

替格瑞洛的药理作用、生物学效应及不良反应研究进展*

李悦,陶婵娜,曹雪,宋燕青,张文锐[△]

(吉林大学第一医院药学部,吉林 长春 130031)

摘要:替格瑞洛为新型多效性的 P_2Y_{12} 受体拮抗剂,可通过与血小板上的 P_2Y_{12} 受体可逆结合,抑制二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板活化与聚集作用,并可抑制红细胞上腺苷 ENT1 通道载体,抑制细胞利用腺苷,致使细胞外腺苷浓度增加,从而发挥扩血管、抗炎、抗血小板聚集及心肌保护等药理作用。但患者用药时由于体内腺苷浓度发生变化,会发生呼吸困难、心律失常、尿酸升高等不良反应,这可能与替格瑞洛刺激并导致支气管收缩,抑制红细胞摄取腺苷造成心肌缺血缺氧,腺苷浓度增加导致其代谢产物尿素增加有关。

关键词:替格瑞洛;腺苷; P_2Y_{12} 受体拮抗剂;生物学效应;药理作用;临床应用;不良反应;进展

中图分类号:R969;R973+.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)08-0094-04

Research Progress of Pharmacological Action, Biological Effect and Adverse Reactions of Ticagrelor

LI Yue, TAO Lina, CAO Xue, SONG Yanqing, ZHANG Wenrui

(Department of Pharmacy, The First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin, China 130031)

Abstract: Ticagrelor is a novel multipotent P_2Y_{12} receptor antagonist, it can inhibit adenosine diphosphate (ADP) - induced platelet activation and aggregation by reversible binding to the P_2Y_{12} receptor on platelets, it also can inhibit the adenosine ENT1 channel carrier on red blood cells, inhibit adenosine utilization by cells. It can increase the concentration of extracellular adenosine and exert its pharmacological effects such as vasodilation, anti-inflammation, anti-platelet aggregation and myocardial protection. However, the adverse reactions such as dyspnea, arrhythmia and elevated uric acid may occur due to the changes in adenosine concentration in the patient's body. These may be related to bronchoconstriction induced by ticagrelor stimulating bronchus, myocardial ischemia and hypoxia induced by inhibition of adenosine uptake by red blood cells, and the increase of adenosine concentration leading to the increase of its metabolite urea.

Key words: ticagrelor; adenosine; P_2Y_{12} receptor antagonist; biological effect; pharmacological action; clinical application; adverse reactions; progress

替格瑞洛为非前体药物,不需要肝内转换即可激活,且不受肝 CYP2C19 基因多态性影响,具有广泛的生物活性,因而起效快,可迅速抑制二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集,发挥抗血小板聚集、扩血管作用。替格瑞洛起效时会影响腺苷水平,其机制主要与促进三磷酸腺苷(ATP)释放和抑制细胞摄取有关,从而导致细胞外腺苷浓度升高,腺苷浓度的变化会引发机体生物学效应及不良反应^[1]。在此就替格瑞洛影响腺苷浓度而引发的生物学效应及不良反应进行综述,为临床合理用药提供参考。

1 腺苷的生物作用

1.1 概述

腺苷是由腺嘌呤的 N-9 与 D-核糖的 C-1 通过 β 糖苷键连接而成的化合物,由 ADP 或 ATP 代谢产生的核苷。正常情况下,腺苷持续低水平释放,直接进入心肌后经磷酸化生成腺苷酸,参与心肌能量代谢,扩张冠状动脉血管,增加血流量,维持心肌细胞正常生理活动;病理情况下,细胞受外界刺激,如损伤、缺血-再灌注、

炎症等,血浆中的腺苷浓度升高,造成相关临床反应^[2]。腺苷半衰期短,可被机体快速摄取和转化而发挥效应。腺苷发挥生物学效应主要是与 G 蛋白偶联的受体(现发现有 A_1 , A_{2a} , A_{2b} 和 A_3 4 种)结合,其中结合腺苷 A_1 受体、 A_3 受体及腺苷酸环化酶(AC)活性受到抑制,第二信使环磷酸腺苷(cAMP)浓度降低;而结合腺苷 A_{2a} , A_{2b} 受体及 AC 活性受到活化,cAMP 浓度增加,从而激活蛋白激酶 A(PKA),影响细胞功能。

1.2 对肾脏的影响

腺苷参与肾血流量的调节,与肾脏腺苷受体 A_1 结合,参与调节肾脏入球小动脉及出球小动脉的平衡,增加远曲小管液流量,收缩入球小动脉,减慢血液流速,减轻肾小管工作负荷。与肾脏腺苷 A_{2a} 和 A_{2b} 受体结合,可激活 AC,增加血管平滑肌 cAMP 生成,从而增加肾血流量,扩张血管^[3]。腺苷还可参与调节肾小球滤过率,促使近端小管上皮细胞转运,促进 Na^+ 及 Cl^- 的重吸收^[4]。腺苷对肾脏有保护作用,主要是因为腺苷与腺苷 A_1 受体结合,通过减少细胞坏死及减轻炎症反应来减弱肾脏损

*基金项目:吉林省科技发展计划项目[201501011133YY]。

第一作者:李悦,女,大学本科,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)tianyanhaijiao1314@yeah.net。

[△]通信作者:张文锐,男,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)xx3221@126.com。

伤;并与腺苷 A_{2a} 和 A_{2b} 受体结合,作用于淋巴细胞及肾脏血管组织减弱肾脏损伤,激活 AC 活性,从而保护肾脏组织。

1.3 对心脏的影响

腺苷与心脏腺苷 A_1 及 A_3 受体结合,可发挥减慢心率及房室传导、降低心肌收缩力等负性肌力作用;与腺苷 A_{2a} 受体结合,可扩张冠状动脉,增加血流量,对缺血心肌再灌注起到保护作用^[5];还可通过激活心脏的腺苷 A_{2b} 受体,通过产生负性变力、改变传导和舒张血管等方式,减慢心率,减少心输出量和降低外周阻力,达到降压目的。

1.4 对血管的影响

腺苷与血管内皮腺苷 A_{2b} 受体结合,可调节血管氧自由基,影响血管内皮细胞,调节血管舒张作用。有研究发现,当组织损伤、缺血缺氧或肿瘤细胞生长时,腺苷与腺苷 A_{2b} 受体结合,可激活促血管生长因子,如血管内皮细胞生长因子(VEGF)、表皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、血小板源性生长因子(PDGF)等,促进血管新生^[6]。此外,腺苷 A_1 受体被激活可发挥收缩血管作用。

1.5 对神经中枢的影响

在中枢神经系统中,腺苷参与机体神经调控及稳态调节,其通过调节腺苷 A_1 受体抑制及 A_{2a} 受体活化的平衡,调控兴奋性谷氨酸能突触,抑制毒性兴奋性传导,腺苷 A_{2a} 受体参与增强突触可塑性,进而调节中枢神经系统。患者脑损伤后,腺苷迅速与腺苷 A_1 受体结合,发挥神经调控作用,而与 A_{2a} 受体结合相对减少,延缓神经退化进程。在感觉神经系统中,其与腺苷 A_1 、 A_{2a} 受体结合,刺激肺迷走神经,可能导致呼吸困难等症状^[7]。

1.6 对血小板的影响

腺苷发挥抗血小板聚集作用主要与腺苷 A_{2a} 、 A_{2b} 受体有关,当血浆中血小板富集时,腺苷通过腺苷 A_{2a} 、 A_{2b} 受体使血小板活化程度降低^[8];在机体损伤出现炎症或应激反应时, A_{2b} 受体增长迅速,cAMP 含量增加,血小板抑制作用增强。

1.7 对炎症反应的影响

腺苷通过调节中性粒细胞活化、黏附、吞噬、趋化及凋亡等影响炎症反应。在初始炎症反应中,低浓度腺苷激活亲和力高的腺苷 A_1 、 A_3 受体,中性粒细胞黏附、透过基膜、趋化作用增强,能迅速到达反应病灶;伴随炎症反应的继续发生,腺苷浓度升高,炎性介质释放增多,高浓度腺苷可激活 A_{2a} 受体,减少中性粒细胞活化、黏附,以及脱颗粒、氧游离基及炎性介质生成,减弱吞噬作用,增强自噬作用,增加抗炎因子释放,从而控制炎症反应^[9]。

2 替格瑞洛的药理作用

2.1 致 ATP 释放增加和摄取减少

研究发现,口服替格瑞洛可增加腺苷在外周循环血

液中的含量,替格瑞洛致细胞膜去极化,膜电位发生改变,诱导红细胞释放 ATP,经白细胞、红细胞等细胞代谢产生腺苷,发挥扩血管、改变冠状动脉血流速率及抑制血小板聚集作用^[10]。母永超等^[11]对比替格瑞洛与氯吡格雷经皮冠状动脉介入术(PCI)术后患者血浆中腺苷浓度的临床研究发现,替格瑞洛可明显增加血浆中腺苷的浓度,这与其通过离子通道功能影响 ATP 有关。

2.2 抑制红细胞摄取腺苷

替格瑞洛主要通过抑制 ENT1 通道影响红细胞摄取腺苷,腺苷去路减少,浓度上升。ARMSTRONG 等^[12]探究替格瑞洛对多重离子通道(ENT1/ENT2、CNT1/CNT2)的细胞转染中也有相同发现。

3 替格瑞洛的生物学效应

3.1 增强腺苷介导的扩血管作用

谭晓晖等^[13]在关于急性冠状动脉综合征(ACS)患者使用替格瑞洛影响外周血管内皮功能的研究中发现,替格瑞洛通过影响血液流速、血管内皮因子(内皮素-1)和一氧化氮(NO)等变化发挥扩血管作用,并保护 ACS 患者血管内皮细胞及功能。WANG 等^[14]的研究结果表明,替格瑞洛可显著增加模型犬中腺苷介导的冠状动脉血流,其变化与替格瑞洛剂量有依赖性关系。WITTFELDT 等^[15]选取健康人为研究对象,随机分为安慰剂组和替格瑞洛组,将不同剂量腺苷注于冠状动脉内,发现替格瑞洛组冠状动脉血液流速大于安慰剂组。张立敏等^[16]研究发现,PCI 术后非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者中,替格瑞洛组血液流速较氯吡格雷组明显加快,表明替格瑞洛可通过扩血管作用明显改善腺苷介导的冠状动脉血液流速,同时通过抗炎作用改善冠状动脉内皮功能。可见,替格瑞洛可增强腺苷介导的扩血管作用,并参与冠状动脉血流的变化。

3.2 增强腺苷对血小板聚集的抵抗作用

张明亮等^[17]的研究中,将 PCI 术后 NSTEMI 患者分为替格瑞洛组和氯吡格雷组,结果发现,两组患者白细胞介素 8(IL-8)和血小板聚集率较术前降低,但替格瑞洛组患者降低更明显,这是由于 P_2Y_{12} 受体参与血小板激活、聚集过程,而替格瑞洛是 P_2Y_{12} 受体拮抗剂,可抵抗血小板聚集。替格瑞洛抑制血小板聚集效果优于双嘧达莫,这是因为前者可增强 cAMP 浓度,激活腺苷 A_{2a} 受体,从而增强腺苷的抗血小板聚集作用^[18]。钱晓东等^[19]在体外研究中发现,替格瑞洛可通过增强外周血中腺苷的浓度,发挥抵抗血小板聚集的作用,此作用与腺苷 A_{2a} 受体密切相关,也间接表明替格瑞洛增强腺苷对血小板聚集的抵抗作用与 A_{2a} 受体有关。

3.3 增强腺苷介导的心脏保护作用

刘洋等^[20]研究发现,替格瑞洛可显著调节 PCI 术后 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者的心肌灌注,保

护心脏功能,同时明显降低心脏不良事件发生率。赵玉军^[21]研究发现,替格瑞洛在PCI术后治疗急性心肌梗死的心肌保护作用优于氯吡格雷,且对心肌梗死溶栓治疗的效果优于氯吡格雷。NANHWA等^[22]将49只大鼠随机分组,分别给予不同剂量[75,150,300 mg/(kg·d)]的替格瑞洛及不同剂量[30,90 mg/(kg·d)]的氯吡格雷,连续用药7d后,行冠状动脉结扎0.5h及再灌注1d,结果发现,替格瑞洛缩小大鼠心肌梗死面积的效果优于氯吡格雷。

3.4 增强腺苷介导的减轻缺血-再灌注损伤作用

刘晓刚等^[23]研究发现,替格瑞洛可显著减少模型大鼠缺血-再灌注区及心肌梗死区面积,显著改善大鼠心功能指标,而氯吡格雷无此作用。陈贵发^[24]研究发现,替格瑞洛可通过抑制氧化应激反应和减轻炎症反应,调节丙二醛(MDA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、氧化型低密度脂蛋白(OX-LDL)及白细胞介素6(IL-6)等因子水平变化,达到减轻脑组织缺血-再灌注损伤作用。另有研究表明,替格瑞洛可影响腺苷介导的心肌保护作用,明显减轻模型大鼠缺血-再灌注损伤^[25]。

4 替格瑞洛增加腺苷浓度所致不良反应

4.1 呼吸困难

呼吸困难为替格瑞洛引发的常见不良反应。刘然等^[26]研究发现,对氯吡格雷反应低的患者在使用替格瑞洛后前期血小板抑制效果显著,但患者易发生呼吸困难,这与替格瑞洛刺激ATP释放增多,对支气管平滑肌刺激增强,引发气管收缩或抑制红细胞摄取腺苷能力减弱,腺苷浓度上升,引发呼吸困难有关。WITTFELDT等^[15]的研究以健康志愿者为研究对象,分别注射安慰剂和服用替格瑞洛(每次180mg,每日1次),不断增加腺苷剂量,替格瑞洛组呼吸困难发生率显著高于安慰剂组。也有研究发现,替格瑞洛可增加血液中腺苷浓度,激动腺苷A₁,A₂受体,刺激肺迷走神经纤维引发呼吸困难^[27]。CALDEIRA等^[28]总结发现,替格瑞洛作为可逆性P₂Y₁₂受体拮抗剂能显著增加呼吸困难患者数,且比使用非可逆性抑制剂(如普拉格雷、氯吡格雷)的患者增加2倍。此外,有学者在血小板抑制和患者预后研究(PLATO)中随访12个月发现,替格瑞洛组ACS患者呼吸困难发生率显著高于氯吡格雷组,但其所致症状较轻,停药后可自行缓解,患者相关肺功能指标不受影响,可继续用药^[29]。而哮喘病或慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者对呼吸困难的不良反应极其敏感,可能会造成原有疾病恶化,应慎用替格瑞洛。

4.2 心律失常

SCIRICA等^[30]用心电图动态监测发现,替格瑞洛组出现心室骤停比例较氯吡格雷组高;对于使用替格瑞洛所致其他不良反应(房室传导阻滞、心房颤动等)也不断

有报道^[31]。有学者认为,替格瑞洛引发心动过缓的机制可能与增加腺苷浓度有关,其病变部位在窦房结,腺苷浓度改变影响房室传导,也可能与替格瑞洛能直接影响心脏的自律性传导有关;使用替格瑞洛后房室传导阻滞加重的患者,后续要使用永久起搏器^[32]。

4.3 尿酸水平升高

替格瑞洛引起尿酸水平升高的机制,一是其代谢产物所含嘌呤通过对转运体(OAT₁,OAT₃)的摄取和对重吸收转运体1(URAT₁)的抑制升高尿酸水平;二是通过抑制ENT1通道,细胞摄取腺苷减少,腺苷浓度相对增加,经代谢所得尿酸增多。BONACA等^[33]的研究中选取健康女性随机分组,分别使用安慰剂及替格瑞洛,发现替格瑞洛组患者痛风发生率较安慰剂组增加1.50~1.78倍,替格瑞洛可升高血清尿酸水平,但短期使用未出现相关不良反应。故对于长期使用替格瑞洛的患者要密切监测其尿酸水平,同时嘱患者少食含嘌呤较多的食物,防止尿酸水平升高引发痛风及关节炎等。替格瑞洛引发的不良反应与腺苷水平升高有关,但停药后该不良反应会自行消退,对患者生理及其他肾脏功能指标影响不大,不需要联用其他药物,只需密切监护用药情况即可,但合并痛风疾病应慎用替格瑞洛。

5 结语

综上所述,替格瑞洛作为可逆性P₂Y₁₂受体拮抗剂,通过促进ATP的释放和影响ENT1通道中红细胞摄取腺苷,升高血液循环中腺苷水平,并增强腺苷介导的扩血管、血管内皮细胞保护,抑制血小板聚集,心肌保护作用及降低缺血-再灌注损伤等生物学效应。替格瑞洛治疗ACS使用广泛,能显著降低心肌梗死面积及心肌细胞缺血损伤,这与其增强腺苷介导的扩张冠状动脉作用相关。同时,使用替格瑞洛会导致呼吸抑制、尿酸水平升高及心律失常等不良反应,临床应密切监测,合理用药。

参考文献:

- [1] SANDINGE AS, JANEFELDT A, PEHRSSON S, et al. Quantification of unbound concentration of ticagrelor in plasma as a proof of mechanism biomarker of the reversal agent, MEDI2452[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0201202.
- [2] 张玲, 王健宇, 徐启耀, 等. 负荷剂量替格瑞洛对健康成年人腺苷动态生成及其抗血小板作用的相关性[J]. *山东医药*, 2018, 58(1): 46-48.
- [3] MINAKINA LN, GOLDAPEL EG, USOV LA. The influence of adenosine receptor ligands and hypoxic preconditioning on the metabolism of the brain tissue in the experiment[J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2018, 118(7): 54-58.
- [4] 李晨昊, 张超, 张越, 等. 腺苷及腺苷受体在急性肾损伤中的保护作用[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(20): 3451-3453.
- [5] ZHOU R, ZHANG S, GU X, et al. Adenosine A_{2a} receptor antago-

- nists act at the hyperoxic phase to confer protection against retinopathy[J]. *Mol Med*, 2018, 24(1): 41.
- [6] 王佳惠, 史树堂, 鲍红图, 等. 腺苷对实验性股动脉狭窄远段微细血管的影响[J]. *解剖学杂志*, 2018, 41(3): 253 – 255.
- [7] PELLEGRINO A, SCHULMAN ES, BARNES PJ. Adenosine 5' – triphosphate's role in bradycardia and syncope associated with pulmonary embolism[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 142.
- [8] CACCIARI B, SPALLUTO G, FEDERICO S. Adenosine Receptor Antagonists as Therapeutic Candidates: Are They Still an Interesting Challenge[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2018, 18(14): 1168 – 1174.
- [9] 谭 静, 肖 红, 谭建新, 等. 腺苷 A_{2b} 受体通过各种效应细胞介导肺部炎症反应的作用机制[J]. *广东医学*, 2012, 33(24): 3823 – 3825.
- [10] VAN DEN BERG TN, EL MESSAOUDI S, RONGEN GA, et al. Ticagrelor Does Not Inhibit Adenosine Transport at Relevant Concentrations: A Randomized Cross – Over Study in Healthy Subjects In Vivo[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0137560.
- [11] 母永超, 王小飞, 蔡 林, 等. 替格瑞洛升高经皮冠状动脉介入治疗术后患者血浆腺苷浓度的临床研究[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2017, 25(3): 149 – 152.
- [12] 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 Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014, 19(2): 209 – 219.
- [13] 谭晓晖, 刘杰强, 梁转合, 等. 替格瑞洛对急性冠状动脉综合征患者外周血管内皮功能的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31(7): 728 – 732.
- [14] WANG K, ZHOU X, HUANG Y, et al. Adjunctive treatment with ticagrelor, but not clopidogrel, added to tPA enables sustained coronary artery recanalisation with recovery of myocardium perfusion in a canine coronary thrombosis model[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(3): 609 – 617.
- [15] WITTFELDT A, EMANUELSSON H, BRANDRUP – WOGENSEN G, et al. Ticagrelor enhances adenosine – induced coronary vasodilatory responses in humans[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(7): 723 – 727.
- [16] 张立敏, 王伟群, 张明亮, 等. 替格瑞洛及氯吡格雷对经皮冠状动脉介入治疗急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者炎症因子的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(9): 2066 – 2067.
- [17] 张明亮, 王伟群, 张桂霞, 等. 替格瑞洛与氯吡格雷对经皮冠状动脉介入治疗急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者血清 IL – 8 和血小板聚集率的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(6): 1291 – 1292.
- [18] AUNGRAHEETA R, CONIBEAR A, BUTLER M, et al. Inverse agonism at the P_2Y_{12} receptor and ENT1 transporter blockade contribute to platelet inhibition by ticagrelor[J]. *Blood*, 2016, 128(23): 2717 – 2728.
- [19] 钱晓东, 钱云霞, 杨向军, 等. 替格瑞洛对急性冠状动脉综合征患者血小板聚集的影响[J]. *江苏医药*, 2015, 41(1): 30 – 32.
- [20] 刘 洋, 李广梅, 冯志强. 替罗非班联合替格瑞洛对 STEMI 患者行急诊 PCI 术后 TIMI 分级、心肌灌注、主要心脏不良事件发生的影响[J]. *心脑血管病防治*, 2018, 18(2): 155 – 157.
- [21] 赵玉军. 替格瑞洛联合急诊 PCI 治疗急性心肌梗死的心肌保护效应及可能分子机制的探究[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(17): 1940 – 1942.
- [22] NANHWAN MK, LING S, KODAKANDLA M, et al. Chronic treatment with ticagrelor limits myocardial infarct size: an adenosine and cyclooxygenase – 2 – dependent effect[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(9): 2078 – 2085.
- [23] 刘晓刚, 刘玉峰, 顾 晔, 等. 不同的 P_2Y_{12} 受体拮抗剂对心肌缺血再灌注大鼠炎症因子及心肌梗死面积的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(6): 571 – 575.
- [24] 陈贵发. 替格瑞洛对大鼠脑组织缺血再灌注损伤程度的影响及分子机制探究[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(12): 1596 – 1599.
- [25] KUCUK M, CELEN MC, YAMASAN BE, et al. Effects of Ticagrelor on Ionic Currents and Contractility in Rat Ventricular Myocytes[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2015, 29(5): 419 – 424.
- [26] 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 – 17.
- [27] LOMBARDI N, LUCENTEFORTE E, TORRINI M, et al. Ticagrelor – related late – onset dyspnea as cause of emergency department visit: a 3 – year outpatient study[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2018, 19(6): 284 – 289.
- [28] CALDEIRA D, PINTO FJ, FERREIRA JJ. Dyspnea and reversibility profile of P_2Y_{12} antagonists: systematic review of new antiplatelet drugs[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2014, 14(4): 303 – 311.
- [29] 李晓通, 于忠祥, 延荣强, 等. 急性冠状动脉综合征合并 2 型糖尿病患者冠状动脉介入术后替格瑞洛与氯吡格雷抗血小板疗效及预后[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(12): 1253 – 1257.
- [30] SCIRICA BM, CANNON CP, EMANUELSSON H, et al. The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial: results of the continuous electrocardiographic assessment substudy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(19): 1908 – 1916.
- [31] 马登峰, 裴志强, 李炳蔚, 等. 替格瑞洛对急性 ST 段抬高型心肌梗死并发慢性心律失常临床结果影响的随机对照研究[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(3): 275 – 278.
- [32] DE MARIA E, BORGHI A, MODONESI L, et al. Ticagrelor therapy and atrioventricular block: Do we need to worry [J]. *World J Clin Cases*, 2017, 5(5): 178 – 182.
- [33] BONACA MP, STOREY RF, THEROUX P, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor Over Time in Patients With Prior MI in PEGASUS – TIMI 54[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(11): 1368 – 1375.