

替格瑞洛联合阿托伐他汀对冠心病不稳定心绞痛患者的 VEGF、TIMP-1 及炎症指标水平的影响

王瑜硕¹, 白洁¹, 毛文娟¹, 李宝芸²

1. 宝鸡市金台医院心内科, 陕西 宝鸡 721001;

2. 宝鸡市中心医院功能科, 陕西 宝鸡 721008

【摘要】目的 探讨替格瑞洛联合阿托伐他汀对冠心病不稳定心绞痛患者血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶抑制物-1 (TIMP-1)及炎症指标的影响。**方法** 选取 2016 年 7 月至 2018 年 4 月在宝鸡市金台医院心内科接受治疗的冠心病不稳定心绞痛患者 90 例,采用随机数表法分为对照组和观察组,每组 45 例。对照组接受阿托伐他汀+氯吡格雷治疗,观察组接受阿托伐他汀+替格瑞洛治疗,治疗 1 个月。比较两组患者治疗前后的 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、亲环素 A (CypA)、左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期半径(LVEDD)、TIMP-1、VEGF 变化,记录两组患者不良事件发生率。**结果** 治疗后,两组患者的 CRP、TNF- α 、IL-6、CypA 水平均降低,且观察组[(10.12 \pm 2.18) mg/mL、(3.78 \pm 0.45) ng/mL、(12.12 \pm 2.74) ng/mL、(7.02 \pm 1.02) ng/mL]明显低于对照组[(13.45 \pm 2.58) mg/mL、(4.65 \pm 0.53) ng/mL、(15.45 \pm 3.02) ng/mL、(9.03 \pm 1.23) ng/mL],差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者的 LVEF 水平均升高,观察组为(58.12 \pm 5.17)%,明显高于对照组的(50.45 \pm 5.28)%,LVEDD 均降低,观察组为(40.12 \pm 3.78) mm,明显低于对照组的(44.29 \pm 4.07) mm,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者的 TIMP-1、VEGF 均升高,且观察组分别为(538.23 \pm 13.25) ng/mL、(142.23 \pm 10.41) ng/L,明显高于对照组的(498.12 \pm 14.02) ng/mL、(112.02 \pm 13.02) ng/L,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者的不良事件总发生率为 8.88%,明显低于对照组的 24.44%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 阿托伐他汀联合替格瑞洛治疗冠心病不稳定心绞痛可有效降低炎症因子水平表达,促进心功能恢复,改善 VEGF、TIMP-1 水平表达,不良事件发生率低,值得临床推广使用。

【关键词】 冠心病; 不稳定心绞痛; 替格瑞洛; 阿托伐他汀; 血管内皮生长因子; 基质金属蛋白酶抑制物-1

【中图分类号】 R541.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2019)24—3169—04

Effects of ticagrelor combined with atorvastatin on the levels of VEGF, TIMP-1, and inflammatory markers in patients with unstable angina pectoris of coronary heart disease. WANG Yu-shuo¹, BAI Jie¹, MAO Wen-juan¹, LI Bao-yun². 1. Department of Cardiology, Jintai Hospital of Baoji City, Baoji 721001, Shaanxi, CHINA; 2. Functional department, Baoji Central Hospital, Baoji 721008, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the effects of ticagrelor combined with atorvastatin on vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase inhibitor-1 (TIMP-1), and inflammatory markers in patients with unstable angina pectoris of coronary heart disease. **Methods** Ninety patients with unstable angina pectoris of coronary heart disease who were treated in the Department of Cardiology, Jintai hospital of Baoji City from July 2016 to April 2018 were divided into control group and observation group by random number table method, with 45 patients in each group. The control group was treated with atorvastatin and clopidogrel, and the observation group was treated with atorvastatin and ticagrelor for one month. The changes of C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleu-

通讯作者:王瑜硕, E-mail:wangys751028@163.com

with diluted bee venom relieves mechanical allodynia and restores intraepidermal nerve fiber loss in oxaliplatin-induced neuropathic mice [J]. J Pain, 2016, 17(3): 298-309.

[14] 高云丽. 中西医结合治疗对胃肠道恶性肿瘤术后预后效果的影响 [J]. 四川中医, 2016, 34(5): 118-121.

[15] 李晓丽, 许言午, 吴博威. 3 种 5-HT4 受体激动剂对胃肠道动力与心功能影响的实验研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15 (22): 2827-2829.

[16] EINHORN LH, RAPOPORT B, NAVARI RM, et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea

and vomiting following multiple-day chemotherapy, high-dose chemotherapy, and breakthrough nausea and vomiting [J]. Support Care Cancer, 2017, 25(1): 303-308.

[17] DRANITSARIS G, MOLASSIOTIS A, CLEMONS M, et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. Ann Oncol, 2017, 28(6): 1260-1267.

[18] 邵丽娟, 孔桂美, 钱锋. 胃肠肿瘤的中西医临床治疗进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(9): 1024-1026.

(收稿日期: 2019-08-13)

kin-6 (IL-6), cyclophilin A (CypA), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic radius (LVEDD), TIMP-1, and VEGF were compared before and after treatment, and the incidence of adverse events was recorded. **Results** After treatment, the levels of CRP, TNF- α , IL-6, and CypA were all decreased in the two groups, and the levels were significantly lower in the observation group than in the control group: (10.12 \pm 2.18) mg/mL vs (13.45 \pm 2.58) mg/mL, (3.78 \pm 0.45) ng/mL vs (4.65 \pm 0.53) ng/mL, (12.12 \pm 2.74) ng/mL vs (15.45 \pm 3.02) ng/mL, (7.02 \pm 1.02) ng/mL vs (9.03 \pm 1.23) ng/mL; $P < 0.05$. After treatment, the LVEF levels of the two groups were increased, and the level in the observation group was significantly higher than that in the control group: (58.12 \pm 5.17)% vs (50.45 \pm 5.28)%, $P < 0.05$; the LVEDD levels were decreased in the two groups, and the level in the observation group was significantly lower: (40.12 \pm 3.78) mm vs (44.29 \pm 4.07) mm, $P < 0.05$. After treatment, TIMP-1 and VEGF were elevated in both groups, and the levels in the observation group were significantly higher: (538.23 \pm 13.25) ng/mL vs (498.12 \pm 14.02) ng/mL, $P < 0.05$; (142.23 \pm 10.41) ng/L vs (112.02 \pm 13.02) ng/L, $P < 0.05$. The total incidence of adverse events in the observation group was 8.88%, significantly lower than 24.44% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Atorvastatin combined with ticagrelor in the treatment of unstable angina pectoris of coronary heart disease can effectively reduce the expression of inflammatory factors, promote the recovery of cardiac function, improve the expression of VEGF and TIMP-1, and have a low incidence of adverse events, which is worthy of clinical application.

【Key words】 Coronary heart disease; Unstable angina pectoris; Ticagrelor; Atorvastatin; Vascular endothelial growth factor; Matrix metalloproteinase inhibitor-1

冠心病是危害中老年人群健康的主要心血管疾病,发病率逐年增加,是导致人类死亡、致残的首要原因,已成为社会经济的极大负担^[1]。不稳定心绞痛是因心脏冠状动脉阻塞所导致的心肌缺血、缺氧,最终导致诱发心绞痛症状,威胁患者生命安全^[2]。研究发现,冠心病与不稳定心绞痛发病率呈正相关^[3]。目前,临床治疗该疾病的主要方式为药物多治疗,多以联合用药方式进行,以他汀类药物联合氯吡格雷最为常见,但研究发现氯吡格雷治疗可增加出血风险、要动力延迟等现象,导致治疗效果欠佳,临床运用具有一定局限性^[4]。替格瑞洛属新型口服抗血小板药物,具有起效快、药效稳定等特点,在冠心病治疗中运用广泛^[5]。为此,笔者开展了阿托伐他汀+替格瑞洛对冠心病不稳定心绞痛患者炎性因子及血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)影响的研究,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年7月至2018年4月宝鸡市金台医院心内科就诊的冠心病不稳定心绞痛患者90例作为研究对象,采用随机数表法分为对照组和观察组,每组45例。观察组中男性26例,女性19例;年龄48~78岁,平均(63.26 \pm 5.12)岁;病程1~8年,平均(4.45 \pm 1.23)年。对照组中男性25例,女性20例;年龄47~77岁,平均(62.98 \pm 4.20)岁;病程1~8年,平均(4.43 \pm 1.19)年。纳入标准:①经冠状动脉造影确诊者;②有发作性胸痛等症状者;③静息心电图显示至少两个相邻导联ST段下移 ≥ 0.1 mV^[6]。排除标准:①合并肝、肾功能严重障碍者;②合并慢性传染性疾病者;③对本研究药物过敏者;④既往有心脏手术史者;⑤合并血液系统、免疫系统疾病和恶性肿瘤者。两组患者临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),无可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有

患者对本研究知情并签署知晓同意书。

1.2 方法 两组患者均接受 β 受体阻滞剂、抗凝剂、抗心肌缺血以及低盐低脂饮食等常规药物治疗。对照组在此基础上采用阿托伐他汀+氯吡格雷治疗。具体方法:饭后口服阿托伐他汀(生产厂家:辉瑞制药有限公司;规格:20 mg \times 7片;批号:20140213) 20 mg, 1次/d;口服氯吡格雷(生产厂家:深圳信立泰药业股份有限公司;规格:25 mg/片;批号:20150712),初次用药剂量300 mg, 1次/d,之后将剂量调整为75 mg/次,服药方式不变。观察组在此基础上采用阿托伐他汀+替格瑞洛治疗。具体方法:阿托伐他汀服药方式同上。口服替格瑞洛(生产厂家:阿斯利康制药有限公司;规格:90 mg \times 14片;批号:20150623),首次服药剂量为180 mg/次, 1次/d,以后每次口服90 mg, 2次/d。两组患者均连续治疗1个月。

1.3 观察指标 (1)比较治疗前、治疗后1个月两组患者的C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、亲环素A(CypA)、左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期半径(LVEDD)、TIMP-1、VEGF变化;(2)记录两组患者不良事件发生率(心肌梗死、缺血性卒中、心衰)。

1.4 检测方法 采集患者治疗前、治疗后1周空腹静脉血4 mL,以3 000 r/min离心处理10 min后,取出上层血浆,放置-20 $^{\circ}$ C冰箱中等待检测。采用酶联免疫吸附法检测CRP、TNF- α 、IL-6、CypA、TIMP-1、VEGF水平,试剂盒购自于上海宏兴科技有限公司,操作步骤按说明书进行。采用超声心动图检测患者治疗前、后LVEF、LVEDD变化。仪器由美国PHILPS公司提供,步骤按仪器说明书进行。

1.5 统计学方法 应用SPSS16.0统计软件分析数据,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的炎症指标比较 治疗前,两组患者的CRP、TNF- α 、IL-6、CypA比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的CRP、TNF- α 、IL-6、CypA均降低,且观察组以上指标明显低

于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者治疗前后的心功能比较 治疗前,两组患者的LVEF、LVEDD比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的LVEF明显高于治疗前,LVEDD明显低于治疗前,且观察组优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表1 两组患者治疗前后的炎症指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CRP (mg/mL)		TNF- α (ng/mL)		IL-6 (ng/mL)		CypA (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	17.23 \pm 2.14	10.12 \pm 2.18 ^a	6.26 \pm 1.02	3.78 \pm 0.45 ^a	20.12 \pm 3.78	12.12 \pm 2.74 ^a	12.48 \pm 2.89	7.02 \pm 1.02 ^a
对照组	45	17.52 \pm 2.23	13.45 \pm 2.58 ^a	6.29 \pm 1.03	4.65 \pm 0.53 ^a	20.60 \pm 4.02	15.45 \pm 3.02 ^a	12.68 \pm 3.02	9.03 \pm 1.23 ^a
<i>t</i> 值		0.629	6.613	0.138	8.394	0.583	5.478	0.321	8.438
<i>P</i> 值		0.503	<0.05	0.889	<0.05	0.561	<0.05	0.749	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表2 两组患者治疗前后的心功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	LVEF (%)		LVEDD (mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	42.23 \pm 3.45	58.12 \pm 5.17 ^a	50.23 \pm 4.12	40.12 \pm 3.78 ^a
对照组	45	42.98 \pm 3.58	50.45 \pm 5.28 ^a	50.28 \pm 4.26	44.29 \pm 4.07 ^a
<i>t</i> 值		1.011	6.962	0.056	5.0361
<i>P</i> 值		0.314	<0.05	0.955	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后的TIMP-1、VEGF比较 治疗前,两组患者的TIMP-1、VEGF比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的TIMP-1、VEGF明显高于治疗前,且观察组明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组患者治疗前后的TIMP-1、VEGF比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TIMP-1 (ng/mL)		VEGF (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	452.23 \pm 10.45	538.23 \pm 13.25 ^a	71.89 \pm 8.12	142.23 \pm 10.41 ^a
对照组	45	451.98 \pm 11.25	498.12 \pm 14.02 ^a	70.98 \pm 7.56	112.02 \pm 13.02 ^a
<i>t</i> 值		0.109	13.948	0.550	12.156
<i>P</i> 值		0.913	<0.05	0.583	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 两组患者的不良事件发生率比较 治疗期间,两组患者均有出现心肌梗死、缺血性卒中、心衰等不良事件,观察组不良事件总发生率为8.88%,明显低于对照组24.44%,差异有统计学意义($\chi^2=3.920$, $P<0.05$),见表4。

表4 两组患者不良事件发生率比较(例)

组别	例数	心肌梗死	缺血性卒中	心衰	不良事件总发生率(%)
观察组	45	1	2	1	8.89
对照组	45	3	5	3	24.44

3 讨论

冠心病已成为威胁人类健康最严重疾病之一,发病率、死亡率逐年增加,严重威胁患者生命安全^[7]。不稳定心绞痛也称之为上升性心绞痛,可进展为急性心

肌梗死或猝死,随着冠心病的发病率逐年上升,不稳定心绞痛的发病率也随之升高,并趋于年轻化,降低患者生活质量^[8]。因此,探究一种快速、有效的治疗方法治疗冠心病不稳定心绞痛具有重要意义。

资料表明,炎症反应在冠心病炎症反应中发挥重要作用,如TNF- α 、IL-6是评定患者预后的主要指标^[9]。CypA可有效反映体内血脂水平,参与冠心病不稳定心绞痛疾病的发生与发展。阿托伐他汀具有较强的抗炎作用,对脂蛋白、血浆胆固醇也具有调节作用^[10]。替格瑞洛属于非前体药物,药物代谢无需经过肝脏进行。CRP是激活巨噬细胞的主要炎症因子,通过促进基质金属蛋白酶-9表达,破坏内皮细胞完整性。替格瑞洛属新型二磷酸苷受体,具有较强的抗血小板能力,有效降低出血风险,且无需通过肝脏代谢便可与二磷酸苷受体相结合,药物起效快,促进血小板功能恢复^[11]。相关研究显示,替格瑞洛具有强效的抗血小板聚集能力,显著增加治疗窗,通过抑制血小板同时进一步抑制因血小板聚集引起的血管内皮、心肌损伤过程,发挥保护血管和心肌的作用^[12]。两种药物联合治疗冠心病不稳定心绞痛可发挥降低炎症反应的作用。本结果显示,阿托伐他汀+替格瑞洛治疗后患者TNF- α 、IL-6、CRP、CypA均低于阿托伐他汀+氯吡格雷治疗患者,表明替格瑞洛可有效抑制炎症反应。

替格瑞洛为新型抗血小板药物,作用机制与氯吡格雷相似。但替格瑞洛抑制血小板作用是可逆的,停药后患者血小板可恢复功能^[13]。研究表明,替格瑞洛的药效强且持久,可有效降低心血管死亡事件发生^[14]。本结果显示,治疗后两组患者心功能均得到改善,但阿托伐他汀+替格瑞洛治疗患者心功能改善优于阿托伐他汀+氯吡格雷治疗患者。表明替格瑞洛更能有效改善患者心功能。有学者指出,TIMP-1在冠心病的发生、发展、预后过程中发挥重要作用^[15]。

TIMP-1参与机体多种生理、病理过程,其水平表达与患者病情变化密切相关。正常情况下,TIMP-1在人体内呈高水平表达,当机体组织受到损伤时,其表达水平快速降低。资料表明,TIMP-1高水平表达,有助于促炎、抗炎失衡状态恢复,减少动脉粥样硬化斑块,利于维持粥样斑块稳定。VEGF是具有强烈促血管生长的细胞因子,可促进血管内皮再生,在冠心病患者中呈低水平表达,其水平高低可直接或间接反映患者病情严重程度。本结果显示,经阿托伐他汀+替格瑞洛治疗后,患者TIMP-1、VEGF表达水平均有升高,且高于阿托伐他汀+氯吡格雷治疗患者,表明替格瑞洛可有效抑制机体炎症反应,改善血管内功能,促进TIMP-1表达。

有研究表明,替格瑞洛可有效降低血管事件所导致的死亡、心肌梗死、心衰、缺血性卒中发生率,并且不增加大出血发生率^[16]。本结果显示,经替格瑞洛治疗后,患者不良事件发生率为8.88%,低于氯吡格雷治疗的24.44%,表明替格瑞洛治疗冠心病不稳定心绞痛具有较高的安全性。

综上所述,阿托伐他汀联合替格瑞洛治疗冠心病不稳定心绞痛,可有效降低炎症因子水平表达,促进心功能恢复,改善VEGF、TIMP-1水平表达,不良事件发生率低,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 刘进军,张恒,张宁汝,等.阿托伐他汀联合替格瑞洛治疗冠心病不稳定心绞痛的疗效观察[J].基因组学与应用生物学,2018,37(3):1002-1008.
- [2] 崔永超.替格瑞洛联合阿司匹林对冠心病心绞痛患者心功能及不良反应的影响[J].北方药学,2018,15(7):158-159.
- [3] 黄理安.阿托伐他汀与替格瑞洛联合用药治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J].中国保健营养,2016,26(16):259-260.
- [4] 章晨,郑永.替格瑞洛与氯吡格雷在行冠状动脉介入治疗的不稳定型心绞痛患者中血小板功能抑制及临床疗效和安全性的研究[J].2017,37(5):318-320.
- [5] JAPARIDZE L, SADUNISHVILI M. The short term effect of atorvastatin plus ezetimibe therapy vs. atorvastatin monotherapy on clinical outcome in the acute coronary syndrome patients by gender [J]. Kardiologia Polska, 2017, 75(8): 127-130.
- [6] 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.不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304.
- [7] 赵立岩.阿司匹林联合替格瑞洛对不稳定型心绞痛PCI术患者炎症因子的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,12(16):152-157.
- [8] LI S, JIAO Y, WANG H, et al. Sodium tanshinone IIA sulfate adjunct therapy reduces high-sensitivity C-reactive protein level in coronary artery disease patients: a randomized controlled trial [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 17451-17454.
- [9] 梁钢,王蕾,周海鹏,等.替格瑞洛口服对合并糖尿病的不稳定型心绞痛PCI治疗患者血清炎症因子水平的影响[J].山东医药,2016,56(3):46-48.
- [10] WANG J, ZHOU C, LIU L, et al. Clinical effect of cardiac shock wave therapy on patients with ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Clin Invest, 2016, 45(12): 1270-1285.
- [11] 杨威,王婷,路勤,等.替格瑞洛对不稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗后炎症因子的影响[J].中国循环杂志,2016,31(1):40-44.
- [12] BAHLER RC, OPPLT JJ, WAGGONER DM. Lipoproteins in patients with proved coronary artery disease: qualitative and quantitative changes in agarose-gel electrophoretic patterns [J]. Circulation, 2017, 62(6): 1212-1220.
- [13] 谷晨星,黄党生,孙红岩.替格瑞洛对不稳定型心绞痛患者血清MCP-1和MMP-2水平及心功能的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(21):109-112.
- [14] BOLAYIRI HA, KIVRAK T, GUNES H, et al. The association between serum serglycin level and coronary artery disease severity in patients with stable angina pectoris [J]. Kardiol Pol, 2018, 76(4): 783-790.
- [15] 宪丽,孟华,刘洪智,等.替格瑞洛治疗行PCI的sT段抬高型心肌梗死合并糖尿病患者效果观察[J].中国医院药学杂志,2017,35(15):1406-1409.
- [16] 吴龙梅,李幸洲,田新利,等.替格瑞洛在冠心病治疗中的研究进展[J].中国循证心血管医学杂志,2017,7(1):142-144.

(收稿日期:2019-07-19)