

# 替格瑞洛致咳嗽 1 例

桑鹏程 付俞

南京市溧水区人民医院 江苏南京 211200

**摘要：**临床上常用的抗血小板聚集药物替格瑞洛，我们熟知的其常见的不良反应为包括出血、头痛、呼吸困难等等，但我们在临床上碰到的 1 例患者在服用过替格瑞洛后出现了顽固性的干咳，翻阅说明书我们未发现替格瑞洛可引起咳嗽症状，因此本文通过介绍这样的一份病例，进一步探索其引起咳嗽可能潜在的机制。

**关键词：**替格瑞洛；咳嗽

## 1. 病例摘要

患者女性，64 岁，因“PCI 术后 2 个月，阵发性胸闷、咳嗽 2 个月”于 2021 年 9 月 29 日入院，患者 2021-07-14 因“急性心肌梗死”于江苏省中西医结合医院南部院区治疗，行冠脉造影及支架置入术，术后长期口服“阿司匹林肠溶片、替格瑞洛、他汀”等药物治疗，术后时有阵发性胸闷、咳嗽不适。既往有高血压病史，否认烟酒史。此次入我科后查体：体温：36.5℃，脉搏 86 次/min，呼吸 18 次/min，血压 113/86mmHg，双肺未闻及干湿性啰音，双下肢中度水肿。入院后化验高敏肌钙蛋白 T (cTnT) 1.64 ng/ml(↑)，N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 172 pg/ml，肝功能、肾功能、凝血功能、甲状腺功能正常。入院诊断：冠心病、冠状动脉支架置入术后状态、心功能 II 级，高血压 3 级（极高危）。患者入院后给予阿司匹林、替格瑞洛双抗血小板聚集，他汀调脂、稳定斑块的药物，同时针对下肢水肿等体循环淤血的表现，给予利尿剂治疗。9 月 30 日查房，患者胸闷症状较前缓解，仍有阵发性咳嗽症状，夜间明显，无咳嗽，无发热、畏寒，无呼吸困难，夜间可平卧入睡，查体听诊未闻及干湿性啰音，查血常规正常，胸部 CT 提示：右肺上叶支气管扩张并纤维灶，两肺纤维灶，冠脉术后，多发动脉硬化斑块形成，所示胆囊术后。在原有治疗的基础上，加用“苏黄止咳胶囊”等药物对症治疗，10 月 1 日查房，患者诉胸闷症状基本消失，下肢可见轻度水肿，但仍有阵发性咳嗽不适，症状、性质、发作时间大致同前。与上级医师考虑后，不排除变异性哮喘的可能性，遂完善肺功能检测未提示通气功能障碍。仍经验上给予茶碱、激素雾化等治疗方案。10 月 3 日查房，患者无胸闷、气喘症状，下肢水肿消失，但仍有阵

发性咳嗽症状，请科室相关主任共同讨论后，考虑抗板药物替格瑞洛有一常见不良反应，即呼吸困难，考虑是否咳嗽症状亦与其相关，故将替格瑞洛换成氯吡格雷继续抗板治疗，同时与患者家属告知情况，10 月 5 日查房后患者诉咳嗽症状较前明显缓解，停用苏黄止咳胶囊、茶碱、雾化等治疗方案，继续密切观察患者病情变化。10 月 8 日查房后患者诉咳嗽症状基本消失，复查血常规仍无异常，患者出院，出院后随访 1 周，患者在家一般情况尚可，未诉咳嗽不适。

## 2. 讨论

患者因“PCI 术后 2 个月，阵发性胸闷、咳嗽 2 个月”就诊于我科，追溯病史，患者既往否认慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病等病史，住院前未有受凉、感冒、发热、咳嗽等呼吸道感染症状，入科后完善血常规、影像学（包括肺功能、胸部 CT）等检查，均未见明显异常，患者曾诉 PCI 术后 1 个月因咳嗽症状就诊于我院呼吸科，且同样完善相关检查，均为发现明显异常，呼吸科住院期间给予止咳、雾化等对症治疗，患者自诉症状有所缓解后出院，出院后仍有阵发性干咳，咳痰较少，且体温一直正常。今再次就诊于我科，与上级医师查房后，反复思索病因，考虑是否由药物不良反应引起，患者服用抗板药物、他汀药物，此外近 2 个月未服用其他药物。我们最终考虑可能与替格瑞洛不良反应相关。

替格瑞洛是一种 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗药，通过作用于腺苷二磷酸 (ADP) 位点上，阻滞血小板膜糖蛋白 II b/III a 与纤维蛋白原结合，从而抑制血小板聚集<sup>[1]</sup>，在冠心病的二级预防，尤其是 PCI 术后的患者中应用广泛。国外相关研究表明，替格瑞洛相较于氯吡格雷起效更快，抗血小板能力更强，且在氯吡格雷抗板效果不佳的人群中仍能发挥抗血小板作用

<sup>[2]</sup>。但替格瑞洛常见不良反应亦较多，如出血、头痛、呼吸困难、心动过缓、高尿酸血症等等。相关研究表明，PCI术后3个月和15个月，因呼吸困难导致相关替格瑞洛停药的发生率分别为6.4%和9.1%<sup>[3]</sup>。类似的研究提示因呼吸困难而导致的有6.5%的患者过早停药，分析认为该药物提高了化学感受器的敏感性<sup>[4]</sup>。因此我们考虑替格瑞洛既然可以通过这样的机制引起呼吸困难，是否亦可以引起顽固性的干咳。我们查阅相关文献发现，替格瑞洛通过抑制细胞内腺苷再摄取，增加腺苷半衰期及血浆浓度，起到保护心肌、增加冠状动脉血流、抑制血小板聚集等作用<sup>[5]</sup>。早在1996年，Pellegand Hurt发现，细胞外ATP通过激活犬肺迷走神经感觉神经末梢上的P2XR来触发肺-肺中央迷走神经反射，后来证明这会引发支气管收缩，同样在1996年，Pellegrino等人表明，ATP在健康人体中是一种强效支气管收缩剂，在哮喘患者中更是如此，从那时起，支持这一假设的大量数据已经发表，现在已经很好地确定，肺部的炎症过程与不同细胞类型释放ATP有关，引起P2X3R和P2X2/3R介导的支气管收缩和咳嗽<sup>[6]</sup>。进一步的研究表明，ATP是通过刺激肺中的迷走神经C和A $\delta$ 纤维，到达迷走神经感觉神经末梢的P2X2/3受体，从而产生明显的支气管收缩和咳嗽症状<sup>[7]</sup>。在相关文章中提及，选择性P2X3R拮抗剂DT-0111及另一种P2X3R阻断剂BLU-5937均可以有效地降低了慢性咳嗽患者的咳嗽频率，极大的缓解咳嗽症状，从此也侧面可以印证P2X2/3R在介导支气管收缩引起的顽固性干咳的机制<sup>[8]</sup>。

基于上述查询的文献，考虑患者已服用替格瑞洛2个月，建议将其更换成氯吡格雷，同时不再给予止咳药物等治疗，患者咳嗽症状逐渐缓解出院，出院后2周随访缓解，未再诉咳嗽症状，综上所述，替格瑞洛引起的咳嗽症状并未在国内外文献中提及到，在临床中也很少遇到，因此属于罕见的不良反应，对于临床医生遇到类似的情况具有一定的参考价值。

#### 参考文献：

[1] 王月芳. 急性心肌梗死冠脉介入术后替格瑞洛致高

热1例[J]. 中国乡村医药, 2022, 29(16): 49-50.

[2] 杨林承, 汪羚利, 聂丹, 等. 替格瑞洛致房室传导阻滞一例并文献复习[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(6): 559-561.

[3] 周子涵, 刘德敏, 崔玮. 替格瑞洛对血清尿酸水平的影响及机制的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2024, 29(3): 263-268.

[4] Dominick J, Angiolillo; Davide, Cao; Samantha, et al. Dyspnea-Related Ticagrelor Discontinuation After Percutaneous Coronary Intervention [J]. JACC Cardiovasc Interv 2023 Oct 23;16(20):2514-2524.

[5] Tubek S, Niewinski P, Langner-Hetmanczuk A, et al. The effects of P2Y(12) adenosine receptors' inhibitors on central and peripheral chemoreflexes[J]. Front Physiol 2023;14(0):1214893.

[6] ARMSTRONG D, SUMMERS C, EWART L, et al. Characterization of the adenosine pharmacology of ticagrelor reveals therapeutically relevant inhibition of equilibrative nucleoside transporter 1[J]. J Cardiovas Pharmacol Ther, 2014, 19(2): 209.

[7] Pelleg A, Sirtori E, Rolland JF, et al. DT-0111: a novel P2X3 receptor antagonist[J]. Purinergic Signal 2023 Sep;19(3):467-479.8.

[8] Basoglu OK, Barnes PJ, Kharitonov SA, et al. Effects of Aerosolized Adenosine 5'-Triphosphate in Smokers and Patients With COPD[J]. Purinergic Signal 2023 Sep;19(3):467-479.

[9] Amir, Pelleget. Extracellular adenosine 5'-triphosphate in pulmonary disorders[J]. Biochem Pharmacol 2021 May;187(0):114319.

#### 作者简介：

桑鹏程(1994—)，男，汉族，安徽省肥东县，研究生，主治医师，心血管内科学。