

## 有氧康复运动、替格瑞洛与阿司匹林联合在PCI术后的应用

甄子英,张珊珊,伍优爱 (广东省台山市人民医院心内一科,广东台山 529200)

**摘要:**目的 探讨有氧康复运动、替格瑞洛、阿司匹林三者联合在PCI术后的应用价值。方法 100例急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者随机分为观察组和对照组,对照组采用替格瑞洛联合阿司匹林治疗,观察组在对照组基础上采用有氧康复运动。比较两组心功能指标、成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)、基质细胞衍生因子-1(SDF-1 $\alpha$ )、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、生活质量和主要心血管不良事件(MACE)情况。结果 术后1a,观察组左心室射血分数(LVEF)、生活质量评分高于对照组( $P<0.05$ 或 $0.01$ ),N-末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)、FGF-21、SDF-1 $\alpha$ 、sICAM-1水平及MACE低于对照组( $P<0.05$ 或 $0.01$ )。结论 有氧康复运动、替格瑞洛、阿司匹林三者联合可改善PCI术后心功能、动脉粥样硬化、生活质量及降低MACE。

**关键词:** 有氧康复运动; 替格瑞洛; 阿司匹林; PCI

中图分类号: R 541

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)01-0048-04

## Application of combined aerobic rehabilitation exercise, ticagrelor and aspirin in PCI patients

ZHEN Zi-ying, ZHANG Shan-shan, WU You-ai (Department I of Cardiology, Taishan People's Hospital, Taishan 529200, China)

**Abstract:** Objective To investigate the feasibility of combined aerobic rehabilitation exercise (ARE), ticagrelor and aspirin in PCI patients. Methods One hundred patients with acute STEMI were randomly treated with combined ticagrelor and aspirin (control group) or addition of ARE (observation group). The cardiac function index, fibroblast growth factor-21 (FGF-21), stromal cell-derived factor-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), quality of life (QoL) and major adverse cardiovascular events (MACEs) were compared between of two groups. Results Compared with control group, LVEF and QoL scores were higher, while levels of NT-proBNP, FGF-21, SDF-1 $\alpha$ , sICAM-1 and MACEs were lower ( $P<0.01$  or  $0.05$ ) in observation group at 1 year posttreatment. Conclusion The combination of ARE, ticagrelor and aspirin can improve cardiac function, atherosclerosis, QoL and reduce MACEs in PCI patients.

**Key words:** aerobic rehabilitation exercise; ticagrelor; aspirin; PCI

经皮冠状动脉介入术(PCI)是急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)首选的治疗方法<sup>[1]</sup>。PCI术后1a内进行的双联抗血小板治疗可显著降低主要心血管不良事件(MACE)<sup>[2]</sup>。替格瑞洛联合阿司匹林是目前PCI术后双联抗血小板治疗的常用方案,但PCI术及双联抗血小板治疗等并不能持续有效地改善患者预后,也不能消除冠心病的危险因素,如何进一步提高急性STEMI的预后是国内外的研究热点<sup>[3-4]</sup>。目前研究发现,有氧康复运动可刺激机体某些抗凝血肽和内源性细胞因子等的释放,从而发挥保护器官和修复损伤等作用<sup>[5]</sup>。然而,有氧康复运动、替格瑞洛、阿司匹林三者联合在PCI术后的运用是否能进一步提高急性STEMI的预后,目前报道甚少。本研究通过探讨有氧康复运动、替格瑞洛、阿司匹林三者联合在PCI术后的应用价值,以为急性STEMI的治疗提供依据。

### 1 资料和方法

#### 1.1 病例与分组

选取2019年5月-2020年5月在台山市人民医院心内科行PCI术患者100例作为研究对象。纳入标准:(1)首次行PCI术的急性STEMI患者;(2)PCI术后即刻TIMI分级为3级;(3)年龄 $<75$ 岁;(4)出院前血小板抑制率 $>30\%$ ;(5)所有患者均签署知情同意书。排除标准:(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、严重心肌病、主动脉夹层者、心脏瓣膜、恶性肿瘤、性阻塞性肺疾病、哮喘病的患者;(4)哺乳期或妊娠期

收稿日期: 2021-06-17

基金项目: 江门市医疗卫生领域科技计划项目(2020YLI015)

作者简介: 甄子英(1982-),男,本科,副主任医师

女性;(5)有安装起搏器及冠状动脉旁路移植术史者。(6)术前有替格瑞洛或细胞色素P4503A中重度抑制剂(例如伏立康唑等)用药史者。采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组,每组50例。对照组男37例,女13例;高血压23例,糖尿病15例,血脂异常29例;吸烟25例;血管病变数目 $\geq 2$ 支27例。观察组男34例,女16例;高血压28例,糖尿病17例,血脂异常35例;吸烟33例;血管病变数目 $\geq 2$ 支34例。两组一般情况差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

表1 两组一般情况比较 ( $\bar{x}\pm s, n=50$ )

| 组别  | 年龄/岁           | 出院时血小板<br>( $\times 10^9/L$ ) | 出院时血红蛋白<br>(g/L) |
|-----|----------------|-------------------------------|------------------|
| 对照组 | 62.5 $\pm$ 8.6 | 139.0 $\pm$ 20.5              | 119.4 $\pm$ 14.5 |
| 观察组 | 64.1 $\pm$ 7.4 | 143.1 $\pm$ 22.3              | 122.8 $\pm$ 11.9 |

两组比较均 $P>0.05$

## 1.2 方法

两组均根据患者的病情个体化给予生活方面的指导(包括调整睡眠、合理饮食、情绪控制等)和冠心病二级预防治疗(包括给予降压控压、调脂、降糖等)。对照组出院后给予替格瑞洛(深圳信立泰药业股份有限公司,国药准字H20183320)联合阿司匹林(拜耳医药保健有限公司,国药准字:J20171021)治疗:替格瑞洛每次90 mg,每天2次;阿司匹林每次100 mg,每天1次。观察组出院后给予有氧康复运动、替格瑞洛、阿司匹林3者联合治疗。有氧康复运动采用功率自行车进行,方案依据《经皮冠状动脉介入治疗术后运动康复专家共识》制定:有氧康复运动教育在术后住院期间进行。出院后的运动强度依据心率储备法进行制定,即目标心率=(最大心率-静息心率) $\times$ 运动强度%+静息心率,运动强度为最大运动强度的50%~80%。运动频率为每天30 min,每周3 h。有氧康复运动在我院康复科并由专人指导进行<sup>[6]</sup>。替格瑞洛和阿司匹林的用药方案与对照组相同。两组的疗程均为1 a。

## 1.3 评价标准

检测两组患者的心功能指标[左心室射血分数

(LVEF)、N-末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)]。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)、基质细胞衍生因子-1(SDF-1 $\alpha$ )、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)。采用SF-36生活质量评价表评价两组患者的生活质量。统计术后1 a内的MACE情况。FGF-21、SDF-1 $\alpha$ 和sICAM-1的检测均由广州金域医学检验中心协助完成。SF-36生活质量评价表包括总体健康、生理职能、生理功能、躯体疼痛、社会功能、活力、情感职能和精神健康共8个维度,得分越高表示受试者生活质量越好<sup>[7]</sup>。

## 1.4 统计学处理

处理数据的软件为SPSS 24.0。计数资料以频数和百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 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

术后1 a,观察组患者的LVEF明显高于对照组,NT-proBNP水平明显低于对照组( $P<0.05$ 或0.01)。见表2。

表2 两组心功能指标比较 ( $\bar{x}\pm s, n=50$ )

| 组别  | LVEF/%         |                              | NT-proBNP/(ng/L)  |                                 |
|-----|----------------|------------------------------|-------------------|---------------------------------|
|     | 出院时            | 术后1 a                        | 出院时               | 术后1 a                           |
| 对照组 | 51.2 $\pm$ 4.8 | 53.5 $\pm$ 5.2 <sup>a</sup>  | 748.5 $\pm$ 132.8 | 395.8 $\pm$ 110.1 <sup>b</sup>  |
| 观察组 | 50.5 $\pm$ 5.4 | 56.6 $\pm$ 6.1 <sup>bd</sup> | 787.2 $\pm$ 147.6 | 341.3 $\pm$ 124.5 <sup>bc</sup> |

与同组出院时比较:<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;术后1 a与对照组比较:<sup>c</sup> $P<0.05$ ,<sup>d</sup> $P<0.05$

### 2.2 FGF-21、SDF-1 $\alpha$ 、sICAM-1水平

观察组患者术后1 a的FGF-21、SDF-1 $\alpha$ 、sICAM-1水平均明显低于对照组( $P<0.01$ ),见表3。

### 2.3 生活质量

术后1 a,观察组患者的总体健康、生理职能、生理功能、躯体疼痛、社会功能、活力、情感职能、精神健康等评分及总分均明显高于对照组( $P<0.01$ ),见表4。

### 2.4 MACE发生率

观察组的MACE总发生率明显低于对照组( $P<0.01$ ),见表5。

表3 两组的FGF-21、SDF-1 $\alpha$ 、sICAM-1比较

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

| 组别  | FGF-21/( $\mu g/L$ ) |                                | SDF-1 $\alpha$ /(mg/L) |                             | sICAM-1/(mg/L)   |                                |
|-----|----------------------|--------------------------------|------------------------|-----------------------------|------------------|--------------------------------|
|     | 出院时                  | 术后1 a                          | 出院时                    | 术后1 a                       | 出院时              | 术后1 a                          |
| 对照组 | 329.6 $\pm$ 36.4     | 208.5 $\pm$ 33.0 <sup>a</sup>  | 2.2 $\pm$ 0.5          | 1.7 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>  | 570.1 $\pm$ 45.7 | 307.8 $\pm$ 41.6 <sup>a</sup>  |
| 观察组 | 332.1 $\pm$ 32.8     | 134.2 $\pm$ 30.7 <sup>ab</sup> | 2.4 $\pm$ 0.6          | 1.3 $\pm$ 0.5 <sup>ab</sup> | 584.3 $\pm$ 42.5 | 232.6 $\pm$ 38.9 <sup>ab</sup> |

与出院时比较:<sup>a</sup> $P<0.01$ ;术后1 a与对照组比较:<sup>b</sup> $P<0.01$

表4 两组生活质量比较

( $\bar{x} \pm s$ , 分,  $n=50$ )

| 指标   | 出院时        |            | 术后1 a                   |                          |
|------|------------|------------|-------------------------|--------------------------|
|      | 对照组        | 观察组        | 对照组                     | 观察组                      |
| 总体健康 | 36.8±6.4   | 35.7±5.9   | 58.7±7.2 <sup>a</sup>   | 63.3±8.0 <sup>ab</sup>   |
| 生理职能 | 25.3±4.6   | 24.0±5.2   | 28.4±5.7 <sup>a</sup>   | 31.8±6.3 <sup>ab</sup>   |
| 生理功能 | 50.5±7.7   | 48.2±6.8   | 63.6±8.3 <sup>a</sup>   | 68.9±7.5 <sup>ab</sup>   |
| 躯体疼痛 | 69.0±9.4   | 67.5±8.6   | 80.3±10.2 <sup>a</sup>  | 85.7±9.8 <sup>ab</sup>   |
| 社会功能 | 41.4±5.2   | 39.8±4.5   | 62.5±6.0 <sup>a</sup>   | 65.9±5.4 <sup>ab</sup>   |
| 活力   | 40.6±5.8   | 38.7±6.2   | 59.2±6.5 <sup>a</sup>   | 63.2±6.7 <sup>ab</sup>   |
| 情感职能 | 31.5±4.4   | 30.2±4.9   | 35.0±5.1 <sup>a</sup>   | 38.5±5.6 <sup>ab</sup>   |
| 精神健康 | 50.7±5.3   | 49.5±5.8   | 63.5±6.2 <sup>a</sup>   | 67.2±6.9 <sup>ab</sup>   |
| 总分   | 356.6±26.9 | 351.2±30.7 | 445.1±32.2 <sup>a</sup> | 467.8±37.9 <sup>ab</sup> |

与同组出院时比较:<sup>a</sup> $P<0.01$ ; 术后1 a与对照组比较:<sup>b</sup> $P<0.01$ 

表5 两组MACE发生率的比较

(例)

| 组别  | <i>n</i> | 心力衰竭 | 心绞痛 | 心肌梗死 | 室上性心动过速 | 支架血栓 | 总计                   |
|-----|----------|------|-----|------|---------|------|----------------------|
| 对照组 | 50       | 1    | 7   | 2    | 1       | 1    | 12(24.0%)            |
| 观察组 | 50       | 0    | 1   | 0    | 2       | 0    | 3(6.0%) <sup>a</sup> |

与对照组比较:<sup>a</sup> $P<0.01$ 

### 3 讨论

NT-proBNP和LVEF均是评估急性STEMI心功能、心肌损伤程度和预后的敏感指标<sup>[8-9]</sup>。与出院时相比,两组术后1 a的LVEF均明显高,NT-proBNP的水平明显低,提示两种方案均有显著疗效,原因可能是细胞色素P450酶2C19基因突变与对替格瑞洛均无影响,并且替格瑞洛不需要肝脏代谢激活,因此替格瑞洛可迅速有效地抑制血小板聚集,改善心肌血供,减轻心肌损伤,促进心肌修复<sup>[10]</sup>。与对照组相比,观察组患者术后1 a的LVEF水平明显升高,NT-proBNP水平明显降低,分析原因可能如下:(1)心功能与红细胞分布宽度呈负相关性,有氧康复运动可有效降低红细胞分布宽度,进而提高急性STEMI患者的心功能<sup>[11]</sup>;(2)有氧康复运动可提高心肌血流灌注,抑制心肌细胞凋亡和左室重构,从而有效改善急性STEMI患者的心功能<sup>[12]</sup>。

FGF-21、SDF-1 $\alpha$ 、sICAM-1均与血管粥样硬化关系密切。FGF-21可促进成纤维细胞增殖,从而加速粥样斑块的形成<sup>[13]</sup>。SDF-1 $\alpha$ 对炎症细胞及平滑肌细胞均具有趋化作用,其既能够激活粥样斑块内的炎症反应,还能导致平滑肌细胞增殖从而使动脉中膜增厚和管腔狭窄<sup>[14]</sup>。sICAM-1是一种能够促进炎症细胞及血小板向粥样斑块黏附的细胞因子<sup>[15]</sup>。两组患者术后1 a的FGF-21、SDF-1 $\alpha$ 、sICAM-1水平明显低于出院时,提示2种方案均可改善STEMI患者PCI术

后的动脉粥样硬化程度,这可能与炎症反应与动脉粥样硬化关系密切,替格瑞洛、阿司匹林等抗血小板药物可阻止血小板活化进而减少炎症介质(例如白介素-1 $\beta$ 等)表达,从而稳定粥样斑块并预防冠脉内血栓形成有关<sup>[16]</sup>。观察组患者术后1 a的FGF-21、SDF-1 $\alpha$ 、sICAM-1水平明显低于对照组,这可能与有氧康复运动可增加STEMI患者的心脏功能储备、调节机体内环境和自主神经功能,从而阻碍或延缓动脉粥样硬化病程中的多个病理生理环节有关<sup>[17]</sup>。

两组患者术后1 a的总体健康、生理职能、生理功能、躯体疼痛、社会功能、活力、情感职能、精神健康、总分均明显高于出院时,原因可能与两组的心功能指标均有显著改善有关。观察组患者术后1 a的总体健康、生理职能、生理功能、躯体疼痛、社会功能、活力、情感职能、精神健康、总分均明显高于对照组,提示有氧康复运动有利于提高STEMI患者的PCI术后生活质量,分析原因可能如下:(1)有氧康复运动可改善急性STEMI患者的心脏自主神经功能和冠状动脉血管调节能力,增加骨骼肌线粒体氧化酶的活性,从而提高心脏泵血输出和运动耐力,也可减轻疲劳和呼吸困难等症状<sup>[18]</sup>;(2)多数冠心病患者在PCI术后会出现焦虑、抑郁等不良情绪,而有氧康复运动可增加内源性阿片肽(例如 $\beta$ -内啡肽、 $\beta$ -促脂解素)的分泌,抑制白细胞介素-1 $\beta$ 等的分泌,从而缓解患者焦虑、抑郁等不良情绪,进而提高患者的生活质量<sup>[19]</sup>。



观察组的MACE总发生率明显低于对照组,分析原因可能如下:(1)MACE与血管内皮功能损伤关系密切,血管内皮功能损伤可加重急性STEMI患者的病情,而有氧运动等康复活动有助于降低儿茶酚胺浓度、炎症反应、氧化应激及内皮功能障碍的标志物(例如内皮素-1、生成血管紧张素II等),从而减轻急性STEMI患者的血管内皮功能损伤,改善神经内分泌系统,最后降低MACE总发生率<sup>[20-21]</sup>;(2)有氧康复运动可降低血小板凝集性、血脂及血液黏度,也可改善流变学指标、促进缺血心脏的血管再生、降低动脉硬化程度,上述也可降低MACE的发生率<sup>[12]</sup>。

综上所述,有氧康复运动、替格瑞洛、阿司匹林三者联合在改善PCI术后患者的心功能指标、动脉粥样硬化程度、生活质量及降低MACE发生率方面更有优势,但本研究观察时间较短,下步应延长观察时间做进一步的研究。

#### 参考文献:

- [1] 张燕清,凌观娇,刘志隆.替罗非班两种不同冠脉给药方式治疗急性ST段抬高型心肌梗死的疗效比较[J].广东医科大学学报,2019,37(2):134-137.
- [2] IBANEZ B, JAMES S, AGEWALL S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2018, 39(2):119-177.
- [3] 瞿佳嫣,陆静波,姚蓉,等.冠心病PCI术后心脏运动康复护理知行问卷的研制及信效度检验[J].护理研究,2021,35(9):1644-1648.
- [4] KABBOUL N N, TOMLINSON G, FRANCIS T A, et al. Comparative effectiveness of the core components of cardiac rehabilitation on mortality and morbidity: A systematic review and network meta-analysis[J]. J Clin Med, 2018, 7(12):1-8.
- [5] TSAI C L, UKROPEC J, UKROPCOVÁ B, et al. An acute bout of aerobic or strength exercise specifically modifies circulating exerkine levels and neurocognitive functions in elderly individuals with mild cognitive impairment[J]. Neuroimage Clin, 2018, 17(1):272-284.
- [6] 陈纪言,陈韵岱,韩雅玲,等.经皮冠状动脉介入治疗术后运动康复专家共识[J].中国介入心脏病学杂志,2016,24(7):361-369.
- [7] 李艳芳,牛青英,王俊莉.个体化有氧运动对高龄冠心病患者心功能、心率恢复及生活质量的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2016,38(1):39-42.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 袁玉琼,曹力生,吴耀春.抗心衰药物联合有氧运动对慢性心衰患者的临床效果[J].西部医学,2017,29(8):1129-1132.
- [12] 陈君蓉,王鹏,李宝芸,等.行走式有氧康复运动训练在心肌梗死患者康复治疗中的应用效果[J].临床医学研究与实践,2019,4(5):162-164.
- [13] SHEN Y, ZHANG X, XU Y, et al. Serum FGF21 is associated with future cardiovascular events in patients with coronary artery disease[J]. Cardiology, 2018, 139(4):212-218.
- [14] RATH D, CHATTERJEE M, BONGARTZ A, et al. Platelet surface expression of SDF-1 is associated with clinical outcomes in the patients with cardiovascular disease[J]. Platelets, 2017, 28(1):34-39.
- [15] REN H Y, KHERA A, DE LEMOS J A, et al. Soluble endothelial cell-selective adhesion molecule and incident cardiovascular events in a multiethnic population[J]. Am Heart J, 2017, 191(2):55-61.
- [16] 马宋红,徐原宁.有氧运动配合放松训练对冠心病患者细胞因子分泌、内皮损伤程度的影响[J].海南医学院学报,2018,24(12):1143-1150.
- [17] CWIKIEL J, SELJEFLOT I, BERGE E, et al. Effect of strenuous exercise on mediators of inflammation in patients with coronary artery disease[J]. Cytokine, 2018, 105(45):17-22.
- [18] GANDHI P U, GAGGIN H K, REDFIELD M M, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-7 as a biomarker of diastolic dysfunction and functional capacity in heart failure with preserved ejection fraction: Results from the RELAX trial[J]. JACC Heart Fail, 2016, 4(11):860-869.
- [19] 孙晓静,张剑梅,王立中,等.八段锦联合有氧踏车对PCI术后患者焦虑、抑郁及心肺功能的影响[J].中国体育科技,2020,56(5):41-47.
- [20] SANDRI M, VIEHMANN M, ADAMS V, et al. Chronic heart failure and aging -effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: Results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging (LEICA) study[J]. Eur J Prev Cardiol, 2016, 23(4):349-358.
- [21] 王玉华,佟士骅,居海宁,等.有氧康复运动对慢性心力衰竭患者心室重构及血管内皮功能的影响[J].现代生物医学进展,2018,18(11):2118-2121.