

# 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

李晓通, 于忠祥, 延荣强

(青岛大学医学院附属青岛市市立医院心内科, 山东省青岛市 266011)

[关键词] 血栓弹力图; 急性冠状动脉综合征; 2 型糖尿病; 替格瑞洛; 氯吡格雷; 经皮冠状动脉介入; 药物抵抗

[摘要] **目的** 应用血栓弹力图(TEG)评价替格瑞洛与氯吡格雷在急性冠状动脉综合征(ACS)合并糖尿病患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后抗血小板的疗效及预后。**方法** 纳入 ACS 合并糖尿病行 PCI 术的患者 180 例。随机分为两组, 氯吡格雷组( $n=92$ )术前接受负荷量阿司匹林 300 mg + 氯吡格雷 300 mg, 术后给予阿司匹林 100 mg/d, 氯吡格雷 75 mg/d; 替格瑞洛组( $n=88$ )术前接受负荷量阿司匹林 300 mg + 替格瑞洛 180 mg, 术后给予阿司匹林 100 mg/d, 替格瑞洛 90 mg, 每天两次。血栓弹力图检测两组患者 PCI 术后 24 h 花生四烯酸(AA)诱导的血小板抑制率和二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板抑制率, 观察并比较两组 3 个月内不良心血管事件及出血等安全性事件。**结果** 替格瑞洛组 ADP 激活血小板形成最大血凝块强度(MA-ADP), 低于氯吡格雷组( $34.94\% \pm 11.91\%$  比  $47.16\% \pm 14.90\%$ ,  $P < 0.001$ )。血小板 AA 抑制率、ADP 抑制率替格瑞洛组明显高于氯吡格雷组( $68.24\% \pm 22.96\%$  比  $48.21\% \pm 32.91\%$ ,  $58.16\% \pm 23.52\%$  比  $33.34\% \pm 26.67\%$ ,  $P < 0.001$ )。**结论** ACS 合并 2 型糖尿病患者中, 替格瑞洛抗血小板聚集的效果明显优于氯吡格雷, 可显著降低 3 个月内心血管终点事件的发生率, 不增加出血风险。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Antiplatelet Efficacy and Prognosis Between Ticagrelor and Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

LI Xiao-Tong, YU Zhong-Xiang, and YAN Rong-Qiang

(Department of Cardiology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266011, China)

[KEY WORDS] Thrombelastography; Acute Coronary Syndrome; Type2 Diabetes Mellitus; Ticagrelor; Clopidogrel; Percutaneous Coronary Intervention; Drug Resistance

[ABSTRACT] **Aim** Thrombelastography for evaluating the antiplatelet efficacy of clopidogrel and ticagrelor in the patients with acute coronary syndrome(ACS) and Type 2 diabetes mellitus undergoing PCI. **Methods** Eighty-seven patients with ACS and diabetes undergoing PCI were randomized into two groups. The patients of clopidogrel group( $n=92$ ) were preoperatively given in loading aspirin 300 mg and clopidogrel 300 mg, followed by 100 mg aspirin and 75 mg clopidogrel per day. The patients of ticagrelor group( $n=88$ ) were preoperatively given in loading aspirin 300 mg and ticagrelor 180 mg followed by 100 mg aspirin per day and 90 mg ticagrelor twice one day. We investigated platelet reactivity (AA inhibition rate and ADP inhibition rate) by thrombelastography, and observed ischemic of cardiac and bleeding events over 3 months. **Results** Ticagrelor group had low rate of MA-ADP pathway(%) compared with clopidogrel group ( $34.94\% \pm 11.91\%$  vs  $47.16\% \pm 14.90\%$ ,  $P < 0.001$ ). For the inhibition rate in AA pathway(%) and inhibition rate in ADP pathway(%), ticagrelor group was superior to clopidogrel group ( $68.24\% \pm 22.96\%$  vs  $48.21\% \pm 32.91\%$ ,

[收稿日期] 2015-06-01

[修回日期] 2015-09-20

[基金项目] 青岛市医药科研指导计划项目(2014-WJZD048)

[作者简介] 李晓通, 硕士研究生, 主要从事心血管研究, E-mail 为 b83742818@163.com。通讯作者于忠祥, 博士, 硕士研究生导师, 研究方向为心律失常的射频消融治疗, E-mail 为 yuzhongxiang@medmail.com.cn。延荣强, 博士, 主治医师, 研究方向为冠状动脉介入治疗。

58.16%  $\pm$  23.52% vs 33.34%  $\pm$  26.67%,  $P < 0.001$ ).

reactivity compared with clopidogrel in patients with ACS and diabetes undergoing PCI. Ticagrelor reduced ischaemic events during 3 months, without increasing bleeding events compared with clopidogrel.

研究发现糖尿病患者的血小板反应性升高,导致血小板黏附性、活性和聚集性增强<sup>[1]</sup>,严重影响经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后患者的预后及生存率。如何降低血小板的反应性显得尤为重要。P2Y<sub>12</sub>受体在血小板激活和聚集中发挥了极其重要的作用,也成为急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者行 PCI 术后抗血小板药物治疗的靶向分子。双联抗血小板药物(阿司匹林+氯吡格雷)作为主要的治疗方案改善了患者的预后及生存率。然而随后的研究发现有一部分人存在氯吡格雷抵抗,造成血小板高反应性,增加了患者 PCI 术后心血管缺血事件的发生率<sup>[2]</sup>。PLATO 提示替格瑞洛比氯吡格雷更好的降低了心血管终点事件的发生率,没有增加主要出血风险<sup>[3]</sup>。然而替格瑞洛在 ACS 合并 2 型糖尿病患者中是否依然发挥更好的抗血小板聚集作用,还需要进一步研究。本研究通过血栓弹力图(thromboelastography, TEG)探讨替格瑞洛在 ACS 合并 2 型糖尿病患者行 PCI 术后,抗血小板聚集的疗效,观察 3 个月内两种药物心血管事件的发生率及出血等不良事件。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

纳入 2014 年 5 月至 2015 年 6 月 ACS 合并糖尿病于青岛大学医学院附属青岛市市立医院行 PCI 术的患者 180 例。入选标准:①年龄 40~80 岁之间;②糖尿病病史;③冠状动脉造影提示至少有 1 支冠状动脉主要血管或主要分支直径狭窄  $>75\%$  并顺利实行 PCI 术。排除标准:①血小板计数  $<100 \times 10^9/L$  和  $>450 \times 10^9/L$ , 或有其他血液系统疾病者;②有活动性消化道溃疡病史,6 个月内发生脑卒中,3 个月内行大手术;③任何重要脏器有出血性疾病患者;④严重的肝肾功能不全(ALT/AST 超过正常高限值 5 倍以上,血肌酐  $>221 \mu\text{mol/L}$ );⑤严重的心功能不全(Ⅲ级以上)、心源性休克、严重的瓣膜疾病;⑥患有严重的感染、恶性肿瘤等疾病;⑦对阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛有禁忌症的患者。

### 1.2 抗血小板药物的服用方法

把 ACS 合并糖尿病的患者随机分为两组,氯吡

**Conclusion** Ticagrelor had more power to inhibit platelet

格雷组术前接受负荷量阿司匹林 300 mg(德国拜耳公司)+氯吡格雷负荷量 300 mg(波立维,赛诺菲万安特公司),术后给予阿司匹林 100 mg/d,氯吡格雷 75 mg/d。替格瑞洛组术前接受负荷量阿司匹林 300 mg(德国拜耳公司)+替格瑞洛 180 mg(倍林达,阿斯利康公司生产),术后给予阿司匹林 100 mg/d,替格瑞洛 90 mg,每天 2 次。

### 1.3 应用血栓弹力图测定血小板反应性

患者在 PCI 术后 24 h 后抽取晨起空腹静脉血,分别装入枸橼酸钠试管和肝素试管(BD 公司,美国),抽血后 2 h 内完成 TEG 检测。TEG 凝血分析仪 5000 型(Haemoscope 公司,美国)试剂包括高岭土、激活剂 F、花生四烯酸(AA)和二磷酸腺苷(ADP),上述试剂均由 Haemoscope 公司提供。检测 ADP 激活血小板形成最大血凝块强度(MA-ADP)、AA 诱导的血小板抑制率、ADP 诱导的血小板抑制率,并规定 AA 抑制率  $<50\%$  为阿司匹林抵抗,ADP 抑制率  $<30\%$  为氯吡格雷或替格瑞洛抵抗。

### 1.4 观察指标

观察 24 h 后血小板对药物的反应性(包括 MA-ADP、AA 抑制率、ADP 抑制率),观察两组 AA 抑制率  $<50\%$  及 ADP 抑制率  $<30\%$  的病例数。观察两组 3 个月内主要心血管不良事件(再次发生心肌梗死、缺血性脑卒中、心衰、支架内血栓、心绞痛联合终点事件)及术后 3 个月内出血事件(根据 PLATO 定义主要出血、次要出血)<sup>[4]</sup>和药物不良反应情况(呼吸困难、高度房室传导阻滞)。支架内血栓采用 ARC 定义<sup>[5]</sup>。

### 1.5 统计学分析

应用 SPSS17.0 统计学软件进行分析,定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较符合正态分布采用  $t$  检验,不符合正态分布采用 Wilcoxon 秩和检验,方差不齐采用校正的  $t$  检验;定性资料以百分比表示,两组间比较用四格表  $\chi^2$  检验,当  $T < 5$ 、 $N > 50$  时用校正  $\chi^2$  检验,当  $T < 5$ 、 $N < 50$  时用 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

本次研究共收入 198 例患者,排除消化道溃疡

2 例,严重肝肾功能不全 3 例,心功能不全(Ⅲ级以上)5 例,未行 PCI 术者 8 例,最后纳入研究的患者共 180 例。两组基线资料(BMI、吸烟、饮酒、高血压、高血脂、PCI 史、心肌梗死史、射血分数)无明显统计学差异( $P < 0.05$ ),其中替格瑞洛组年龄( $61.39 \pm 10.59$  岁)小于氯吡格雷组( $66.63 \pm 9.25$  岁),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组实验室检查(血常规、心肌标志物、生化全套等)差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),其中两组糖化血红蛋白差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组在住院期间均用低分子肝素,住院期间其它用药[血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)、 $\beta$ 受体阻断剂、他汀类药物、钙离子拮抗剂(CCB)、降糖药物、胰岛素、质子泵抑制剂(PPI)]差异无统计学意义(表 1)。

表 1. 两组患者基线资料比较

Table 1. The comparison of baseline characteristics in two groups

项 目	氯吡格雷组 ( <i>n</i> = 92)	替格瑞洛组 ( <i>n</i> = 88)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	66.63 ± 9.25	61.39 ± 10.59	0.02
男性(例)	30(69.8%)	31(71.5%)	0.94
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	26.14 ± 2.81	25.61 ± 3.42	0.87
吸烟(例)	16(37.2%)	23(52.3%)	0.16
饮酒(例)	2(4.7%)	3(6.8%)	1.00
高血压(例)	31(72.1%)	27(61.4%)	0.29
PCI 史(例)	5(11.6%)	5(11.4%)	1.00
心肌梗死史(例)	5(11.6%)	4(9.1%)	0.97
高血脂(例)	11(25.6%)	7(15.9%)	0.27
LVEF	58.47% ± 4.39%	59.36% ± 3.45%	0.27
尿酸(μmol/L)	333.41 ± 73.64	315.64 ± 79.32	0.28
糖化血红蛋白	7.31% ± 1.60%	6.99% ± 1.96%	0.41
肌酐(μmol/L)	71.77 ± 13.61	72.44 ± 11.72	0.81
ACEI(例)	21(48.8%)	20(45.5%)	0.75
ARB(例)	13(30.2%)	13(29.5%)	0.94
$\beta$ 受体阻断剂(例)	32(74.4%)	33(75.0%)	0.95
CCB(例)	26(60.5%)	24(54.5%)	0.58
降糖药物(例)	40(93%)	39(88.6%)	0.74
胰岛素(例)	6(14.0%)	12(27.3%)	0.13
雷贝拉唑(例)	39(90.7%)	43(97.7%)	
埃索美拉唑(例)	4(9.3%)	1(2.3%)	

2.2 PCI 情况

冠状动脉造影示两组靶病变血管主要分布于前降支,25%为右冠状动脉病变,支架类型、支架宽度、支架个数差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),其中支

架长度替格瑞洛组小于氯吡格雷组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ;表 2)。

表 2. 两组 PCI 情况比较

Table 2. Comparison of PCI of characteristics in two groups

项 目	氯吡格雷组 ( <i>n</i> = 92)	替格瑞洛组 ( <i>n</i> = 88)
靶病变血管		
左主干(例)	1(2.3%)	2(4.5%)
右冠状动脉(例)	10(23.3%)	12(27.3%)
前降支(例)	22(51.2%)	15(34.1%)
回旋支(例)	7(16.3%)	10(22.7%)
支架宽度(mm)	2.93 ± 0.44	2.99 ± 0.55
支架长度(mm)	23.19 ± 6.69	19.98 ± 6.61 <sup>a</sup>
支架个数	1.09 ± 0.29	1.07 ± 0.26
支架类型(例)		
SES	9	6
EES	26	20
ZES	8	17
PES	0	1

注:SES:雷帕霉素洗脱支架;EES:依维莫斯洗脱支架;ZES:佐他莫斯洗脱支架;PES:紫杉醇洗脱支架。a 为  $P < 0.05$ ,与氯吡格雷组比较。

2.3 PCI 术后 24 h 血栓弹力图结果

两组 PCI 术后 24 h 血栓弹力图比较显示,替格瑞洛组的 MA-ADP 低于氯吡格雷组,差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),替格瑞洛组的 AA 抑制率、ADP 抑制率高于氯吡格雷组,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。氯吡格雷组 AA 抑制率  $< 50\%$  有 21 例,替格瑞洛组有 7 例,差异亦有统计学意义( $P < 0.05$ )。氯吡格雷组 ADP 抑制率  $< 30\%$  有 17 例,替格瑞洛组 2 例,差异有统计学意义( $P < 0.001$ ;表 3)。

表 3. 两组 PCI 术后 24 h TEG 结果比较

Table 3. The comparison of TEG outcome 24 h after PCI in two groups

项 目	氯吡格雷组 ( <i>n</i> = 92)	替格瑞洛组 ( <i>n</i> = 88)	<i>P</i> 值
AA 抑制率	48.21% ± 32.91%	68.24% ± 22.96%	0.001
ADP 抑制率	33.34% ± 26.67%	58.16% ± 23.52%	$< 0.001$
MA-ADP	47.16% ± 14.90%	34.94% ± 11.91%	$< 0.001$
AA 抑制率 < 50%(例)	21(48.8%)	7(15.9%)	0.001
ADP 抑制率 < 30%(例)	17(39.5%)	2(4.6%)	$< 0.001$

2.4 3 个月内的终点事件及药物不良反应

氯吡格雷组有 11 例患者再次发生心绞痛,其中



再次入院的有 5 例,其中有 1 例发生急性心肌梗死,心电图示 ST 段弓背向上抬高,肌钙蛋白明显升高,初步诊断亚急性支架内血栓。替格瑞洛组有 2 例患者发生心绞痛。替格瑞洛组发生缺血性心绞痛明显低于氯吡格雷组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。氯吡格雷组有 3 例出血患者,其中 2 例口腔出血,1 例鼻出血,出血量均 $<10\text{ mL}$ 。替格瑞洛组 5 例出血患者,其中 2 例口腔出血,1 例鼻出血,2 例消化道出血,均为轻度出血。两组患者均无消化道大出血及脑卒中,两组出血差异无明显统计学差异。替格瑞洛组有 7 例发生呼吸困难患者,可能是由于替格瑞洛代谢产生腺苷所致,继续服药后症状逐渐缓解,无 1 例停药。两组均未发生高度房室传导阻滞(表 4)。

表 4. 两组患者 3 个月内内心血管不良事件及药物不良反应情况(例)

Table 4. The comparison of ischemic of cardiac and adverse drug reaction in tow groups( cases )

项 目	氯吡格雷组 ( <i>n</i> = 92)	替格瑞洛组 ( <i>n</i> = 88)	<i>P</i> 值
再入院	5 (11.6%)	1 (2.3%)	0.19
支架内血栓	1 (2.3%)	0 (0%)	0.99
心衰	1 (2.3%)	0 (0%)	1.00
心绞痛复发	11 (25.6%)	2 (4.5%)	0.01
轻中度出血	3 (7.0%)	5 (11.4%)	0.74
呼吸困难	0 (0%)	7 (15.9%)	0.02

### 3 讨 论

PCI 作为 ACS 的主要治疗手段应用日趋广泛,但 PCI 术后支架内血栓、心肌梗死等再次发生心血管缺血事件的风险升高,因此双联抗血小板治疗成为临床 PCI 术后常规治疗方案。PCI-CURE 临床研究已经证实氯吡格雷与对照组相比能够有效减低 PCI 术后心血管缺血事件的发生<sup>[6]</sup>。然而随后的研究发现有一部分人在应用了双联抗血小板药物(阿司匹林+氯吡格雷)仍有较高的心血管事件发生率,尤其是亚急性与晚期支架内血栓的发生率<sup>[7]</sup>。经研究发现出现这种现象的原因是由于患者存在氯吡格雷低反应性<sup>[8]</sup>。导致氯吡格雷抵抗的发生是多方面原因造成的,而糖尿病作为独立的危险因素起着非常重要的作用。

糖尿病患者的血小板功能、血管内皮功能、凝血和纤溶途径异于正常。已经证明糖尿病患者的

血小板反应性增高导致黏附性、活性和聚集性增强<sup>[1]</sup>。它的发生机制是高血糖使血小板表面 P 选择素的表达增加<sup>[9]</sup>,激活了 PKC (能激活血小板)<sup>[10]</sup>,糖化了血小板表面的蛋白使得细胞膜表面流动性降低并使血小板黏附性增强<sup>[11]</sup>;此外胰岛素抵抗减弱了血小板对抗凝分子的反应<sup>[12]</sup>;Ca<sup>2+</sup>代谢障碍使细胞内钙离子浓度升高,并发血小板脱颗粒<sup>[13]</sup>;GP II b/III a 受体上调<sup>[14]</sup>、P2Y<sub>12</sub> 信息传导增强<sup>[15]</sup>和活性氧产出增多都造成了血小板的功能异常<sup>[16]</sup>。

正因为以上诸多原因造成 2 型糖尿病患者对氯吡格雷反应不良<sup>[17]</sup>使得 ACS 合并 2 型糖尿病的患者 PCI 术后应用以往的双联抗血小板药物(阿司匹林+氯吡格雷)后效果不佳。因此如何降低 ACS 合并 2 型糖尿病患者 PCI 术后再次发生心肌缺血等不良心血管事件变得迫在眉睫。临床医生希望得到一种更加高效的新型抗血小板药物来降低患者 PCI 术后心血管缺血事件的发生。普拉格雷作为第三代噻吩吡啶类 P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂,也需要经酶代谢活化后[主要是细胞色素 P450 同工酶(CYP)3A 和 2B6]而发挥不可逆的抗血小板作用。与氯吡格雷相比普拉格雷的代谢率和生物利用度较高,因此起效更快、抗血小板活性持久。一项大型的临床研究 TRITON-TIMI38 的亚组分析中已经证实:ACS 伴 2 型糖尿病的患者普拉格雷与氯吡格雷相比更能有效抑制血小板的活性,降低 PCI 术后再次发生心肌缺血等不良心血管事件(15%比 25%),但其增加了出血风险<sup>[18]</sup>。

替格瑞洛是第一代环戊基三唑嘧啶类口服抗血小板药物,它可以直接作用于 P2Y<sub>12</sub>受体无须经肝脏代谢激活并且是高度可逆的。与氯吡格雷相比起效更快、作用更强。James 等<sup>[19]</sup>人通过对 PLATO 实验入组的 18642 例患者中 ACS 合并 2 型糖尿病患者进行分析发现替格瑞洛组比氯吡格雷组更能降低心血管事件的发生率,并且没有增加大出血风险。

本次研究入选 180 例 ACS 合并 2 型糖尿病行 PCI 术的患者,随机分为替格瑞洛组和氯吡格雷组,两组的糖化血红蛋白及其它基线资料差异无统计学意义。通过 TEG 检测血小板对药物的反应性发现,替格瑞洛对血小板的抑制(ADP 抑制率)优于氯吡格雷。由于血小板反应性升高造成的药物抵抗的发生率,替格瑞洛低于氯吡格雷。观察两组患者 3 个月内心血管不良事件及药物不良反应发现,替

格瑞洛组缺血性心绞痛发生率低于氯吡格雷组,且两组出血事件无明显差异,但是替格瑞洛可引起呼吸困难等不良反应,应给予注意。

综上所述,在 ACS 合并 2 型糖尿病行 PCI 术的患者中替格瑞洛比氯吡格雷更加有效的抑制了血小板的活性并且没有增加出血风险。虽然替格瑞洛疗效显著,但是入组样本少,随访时间有限,有关替格瑞洛在 ACS 合并 2 型糖尿病行 PCI 术的患者中的安全性和有效性仍有待进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] 柳晓娜,朱宁,魏国峰,等. 糖尿病合并急性冠状动脉综合征患者血小板表面 PAC-1 和 CD62P 表达水平[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(2): 161-164.
- [2] Zhenhong F, Wei D, Mingzhi S, et al. Relationship between hyporesponsiveness to clopidogrel measured by thrombelastography and in stent restenosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Clin Biochem, 2014, 47(8): 197-202.
- [3] James S, Akerbl A, Cannon CP, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the platelet inhibition and patients Outcomes (PLATO) trial [J]. Am Heart J, 2009, 157: 599-605.
- [4] 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): 1 045-057.
- [5] Cutlip DE, Windecker S, Boam A, et al. Academic research consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions [J]. Circulation, 2007, 115: 2 344-351.
- [6] Mehta S, Yusuf S, Peters RJG, et al. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study [J]. Lancet, 2001, 358: 527-533.
- [7] Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H, et al. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective randomized PLATO trial [J]. Circulation, 2013, 128(10): 1 055-065.
- [8] Fu Z, Dong W, Shen M, et al. Relationship between hy-

poresponsiveness to clopidogrel measured by thrombelastography and in stent restenosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Clin Biochem, 2014, 47(16-17): 197-202.

- [9] Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome [J]. Circulation, 2011, 123: 798-813.
- [10] Assert R, Scherk G, Bumbure A, et al. Regulation of protein kinase C by short term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro [J]. Diabetologia, 2001, 44: 188-195.
- [11] Winocour PD, Watala C, Perry DW, et al. Decreased platelet membrane fluidity due to glycation or acetylation of membrane proteins [J]. Thromb Haemost, 1992, 68: 577-582.
- [12] Alzahrani SH, Ajjan RA. Coagulation and fibrinolysis in diabetes [J]. Diab Vasc Dis Res, 2010, 7: 260-273.
- [13] Ishida M, Ishida T, Ono N, et al. Effects of insulin on calcium metabolism and platelet aggregation [J]. Hypertension, 1996, 28: 209-212.
- [14] Tschoepe D, Roesen P, Kaufmann L, et al. Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus [J]. Eur J Clin Invest, 1990, 20: 166-170.
- [15] Ueno M, Ferreiro JL, Tomasello SD, et al. Functional profile of the platelet P2Y<sub>12</sub> receptor signalling pathway in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease [J]. Thromb Haemost, 2011, 105: 730 -732.
- [16] Freedman JE. Oxidative stress and platelets [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28: 11-16.
- [17] Geisler T, Anders N, Paterok M, et al. Platelet response to clopidogrel is attenuated in diabetic patients undergoing coronary stent implantation [J]. Diabetes Care, 2007, 30(2): 372-374.
- [18] Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the TRITON-TIMI 38 trial [J]. Circulation, 2008, 118: 1 626-636.
- [19] James S, Angiolillo DJ, Ornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the Platelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial [J]. Eur Heart J, 2010, 31(24): 3 006-016.

(此文编辑 许雪梅)