

文章编号 1006-8147(2018)02-0165-05

论 著

替格瑞洛在冠脉搭桥术治疗急性 ST 段抬高性心肌梗死的临床疗效

米怀雪, 张 申, 马宪鲁

(济宁市第一人民医院心外科, 济宁 272100)

摘要 目的:探讨替格瑞洛在冠脉搭桥术治疗急性 ST 段抬高性心肌梗死的临床疗效。方法:选取急性 ST 段抬高性心肌梗死患者 387 例。术前冠脉造影证实存在冠脉血管左主干病变或严重弥漫冠脉血管病变的患者共 221 例,其中 65 例行急诊经皮冠状动脉介入(PCI)治疗,40 例行溶栓治疗,余 116 例患者因存在急诊 PCI 困难或超过溶栓治疗时间窗,建议限期行冠脉搭桥手术且获家属同意。随机平均分为替格瑞洛组(58 例)、氯吡格雷组(58 例),两组患者术前均予以降低心肌耗氧、改善冠脉供血等对症治疗。氯吡格雷组术前加用氯吡格雷口服,术后予以氯吡格雷+阿司匹林口服;替格瑞洛组术前加用替格瑞洛口服,术后予以替格瑞洛+阿司匹林口服。比较两组患者治疗后心电图 ST 段回落幅度、血小板聚集率变化情况、心功能指标及心血管不良事件发生率。结果:术后第 1、12、24 小时替格瑞洛组 ST 段回落程度大于氯吡格雷组($P<0.05$);患者用药 5 d、10 d 以及 30 d 血小板聚集率替格瑞洛组低于氯吡格雷组($P<0.05$);术后第 1 周左室射血分数、左室舒张末期径及左室收缩末期径两组无明显统计学差异($P>0.05$),术后第 4 周左室射血分数、左室舒张末期径及左室收缩末期径替格瑞洛组优于氯吡格雷组($P\leq 0.05$);心血管不良事件[不稳定性心绞痛(UAP)、出血、急性心肌梗死(AMI)、心力衰竭(CF)]发生率,替格瑞洛组低于氯吡格雷组($P<0.05$)。结论:替格瑞洛可显著提高冠脉搭桥术治疗急性 ST 段抬高性心肌梗死患者临床疗效。

关键词 替格瑞洛;氯吡格雷;冠脉搭桥术;急性 ST 段抬高性心肌梗死;临床效果

中图分类号 R541.4

文献标志码 A

Clinical effect of ticagrelor in the treatment of acute ST segment elevation myocardial infarction in patients undergoing coronary artery bypass grafting

MI Huai-xue, ZHANG Shen, MA Xian-lu

(Department of Cardiovascular Surgery, Jining The First People's Hospital, Jining 272100, China)

Abstract Objective: To evaluate the clinical effect of ticagrelor in the treatment for acute STEMI in patients who had undergone CABG.

Methods: A total of 387 patients with acute STEMI were selected. Preoperative coronary angiography confirmed the left main coronary artery or diffuse coronary artery lesions in 221 patients, including 65 cases of emergency percutaneous coronary intervention (PCI) treatment, and 40 cases of thrombolytic therapy. Owing to the difficulty of interventional treatment, elective coronary artery bypass grafting surgery, the remaining 116 patients were advised to undergo coronary artery bypass surgery within a period of time and received the consent of their family members. The patients were randomly divided into two groups (each 58 patients): the ticagrelor group and the clopidogrel group. All patients were given preoperative myocardial oxygen consumption, coronary blood supply, anticoagulation, lipid regulation and other symptomatic treatment were improved. Clopidogrel group was treated with clopidogrel before oral administration, clopidogrel and aspirin after oral administration, and Grillo group was given oral administration of oral medicine, and after the operation, oral medication was offered. The decrease of ST segment in ECG, platelet aggregation rate, cardiac function index and cardiovascular adverse events were compared between the two groups after treatment. **Results:** The ST segment decline of ECG: 1 h, 12 h and 24 h after operation, ticagrelor group was lower than that of clopidogrel group ($P<0.05$). The platelet aggregation rate: after medication 5 d, 10 d and 30 d, ticagrelor group was lower than that of that of clopidogrel group ($P<0.05$); left ventricular ejection fraction, left ventricular end diastolic diameter and left ventricular and systolic diameter: after the first week, no significant difference between two groups was found ($P>0.05$), but after 4 weeks, ticagrelor group was higher than that of clopidogrel group ($P<0.05$); the incidence rate of cardiovascular adverse events (unstable angina pectoris (UAP), hemorrhage, heart failure (CF), acute myocardial infarction (AMI)), ticagrelor group were lower than those of clopidogrel group ($P<0.05$). **Conclusion:** After the treatment of ticagrelor, the clinical curative effect is improved significantly, for patients who suffered acute STEMI undergoing CABG.

Key words ticagrelor; clopidogrel; surgical treatment; acute ST segment elevation myocardial infarction; clinical results

近年来,急性 ST 段抬高心肌梗死 (acute ST segment elevation myocardial infarction, STEMI) 发病呈现出年轻化趋势,且发病率、病死率居高不下,已成为冠心病中危害性最大的病症之一。冠脉搭桥术能够及时开通缺血相关血管,最大程度挽救缺血心肌,是目前冠状动脉血流重建的首选治疗方案之一^[1],但冠脉搭桥术后微循环血栓形成甚至栓塞、桥血管再狭窄、闭塞及出血等恶性事件是影响其预后的危险因素^[2],其中血小板激活、聚集成为 STEMI 发生、发展中的重要环节和关键因素。国内外研究者表示,抗血小板药物能够有效对抗冠脉搭桥围手术期血小板聚集,改善搭桥血管近远期通畅度,降低搭桥血管血栓栓塞、狭窄及闭塞发生率^[3-4]。替格瑞洛作为目前新型抗血小板聚集 P2Y₁₂ 受体拮抗剂之一,其母体药物及活性代谢产物 (AR-C124910XX) 均发挥强大的抑制血小板聚集作用,同时由于其避免了基因型的影响,因此可以更好的适用于存在氯吡格雷药物抵抗的患者。对比氯吡格雷的抗血小板作用,替格瑞洛不仅可以显著改善冠脉 TIMI 血流,增加冠脉心肌灌注^[5],而且可以降低术后远端血管堵塞、冠状动脉无复流等现象的发生,降低冠脉搭桥术后缺血、心衰等主要不良心血管事件发生率^[6-7],抑制血小板功能更快、更强、更持久,安全性更高。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2013 年 12 月-2016 年 12 月在济宁市第一人民医院心外科就诊的急性 ST 段抬

高性心肌梗死患者 387 例,术前冠脉造影证实存在冠脉血管左主干病变或严重弥漫冠脉血管病变患者共 221 例,其中 65 例患者行急诊 PCI,40 例行溶栓治疗,余 116 例患者因存在急诊 PCI 困难或超过溶栓治疗时间窗,建议限期行冠脉搭桥手术且获家属同意,随机平均分两组 (各 58 例): 试验组 (替格瑞洛组) 和对照组 (氯吡格雷组)。

纳入标准: (1) 冠脉造影证实患者存在冠脉血管左主干病变或弥漫冠脉血管病变,无法进行经皮冠状动脉腔内介入治疗或超过溶栓治疗时间窗; (2) 符合 STEMI 的临床诊断标准; (3) 符合冠脉搭桥手术适应证; (4) 左室射血分数 >40%; (5) 术前告知患者及其家属该治疗方案、且自愿签署知情同意书。

排除标准: (1) 妊娠期或哺乳期妇女; 对氯吡格雷或替格瑞洛过敏或禁忌证者; (2) 严重的免疫系统疾病患者; (3) 严重肺部疾病患者; 急性心包炎、主动脉夹层患者; (4) 冠脉搭桥手术禁忌证患者; (5) 近 3 个月内活动性内出血患者; (6) 严重的肝肾功能不全患者; (7) 拒绝参加本研究,不配合治疗、复查及随访。

两组患者在年龄、性别构成、吸烟、高血压、肥胖、高血脂、糖尿病、左主干、弥漫血管病变、干预血管特点 (PCI 介入困难/溶栓困难者、急诊搭桥/限期搭桥者)、发病至搭桥时间、相关检验指标 (CKMB 同工酶峰值、cTnI 峰值、BNP 峰值)、桥血管数量等方面的比较均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of clinical data between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	年龄/岁	男/女/n	吸烟史/n	高血压/n	肥胖/n	糖尿病/n	高血脂/n	左主干病变/n	弥漫血管病变/n
试验组	58	53.74±6.78	28/30	20	19	16	21	17	14	15
对照组	58	54.01±7.14	31/27	18	21	19	18	19	16	18
χ^2		0.209	0.138	0.039	0.038	0.164	0.155	0.040	0.045	0.169
P		0.834	0.710	0.843	0.845	0.686	0.694	0.841	0.832	0.681
分组	n	干预血管特点/n		发病至搭桥时间/h	相关检验指标			桥血管数量/支		
		PCI/溶栓困难	急诊/限期搭桥		CKMB 同工酶峰值/(μ L)	cTnI 峰值/(ng/mL)	BNP 峰值/(ng/mL)			
试验组	58	30/28	10/48	88.6±7.8	407.5±56.3	8.19±1.34	(450.6±47.3)	2.89±0.45		
对照组	58	31/27	12/46	86.9±8.1	409.4±53.8	8.07±1.45	(439.5±49.4)	2.97±0.51		
χ^2		0.035	0.022	1.078	1.095	1.171	1.086	1.284		
P		0.853	0.636	0.777	0.733	0.553	0.756	0.347		

1.2 方法 所有患者予以减轻心肌耗氧、改善冠脉供血等常规治疗及冠脉搭桥手术,对照组术前予以氯吡格雷+低分子肝素治疗,术后予以氯吡格雷+阿司匹林治疗,试验组术前予以替格瑞洛+低分子肝素治疗,术后予以替格瑞洛+阿司匹林治疗。其中替格瑞洛 (Brilinta, 90 mg, Bid) 为英国阿斯利康公司产

品,氯吡格雷 (Plavix, 75 mg, Qd) 为赛诺菲 (杭州) 制药有限公司产品。通过电话随访的方式对患者进行为期 5 个月的随访。

1.3 观察指标

1.3.1 血小板聚集率测定 两组患者分别于服药后 5 d、10 d 以及 30 d 空腹静脉抽血 3 mL, 采用血栓弹

力图检测血小板聚集率,以相对数表示。

1.3.2 ST回落幅度测定 记录入院前、冠脉搭桥术后第1、12、24小时心电图。选择ST段抬高最明显的导联,测量J点后0.06 s处ST段的抬高水平。以冠脉搭桥术前同一导联ST段抬高的差值除以术前该导联抬高ST值,即可计算出ST段回落幅度测定值。

1.3.3 术后超声心动图心功能指标 两组患者分别于术后1周、术后4周复查心脏超声,测定左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)及左室收缩末期内径(LVESD)。

1.3.4 术后心血管不良事件发生率 记录两组患者术后不稳定性心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)、出血、心力衰竭(cardiac failure, CF)、急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)、心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)事件。

1.4 统计学方法 采用SPSS20.0统计学软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,组间比较采用单因素方差分析;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血小板聚集率检测 试验组患者用药5 d、10 d以及30 d血小板聚集率均低于对照组($P < 0.05$),见表2。

表4 两组术后1周、4周心脏超声检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of echocardiographic indexes between the two groups at 1st and 4th weeks after operation($\bar{x} \pm s$)

组别	n	EF/%		EDD/mm		ESD/mm	
		术后1周	术后4周	术后1周	术后4周	术后1周	术后4周
试验组	58	48.3±6.7	53.7±7.2*	49.3±5.8	42.6±3.9*	34.4±5.0	30.4±4.9*
对照组	58	47.9±7.0	50.5±8.1	47.9±6.2	45.1±4.7	35.1±4.7	32.8±5.3
t		0.314	2.248	1.256	3.118	0.777	2.532
P		0.754	0.026	0.212	0.002	0.439	0.013

* $P < 0.05$ 与同期对照组比较(t 检验)

2.4 主要心血管不良事件比较 试验组UAP、HF、AMI、SCD及出血发生率(1.72%、5.17%、3.45%、0.00%、5.17%)均低于同期对照组(15.52%、18.97%、17.24%、3.45%、18.97%),其中UAP、HF、AMI、出血事件,试验组低于对照组($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组患者主要心血管不良事件比较[n(%)]

Tab 5 Comparison of major adverse cardiovascular events between the two groups[n(%)]

组别	n	UAP	HF	AMI	SCD	出血
试验组	58	1(1.72)*	3(5.17)*	2(3.45)*	0(0.00)	3(5.17)*
对照组	58	9(15.52)	11(18.97)	10(17.24)	2(3.45)	11(18.97)
χ^2		5.362	3.980	4.555	0.509	3.980
P		0.021	0.046	0.033	0.476	0.046

* $P < 0.05$ 与同期对照组比较(χ^2 检验)

表2 血小板聚集率检测($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Detection of platelet aggregation rate($\bar{x} \pm s$)

组别	n	用药第5天	用药第10天	用药第30天
试验组	58	59.45±3.45*	61.01±5.19*	51.36±4.87*
对照组	58	83.78±2.98	87.69±4.34	82.19±5.16
t		40.645	30.033	33.092
P		0.000	0.000	0.000

* $P < 0.05$ 与同期对照组比较(t 检验)

2.2 ST段回落幅度比较 术后第1、12、24小时试验组ST段回落幅度大于对照组($P < 0.05$),见表3。

表3 两组ST段回落幅度比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of ST segment fall between the two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ST段回落程度/%		
		术后第1h	术后第12h	术后第24h
试验组	58	73.14±0.42*	83.78±0.63*	85.27±0.42*
对照组	58	69.45±0.38	80.46±0.74	82.79±0.53
t		49.616	18.180	27.930
P		0.000	0.000	0.000

* $P < 0.05$ 与同期对照组比较(t 检验)

2.3 心脏超声检测指标变化情况 两组术后1周心功能心脏超声心动图指标(左室EF、EDD、ESD)相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。术后4周试验组左室EF、EDD、ESD均明显优于对照组($P < 0.05$),见表4。

3 讨论

近年来,经皮冠状动脉腔内介入、溶栓治疗、冠状动脉内膜剥脱、冠状动脉搭桥已成为治疗STEMI的重要手段。但对于冠脉造影证实为复杂左主干病变或多支弥漫血管病变者,冠状动脉介入治疗困难或超过溶栓治疗时间窗的患者应限期行冠脉搭桥术完成血运重建,其整体治疗效果比较理想^[8]。但也有文献报道^[9],冠脉搭桥手术操作、冠脉固定器、分流栓等相关器械的辅助,不仅在一定程度上损伤血管内皮细胞,而且存在增加粥样硬化斑块破裂的可能,从而激活血小板,使其粘附积聚的状态更容易导致血栓形成;除此之外,围手术期高凝状态、粥样硬化斑块中炎症反应细胞、既往基质成分的积聚及

其粘附效应,均可能加剧冠脉微血管损伤,从而导致心绞痛或心肌梗死再次发作。桥血管狭窄或闭塞的发生可能与早期血小板介导微循环血栓甚至栓塞,中期移植物内膜增生,晚期动脉粥样硬化斑块形成密切相关^[10]。有研究证实,血小板激活、聚集、活化成为 STEMI 发生、发展过程中的关键环节和重要因素。而抗血小板药物能够行之有效对抗冠脉搭桥围手术期血小板聚集,改善桥血管通畅度,降低桥血管血栓形成、栓塞,桥血管再狭窄、闭塞。

抗血小板聚集和抗凝药物联合用药疗效明显优于单一用药,它可有效提高冠心病近远期生活质量、降低冠心病患者并发症发生率及病死率^[11]。低分子肝素不仅可以通过减低血液凝固性达到在体内外均发挥抗凝作用目的;而且可以有效防止急性血栓形成,对血栓的各个环节均发挥对抗作用,使其成为抗血栓的首选。联合应用阿司匹林、氯吡格雷的双联抗血小板方案作为治疗 STEMI 患者的精髓,多次纳入美国心脏病学会、心脏学会和欧洲心脏病学会指南的治疗 STEMI Ia 类推荐治疗^[12]。但研究证实,一部分急性冠脉综合征患者由于存在 CYP2C9、CYP2C19 等位基因表达降低或突变而出现对氯吡格雷的药物抵抗^[13],使得氯吡格雷的抗血小板作用呈现个体差异性,加剧了冠脉内血栓形成的风险,围手术期 UAP、CF、AMI、SCD 等不良事件发生率增加^[14]。

替格瑞洛是一种直接起效的强效抗血小板药物,其母体药物及活性代谢产物均具有高效的抗血小板功能,近年来欧洲心脏病学会年会指南多次推荐:氯吡格雷仅用于无法获得替格瑞洛或普拉格雷患者或需要服用口服抗凝药物治疗的患者,而替格瑞洛可用于所有缺血中-重高风险(如肌钙蛋白升高)且无显著禁忌证患者,不论患者起始治疗方案及患者氯吡格雷既往治疗史,包括已服用氯吡格雷患者,都应该使用替格瑞洛。Aradi^[15]的研究表明,无论患者是否对氯吡格雷药物抵抗,服用替格瑞洛对血小板抑制程度及安全性均明显优于氯吡格雷,同时由于替格瑞洛不通过肝脏代谢激活即可转化为活性物质,可以直接发挥抗血小板聚集作用,Gurbel^[16]研究显示口服替格瑞洛后的患者比氯吡格雷起效速度更加快,抑制血小板程度更强烈,加之其独特的可逆性抑制 ADP P2Y₁₂ 受体作用,停药后的替格瑞洛可以比氯吡格雷更迅速使血小板功能恢复至正常水平、可控性更强。与此同时,替格瑞洛还可以通过抑制红细胞对于腺苷的再次摄取来提升血浆中腺苷的浓度,从而抑制机体额外血小板粘附、聚集和活化反应,增强冠状动脉内皮原始细胞分裂增

生及迁移,进而改善血管内皮功能,降低心肌梗死面积及改善冠状动脉血管舒缩性,强化心肌保护作用^[17-20]。

本研究结果显示,术后第 1、12、24 小时替格瑞洛组 ST 段回落幅度大于氯吡格雷组,替格瑞洛组用药 5 d、10 d 以及 30 d 血小板聚集率低于氯吡格雷组,术后 4 周替格瑞洛组患者主要心功能指标 LVEF、LVEDD、LVESD 明显优于氯吡格雷组,提示在冠脉搭桥术治疗 STEMI 患者的基础上,应用替格瑞洛可有效改善心功能、完善冠脉供血重建、抑制心室重塑。替格瑞洛组术后 UAP、CF、AMI、SCD 等不良心血管事件发生率明显低于氯吡格雷组,提示在冠脉搭桥术治疗 STEMI 患者的基础上,应用替格瑞洛能够进一步降低心血管不良事件的发生率。

抗凝过度导致出血是口服抗血小板聚集药物的常见不良反应,本研究显示,替格瑞洛组患者在治疗后出血发生率低于氯吡格雷组,考虑可能与替格瑞洛可逆的抗血小板聚集作用有关,而氯吡格雷的抗血小板作用不具备可逆性,对于停用替格瑞洛的患者,血液循环中的血小板聚集功能可以迅速恢复,尤其对于严重出血的 STEMI 患者,替格瑞洛抗血栓程度可控性更灵活^[21]。替格瑞洛在增加抗血小板聚集有效率的前提下并未增加出血概率,临床应用效果更显著。多数专家共识建议^[22],在对抗血小板治疗窗方面,亚洲人群比西方国家人群更加敏感,在抗栓治疗中出血事件发生率更高^[23]。在临床实际用药过程中更应该严格把握替格瑞洛用量及不良反应。

综上所述,对比氯吡格雷,替格瑞洛在冠脉搭桥术治疗急性 ST 段抬高性心肌梗死患者,抑制血小板聚集作用程度更强,安全性更高。

参考文献:

- [1] 王晓威,于振海.人工血管搭桥术后或介入治疗术后血管通畅率的研究[J].中国现代普通外科进展,2012,15(2):123
- [2] 肖志斌,张永,李大连,等.80 岁以上高龄患者行冠状动脉旁路移植术临床疗效分析[J].中国循证心血管医学杂志,2014,6(6):724
- [3] 周力,陈晖,李敏,等.合并血小板减少的冠心病患者运重建和抗血小板治疗及随访[J].实用医学杂志,2014,30(23):3810
- [4] Xue H J, Shi J, Liu B, et al. Comparison of half- and standard-dose ticagrelor in Chinese patients with NSTEMI-ACS[J]. Platelets, 2016, 27(5):440
- [5] 贾珠银,瞿小丹,孙家驹,等.替格瑞洛对非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征患者冠状动脉微循环的影响[J].中国介入心脏病学杂志,2016,24(5):256
- [6] Li H, Butler K, Yang L, et al. Pharmacokinetics and tolerability of single and multiple doses of ticagrelor in healthy Chinese subjects: an open-label, sequential, two-cohort, single-centre study[J]. Clin

- Drug Investig, 2012,32(2):87
- [7] 刘然,师树田,索旻,等.对氯吡格雷低反应患者换用替格瑞洛后的有效性与安全性评价[J].中国介入心脏病学杂志,2014,22(1):12
- [8] Kork F, Balzer F, Spies C D, et al. Minor postoperative increases of creatinine are associated with higher mortality and longer hospital length of stay in surgical patients[J]. Anesthesiology, 2015, 123(6): 1301
- [9] 张晋伟,黄方炯,杨禁非,等.术前双联抗血小板药物治疗对非体外循环冠状动脉旁路移植术围手术期出血的影响[J].中华医学杂志,2015,95(24):1934
- [10] 肖苍松,王嵘,李伯君,等.急诊冠状动脉搭桥救治急性冠状动脉综合征及中期随访[J].南方医科大学学报,2014,13(5):679
- [11] 张爱玲,刘瑶,杨莉萍,等.经皮冠状动脉介入术后再发不良心血管事件的影响因素分析[J].药物不良反应杂志,2014,13(6):350
- [12] Jneid H, Anderson J L, Wright R S, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guideline[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(7):645
- [13] Mega J L, Close S L, Wiviott S D. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel[J]. J Vasc Surg, 2009, 49(4):1083
- [14] Niu X, Mao L, Huang Y, et al. CYP2C19 polymorphism and clinical outcomes among patients of different races treated with clopidogrel: A systematic review and meta-analysis[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2015, 35(2):147
- [15] Aradi D, Komócsi A, Vorobcsuk A, et al. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis[J]. Am Heart J, 2010, 160(3):543
- [16] Gurbel P A, Bliden K P, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study[J]. Circulation, 2010, 121(10):1188
- [17] 杨影红,孙鑫,田野.替格瑞洛增强腺苷生物学效应的研究进展[J].临床心血管病杂志,2015,31(2):122
- [18] Thomas M R, Outteridge S N, Ajjan R A, et al. Platelet P2Y12 inhibitors reduce systemic inflammation and its prothrombotic effects in an experimental human model[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(12):2562
- [19] Wallentin L, Becker R C, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2009, 361:1045
- [20] Jeong Y H, Smith S C, Gurbel P A. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2015, 373(13):1273
- [21] 任晓楠,王明生,赵霞,等.替格瑞洛与氯吡格雷在行冠状动脉介入治疗的不稳定型心绞痛患者中血小板功能抑制及临床疗效和安全性的研究[J].中华临床医师杂志:电子版,2015,9(17):3294
- [22] Levine G N, Jeong Y H, Goto S, et al. World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI[J]. Glob Heart, 2014, 9(4):457
- [23] Kozinski M, Bielis L, Wisniewska-Szmyt J, et al. Diurnal variation in platelet inhibition by clopidogrel[J]. Platelets, 2011, 22(8):579
- (2017-07-27 收稿)

+++++

(上接第 164 页)

- [8] 苏进根,王建平,陆奕宁,等.乳头括约肌小切开加大口径柱状气囊扩张治疗胆总管结石的价值[J].肝胆外科杂志,2015,23(2):130
- [9] 竹建强,彭庆慧,张献文,等.内镜下乳头括约肌小切开联合球囊扩张术(ESBD)治疗胆总管结石合并肝硬化的疗效评估[J].海南医学院学报,2016,22(3):257
- [10] 孟环.ERCP取石后胆总管结石复发的相关危险因素研究[J].肝胆外科杂志,2015,23(3):203
- [11] Kohli R, Bansal E, Gupta A K, et al. To study the levels of C-reactive protein and total leucocyte count in patients operated of open and laparoscopic cholecystectomy[J]. J Clin Diagn Res, 2014, 8(6):6
- [12] 殷德荣,吴佩宏.1467例胆总管结石行ERCP/EST的临床疗效分析[J].现代消化及介入诊疗,2015,20(2):136
- [13] 李统虎,张所山.ERCP联合腹腔镜硬质胆道镜保胆取石术治疗胆总管结石合并胆总管结石的临床研究[J].中外医学研究,2015,27(32):56
- [14] 解新玉.ERCP应用于胆总管结石合并肝硬化患者的临床价值[J].现代消化及介入诊疗,2015,20(5):532
- [15] 周贤斌,叶丽萍,张玉,等.内镜下乳头括约肌小切开联合球囊扩张术治疗肝硬化合并胆总管结石的疗效观察[J].中华消化内镜杂志,2014,31(12):708
- (2017-08-04 收稿)