DOI:10.16016/j.1000-5404.201602011

替格瑞洛对急性 ST 段抬高型心肌梗死再灌注后冠状动脉血流的影响

柳宁波[1,2],王冬梅[2],孙家安[2],汝磊生[2],彭育红[2],赵玉英[2],张 莉[2],王 刚[2],李志文[2] (075000 河北 张家口,河北北方学院研究生部[1];050000 石家庄,解放军白求恩国际和平医院心血管内科[2])

[摘要] **目的** 探讨急性 ST 段抬高型心肌梗死(acute ST-segment elevation myocardial infarction, ASTEMI)患者术前服用负荷量替格瑞洛对急诊经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary interventions, PCI)术中冠状动脉血流及预后的影响。**方法** 将 127 例 ASTEMI 并行急诊 PCI 患者分为替格瑞洛组($n=62$)及氯吡格雷组($n=65$),术前分别给予替格瑞洛 180 mg、氯吡格雷 600 mg,比较两组基本情况、术后冠脉血流及术后 6 个月主要心血管不良事件,包括急性及亚急性支架内血栓、再发心绞痛及心肌梗死、"罪犯"血管再次血运重建、再次住院和死亡等。**结果** 氯吡格雷组与替格瑞洛组基本临床资料、冠脉造影情况、术后心肌酶峰值及左室射血分数差异均无统计学意义($P>0.05$);氯吡格雷组与替格瑞洛组术后梗死相关血管无复流发生率(分别为 15.2%、3.2%)、校正 TIMI 血流帧数计数[分别为(28.4±13.6)、(23.2±7.4)帧]、术后心肌酶达峰时间[分别为(19.0±8.3)、(16.0±5.9)h]、2 h 心电图 ST 段回落指数≥50% 比例(分别为 76.9%、91.9%)差异有统计学意义($P<0.05$);替格瑞洛组 6 个月随访复合终点事件发生率较氯吡格雷组明显降低($P<0.05$)。**结论** 急诊 PCI 前负荷量替格瑞洛可明显改善梗死相关血管冠脉血流、心肌灌注及临床预后。

[关键词] 急性心肌梗死;替格瑞洛;无复流;临床预后

[中图法分类号] R331.37; R542.22; R973.2 [文献标志码] A

Effect of ticagrelor on coronary blood flow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction and reperfusion

Liu Ningbo[1,2], Wang Dongmei[2], Sun Jia'an[2], Ru Leisheng[2], Peng Yuhong[2], Zhao Yuying[2], Zhang Li[2], Wang Gang[2], Li Zhiwen[2]([1]Department of Postgraduate, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei Province, 075000; [2]Department of Cardiology, Bethune International Peace Hospital of PLA, Shijiazhuang, Hebei Province, 050000, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the effect of ticagrelor on the coronary blood flow and prognosis in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (ASTEMI) before undergoing emergency percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 127 patients who were diagnosed with ASTEMI undergoing emergency PCI in our Bethune International Peace Hospital from June 2014 to May 2015 were enrolled in this study. According to taking different drugs before PCI, they were allocated to ticagrelor group ($n=62$, 180 mg) and clopidogrel treated group ($n=65$, 600 mg). Their baseline conditions, coronary blood flow, and major adverse cardiac events (MACE, including acute and subacute stent thrombosis, recurrent angina and myocardial infarction, "criminals" vessel revascularization, re-hospitalization and death) during both hospitalization and 6-month follow-up were compared between the 2 groups. **Results** There were no significant differences in baseline data, angiographic characteristics before PCI, peak value of myocardial enzyme and left ventricular ejection fraction after PCI between the 2 groups ($P>0.05$). Compared with the clopidogrel group, the percentage of no-reflow in infarct-related artery (IRA)

[通信作者] 王冬梅,E-mail: slwangdm@126.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160407.0836.012.html(2016-04-07)

(15.2%, 3.2%), and corrected TIMI frame count (cTFC) of IRA after PCI (28.4±13.6, 23.2±7.4) were significantly decreased in the ticagrelor group ($P<0.05$). The peak time of myocardial enzyme (19.0±8.3, 16.0±5.9 h) and percentage of ST-segment elevation resolution (STR) ≥50% (76.9%, 91.9%) in the ticagrelor group were significant different with those of clopidogrel group ($P<0.05$). The composite endpoint event rate was significantly lower in the ticagrelor group than the clopidogrel group in 6 months of follow-up ($P<0.05$). **Conclusion** Loading dose of ticagrelor before emergency PCI improves coronary blood flow, myocardium reperfusion and clinical prognosis.

[**Key words**] acute myocardial infarction; ticagrelor; no-reflow; clinical prognosis

Corresponding author: Wang Dongmei, E-mail: slwangdm@126.com

急性 ST 段抬高型心肌梗死(acute ST-segment elevation myocardial infarction, ASTEMI)因发病急、致死率高、致残率高,严重危及生命[1]。经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary interventions, PCI)在 STEMI 患者的治疗中具有重要意义,是目前开通梗死相关动脉(infarct-related artery, IRA)、恢复心肌灌注最直接、有效的手段,在 ASTEMI 治疗和溶栓失败后补救治疗得到指南广泛推荐[2-4]。但部分患者出现的慢血流及无复流(no-reflow, NRF)现象,最终导致左心室功能下降,病死率增加,对患者近期或远期预后有严重的影响。无复流现象一旦发生,则临床处理非常棘手。动物实验发现替格瑞洛可增加冠脉血流[5]。血小板抑制和患者终点事件试验(platelet inhibition and patient outcomes, PLATO)的研究结果显示,替格瑞洛与氯吡格雷相比,可进一步减少急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者心血管事件发生率和病死率[6]。但替格瑞洛是否影响 ASTEMI 患者再灌注后的冠脉血流及预后,目前尚少见此方面的研究。本研究旨在探讨在 ASTEMI 行急诊 PCI 的患者,替格瑞洛或氯吡格雷对冠脉血流及预后的影响,二者是否有差异,能否在常规抗血小板聚集的基础上,对无复流的发生有所防治,为临床医生行急诊 PCI 术前选择用药提供更有力的证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 6 月至 2015 年 5 月于白求恩国际和平医院心内科住院确诊为 ASTEMI 并行急诊冠状动脉造影的连续患者 150 例,其中 23 例造影后退出研究,包括 4 例冠脉病变狭窄 <75%、8 例因三支及左主干血管病变建议行冠状动脉搭桥术、11 例"罪犯"血管血流已恢复 3 级。127 例患者行急诊 PCI 术,年龄(58.8±12.9)岁,其中男性 103 例。入选标准:①持续性心绞痛 >30 min,含服硝酸甘油不缓解;②就诊距发病时间 <12 h 或 12~24 h 且仍有心绞痛症状的患者;③术前心电图至少两个连续导联 ST 段抬高≥0.1 mV;④接受直接 PCI 或溶栓失败后补救性 PCI,并成功开通 IRA。排除标准:①对替格瑞洛或氯吡格雷过敏;②活动性病理性出血(如消化性溃疡或颅内出血);③合并活动性肝病或严重肝功能不全,即丙氨酸转移酶(ALT)≥正常上限 3 倍;④凝血功能异常;⑤AMI 合并心源性休克;⑥严重慢性心力衰竭,且左室射血分数(LVEF)<30%;⑦妊娠。退出标准:①择期 PCI;②造影冠脉血流达 TIMI 3 级;③冠脉病变狭窄 <75%,无需行 PCI;④冠脉严重病变需外科搭桥。本研究方案经白求恩国际和平医院伦理委员会批准;入组患者均已签署知情同意书。

1.2 试验方法

1.2.1 患者分组 预计入组患者 150 例,根据患者就诊次序给予编码,查随机数字表,经简单随机法将患者分为氯吡格雷组和替格瑞洛组,氯吡格雷组术前给予氯吡格雷 600 mg,替格瑞洛组术前给予替格瑞洛 180 mg,两组术前均顿服阿司匹林 300 mg。所有患者于 PHLIP 心血管造影系统下完成血管造影及介入治疗,穿刺桡动脉或股动脉置入 6F 动脉鞘。以 Judkins 法行冠状动脉造影,常规多体位投照,确定冠状动脉病变支数和 IRA,术中仅处理 IRA。根据患者病情及医师的决策决定是否进行血栓导管抽吸、应用血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂(GP Ⅱb/Ⅲa)、应用主动脉内球囊反搏泵(intra-aortic balloon pump, IABP)及临时起搏器。既往慢性肾功能不全患者选用非离子等渗造影剂碘克沙醇,其他患者选用低渗造影剂碘海醇。造影剂用量 50~150 mL。氯吡格雷组于术后第 2 天起继续服用维持剂量 75 mg,1 次/d,替格瑞洛组术后第 2 天起继续服用维持剂量 90 mg,2 次/d,所有患者服用阿司匹林,100 mg,1 次/d,持续用药 1 年。同时给予他汀类、β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂等药物治疗。

1.2.2 观察指标 ①心电图 ST 段回落指数(STR):分别于 PCI 术前及术后 2 h 描记 18 导联心电图,对比 ST 段是否完全回落(术后 ST 段抬高幅度较 PCI 前下降大于 50% 者定义为完全回落),以此作为反映 IRA 获得充分再灌注的无创性指标;②分别于入院即刻取静脉血,分别测定血常规、肝肾功、电解质、心肌酶,术后每 4 小时取静脉血,测得心肌酶峰值;③观察 PCI 术前、术后 IRA 的 TIMI 血流分级及术后校正 TIMI 血流帧数计数(corrected TIMI frame count, cTFC);④术后至出院前行心脏超声检测,记录 LVEF;⑤终点事件:观察住院期间及术后电话随访 1、3、6 个月的主要心血管事件(MACE),包括急性及亚急性支架内血栓、再发心绞痛及心肌梗死、IRA 再次血运重建、再次住院和死亡等。

1.2.3 冠状动脉血流速度评价 TIMI 血流分级的定义[7],0 级:造影剂不能通过梗死相关病变;1 级:造影剂可以通过梗死相关病变,但不能充盈血管末梢部分(无灌注);2 级:造影剂充盈整个梗死相关血管,但速度较相邻非梗死相关血管慢;3 级:梗死相关血管正常充盈、灌注(与相邻非梗死血管比较)。无复流定义:在无内膜撕裂、管壁夹层、血栓栓塞、血管痉挛等机械性梗阻存在的情况下 PTCA 术后冠状动脉造影前向血流 <3 级(TIMI 血流 0、1、2 级),前向血流 TIMI = 3 级者为正常血流。

1.2.4 cTFC 的计算 冠状动脉造影资料均校正为 30 帧/s 速度计数。参考 Gibson 等[8]的研究结果,将左前降支(LAD)的平均帧数除以 1.7 作为 cTFC。TIMI 计帧血流首帧与末帧的定义:以造影剂完全进入血管起始部位并向前流动为首帧,造影剂开始进入靶血管末端分支及界标的第 1 帧为末帧。采用以下分支的血流作为末梢界标:LAD 采用其末端分叉(习称“干草叉”或“鲸尾”),若为盘绕型前降支则采用最靠近心尖的分支;左回旋支(LCX)为包含梗死相关病变的最长动脉的远端分叉处;右冠状动脉(RCA)选择左室后侧支的第 1 分支。LAD 和 LCX 选取右前斜位加足位进行分析,RCA 采集左前斜位加头位分析。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行方差分析和 t 检验;计数资料用率或构成比表示,行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者的基线比较

127 例患者入选研究,氯吡格雷组 65 例,替格瑞洛组 62 例。两组在性别、年龄、心肌梗死部位、既往冠心病、高血压、糖尿病、高脂血症及卒中病史、冠心病家族史、吸烟史等方面差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。两组间术前磷酸肌酸激酶(CK)、心肌型磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白(cTnI)及其血尿酸(UA)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)均差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

2.2 两组患者心肌酶峰值、LVEF 及 ST 段回落比较

两组患者心肌酶峰值、术后至出院前 LVEF 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但替格瑞洛组心肌酶均数要低于氯吡格雷组,LVEF 均数高于氯吡格雷组;两组心肌酶达峰时间及术后 2 h ST 段回落 >50% 比例差异有统计学意义($P < 0.05$,表 3)。

2.3 两组患者冠脉介入手术情况比较

共发生无复流现象 12 例(9.4%),两组患者靶血管部位、开通时间、术中是否血栓抽吸、IABP 辅助及术前(后)TIMI 血流分级差异无统计学意义($P > 0.05$),但两组慢血流及无复流比例及 cTFC 差异有统计学意义($P < 0.05$,表 4)。

表 1 两组患者基本临床资料比较

组别	例数	年龄(岁)	性别(例)		STEMI 部位(例)		心肌梗死	高血压	高血脂	糖尿病	脑卒中史	冠心病家	心绞痛病史	吸烟史
			男	女	前壁	下壁	病史(例)	(例)	(例)	(例)	(例)	族史(例)	(例)	(例)
替格瑞洛组	62	57.90 ± 12.90	52	10	31	31	8	35	16	20	11	13	18	18
氯吡格雷组	65	59.71 ± 12.11	51	14	34	31	5	41	15	18	10	18	20	14

STEMI:ST 段抬高型心肌梗死

表 2 两组患者术前检查项目比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CK (U/L)	CK-MB (U/L)	cTnI (ng/mL)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	UA (μmol/L)	WBC ($\times 10^9$/L)	PLT (G/L)	hs-CRP (mg/L)
替格瑞洛组	62	716 ± 1115	65 ± 82	4.7 ± 6.2	4.7 ± 1.3	1.6 ± 1.0	332 ± 103	10.9 ± 2.4	248 ± 75	6.4 ± 19.8
氯吡格雷组	65	665 ± 764	64 ± 62	5.7 ± 6.3	4.9 ± 1.7	1.8 ± 1.1	354 ± 109	11.7 ± 3.5	248 ± 75	6.4 ± 19.8

表3 两组患者术后心肌酶峰值、超声心动图及STR比较

组别	例数	CK峰值(U/L)	CK-MB峰值(U/L)	心肌酶达峰时间(h)	LVEF(%)	STR≥50%[例(%)]
替格瑞洛组	62	1 703±1 444	152±126	16.0±5.9[a]	58.1±9.7	57(91.9)[a]
氯吡格雷组	65	2 180±1 517	202±187	19.0±8.3	56.0±8.4	50(76.9)

a:$P<0.05$,与氯吡格雷组比较

表4 两组患者冠脉介入相关指标比较

组别	例数	IRA(支)			开通时间(h)	术前TIMI分级	术后TIMI分级	术后cTFC(帧)	血栓抽吸[例(%)]	IABP辅助[例(%)]	无复流[例(%)]
		LAD	LCX	RCA							
替格瑞洛组	62	31	4	27	7.9±4.7	0.22±0.58	2.95±0.23	23.2±7.4[a]	2(3.2)	4(6.5)	2(3.2)[a]
氯吡格雷组	65	33	4	28	8.6±4.8	0.20±0.54	2.86±0.43	28.4±13.6	5(7.7)	5(7.7)	10(15.2)

a:$P<0.05$,与氯吡格雷组比较

表5 两组患者术后6个月随访结果比较

组别	例数	复合终点事件[例(%)]	支架内血栓[例(%)]	再发不稳定型心绞痛及心肌梗死[例(%)]	IRA血运重建[例(%)]	心源性再住院[例(%)]	死亡[例(%)]
替格瑞洛组	62	7(8.1)[a]	0(0)	6(9.7)	0(0)	4(6.5)	1(1.6)
氯吡格雷组	65	21(32.3)	3(4.6)	12(18.5)	3(4.6)	12(18.5)	5(7.7)

a:$P<0.05$,与氯吡格雷组比较

2.4 两组患者临床预后比较

两组患者无失访病例,复合终点事件(包括急性及亚急性支架内血栓、再发心绞痛及心肌梗死、IRA再次血运重建、再次住院和病死率)差异无统计学意义($P>0.05$);6个月复合终点事件发生率替格瑞洛组较氯吡格雷组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$,表5)。

3 讨论

PCI手术能快速开通IRA,有效恢复冠脉前向血流。但在部分患者中,尽管已实施PCI手术,仍有部分心肌组织不能得到充分有效灌注。造成冠脉前向血流减少的原因包括冠脉无复流、急性闭塞、夹层、痉挛及血栓形成等,其中冠脉无复流是临床医生难以解决且又棘手的问题。冠脉无复流是造影显示"罪犯"血管经PCI治疗后仍无前向血流或前向血流明显减慢(TIMI血流0~1级)的现象。若前向血流轻度减慢(TIMI血流2级)也称为慢血流现象,但又统称为无复流现象。冠脉无复流的发生,严重影响患者的预后,可导致左室的扩大及心功能的下降,明显增加心源性再住院、恶性心律失常及猝死等心血管不良事件的发生[9]。无复流现象在介入治疗中比较常见,既往研究[10]表明PCI术后无复流的发生率为5%~25%,急诊PCI无复流发生率更高。

本研究观察到ASTEMI患者急诊PCI后总的无复流发生率为9.4%。氯吡格雷组无复流的发生率为15.2%(3例无血流,7例慢血流),而替格瑞洛组无复流的发生率为3.2%(2例慢血流,0例无血流),与氯吡格雷组相比,替格瑞洛组术后IRA的无复流发生率及cTFC明显降低,且差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究表明,急诊PCI前负荷量替格瑞洛较氯吡格雷可以改善再灌注后冠状动脉血流速率,且降低了无复流的发生率。替格瑞洛组术后心肌酶达峰时间明显缩短、ST段回落指数≥50%比例明显升高,与氯吡格雷组比较差异有统计学意义($P<0.05$),亦可说明替格瑞洛较氯吡格雷可以改善急诊PCI开通靶血管后心肌的灌注,两组术后心肌酶峰差异无统计学意义,但替格瑞洛组较氯吡格雷组酶峰降低,可能与本研究样本量较小相关。6个月随访也发现替格瑞洛组复合终点事件发生率较氯吡格雷组明显降低[分别为7(8.1%)、21例(32.3%),$P<0.05$],在支架内血栓、再发心绞痛症状及心肌梗死、IRA再次血运重建、心源性再次住院和死亡发生率等单一心血管事件两组间差异均无统计学意义,但6个月随访期间氯吡格雷组有2例急性支架内血栓,1例亚急性血栓,并均行血运重建,而替格瑞洛组无支架内血栓发生,可能与本研究样本量较小有关。

鉴于Van-Giezen等[5]在离体实验中发现替格瑞

洛呈浓度依赖的抑制红细胞摄取腺苷,并在犬的急性冠脉闭塞模型中发现替格瑞洛有明显的与剂量相关的增加冠脉血流量作用。Bonello 等[11]将 60 例 ACS 患者随机分为替格瑞洛组、氯吡格雷组及对照组,经液相色谱仪测定血浆腺苷浓度,发现替格瑞洛组患者血浆腺苷浓度显著高于氯吡格雷组(1.5 μm *vs* 0.68 μm,$P<0.001$),并证明与抑制红细胞摄取腺苷相关。REOPEN-AMI 是一项开放、随机、对照的研究[12],其结果表明冠脉内注射腺苷具有防止微循环障碍、增强心肌灌注的作用,腺苷组在 PCI 术后 STR > 70% 比例明显高于安慰剂组(71% *vs* 51%,$P=0.009$),且 30 d 心血管不良事件发生率较安慰剂组也有所降低(10% *vs* 20%,$P=0.06$)。以上结果提示,替格瑞洛改善动物模型冠脉血流速度,亦可增高腺苷血浆浓度,腺苷可增强心肌灌注。这些结果佐证了本研究结果中的替格瑞洛组改善冠脉血流、心肌灌注和降低无复流发生率。Wittfeldt 等[13]将 40 名健康成年男性随机分为负荷量替格瑞洛组及安慰剂组,并应用经胸超声测定冠脉血流速度(CBFV),结果发现替格瑞洛组 CBFV 曲线下面积较安慰剂组升高 15%($P=0.008$),且增加的 CBFV 曲线下面积与替格瑞洛引起的腺苷血浆浓度具有显著相关性($P<0.001$)。Park 等[14]将 76 例 ASTEMI 患者分为替格瑞洛组及氯吡格雷组,测定冠脉微循环阻力指数(IMR),替格瑞洛组患者 IMR 较氯吡格雷组降低 35%[(22.2 ± 18.0) U *vs* (34.4 ± 18.8) U,$P=0.005$],并认为替格瑞洛能明显降低微循环损伤,具有心肌保护作用,这些研究结果与本研究发现的替格瑞洛组冠脉血流增快以及改善心肌灌注具有一致性。冠脉无复流的发生机制目前尚无定论,现有研究认为主要与微血管栓塞、微血管痉挛、血栓形成、血管内皮受损、组织水肿及炎症反应等相关[15-19]。目前无复流常用的处理方法包括冠脉内注射糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂、血管扩张剂及血栓抽吸等方法,但这些方法仅限于无复流发生后的挽救,而非 PCI 术前常规应用,而本研究重点在于在急诊 PCI 术前常规应用抗血小板聚集药物的基础上不同药物对无复流预防的作用。如果本研究能够进行大规模、多中心研究验证替格瑞洛对冠脉血流的影响,则可为我们提供预防无复流提供有利方法。

虽然目前对替格瑞洛进行了多项研究,但主要侧重于研究替格瑞洛抗血小板聚集的有效性及安全性[6]、对急性心肌梗死动物模型的再灌注后冠状动流的影响[11]、对正常人冠状动脉血流的影响[13]及通过观察 IMR 来反映对心肌灌注的影响[14]。尚少见针对 ASTEMI 患者急诊 PCI 术前负荷量替格瑞洛对开通血管后冠脉血流及心肌灌注的相关研究。本研究发现替格瑞洛能够降低 ASTEMI 急诊 PCI 术后冠脉无复流的发生率、改善心肌灌注及改善预后的作用。替格瑞洛的这些作用与其多效性有关,即除了强效抗血小板聚集作用之外,也有较好的舒张血管及改善微循环作用。因此,该药对冠脉无复流的患者具有一定的帮助。但本研究样本量较小,随访时间较短,未能利用更准确地验证改善心肌灌注及缩小梗死面积指标(如核素心肌扫描),尚需更大、更完善的临床试验进行研究证明。

总之,对于 ASTEMI 行急诊 PCI 患者,替格瑞洛较氯吡格雷对术后冠脉血流速度有更大的影响,能降低无复流的发生,改善心肌灌注,并减少复合终点事件。

参考文献:

[1] 李守凯, 张爱萍, 段玉柱. 非 ST 段抬高型心肌梗死与 ST 段抬高型心肌梗死的临床特征[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(21): 4783 - 4784. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2012.21.091

[2] Steg P G, James S K, Atar D, *et al*. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2012, 33(20): 2569 - 2619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs215

[3] O'Gara P T, Kushner F G, Ascheim D D, *et al*. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians and Society for Cardiovascular Angiography and Interventions[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2013, 82(1): E1 - E27. DOI: 10.1002/ccd.24776

[4] 沈卫峰.《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》要点介绍[J]. 心脑血管病防治, 2015, 15(3): 173 - 176. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816X.2015.03.001

[5] Van-Giezen J J, Sidaway J, Glaves P, *et al*. Ticagrelor inhibits adenosine uptake *in vitro* and enhances adenosine-mediated hyperemia responses in a canine model[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2012, 17(2): 164 - 172. DOI: 10.1177/1074248411410883

[6] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327

[7] Mueller H S. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI): update 1987[J]. Klin Wochenschr, 1988, 66(Suppl 12): 93-101.

[8] Gibson C M, Cannon C P, Daley W L, *et al*. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow [J]. Circulation, 1996, 93(5): 879-888.

[9] Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y, *et al*. No-reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction[J]. Circulation, 2002, 105(18): 2148-2152.

[10] Costantini C O, Stone G W, Mehran R, *et al*. Frequency, correlates, and clinical implications of myocardial perfusion after primary angioplasty and stenting, with and without glycoprotein Ⅱb/Ⅲa inhibition, in acute myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44(2): 305-312. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.058

[11] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.067

[12] Niccoli G, D'amario D, Spaziani C, *et al*. Randomized evaluation of intracoronary nitroprusside vs. adenosine after thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for the prevention of no-reflow in acute myocardial infarction: the REOPEN-AMI study protocol[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2009, 10(7): 585-592. DOI: 10.2459/JCM.0b013e32832b3571

[13] Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G, *et al*. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(7): 723-727. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.032

[14] Park S D, Baek Y S, Woo S I, *et al*. Comparing the effect of clopidogrel versus ticagrelor on coronary microvascular dysfunction in acute coronary syndrome patients (TIME trial): study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2014, 15: 151. DOI: 10.1186/1745-6215-15-151

[15] Reffelmann T, Kloner R A. The no-reflow phenomenon: A basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion [J]. Basic Res Cardiol, 2006, 101(5): 359-372. DOI: 10.1007/s00395-006-0615-2

[16] Matsumoto H, Inoue N, Takaoka H, *et al*. Depletion of antioxidants is associated with no-reflow phenomenon in acute myocardial infarction[J]. Clin Cardiol, 2004, 27(8): 466-470.

[17] Gerasimov A M, Tereshchenko A S, Merkulov E V, *et al*. No-reflow phenomenon in the practice of an endovascular surgeon[J]. Vestn Rentgenol Radiol, 2014(1): 51-55.

[18] Carrick D, Oldroyd K G, McEntegart M, *et al*. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no- or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI)[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(20): 2088-2098. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.530

[19] Galasso G, Schiekofer S, D'Anna C, *et al*. No-reflow phenomenon: pathophysiology, diagnosis, prevention, and treatment. A review of the current literature and future perspectives[J]. Angiology, 2014, 65(3): 180-189. DOI: 10.1177/0003319712474336

(收稿:2016-02-03;修回:2016-03-18)

(编辑 王 红)