

前负荷剂量替格瑞洛对 PCI 后冠状动脉 血流、炎症反应及心肌酶谱的影响*

何婷婷¹ 庞丽霞² 王桂云¹

[摘要] 目的:探究 PCI 前负荷剂量替格瑞洛对急性心肌梗死(AMI)患者冠状动脉(冠脉)血流、炎症反应及心肌酶谱的影响。方法:选择 60 例急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者,随机分为替格瑞洛组(30 例)和氯吡格雷组(30 例),分别于术前应用负荷剂量的替格瑞洛 180 mg 和氯吡格雷 600 mg,后行经皮冠脉介入治疗(PCI),随访 12 个月,比较两组患者 PCI 手术情况、血清肌钙蛋白 I(cTnI)、磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)、降钙素(PCT)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平及主要不良心血管事件(MACE)发生情况。结果:两组患者植入血管数量和植入支架数量均无统计学差异($P>0.05$),术后 TIMI 血流分级存在显著差异($P<0.05$),替格瑞洛组冠脉慢血流发生率(0%)显著低于氯吡格雷组(20.00%)($P<0.05$)。PCI 术前两组患者的 cTnI 和 CK-MB 无统计学差异($P>0.05$),术后 12 h 均上升,但术后 24 h 均明显下降,且替格瑞洛组在两个时期的指标均显著低于氯吡格雷组($P<0.05$)。PCI 术前两组患者的 PCT 和 hs-CRP 水平无统计学差异($P>0.05$),术后 24 h 均上升,但术后 48 h 均明显下降,且替格瑞洛组在两个时期的指标均显著低于氯吡格雷组($P<0.05$)。替格瑞洛组患者的 MACE 发生风险(26.67%)显著低于氯吡格雷组(46.67%)($HR=0.482, P=0.045$)。结论:负荷剂量替格瑞洛能明显恢复 AMI 患者 PCI 治疗后的冠脉血流及减少冠脉慢血流的发生率,有效恢复 cTnI 和 CK-MB 水平,降低炎症反应,改善预后。

[关键词] 替格瑞洛;急性心肌梗死;经皮冠状动脉介入治疗;冠脉血流;炎症反应;心肌酶谱

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.04.010

[中图分类号] R542.2 [文献标志码] A

Effects of pre-PCI load dosage ticagrelor on the coronary blood flow, inflammatory response and myocardial enzymes for acute infarction patients

HE Tingting¹ PANG Lixia² WANG Guiyun¹

(¹Department of Cardiology, Hulunbeier People's Hospital, Hulunbeier, Inner Mongolia, 021000, China; ²Department of Rheumatology, Hulunbeier People's Hospital)

Corresponding author: WANG Guiyun, E-mail: wangyn8008@126.com

Abstract Objective: To investigate the effects of pre-PCI load dosage ticagrelor on the coronary blood flow, inflammatory response and myocardial enzymes in acute myocardial infarction patients after PCI. **Method:** The 60 patients with STEMI in our hospital between June 2016 and March 2017 were randomized into ticagrelor group (30 cases) and clopidogrel group (30 cases) and were treated by load dosage ticagrelor (180 mg) or clopidogrel (600 mg) before PCI, then with followed-up for 12 months. The PCI operations, cTnI, CK-MB, PCT, hs-CRP and MACE were comparatively analyzed. **Result:** There were no significant difference in the number of stent implantation and blood vessels implanted ($P>0.05$) while there was difference in TIMI blood flow grading between two groups ($P<0.05$), and the incidence of SCF was significantly lower in the ticagrelor group ($P<0.05$). The cTnI and CK-MB of ticagrelor group was significantly lower than the clopidogrel group at 24 hours after PCI ($P<0.05$). PCT and hs-CRP of ticagrelor group was significantly lower than the clopidogrel group at 48 hours after PCI ($P<0.05$). The risk of MACE in the ticagrelor group (26.67%) was significantly lower than the clopidogrel group (46.67%) ($HR=0.482, P=0.045$). **Conclusion:** Load dosage ticagrelor can obviously recover coronary blood flow and reduce SCF, recover myocardial enzymes effectively, and decrease inflammatory response.

Key words ticagrelor; acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; coronary blood flow; inflammatory response; myocardial enzymes

* 基金项目:内蒙古自治区卫生计生科研项目(No:201702146)

¹ 内蒙古呼伦贝尔市人民医院心内科(内蒙古呼伦贝尔,021000)

² 内蒙古呼伦贝尔市人民医院风湿免疫科

通信作者:王桂云, E-mail: wangyn8008@126.com

急性ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是冠心病中常见又危急的一种疾病^[1],病死率很高。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是当前解除冠状动脉(冠脉)狭窄、重建血管及恢复血流的主要方式^[2],但其实施条件有严格的时间限制,因此在有效实施PCI前及时应用药物改善病情^[4],对于成功实施PCI手术、恢复血管再通有重要价值。当前世界上公认的PCI术前常规用药为双联抗血小板药物,即阿司匹林联合P2Y12受体拮抗剂,其中应用最多的是氯吡格雷,但患者病情恢复程度不一。替格瑞洛作为一种新型P2Y12受体拮抗剂,具有更强的抗血小板作用^[3],已经被诸多欧美国家所推荐,但在我国其临床应用尚未被推广。为此,我院对60例拟行PCI治疗的STEMI患者进行了一项随机对照实验,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2016-06-2018-03于我院就诊的STEMI患者60例,纳入标准:①符合《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[4];②发病与就诊时间间隔<12h,直接送往我院治疗和(或)转院至我院且首次医疗接触至PCI时间<120min;③发病年龄18~75岁。

排除标准:①发病时间>12h或发病时间<12h,但FMC至PCI时间>120min;②存在活动性消化性溃疡、主动脉夹层等疾病;③3周内存在创伤、手术及内脏出血史;④存在严重出血倾向;⑤对本试验涉及药物过敏。

随机分为替格瑞洛组(30例)和氯吡格雷组(30例),两组患者基线资料间不存在明显的统计学差异($P>0.05$),详见表1。本研究方案经我院伦理学委员会审核,并与患者本人或家属签订知情同

意书。

1.2 治疗方案

两组患者PCI术前均口服阿司匹林肠溶片300mg,此外,替格瑞洛组患者口服替格瑞洛180mg,氯吡格雷组患者口服硫酸氢氯吡格雷片600mg。服药结束后,2h内在PHILIPS FD20数字剪影血管造影机下,选择桡动脉穿刺法,应用美敦力造影导管行冠脉造影检查并行冠脉内支架植入术,植入支架后再次评估病变血管的血流情况。术后替格瑞洛组实施口服阿司匹林(100mg/次,1次/d)及替格瑞洛(90mg/次,2次/d)抗血小板治疗,氯吡格雷组实施口服阿司匹林(100mg/次,1次/d)及氯吡格雷(75mg/次,1次/d)抗血小板治疗,两组均行常规降压、降脂、强心、降血糖等治疗。

1.3 观察指标

比较两组患者PCI手术及引起心肌梗死相关血管(infarct related artery, IRA)再通情况、血清肌钙蛋白I(cTnI)、磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)、降钙素(PCT)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平及主要不良心脑血管事件(major adverse cardiac and cerebrovascular event, MACE)发生情况。造影显示IRA TIMI血流达2~3级为血管再通,即2级血流:冠脉内造影剂完全充盈,闭塞远端3个心动周期内造影剂未完全排空;3级血流:冠脉内造影剂完全充盈,闭塞远端3个心动周期内完全排空;IRA TIMI血流达0~1级为血管未通,即0级血流:冠脉闭塞远端无造影剂充盈;1级血流:部分造影剂通过,冠脉狭窄的远端不能完全充盈。所有待测样本经高速冷冻离心机3000×g离心15min,分离血清置于-70℃冰箱冷冻待用。采用免疫层析技术于PCI术前、术后12h和24h对血清cTnI、CK-MB进行定量检测,仪器为QMT8000免疫定量分析仪。采用ELASA法于PCI术前、术后24h和48h测定血清PCT和hs-CRP水平,仪器为

表1 两组患者基线资料的对比

| 项目 | 替格瑞洛组(30例) | 氯吡格雷组(30例) | t/χ^2 | P |
|---------------------------|------------|------------|------------|-------|
| 年龄/岁 | 64.86±3.41 | 65.10±3.57 | -0.266 | 0.791 |
| 男 | 18(60.00) | 16(53.33) | 0.068 | 0.794 |
| 女 | 12(40.00) | 14(46.67) | | |
| BMI/(kg·m ⁻²) | 24.41±2.36 | 24.68±2.45 | -0.434 | 0.665 |
| 病程/年 | 6.57±1.53 | 6.43±1.82 | 0.322 | 0.748 |
| 发病与治疗间隔时间/h | 6.40±1.30 | 6.80±1.50 | -1.104 | 0.274 |
| 合并慢性心功能衰竭 | 8(35.71) | 10(30.95) | 0.079 | 0.778 |
| 合并高血压 | 15(21.43) | 17(28.57) | 0.067 | 0.796 |
| 合并血脂异常 | 13(26.19) | 11(33.33) | 0.069 | 0.792 |
| 合并糖尿病 | 7(21.43) | 9(11.90) | 0.085 | 0.770 |
| 吸烟史 | 13(14.29) | 15(9.52) | 0.066 | 0.795 |

SpectraMax iD5-多功能酶标仪。所有指标试剂盒购自北京中检安泰诊断科技有限公司,所有检测试验操作均严格按照试剂盒的说明书进行。

1.4 随访

主要随访终点事件为MACE,包括心血管相关再入院、急性心力衰竭、支架内血栓形成、再发心肌梗死和心血管相关死亡。次要事件为全因死亡。随访时间为PCI术后12个月。

1.5 统计学处理

采用软件SPSS 25.0和GraphPad Prism 7.0进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用例数(%)的形式表示,等级变量采用秩和检验比较,分类变量采用 χ^2 检验比较;应用Kaplan-Meier法绘制生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的PCI手术及血管再通情况

两组患者植入血管数量和植入支架数量均无统计学差异($P > 0.05$);两组患者术后TIMI血流分级存在显著差异($P < 0.05$),替格瑞洛组冠脉慢血流(SCF)发生率(0%)显著低于氯吡格雷组($P < 0.05$),见表2。

表2 两组患者的PCI手术及血管再通情况

| 指标 | 替格瑞洛组 | 氯吡格雷组 | χ^2/Z | P |
|----------|-----------|-----------|------------|-------|
| 植入血管数量 | | | -0.691 | 0.489 |
| 1支 | 16(53.33) | 18(60.00) | | |
| 2支 | 11(36.67) | 11(36.67) | | |
| >2支 | 3(10.00) | 1(3.33) | | |
| 植入支架数量 | | | -0.696 | 0.487 |
| 1枚 | 12(28.57) | 14(33.33) | | |
| 2枚 | 13(52.38) | 13(57.14) | | |
| >2枚 | 5(19.05) | 3(9.52) | | |
| TIMI血流分级 | | | -2.322 | 0.020 |
| 0级 | 0(0.00) | 2(6.67) | | |
| 1级 | 1(3.33) | 4(13.33) | | |
| 2级 | 7(23.33) | 10(33.33) | | |
| 3级 | 22(73.34) | 14(46.67) | | |
| SCF | 0(0.00) | 6(20.00) | 4.629 | 0.031 |

2.2 两组患者PCI前后cTnI和CK-MB水平的对比

PCI术前两组患者的cTnI和CK-MB水平无统计学差异($P > 0.05$),PCI术后12h,两组的cTnI和CK-MB水平均上升,但术后24h均明显下降,且替格瑞洛组在两个时期的指标均显著低于氯吡格雷组($P < 0.05$),见表3。

表3 两组患者前后cTnI和CK-MB的对比

| 组别 | cTnI/(pg·ml ⁻¹) | | | CK-MB/(U·L ⁻¹) | | |
|------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | 术前 | 术后12h | 术后24h | 术前 | 术后12h | 术后24h |
| 替格瑞洛组(30例) | 5.34±1.11 | 13.82±3.23 ¹⁾ | 6.32±2.36 ²⁾³⁾ | 67.24±12.23 | 167.65±43.83 ¹⁾ | 33.47±25.40 ²⁾³⁾ |
| 氯吡格雷组(30例) | 5.56±1.07 | 15.31±2.11 ¹⁾ | 7.91±2.90 ²⁾ | 65.89±13.23 | 198.14±44.56 ¹⁾ | 47.29±25.12 ²⁾ |
| t 值 | -0.781 | -2.115 | -2.329 | 0.410 | -2.671 | -2.119 |
| P 值 | 0.438 | 0.039 | 0.023 | 0.683 | 0.010 | 0.038 |

与术前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与术后12h比较,²⁾ $P < 0.05$;与氯吡格雷组比较,³⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后PCT和hs-CRP水平的对比

PCI术前两组患者的PCT和hs-CRP水平无统计学差异;PCI术后24h,两组的PCT和hs-

CRP水平均上升,但术后48h均明显下降,且替格瑞洛组在两个时期的指标均显著低于氯吡格雷组,见表4。

表4 两组患者治疗前后PCT和hs-CRP水平的对比

| 组别 | PCT/(ng·L ⁻¹) | | | hs-CRP/(mg·L ⁻¹) | | |
|------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| | 术前 | 术后24h | 术后48h | 术前 | 术后24h | 术后48h |
| 替格瑞洛组(30例) | 0.92±0.16 | 11.73±1.45 ¹⁾ | 0.81±0.13 ²⁾³⁾ | 6.16±1.03 | 18.17±2.54 ¹⁾ | 9.34±3.76 ²⁾³⁾ |
| 氯吡格雷组(30例) | 0.94±0.12 | 12.61±1.10 ¹⁾ | 0.89±0.14 ²⁾ | 6.22±1.13 | 20.25±2.34 ¹⁾ | 11.56±3.98 ²⁾ |
| t 值 | -0.389 | -3.418 | -2.961 | -0.214 | -3.298 | -2.220 |
| P 值 | 0.893 | 0.001 | 0.004 | 0.830 | 0.001 | 0.030 |

与术前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与术后24h比较,²⁾ $P < 0.05$;与氯吡格雷组比较,³⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者行PCI前后心功能的对比

两组患者术前的左室射血分数(LVEF)和左室舒张末期内径(LVEDD)间无统计学差异($P >$

0.05);术后12个月,两组患者的LVEF均较术前显著升高,LVEDD均显著降低,且替格瑞洛组的改善程度更为显著($P < 0.05$),见表5。

表 5 两组患者行 PCI 前后心功能的对比
Table 5 Heart function before and after PCI

| 组别 | LVEF/% | | LVEDD/mm | |
|-------------|------------|----------------------------|------------|----------------------------|
| | 术前 | 术后 12 个月 | 术前 | 术后 12 个月 |
| 替格瑞洛组(30 例) | 44.82±5.23 | 54.32±5.36 ¹⁾²⁾ | 52.65±6.83 | 45.47±4.78 ¹⁾²⁾ |
| 氯吡格雷组(30 例) | 44.11±6.56 | 51.61±4.56 ¹⁾ | 51.64±5.56 | 48.56±4.12 ¹⁾ |
| <i>t</i> 值 | 0.463 | 2.109 | -0.088 | -2.681 |
| <i>P</i> 值 | 0.645 | 0.039 | 0.931 | 0.010 |

与术前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与氯吡格雷组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者 PCI 术后 MACE 发生情况的对比

替格瑞洛组和氯吡格雷组 PCI 术后 12 个月内 MACE 发生率分别为 26.67% 和 46.67% ($P = 0.180$),替格瑞洛组患者的 MACE 发生风险显著低于氯吡格雷组 ($HR = 0.482, 95\% CI 0.216 \sim 1.079, P = 0.045$),见图 1。

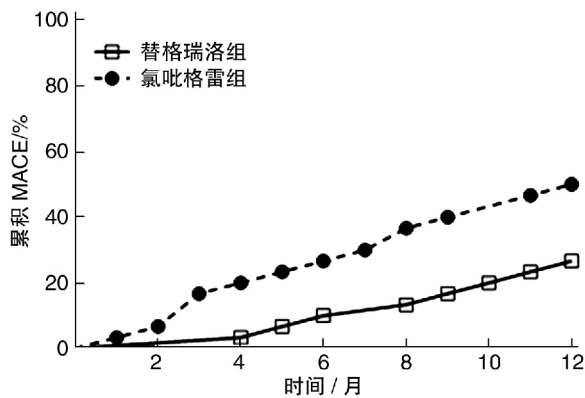


图 1 两组患者 PCI 术后 MACE 发生情况的对比
Figure 1 MACE after PCI

表 6 两组患者 PCI 后血压、血糖及血脂水平对比
Table 6 Blood press, blood sugar and blood lipid after PCI

| 组别 | 收缩压/mmHg | 舒张压/mmHg | 血糖/(mmol · L ⁻¹) | LDL-C/(mmol · L ⁻¹) |
|-------------|-------------|------------|------------------------------|---------------------------------|
| 替格瑞洛组(30 例) | 148.34±8.11 | 87.23±6.33 | 6.31±1.22 | 2.89±1.03 |
| 氯吡格雷组(30 例) | 149.12±9.13 | 87.34±6.41 | 6.32±1.34 | 2.91±1.12 |
| <i>t</i> | -0.253 | -0.049 | -0.015 | -0.071 |
| <i>P</i> | 0.801 | 0.961 | 0.987 | 0.942 |

本研究通过对 60 例拟行 PCI 治疗的 STEMI 患者给予负荷剂量替格瑞洛治疗,结果显示,替格瑞洛能更好地恢复 IRA 再通率,降低 SCF 发生率。分析原因,氯吡格雷作为一种前体药物,须在肝内通过肝细胞色素 P450 酶(CYP)进行两步代谢,才能生成抑制血小板的活性代谢产物,自服药至获得有效的抗血小板聚集效果所需时间较长^[10];而替格瑞洛是一种非前体的活性药物,可不经肝脏激活而直接与 P2Y12 受体结合^[11],并迅速代谢生成 AR-C124910XX,该代谢产物亦存在药物活性。因此,替格瑞洛较氯吡格雷有更加高效、迅速抑制血

2.6 两组患者 PCI 后血压、血糖及血脂水平对比

随访 12 个月,两组高血压和高血糖患者 PCI 术后的血压和血糖无统计学差异,所有患者 PCI 术后 12 个月的 LDL-C 无统计学差异($P > 0.05$)。见表 6。

3 讨论

随着临床救治能力和技术的不断进步,PCI 已成为冠心病,尤其是 STEMI 的重要治疗手段^[5]。为提高 PCI 术后 IRA 血流恢复情况,双联抗血小板是目前国外推荐的标准 PCI 术前用药,但氯吡格雷作为目前应用最为广泛的 P2Y12 受体拮抗剂,其应用效果不一。替格瑞洛是一种新型 P2Y12 受体拮抗剂,且本身即一种活性药物,无须经肝脏代谢激活即可直接起效^[6],因此具有更强、更直接的抗血小板效果^[7]。欧洲心脏病协会的两个权威指南(2011 年 ESC NSTEMI-ACS 指南和 2017 年的 STEMI 指南)提出,替格瑞洛应作为冠心病患者抗血小板治疗的首选药物^[8-9],但在我国该药的临床关注度尚且不够,临床应用尚未推广。

小板聚集的作用。Krishnamurthy 等^[12]对 326 例 STEMI 患者应用替格瑞洛治疗发现该药物能有效缓解 STEMI 病情,降低病死率,与本试验结果一致。

cTnI 和 CK-MB 是心肌梗死中较为特异和敏感的指标,可以有效提示心肌的损伤程度及恢复情况。本研究提示虽然 PCI 术后心肌存在再灌注损伤,但替格瑞洛能更迅速地缓解心肌损伤状态,起到心肌保护作用。炎症反应在急性心肌梗死发病过程中发挥重要作用,炎性因子对心肌状态恢复有预测作用。且虽然 PCI 存在短期内加速炎症反应

的危害,但替格瑞洛能更好地抑制炎症反应,具有更佳的抗炎效果。此外,替格瑞洛能更好地改善STEMI患者的心功能。其原因可能为,替格瑞洛能够抑制红细胞膜上平衡型核苷转运体-1的作用从而抑制腺苷摄取,提高局部腺苷水平,起到心肌保护作用^[13];抑制动脉内膜增生,减少心肌梗死面积,降低炎性因子释放^[14];同时能增加冠脉血流速度、改善外周动脉功能,有利于心肌细胞功能恢复^[15]。这与Kim等^[16]的研究结果相一致。

此外,PCI术前应用负荷剂量替格瑞洛能明显改善患者预后,不影响患者的血液、血糖及血脂指标。替格瑞洛通过直接发挥作用快速有效的抗血小板作用,为PCI有效实施及血管重塑和血流恢复提供了更多机会^[17];通过有效的心肌保护作用和良好的抗炎能力,使心肌细胞得到有效修复,心脏功能得以恢复^[18],这些与替格瑞洛改善患者预后均密不可分。替格瑞洛与受体之间可逆性结合,没有构象改变和信号传递,停药后血小板功能快速恢复,因此对机体影响较小。Wallentin等^[19]在抑制血小板与患者转归(PLATO)研究结果显示,替格瑞洛治疗12个月较氯吡格雷进一步显著降低ACS患者的心血管死亡、心肌梗死、卒中复合终点事件风险达16%,降低心血管死亡达21%,与本研究结论一致。

综上所述,负荷剂量替格瑞洛能明显恢复急性心肌梗死患者PCI治疗后的冠脉血流及减少SCF的发生率,有效恢复cTnI和CK-MB水平,降低炎症反应,显著改善预后。

参考文献

- [1] Karataş MB, Çanga Y, Özcan KS, et al. Monocyte to high-density lipoprotein ratio as a new prognostic marker in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(2): 240-244.
- [2] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会. 替格瑞洛临床应用中国专家共识[J]. *临床军医杂志*, 2016, 44(5): 112-120.
- [3] Barlis P, Addo T. Primary and rescue PCI in acute myocardial infarction and Elements of Myocardial Conditioning[J]. *John Wiley Sons*, 2016, 56(6): 234-237.
- [4] 中华医学会心血管病学分会. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 38(5): 675-690.
- [5] Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al. One-year outcomes of prasugrel versus ticagrelor in acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: The PRAGUE-18 Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 71(4): 57-62.
- [6] Sumaya W, Wallentin L, James SK, et al. Adverse fibrin clot properties are associated with worse outcome following acute coronary syndrome: A PLATO Substudy[J]. *Heart*, 2017, 76(9): 23-27.
- [7] Liu YC, Cardiology DO, Hospital AP. The effect of PCI combined with the thrombus aspiration in patients with acute myocardial infarction[J]. *Gui China Med*, 2016, 45(1): 34-40.
- [8] Damman P, Hof AWT, Berg JMT, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation; comments from the Dutch ACS working group[J]. *Neth Heart J*, 2017, 25(3): 181-185.
- [9] Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(1): 32-36.
- [10] Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(23): 2719-2728.
- [11] 苗立夫, 崔永亮, 尹燕平, 等. 增加氯吡格雷剂量和换用替格瑞洛对氯吡格雷低反应患者抗血小板治疗的近期有效性与安全性评价[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(4): 334-338.
- [12] Krishnamurthy VT. Retroperitoneal bleed with ticagrelor administration following fibrinolytic therapy in acute ST-elevation myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Dis Res*, 2016, 7(4): 152-154.
- [13] Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients: from the PEGASUS-TIMI 54 Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(13): 2111-2111.
- [14] 高磊, 李卫华, 谢强, 等. 替格瑞洛对非ST段抬高型急性冠脉综合征患者纤维蛋白原、高敏C反应蛋白的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(2): 147-149.
- [15] Sumaya W, Wallentin L, James SK, et al. Fibrin clot properties independently predict adverse clinical outcome following acute coronary syndrome: a PLATO substudy[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(13): 45-49.
- [16] Kim MC, Jeong MH, Sim DS, et al. Comparison of clinical outcomes between ticagrelor and prasugrel in patients with ST-segment elevation myocardial infarction—results from the Korea acute myocardial infarction registry-national institutes of health[J]. *Circ J*, 2018, 76(6): 35-40.
- [17] Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction; insights from PEGASUS-TIMI 54[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(14): 1133-1133.
- [18] Edfors R, Sahlén A, Szummer K, et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel after acute myocardial infarction stratified by renal function[J]. *Heart*, 2018, 34(8): 256-260.
- [19] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *PLATO*, 2015, 67(3): 367-372.

(收稿日期: 2018-11-15)