替格瑞洛联合盐酸川芎嗪对不稳定型心绞痛患者内皮细胞特异性分子 -1、白介素 -1β、可溶性血管细胞黏附分子 1 的影响

杨　丹[1]，许娟娟[1*]，王　璇[1]，李云云[1]，朱启明[2]
（1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸与危重症医学科，湖北武汉 430022；
2. 中国人民解放军中部战区总医院汉口院区心血管内科，湖北武汉 430012）

摘要：目的 探讨替格瑞洛联合盐酸川芎嗪对不稳定型心绞痛（unstable angina pectoris，UAP）患者内皮细胞特异性分子-1（endothelial cellspecific molecule-1，ESM-1）、白介素 -1β（interleukin-1β，IL-1β）、可溶性血管细胞黏附分子 1（soluble vascular cell adhesion molecule 1，sICAM-1）的影响。**方法** 选择 2019 年 2 月至 2020 年 2 月于华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸与危重症医学科接受治疗的 113 例 UAP 患者，采用随机数表法分为联合组（盐酸川芎嗪＋替格瑞洛，n＝57）及单药组（替格瑞洛，n ＝ 56）。两组均以 14 d 为 1 个疗程，共治疗 2 个疗程。比较两组临床疗效、血清 ESM-1、IL-1β、sICAM-1、纤维蛋白原（fibrinogen，FBG）、D- 二聚体（D-Dimer，D-D）、纤维蛋白降解产物（fibrinogen degradation product，FDP）、临床症状及不良反应发生情况。**结果** 治疗后，联合组总有效 53 例（92.98%），单药组总有效 44 例（78.57%），两组总有效率比较差异有统计学意义（P ＜ 0.05）。两组血清 ESM-1、IL-1β、sICAM-1、D-D 及 FDP 水平均较治疗前下降，且联合组低于单药组，差异有统计学意义（P ＜ 0.05）。两组 FBG 水平较治疗前升高，且联合组高于单药组（P ＜ 0.05）。两组不良反应总发生率差异无统计学意义（P ＞ 0.05）。**结论** 在 UAP 患者中应用替格瑞洛联合盐酸川芎嗪效果显著，可有效改善患者血清 ESM-1、IL-1β、sICAM-1 水平，且安全性较佳。

关键词：替格瑞洛；盐酸川芎嗪；不稳定型心绞痛；内皮细胞特异性分子-1；白介素-1β；可溶性血管细胞黏附分子1
中图分类号：R973$^+$.2；R972$^+$.3；R541.4　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）01-0051-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.01.010

Effects of ticagrelorcombined with ligustrazine hydrochloride on endothelial cell specific molecule-1, interleukin-1β, soluble vascular cell adhesion molecule 1 in patients with unstable angina pectoris

YANG Dan[1], XU Juanjuan[1*], WANG Xuan[1], LI Yunyun[1], ZHU Qiming[2]
（*1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei 430022, Wuhan Province, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Hankou District, General Hospital of the Central Theater of the Chinese People's Liberation Army, Wuhan 430012, Wuhan Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To study the effects of ticagrelorcombined with ligustrazine hydrochloride on endothelial cell specific molecule-1（ESM-1）, interleukin-1β（IL-1β）andsoluble vascular cell adhesion molecule 1（sICAM-1）in patients with unstable angina pectoris（UAP）. ***Methods*** A total of 113 patients with UAP treated in the department of respiratory and critical care medicine, union hospital, Tongji medical college, Huazhong university of science and technologyfrom February 2019 to February 2020 were selected and divided into combination group（ticagrelor＋ligustrazine hydrochloride, n＝57）and monotherapy group（ticagrelor, n＝56）by random number table method. Both groups took 14 days as a course of treatment, and two courses of treatment were performed in both groups. The clinical efficacy, serum ESM-1, IL-1β, sICAM-1, fibrinogen（FBG）, D-dimer（D-D）, fibrinogen degradation products（FDP）, clinical symptoms and adverse

收稿日期：2021-02-18；**修回日期：**2021-07-30
作者简介：杨丹，主管护师，研究方向：呼吸与危重症医学科。
通信作者：许娟娟，副主任医师，研究方向：呼吸与危重症医学科。

reactions were compared between the two groups. ***Results*** After treatment, the total effective rate was 53 cases (92.98%) in the combined group and 44 cases (78.57%) in the single drug group, and there was significant difference in the total effective rate between the two groups ($P<0.05$). Serum ESM-1, IL-1β, sICAM-1, D-D and FDP in the two groupsdecreased, and the levels in the combined group were significantly lower than those in the single drug group ($P<0.05$). The levels of FBG in the two groups increased, and the levels in the combined group were significantly higher than those in the single drug group ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). ***Conclusion*** In patients with UAP, ticagrelor combined with ligustrazine hydrochloride has a significant effect, which can effectively improve the serum levels of ESM-1, IL-1β and sICAM-1, which also has good security.

Key words: ticagrelor; ligustrazine hydrochloride; unstable angina pectoris; endothelial cell specific molecule-1; interleukin-1β; soluble vascular cell adhesion molecule 1

不稳定型心绞痛（unstable angina pectoris，UAP）主要由冠状动脉闭塞引发的心肌缺血、缺氧造成，严重者甚至猝死[1-2]。近年来有研究显示，多种炎症细胞因子参与了UAP的发生发展过程，对提高临床疗效具有重要意义[3]。内皮细胞特异性分子-1（endothelial cell specific molecule-1，ESM-1）由血管内皮细胞分泌，参与内皮功能障碍和炎症、冠状动脉粥样硬化性心脏病的发展过程。白介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）具有促进白细胞黏附于血管壁的作用。可溶性血管细胞黏附分子1（soluble vascular cell adhesion molecule 1，sICAM-1）是一种促炎细胞因子，参与了动脉粥样硬化的发展过程[4-5]。

替格瑞洛无须通过肝脏代谢激活，可直接起效，有较强的抑制血栓形成作用，可有效降低心肌缺血再灌注，被广泛用于治疗UAP[5]。盐酸川芎嗪是一种主要成分为川芎嗪的中药制剂，可通过多种途径实现血管保护作用，适用于供血不足引起的心脑血管病变[6]。有研究显示，替格瑞洛联合盐酸川芎嗪治疗UAP效果显著，能减轻心肌细胞的炎性损伤，促进受损心肌修复，改善心绞痛症状，但其对ESM-1、L-1β、sICAM-1的影响尚不明确[7]，且目前相关研究相对较少。故本研究主要分析替格瑞洛联合盐酸川芎嗪对UAP患者ESM-1、L-1β、sICAM-1水平的影响，以期为临床诊治提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择2019年2月至2020年2月于华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸与危重症医学科接受治疗的UAP患者，采用随机数表法分为联合组及单药组。参照《非ST段抬高型急性冠状动脉综合征基层诊疗指南》[8]诊断标准：有典型心绞痛（angina pectoris，AP）症状，持续时间＞15 min；心电图平板实验阳性。纳入标准：①符合上述诊断标准。②AP每周发作5次以上。③血流动力学稳定。④签署知情同意书。排除标准：①患先天免疫性疾病者。②神志不清者。③恶性肿瘤患者。④未按要求服药者。⑤其他原因引发胸痛者。⑥对本次药物过敏者。⑦凝血功能障碍及血液系统病变者。本研究经华中科技大学同济医学院附属协和医院伦理委员会批准，批准号：2020IEC（S061）号。

1.2 治疗方法

单药组给予替格瑞洛片（规格：90 mg/片，生产批号：20181123，阿斯利康制药有限公司）口服，首次服药剂量为一日1次，每次180 mg。联合组在单药组治疗方案基础上加用盐酸川芎嗪注射液（规格：2 ml∶40 mg，生产批号：20190115，国药集团容生制药有限公司），将80 mg加入250 ml 5%葡萄糖注射液中，予以静脉输注，一日1次。两组均以14 d为1个疗程，共治疗2个疗程。

1.3 观察指标

主要指标：临床疗效、血清ESM-1、IL-1β、sICAM-1；次要指标：凝血功能。采集所有患者治疗前及治疗D14的空腹静脉血5 ml，采用双抗体夹心酶联免疫吸附法（试剂盒购于英国Abcam公司，

东芝 GA800 全自动生化分析仪）测定 ESM-1、IL-1β、sICAM-1；采用凝血仪（H1202 型，江苏鸿恩医疗器械有限公司）测定凝血功能，包括纤维蛋白原（fibrinogen，FBG）、D- 二聚体（D-Dimer，D-D）、纤维蛋白降解产物（fibrinogen degradation product，FDP）；记录临床改善及不良反应发生情况。疗效评定标准[8]：显效：AP 症状消失或 AP 发作次数减少大于 80%；有效：AP 发作次数和持续时间均较治疗前减少 50% ～ 80%；无效：临床症状无明显改善甚至加重。心电图检测于治疗完成后进行。

1.4 统计学分析

以 SPSS18.0 软件分析数据，符合正态分布计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较使用独立样本 t 检验，计数资料以 n(%) 表示，χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

样本量计算采用均数计算公式：$n=2(U_\alpha+U_\beta)^2\times\sigma^2/\delta^2$，取 $\alpha=0.05$，$\beta=0.1$，$\sigma=0.76$，$\delta=0.50$，则 $U_\alpha=-1.64$，$U_\beta=-1.28$，$n=114$，每组 57 例，对照组因中途未配合治疗脱落 1 例，入组 56 例。联合组（57 例）包含男 36 例，女 21 例，年龄 44 ～ 67 岁，平均（53.62±3.54）岁，病程 3 ～ 8 年，平均（5.25±2.12）年；单药组（56 例）包含男 32 例，女 24 例，年龄 43 ～ 69 岁，平均（53.68±3.61）岁，病程 5 ～ 9 年，平均（5.36±2.16）年。两组在年龄、性别、病程等基线资料方面差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。

表 1 两组基线资料比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	性别（男/女）/n(%)	年龄/岁	病程/年
联合组（n=57）	36(63.16)/21(36.84)	53.62±3.54	5.25±2.12
单药组（n=56）	32(57.14)/24(42.86)	53.68±3.61	5.36±2.16
χ^2/t值	0.427	0.089	0.273
P值	0.514	0.929	0.785

2.2 两组疗效对比

联合组显效 26 例（45.61%），有效 27 例（47.37%），无效 4 例（7.02%），总有效 53 例（92.98%）；单药组显效 24 例（42.86%），有效 20 例（35.71%），无效 12 例（21.43%），总有效 44 例（78.57%）。两组总有效率比较差异有统计学意义（$\chi^2=4.827$，$P=0.028$）。

2.3 两组血清 ESM-1、IL-1β、sICAM-1 水平对比

治疗前，两组 ESM-1、IL-1β、sICAM-1 水平比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，两组血清 ESM-1、IL-1β、sICAM-1 水平较治疗前均下降，且联合组低于单药组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

2.4 两组凝血功能比较

治疗前，两组凝血功能水平比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组 FBG 水平均升高，且联合组高于单药组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；D-D、FDP 均下降，且联合组低于单药组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

表 2 两组血清 ESM-1、IL-1β、sICAM-1 水平对比（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of serum levels of ESM-1, IL-1β and sICAM-1 between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	ESM-1/mg·L^{-1}		IL-1β/ng·L^{-1}		sICAM-1/μg·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组（n=57）	1.64±0.13	0.54±0.04*#	7.98±1.54	2.12±0.15*#	415.56±21.68	231.56±10.42*#
单药组（n=56）	1.67±0.15	0.89±0.08*	7.91±1.62	5.27±0.24*	416.52±20.98	284.59±12.89*

注：较治疗前，*P<0.05；较单药组，#P<0.05

Note: *vs* before treatment, *P<0.05; *vs* the single drug group, #P<0.05

2.5 两组不良反应比较

联合组血压降低 2 例（3.51%），心律失常 1 例（1.75%），恶心呕吐 1 例（1.75%），不良反应总发生 4 例（7.02%）；单药组血压降低 4 例（7.14%），心律失常 3 例（5.36%），恶心呕吐 1 例（1.79%），不良反应总发生 8 例（14.29%）。两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义（$\chi^2 = 1.572$，$P = 0.209$）。

3 讨论

UAP 是冠状动脉粥样硬化性心脏病的较常见较危险的类型，具有起病急、病情变化迅速等特点，临床表现为初发 AP、恶化劳力型 AP、静息 AP 伴心电图缺血改变及心肌梗死后早期 AP，主要特征为 AP 症状持续性加剧，若患者未得到及时治疗，则可能发生继发急性心肌梗死甚至猝死，严重威胁生命安全[9]。UAP 发病机制较复杂，主要是由于血管内皮功能失调等导致粥样硬化斑块形成，而不稳定的动脉粥样硬化斑块可减少局部心肌血流量，最终导致缺血性 AP[10]。

替格瑞洛是一种起效较快的新型 P2Y12 受体拮抗剂，是近年来治疗 UAP 等疾病的常用药物，具有强大的抗血小板聚集作用，可有效降低用药后出血事件发生率，且停药后血液中血小板功能可快速恢复[11]。然而，有学者发现替格瑞洛单独用于治疗 UAP 时效果不佳[12]。盐酸川芎嗪有活血行气、祛风止痛等功效，可治疗胸闷憋气、气血瘀滞等[13]。有研究显示，盐酸川芎嗪可扩张冠状血管，解除血管痉挛，促进血管内皮细胞生成，降低免疫应激反应，抑制心肌细胞凋亡，在心脑血管疾病的治疗中被广泛应用[14]。本研究结果显示，联合治疗总有效率高于单药治疗，且 FBG 水平高于单药组，D-D、FDP 及不良反应发生率低于单药治疗组，提示替格瑞洛联合盐酸川芎嗪可通过改善患者凝血功能及血小板聚集率，减缓疾病进展，临床疗效较佳，这一结论亦与张海霞等[15]的研究结果相似。

ESM-1 是一种皮肤黏蛋白，近年来被发现为 UAP 的独立危险因子，可预测 UAP 的发生[16]。IL-1β 是炎症反应的重要介质，可促进白细胞等多种细胞黏附于血管壁，调节血管功能，参与动脉粥样硬化发生发展。sICAM-1 是与冠状动脉粥样硬化性心脏病有直接关联的黏附分子，可促进单核巨噬细胞的趋化及脂质吞噬，介导炎性因子与血小板间的黏附，促进血管收缩，导致冠状动脉狭窄，加重病情[17-18]。ESM-1、IL-1β 及 sICAM-1 均参与了 UAP 的发生，本研究将这 3 种指标作为疗效指标，观察其在患者治疗期间的变化，结果显示联合治疗的患者 ESM-1、L-1β、sICAM-1 均明显低于单独使用替格瑞洛的患者，进一步说明了替格瑞洛联合盐酸川芎嗪可降低患者 ESM-1、L-1β、sICAM-1 水平，对提高临床疗效具有重要意义。笔者分析原因可能为替格瑞洛可有效抑制二磷酸腺苷介导的血小板聚集，减轻 AP 症状，而盐酸川芎嗪可扩张血管，改善微循环，促使聚集的血小板解散，抑制心肌细胞凋亡和重塑，而两种药物联用则可发挥协同作用。

4 结论

替格瑞洛联合盐酸川芎嗪治疗 UAP 效果显著，可有效改善患者血清 ESM-1、IL-1β、sICAM-1 水平，且安全性较佳。

表 3 两组凝血功能比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of coagulation function between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	FBG/g·L^{-1}		D-D/mg·L^{-1}		FDP/mg·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组（n=57）	1.05±0.31	3.43±0.21*#	2.12±0.43	0.54±0.14*#	6.97±1.51	3.68±0.42*#
单药组（n=56）	1.04±0.33	2.03±0.15*	2.09±0.41	1.17±0.21*	6.95±1.49	4.97±0.64*

注：较治疗前，*P<0.05；较单药组，#P<0.05

Note: *vs* before treatment, *P<0.05; *vs* the single drug group, #P<0.05

参考文献：

[1] 黄慧明, 张涛. 精制冠心片在不稳定性心绞痛治疗中的应用价值及对miR-143及miR-145表达的影响分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2020, 228(3): 85-87.

[2] 李爱勇, 尚菊菊, 邢文龙, 等. 益气逐瘀法对不稳定型心绞痛气虚血瘀证患者择期PCI围术期心脏局部RASS系统的影响[J]. 北京中医药, 2018, 37(6): 500-503.

[3] 林璨璨, 郭成军, 赵林, 等. 替格瑞洛、氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛疗效与安全性的比较研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(2): 219-222.

[4] 赵生文. 心脉通胶囊联合注射用盐酸川芎嗪治疗不稳定型心绞痛的临床效果分析[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(2): 215-217.

[5] 赵书刚. 脂必泰胶囊治疗痰瘀阻络型不稳定型心绞痛的疗效及对sICAM-1, MMP-9的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(1): 105-107.

[6] Yang F, Zou J, Li X, *et al.* Chinese herbal injections for unstable angina pectoris: a protocol for systematic review and network meta-analyses[J]. Medicine, 2018, 97(12): e0142.

[7] Cui H, Li XY, Gao XW, *et al.* A prospective randomized multicenter controlled trial on salvianolate for treatment of unstable angina pectoris in a Chinese elderly population[J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(10): 728-735.

[8] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 非ST段抬高型急性冠状动脉综合征基层诊疗指南(实践版2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(1): 14-20.

[9] 李涛, 张璞璞. 阿司匹林联合丹红注射液治疗老年冠心病不稳定型心绞痛的疗效及对患者血管内皮功能的影响[J]. 陕西医学杂志, 2018, 517(7): 123-125.

[10] 林崇强, 刘涛, 廖望, 等. 尼可地尔对不稳定型心绞痛PCI术后病人心肌损伤标志物和炎症因子水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(5): 570-573.

[11] 才晶, 孙晓丹, 张丽, 等. 尼可地尔联合低剂量替格瑞洛对老年微血管病性心绞痛患者血管内皮功能及炎症因子的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2019, 21(2): 42-44.

[12] Guo J, Dai S, Ding Y, *et al*. A randomized controlled trial for Gualou Danshen granules in the treatment of unstable angina pectoris patients with phlegm-blood stasis syndrome[J]. Medicine, 2020, 99(33): e21593.

[13] 张维龙. 心脉通胶囊联合注射用盐酸川芎嗪治疗不稳定型心绞痛的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(2): 264-268.

[14] 尤晓涵, 杨淼, 明霞光, 等. 盐酸川芎嗪注射液联合丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死疗效及对患者血液流变学影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(6): 743-745.

[15] 张海霞, 李莉. 盐酸川芎嗪注射液联合替格瑞洛治疗冠心病心绞痛的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(10): 1968-1972.

[16] 高海英, 赵惠强, 李俊超, 等. 比索洛尔治疗不稳定型心绞痛患者的疗效及对ESM-1、Myo的影响[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(5): 518-521.

[17] Gao Y, Lyu J, Xie YM, *et al.* Effictiveness and safety of Xueshuantong injection in treatment of unstable angina pectoris: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Tradit Chin Med, 2019, 44(20): 4366-4378.

[18] 任莹, 杨蕾, 赵平凡, 等. 益气复脉通络方加减对不稳定型心绞痛心肌酶谱、sICAM-1和MMPs-9水平影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(11): 161-164.

(编辑：虞　瑛)