

# 替格瑞洛对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者纤维蛋白原、高敏 C 反应蛋白的影响

高磊<sup>1</sup> 李卫华<sup>1</sup> 谢强<sup>1</sup> 黄峥嵘<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨替格瑞洛对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)患者纤维蛋白原(Fib)和高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的影响。**方法:**入选 NSTE-ACS 患者 128 例,随机分为替格瑞洛组(66 例)和氯吡格雷组(62 例),观察 2 组治疗前、治疗后第 3 天、第 7 天 Fib 和 hs-CRP 的变化。**结果:**治疗 3 d 后,替格瑞洛组与氯吡格雷组比较 Fib $[(4.02 \pm 0.13) \text{ g/L vs } (4.10 \pm 0.15) \text{ g/L}]$ 和 hs-CRP $[(18.7 \pm 5.5) \text{ mg/L vs } (19.6 \pm 5.7) \text{ mg/L}]$ 有下降趋势,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗 7 d 后,替格瑞洛组 Fib $[(3.06 \pm 0.16) \text{ g/L vs } (3.52 \pm 0.19) \text{ g/L}]$ 和 hs-CRP $[(7.1 \pm 4.2) \text{ mg/L vs } (9.58 \pm 4.6) \text{ mg/L}]$ 下降更明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论:**对于 NSTE-ACS 患者,替格瑞洛较氯吡格雷有更强的血栓抑制作用和抗炎作用。

**[关键词]** 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征;替格瑞洛;氯吡格雷;纤维蛋白原;高敏 C 反应蛋白

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.02.011

**[中图分类号]** R542.2 **[文献标志码]** A

## The effect of ticagrelor on fibrinogen and hs-CRP in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes

GAO Lei LI Weihua XIE Qiang HUANG Zhengrong

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, 361003, China)

Corresponding author:GAO Lei,E-mail:gaoleidoctor@126.com

**Abstract Objective:** To investigate the effects of ticagrelor on fibrinogen(Fib) and high-sensitive C-reactive protein(hs-CRP) in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes(NSTE-ACS). **Method:** One hundred and twenty-eight cases of NSTE-ACS were randomly divided into ticagrelor group ( $n=66$ ) and clopidogrel group ( $n=62$ ). Fib and hs-CRP were determined before and after treatment by day 3 and day 7 in all patients. **Result:** No significant difference of fib  $[(4.02 \pm 0.13) \text{ g/L vs } (4.10 \pm 0.15) \text{ g/L}]$  and hs-CRP  $[(18.7 \pm 5.5) \text{ mg/L vs } (19.6 \pm 5.7) \text{ mg/L}]$  was found between ticagrelor group and clopidogrel group on day 3 following treatment. After 7 days treatment, both the level of fib  $[(3.06 \pm 0.16) \text{ g/L vs } (3.52 \pm 0.19) \text{ g/L}]$  and hs-CRP  $[(7.1 \pm 4.2) \text{ mg/L vs } (9.58 \pm 4.60) \text{ mg/L}]$  in ticagrelor group was significantly decreased compared with those in clopidogrel group. **Conclusion:** Compared with clopidogrel, ticagrelor has stronger thrombus inhibitory effects and anti-inflammatory effects in patients with NSTE-ACS.

**Key words** non-ST-elevation acute coronary syndromes; ticagrelor; clopidogrel; fibrinogen; high-sensitive C-reactive protein

非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS)的发病率逐年上升,是危及人类健康和生命的可怕杀手。NSTE-ACS 的病理生理基础主要为冠状动脉(冠脉)严重狭窄和(或)易损斑块破裂或糜烂所致的急性血栓形成,伴或不伴血管收缩、微血管栓塞,引起冠脉血流减低和心肌缺血。NSTE-ACS 患者通常存在多部位斑块破裂,因此多种炎症、血栓形成及凝血系统激活的标志物增高。替格瑞洛作为一种新型的可逆性 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂,具有快速强效的抗血小板(PLT)作用。笔者通过与氯吡格雷比较,观察替格瑞洛对 NSTE-ACS 患

者的血栓抑制作用和抗炎作用。

### 1 对象与方法

#### 1.1 对象

入选 2015-06—2016-06 于我院就诊的 NSTE-ACS 住院患者 128 例,根据随机数表法将患者随机分为替格瑞洛组和氯吡格雷组。替格瑞洛组 66 例,男 39 例,女 27 例,年龄 $(65.3 \pm 9.2)$ 岁;氯吡格雷组 62 例,男 37 例,女 25 例,年龄 $(65.8 \pm 8.9)$ 岁。所有患者均签署知情同意书。

#### 1.2 入选标准及排除标准

入选标准:入选患者的诊断均符合《2014 ACC/AHA 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征诊治指南》<sup>[1]</sup>。排除标准:急性脑血管病变、肺栓塞、各种

<sup>1</sup>厦门大学附属第一医院内科(福建厦门,361003)

通信作者:高磊,E-mail:gaoleidoctor@126.com

急慢性感染、肿瘤、自身免疫性疾病、血液系统疾病、严重肝肾功不全、近期出血性疾病、近期手术或创伤、妊娠及哺乳期妇女。

### 1.3 用药方案

2组患者均常规给予口服阿托伐他汀钙片 20 mg(1次/d)、拜阿司匹林[入院时 0.3 g 负荷量,随后 0.1 g(1次/d)维持]和低分子肝素钠注射液 0.4 ml 皮下注射(1次/12 h),7 d 为 1 个疗程;美托洛尔缓释片 23.75 mg(1次/d),培哚普利 2 mg(1次/d)。替格瑞洛组入院后即给予 180 mg 负荷量,随后 90 mg(2次/d)维持;氯吡格雷组入院后即给予 300 mg 负荷量,随后 75 mg(1次/d)维持。

### 1.4 指标检测

采用日立 7170A 全自动生化分析仪测定纤维蛋白原(Fib)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP),2 组患者

均于治疗前、治疗后第 3 天、第 7 天测定 Fib、hs-CRP,观察 2 组治疗前后各指标的变化。

### 1.5 统计学处理

所有资料采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料用百分数表示,用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料比较

2 组患者年龄、性别、吸烟、血压、空腹血糖(FBG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、血红蛋白(Hb)、PLT、左室射血分数(LVEF)、B 型钠尿肽(BNP)等基线资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性(表 1)。

表 1 基线资料比较

Table 1 General data

项目	替格瑞洛组(66 例)	氯吡格雷组(62 例)	$\bar{x} \pm s$ P 值
年龄/岁	65.30±9.20	65.80±8.90	0.562
男:女/例	39:27	37:25	0.648
吸烟/%	45	44	0.725
收缩压/mmHg <sup>△</sup>	138.70±10.60	137.40±11.50	0.773
舒张压/mmHg	83.20±6.60	82.90±6.80	0.637
LDL-C/(mmo·L <sup>-1</sup> )	3.89±0.63	3.82±0.67	0.622
FBG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	5.78±1.32	5.72±1.37	0.537
Hb/(g·L <sup>-1</sup> )	138.00±8.62	136.00±9.17	0.526
PLT/(10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )	280.00±9.83	282.00±9.75	0.657
LVEF/%	48.00±7.68	46.00±7.97	0.726
BNP/(ng·L <sup>-1</sup> )	186.00±27.38	191.00±25.78	0.372

<sup>△</sup>1 mmHg=0.133 kPa。

### 2.2 Fib 水平比较

与治疗前比较,2 组治疗后第 3 天、第 7 天 Fib 明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后第 3 天 2 组组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后第 7 天,替格瑞洛组 Fib 水平较氯吡格雷组下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 Fib 水平比较

Table 2 Fib level comparison g/L,  $\bar{x} \pm s$

时间	替格瑞洛组(66 例)	氯吡格雷组(62 例)
治疗前	4.38±0.35	4.35±0.39
治疗后第 3 天	4.02±0.13 <sup>1)</sup>	4.10±0.15 <sup>1)</sup>
治疗后第 7 天	3.06±0.16 <sup>1)2)</sup>	3.52±0.19 <sup>1)</sup>

与同组治疗前比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与氯吡格雷组比较,<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

### 2.3 hs-CRP 水平比较

与治疗前比较,2 组治疗后第 3 天、第 7 天 hs-CRP 明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后第 3 天 2 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后第 7 天,替格瑞洛组 hs-CRP 水平较氯吡格雷组下降差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 hs-CRP 水平比较

Table 3 hs-CRP level comparison

时间	替格瑞洛组(66 例)	氯吡格雷组(62 例)
治疗前	27.30±5.20	26.90±5.50
治疗后第 3 天	18.70±5.50 <sup>1)</sup>	19.60±5.70 <sup>1)</sup>
治疗后第 7 天	7.10±4.20 <sup>1)2)</sup>	9.58±4.60 <sup>1)</sup>

与同组治疗前比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与氯吡格雷组比较,<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

NS-ACS是临床上常见的冠心病类型之一,其发病急、进展快、并发症多、病死率高,是心内科最常见的急症之一。冠状动脉粥样斑块破裂、PLT的激活与活化、血栓形成是NS-ACS的重要机制<sup>[2-3]</sup>。因此,如何有效抗PLT聚集,降低血液黏滞度是治疗NS-ACS的关键。

新型的P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂替格瑞洛是一种强效、快速、可逆的P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂。替格瑞洛不同于氯吡格雷,它是一种非前体药物,无须经肝酶代谢激活,直接作用于P2Y<sub>12</sub>受体,药物本身及其代谢产物均有活性。因此,替格瑞洛不但可快速、强效地抑制ADP介导的PLT聚集,而且有效性不受基因多态性的影响<sup>[4-5]</sup>。在RESPOND研究中,Gurbel等<sup>[6]</sup>发现替格瑞洛能克服患者对氯吡格雷的无反应性,比大剂量氯吡格雷具有更强的PLT抑制功能。替格瑞洛的另一独特之处是增加血中腺苷的含量,具有一定的抗炎和心脏保护作用<sup>[7-8]</sup>。

纤溶-凝血系统异常是引起血栓形成的重要因素,它在急性冠脉综合征的发生、发展中起着重要作用。大量研究表明,Fib升高是冠心病发病的一项独立危险因素。Fib是有肝脏合成的一种糖蛋白,异常升高的Fib可使血液黏滞度增加,促进PLT聚集,同时可参与调控其与内皮细胞、炎症细胞的结合,通过介导炎症反应、改变血液流变学、参与血栓形成等多种途径影响动脉粥样硬化病变的形成和发展,并可导致斑块纤维帽稳定性降低而使斑块破裂<sup>[9]</sup>。本研究显示,与氯吡格雷组相比,治疗7d后替格瑞洛组的Fib水平明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。提示对NSTEMI-ACS患者,替格瑞洛较氯吡格雷有更强的血栓抑制作用。

hs-CRP是一种非常敏感的炎症和组织损伤标志物。研究表明,CRP作为炎症标志物直接参与了炎症反应的过程,是动脉粥样硬化形成的罪魁祸首。hs-CRP的水平可以预测冠心病的事件。本研究显示,治疗7d后,替格瑞洛组的hs-CRP与氯吡格雷组相比明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。提示对NSTEMI-ACS患者,替格瑞洛较氯吡格雷有更强的抗炎作用。

总之,替格瑞洛作为一种新型的抗PLT药物,不受基因多态性的影响,可以更快、更强地抑制PLT聚集。在急性冠脉综合征的抗栓治疗中,阿司

匹林联合替格瑞洛优于阿司匹林联合氯吡格雷,可以使患者更多获益。

### 参考文献

- [1] AMSTERDAM E A, WENGER N K, BRINDIS R G, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of Patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64: e139-e228.
- [2] MEIER P, LANSKY A J, BAUMBACH A. Almanac 2013: acute coronary syndromes [J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2013, 41: 755-764.
- [3] BARYSHEVA N A B, MERKULOVA I N M, SHABANOVA M S S, et al. Assessment of Coronary Plaques in Patients With Acute Coronary Syndrome Without Persistent ST-Segment Elevation [J]. Kardiologiia, 2015, 55: 5-11.
- [4] YANG Y, LEWIS J P, HULOT J S, et al. The pharmacogenetic control of antiplatelet response: candidate genes and CYP2C19 [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2015, 11: 1599-1617.
- [5] STORELLI F, DAALI Y, DESMEULES J, et al. Pharmacogenomics of Oral Antithrombotic Drugs [J]. Curr Pharm Des, 2016, 22: 1933-1949.
- [6] GURBEL P A, BLIDEN K P, BUTLER K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study [J]. Circulation, 2010, 121: 1188-1199.
- [7] THOMAS M R, OUTTERIDGE S N, AJJAN R A, et al. Platelet P2Y<sub>12</sub> Inhibitors Reduce Systemic Inflammation and Its Prothrombotic Effects in an Experimental Human Model [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35: 2562-2570.
- [8] TUNJUNGPUTRI RN, RIKSEN N, RONGEN G, et al. Differential effects of platelets and platelet inhibition by ticagrelor on TLR2- and TLR4-mediated inflammatory responses [J]. Thromb Haemost, 2015, 113: 1035-1045.
- [9] ZHOU B, PAN Y, YU Q, et al. Fibrinogen facilitates atherosclerotic formation in Sprague-Dawley rats: A rodent model of atherosclerosis [J]. Exp Ther Med, 2013, 5: 730-734.

(收稿日期:2016-08-15;修回日期:2016-11-21)