

(8):4666-4667.

[6] 丁亮莲. 宫外孕Ⅱ号方加味治疗异位妊娠 40 例临床分析[J]. 中外医疗, 2012, 31(23):111.

[7] 赵娟娟, 武春贤. 宫外孕Ⅱ号方治疗异位妊娠 20 例[J]. 吉林医学, 2011, 32(35):7515-7516.

[8] 单倩倩, 颜士杰. MTX 联合中药保守治疗异位妊娠的临床疗效观察[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2012, 11(5):28-29.

[9] 徐光. 中西医结合保守疗法治疗异位妊娠的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 4(13):11.

[10] 夏爱华, 徐平. 米非司酮联合氨甲蝶呤和宫外孕Ⅱ号方治疗异位妊娠 126 例临床分析[J]. 赣南医学院学报, 2012, 32(6):914-915.

[11] 崔婷婷. 中西医结合治疗异位妊娠的研究[J]. 中外健康文摘, 2011, 8(37):309-310.

[12] 王旺. 中西医结合治疗未破损期异位妊娠 60 例临床体会[J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(22):23-24.

[13] 韦桂梅. 两种给药方法治疗异位妊娠 55 例疗效观察[J]. 医药前沿, 2013, 5(19):114-115.

[14] 彭云, 林燕. MTX 宫颈注射联合中药治疗异位妊娠 60 例[J]. 河南中医, 2014, 34(3):485-486.

(收稿日期:2017-06-27 修回日期:2017-09-18)

• 临床研究 •

替格瑞洛对 ACS 患者 PCI 术后心功能及血小板聚集的影响

卓书江¹, 卢春山², 王志胜¹, 李光智¹

(1. 海南省中医院心血管内科, 海口 570203; 2. 北京安贞医院, 北京 100029)

摘要:目的 探讨替格瑞洛对急性冠脉综合征(ACS)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后心功能及血小板聚集的影响。方法 将 114 例接受 PCI 手术的 ACS 患者随机分为两组, 每组 57 例。对照组在常规治疗的基础上行氯吡格雷治疗, 研究组在常规治疗基础上行替格瑞洛治疗。对比两组心脏功能改善、抑制血小板聚集、不良心血管事件发生情况。结果 术后 1、3、6 个月, 研究组左室射血分数(LVEF)水平高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 左室舒张末期内径(LVEDD)水平低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 术后第 1、7、28 天两组血小板最大聚集率(MPAR)、P2Y12 反应单位(PRU)水平降低, 研究组 MPAR 水平改善程度优于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), PRU 水平改善程度优于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。术后 6 个月, 研究组主要不良心血管事件(MACE)发生率(7.01%)低于对照组(22.80%), 差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 替格瑞洛能显著的改善心脏功能、提高心室射血分数、有效抑制血小板聚集、对心肌损伤修复具有积极意义、具有良好的安全性。

关键词:替格瑞洛; 氯吡格雷; 急性冠脉综合征; 经皮冠状动脉介入治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.24.038 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2017)24-3458-03

急性冠脉综合征(ACS)具有发病率高、病情危急、致死致残率高、反复发作等特点。其发病机制为炎症介导下冠状动脉内膜不稳定性粥样斑块破裂, 诱发血小板聚集, 凝血酶形成, 形成血栓, 造成冠状动脉部分或完全阻塞, 冠状动脉血流量和心肌的供需平衡被打破, 心肌缺血缺氧而损伤^[1]。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是治疗急重 ACS 患者的主要手段, 但手术过程伴随动脉机械损伤, 血栓产生的风险^[2]。因此行 PCI 治疗需要加强抗血小板和抗凝血治疗。替格瑞洛是一种新型的环戊基三唑嘧啶类受体抑制剂, 能直接与受体可逆性结合, 抑制血小板聚集。本文探讨替格瑞洛在 ACS 患者 PCI 术后的心脏功能, 血小板凝聚功能方面的影响, 为替格瑞洛的临床安全有效应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2015 年 12 月在海南省中医院心血管内科住院并接受 PCI 术的 ACS 患者共 114 例, 按照序列号法分为两组, 每组 57 例。研究组男 30 例, 女 27 例, 年龄 35~78 岁, 平均(42.45±4.60)岁。其中 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)37 例, 非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)15 例和不稳定型心绞痛(UAP)5 例。对照组男 29 例, 女 28 例, 年龄 38~77 岁, 平均(43.78±5.42)岁, 其中 STEMI 型 34 例, NSTEMI 型 17 例和 UAP 型 6 例。两组性别比、年龄对比、病理分型等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 受试对象各项临床症状和相关检查, 如入院

后的心电图、心肌酶的特征性变化、冠脉造影(CAG)等, 均符合《中华人民共和国卫生行业标准》中《冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准》制定的 ACS 诊断标准^[3], 包含不稳定型心绞痛(UAP)、非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)3 种 ACS 类型的诊断标准。

1.3 纳入和排除标准 纳入标准: (1)年龄≥35 岁; (2)实验室检查符合 ACS 诊断标准; (3)影像学显示需要接受 PCI 治疗; (4)纳入研究前 3 月未曾服用其他抗凝血药物; (5)在保障患者对研究内容和可能出现的风险的情况下, 自愿签署知情同意书。排除标准: (1)合并肝、肺、肾严重疾病, 需要透析的患者; (2)合并凝血功能障碍、血小板减少者; (3)有替格瑞洛、氯吡格雷禁忌症者; (4)有严重窦房结综合征、房室传导阻滞或心动过缓者; (5)未控制的高血压患者; (6)依从性差, 无法正常沟通者。

1.4 方法 两组患者均从入院开始行基础治疗, 给予扩张冠状动脉, 活血, 改善循环、控制血压药物。研究组: 在常规治疗基础上, 患者 PCI 术前口服负荷剂量替格瑞洛 180 mg(商品名: 倍林达, 生产企业: AstraZeneca AB, 批准文号: 国药准字 J20130020, 规格: 90 mg), 术后标准剂量 90 mg/次, 2 次/d, 持续治疗 6 月。对照组: 在常规治疗基础上, 患者 PCI 术前口服负荷剂量氯吡格雷 300 mg(商品名: 波立维, 生产企业: 杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司, 批准文号: 国药准字 J20130083, 规格: 75 mg), 术后标准剂量 75 mg/次·天, 持续治疗 6 月。

1.5 观察指标 (1)左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)水平:于术后 1、3、6 个月测定,采用 GE Vivid 7 Dimensin 彩色多普勒超声诊断仪,用 Simpson 法进行测定并计算得出。(2)血小板最大聚集率(MPAR)、P2Y12 反应单位(PRU):MPAR 计算采用 PL-11 血小板聚集分析仪及配套诱聚剂 ADP(南京英诺华医疗技术有限公司),按键自动检测。PRU 计算采用 Verify Now 抗血小板治疗监测仪(上海新仪仪器有限公司)及配套 P2Y12 阻断剂检测板、检测剂。化验用血于术前 1 天,术后第 1 天、第 7 天、第 28 天空腹采集肘静脉血。(3)观察并追踪两组患者 PCI 术后 6 个月主要不良心血管事件以及其他的不良事件发生人次,内容涵盖心源性死亡、再发梗死、脑卒中、心动过缓、呼吸衰竭、休克、再发心绞痛、心衰等。

1.6 统计学处理 采用 SPSS19.0 分析,计数资料采用百分率(%)表示,比较采用 χ^2 检验,正态计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 PCI 术后心脏功能比较 术后 1、3、6 个月,两组 LVEF 较治疗前升高,同时段组间比较研究组 LVEF 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组 LVEDD 值降低,同时段组间比较研究组 LVEDD 值低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

| 表 1 两组 PCI 术后 LVEF 及 LVEDD 水平比较 | | | | | |
|---------------------------------|-----|---------------|---------------|-------|----------|
| 项目 | 时间 | 研究组($n=57$) | 对照组($n=57$) | t | P |
| LVEF(%) | 治疗前 | 50.33±4.12 | 50.21±4.43 | 0.15 | $P=0.44$ |
| | 1 月 | 57.64±4.62 | 52.89±4.64 | 5.47 | |
| | 3 月 | 64.42±3.56 | 55.57±5.39 | 10.34 | |
| | 6 月 | 71.85±3.95 | 58.72±4.13 | 17.34 | |
| LVEDD(mm) | 治疗前 | 53.01±6.75 | 53.44±6.36 | 0.35 | $=0.36$ |
| | 1 月 | 50.01±6.28 | 52.83±6.02 | 2.44 | |
| | 3 月 | 44.49±5.94 | 48.58±6.01 | 3.65 | |
| | 6 月 | 40.32±6.34 | 46.13±5.87 | 5.07 | |

2.2 两组 PCI 术前后血小板聚集功能比较 治疗前两组 MPAR 水平和血小板 PRU 水平对比差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组 MPAR 和 PRU 水平较治疗前降低,PCI 术后第 1、7、28 天研究组 MPAR 水平改善程度优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组 PRU 水平改善程度优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

| 表 2 两组治疗前和治疗后 MPAR 水平和 PRU 水平对比 | | | | | |
|---------------------------------|--------|---------------|---------------|-------|---------|
| 项目 | 时间 | 研究组($n=57$) | 对照组($n=57$) | t | P |
| MPAR(%) | 术前 | 65.47±8.59 | 64.96±8.59 | 0.31 | $=0.37$ |
| | 术后 1d | 55.41±7.65 | 60.15±9.21 | 2.98 | |
| | 术后 7d | 43.33±8.31 | 54.97±8.68 | 7.31 | |
| | 术后 28d | 30.27±8.62 | 41.18±8.64 | 6.76 | |
| PRU(U) | 术前 | 279.21±16.68 | 280.39±15.99 | 0.38 | $=0.35$ |
| | 术后 1d | 250.43±12.85 | 258.55±12.32 | 3.44 | |
| | 术后 7d | 214.44±12.21 | 240.29±13.56 | 10.69 | |
| | 术后 28d | 130.64±10.88 | 170.74±11.35 | 19.25 | |

2.3 两组主要不良心血管事件发生率比较 PCI 术后 6 月,两组对象 MACE 和不良反应的发生率分别为 4 人次(7.01%),13 人次(22.8%),研究组发生率低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨 论

血小板黏附,活化,聚集在冠状动脉是 ACS 形成的主要原因。尽管 PCI 是目前治疗重症 ACS 的主要手段^[4],但 PCI 人为造成了血管内壁机械损伤,加速血小板的活化,增加了术后血栓形成的风险^[5]。因此抑制血小板集聚和抗凝血治疗无论在二级预防,ACS 前期治疗还是 PCI 术后治疗都起着关键的作用。氯吡格雷是一种噻吩吡啶类 GIIb/IIIa 抑制剂^[6],其与阿司匹林联合治疗 ACS 因具有显著的安全性和有效性被广泛应用于临床^[7],但统计表明,这种广泛应用的双抗血小板疗法的有效性仍存在个体之间差异^[2],部分治疗后依然具有高血小板反应性者也具有较高的血栓形成风险,造成部分患者出现不良血栓事件。替格瑞洛是一种新型环戊基三唑啉啉类抗血小板药物,为 ACS 抗血小板治疗提供了更多的选择余地^[8]。

本研究中随着治疗时间延长,替格瑞洛对心脏功能收缩及舒张功能水平的改善程度优于氯吡格雷;其抗血小板功能对心功能的远期改善起到间接的保护作用^[9]。另外,随着治疗时间延长,两组抗血小板作用得到改善,替格瑞洛抗血小板作用强于氯吡格雷,具有更加迅速和强效的抗血小板聚集作用。术后 6 个月 MACE 事件跟踪统计中,研究组心绞痛、心肌梗死、MACE 事件发生率低于对照组,证明替格瑞洛相比较氯吡格雷可显著降低患者一年后不良心血管事件的发生率,这与文献研究具有一致性^[10-11]。替格瑞洛属于非传统类型的噻吩吡啶类抗血小板药物,与氯吡格雷相比,它能与 P2Y12 受体可逆性结合^[12],是一种可逆性 ADP 受体抑制剂,能有效克服机体产生的氯吡格雷抵抗效应,提高抗凝血作用的有效率和持久性。同时肝肾毒副作用较低^[13],个体间药物效应差异小,较氯吡格雷具有更高的安全性,能发挥更好的血管与心肌保护和修复的功能。

综上所述,本研究认为,替格瑞洛在 ACS 患者 PCI 术后治疗中较氯吡格雷能更显著的改善心脏功能,提高心室射血分数,抑制血小板聚集、降低 PRU 及 MACE 事件发生率,具有更好的安全性。

参考文献

[1] Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options[J]. Nat Med, 2011, 17(11): 1410-1422.

[2] Kern MJ. Conversations in cardiology: How do you pick the best antiplatelet drug—clopidogrel, prasugrel, ticagrelor for your PCI patient[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2012, 79(2): 255-262.

[3] 中华人民共和国卫生部. 冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准[M]. 中华心血管杂志, 2010: 29.

[4] 王仙, 朱慧娟, 胡燕, 等. 抗血小板凝聚新药-替格瑞洛[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(8): 647-650.

[5] 吕树铮. 中国急性冠脉综合征临床实践与指南的差距[J]. 心血管病学进展, 2006, 27(3): 261-264.

[6] 李华, 李灯凯, 吕桂荣. 急性冠脉综合征院前急救效果评价[J]. 实用心脑血管病杂志, 2009, 17(12): 1099-1100.

[7] 李红宇. ACS 患者 PCI 术后不同剂量氯吡格雷应用效果

观察[J]. 山东医药, 2013, 53(35): 46-48.

[8] 侯方杰, 邢明青. 替格瑞洛在急诊 PCI 术中应用的疗效及安全性观察[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7(4): 533-536.

[9] 李江, 刘文娟, 赵一楠, 等. 替格瑞洛在治疗氯吡格雷抵抗患者时血小板聚集率分析[J]. 中国全科医学, 2014, 17(19): 2231-2234.

[10] He MJ, Liu B, Sun DH, et al. One-quarter standard-dose ticagrelor better than standard-dose clopidogrel in Chinese patients with stable coronary artery disease: A randomized, single-blind, crossover clinical study[J]. Int J

Cardiol, 2016, 215(779): 209-213.

[11] 王丽丽, 李群, 康林, 等. 应用血栓弹力图评估 ACS 患者替格瑞洛与氯吡格雷抗血小板的疗效[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(3): 281-284.

[12] 刘畅, 田野. P2Y12 受体抑制剂与炎症的研究[J]. 国际心血管病杂志[J], 2014, 41(5): 285-287.

[13] 张杰, 朱善香. 高替格瑞洛在急性冠脉综合征患者 PCI 术中的应用时机及安全性评价[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(19): 5-8.

(收稿日期: 2017-05-16 修回日期: 2017-07-29)

• 临床研究 •

妥洛特罗贴剂对咳嗽变异性哮喘患儿血清炎症因子的影响

王象勇¹, 赵 远², 罗梦琳¹, 沈起鹏³

(1. 青海省人民医院检验科, 西宁 810007; 2. 青海省血液中心, 西宁 810000; 3. 罗氏诊断产品有限公司, 上海 200335)

摘要:目的 探讨妥洛特罗贴剂对咳嗽变异性哮喘患儿血清炎症因子的影响。方法 选取 2015 年 8 月至 2016 年 11 月青海省人民医院收治的咳嗽变异性哮喘患儿 78 例, 随机分为观察组和对照组各 39 例。对照组给予常规对症治疗。观察组在对照组基础上, 给予妥洛特罗贴剂治疗。观察两组治疗前后肺功能[最大呼气流量(PEF)、1 秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC]及炎症因子[干扰素 γ (IFN- γ)、白细胞介素 4(IL-4)、IFN- γ /IL-4]的变化。结果 观察组的总有效率(92. 31%)高于对照组(71. 79%), 差异有统计学意义($P < 0. 05$); 两组治疗后 PEF、FEV1、FVC、FEV1/FVC 升高, 观察组的 PEF、FEV1、FVC、FEV1/FVC 高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0. 05$); 两组治疗后 IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 升高, IL-4 降低, 观察组的 IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 高于对照组, IL-4 低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0. 05$)。结论 妥洛特罗贴剂能减轻儿童咳嗽变异性哮喘的炎性反应, 改善肺功能。

关键词:妥洛特罗贴剂; 儿童; 咳嗽变异性哮喘; 炎症因子; 肺功能

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2017. 24. 039 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2017)24-3460-03

咳嗽变异性哮喘是种特殊型哮喘, 主要表现为慢性顽固性咳嗽, 好发于儿童, 虽无典型的喘息、气促等临床症状, 但伴有气道高反应性^[1]。目前临床在常规对症治疗的基础上, 常采用平喘类药物治。孟鲁司特钠是种强效白三烯 D4 受体选择性拮抗剂, 能抑制气道平滑肌白三烯活性, 从而有效抑制哮喘^[2]。由于患者个体差异较大, 咳嗽变异性哮喘的疗效不尽理想。妥洛特罗贴剂是种透皮可吸收支气管扩张剂, 作用持久, 对支气管平滑肌具有高选择性, 能激动 β_2 受体及腺苷酸环化酶, 促进环磷酸腺苷的分泌, 降低游离 Ca 离子释放, 促使支气管平滑肌扩张, 降低呼吸道高反应, 发挥良好的平喘作用^[3]。本研究对 39 例咳嗽变异性哮喘患儿在常规治疗的基础上, 采用妥洛特罗贴剂治疗, 探讨其临床治疗效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 8 月至 2016 年 11 月青海省人民医院收治的咳嗽变异性哮喘患儿 78 例, 按照随机数字表法分为两组, 每组 39 例。全部患儿符合咳嗽变异性哮喘的诊断标准^[4]。观察组男 26 例, 女 13 例, 年龄 2~12 岁, 平均(5. 02 \pm 1. 74)岁, 体质量指数(16. 89 \pm 2. 95) kg/m², 病程 1~5 个月, 平均(2. 76 \pm 0. 48)个月, 其中中度咳嗽 24 例, 重度咳嗽 15 例; 既往抗菌药物治疗史 35 例。对照组男 28 例, 女 11 例, 年龄 2~12 岁, 平均(5. 10 \pm 1. 81)岁, 体质量指数(17. 01 \pm 2. 87) kg/m², 病程 1~5 个月, 平均(2. 80 \pm 0. 49)个月, 其中中度咳嗽 26 例, 重度咳嗽 13 例; 既往抗菌药物治疗史 34 例。两组男女比、年龄、体质量指数、病程、病情对比差异无统计学意义(P

$> 0. 05$), 具有可比性。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准: (1)全部患儿持续咳嗽 4 周以上, 清晨或夜间加重, 咳嗽严重程度为中度或中度咳嗽; (2)年龄 2~12 岁; (3)临床无感染征象, 或经长时间抗生素治疗无效; (4)患儿的监护人知情同意, 签订知情同意书。排除标准: (1)心、肝、肾、神经、造血等严重功能不全者; (2)4 周内 β 受体激动剂、白三烯受体拮抗剂、激素相关治疗史; (3)肺结核、支气管炎、气道异物、百日咳等其他引起咳嗽的病变; (4)参加其他相关研究者; (5)胸片异常者; (6)合并鼻窦炎、肺炎、发热等感染性病变。

1.3 方法 对照组给予常规对症治疗, 包括止咳、解痉平喘、吸氧等, 同时给予口服孟鲁司特钠(鲁南贝特制药有限公司, 规格: 10 mg, 生产批号: 20150418), 每日 1 次, 6 岁及以下的患儿每次口服 4 mg, 6 岁以上的患儿每次口服 5 mg, 均未睡前服用。观察组在对照组基础上, 给予妥洛特罗贴剂(Nitto Denko Corporation, Tohoku Plant, 规格: 0. 5 mg, 生产批号: 150621IU), 每日 1 次, 2~3 岁患儿每次 0. 5 mg, 3~9 岁患儿每次 1. 0 mg, 9 岁以上患儿每次 2. 0 mg, 将妥洛特罗贴剂贴于上臂、背部或者胸部, 连续治疗 4 周。

1.4 疗效标准 按照《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》中相关标准拟定^[5], 显效: 咳嗽、喘息等主要症状全部消失, 肺功能水平恢复正常; 好转: 咳嗽、喘息等主要症状明显改善, 肺功能水平显著改善; 有效: 咳嗽、喘息等主要症状有所改善, 肺功能水平改善; 无效: 主要临床症状均未改善, 未肺功能水平无好转,