

麝香保心丸联合替格瑞洛对 CYP2C19*2、*3 基因携带者 PCI 术后心功能、炎症反应的影响

宋 智, 陈录清, 王丽娜, 刘志隆 (广东省湛江中心人民医院心内二科, 广东湛江 524045)

摘 要: **目的** 观察麝香保心丸联合替格瑞洛对 CYP2C19*2、*3 基因携带者经皮冠状动脉介入术(PCI)术后心功能、炎症反应的影响。**方法** 100 例 CYP2C19*2、*3 基因携带者随机分为观察组和对照组, 对照组在 PCI 术后给予替格瑞洛治疗, 而观察组则给予麝香保心丸联合替格瑞洛治疗。比较两组心功能、冠状动脉微循环、血清炎症因子水平、主要心血管不良事件(MACE)。**结果** 观察组术后 3 个月 N-末端 B 型利钠肽前体、肌酸激酶、微循环阻力指数、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、高敏 C 反应蛋白、MACE 发生率低于对照组, 而左心室射血分数、冠状动脉血流储备高于对照组 ($P < 0.05$ 或 0.01)。**结论** 麝香保心丸联合替格瑞洛可改善 CYP2C19*2、*3 基因携带者 PCI 术后心功能和冠状动脉微循环, 减轻炎症反应, 降低 MACE 发生率。

关键词: CYP2C19; 麝香保心丸; 替格瑞洛; 经皮冠状动脉介入术

中图分类号: R 54

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)03-0301-04

Effect of heart-protecting musk pill and ticagrelor on cardiac function and inflammatory response following PCI in patients with CYP2C19*2 and *3 genes

SONG Zhi, CHEN Lu-qing, WANG Li-na, LIU Zhi-long (Department II of Cardiology, Zhanjiang Central People's Hospital, Zhanjiang 524045, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of heart-protecting musk pill (HPMP) and ticagrelor on cardiac function and inflammatory response following percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with CYP2C19*2 and *3 genes. **Methods** One hundred patients with CYP2C19*2 and *3 genes were randomly treated with ticagrelor (control group) or HPMP and ticagrelor (observation group) following PCI. Cardiac function, coronary microcirculation, serum levels of inflammatory factors, and major adverse cardiovascular events (MACE) were compared between two groups. **Results** Compared with control group, serum levels of N-terminal B-type natriuretic peptide precursor, creatine kinase, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and high-sensitivity C-reactive protein, microcirculatory resistance index, and MACE were lower, while left ventricular ejection fraction and coronary flow reserve were higher in observation group ($P < 0.05$ or 0.01) 3 months after PCI. **Conclusions** Combined HPMP and ticagrelor can improve cardiac function, coronary microcirculation, inflammatory response, and MACE following PCI in patients with CYP2C19*2 and *3 genes.

Key words: CYP2C19; heart-protecting musk pill; ticagrelor; percutaneous coronary intervention

氯吡格雷主要代谢基因 CYP2C19*2、*3 的突变可导致氯吡格雷抵抗,从而使患者不能获益^[1],而替格瑞洛可迅速、强效地抑制血小板聚集,CYP2C19 基因是否突变对其均无影响,故常用于治疗因 CYP2C19 基因突变而导致氯吡格雷抵抗的患者^[2]。研究表明麝香保心丸具有改善氯吡格雷抵抗患者的血小板聚集率和血小板抑制率等疗效^[3]。然而,携带 CYP2C19*2、*3 基因患者经皮冠状动脉介入(PCI)术后采用麝香保心丸联合替格瑞洛是否取得更好的疗效? 目前

暂未阐明。本研究通过探讨麝香保心丸联合替格瑞洛在携带 CYP2C19*2、*3 基因患者 PCI 术后的应用价值,以期对携带 CYP2C19*2、*3 基因患者 PCI 术后的治疗提供依据。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选取 2018 年 5 月至 2020 年 7 月在湛江中心人民医院心内科行 PCI 术患者 100 例作为研究对象。本研究经本院伦理委员会批准(编号 ZXY2018036)。所有患者均签署知情同意书。纳入标准:(1)首次行 PCI 术的急性 ST 段抬高型心肌梗死者;(2) CYP2C19*2、*3 基因携带者;(3)年龄 < 80 岁。排除标

基金项目:湛江市科技计划项目(No.2018B101)

收稿日期:2020-12-01;修订日期:2021-04-25

作者简介:宋 智(1983-),男,本科,主治医师

准:(1)严重肝肾功能不全者;(2)对本研究使用药物不能耐受者或有禁忌证者;(3)合并动脉瘤、主动脉夹层者;(4)血液病、出血性疾病、严重出血倾向者;(5)合并严重心肌病、心脏瓣膜、心肌炎的患者;(6)妊娠期或者哺乳期者;(7)恶性肿瘤或预期寿命 <1 a者。采用随机数字表法把患者分为对照组和观察组,每组50例。对照组患者发病至介入开始时间为 (2.0 ± 0.7) h,年龄 (55.9 ± 7.7) 岁,男35例,高血压24例,糖尿病18例,吸烟26例,高血脂21例,血管病变数目 ≥ 2 支者32例;观察组患者发病至介入开始时间为 (1.9 ± 0.8) h,年龄 (56.4 ± 8.6) 岁,男30例;高血压27例,糖尿病16例,吸烟32例,高血脂17例,血管病变数目 ≥ 2 支者27例。两组上述情况差异无统计学意义($P>0.05$),其他情况见表1。

1.2 治疗方法

两组PCI术均由同一团队完成,术前均服用替格瑞洛(AstraZeneca AB,国药准字J20171080)180 mg。术后两组均皮下注射那屈肝素钙(烟台东城北方制药有限公司,国药准字H20153155)6150IU,1次/12h,疗程均是1周。两组治疗方案不同的是:对照组PCI术后均给予替格瑞洛90 mg,每天2次。观察组在对照组的基础上给予麝香保心丸(上海和黄药业有限公司,国药准字Z31020068),每次2粒,3次/d。两组疗程均为3个月。其他按规范冠心病二级预防方案进行防治。

1.3 观察指标及评价标准

检测对比两组的心功能指标【左心室射血分数(LVEF)、肌酸激酶(CK)、N-末端B型利钠肽前体

(NT-proBNP)】、冠状动脉微循环指标【冠状动脉血流储备(CFR)和微循环阻力指数(IMR)】、炎症因子水平【肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)】。统计术后3个月内的主要心血管不良事件(MACE)和不良反应。采用美国飞利浦IE33型彩色多普勒超声诊断仪检测LVEF、CFR和IMR。CK、NT-proBNP的检测方法如下:取2 mL静脉血,置入含EDTA抗凝剂的真空试管中,混匀抗凝后均采用荧光免疫法进行检测。采用双夹心抗体酶联免疫吸附法检测TNF- α 、IL-6和hs-CRP,其中TNF- α 和IL-6的检测由广州金域医学检验中心完成。

1.4 统计学处理

选用SPSS22.0软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验。计数资料采用频数和百分比表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心功能指标

两组患者术后3个月的NT-proBNP和CK水平均低于同组入院前,而LVEF高于同组入院前,且以观察组更为显著($P<0.05$ 或 0.01),见表2。

2.2 冠状动脉微循环指标

两组患者术后3个月的CFR高于同组入院前,而IMR低于同组入院前,且观察组更为显著($P<0.01$),见表3。

2.3 炎症因子水平

两组患者术后3个月的TNF- α 、IL-6、hs-CRP水

表1 3组患者的一般情况比较

(例)

组别	n	梗死部位			基因类型				
		左前降支	左回旋支	右冠状动脉	CYP2C19 *1、*2	CYP2C19 *1、*3	CYP2C19 *2、*2	CYP2C19 *2、*3	CYP2C19 *3、*3
对照组	50	29	10	11	31	5	8	5	1
观察组	50	24	12	14	27	8	7	6	2

两组比较均 $P>0.05$

表2 两组心功能指标比较

($\bar{x}\pm s, n=50$)

组别	NT-proBNP/(ng/L)		CK/(U/L)		LVEF/%	
	入院前	术后3个月	入院前	术后3个月	入院前	术后3个月
对照组	1 484.5 $\pm$ 206.2	415.8 $\pm$ 164.5 ^b	938.5 $\pm$ 96.7	629.2 $\pm$ 75.4 ^b	49.6 $\pm$ 5.7	53.3 $\pm$ 6.2 ^b
观察组	1 459.8 $\pm$ 183.6	341.3 $\pm$ 140.1 ^{ab}	930.1 $\pm$ 88.3	594.9 $\pm$ 80.6 ^{ab}	49.0 $\pm$ 6.9	56.5 $\pm$ 7.1 ^{ab}

与同期对照组比较:^a $P<0.05$;与同组入院前比较:^b $P<0.01$

表3 两组冠状动脉微循环指标比较 ($\bar{x} \pm s, n=50$)

组别	CFR		IMR/U	
	入院前	术后3个月	入院前	术后3个月
对照组	1.3±0.4	2.1±0.5 ^b	27.5±3.4	25.0±4.2 ^b
观察组	1.2±0.5	2.5±0.6 ^{ab}	28.6±3.1	22.2±3.5 ^{ab}

与同期对照组比较:^a $P<0.01$;与同组入院前比较:^b $P<0.01$

平均明显低于入院前,且以观察组更为显著($P<0.01$),见表4。

2.4 MACE

两组在观察期内未发现死亡病例。观察组的MACE总发生率明显低于对照组($P<0.05$),见表5。

2.5 不良反应

两组不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),见表6。

3 讨论

NT-proBNP是评估心功能分级、心肌缺血损伤范围和预后指标^[4],而CK存在于心肌细胞中,是评价心肌损伤程度的标志物^[5],LVEF也与急性ST段抬高型心肌梗死患者的心功能关系密切^[6]。与入院前相比,两组患者术后3个月的NT-proBNP和CK水平均明显降低,而LVEF明显升高,提示两种用药方案均有显著疗效,这可能与患者无论是否携带CYP2C19功能缺失等位基因,替格瑞洛均能明显抑制血小板集聚,

减轻心肌和血管内皮损伤,促进心肌修复和改善心肌血供有关^[7-8]。与对照组相比,观察组患者术后3个月的NT-proBNP和CK水平均明显降低,而LVEF明显升高,提示麝香保心丸联合替格瑞洛能提高携带CYP2C19*2、*3基因患者的PCI术预后,分析原因可能如下:麝香保心丸可改善左心室顺应性,促进冠脉循环和血管新生,同时也能降低左心室重构发生率,改善心功能,特别是中西医结合使用后可达到相辅相成和相得益彰,能明显提高临床疗效^[5]。

PCI围手术期微循环障碍和心肌损伤可达11.5%~37.0%,其导致靶血管区域血流减慢,心肌血流灌注减少,进而影响PCI的临床疗效和冠心病患者的临床预后^[9]。任何原因导致的冠状动脉微循环结构和(或)功能异常均可影响冠状动脉血流自动调节,进而导致CFR受损,因此CFR值可反映患者冠状动脉微循环的情况^[10]。IMR是一种定量评估微循环功能的方法,并且已证实急诊冠脉介入术后的ST段抬高型心肌梗死患者IMR与微血管阻力关系密切^[11]。与入院前相比,两组患者术后3个月的CFR明显升高,而IMR明显降低,提示两种方案均能改善携带CYP2C19*2、*3基因患者的冠状动脉微循环,这可能与替格瑞洛无需肝脏代谢激活,不受CYP2C19基因多态性影响,可迅速对血小板产生作用,作用强、个体差异小,PCI术后的微栓子形成概率低有关^[12]。与对照组相比,观察组术后3个月的CFR明显升高,而

表4 2组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=50$)

组别	TNF- α /(μ g/L)		IL-6/(μ g/L)		hs-CRP/(mg/L)	
	入院前	术后3个月	入院前	术后3个月	入院前	术后3个月
对照组	124.5 ± 26.2	116.3 ± 22.7 ^b	142.4 ± 16.2	127.3 ± 13.8 ^b	30.2 ± 3.0	9.4 ± 2.4 ^b
观察组	131.7 ± 22.4	103.3 ± 20.1 ^{ab}	146.0 ± 18.3	114.7 ± 15.5 ^{ab}	31.0 ± 3.5	7.5 ± 2.9 ^{ab}

与对照组比较:^a $P<0.01$;与入院前比较:^b $P<0.01$

表5 两组MACE比较 (例)

组别	<i>n</i>	心绞痛	心力衰竭	心肌梗死	支架血栓	室上性心动过速	总计
对照组	50	6	1	3	1	1	12
观察组	50	1	0	1	0	1	3

与对照组比较:^a $P<0.05$

表6 两组不良反应比较 (例(%))

组别	<i>n</i>	麻舌感	消化道反应	皮疹	出血事件	总计
对照组	50	0	1	1	5	7
观察组	50	2	2	1	3	8

两组比较均 $P>0.05$

IMR明显降低,提示麝香保心丸联合替格瑞洛能进一步改善携带CYP2C19*2、*3基因患者PCI术后的冠状动脉微循环。分析原因如下:麝香保心丸的主要成分为麝香、人工牛黄、人参、肉桂、苏合香、蟾酥和冰片。现代药理研究表明:人参能抑制血小板聚集,麝香保心丸联合替格瑞洛能使用可进一步降低血小板活化程度,而苏合香酯和冰片可解除冠状动脉痉挛,蟾酥能增加冠状动脉血流量^[13],因此观察组的微循环改善程度明显大。

携带CYP2C19*2、*3基因患者PCI术后的炎症因子水平明显高于携带野生型CYP2C19基因患者,而炎症因子能够增强血小板的活化状态,促进血小板聚集形成血栓,进而严重影响患者的预后,因此降低携带CYP2C19*2、*3基因患者PCI术后的炎症因子水平具有重大的临床意义^[14]。两组患者术后3个月的TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平均明显低于入院前,这可能与替格瑞洛可通过抑制NOX4/ROS/NF- κ B信号通路下调炎症因子及氧化应激水平有关^[15]。观察组患者术后3个月的TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平均明显低于对照组,提示麝香保心丸联合替格瑞洛能进一步下调携带CYP2C19*2、*3基因患者PCI术后的炎症因子。分析原因如下:麝香保心丸的成分人参、冰片和蟾蜍均能显著抑制机体氧自由基的生成,改善微循环,减轻炎症反应^[4,16]。现代药理研究也表明:麝香保心丸能下调MCP-1/CCR2 mRNA在主动脉的表达,抑制血清低密度脂蛋白上升,进而减少局部炎症反应^[17]。观察组的MACE总发生率明显低于对照组,这可能与麝香保心丸在保护心血管系统方面具有多效作用(例如:减轻炎症反应和血脂异常,促进血管生成,改善内皮功能障碍,抑制血管平滑肌细胞增殖和心脏重塑等)有关。两组不良反应发生率差异无统计学意义,提示麝香保心丸不增加患者的不良反应。

综上所述,麝香保心丸联合替格瑞洛可改善携带CYP2C19*2、*3基因患者PCI术后的心功能和冠状动脉微循环,同时也可减轻炎症反应,降低MACE发生率。

参考文献:

- [1] GONZÁLEZ A, MONICHE F, CAYUELA A, et al. Effect of CYP2C19 polymorphisms on the platelet response to clopidogrel and influence on the effect of high versus standard dose clopidogrel in carotid artery stenting[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2016, 51(2): 175-186.
- [2] 关春丽, 陈东晖, 张爱东, 等. 替格瑞洛改善CYP2C19*2、*3基因ACS PCI术后患者的临床疗效观察[J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2017, 38(6): 536-542.
- [3] 郭三强, 韩升波, 张军鹏, 等. 麝香保心丸对急性冠脉综合征患者氯吡格雷抵抗的影响[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 242-244.
- [4] 张小兰, 关安平. 麝香保心丸对急性ST段抬高型心肌梗死行PCI术患者血清心肌损伤标志物及心功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(34): 3772-3775.
- [5] 李晶, 苏红玲, 马旭明, 等. 经皮冠状动脉介入术后给予麝香保心丸联合替罗非班治疗对患者内皮细胞和心功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2018, 25(5): 463-467.
- [6] 张芝帅, 柯子奋, 梁妍, 等. 替格瑞洛在急性ST段抬高型心肌梗死患者急诊PCI术中的应用观察[J]. 广东医科大学学报, 2020, 38(1): 46-49.
- [7] 黄芳, 李科宇, 李迎, 等. 氯吡格雷与替格瑞洛治疗急性非ST段抬高型心肌梗死的疗效及安全性比较[J]. 中国药房, 2017, 28(32): 4544-4547.
- [8] OGAWA H, ISSHIKI T, KIMURA T, et al. Effects of CYP2C19 allelic variants on inhibition of platelet aggregation and major adverse cardiovascular events in Japanese patients with acute coronary syndrome: The PRASFIT-ACS study[J]. J Cardiol, 2016, 68(1): 29-36.
- [9] 李慧洋, 李剑, 吴帮卫, 等. 麝香保心丸对冠心病支架植入后靶血管血流改善作用的随机、双盲、对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(3): 295-299.
- [10] 王晓阳, 秦纲. 冠状动脉血流储备与冠状动脉微血管疾病的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(8): 728-732.
- [11] 蒋建东, 赵祥海, 杨松, 等. 急性冠脉综合征合并糖代谢异常病人冠脉微循环抵抗指数的研究[J]. 实用老年医学, 2017, 31(11): 1042-1045.
- [12] ANDELL P, JAMES S K, CANNON C P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and chronic obstructive pulmonary disease: an analysis from the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial[J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(10): e002490.
- [13] 张辉锋, 李道麟, 王丹, 等. 麝香保心丸对冠心病病人PCI术后冠状动脉微循环功能和心血管事件的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(9): 1409-1412.
- [14] 吴铮, 李文铮, 王长华, 等. CYP2C19基因多态性与PCI术后氯吡格雷治疗患者血小板功能、炎性指标及病情转归的相关性[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(8): 770-774.
- [15] 陈佩儿, 陈灿, 何原, 等. 替格瑞洛改善心肌缺血再灌注损伤的机制[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(16): 2183-2188.
- [16] 徐福禄, 蒋伟, 黄露, 等. 麝香保心丸对急性冠状动脉综合征患者PCI术预后的影响[J]. 中医学报, 2018, 33(9): 1766-1769.
- [17] 陶彦谷, 李进营, 韦燕妮, 等. 麝香保心丸防治动脉粥样硬化的实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(4): 508-511.