN Y G. Effect of aspirin plus clopidogrel on inflammatory markers in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. *Chin Med J*, 2006, 119: 32-36.
- [14] PALMERINI T. A randomised study comparing the antiplatelet and anti-inflammatory effect of clopidogrel 150mg/day versus 75mg/day in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction and poor responsiveness to clopidogrel: Results from the DOUBLE study[J]. *Thromb Res*, 2010, 125: 309-314.
- [15] THOMAS M R, STOREY R F. Effect of P2Y12 inhibitors on inflammation and immunity[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114:490-497.
- [16] 张阳阳, 陈魁. 替格瑞洛与氯吡格雷对急性 STEMI 患者急诊 PCI 术后炎症因子的影响[J]. *医学与哲学*, 2014, 35(509): 31-32.
- [17] 黄坚, 孔小明, 陆士奇, 等. 替格瑞洛治疗非 ST 段抬高型急性冠脉综合征的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(16):4438-4439.

(收稿日期:2016-04-11)