

## 运用血栓弹力图评价替格瑞洛用于非体外循环冠脉搭桥术后患者抗血小板效果及临床疗效

马超<sup>1</sup>,徐晓晗<sup>2</sup>,刘博<sup>2</sup>,王敏<sup>1</sup>,吕浩<sup>1</sup>,王晓伟<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>常州市第一人民医院心胸外科,江苏常州 213003,<sup>2</sup>南京医科大学第一附属医院心脏大血管外科,江苏南京 210029

**[摘要]** 目的:运用血栓弹力图评价替格瑞洛用于非体外循环冠脉搭桥(off-pump coronary artery bypass graft, OPCABG)术后患者抗血小板效果并观察其临床疗效。方法:2015年5月—2016年6月南京医科大学第一附属医院心脏大血管外科成功完成OPCABG术的患者90例随机分为A、B、C 3组。A组术后予以氯吡格雷75 mg, 1次/d口服;B组术后予以替格瑞洛90 mg, 2次/d口服;C组术后予以替格瑞洛半量45 mg, 2次/d口服;3组均同时服用阿司匹林标准剂量(100 mg, 1次/d)。比较各组服药后5~7 d二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)和花生四烯酸(arachidonic acid, AA)诱导的血小板抑制率( $PI_{ADP}$ 和 $PI_{AA}$ )、术后3~6个月的主要心血管不良事件(major adverse cardiac events, MACE)、出血事件的发生率及相关不良反应。结果:与A组比较,B、C组 $PI_{ADP}$ (%)均明显增大( $83.8 \pm 17.6$  vs.  $60.5 \pm 25.6$ ,  $P=0.001$ ;  $77.9 \pm 24.6$  vs.  $60.5 \pm 25.6$ ,  $P=0.013$ )。与B组比较,C组 $PI_{ADP}$ (%)无明显差异( $77.9 \pm 24.6$  vs.  $83.8 \pm 17.6$ ,  $P > 0.05$ )。3组均未见明显MACE。与A组比较,B组出血事件发生率有所增加,但差异无统计学意义( $23.3\%$  vs.  $16.6\%$ ,  $P > 0.05$ )。结论:替格瑞洛用于冠状动脉旁路移植术后抗血小板效果优于氯吡格雷,是安全、有效的。

**[关键词]** 血栓弹力图;替格瑞洛;氯吡格雷;冠状动脉旁路移植术

**[中图分类号]** R654.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2018)10-1415-06

**doi:**10.7655/NYDXBNS20181018

## Study of antiplatelet efficacy of ticagrelor and clinical outcomes in patients after off-pump coronary artery bypass graft via thrombelastography test

Ma Chao<sup>1</sup>, Xu Xiaohan<sup>2</sup>, Liu Bo<sup>2</sup>, Wang Min<sup>1</sup>, Lü Hao<sup>1</sup>, Wang Xiaowei<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiothoracic Surgery, the First Hospital of Changzhou, Changzhou 213003; <sup>2</sup>Department of Heart and Great Vessels, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the antiplatelet efficacy of ticagrelor in patients after off-pump coronary artery bypass graft (OPCABG) surgery and observe its clinical outcomes. **Methods:** A total of 90 patients undergoing OPCABG successfully in the First Affiliated Hospital of NMU during May 2015 to June 2016 were enrolled in this study. Patients were randomly divided into three groups. In the first day after surgery, group A was given clopidogrel (75 mg, 1/day, oral); group B was given ticagrelor (90 mg, 2/day, oral); group C was given half amount ticagrelor (45 mg, 2/day, oral). The three groups took aspirin standard dose (100 mg, 1/day) at the same time. In 5 to 7 days after OPCABG, platelet inhibition (PI) rate induced by arachidonic acid (AA) and adenosine diphosphate (ADP) ( $PI_{ADP}$  and  $PI_{AA}$ ) by TEG was monitored to compare antiplatelet efficacy of the three groups. Major adverse cardiac events (MACE), bleeding events and related adverse reactions were also compared between the groups to evaluate the clinical effect. **Results:** Compared with group A,  $PI_{ADP}$ (%) of group B and group C were significantly increased ( $83.8 \pm 17.6$  vs.  $60.5 \pm 25.6$ ,  $P=0.001$ ;  $77.9 \pm 24.6$  vs.  $60.5 \pm 25.6$ ,  $P=0.013$ , respectively). There was no obvious difference of  $PI_{ADP}$ (%) between group B and group C ( $77.9 \pm 24.6$  vs.  $83.8 \pm 17.6$ ,  $P > 0.05$ ). The three groups were not seen obvious MACE. Compared with group A, incidence of bleeding events in group B was increased, but there was no statistically significant difference ( $23.3\%$  vs.  $16.6\%$ ,  $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Ticagrelor treatment as antiplatelet therapy in patients after OPCABG was effective and safe, and its antiplatelet efficacy was superior to clopidogrel.

**[Key words]** thrombelastography; ticagrelor; clopidogrel; coronary artery bypass graft

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(10): 1415-1420]

**[基金项目]** 江苏省中医药局科技项目(LZ13217)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: wangxiaowei@njmu.edu.cn

目前,阿司匹林与氯吡格雷联用的抗血小板治疗是冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)后患者的首选治疗方案<sup>[1-2]</sup>。但是,阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR)、氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance, CR)的发现证实这种方案的局限性<sup>[3-4]</sup>。替格瑞洛是一种新型抗血小板药物。2009年国际多中心PLATO研究亚组分析显示,与氯吡格雷组比较,CABG患者中替格瑞洛组的总死亡率、主要心血管不良事件(major adverse cardiac events, MACE)发生率明显降低,且出血事件发生率无明显差异<sup>[5]</sup>。这一研究奠定了替格瑞洛用于冠心病双联抗血小板治疗的地位。2012年替格瑞洛于我国上市,其临床应用时间较短,特别是用于CABG术后的抗血小板治疗鲜有报道,其疗效及安全性有待进一步研究。血栓弹力图(thrombelastograph, TEG)是一种监测凝血、血小板聚集、纤溶等动态检测凝血全过程的一种快速血小板检测方法<sup>[6]</sup>。

本研究随机纳入南京医科大学第一附属医院2015年5月—2016年6月住院患者90例,运用TEG检测OPCABG术后双联抗血小板治疗效果,同时观察患者MACE及出血事件的发生情况。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

入选患者为2015年5月—2016年6月在南京医科大学第一附属医院心脏大血管外科接受OPCABG术90例。入选标准:①年龄>18岁并且<80岁;②于本院接受OPCABG术,手术者固定,手术组及麻醉组成员基本固定,术前停用抗血小板药物至少5 d以上;③签署知情同意书。排除标准:①对阿司匹林、氯吡格雷或替格瑞洛过敏或不耐受者;②术后严重肝功能和(或)肾功能损伤不能纠正和(或)凝血功能异常者;③术前有严重糜烂性胃炎或消化道溃疡者或颅内出血史;④使用主动脉球囊反搏(IABP)及血液透析者;⑤术后出现活动性出血和(或)再次开胸止血者;⑥术后感染并持续白细胞增高者;⑦存在心动过缓的高危因素(病态窦房结综合征而无起搏器植入状态,Ⅱ~Ⅲ度房室传导阻滞,心动过缓相关的晕厥史);⑧术后有指征必须华法林治疗(比如持续性房颤、机械瓣膜植入);⑨已知有临床意义的血小板减少症( $PLT < 100 \times 10^9$ 个/L)和(或)已知有临床意义的贫血(血红蛋白<100 g/L);⑩治疗期间无法中止必须同期接受口服或静脉使用强效CYP3A4抑制剂、窄治疗域窗的CYP3A4作用底物或强效

CYP3A4诱导剂的治疗;⑪其他情况,如癌症;⑫怀孕或哺乳期妇女。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗分组

入选患者随机分为3组,每组30例。A组为氯吡格雷组,OPCABG术后第1天起口服阿司匹林标准剂量(100 mg/d)联合氯吡格雷剂量(75 mg/d);B组为替格瑞洛全量组,C组为替格瑞洛半量组,分别在OPCABG术后第1天起口服阿司匹林标准剂量(100 mg/d)联合替格瑞洛全量(90 mg,每天2次)或半量(45 mg,每天2次)。术后患者常规使用其他药物治疗。

#### 1.2.2 血标本采集

在患者服用抗血小板药物后5~7 d,分别取静脉血4.5 mL加入枸橼酸钠抗凝管及肝素钠抗凝管中混匀,3 h内TEG检测血小板抑制率。

#### 1.2.3 临床观察指标

①MACE:包括再发心绞痛、心肌梗死、心源性死亡、确定的桥血管内血栓;②出血事件:按心肌梗死溶栓治疗临床试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)出血定义记录(主要记录非CABG相关性出血)。严重出血事件包括:任何颅内出血(排除<10 mm仅梯度回波MRI能够显示的微小出血灶);临床明显的出血征象,并伴有血红蛋白下降 $\geq 5$  g/dL;致死性出血(可直接导致7 d内死亡的出血事件);轻度出血事件包括:临床(包括影像提示)明显出血征象(肉眼血尿、呕血、咯血等),并伴有血红蛋白下降 $3 \sim < 5$  g/dL;轻微出血事件包括:临床可见出血(牙龈渗血、鼻黏膜出血等)伴有血红蛋白下降<3 g/dL;③替格瑞洛相关并发症:包括一过性呼吸困难、胸闷、气短等。

### 1.3 统计学方法

使用SPSS 21.0软件分析,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,最小理论频数<1,采用Fisher确切概率法检验,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,3组的一般资料中计量资料、手术一般情况以及二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)与花生四烯酸(arachidonic acid, AA)抑制率( $PI_{ADP}$ 和 $PI_{AA}$ )采用单因素方差分析,两两比较采用Bonferroni法。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料

患者一般资料中,性别、年龄、身高、体重、体重

表1 3组患者的一般资料  
Table 1 General data of patients in the three groups

指标	A组	B组	C组	P值
男[n(%)]	24/80	24/80	23/77	0.935
年龄(岁)	66.4 ± 6.1	65.8 ± 7.7	63.2 ± 7.9	0.194
身高(m)	1.68 ± 0.06	1.68 ± 0.06	1.70 ± 0.06	0.528
体重(kg)	71.3 ± 8.7	70.9 ± 7.9	69.5 ± 9.5	0.725
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	25.2 ± 2.8	25.0 ± 2.6	24.8 ± 2.0	0.828
冠心病分类[n(%)]				0.813
稳定性心绞痛	13(43.3)	10(33.3)	10(33.3)	
不稳定性心绞痛	13(43.3)	15(50.0)	17(56.7)	
心肌梗死	4(13.3)	5(16.7)	3(10.0)	
心功能分级[n(%)]				0.673
I	12(40.0)	8(26.7)	8(16.7)	
II	15(50.0)	17(56.7)	19(63.3)	
III	3(10.0)	5(16.7)	3(10.0)	
IV	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
吸烟史[n(%)]	13(43.3)	17(56.7)	13(43.3)	0.490
高血压病史[n(%)]	20(66.7)	23(76.7)	22(73.3)	0.679
糖尿病史[n(%)]	8(26.7)	10(33.3)	12(40.0)	0.549
高血脂[n(%)]	4(13.3)	6(20.0)	6(20.0)	0.738
左室射血分数(%)	63.8 ± 3.3	64.1 ± 2.5	62.9 ± 2.7	0.244
左室舒张期内径(mm)	48.4 ± 3.7	47.8 ± 4.2	46.6 ± 3.2	0.193
血肌酐(μmol/L)	70.3 ± 20.7	76.3 ± 21.4	71.1 ± 20.8	0.492
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	28.5 ± 16.5	35.2 ± 28.8	25.5 ± 11.3	0.172

指数(BMI)、冠心病分类、心功能分级、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、高血脂病史和术前检查方面均无显著差异( $P > 0.05$ ,表1)。

## 2.2 手术一般情况

3组均无住院死亡病例。所有手术患者使用左内乳动脉-左前降支搭桥,其余桥血管采用左侧桡动

脉或大隐静脉。3组在引流总量、引流管留置时间、输血量、搭桥数、吻合口数量、桥血管流量、手术时间、呼吸机辅助时间、住院时间等均无显著差异(表2)。

## 2.3 3组PI<sub>ADP</sub>和PI<sub>AA</sub>

与A组比较,B组、C组患者术后口服抗血小板药物后PI<sub>ADP</sub>均较高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),

表2 3组患者手术一般情况  
Table 2 General conditions of operations of patients in the three groups

指标	A组	B组	C组	P值
引流总量(mL)	1 013.2 ± 366.7	1 172.1 ± 774.7	1 001.9 ± 560.4	0.463
引流管留置时间(d)	4.3 ± 1.5	4.3 ± 1.6	4.1 ± 1.5	0.855
红细胞(U)	1.5 ± 1.3	1.2 ± 1.0	1.3 ± 1.2	0.668
新鲜冰冻血浆(mL)	218.3 ± 190.5	225.5 ± 184.6	254.0 ± 195.8	0.745
搭桥数(支)	3.5 ± 0.8	3.5 ± 0.9	3.7 ± 0.8	0.519
动脉远端吻合口数量(个)	1.2 ± 0.6	1.3 ± 0.5	1.3 ± 0.6	0.679
静脉远端吻合口数量(个)	2.4 ± 0.9	2.2 ± 1.0	2.5 ± 1.0	0.651
左内乳动脉桥血管流量(mL/min)	27.7 ± 10.2	26.8 ± 10.3	28.1 ± 8.3	0.881
大隐静脉桥血管流量(mL/min)	39.7 ± 12.0	37.6 ± 14.4	38.2 ± 13.1	0.825
手术时间(min)	259.2 ± 41.5	252.3 ± 64.0	251.0 ± 22.0	0.761
呼吸机辅助时间(h)	17.8 ± 3.0	17.6 ± 9.7	15.9 ± 2.5	0.397
总住院时间(d)	16.7 ± 3.4	17.8 ± 5.1	17.2 ± 4.6	0.632

而PI<sub>AA</sub>均无明显差异( $P > 0.05$ )。C组和B组比较,患者术后口服抗血小板药物后PI<sub>ADP</sub>无明显差异( $P > 0.05$ ),PI<sub>AA</sub>亦无明显差异( $P > 0.05$ )。其中,A组中PI<sub>ADP</sub>小于30%患者3例,C组中PI<sub>ADP</sub>小于30%患者1例,B组中未见(表3)。

表3 3组患者PI<sub>ADP</sub>和PI<sub>AA</sub>

Table 3 PI<sub>ADP</sub> and PI<sub>AA</sub> of patients in the three groups (%)

指标	A组	B组	C组
PI <sub>ADP</sub>	60.5 ± 25.6	83.8 ± 17.6 <sup>c</sup>	77.9 ± 24.6 <sup>#</sup>
PI <sub>AA</sub>	79.6 ± 20.8	85.6 ± 16.4	73.9 ± 25.8

与A组比较,<sup>#</sup> $P=0.001$ ,<sup>c</sup> $P=0.013$ 。

#### 2.4 术后MACE、出血事件及并发症记录

3组术后均未发生MACE。出血事件中,A组严重出血为上消化道出血,B组严重出血为鼻黏膜出血,两例患者经治疗后好转,均未导致死亡。B组中出血事件、呼吸困难发生率较A组有所升高,但差异无统计学意义。C组较A组、B组出血事件、呼吸困难发生率有所降低,但差异无统计学意义(表4)。

表4 MACE、出血事件及相关不良反应的分析

Table 4 The analysis of MACE, bleeding events and related adverse reactions [n(%)]

指标	A组	B组	C组	P值
MACE	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	NS
出血事件	5(16.6)	7(23.3)	4(13.3)	0.587
严重出血	1(3.3)	1(3.3)	0(0.0)	1.000
轻度出血	2(6.7)	2(6.7)	1(3.3)	0.809
轻微出血	2(6.7)	4(13.3)	3(10.0)	0.690
呼吸困难	3(10.0)	4(13.3)	2(6.7)	0.690

### 3 讨论

阿司匹林联用氯吡格雷运用于CABG术后患者已成为经典的抗血小板治疗方案,但患者MACE时有发生<sup>[7]</sup>。研究证明,低吸收、低转化、体重指数增加、糖尿病、急性冠脉综合征、药物相互作用及基因差异等影响因素导致患者对氯吡格雷的反应存在个体差异<sup>[8-9]</sup>。目前,各项研究显示氯吡格雷低反应率为4.8%~51.0%<sup>[10]</sup>。增加氯吡格雷剂量可以提高部分低反应患者的反应性,但仍有部分患者得不到改善<sup>[11]</sup>。替格瑞洛是一种新型的ADP P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂,具有起效快、作用强以及P2Y<sub>12</sub>受体可逆结合等特点,且不会因代谢酶活性差异而致药效个体差异。有研究表明,替格瑞洛应用于氯吡格雷反应低患者可获得满意效果<sup>[12]</sup>。

目前,国际上TEG已经广泛应用于冠状动脉旁路移植术、肝脏移植等监测围术期凝血状况,监测各类促凝、抗纤溶及抗凝药物的疗效<sup>[13]</sup>。王丽丽等<sup>[14]</sup>运用TEG观察84例急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者接受双联抗血小板治疗的疗效,将血小板抑制率<30%定义为氯吡格雷或替格瑞洛抵抗,发现氯吡格雷抵抗发生率明显高于替格瑞洛(26.19% vs. 2.38%, $P=0.002$ )。本研究证明,B组与C组患者口服抗血小板药物后5~7 d PI<sub>ADP</sub>较A组均明显升高( $P < 0.001$ )。这表明对于OPCABG术后患者替格瑞洛的抗血小板效果优于氯吡格雷。C组较B组PI<sub>ADP</sub>稍低,但差异无统计学意义,表明半量替格瑞洛可以达到全量的疗效,这为临床上调整用药剂量提供了理论基础。C组中出现1例PI<sub>ADP</sub>低于30%的患者,可能与该患者术后2 d依从性差有关。

抗血小板药物主要的不良反应为各类出血事件的发生。2009年PLATO研究亚组分析表明,1 133例优先施行CABG术的患者,同未优先施行CABG术患者相似,替格瑞洛组与氯吡格雷组患者相比,总体缺血事件发生率减低,并不增加主要出血事件的发生率<sup>[5]</sup>。PEGASUS-TIMI 54研究证实,替格瑞洛90 mg每天2次或60 mg每天2次均显著降低MACE发生率,而且替格瑞洛60 mg组有更低的出血事件和呼吸困难等不良反应发生率<sup>[15]</sup>。我们的试验表明,OPCABG术后患者,B组较A组、C组出血事件发生率均增加,但3组间出血事件发生率均无统计学差异( $P > 0.05$ )。A组、B组均有1例严重出血事件发生,故是否减少替格瑞洛剂量可以降低出血风险仍需大样本、随访时间延长等进一步临床试验证实。

已有研究证明,行CABG术后早期阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗不会增加患者术后胸腔引流量、因出血二次开胸探查率及输血比例<sup>[16]</sup>。但是,CABG术后早期应用替格瑞洛联用阿司匹林是否会增加出血风险尚缺乏试验证明。本研究表明,3组患者术后总引流量、引流管拔除时间、输血量、呼吸机辅助时间、出院时间均无统计学差异。此为替格瑞洛OPCABG术后早期治疗安全性提供一定临床资料。

替格瑞洛较为突出的不良反应是相关性呼吸困难,发生率达10%~20%<sup>[12,16]</sup>。其发生机制可能与服用替格瑞洛患者血浆腺苷水平增加有关。有学者认为,神经细胞P2Y<sub>12</sub>受体直接被可逆性P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂抑制,从而直接导致呼吸困难<sup>[17-18]</sup>。研究证实,替格瑞洛相关呼吸困难对患者的心肺功能无显

著影响,与不良预后无关<sup>[19]</sup>;PLATO试验表明,出现呼吸困难的患者在替格瑞洛治疗中仍可获益<sup>[12]</sup>。因替格瑞洛相关呼吸困难停用抗血小板药物,可能增加冠状动脉及桥血管血栓形成,停药需谨慎。本试验中,3组均有呼吸困难患者。其中,B组中1例因呼吸困难,调整替格瑞洛剂量减半未果,最终改用氯吡格雷75 mg每天1次继续双联抗血小板治疗。其余患者经观察后均可耐受,继续原治疗方案。Gaubert等<sup>[20]</sup>观察替格瑞洛疗效的研究中,入组164例患者中出现呼吸困难37例(22.6%),因此而停药患者15例。替格瑞洛相关性呼吸困难的鉴别及其机制、对于不能耐受患者如何更改方案还有待进一步研究。本试验采取观察2~3 d、调整药物剂量的方案应对替格瑞洛相关性呼吸困难,对于不能耐受的患者停药并改用氯吡格雷加强抗血小板治疗,未出现严重不良预后。

本试验也存在一定局限性,主要是随访时间相对较短,样本量较小,仍需进一步扩大样本量、增加随访时间以及监测桥血管通畅情况的研究。此外,试验排除了脑出血史、消化道出血史、活动性胃十二指肠溃疡及肝病患者的患者,这类患者CABG术后早期替格瑞洛抗血小板治疗是否会增加出血风险,仍然得不到结论。今后相似试验是否能够包括这类患者,仍需谨慎。

综上所述,替格瑞洛早期应用于OPCABG术后患者是安全、有效的,特别其疗效较氯吡格雷明显增加,且不增加MACE及出血风险。但是,口服替格瑞洛患者仍出现不能耐受的呼吸困难。

#### [参考文献]

- [1] Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines: An update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery[J]. *Circulation*, 2016, 134(10):e123-e155
- [2] Sun JC, Teoh KH, Lamy A, et al. Randomized trial of aspirin and clopidogrel versus aspirin alone for the prevention of coronary artery bypass graft occlusion: the preoperative aspirin and postoperative antiplatelets in coronary artery bypass grafting study [J]. *Am Heart J*, 2010, 160(6): 1178-1184
- [3] Gasparovic H, Petricevic M, Biocina B. Management of antiplatelet therapy resistance in cardiac surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147(3):855-862
- [4] Correll M, Johnson CK, Ferrari G, et al. Mutational analysis clopidogrel resistance and platelet function in patients scheduled for coronary artery bypass grafting [J]. *Genomics*, 2013, 101(6):313-317
- [5] Brilakis ES, Held C, Meier B, et al. Effect of ticagrelor on the outcomes of patients with prior coronary artery bypass graft surgery: insights from the PLATElet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial [J]. *Am Heart J*, 2013, 166(3):474-480
- [6] Swallow RA, Agarwala RA, Dawkins KD, et al. Thromboelastography: potential bedside tool to assess the effects of antiplatelet therapy? [J]. *Platelets*, 2006, 17(6):385-392
- [7] Tanguay JF, Bell AD, Ackman ML, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the use of antiplatelet therapy [J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29(11):1334-1345
- [8] Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(4):363-375
- [9] Wu ZK, Wang JJ, Wang T, et al. Clopidogrel resistance response in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome: the role of hyperglycemia and obesity [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12(4):378-382
- [10] Yi X, Lin J, Zhou Q, et al. Clopidogrel resistance increases rate of recurrent stroke and other vascular events in Chinese population [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(5):1222-1228
- [11] Madsen EH, Saw J, Kristensen SR, et al. Long-term aspirin and clopidogrel response evaluated by light transmission aggregometry, VerifyNow, and thrombelastography in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Clin Chem*, 2010, 56(5):839-847
- [12] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11):1045-1057
- [13] Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, et al. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(19):1822-1834
- [14] 王丽丽,李群,康林,等.应用血栓弹力图评估ACS患者替格瑞洛与氯吡格雷抗血小板的疗效 [J]. *中国循*

- 证心血管医学杂志,2014,12(3):281-284
- [15] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(19):1791-1800
- [16] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(23):2999-3054
- [17] Bonello L, Laine M, Kipson N, et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(9):872-877
- [18] Cattaneo M, Faioni EM. Why does ticagrelor induce dyspnea?[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108(6):1031-1036
- [19] Storey RF, Becker RC, Harrington RA, et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(23):2945-2953
- [20] Gaubert M, Laine M, Richard T, et al. Effect of ticagrelor-related dyspnea on compliance with therapy in acute coronary syndrome patients[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 173(1):120-121
- [收稿日期] 2017-06-29

(上接第1403页)

- 级别病变治疗后的应用进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2017, 44(4):381-384
- [2] 温娜, 孟元光. HPV E6/E7致病机制及在宫颈癌中的研究进展[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18(1):92-94
- [3] 朱琳. TCT、HPV DNA分型联合阴道镜检查在宫颈病变筛查中的作用[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(14):3375-3378
- [4] 王建东. HPV用于宫颈癌一线筛查的利和弊[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2015, 16(1):3-4
- [5] 郝敏, 金影, 郝增平. 绝经期与非绝经期高级别宫颈上皮内瘤变及宫颈癌患者临床特点分析[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18(3):257-258
- [6] Mehlhorn G, Obermann E, Negri G, et al. HPV L1 detection discriminates cervical precancer from transient HPV infection: a prospective international multicenter study[J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(7):967-974
- [7] Halec G, Schmitt M, Dondog B, et al. Biological activity of probable/possible high-risk human papillomavirus types in cervical cancer[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(1):63-71
- [8] 陈颖, 林文毅, 周萍. TCT联合HPV E6/E7在宫颈癌筛查中的应用[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(15):2216-2218
- [9] 吕秀芳. 人乳头状瘤病毒E6/E7 mRNA研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(2):111-113
- [10] Pierry D, Weiss G, Lack B, et al. Intracellular human papillomavirus E6, E7 mRNA quantification predicts CIN2+ in cervical biopsies better than Papanicolaou screening for women regardless of age[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2012, 136(8):956-960
- [11] Ho CM, Pan KY, Chen YY, et al. Clinical performance of multiplex high-risk E6 mRNA expression in comparison with HPV DNA subtypes for the identification of women at risk of cervical cancer[J]. *J Med Virol*, 2015, 87(8):1404-1412
- [12] Liu TY, Xie R, Luo L, et al. Diagnostic validity of human papilloma-virus E6/E7 mRNA test in cervical cytological samples[J]. *J Virol Methods*, 2014, 196:120-125
- [13] Li SR, Liu DQ, Hu FY. TNF- $\alpha$ , E2, E6 and E7 in different cervical lesion and correlation analysis between them[J]. *J Int Obstet Gynecol*, 2014, 41(3):321-323
- [14] Munkhdelger J, Choi Y, Lee D, et al. Comparison of the performance of the NucliSENSEasyQ HPV E6/E7 mRNA assay and HPV DNA chip for testing squamous cell lesions of the uterine cervix[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014, 79(4):422-427
- [15] 吕素媚, 闫中英, 李向飞. 2014年抚宁县农村妇女宫颈癌前病变筛查的数据分析[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(9):1888-1890
- [16] Benevolo M, Vocaturo A, Caraceni D, et al. Sensitivity, specificity and clinical value of human papillomavirus (HPV) E6/E7 mRNA assay as a triage test for cervical cytology and HPV DNA test[J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(7):2643-2650
- [收稿日期] 2018-02-05