

替格瑞洛治疗急性 ST 段抬高型心梗的随机对照研究

钱晓东,程绪杰,赵欣,贺永明,周亚峰,杨向军*

(苏州大学附属第一医院心内科,江苏 苏州 215006)

[摘要] **目的:**比较替格瑞洛和氯吡格雷对急性 ST 段抬高性心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction,STEMI)患者的临床预后、安全性、血小板最大聚集率(maximum aggregation rate,MAR)及高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein,hs-CRP)的影响。**方法:**109 例 STEMI 患者被随机分入替格瑞洛组和氯吡格雷组,替格瑞洛组给予 180 mg 替格瑞洛顿服、90 mg bid 维持,氯吡格雷组给予 600 mg 氯吡格雷顿服、75 mg qd 维持,两组患者均成功接受急诊冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention,PCI)。比较两组 30 d 的主要心脏不良事件及出血事件的发生率。检测服药前、服药后 7 d 及 30 d 的 MAR 和 hs-CRP 水平。**结果:**服药后 30 d,两组主要心脏不良事件发生率的差异无统计学意义(7.3% vs 1.9%, $P = 0.363$),两组均只发生轻微出血事件,发生率的差异无统计学意义(7.3% vs 14.8%, $P = 0.208$)。在以 ADP 诱导的血小板聚集率检测中,替格瑞洛组服药 7 d 及 30 d 的 MAR 均显著低于氯吡格雷组 [7 d:(22.80 ± 6.37)% vs (30.96 ± 8.90)%, $P < 0.001$;30 d:(22.26 ± 5.85)% vs (30.87 ± 8.54)%, $P < 0.001$]。在服药后 7 d 和 30 d,氯吡格雷组分别有 6 例(10.9%)和 5 例(9.1%)患者的血小板聚集抑制率低于 30%,而替格瑞洛组无论在 7 d 还是 30 d,均无一例血小板聚集抑制率低于 30%。两组患者在服药前、服药 7 d 及服药 30 d 的 hs-CRP 水平的差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**和氯吡格雷比较,替格瑞洛可以更强地抑制血小板聚集,且两者安全性相似。但未发现替格瑞洛可显著改善 STEMI 患者的短期预后。

[关键词] 心肌梗死;血小板聚集;替格瑞洛

[中图分类号] R541.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)11-1515-07

doi:10.7655/NYDXBNS20141111

A randomized control study of ticagrelor therapy on patients with acute ST-elevation myocardial infarction

Qian Xiaodong, Cheng Xujie, Zhao Xin, He Yongming, Zhou Yafeng, Yang Xiangjun*

(¹Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China)

[Abstract] **Objective:**To compare the effect of ticagrelor and clopidogrel on maximum aggregation rate(MAR) and high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) of clinical outcomes,security,platelets in patients with acute ST-elevation myocardial infarction(STEMI). **Methods:**A total of 109 consecutive patients with STEMI was randomized into two groups. One group received 180 mg loading dose ticagrelor followed by 90 mg twice daily thereafter,while the other received 600 mg clopidogrel followed by 75 mg daily thereafter. The patients of two groups were all successfully underwent acute percutaneous coronary intervention(PCI). The incidence of major adverse cardiovascular events(MACE) and hemorrhagic events of the two groups were compared after 30 days. MAR and hs-CRP levels were detected before and after 7 days and 30 days with therapy. **Results:**The differences of MACE and hemorrhage rate during 30 days between two groups were not statistically significant (7.3% vs 1.9%, $P = 0.363$;7.3% vs 14.8%, $P = 0.208$). Baseline characteristics,platelet aggregation and hs-CRP were similar between the two groups. ADP-induced platelet aggregation detection showed that the ticagrelor group has a lower MAR than the clopidogrel group both at 7 days and 30 days after administration [7 days (22.80 ± 6.37)% vs (30.96 ± 8.90)%, $P < 0.001$;30 days(22.26 ± 5.85)% vs (30.87 ± 8.54)%, $P < 0.001$]. After 7 and 30 days administration,the inhibitory rate of blood platelet aggregation was lower than 30% in 6 cases (10.9%)and 5 cases (9.1%)of the clopidogrel group,while in the ticagrelor group,no case of platelet aggregation inhibition rate was lower than 30%. The hs-CRP concentration at baseline,7 days and 30 days were similar between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:**Administration of ticagrelor

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81170174);江苏省医学创新团队与领军人才项目(LJ201140);江苏省自然科学基金(BK2011304);江苏省“科教兴卫”医学重点人才项目(RC2011111)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:yang_xiangjun@163.com

results in more intense inhibition of platelet aggregation than administration of clopidogrel. The safeties of ticagrelor and clopidogrel are similar. No significant clinical benefit was acquired with ticagrelor in short-term evaluation.

[Key words] myocardial infarction; platelet aggregation; ticagrelor

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(11): 1515-1521]

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 是由于斑块破裂导致冠状动脉血栓性闭塞, 从而引起心肌缺血坏死。血小板激活是发生 STEMI 的重要环节和危险因素。紧急的经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 也已成为治疗 STEMI 的重要手段。2010 年《中国急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》建议, 应在 PCI 过程中或术后尽早给予 STEMI 患者负荷剂量的 P2Y₁₂ 受体抑制剂并予以长期维持, 可选药物包括: 氯吡格雷、替格瑞洛以及普拉格雷^[1]。2012 年美国心脏病学会基金会 (ACCF) 和美国心脏协会 (AHA) 联合发布的新版《急性 ST 段抬高型心肌梗死管理指南》中将普拉格雷和替格瑞洛列为可以和氯吡格雷并列使用的抗栓药物^[2]。替格瑞洛是新一代的抗血小板聚集药物, 对于国内患者, 替格瑞洛是否和氯吡格雷同样有效, 能否发挥比氯吡格雷更强的血小板聚集抑制作用, 对 STEMI 患者炎症因子如高敏 C 反应蛋白 (high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 的影响如何, 目前尚缺乏明确的研究结果。本研究针对国内的 STEMI 患者, 比较替格瑞洛和氯吡格雷的疗效和安全性, 比较两种药物对患者血小板最大聚集率 (maximum aggregation rate, MAR) 以及炎症因子 hs-CRP 的影响, 从而为 STEMI 的治疗提供更多参考。

1 对象和方法

1.1 对象

入选患者为 2012 年 1 月~2013 年 6 月在苏州大学附属第一医院心内科行急诊 PCI 治疗的 STEMI 患者。入选标准: ①年龄 >18 岁并且 <80 岁; ②持续胸痛 30 min 以上, 静滴硝酸甘油胸痛不缓解; ③心电图两个相邻导联 ST 段抬高 ≥ 0.1 mV; ④心功能 Killip I~III 级; ⑤签署知情同意书。排除标准: ①入院时已无行急诊 PCI 的指征; ②应用除氯吡格雷、替格瑞洛及阿司匹林之外的其他抗血小板药物治疗如血小板 II b/III a 受体拮抗剂、双嘧达莫等; ③心功能 Killip IV 级, 或左室射血分数 < 30%; ④患者病变复杂, 急诊 PCI 后需进一步择期再次行 PCI 术或择

期行冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG) 术者; ⑤1 年内有过 PCI 术或 CABG 的患者; ⑥肾功能不全 (血肌酐 > 265 $\mu\text{mol/L}$); ⑦合并其他严重疾病如肝病、肌病史、恶性肿瘤、明确消化道溃疡或 3 个月内有消化道出血等。

2012 年 1 月~2013 年 6 月, 共有 315 例 STEMI 患者入住苏州大学附属第一医院心血管内科, 206 例患者被排除, 其中 23 例患者无急诊手术指征 (包括胸痛已缓解、胸痛超过 24 h), 103 例患者围手术期使用了血小板 II b/III a 受体拮抗剂, 29 例患者心功能 Killip IV 级或射血分数低于 30%, 43 例患者病变复杂需择期再行 PCI 术或 CABG 术, 8 例患者血肌酐 > 265 $\mu\text{mol/L}$ 。共有 109 例患者成功入组, 其中氯吡格雷组 55 例, 替格瑞洛组 54 例。本研究已经苏州大学附属第一医院医学伦理学委员会批准 [(2013) 伦审批第 052 号], 所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

所有拟入选患者均在服用氯吡格雷、替格瑞洛及阿司匹林负荷量前采血, 用于测定基线的 MAR 及 hs-CRP 浓度, 然后患者被随机分入替格瑞洛组或氯吡格雷组。氯吡格雷组立即口服氯吡格雷 (商品名: Plavix, Sanofi-Aventis 公司, 美国) 600 mg 及阿司匹林 (Bayaspirin Enteric-coated Tablets, Bayer 公司, 德国) 300 mg。替格瑞洛组口服替格瑞洛 (商品名: Brilinta, AstraZeneca 公司, 英国) 180 mg 及阿司匹林 300 mg。立即行急诊 PCI 术, 就诊至球囊扩张时间均小于 90 min。术中应用普通肝素常规抗凝 (60 U/kg)。术后氯吡格雷组每天口服氯吡格雷 75 mg, 每天 1 次; 替格瑞洛组每天口服替格瑞洛 90 mg, 早晚各 1 次。所有患者每天服阿司匹林 100 mg。所有患者术后 5 d 内均接受依诺肝素抗凝, 4 000 AxaIU q12 h 皮下注射。所有患者均接受他汀类药物, 包括阿托伐他汀 20 mg/d、瑞苏伐他汀 10 mg/d 以及辛伐他汀 40 mg/d。

1.2.2 MAR 和 hs-CRP 的测定

在服药前、服药 7 d 和 30 d 时, 分别以 3.2% 枸橼酸盐抗凝真空管采集受试者肘静脉血, 每人采 2

管,其中 1 管用于 MAR 的检测,另 1 管用于 hs-CRP 检测。MAR 的测定:采用 PL-11 血小板分析仪(南京神州英诺华医疗科技有限公司),以全血连续计数检测法测定 MAR,诱导剂为二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP),由南京神州英诺华医疗科技有限公司提供。使用移液器吸取 0.5 ml 枸橼酸盐抗凝全血至 PL-11 检测试管并开始自动检测。全血标本经两次血小板基础值计数后,仪器自动加入 40 μ l 浓度为 50 μ mol/L 的 ADP (全血中最终浓度 4 μ mol/L),并连续间隔一定时间对血标本中血小板计数,当得到最低血小板计数时自动换算结果,即 $MAR=[(初始血小板数-最低血小板数)/初始血小板数]\times 100\%$ 。检测于取血 1 h 内完成。计算两组服药 7 d 及 30 d 的血小板聚集抑制率(inhibition of platelet aggregation,IPA), $IPA(\%)=[(基线 MAR-服药后 MAR)/基线 MAR]\times 100\%$ ^[3]。规定 $IPA<30\%$ 为抗血小板药物抵抗^[4]。hs-CRP 浓度采用免疫比浊法测定(贝克曼公司,美国),以 mg/dl 来表示。

1.2.3 记录两组临床主要不良事件

记录两组 30 d 的临床主要不良事件,包括心血管死亡、非致死性急性心肌梗死(不包括支架内血栓)、急性或亚急性支架内血栓事件(冠脉造影证实)和靶血管重建(再次 PCI 及 CABG)以及脑卒中。急性支架内血栓形成定义为支架置入后 24 h 内血栓性支架闭塞。亚急性支架内血栓形成定义为支架置入术 1 d 后至 1 个月内发生血栓性支架闭塞。

1.2.4 记录两组出血事件

记录两组 30 d 的出血事件,观察有无血小板减少(血小板计数 $<70\times 10^9$ 个/L)。出血采用 TIMI 出血分级标准:①主要出血:颅内出血或临床可见出血(包括影像学诊断),伴血红蛋白浓度下降 ≥ 50 g/L;②小出血:临床可见出血(包括影像学诊断),伴血红蛋白浓度下降 30~50 g/L;③轻微出血:临床可见出血(包括影像学诊断),血红蛋白浓度下降 < 30 g/L。

1.3 统计学方法

使用 SPSS19.0 进行统计分析。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间计量资料的比较采用独立样本 *t* 检验,组内不同时间点的比较采用重复测量设计资料的方差分析。计数资料用率或百分比表示,采用卡方检验(Chi-square Test)或 Fisher 确切概率法检验。以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的基线资料

两组患者中,年龄、性别、高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟、早发冠心病家族史等冠心病危险因素的差异无统计学意义。两组患者在血肌酐、发病时间、就诊到球囊扩张时间、左室射血分数、罪犯血管构成、支架植入数、术后用药情况等方面的差异无统计学意义(表 1)。

2.2 两组患者 MAR 的比较

表 1 两组患者临床资料

Table 1 General data of patients in the two groups

观察指标	氯吡格雷组(n=55)	替格瑞洛组(n=54)	P 值
男性[n(%)]	38(69.1)	40(74.1)	0.564
年龄(岁)	66.0 \pm 10.6	64.9 \pm 10.8	0.570
高血压[n(%)]	37(67.3)	33(61.1)	0.502
糖尿病[n(%)]	12(21.8)	9(16.7)	0.495
高脂血症[n(%)]	15(27.3)	18(33.3)	0.491
吸烟史[n(%)]	30(54.5)	26(48.1)	0.504
早发冠心病家族史[n(%)]	13(23.6)	8(14.8)	0.243
血肌酐(μ mol/L)	84.3 \pm 18.0	82.7 \pm 13.8	0.607
罪犯血管为前降支[n(%)]	27(49.1)	23(42.6)	0.496
罪犯血管为右冠状动脉[n(%)]	19(34.5)	24(44.4)	0.290
罪犯血管为回旋支[n(%)]	9(16.4)	7(13.0)	0.616
就诊时发病时间(h)	5.6 \pm 2.8	5.4 \pm 2.5	0.635
就诊至球囊扩张时间(min)	77.6 \pm 9.5	78.4 \pm 10.1	0.676
左室射血分数(%)	46.4 \pm 5.5	47.7 \pm 6.0	0.217
β 受体阻滞剂[n(%)]	47(85.5)	49(90.7)	0.395
血管紧张素转换酶抑制剂或肾上腺素能受体结合剂[n(%)]	47(85.5)	48(88.9)	0.592
接受支架的患者数[n(%)]	45(81.8)	46(85.2)	0.636

表2显示,服药前氯吡格雷组和替格瑞洛组的MAR水平差异无统计学意义 [(72.07 ± 7.30)% vs (73.22 ± 6.67)%, $P = 0.498$]。氯吡格雷组患者在ADP的诱导下,服药7 d以及30 d的MAR分别为(30.96 ± 8.90)%和(30.87 ± 8.54)%,均显著低于服药前水平($P < 0.001$);服药7 d和30 d的MAR差异无统计学意义($P = 0.905$)。替格瑞洛组在ADP的诱导下,服药7 d及30 d的MAR分别为(22.80 ± 6.37)%和(22.26 ± 5.85)%,均显著低于服药前($P < 0.001$);服药7 d和30 d的MAR无明显差异($P = 0.557$)。两组患者间比较,氯吡格雷组患者服药7 d及30 d的MAR均显著高于替格瑞洛组($P < 0.001$)。服药7 d时氯吡格雷组和替格瑞洛组的IPA分别为(56.50 ± 13.71)%和(68.79 ± 8.44)%,替格瑞洛组显著高于氯吡格雷组($P < 0.001$)。服药30 d时氯吡格雷组和替格瑞洛组的IPA分别为(56.82 ± 12.59)%和(69.34 ± 8.55)%,替格瑞洛组亦显著高于氯吡格雷组($P < 0.001$)。7 d时氯吡格雷组有6例IPA < 30%,替格瑞洛组无一例IPA < 30%(10.9% vs 0%, $P = 0.027$);30 d时氯吡格雷组有5例IPA < 30%,替格瑞洛组无一例IPA < 30%(9.1% vs 0%, $P = 0.057$)。

表2 两组的MAR及IPA比较

观察指标	氯吡格雷组	替格瑞洛组	P值
服药前MAR	72.07 ± 7.30	73.22 ± 6.67	0.498
服药7 d时MAR	30.96 ± 8.90*	22.80 ± 6.37*	<0.001
服药30 d时MAR	30.87 ± 8.54*	22.26 ± 5.85*	<0.001
服药7 d时IPA	56.50 ± 13.71	68.79 ± 8.44	<0.001
服药30 d时IPA	56.82 ± 12.59	69.34 ± 8.55	<0.001

与服药前比较, * $P < 0.001$ 。

2.3 两组主要临床不良事件比较

服药30 d后随访,两组患者均无死亡病例。氯吡格雷组发生主要临床不良事件4例(7.3%),包括1例经造影证实的支架内血栓形成,3例因不稳定性心绞痛/非ST段抬高型心肌梗死(unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction, UA/NSTEMI)而再次行PCI术;替格瑞洛组主要临床不良事件1例(1.9%),因UA/NSTEMI而再次行PCI术。两组之间主要临床不良事件发生率的差异无统计学意义(7.3% vs 1.9%, $P = 0.363$)。

2.4 两组出血风险比较

服药30 d内两组患者均未发生大出血或小出血,无患者发生血小板减少。氯吡格雷组4例

(7.3%)发生轻微出血,包括1例呕吐物隐血阳性(住院期间发生,以泮托拉唑80 mg静滴1次后缓解),1例鼻出血,1例痔疮出血,1例皮下瘀斑。替格瑞洛组8例(14.8%)发生轻微出血,包括1例呕吐物隐血阳性(住院期间发生,以泮托拉唑80 mg静滴1次后缓解),3例痔疮出血,3例鼻出血,1例皮下瘀斑。两组出血事件发生率比较,差异无统计学意义(7.3% vs 14.8%, $P = 0.208$)。

2.5 两组患者hs-CRP的比较

氯吡格雷组服药7 d时hs-CRP与服药前时比较,差异无统计学意义($P = 0.952$),服药30 d时hs-CRP显著低于服药前和服药7 d时的hs-CRP水平($P < 0.001$)。替格瑞洛组服药7 d时hs-CRP与服药前比较,差异无统计学意义($P = 0.837$),服药30 d的hs-CRP显著低于服药前和服药7 d时hs-CRP水平($P < 0.001$)。两组hs-CRP在服药前($P = 0.737$)、服药7 d时($P = 0.949$)以及服药30 d时($P = 0.938$)时,差异均无统计学意义(表3)。

表3 两组的hs-CRP比较

观察时间	氯吡格雷组	替格瑞洛组	P值
服药前	3.27 ± 1.57	3.36 ± 1.27	0.737
服药7 d	3.29 ± 1.64	3.31 ± 1.63	0.949
服药30 d	2.36 ± 0.85**	2.35 ± 0.74**	0.938

与服药前比, * $P < 0.001$;与服药7 d时比较, ** $P < 0.001$ 。

3 讨论

STEMI是由于冠状动脉内血栓形成导致的冠状动脉急性闭塞,起病急、病情重,是严重影响人们健康的心血管急症。血小板的聚集和黏附在STEMI病理生理学改变中起着关键作用,而ADP在血小板聚集诱发止血和动脉血栓形成中起重要作用。ADP结合到血小板P2Y₁₂受体上,导致结构变化和G蛋白激活,激活的血小板P2Y₁₂受体使糖蛋白IIb/IIIa受体得到活化,进而导致血小板聚集和黏附^[5]。

抗血小板是治疗STEMI的基石,尤其是紧急PCI治疗,需要迅速有效地抑制血小板聚集。对于STEMI患者,目前指南推荐首选阿司匹林和氯吡格雷双重抗血小板治疗。氯吡格雷是一种血小板P2Y₁₂受体拮抗剂,虽然它明确存在抗血小板作用,但也存在一些缺点:①氯吡格雷为前体药物,须在肝细胞色素P450酶作用下代谢为活性产物^[6];②抗血小板作用起效较慢^[7];③由于基因多态性,部分急性冠脉综合征患者可能对氯吡格雷反应低下或无反

应,使得相关心血管事件风险增加^[8];④氯吡格雷与血小板 ADP 受体 P2Y₁₂ 的结合是不可逆的,对于需要外科手术的患者,可能造成出血增加^[9];⑤质子泵抑制剂可能会与氯吡格雷竞争肝细胞色素 P450 同工酶的结合位点,进而导致氯吡格雷的抗血小板活性降低^[10]。在本研究中,服药 7 d 后氯吡格雷组有 6 例患者的 IPA 低于 30%,服药 30 d 时氯吡格雷组有 5 例患者的 IPA 低于 30%,这可能与氯吡格雷的上述缺点有关。

替格瑞洛与氯吡格雷不同,它通过变构调节发挥效应,可逆地结合到 P2Y₁₂ 受体上^[11],抑制 ADP 信号传递和受体结构变化,锁定血小板在非活化状态。P2Y₁₂ 受体在替格瑞洛分子解离后仍然具有功能,ADP 仍然能结合到它原来的结合点上^[12]。替格瑞洛是非前体药,口服可直接起效,无需依赖肝酶代谢激活,因而在细胞色素酶存在弱代谢基因或是同时使用 CYP3A 酶抑制剂的情况下,其抑制血小板的作用并不受到影响^[13]。在本研究中,服药 7 d 及服药 30 d 后,替格瑞洛组无患者出现 IPA < 30%,显示替格瑞洛相比氯吡格雷在抗血小板强度方面的优势。

欧洲心脏病学会 2009 年会上,血小板抑制和患者转归 (platelet inhibition and patient outcomes, PLATO) 研究首次披露实验结果。PLATO 研究纳入超过 18 000 例急性冠状动脉综合征患者,对比了替格瑞洛 (180 mg 顿服,90 mg bid) 与氯吡格雷 (300~600 mg 顿服,75 mg qd),随访 1 年,观察主要终点事件包括心血管疾病引起的死亡、心肌梗死和中风的发生率。结果显示,替格瑞洛组主要终点事件发生率显著低于氯吡格雷组 (9.8% vs 11.7%, $P < 0.001$);替格瑞洛组次级终点心肌梗死的发生率、心血管死亡发生率及全因病死率显著低于氯吡格雷组,而卒中的发生率两组间无差异;两组间主要出血的发生率无差异。由此得出结论,与氯吡格雷比较,替格瑞洛能显著降低急性冠状动脉综合征患者心血管死亡和心肌梗死的发生率^[14]。ONSET/OFFSET 研究中,替格瑞洛 (180 mg 顿服,90 mg bid) 在整个给药期间的血小板活性显著低于氯吡格雷 (600 mg 顿服,75 mg qd),并且替格瑞洛达到最大药效时间仅需 2 h,而氯吡格雷则需要 8 h^[15]。替格瑞洛组的 IPA 在首剂后 2~8 h 内无显著变化,而氯吡格雷组 2~8 h 内 IPA 显著下降,这些数据提示替格瑞洛起效快、持续时间长、药效稳定^[16]。在本研究中,无论是用药后 7 d 还是用药后 30 d,替格瑞洛都比氯吡格雷达有更强的血小板抑制作用,两组在 30 d 的主要临床终点事件的

差异无统计学意义。这与 PLATO 研究的结果不尽相同。这可能与我们的观察仅 30 d,周期不够长有关。而 PLATO 研究的直接 PCI 亚组分析中,相比氯吡格雷,替格瑞洛可进一步降低心梗、中风及心血管死亡的风险,但未达到统计学意义 (10.8% vs 9.4%, $P = 0.07$)^[17]。所以我们仍将继续随访这些患者,并收集更多的患者入组,以期得到更有说服力的结果。

在本研究中,两组患者无严重出血事件发生,两组患者均未出现血小板减少,均只发生轻微出血事件,且发生率差异无统计学意义,提示替格瑞洛虽有更强的抗血小板聚集功能,但并未带来更多出血事件,这与 PLATO 研究结果是一致的。

众所周知,抗血小板治疗是把“双刃剑”,疗效提高并不一定能带来显著的临床净获益。近年大量研究证实,按照现有的标准化用药方式,约 30% 患者无效或药效不足,而同时又约有 10% 的患者因药效过量而有出血倾向^[18]。要避免抗血小板药物过量或不足,唯一可行的方式就是进行血小板功能检测,确定患者个体血小板功能状况,给予恰当的用药。2012 年,美国 UA/NSTEMI 患者管理指南的要点更新,对血小板功能和基因型检测给予了 II b 类推荐^[19]。

以往的血小板聚集功能检测主要采用分离富含血小板血浆,对聚集前后透光率改变状况进行检测 (光学法),由于其检测前需比较繁琐的样本制备:分离制备贫血小板血浆和富血小板血浆,然后才能进行检测,且检测结果重复性较差 (变异系数 $\geq 15%$)^[20],因此,尽管该方法应用历史最长,但其临床实际价值有限。本研究采用近年开发的新型血小板聚集功能检测方法,以全血为样本连续检测在加入诱聚剂前后血小板数量变化,是自动化检测血小板聚集功能的方法 (简称全血连续计数检测法)。该方法克服了光学检测法的诸多不足,直接采用新鲜收集的全血上机检测,用血量少 (0.5 ml),检测方便快捷,检测结果重复性好 (变异系数 $< 7%$)。该方法无论在操作方便程度、检测结果质量及系统质量控制等方面都能够较好地满足临床实际需要。

炎症是动脉粥样硬化和急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的重要起动因子,研究证实多种炎症因子可以预测冠心病患者的预后^[21]。C 反应蛋白 (CRP) 及 hs-CRP 就是其中重要的炎症因子,也是被研究最多的炎症因子,近来它被认为是心血管疾病的独立危险因素^[22]。Hartford 等^[23]研究发现,心梗后第 4 天,CRP 水平会达到峰值,以后 CRP 水

平才会逐渐下降,部分患者需要到发病后3个月,CRP才能降到基线水平。目前有关替格瑞洛和氯吡格雷对冠心病患者hs-CRP影响的研究还不多。Chen等^[24]对比了联用阿司匹林及氯吡格雷和单用阿司匹林对非ST段抬高型ACS患者CRP水平的影响,结果发现两组CRP在服药后7d和30d均显著低于基线水平,且联合治疗组较单用阿司匹林组CRP下降更多。Palmerini等^[25]研究发现对于STEMI的患者,和每天75mg氯吡格雷相比,加大氯吡格雷的剂量至每天150mg,可以显著降低心梗后1周和1个月的CRP水平。本研究发现,两组患者服药7d后的CRP水平与服药前比较,差异均无统计学意义;两组在服药后30d的CRP水平均显著低于服药前水平和服药7d后的水平。对氯吡格雷组和替格瑞洛组两组之间hs-CRP的水平进行比较,无论在服药前、服药后7d还是30d,差异均无统计学意义。提示两种药物对hs-CRP的影响是相似的。Husted等^[26]也有类似发现,他们比较了替格瑞洛和氯吡格雷对非ST段抬高型ACS患者的hs-CRP水平的影响,结果发现,无论在基线时、出院时还是发病后4周,两组的hs-CRP水平无明显差异,其他炎症因子水平包括白介素6(IL-6)、髓过氧化物酶(MPO)以及可溶性CD40配体(sCD40L)的差异也无统计学意义。虽然有研究发现CRP的水平与ACS患者30d^[27]、6个月^[28]以及5年^[29]的死亡率直接相关,CRP也已经成为某些治疗的靶点^[30],但尚无证据证明,采取措施直接干预CRP水平可以改善ACS患者的预后。

综上所述,替格瑞洛可以提供比氯吡格雷更强的抗血小板作用,且性能稳定,不易出现抗血小板药物抵抗。替格瑞洛在减少心血管事件的同时不增加出血事件,可以和氯吡格雷一样降低hs-CRP的水平,具有抑制炎症的作用。未发现替格瑞洛可显著改善STEMI患者的短期预后。替格瑞洛的疗效和安全性还需要在更多临床试验和观察中进一步分析。

[参考文献]

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2010,38(8):675-690
- [2] Jneid H,Anderson JL,Wright RS,et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update):a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. Circulation,2012,126(7):875-910
- [3] Gurbel PA,Bliden KP,Butler K,et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease:the ONSET/OFFSET study [J]. Circulation,2009,120(25):2577-2585
- [4] Bonello L,Tantry US,Marcucci R,et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate[J]. J Am Coll Cardiol,2010,56(12):919-933
- [5] Fuss B. Signaling pathways mediating adhesion and spreading through extracellular ADP and the P2Y12 receptor;presented by Maria P. Abbracchio[J]. Purinergic Signal,2013,9(2):131-133
- [6] Nakata T,Miyahara M,Nakatani K,et al. Relationship between CYP2C19 loss-of-function polymorphism and platelet reactivities with clopidogrel treatment in Japanese patients undergoing coronary stent implantation [J]. Circ J,2013,77(6):1436-1444
- [7] Patti G,Colonna G,Pasceri V,et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention:results from the ARMYDA-2 (antiplatelet therapy for reduction of myocardial damage during angioplasty)study[J]. Circulation,2005,111(16):2099-2106
- [8] Viviani AC,Briguori C,Roncarati R,et al. Routine assessment of on-clopidogrel platelet reactivity and gene polymorphisms in predicting clinical outcome following drug-eluting stent implantation in patients with stable coronary artery disease[J]. JACC Cardiovasc Interv,2013,6(11):1166-1175
- [9] Ebrahimi R,Bakaeen FG,Uberoi A,et al. Effect of clopidogrel use post coronary artery bypass surgery on graft patency[J]. Ann Thorac Surg,2014,97(1):15-21
- [10] Tsantes AE,Ikonomidis I,Papadakis I,et al. Impact of the proton pump inhibitors and CYP2C19 * 2 polymorphism on platelet response to clopidogrel as assessed by four platelet function assays[J]. Thromb Res,2013,132(2):e105-111
- [11] Hobl EL,Derhaschnig U,Firbas C,et al. Reversal strategy in antagonizing the P2Y12 -inhibitor ticagrelor[J]. Eur J Clin Invest,2013,43(12):1258-1261
- [12] Storey RF,Bliden KP,Ecob R,et al. Earlier recovery of platelet function after discontinuation of treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in patients with high antiplatelet responses[J]. J Thromb Haemost,2011,9(9):1730-1737

- [13] Goodman SG,Clare R,Pieper KS,et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor:insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial[J]. *Circulation*, 2012, 125(8):978-986
- [14] Wallentin L,Becker RC,Budaj A,et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med Overseas Ed*, 2009, 361(11):1045-1057
- [15] Bliden KP,Tantry US,Storey RF,et al. The effect of ticagrelor versus clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity:combined analysis of the ONSET/OFFSET and RESPOND studies[J]. *Am Heart J*, 2011, 162(1):160-165
- [16] Tantry US,Bliden KP,Wei C,et al. First analysis of the relation between CYP2C19 genotype and pharmacodynamics in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel;the ONSET/OFFSET and RESPOND genotype studies[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3(6):556-566
- [17] Steg PG,James S,Harrington RA,et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention:A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO)trial subgroup analysis [J]. *Circulation*, 2010, 122(21):2131-2141
- [18] Janssen PW,ten Berg JM. Platelet function testing and tailored antiplatelet therapy[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6(3):316-328
- [19] Jneid H. The 2012 ACCF/AHA Focused update of the unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction (UA/NSTEMI)guideline;a critical appraisal[J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2012, 8(3):26-30
- [20] Ko YG,Suh JW,Kim BH,et al. Comparison of 2 point-of-care platelet function tests, VerifyNow Assay and Multiple Electrode Platelet Aggregometry, for predicting early clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Am Heart J*, 2011, 161 (2):383-390
- [21] Lucas AR,Korol R,Pepine CJ. Inflammation in atherosclerosis:some thoughts about acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2006, 113(17):e728-732
- [22] Abd ETA,Mohamed RH. Human C-reactive protein gene polymorphism and metabolic syndrome are associated with premature coronary artery disease[J]. *Gene*, 2013, 532(2):216-221
- [23] Hartford M,Wiklund O,Mattsson HL,et al. CRP, interleukin-6,secretory phospholipase A2 group II A, and intercellular adhesion molecule-1 during the early phase of acute coronary syndromes and long-term follow-up[J]. *Int J Cardiol*, 2006, 108(1):55-62
- [24] Chen YG,Xu F,Zhang Y,et al. Effect of aspirin plus clopidogrel on inflammatory markers in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2006, 119(1):32-36
- [25] Palmerini T,Barozzi C,Tomasi L,et al. A randomised study comparing the antiplatelet and antiinflammatory effect of clopidogrel 150 mg/day versus 75 mg/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(4):309-314
- [26] Husted S,Storey RF,Harrington RA,et al. Changes in inflammatory biomarkers in patients treated with ticagrelor or clopidogrel[J]. *Clin Cardiol*, 2010, 33(4):206-212
- [27] Scirica BM,Morrow DA,Cannon CP,et al. Clinical application of C-reactive protein across the spectrum of acute coronary syndromes[J]. *Clin Chem*, 2007, 53(10):1800-1807
- [28] Baldus S,Heeschen C,Meinertz T,et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2003, 108(12):1440-1445
- [29] Zairis MN,Adamopoulou EN,Manousakis SJ,et al. The impact of hs C-reactive protein and other inflammatory biomarkers on long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndromes[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 194(2):397-402
- [30] Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease:from improved risk prediction to risk-guided therapy [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(6):5126-5134

[收稿日期] 2014-02-25