

急性冠脉综合征PCI术后患者双联抗血小板治疗相关不良反应特点及危险因素分析

郭丽萍, 王高彪, 于 丽, 袁冬冬*

郑州市第七人民医院 药学部, 河南 郑州 450016

摘要: **目的** 探讨急性冠脉综合征(ACS)患者接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后服用替格瑞洛和阿司匹林双联抗血小板治疗出现不良反应的特点及危险因素。**方法** 前瞻性纳入2018年3月—2018年6月郑州市第七人民医院收治的PCI术后服用替格瑞洛和阿司匹林的ACS患者100例,采用VerifyNow-P2Y₁₂系统检测患者血小板反应性并随访6个月,根据是否发生相关不良反应分为对照组和不良反应组,收集对比两组患者临床基线资料,采用单因素和多因素Logistic回归分析出血和呼吸困难的危险因素。**结果** 纳入研究的患者未出现不良反应的40例纳入对照组,出现不良反应的60例纳入不良反应组,双联抗血小板治疗相关不良反应发生率60.0%,84例(84.0%)患者存在低血小板反应性。两组患者在年龄、性别、合并疾病、血小板反应性等方面差异不具有统计学意义($P>0.05$),不良反应组吸烟患者占比明显高于对照组(51.7% vs 27.5%, $P=0.016$)。不良反应主要临床表现为皮肤黏膜出血和轻中度呼吸困难,用药后1个月内出血和呼吸困难发生率显著高于用药后2~6个月(出血发生率:38.0% vs 1.0%, $P<0.001$;呼吸困难发生率:32.0% vs 8.0%, $P<0.001$)。多因素Logistic回归分析显示老年、女性和贫血是双联抗血小板治疗相关出血的独立危险因素($P<0.05$),吸烟和出血事件是双联抗血小板治疗相关呼吸困难的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** ACS患者PCI术后双联抗血小板治疗早期出血和呼吸困难发生率高但程度较轻,对于合并危险因素的患者应提前评估、加强监测,最大限度地降低药品不良反应的发生。

关键词: 替格瑞洛;阿司匹林;抗血小板治疗;急性冠脉综合征;经皮冠状动脉介入治疗;不良反应;危险因素

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)12-2534-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.12.019

Analysis of characteristics and risk factors of adverse reactions of dual therapy with aspirin and ticagrelor after PCI in patients with acute coronary syndrome

GUO Liping, WANG Gaobiao, YU Li, YUAN Dongdong

Department of Pharmacy, the Seventh People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450016, China

Abstract: Objective To investigate the characteristics and risk factors of adverse reactions related to dual antiplatelet therapy of ticagrelor and aspirin in patients with acute coronary syndrome (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Prospectively included 100 patients with ACS who took ticagrelor and aspirin after PCI in Zhengzhou Seventh People's Hospital from March 2018 to June 2018. The platelet reactivity of the patients was detected by VerifyNow-P2Y₁₂ system and followed up for six months. The patients were divided into control group and adverse reaction group according to whether there was related adverse reaction. The clinical baseline data of the two groups were collected and compared. The risk factors of hemorrhage and dyspnea were analyzed by single factor and multiple factor Logistic regression. **Results** A total of 40 patients without adverse reactions were included in the control group, and 60 patients with adverse reactions were included in the adverse reaction group. The incidence of adverse reactions related to dual antiplatelet therapy was 60.0%, and 84 patients (84.0%) had low platelet reactivity. There was no significant difference between the two groups in terms of age, sex, comorbidity, platelet reactivity, etc ($P>0.05$). The proportion of smokers in the adverse reaction group was significantly higher than that in the control group (51.7% vs 27.5%, $P=0.016$). The main clinical manifestations of adverse reactions were skin mucosal hemorrhage and mild to moderate dyspnea. The incidence of bleeding and dyspnea within one month after administration was significantly higher than that of two to six months after administration

收稿日期: 2022-08-23

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20210749)

第一作者: 郭丽萍,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学抗凝。E-mail:344686979@qq.com

*通信作者: 袁冬冬,男,硕士,副主任药师,研究方向为临床药学抗凝。E-mail:44676878@qq.com

(bleeding incidence: 38.0% vs 1.0%, $P < 0.001$. Dyspnea incidence: 32.0% vs 8.0%, $P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that old age, women and anemia were independent risk factors for bleeding associated with dual antiplatelet therapy ($P < 0.05$), and smoking and bleeding events were independent risk factors for dyspnea associated with dual antiplatelet therapy ($P < 0.05$). **Conclusion** The incidence of early bleeding and dyspnea in ACS patients treated with dual antiplatelet therapy after PCI is high, but the degree is relatively low. Patients with risk factors should be evaluated in advance and monitored to minimize the occurrence of adverse drug reactions.

Key words: ticagrelor; aspirin; antiplatelet therapy; acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention; adverse reactions; risk factors

急性冠脉综合征(ACS)是指冠状动脉内不稳定的粥样硬化斑块破裂或糜烂继发新鲜血栓形成所导致的心脏急性缺血综合征,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是ACS患者的有效治疗手段之一^[1]。阿司匹林联合P2Y₁₂受体拮抗剂双联抗血小板可有效预防血栓形成,降低心血管不良事件发生率,已成为ACS患者PCI术后的一线标准治疗方案^[2]。Wallentin等^[3]研究证实替格瑞洛作为新型的P2Y₁₂受体拮抗剂,相较于氯吡格雷起效迅速、抑制血小板聚集作用强效且稳定,可显著降低患者心血管死亡、心肌梗死和卒中的发生率。但由于种族差异、遗传背景不同,东亚人群ACS患者存在缺血风险低而出血风险高的特点^[4]。在临床实践中也观察到诸多患者服用替格瑞洛后出现呼吸困难、出血等不良反应,极大地限制了其在临床的应用。基于上述情形,本研究旨在分析郑州市第七人民医院ACS患者PCI术后应用替格瑞洛和阿司匹林双联抗血小板治疗期间的不良反应发生特点,分析出血和呼吸困难的危险因素,以期为临床个体化应用替格瑞洛提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为前瞻性、单中心、观察性研究,连续招募2018年3月—2018年6月在郑州市第七人民医院住院并接受PCI治疗的ACS患者100例。纳入标准:①年龄大于18周岁的成人;②根据《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)》^[1]中ACS诊断标准,入院诊断为不稳定型心绞痛、ST段抬高型心肌梗死、非ST段抬高型心肌梗死;③住院期间接受PCI治疗,且PCI术后服用阿司匹林(100 mg,每天1次)和替格瑞洛(90 mg,每天2次)联合抗血小板治疗至少1个月。排除标准:①血小板计数 $< 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或存在出血倾向的患者;②肝功能异常(丙氨酸氨基转移酶或天冬氨酸氨基转移酶超过正常值上限3倍以上)、重度肾功能不全(肌酐清除率 $< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)或接受血液透析的患者;③严重

心衰(左室射血分数 $< 40\%$)、严重哮喘或慢性阻塞性肺疾病患者;④同时服用华法林或新型口服抗凝药患者;⑤服用替格瑞洛期间合并使用CYP3A4强效抑制剂(如酮康唑、伊曲康唑等)、CYP3A4强效诱导剂(如利福平、卡马西平等)患者;⑥存在阿司匹林或替格瑞洛禁忌证,如超敏反应、活动性病理性出血、颅内出血病史等患者。本研究经过郑州市第七人民医院医学伦理委员会审核及同意(ZZSDQRMYY-2018-002),所有患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 抗栓方案及数据收集 所有入组患者在住院期间均接受双联抗血小板治疗,即口服阿司匹林肠溶片(Bayer S.p.A生产,国药准字HJ20160685,规格:每片100 mg,批号:BJ38479),每次100 mg,每天1次,负荷量300 mg;同时口服替格瑞洛片(Astra Zeneca AB生产,国药准字J20171079,规格:每片90 mg,批号:1707059),每次90 mg,每天2次,负荷量180 mg。PCI术中均给予肝素钠注射液(常州千红生化制药股份有限公司生产,国药准字H32022088,规格:2 mL:12 500单位,批号:151805058A)抗凝治疗并于术后24 h内停用肝素。记录患者基本资料(年龄、性别、身高、体质量、临床诊断、吸烟史、饮酒史等)、既往病史(高血压、糖尿病、高脂血症等)、合并用药情况、住院期间生化检验指标(血常规、肝功能、肾功能、凝血、血脂等)、出院后替格瑞洛和阿司匹林使用情况(停药时间、停药原因等)、服药期间的不良反应(发生时间、临床表现、处理措施、转归等)。

1.2.2 血小板反应性测定 患者规律服用阿司匹林和替格瑞洛7 d后,采用VerifyNow P2Y₁₂系统(美国Accumetrics公司)检测患者血小板功能,检测结果以P2Y₁₂反应单位(PRU)表示。PRU反映患者在接受P2Y₁₂受体拮抗剂治疗后血小板的残余活性,相关研究和我国的专家共识表明^[5-7]接受P2Y₁₂受体拮抗剂治疗的PRU有效治疗窗为85~

208, PRU<85 提示低血小板反应性(LPR); PRU>208 提示高血小板反应性(HPR)。

1.2.3 观察指标 通过电话随访方式对患者入组后1个月、6个月进行随访,记录患者主要不良心血管事件(MACE)、出血事件及其他不良事件发生情况。本研究中的MACE定义为心源性死亡、心肌梗死、脑卒中、再次血运重建。出血事件依照TIMI出血分级标准^[8],并依照ONSET/OFFSET研究^[9]对呼吸困难严重程度进行分级。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0统计软件进行统计学分析处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法;相关不良事件影响因素采用Logistic回归分析法,分别以出血和呼吸困难为因变量,将单因素分析中筛选出的潜在影响因素($P<0.1$)作为自变量,进行多因素回归分析。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般情况及血小板反应性

纳入研究的ACS患者共100例,其中男性75

例,女性25例;平均年龄(58.52 ± 11.24)岁,年龄范围31~83岁;血小板反应性检测PRU平均值为(35.34 ± 38.01)PRU,其中LPR发生率为84.0%,HPR发生率为0。随访期间有40例患者未出现不良反应(对照组),60例患者出现相关不良反应(不良反应组),不良反应发生率60.0%。两组患者在年龄、性别、体质量指数、合并症、合并用药、血小板反应性、血肌酐等方面差异均无统计学意义($P>0.05$);不良反应组吸烟患者比例明显高于对照组,差异具有统计学意义(51.7% vs 27.5%, $P=0.016$)。见表1。

2.2 双联抗血小板药物使用情况及不良反应特点

100例患者中共90例患者在6个月随访结束时仍继续服用替格瑞洛,10例患者在用药2~6个月后因不良反应停用替格瑞洛或换用氯吡格雷;76例患者服用阿司匹林至少6个月,18例患者遵医嘱双联抗血小板1~3个月后停用阿司匹林,6例患者在用药2~6个月因不良反应停用阿司匹林。共60例患者在研究随访期间出现相关不良反应,累及呼吸系统、消化系统、口腔及皮肤黏膜等多个器官/系统,其中以出血和呼吸困难为主。6个月随访期内共有38

表1 两组患者临床基线资料比较

Table 1 Comparison of clinical baseline data between two groups

项目	类型	对照组($n=40$)	不良反应组($n=60$)	t 值或 χ^2 值	P 值
年龄/岁($\bar{x} \pm s$)		59.38±11.53	57.95±11.11	0.619 ^a	0.537
性别/例数(占比/%)	男性	32(80.0)	43(71.7)	0.889 ^b	0.346
	女性	8(20.0)	17(28.3)		
体质量指数/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)		25.18±3.18	25.25±2.68	-0.118 ^a	0.906
临床诊断/例数(占比/%)	不稳定型心绞痛	27(67.5)	45(75.0)	0.670 ^b	0.413
	非ST段抬高型心肌梗死	5(12.5)	9(15.0)	0.125 ^b	0.724
	ST段抬高型心肌梗死	8(20.0)	6(10.0)	1.993 ^b	0.158
糖尿病/例数(占比/%)		11(27.5)	17(28.3)	0.008 ^b	0.928
高血压/例数(占比/%)		23(57.5)	34(56.7)	0.007 ^b	0.934
高脂血症/例数(占比/%)		9(22.5)	22(36.7)	2.252 ^b	0.133
吸烟/例数(占比/%)		11(27.5)	31(51.7)	5.754 ^b	0.016
饮酒/例数(占比/%)		11(27.5)	17(28.3)	0.008 ^b	0.928
合用质子泵抑制剂/例数(占比/%)		24(60.0)	30(50.0)	0.966 ^b	0.326
合用他汀类药物/例数(占比/%)		40(100.0)	55(91.7)	3.509 ^b	0.061
血小板计数/($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)		128±20	122±22	0.488 ^a	0.627
血红蛋白/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)		255±96	244±124	1.430 ^a	0.156
血小板反应性/(PRU, $\bar{x} \pm s$)		33.43±34.22	36.62±40.57	-0.410 ^a	0.683
血清肌酐/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)		73.70±16.22	68.18±14.93	1.748 ^a	0.084

^a t 值; ^b χ^2 值

^a t value; ^b χ^2 value

例患者出现出血不良反应,发生率高达38.0%,无致命性大出血,主要为局部皮肤黏膜出血;随访期内共34例患者出现呼吸困难不良反应,发生率高达34.0%,以轻中度呼吸困难为主;其他替格瑞洛相关不良反应共计12例次,其中头晕乏力3例次,转氨酶轻度升高2例次,腹痛、牙周脓肿、皮疹、结膜炎、心动过缓、咳嗽、肌肉酸痛各1例次。PCI术后1个月与术后2~6个月出血事件发生率(38.0% vs 1.0%, $P < 0.001$)和呼吸困难发生率(32.0% vs 8.0%, $P < 0.001$)差异均具有统计学意义。见表2。

2.3 双联抗血小板治疗相关出血危险因素分析

以出血事件为因变量,对性别、基础病、LPR等因素进行单因素 Logistic 回归分析,结果显示合用质子泵抑制剂是出血事件的保护性因素,但无统计学意义[比值比(OR)=0.650, $P=0.299$]; LPR 对

替格瑞洛相关出血无影响($OR=1.026$, $P=0.964$);老年(≥ 60 岁)、女性和贫血会显著增加出血事件发生率($P < 0.05$);将单因素分析中具有统计学意义的因素作为自变量纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示老年、女性和贫血是替格瑞洛相关出血的独立危险因素($P < 0.05$),见表3。

2.4 双联抗血小板治疗相关呼吸困难危险因素分析

以呼吸困难为因变量,将年龄、性别、吸烟、出血事件等因素作为自变量纳入单因素回归分析,结果显示吸烟和超重可显著升高替格瑞洛相关呼吸困难的发生风险($P < 0.05$),合并出血事件患者发生呼吸困难的风险是未出血人群的2.143倍($P=0.078$);将吸烟、超重以及出血作为可能的危险因素纳入多因素 Logistic 回归分析,校正混杂因素后显示吸烟与出血是替格瑞洛相关呼吸困难的独立危险因素($P < 0.05$),见表4。

表2 随访期双联抗血小板治疗相关出血事件及呼吸困难发生情况

Table 2 Bleeding events and dyspnea related to dual therapy with aspirin and ticagrelor during follow-up period

ADR 类型	临床表现(例数)	发生例数(发生率/%)		转归情况(例数)	
		1个月	2~6个月	1个月	2~6个月
出血(TIMI)		38(38.0)	1(1.0)		
大出血	—	0	0	—	—
小出血	全身皮下大面积瘀斑(2)、持续鼻出血(2)、消化道溃疡(1)	4(4.0)	1(1.0)	痊愈(4)	好转(1)
轻微出血	局部皮下出血(32)、偶尔牙龈出血(1)、眼结膜下出血(1)	34(34.00)	0	痊愈(28)、好转(6)	—
呼吸困难		32(32.00)	8(8.0)		
轻度	偶有胸闷(20)、气短(6)	18(18.00)	8(8.0)	痊愈(18)	痊愈(1)、好转(7)
中度	呼吸困难(10)、胸闷且活动耐力下降(3)	13(13.00)	0	痊愈(10)、好转(3)	—
重度	严重呼吸困难且无法从事体力劳动(1)	1(1.00)	0	好转(1)	—

表3 双联抗血小板治疗相关出血事件影响因素 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis on influencing factors of bleeding events related to dual therapy with aspirin and ticagrelor

自变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
老年(年龄 ≥ 60 岁)	2.335(1.012~5.389)	0.047	3.538(1.330~9.411)	0.011
女性	3.391(1.326~8.607)	0.011	3.436(1.254~9.416)	0.016
高血压	1.263(0.556~2.869)	0.577		
糖尿病	1.078(0.440~2.642)	0.869		
高脂血症	1.271(0.535~3.022)	0.587		
饮酒	1.327(0.545~3.230)	0.533		
贫血	2.716(1.172~6.294)	0.020	3.907(1.471~10.383)	0.006
合用质子泵抑制剂	0.650(0.288~1.465)	0.299		
LPR	1.026(0.340~3.093)	0.964		
既往心肌梗死	1.277(0.513~3.173)	0.599		

表4 双联抗血小板治疗相关呼吸困难影响因素 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of influencing factors of dyspnea related to dual therapy with aspirin and ticagrelor

自变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
老年(年龄 ≥ 60 岁)	1.429(0.619~3.297)	0.403		
女性	1.125(0.436~2.901)	0.807		
高血压	1.624(0.692~3.812)	0.266		
糖尿病	1.379(0.557~3.411)	0.487		
高脂血症	2.018(0.839~4.854)	0.117		
吸烟	3.462(1.459~8.241)	0.005	3.841(1.526~9.668)	0.004
贫血	1.225(0.525~2.858)	0.693		
超重	2.547(1.005~6.454)	0.049	2.349(0.879~6.282)	0.089
出血事件	2.143(0.917~5.007)	0.078	2.619(1.030~6.658)	0.043
既往心肌梗死	0.641(0.239~1.721)	0.378		

3 讨论

P2Y₁₂受体拮抗剂和阿司匹林双联抗血小板治疗已成为ACS患者PCI术后药物治疗管理的基石,可有效抑制血小板聚集、预防支架内血栓形成、降低不良心血管事件发生率。受环境因素和遗传因素的影响,患者在接受P2Y₁₂受体拮抗剂治疗后血小板反应性存在个体性差异,部分患者会出现HPR或LPR的情况。研究显示HPR与PCI术后缺血事件具有密切关系,而替格瑞洛作为新型的强效P2Y₁₂受体拮抗剂HPR的发生率显著低于氯吡格雷^[3, 10]。本研究采用VerifyNow-P2Y₁₂检测方法对患者PCI术后早期血小板反应性进行检测,结果显示术后早期HPR发生率为0, LPR发生率高达84.0%,表明替格瑞洛在我国汉族ACS患者中具有强效的抑制血小板反应性的效应且无抵抗现象。虽然既往研究^[11-12]显示LPR可能会显著增加出血事件发生风险,但本研究结果显示不良反应组和对照组患者PCI术后早期血小板反应性均处于较低水平,且两组间差异不具有统计学意义。

双联抗血小板治疗为ACS患者带来临床获益的同时,其伴随的不良反应也同样需要引起重视。本研究共计60例(60%)患者在随访期发生双联抗血小板治疗相关药物不良反应,其中出血事件和呼吸困难的占比约80%,不良反应主要发生在PCI术后1个月内,无危及生命的大出血事件发生,多数患者可耐受或采取减量等相应治疗措施后不良反应均可缓解和治愈,仅10%的患者因不良反应而停药或更换为氯吡格雷。但双联抗血小板治疗相关小出血和轻微出血、呼吸困难发生率及因不良反应停药率均较Wallentin等研究略有增高^[3]。提示医务人

员在PCI术后1个月内应高度重视和警惕双联抗血小板治疗相关出血及呼吸系统不良反应,增加随访复查频次,提醒患者如若出现不良反应应及时就医,避免自行停药增加血栓事件风险。

本研究通过Logistic回归分析探讨出血事件影响因素,研究结果未发现LRP与出血事件具有相关性($P=0.964$),这与Price等^[13]和Collet等^[14]研究的结论相一致。由于众多研究采用的出血终点事件标准不同且主要针对使用氯吡格雷或普拉格雷的欧美人群,LRP是否能有效预测替格瑞洛联用阿司匹林相关出血风险仍存争议,尚待扩大样本量进一步建立和确证替格瑞洛的安全治疗窗。此外,本研究发现老年(≥ 60 岁)、女性和贫血是相关出血的独立危险因素。武东等^[15]研究显示高龄(> 61 岁)是替格瑞洛致STEMI患者急诊PCI治疗出血的独立危险因素。Nakamura等^[16]研究也表明高龄(> 75 岁)、女性、肾功能不全、贫血和外周动脉疾病是评估东亚人群PCI术后出血高危人群的重要指标,尤其对于合并上述多种因素的患者出血风险进一步增加。因此对于ACS合并贫血的老年女性患者,在使用替格瑞洛时应更加谨慎,警惕出血风险并加强监测,必要时可以考虑降低替格瑞洛剂量或选择阿司匹林联合氯吡格雷的降阶梯治疗方案。

研究结果还显示不良反应组吸烟患者占比高达51.7%,显著高于对照组,多因素Logistic回归分析提示吸烟和出血事件是双联抗血小板治疗相关呼吸困难的独立危险因素。Adamski等^[17]研究表明吸烟会显著增加ACS患者体内替格瑞洛转换为活性代谢产物的速率(4.2%, 95%CI 0.2%~8.3%, $P=0.04$);而Storey等^[18]研究表明替格瑞洛相关呼吸困

难呈剂量依赖性,替格瑞洛 90 mg 组相比 60 mg 组呼吸困难和出血发生率更高,所以考虑由于吸烟增加了 ACS 患者血浆中替格瑞洛活性代谢产物的浓度,从而增加了呼吸困难的发生风险。Alexopoulos 等^[19]研究也显示使用替格瑞洛出血的患者更易出现呼吸困难(OR=2.21, $P<0.001$),与本研究结果相一致。因此临床在开始给予患者替格瑞洛治疗前应筛查有吸烟史和出血史的患者,制定个体化的精准治疗方案,以减少替格瑞洛相关呼吸困难的发生风险。

本研究样本量较小、随访时间较短,尚需进一步探索双联抗血小板治疗在大样本量 ACS 人群中的疗效和安全性证据。研究显示替格瑞洛在我国 ACS 患者 PCI 术后早期应用疗效确切,但不良反应发生率较高,需高度重视和警惕可能的出血与呼吸困难风险,积极筛查存在危险因素的高危人群,制定个体化的抗血小板治疗方案,在保证疗效的同时进一步降低不良反应的风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国医师协会急诊医师分会,国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会,中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会.急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019) [J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(4): 421-428.
Chinese College of Emergency Physicians, Emergency Expert Committee of National Health Commission Capacity Building and Continuing Education Center, Emergency Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care. Guidelines for rapid emergency diagnosis and treatment of acute coronary syndromes (2019) [J]. Chin J Emerg Med, 2019, 28(4): 421-428.
- [2] Valgimigli M, Bueno H, Byrne R A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. Eur Heart J, 2018, 39(3): 213-260.
- [3] 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(11): 1045-1057.
- [4] Huo Y, Jeong Y H, Gong Y J, et al. 2018 update of expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI [J]. Sci Bull, 2019, 64(3): 166-179.
- [5] Ferreiro J L, Vivas D, de la Hera J M, et al. High and low on-treatment platelet reactivity to P2Y₁₂ inhibitors in a contemporary cohort of acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Thromb Res, 2019, 175: 95-101.
- [6] Tantry U S, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(24): 2261-2273.
- [7] 世界华人检验与病理医师协会,中国医师协会检验医师分会心血管检验医学专业委员会.血小板功能检测在急性冠脉综合征患者抗血小板治疗中的应用专家共识[J].中华医学杂志,2018,98(22):1743-1751.
World Association of Chinese Clinical Pathologists and Anatomical Pathologists, Cardiovascular Laboratory Medicine Professional Committee of Laboratory Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association. Expert Consensus on the application of platelet function test in antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome [J]. Natl Med J China, 2018, 98(22): 1743-1751.
- [8] Mehran R, Rao S V, Bhatt D L, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium [J]. Circulation, 2011, 123(23): 2736-2747.
- [9] Storey R F, Bliden K P, Patil S B, et al. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(3): 185-193.
- [10] Kamran H, Jneid H, Kayani W T, et al. Oral antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: A review [J]. JAMA, 2021, 325(15): 1545-1555.
- [11] Winter M P, Grove E L, de Caterina R, et al. Advocating cardiovascular precision medicine with P2Y₁₂ receptor inhibitors [J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2017, 3(4): 221-234.
- [12] 任德旺,刘飞,徐东.血小板功能检测在冠心病抗血小板个体化治疗中的应用进展 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2019, 27(10): 585-589.
Ren D W, Liu F, Xu D. Progress in the application of platelet function detection in the individualized antiplatelet therapy of coronary heart disease [J]. Chin J Interv Cardiol, 2019, 27(10): 585-589.

- [13] Price M J, Berger P B, Teirstein P S, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: The GRAVITAS randomized trial [J]. JAMA, 2011, 305(11): 1097-1105.
- [14] Collet J P, Cuisset T, Rangé G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting [J]. N Engl J Med, 2012, 367(22): 2100-2109.
- [15] 武东, 贾莉, 张雅倩, 等. 替格瑞洛致急性ST段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗出血预测模型的建立与评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(1): 63-67.
Wu D, Jia L, Zhang Y Q, et al. Establishment and evaluations of a predictive model for bleeding due to ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after emergency percutaneous coronary intervention [J]. Chin J Hosp Pharm, 2021, 41(1): 63-67.
- [16] Nakamura M, Iijima R. Implications and characteristics of high bleeding risk in East Asian patients undergoing percutaneous coronary intervention: Start with what is right rather than what is acceptable [J]. J Cardiol, 2021, 78(2): 91-98.
- [17] Adamski P, Buszko K, Sikora J, et al. Metabolism of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11746.
- [18] Storey R F, Angiolillo D J, Bonaca M P, et al. Platelet inhibition with ticagrelor 60 mg versus 90 mg twice daily in the PEGASUS-TIMI 54 trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(10): 1145-1154.
- [19] Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Perperis A, et al. Dyspnea in patients treated with P2Y₁₂ receptor antagonists: Insights from the GReek AntiPlatElet (GRAPE) registry [J]. Platelets, 2017, 28(7): 691-697.

[责任编辑 刘东博]