

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research替格瑞洛与氯吡格雷分别联合尼可地尔用于
冠心病经皮冠状动脉介入术术后心绞痛
老年患者的临床研究Clinical study of ticagrelor and clopidogrel combined with nicorandil respectively in
elderly patients with angina pectoris after percutaneous coronary intervention for
coronary heart disease

姜宝平, 马方方

(徐州市第一人民医院 心血管内科 江苏 徐州
221116)

JIANG Bao - ping, MA Fang - fang

(Department of Cardiovascular Medicine,
Xuzhou First People's Hospital, Xuzhou
221116, Jiangsu Province, China)作者简介: 姜宝平(1985 -), 男, 主治医师, 主
要从事冠脉介入治疗学方面的工作

通信作者: 马方方, 主治医师

MP: 15162123931

E - mail: jbp15162107032@163. com

摘要:目的 比较替格瑞洛片与氯吡格雷片分别联合尼可地尔片用于冠心病经皮冠状动脉介入术(PCI)术后心绞痛老年患者的疗效及安全性。方法 以本院收治的冠心病 PCI 术后心绞痛患者为研究对象,按照治疗方法分为对照组和试验组。对照组在 PCI 术后常规西药治疗基础上(包括阿司匹林肠溶片每次 100 mg, *qd*,阿托伐他汀钙片每次 20 mg, *qd*,)给予硫酸氢氯吡格雷片每次 75 mg, *qd*,尼可地尔片每次 5 mg, *tid*,口服治疗;试验组同样在 PCI 术后常规西药治疗方案基础上给予替格瑞洛片每次 90 mg, *bid*,尼可地尔片每次 5 mg, *tid*,口服治疗;两组患者均连续治疗 24 w。若心绞痛发作时可舌下含服硝酸甘油片。比较两组治疗疗效、心功能指标、血脂和脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp - PLA2)水平、抗血小板药物反应性和凝血速度、西雅图心绞痛量表(SAQ)评分和心血管不良事件(MACE)发生情况。结果 共入组 123 例患者,其中对照组 64 例、试验组 59 例。治疗后,试验组和对照组的总有效率分别为 91.53%(54 例/59 例)和 78.12%(50 例/64 例),左室舒张末期期内径(LVEDD)分别为(44.76 ± 4.23)和(46.63 ± 4.13)mm,左心室收缩末期期内径(LVESD)分别为(30.16 ± 4.22)和(32.57 ± 5.13)mm,左心室射血分数(LVEF)分别为(61.49 ± 6.24)%和(58.49 ± 6.13)%,心脏指数(CI)分别为(2.80 ± 0.29)和(2.67 ± 0.27)L · min⁻¹ · m⁻²,甘油三酯(TG)分别为(1.70 ± 0.21)和(1.82 ± 0.35)mmol · L⁻¹,总胆固醇(TC)分别为(5.12 ± 0.56)和(5.41 ± 0.60)mmol · L⁻¹,低密度脂蛋白胆固醇(LDL - C)分别为(3.28 ± 0.64)和(3.57 ± 0.58)mmol · L⁻¹,高密度脂蛋白胆固醇(HDL - C)分别为(2.74 ± 0.54)和(2.53 ± 0.51)mmol · L⁻¹,Lp - PLA2 分别为(231.63 ± 32.47)和(244.89 ± 35.62)ng · mL⁻¹,花生四烯酸抑制率(AA - IR)分别为(81.26 ± 15.11)%和(74.52 ± 15.13)%,二磷酸腺苷抑制率(ADP - IR)分别为(78.56 ± 15.96)%和(70.95 ± 14.57)%,血小板聚集率(MPAR)分别为(26.78 ± 4.82)%和(28.52 ± 4.18)%,凝血速率(CR)分别为(18.04 ± 2.04)和(19.28 ± 2.71)sig · min⁻¹,心绞痛稳定状态分别为(82.80 ± 9.10)和(78.53 ± 8.91)分,发作情况分别为(80.17 ± 12.24)和(75.63 ± 10.22)分,躯体活动受限程度分别为(82.10 ± 10.26)和(77.77 ± 9.99)分,疾病认识程度分别为(74.49 ± 11.25)和(69.13 ± 10.96)分,满意程度分别为(83.41 ± 10.35)和(78.56 ± 11.49)分,上述指标 2 组间比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05)。试验组和对照组心血管不良事件总发生率分别为 6.78%(4 例/59 例)和 20.31%(13 例/64 例),在统计学上差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

结论 与氯吡格雷相比,替格瑞洛联合尼可地尔治疗冠心病 PCI 术后心绞痛疗效更为显著,可改善老年患者心功能情况,缓解患者心绞痛症状,且安全性较高。

关键词:替格瑞洛片;尼可地尔片;氯吡格雷片;心绞痛;冠心病;经皮冠状动脉介入术

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.22.002

中图分类号:R541.4 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2025)22-3156-08

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety of ticagrelor combined with nicorandil versus clopidogrel combined with nicorandil in elderly coronary heart disease (CHD) patients experiencing angina pectoris following percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Patients with post-PCI angina admitted to our hospital were divided into treatment group and control group based on treatment protocols. The control group received clopidogrel bisulfate tablets (75 mg, *qd*), and nicotardil tablets (5 mg, *tid*) based on standard post-PCI therapy including aspirin enteric-coated tablets (100 mg, *qd*), atorvastatin calcium tablets (20 mg, *qd*). The treatment group received ticagrelor tablets (90 mg, *bid*), and nicotardil tablets (5 mg, *tid*) based on the same standard post-PCI therapy. Both groups underwent continuous treatment for 24 weeks. Sublingual nitroglycerin tablets were allowed for acute angina attacks. Primary outcomes included therapeutic efficacy, cardiac function indices, lipid profiles, lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) levels, antiplatelet reactivity and coagulation parameters, Seattle angina questionnaire (SAQ) scores, and incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) were compared between the two groups. **Results** A total of 123 patients were enrolled with 59 patients in treatment group and 64 patients in control group. After treatment, the overall response rates in treatment group and control group were 91.53% (54 cases/59 cases) and 78.12% (50 cases/64 cases), respectively. Left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) in treatment group and control group were (44.76 ± 4.23) mm and (46.63 ± 4.13) mm, respectively; left ventricular end-systolic diameter (LVESD) were (30.16 ± 4.22) and (32.57 ± 5.13) mm, respectively; left ventricular ejection fraction (LVEF) were (61.49 ± 6.24)% and (58.49 ± 6.13)%, respectively; cardiac index (CI) were (2.80 ± 0.29) and (2.67 ± 0.27) $\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$, respectively; triglycerides (TG) were (1.70 ± 0.21) and (1.82 ± 0.35) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; total cholesterol (TC) were (5.12 ± 0.56) and (5.41 ± 0.60) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were (3.28 ± 0.64) and (3.57 ± 0.58) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were (2.74 ± 0.54) and (2.53 ± 0.51) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; Lp-PLA2 were (231.63 ± 32.47) and (244.89 ± 35.62) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. Regarding antiplatelet and coagulation parameters, the arachidonic acid inhibition rate (AA-IR) in treatment group and control group were (81.26 ± 15.11)% and (74.52 ± 15.13)%, respectively; adenosine diphosphate inhibition rate (ADP-IR) were (78.56 ± 15.96)% and (70.95 ± 14.57)%, respectively; lower maximum platelet aggregation rate (MPAR) were (26.78 ± 4.82)% and (28.52 ± 4.18)%, respectively; coagulation rate (CR) were (18.04 ± 2.04) and (19.28 ± 2.71) $\text{sig} \cdot \text{min}^{-1}$, respectively; SAQ scores were significantly higher in the treatment group across all dimensions: angina stability were (82.80 ± 9.10) and (78.53 ± 8.91) points, respectively; attack frequency were (80.17 ± 12.24) and (75.63 ± 10.22) points, respectively; physical activity limitation were (82.10 ± 10.26) and (77.77 ± 9.99) points, respectively; disease awareness were (74.49 ± 11.25) and (69.13 ± 10.96) points, respectively; and satisfaction were (83.41 ± 10.35) and (78.56 ± 11.49) points, respectively; the difference of the above indexes were all statistically significant (all $P < 0.05$). The total incidence rates of MACE in treatment group and control group were 6.78% (4 cases/59 cases) and 20.31% (13 cases/64 cases), respectively, with statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with clopidogrel combined with nicorandil, ticagrelor combined with nicorandil exhibits superior efficacy in treating angina pectoris after CHD-PCI in elderly patients, with significant improvements in cardiac function and angina symptoms, as well as favorable safety profiles.

Key words: ticagrelor tablets; nicorandil tablets; clopidogrel tablets; angina pectoris; coronary heart disease; percutaneous coronary intervention

冠状动脉粥样硬化性心脏病是一种常见的由于冠状动脉斑块堆积、炎症反应导致血管狭窄或阻塞，

引起心肌的氧供不足和血供缺乏，甚至坏死的心血管疾病^[1]。冠心病患者在符合手术指征的条件下多用

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI),但PCI有术后胸痛、心绞痛的风险^[2]。针对PCI术后心绞痛,临床常配合药物进行协助治疗。尼可地尔片是一种钾离子通道开放剂,能够扩张血管,减轻心绞痛症状,作为治疗冠心病心绞痛的常用药物,单用该药难以取得理想效果^[3]。氯吡格雷能够调节糖脂代谢,选择性抑制血小板受体,缓解心肌细胞的损伤,其在体内应答存在差异,且药物起效缓慢,存在一定局限性^[4]。有研究提出,PCI易出现粥样斑块碎屑,术后存在诱发再发性心梗、冠脉血栓等严重并发症,PCI联合抗血小板治疗尤为关键,替格瑞洛作为一线抗血小板药物,在临床中的应用效果得到广泛认可^[5]。本研究旨在观察替格瑞洛与氯吡格雷分别联合尼可地尔用于老年患者冠心病PCI术后心绞痛的效果,助力临床用药决策的合理化制定。

材料、对象与方法

1 病例选择

以2022年3月至2023年2月本院收治PCI术后心绞痛老年患者为研究对象。本研究经徐州市第一人民医院伦理委员会审批(伦理批号:2023-KY-135)。

诊断与入选标准 ①符合英国国家卫生与临床优化研究所指南中关于冠心病心绞痛^[6]诊断标准;②行PCI术后心绞痛的患者;③心绞痛病情稳定;④年龄 ≥ 60 岁;⑤临床资料完整。

排除标准 ①入院前有活动性出血史者;②血流动力学不稳定或者凝血功能障碍者;③对扩容及血管升压药无反应的心源性休克者;④严重肝肾功能障碍者;⑤合并免疫系统疾病、感染、恶性肿瘤者;⑥术后出现过恶性心律失常等严重并发症者;⑦合并其它类型心脏病者(心肌炎、瓣膜病等)。

2 药品、试剂与仪器

阿司匹林肠溶片,规格:每片100 mg,批号:BJ82293,批准文号:国药准字HJ20160685,意大利Bayer HealthCare Manufacturing S. r. l公司生产;阿托伐他汀钙片,规格:每片20 mg,批号:202204232C,批准文号:国药准字H19990258,齐鲁制药(海南)有限公司生产;硫酸氢氯吡格雷片,规格:每片75 mg,批号:CA05G,批准文号:国药准字H20056410,杭州赛诺菲制药有限公司生产;尼可地尔片,规格:每片5 mg,批号:2211152,批准文号:国药准字H61022860,西安

汉丰药业有限责任公司生产;替格瑞洛片,规格:每片90 mg,批号:2204048,批准文号:国药准字H20217033,英国阿斯利康制药有限公司生产;硝酸甘油片,规格:每片0.5 mg,批号:220108,批准文号:国药准字H11021022,山东信谊制药有限公司生产。丙二醛(malondialdehyde, MDA)、髓过氧化物(myeloperoxidase, MPO)检测试剂盒,同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、可溶性CD40配体(soluble cluster of differentiation 40 ligand, sCD40L)、人脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)酶联免疫吸附实验试剂盒,甘油三酯(triglyceride, TG)生化检测试剂盒、总胆固醇(total cholesterol, TC)生化检测试剂盒、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)直接法检测试剂盒,均由英国Abcam公司生产。

BVCA-Ⅲ型凝血和血小板分析仪,宝锐生物科技泰州有限公司产品;UD-T8000血栓弹力图仪,深圳优迪生物技术有限公司产品;Acuson SC2000多普勒超声诊断仪,德国西门子医疗公司产品。

3 分组与治疗方法

将患者按照治疗方法分为对照组和试验组。2组患者全部遵照指南指导常规药物治疗,根据基础疾病给予患者常规降脂、降糖、降压药物治疗,PCI术后常规西药治疗包括阿司匹林肠溶片每次100 mg, *qd*,阿托伐他汀钙片每次20 mg, *qd*,口服治疗,并按照患者临床症状对剂量进行调整。试验组:在常规用药的基础上,替格瑞洛片每次90 mg, *bid*,尼可地尔片每次5 mg, *tid*,口服治疗,心绞痛发作时可舌下含服硝酸甘油片每次0.5 mg。对照组:在常规用药的基础上,口服硫酸氢氯吡格雷片每次75 mg, *qd*,口服尼可地尔片每次5 mg, *tid*;心绞痛发作时可舌下含服硝酸甘油片。两组患者均连续治疗24 w。

4 观察指标与疗效评价

心功能指标^[7] 治疗前、后用多普勒超声诊断仪检测2组患者心脏指数(cardiac index, CI)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)。

血脂、Lp-PLA2水平^[8] 治疗前、后,抽取空腹静脉血,血脂谱(HDL-C、TG、LDL-C、TC)测定用化学修饰酶法进行,Lp-PLA2水平通过酶联免疫技术

分析。

抗血小板药物反应性和凝血速度^[9] 治疗前、后,抽取2组患者空腹静脉血,放置于枸橼酸钠抗凝管中,通过血栓弹力图仪检测二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP)、花生四烯酸(arachidonic acid,AA)水平;使用分析仪分别计算出二磷酸腺苷抑制率(adenosine diphosphate inhibition rate,ADP-IR)、花生四烯酸抑制率(arachidonic acid inhibition rate,AA-IR);应用比浊法通过凝血和血小板分析仪对凝血速率(clotting rate,CR)和血小板聚集率(maximum platelet aggregation rate,MPAR)进行测定。

血清氧化应激和炎症相关指标^[10] 治疗前、后,抽取2组患者空腹静脉血,取血清,用酶联免疫吸附试验检测Hcy及MPO水平;用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测sCD40L水平;用放射免疫法检测MDA水平。

西雅图心绞痛量表(Seattle angina questionnaire,SAQ)量表^[11] 治疗前、后,采用SAQ量表评估心绞痛发生情况,量化后分值范围0~100分,分值与其身体机能状况及生活质量成正比关系。

临床疗效^[12] 在治疗后评估治疗疗效,按照以下标准进行划分:①显效:心绞痛消失或明显减轻,心电图改善或恢复正常;②有效:心绞痛减轻,心电图有所改善;③无效:心绞痛无改善或加重,心电图无改善或恶化,存在严重并发症。总有效率=显效率+有效率。

安全性评价^[13] 在治疗后随访6个月,观察记录2组患者心源性死亡、复发性心肌梗死、支架内血栓形成、靶血管重建等心血管不良事件的发生情况。

5 统计学处理

用SPSS 23.0软件进行统计分析,正态计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,组间与前后对比分别用独立或配对 t 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较用 χ^2 检验。

结 果

1 一般资料

共入组123例患者,其中对照组64例、试验组59例。2组性别、年龄、体质质量指数、PCI术至入组时间、术后心绞痛复发病程、心绞痛复发频率、血管病变支数以及合并基础疾病等一般资料在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),组间具有可比性,见表1。

2 2组患者心功能指标比较

治疗后,试验组LVESD、LVEDD水平显著低于对照组,CI、LVEF水平显著高于对照组(均 $P<0.05$),见表2。

表1 2组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general data between the two groups

Item	Treatment(<i>n</i> = 59)	Control(<i>n</i> = 64)
Gender(male/female)	31/28	37/27
Age(year, $\bar{x} \pm s$)	67.20 $\pm$ 3.70	67.77 $\pm$ 3.86
Body mass index(kg $\cdot$ m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	23.35 $\pm$ 2.44	23.68 $\pm$ 2.45
PCI to enrollment time(months, $\bar{x} \pm s$)	15.19 $\pm$ 2.08	14.84 $\pm$ 2.25
Postoperative angina recurrence course(months, $\bar{x} \pm s$)	4.83 $\pm$ 1.54	4.58 $\pm$ 1.31
Angina duration(min, $\bar{x} \pm s$)	12.05 $\pm$ 3.04	11.56 $\pm$ 2.95
Angina attack frequency(times/week, $\bar{x} \pm s$)	5.15 $\pm$ 1.16	5.50 $\pm$ 1.14
Vascular branch count(number of branches)		
1	25(42.37)	28(43.75)
2	21(35.59)	24(37.50)
3	13(22.03)	12(18.75)
Merge underlying conditions		
Hyperlipidemia(<i>n</i> , %)	28(47.46)	30(46.88)
Diabetes mellitus	17(28.81)	21(32.81)
Hypertension complicating	29(49.15)	25(39.06)
Stent diameter(mm)	3.21 $\pm$ 0.47	2.99 $\pm$ 0.61
Total stent length(mm)	38.68 $\pm$ 7.82	40.45 $\pm$ 7.07

PCI: Percutaneous coronary intervention; Control group: Oral administration of clopidogrel and nicorandil; Treatment group: Oral administration of ticagrelor and nicorandil.

表2 2组患者心功能指标($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of cardiac function indicators between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control(<i>n</i> = 64)		Treatment(<i>n</i> = 59)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
LVEDD(mm)	55.72 $\pm$ 5.16	46.63 $\pm$ 4.13 *	54.86 $\pm$ 5.31	44.76 $\pm$ 4.23 * #
LVESD(mm)	46.77 $\pm$ 4.82	32.57 $\pm$ 5.13 *	45.71 $\pm$ 5.31	30.16 $\pm$ 4.22 * #
LVEF(%)	46.13 $\pm$ 4.77	58.49 $\pm$ 6.13 *	45.87 $\pm$ 5.25	61.49 $\pm$ 6.24 * #
CI(L $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ m ⁻²)	2.40 $\pm$ 0.29	2.67 $\pm$ 0.27 *	2.34 $\pm$ 0.35	2.80 $\pm$ 0.29 * #

Dose and *n* refer to Table1; LVEDD:Left ventricular end - diastolic diameter;LVESD:Left ventricular end - systolic diameter;LVEF:Left ventricular ejection fraction;CI:Cardiac index;Compared with before treatment in the same group, * $P<0.05$; Compared with the control group at the same time, # $P<0.05$.

3 2组患者血脂和 Lp - PLA2 水平比较

治疗后, 试验组 LDL - C、TC、TG、Lp - PLA2 水平显著低于对照组, HDL - C 水平显著高于对照组(均 $P < 0.05$), 见表3。

4 2组患者抗血小板药物反应性和凝血速度比较

治疗后, 试验组 ADP IR、AA IR 水平显著高于对照组, CR、MPAR 水平显著低于对照组(均 $P < 0.05$), 见表4。

5 2组患者血清氧化应激和炎症指标比较

治疗后, 2组患者 MDA、sCD40L、MPO、Hcy 水平显著下降($P < 0.05$), 试验组的上述指标显著低于对

照组($P < 0.05$), 见表5。

6 2组患者 SAQ 量表评分比较

治疗后, 试验组 SAQ 量表评分显著高于对照组(均 $P < 0.05$), 见表6。

7 2组患者临床疗效的评价

治疗后, 试验组有效率显著高于对照组($P < 0.05$), 见表7。

8 安全性评价

心血管不良事件发生情况随访6个月, 试验组的心血管不良事件发生率显著低于对照组($P < 0.05$), 见表8。

表3 2组患者血脂和脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp - PLA2)水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of levels of blood lipids and lipoprotein - associated phospholipase A2(Lp - PLA2) between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 64$)		Treatment($n = 59$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
TG($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.90 $\pm$ 0.76	1.82 $\pm$ 0.35 *	3.85 $\pm$ 0.73	1.70 $\pm$ 0.21 * #
TC($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	7.18 $\pm$ 0.82	5.41 $\pm$ 0.60 *	7.32 $\pm$ 0.78	5.12 $\pm$ 0.56 * #
LDL - C($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	5.79 $\pm$ 1.21	3.57 $\pm$ 0.58 *	5.73 $\pm$ 1.12	3.28 $\pm$ 0.64 * #
HDL - C($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.47 $\pm$ 0.12	2.53 $\pm$ 0.51 *	0.50 $\pm$ 0.10	2.74 $\pm$ 0.54 * #
Lp - PLA2($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	372.56 $\pm$ 43.29	244.89 $\pm$ 35.62 *	384.73 $\pm$ 40.51	231.63 $\pm$ 32.47 * #

TG: Triglyceride; TC: Total cholesterol; LDL - C: Low - density lipoprotein cholesterol; HDL - C: High - density lipoprotein cholesterol; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with the control group at the same time, # $P < 0.05$.

表4 2组患者抗血小板药物反应性和凝血速度比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of antiplatelet drug reactivity and blood coagulation rate between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 64$)		Treatment($n = 59$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
AA - IR(%)	69.54 $\pm$ 14.23	74.52 $\pm$ 15.13 *	69.78 $\pm$ 14.19	81.26 $\pm$ 15.11 * #
ADP - IR(%)	61.58 $\pm$ 13.42	70.95 $\pm$ 14.57 *	62.71 $\pm$ 14.03	78.56 $\pm$ 15.96 * #
MPAR(%)	57.71 $\pm$ 8.21	28.52 $\pm$ 4.18 *	56.79 $\pm$ 7.82	26.78 $\pm$ 4.82 * #
CR($\text{sig} \cdot \text{min}^{-1}$)	20.69 $\pm$ 2.52	19.28 $\pm$ 2.71 *	20.75 $\pm$ 2.54	18.04 $\pm$ 2.04 * #

AA IR: Arachidonic acid inhibition rate; ADP IR: Adenosine diphosphate inhibition rate; MPAR: Maximum platelet aggregation rate; CR: Clotting rate; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with the control group at the same time, # $P < 0.05$.

表5 2组患者血清氧化应激和炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of serum oxidative stress and inflammatory indices between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 64$)		Treatment($n = 59$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
MDA($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	8.75 $\pm$ 1.49	5.98 $\pm$ 1.12 *	8.92 $\pm$ 1.53	5.42 $\pm$ 1.03 * #
sCD40L($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	7.84 $\pm$ 1.41	2.96 $\pm$ 0.71 *	7.91 $\pm$ 1.56	2.62 $\pm$ 0.66 * #
MPO($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	6.83 $\pm$ 0.95	4.15 $\pm$ 0.61 *	6.56 $\pm$ 1.02	3.92 $\pm$ 0.54 * #
Hcy($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	14.78 $\pm$ 1.53	8.07 $\pm$ 1.21 *	14.65 $\pm$ 1.58	7.54 $\pm$ 1.05 * #

MDA: Malondialdehyde; sCD40L: Soluble cluster of differentiation 40 ligand; MPO: Myeloperoxidase; Hcy: Homocysteine; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with the control group at the same time, # $P < 0.05$.

表 6 2 组患者西雅图心绞痛量表(SAQ)量表评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)Table 6 Comparison of Seattle angina questionnaire (SAQ) scale scores between two groups($\bar{x} \pm s$, points)

Item	Control($n = 64$)		Treatment($n = 59$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Stable angina pectoris state	42.56 $\pm$ 8.00	78.53 $\pm$ 8.91 *	41.75 $\pm$ 8.16	82.80 $\pm$ 9.10 *#
Episode status/situation	43.75 $\pm$ 7.43	75.63 $\pm$ 10.22 *	43.54 $\pm$ 7.20	80.17 $\pm$ 12.24 *#
Degree of limitation of physical activity	53.22 $\pm$ 8.28	77.77 $\pm$ 9.99 *	52.14 $\pm$ 8.13	82.10 $\pm$ 10.26 *#
Degree of understanding of the disease	46.75 $\pm$ 8.87	69.13 $\pm$ 10.96 *	47.66 $\pm$ 9.14	74.49 $\pm$ 11.25 *#
Degree of satisfaction	48.64 $\pm$ 5.64	78.56 $\pm$ 11.49 *	50.68 $\pm$ 7.60	83.41 $\pm$ 10.35 *#

Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with the control group at the same time, # $P < 0.05$.

表 7 2 组患者治疗疗效比较($n, \%$)Table 7 Comparison of treatment efficacy between two groups($n, \%$)

Item	Control($n = 64$)	Treatment($n = 59$)
Marked effect	29(45.31)	35(59.32)
Effective	21(32.81)	19(32.20)
Ineffective	14(21.88)	5(8.47)
Total effective rate	50(78.12)	54(91.53) #

Compared with the control group at the same time, # $P < 0.05$.

表 8 2 组患者心血管不良事件发生情况比较($n, \%$)Table 8 Comparison of incidence of adverse cardiovascular events between two groups($n, \%$)

Item	Control($n = 64$)	Treatment($n = 59$)
Cardiac death	1(1.56)	0(0.00)
Recurrent myocardial infarction	3(4.69)	2(3.39)
In-stent thrombosis	3(4.69)	1(1.69)
Target vessel revascularization	6(9.38)	1(1.69)
Incidence of total adverse cardiovascular events(%)	13(20.31)	4(6.78) #

Compared with the control group at the same time, # $P < 0.05$.

讨 论

PCI 治疗冠心病主要是通过对狭窄的冠状动脉进行开通及扩张,并给予心肌充足血供的一种治疗方法,可以有效恢复患者心肌血液供应,但术后部分患者仍会有心绞痛的症状^[14]。目前对于 PCI 术后心绞痛多采用西医治疗,以硝酸酯类、钾通道开放药、钙通道阻滞剂等为主要用药^[15]。尼可地尔属于烟酰胺硝酸酯类化合物,作为一种钾通道开放剂,能够有效地扩张血管,促进冠脉血供的恢复以及血液循环的改善,但对部分患者的改善成效并不显著^[16]。氯吡格雷、替格瑞洛均为临床上广泛使用的抗血小板药物,替格瑞洛是一种可逆性结合、直接作用的新型嘌呤能受体(purinergic receptor, P2Y₁₂)受体拮抗剂,进入体

内能够直接发挥药效,且不需要肝脏代谢,相比氯吡格雷,能更迅速、充分地抑制 P2Y₁₂ 受体,药效更为迅速、直接^[17-18]。本研究中将替格瑞洛和氯吡格雷分别与尼可地尔联合使用,发现治疗后疗效显著,且联合使用替格瑞洛效果更为明显,这与李学明等^[19]将尼可地尔分别联合氯吡格雷、替格瑞洛对急性 ST 段抬高性心肌梗死患者 PCI 术后影响的结果相似。但既往研究未明确年龄分层,本研究聚焦老年患者,结论针对性强,不良事件发生情况评估更准确。

心功能参数是反映心绞痛治疗效果的重要指标,左心室功能参数(LVESD、LVEDD、CI 及 LVEF)的动态变化可作为评估心室结构重塑与心肌收缩特性的重要指标^[20]。本研究结果显示治疗后 2 组的 LVESD 及 LVEDD 水平降低,CI、LVEF 水平以及心绞痛评分显著升高,观察组变化幅度更为明显,说明替格瑞洛联合尼可地尔能够改善患者心脏功能,减轻患者循环阻力,从而减轻患者的心绞痛。分析原因为氯吡格雷具有一定稳定斑块作用,可减少斑块内脂质细胞生成,但该药易出现抵抗现象导致患者心功能恢复缓慢^[21];而替格瑞洛可以促使各种血管活性因子释放,使得冠脉血流灌注量增多,缓解心肌损伤,进而调节心功能^[22],因此疗效更好。相关研究表明,心绞痛的发生与冠状动脉的氧化应激、炎症反应密切相关,而脂代谢的紊乱和异常也会诱发氧化应激的发生^[23]。本研究中发现治疗后影响患者血脂异常的 TG、TC、LDL-C 水平以及氧化应激和炎症相关指标均降低,与脂代谢状况有关的 HDL-C 和 Lp-PLA₂ 水平均升高,且观察组变化更为显著,提示替格瑞洛联合尼可地尔对降低患者血脂水平,减轻氧化应激炎症反应的作用明显,这与王霞等^[24]的研究结果相似。考虑其原因为替格瑞洛可以调节冠心病 PCI 术后患者血脂水平,通过与尼可地尔药效结合以抑制红细胞对腺苷的摄取,降低患者的炎症因子及氧化反应,减少自由基的释放,从而发挥对心肌功能的保护作用^[25]。

研究表明,血小板的粘附、聚集和释放功能能够促进血栓的形成^[26]。MPAR 反映血小板活化状态及炎性反应,而血小板活化的刺激因子的出现会促使CR的发生;AA-IR及ADP-IR水平表示个体对药物的反应,其水平越高则反应性越强^[27]。氯吡格雷、替格瑞洛均为P2Y₁₂受体拮抗剂,通过与ADP竞争结合P2Y₁₂受体从而阻断ADP激活血小板,氯吡格雷属于前体药物,需经肝脏细胞色素P450酶代谢生成活性产物,才能不可逆地与P2Y₁₂受体共价结合,发挥抗血小板作用,起效较慢,且代谢过程依赖肝脏酶活性^[28-29]。李佐治等^[30]研究显示,替格瑞洛联合阿司匹林在抗血小板作用上优于氯吡格雷联合阿司匹林,且不增加老年冠心病患者PCI术后贫血的风险。与本研究结果相符,观察组抗血小板药物反应性升高,血小板活化状态降低,替格瑞洛和尼可地尔的协同用药对机体作用更为敏感,可降低机体凝血速度。分析原因为替格瑞洛作用于P2Y₁₂ADP,有抗血小板黏附、激活、聚集作用,且其与P2Y₁₂ADP受体间结合存在可逆性,用药后起效迅速,停药后血小板功能快速恢复^[31]。氯吡格雷则选择性抑制二磷酸腺苷介导糖蛋白复合物的活化,可能损伤血小板功能,常需要借助肝药酶的作用才能转化,发挥药效较为缓慢^[32]。MACE为PCI术后常见并发症,降低严重程度、减少发生风险是PCI的临床疗效和预后的主要评价指标^[33]。本研究中发现治疗后,替格瑞洛联合用药治疗不良反应低于氯吡格雷联合用药,与朱庆博^[34]研究结果相似。因此替格瑞洛联合尼可地尔在药效发挥、稳定性及安全性方面效果更佳。

本研究提示:在尼可地尔的基础上联合使用替格瑞洛对于治疗冠心病PCI术后心绞痛疗效更为显著,能够改善患者心绞痛的症状,减轻体内氧化应激和炎症反应,降低血小板聚集速度,且安全性高。本研究的局限性在于非随机分组方案可能导致未控制的混杂因素干扰结果及选择偏倚;2组高血压合并率有一定临床差异,而高血压是心血管事件、肾功能进展的重要影响因素,可能产生潜在混杂效应;研究主要终点为疗效与心血管安全性,观察期内所有患者均未发生具有临床意义的出血事件或导致停药的尼可地尔相关不良反应(如头痛、低血压),因此未分析该部分内容。未来需通过前瞻性随机对照试验验证回顾性研究结论,扩大样本量验证并校正基线因素影响,通过延长随访评估长期疗效,并进一步开展亚组探索。

参考文献:

- [1] 英文静,贾维敏,张志,等. 大株红景天注射液联合氯吡格雷对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者心功能的影响[J]. 世界中医药,2022,17(15): 2187—2190.
- [2] 夏建文,黄建国,谭海彦,等. 基于“三辨”诊疗模式探析冠心病经皮冠状动脉介入治疗术后胸痛的中医疗治思路[J]. 中国民间疗法,2023,31(24): 4—8.
- [3] 刘涛,徐凡叶. 丹参川芎嗪注射液联合尼可地尔片治疗冠心病心绞痛的临床效果[J]. 临床医学研究与实践,2023,8(19): 68—71.
- [4] 李劲松,田茂,刘晓楚,等. 复方丹参滴丸联合氯吡格雷片对老年冠心病冠脉内介入术后心绞痛患者的治疗效果[J]. 川北医学院学报,2023,38(12): 1603—1607.
- [5] 王卫云,杨建. PCI介入术联合替格瑞洛对急性心肌梗死患者心功能及血管内皮功能的影响[J]. 心血管康复医学杂志,2023,32(6): 613—616.
- [6] FORD T J, BERRY C. Angina: Contemporary diagnosis and management[J]. Heart,2020,106(5): 387—398.
- [7] 王天园,王彦博,冯硕,等. 大株红景天注射液联合常规、西医疗法治疗冠心病合并心力衰竭有效性和安全性的系统评价[J]. 中国全科医学,2022,25(2): 236—242,247.
- [8] 张颖,邵独婧,刘晓罡,等. 芪参益气滴丸对高血压合并冠心病患者心血管保护作用的临床研究[J]. 天津医药,2022,50(2): 177—181.
- [9] 陈亮,刘媛,梁林,等. 血小板活化标志物、维生素D与氯吡格雷抵抗的相关性[J]. 中国康复理论与实践,2019,25(5): 570—574.
- [10] 高翔,李思铭,高铸桦,等. 清心解瘀方干预高炎症反应性稳定性冠心病随机双盲安慰剂对照研究[J]. 中国中西医结合杂志,2022,42(8): 947—953.
- [11] 赵燕乐,李转珍,李旭春,等. 冠心病特异性生活质量评估工具西雅图心绞痛量表的应用研究进展[J]. 全科护理,2023,21(9): 1191—1195.
- [12] 李文大,刘金霞,王雪梅,等. 冠心汤治疗冠心病介入术后心绞痛的临床疗效及对患者脂代谢的影响[J]. 河北中医,2023,45(8): 1269—1273.
- [13] 晋辉,邱翠婷,孙亚超,等. 切割球囊与半顺应性球囊用于冠状动脉分叉病变预扩张的比较[J]. 中国组织工程研究,2020,24(22): 3540—3546.
- [14] 孟祥旭,王进,段鹏辉,等. 通心络胶囊联合尼可地尔片治疗单支血管病变冠心病患者PCI术后心绞痛的效果[J]. 中国民康医学,2023,35(10): 109—112.
- [15] 刘德晓,朱可云,梁转合,等. 活心丸对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入术后心绞痛临床疗效观察[J]. 医学理论与实践,2023,36(16): 2739—2742.
- [16] 翁丽芳. 尼可地尔治疗微血管性心绞痛患者的临床效果观察[J]. 中外医学研究,2023,21(17): 151—155.
- [17] 朱玉蓉,徐航. 1例冠状动脉旁路移植术后新发心房颤动患者的抗栓治疗与药学监护[J]. 药物流行病学杂志,2025,34(6): 702—707.
- [18] 徐锦,李永杰,巩昌松,等. 替格瑞洛与氯吡格雷对急性冠状动脉综合征介入治疗后心功能及血清MMP-9、Ang II的影响对比研究[J]. 转化医学杂志,2025,14(6): 151—155.
- [19] 李学明,李宇明,李波. 尼可地尔分别联合氯吡格雷、替格瑞洛对STEMI患者PCI术后冠状动脉血流的影响[J]. 数理医药学

- 杂志,2022,35(5): 735—737.
- [20] SHAFIEESABET A, SCHERBAKOV N, EBNER N, *et al.* Acute effects of oral triglyceride load on dynamic changes in peripheral endothelial function in heart failure patients with reduced ejection fraction and healthy controls[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(11): 1961—1966.
- [21] 夏莹,贾磊. 氯吡格雷联合注射用丹参多酚酸盐治疗冠心病的临床疗效及其安全性[J]. 临床合理用药杂志,2021,14(24): 64—67.
- [22] 朱媛君,罗科梅. 替格瑞洛联合低分子肝素对老年不稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入术后的疗效观察[J]. 贵州医药, 2023,47(11): 1712—1713.
- [23] 俞平,史荣辉,徐碧云,等. 阿司匹林与氯吡格雷联合治疗老年冠状动脉粥样硬化性心脏病不稳定型心绞痛临床疗效[J]. 中国临床医生杂志,2021,49(12): 1434—1436.
- [24] 王霞,李亚洁. 尼可地尔联合替格瑞洛对冠心病 PCI 术后患者血清酶抗氧化指标、MPO 及 Hcy 水平的影响[J]. 临床医学研究与实践,2023,8(20): 17—20.
- [25] 刘剑锋,邓金娟,罗小镇. 阿司匹林联合替格瑞洛在急性 ST 段抬高型心肌梗死院前急救治疗中的临床应用价值[J]. 名医, 2023,(23): 162—164.
- [26] 王婧,张英强,徐艳娟,等. 替格瑞洛治疗冠心病不稳定型心绞痛对人血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 及心功能的影响[J]. 河北医学,2021,27(7): 1227—1232.
- [27] 左璐. 介入治疗对冠心病患者血小板活化指标和抗血小板治疗效果及预后的影响研究[J]. 医学理论与实践,2021, 34(19): 3347—3349.
- [28] 章凡,王哲,胡琨,等. 光比浊法和血小板功能分析法评价 P2Y12 受体拮抗剂血小板反应性的比较研究[J]. 中国药理学杂志,2022,57(21): 1795—1799.
- [29] 李玉豆,刘博,常佩芬. 《美国心脏协会关于口服 P2Y12 抑制剂治疗时 CYP2C19 基因检测的科学声明》解读[J]. 联勤军事医学,2025,39(6): 457—460,465.
- [30] 李佐治,张倩,赵晟,等. 氯吡格雷与替格瑞洛对老年冠心病患者择期经皮冠状动脉介入治疗后抗血小板作用的比较[J]. 中国分子心脏病学杂志,2025,25(2): 6698—6702.
- [31] 莫显文,宋仁义,梁棱,等. 替格瑞洛对急性冠状动脉综合征复杂经皮冠脉介入术后老年患者血栓四项及血小板功能的影响[J]. 中国医药导报,2023,20(29): 70—73,82.
- [32] 吴飞雪. 替格瑞洛与氯吡格雷分别联合阿司匹林用于急性心肌梗死 PCI 术后治疗的临床效果比较[J]. 临床合理用药杂志, 2022,15(35): 31—33.
- [33] 王洪恩,张胜高,郭宁. 冠状动脉造影及血清非高密度脂蛋白胆固醇水平联合预测冠心病患者主要不良心血管事件风险的价值[J]. 心脑血管病防治,2023,23(12): 56—59.
- [34] 朱庆博. 替格瑞洛与氯吡格雷分别联合尼可地尔在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者介入治疗后的应用[J]. 医药论坛杂志, 2022,43(3): 83—85. (收稿日期 2025-05-23)

· 科学文摘 ·

新型抗多重耐药及碳青霉烯类耐药革兰氏阴性菌 抗生素的作用机制与耐药机制研究

引自:SENA NUR B. *et al.* Newly developed antibiotics against multidrug - resistant and carbapenem - resistant Gram - negative bacteria: Action and resistance mechanisms[J]. *Arch Microbiol*, 2025,207(5):110.

抗菌药物耐药性是 21 世纪最紧迫的全球健康问题之一,预测显示,如果不采取积极措施,到 2050 年与耐药感染相关的死亡人数可能会攀升至 1 000 万。在重症监护环境中,管理由多重耐药(multidrug - resistant, MDR)革兰氏阴性菌引起的感染尤其具有挑战性,对公共卫生构成重大威胁,并显著增加发病率和死亡率。关于革兰氏阴性菌耐药性相关抗生素的研究众多,但针对新型抗生素耐药机制的综合性研究却很少见。考虑到抗生素可能不再有效对抗疾病的可能性,理解新开发抗生素新兴耐药性问题并实施预防措施以遏制耐药性传播至关重要。孔蛋白和外排泵的突变通过改变药物通透性和主动外排在抗生素耐药性中发挥关键作用。孔蛋白修饰减少抗生素的流入,而外排泵的过度表达,特别是耐药性 - 结瘤 - 细胞分裂家族的外排泵,主动将抗生素从细菌细胞中排出,显著降低细胞内药物浓度并导致治疗失败。

本综述探讨了为对抗 MDR 和碳青霉烯耐药革兰氏阴性病原体感染而新开发的抗生素的作用机制、耐药谱和药代动力学/药效学特征。讨论的抗生素包括头孢他啶 - 阿维巴坦、亚胺培南 - 雷利巴坦、头孢洛肟 - 他唑巴坦、美罗培南 - 瓦博巴坦、氨曲南 - 阿维巴坦、德拉沙星、替莫西林、普拉佐霉素、头孢地尔和依拉环素。