DOI: 10.16016/j.1000-5404.1998.01.014

噻氯匹定抗心肌缺血的疗效及其机制*

何作云** 于学军 文 芳 (第三军医大学附属新桥医院心血管内科) 重庆,400037

提 要 目的:探讨噻氯匹定增强地尔硫 和5-单硝酸异山梨醇酯抗心肌缺血的疗效及其机制。方法:不稳定型心绞痛常规治疗组(CG)及合用噻氯匹定组(TG)各20例,检查其治疗前、后心肌缺血总负荷和缺血性 ST段事件次数;血小板的粘附率、聚集率和血小板计数;血小板膜 GPⅠb、GPⅡb和 GPⅢa。结果:用药4周时,TG中心肌缺血明显改善;血小板的粘附和聚集功能基本恢复正常,GPⅠb相对含量明显降低,血小板计数明显增加,然而后两项指标未恢复正常($P<0.05$);尽管 CG中心肌缺血亦有一定程度的改善,但对血小板计数、粘附和聚集功能以及 GPⅠb无明显的影响。结论:噻氯匹定具有增强抗心肌缺血的作用,抑制血小板的活性是其主要的机制之一。

关键词 噻氯匹定;血小板;心肌缺血
中图法分类号 R541.4

血小板活化是动脉内血栓形成的始动因素之一,在动脉粥样硬化的进展和冠状动脉事件(不稳定型心绞痛、急性心肌梗死和缺血性猝死)的发病中起着关键性作用[1~3]。本研究旨在探讨噻氯匹定(Ticlidine, TP)合用或仅用硝酸酯类和钙通道阻滞剂抗心肌缺血效应与血小板功能状态的关系,为其临床应用提供一定的理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象与分组

随机选择根据1979年 WHO缺血性心脏病诊断标准和/或选择性冠脉造影证实的冠心病40例,包括心肌梗死后心绞痛16例和自发性心绞痛24例,噻氯匹定治疗组(TG)和常规治疗组(CG)各20例,每组中均为男性11例和女性9例,平均年龄分别为57.3±8.4(42~68)岁和56.5±5.9(40~71)岁。CG应用5-单硝酸异山梨醇40 mg/d和地尔硫 90 mg/d; TG在上述药物的基础上,合用噻氯匹定(法国 Sanofi)250 mg/d,疗程4周。此外,随机选择已除外心、脑、肾和内分泌等系统器质性疾病的健康人(NG)20例,男性11例,女性9例,平均年龄53.6±7.9(39~65)岁,做为文中检测指标的正常值。

上述受试者均符合下述条件:① 用噻氯匹定前3 d均停用或未应用抗栓制剂(溶栓剂、抗凝剂和抗血小板制剂);② 除外高血压、糖尿病和肾脏等其他系统明显的器质性疾病;③ 除外吸烟者。

1.2 检测指标和方法

用药前和用药后4周相似时间(1 h以内)检测下述指标。

1.2.1 心肌缺血总负荷和缺血性 ST段事件 采用德国 Siemens公司生产的 Siestole BIR 1.3动态心电图记录24 h缺血性 ST段标准:水平或下斜型压低;幅值≥0.1 mV;持续时间≥1 min。心肌缺血总负荷(TIB,单位 mm·s)= ST段压低的最大幅值×持续时间[4]。计算24 h内缺血性 ST段事件次数(STI)。

1.2.2 血小板粘附试验 采用旋转玻璃球法。

1.2.3 血小板聚集率测定 以 ADP(Sigma公司生产)为致聚剂,终浓度为5μmol,在 TG-1型血栓凝集图仪(比浊法)测定富血小板血浆(PRP)的1 min聚集率(PA 1 min)和最大聚集率(PAmax)。

1.2.4 血小板膜糖蛋白Ⅰb(GPⅠb)、糖蛋白Ⅱb(GPⅡb)和糖蛋白Ⅲa(GPⅢa)相对含量的检测 抗人血小板 GPⅠb、GPⅠb、GPⅢa的单克隆抗体 SZ-2、SZ-21、SZ-22由苏州医学院血栓研究室提供,辣根过氧化酶标记的羊抗鼠 IgG由军事医学科学院提供,采用 ELISA双抗体法[5],在 JM-202型酶标分光光度计上检测 SZ-2、SZ-21和 SZ-22的最适浓度并从标准曲线上查得对应的膜蛋白相对浓度。

1.2.5 血小板计数 采用日产 F-800血液自动分析仪计数血小板。

1.3 统计学处理

数据均采用我校数理统计包进行单因素方差分析,各项结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示。

* 国家自然科学基金资助项目,No. 9388003
** 何作云,男,56岁,教授,硕士
?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2 结果

2.1 TIB和 STI(心肌缺血总负荷和缺血性 ST段事件次数)

表1 TG和 CG两组的 TIB和 STI的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Changes of TIB and STI of both groups ($\bar{x}\pm s$)

	TIB		STI	
	B	A	B	A
TG	38.47± 2.85	4.82± 1.64△△△※※※	57.42± 6.83	4.62± 1.87△△△※※※
CG	32.96± 1.57	10.34± 2.56△△	41.12± 3.92	12.53± 2.25△△

Note: B: pretreatment; A: four weeks after treatment; △△: $P<0.01$, △△△: $P<0.001$ *vs* B; ※※※: $P<0.001$ *vs* CG

从表1中可见:① TG和 CG两组心肌缺血指标均有改善;② TG心肌缺血改善程度更显著($P<0.001$)。

2.2 血小板计数(PC)和血小板粘附率(AdhR)

表2 两组 PC和 AdhR的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Changes of PC and AdhR of both groups ($\bar{x}\pm s$)

	PC($\times 10^9$)		AdhR(%)	
	B	A	B	A
TG	105.41± 19.26▲▲▲	142.61± 26.33△△△※※※	53.40± 3.95▲▲▲	38.12± 2.93△△△※※※
CG	110.57± 21.43▲▲	103.44± 17.85▲▲▲	51.33± 4.58▲▲▲	49.37± 5.62▲▲▲
NG	164.37± 28.62	——	35.16± 4.72	——

▲▲: $P<0.01$, ▲▲▲: $P<0.001$ *vs* NG; △△△: $P<0.001$ *vs* B; ※※※: $P<0.001$ *vs* CG

从表2中可见:① 用药前两组的 PC均明显低于正常组(NG, $P<0.001$),用药后($P<0.05$)。② 用药前两组的血小板粘附率明显高于 NG($P<0.001$),用药后 TG的 AdhR明显下降并恢复正常($P>0.05$),然而 CG无明显改变($P>0.05$)。

2.3 血小板膜糖蛋白和血小板聚集率的变化

表3 血小板 GPⅠb PA1 min和 PAmax的变化(%,$\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Changes of platelet GPIb, PA1min and PAmax of both groups((%, $\bar{x}\pm s$)

	PA1 min		Pamax		GPⅠb	
	B	A	B	A	B	A
TG	38.45± 8.12▲▲▲	17.54± 3.82△△△※※※	50.08± 9.87▲▲▲	28.12± 4.87△△△※※※	161.75± 27.32▲▲▲	113.56± 18.92△△△※▲
CG	35.68± 9.46▲▲▲	33.12± 8.93▲▲▲	48.42± 8.95▲▲▲	41.36± 6.91▲▲▲	156.68± 21.72▲▲▲	142.39± 32.69▲▲▲
NG	14.97± 5.89	——	23.78± 5.83	——	96.29± 19.78	——

▲: $P<0.05$, ▲▲▲: $P<0.001$ *vs* NG; △△△: $P<0.001$ *vs* B; ※※※: $P<0.001$ *vs* CG

从表3可见:① TG和 CG两组中用药前 PA 1 min, PAmax和 GPⅠb均显著地高于正常值($P<0.001$),但 GPⅠb和 GPⅢa无统计学意义($P>0.05$);② TG中 PA 1 min, PAmax降到正常范围($P>0.05$),尽管 GPⅠb明显下降($P<0.001$),然而仍高于 NG($P<0.05$);③ CG中用药前后 PA1 min, PAmax, GPⅠb无明显变化($P>0.05$)。

3 讨论

冠状动脉事件(Coronary events)是冠心病致死的主要原因,尽管其发病机制(局部和/或全身性因素)尚不完全清楚,然而冠脉内血栓形成系轻、中度动脉粥样硬化迅速发展为重度损伤或狭窄以及冠脉事件的重要因素之一[6]。因此,防治冠脉血栓已成为减少临床事件的研究热点。

冠心病由于多种因素,例如红细胞膜稳定性降低[7]引起微溶血导致血浆中 ADP水平增高[8];高脂血症;抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)减少致凝血酶活性增加;冠脉内皮损伤或斑块裂隙(Fissuring)或破裂(Rupture)使内皮下胶原暴露等均能活化血小板。

血小板活化后,其粘附和聚集性增强,寿命缩短和

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

外周血小板数量减少[9]。大量的血小板聚集可导致心电图中心肌缺血性改变[10]。我们既往的研究结果还表明,不稳定型心绞痛病人处于血栓前状态,而血小板膜 GPⅡb数量增加是其分子标记之一[11]。

Gutkin[12]等研究表明,钙离子拮抗剂通过阻滞钙离子交换的多种途径达到抑制血小板聚集和解聚的效应,从而在冠心病的治疗中起着重要的作用。本研究地尔硫䓬和 5单硝酸异山梨醇酯的常规治疗组中,尽管心肌缺血有改善即心肌缺血总负荷和缺血性 ST段发作次数均明显减少,但是,对血小板的活化状态无明显的影响($P > 0.05$)。然而,噻氯匹定治疗组(常规治疗药物合用噻氯匹定)心肌缺血总负荷和缺血性 ST段事件次数均非常显著地小于常规治疗组;与此同时,血小板的粘附率和聚集率降到正常范围,血小板 GPⅡb相对含量明显降低,血小板计数明显增加,但后两项参数尚未恢复正常。我们的研究结果表明:① 地尔硫䓬和 5单硝酸异山梨醇具有抗心肌缺血和减少缺血性 ST段事件频度的作用,但对血小板功能无明显影响;② 噻氯匹定能增强地尔硫䓬和 5单硝酸异山梨醇的抗心肌缺血的疗效,抑制血小板活化状态或保护血小板并延长其寿命是噻氯匹定疗效的主要机制之一。

参考文献

1 Wissler R W, Vesselinovitch D. An update on the pathogenesis of atherosclerosis. Hawaii Med J, 1990; 49(7): 237

2 Badimon J J, Fuster V, Chesebro J H *et al*. Coronary atherosclerosis. A multifactorial disease. Circulation, 1993; 87(3): 113

3 Fuster V. Platelet-inhibitor drug's role in coronary artery disease. Prog Cardiovasc Dis, 1987; 29(5): 325

4 Cohn P F. Total ischemic burden definition, mechanisms, and therapeutic implication. Am J Med, 1986; 81(Supp4A): 2

5 朱培坤.免疫学技术.济南:山东科技出版社,1983. 105~130

6 Brown B G, Zhao X Q, Sacco D E *et al*. Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. Circulation, 1993; 87(6): 1781

7 何作云,冯 兵,覃 军等.左室肥厚红细胞变形性的改变及其机理.微循环学杂志,1997; 7(2): 16

8 Belousov Yu B, Leonova M V, Rasumov V B. Red blood cell's activators and platelet aggregation in coronary heart disease patients. Clinical Hemorheology, 1993; 13(3): 289

9 Fagher B. Platelet counts in myocardial infarction, angina pectoris and peripheral artery disease. Acta Med Scand, 1985; 217: 21

10 Folts J D. Platelet aggregation in partially obstructed vessels and its elimination with aspirin. Circulation, 1976; 54(3): 365

11 何作云,于学军,李希楷等.不稳定型心绞痛血小板膜糖蛋白的变化及意义.临床心血管病杂志,1994; 10(1): 28

12 Gutkin A B, Belousov Yu B. Calcium exchange in platelets of coronary heart disease patients and the role of calcium channel blockers. Clinical Hemorheology, 1993; 13(3): 288

(收稿: 1997-10-17;修回: 1997-12-17)

(编辑 王 红)

Therapeutic effects of ticlidine on myocardial ischemia and its mechanism

He Zuoyun, Yu Xuijun, Wen Fang (Department of Cardiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037)

Abstract Objective: To investigate the enhancement of the therapeutic effects of diltiazem and isosorbide-5-mononitrate (CG) on myocardial ischemia by ticlidine in patients with unstable angina. Methods: Before and after the administration of the first two agents in the control group (CG, $n = 20$) and all the three agents in the treated group (TG, $n = 20$) respectively, the following indices were measured: 1) total ischemic burden (TIB) and counts of ischemic events; 2) adhesive rate, aggregation rate and counts of the platelet; 3) platelet membrane glycoproteins Ib (GPIb), IIb (GPIIb) and IIIa (GPIIIa). Results: In TG, parameters of myocardial ischemia were markedly improved, adhesive rate and aggregation rate of the platelet fundamentally recovered, relative counts of GPIb significantly declined and counts of the platelet increased but the last two indices still abnormal ($P < 0.05$). In CG, myocardial ischemia was alleviated to some extent but no significant changes of other indices were found. Conclusion: Ticlidine can enhance the antimyocardial ischemic effects of other two agents. The mechanism of which is the inhibition of platelet activity.

Key words ticlidine; platelet; myocardial ischemia

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net