

替格瑞洛在急性冠脉综合征合并慢性肾脏病患者中的应用研究进展

周小琳 何泉

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】急性冠脉综合征是威胁人类健康的重大心血管疾病,但由于多数抗血小板药物经肾脏代谢,因此,慢性肾脏病合并急性冠脉综合征患者的抗血小板药物选择成为长期研究的热点。替格瑞洛由于特殊的药代动力学和药效学特征,在诸多临床研究中相比氯吡格雷体现出极大的优越性,能显著降低急性冠脉综合征合并慢性肾脏病患者的主要不良心血管事件发生率。现结合近年来国内外多项研究,对替格瑞洛在急性冠脉综合征合并慢性肾脏病中的临床研究进展做一综述。

【关键词】替格瑞洛;急性冠脉综合征;慢性肾脏病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.014

Ticagrelor in Acute Coronary Syndrome with Chronic Kidney Disease

ZHOU Xiaolin, HE Quan

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 Acute coronary syndrome (ACS) is a major cardiovascular disease with tremendous impact on human health. However, most antiplatelet drugs are metabolized by the kidneys, thus the selection of antiplatelet drugs in patients with chronic kidney disease (CKD) and ACS had become a hot research for a long time. Due to the special pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, ticagrelor showed great advantages in many studies compared with clopidogrel, and it can significantly reduce the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with ACS and CKD. Based on the recent studies all over the world, we reviewed the advance of ticagrelor for ACS with CKD.

【Key words】 Ticagrelor; Acute coronary syndrome; Chronic kidney disease

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是威胁人类健康的主要心血管疾病之一。双联抗血小板治疗,即阿司匹林联合一种二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 受体-P2Y₁₂ 阻滞剂是 ACS 患者的标准治疗方法,其在 ACS 患者不良心血管事件发生的预防及对疾病预后的作用尤为关键,而慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 作为 ACS 的独立危险因素与不良心血管事件的发生密切相关。大量研究发现 ACS 合并 CKD 患者不断增加,在 ST 段抬高型心肌梗死患者中,有 30.5% 的患者并发有 CKD [肾小球滤过率估算值 (eGFR) < 60 mL/(min · 1.73m²)],在非 ST 段抬高型心肌梗死患者中达

42.9%^[1],而在 CKD 患者中有 20% ~ 40% 合并有 ACS^[2-5]。肾功能障碍引起机体的复杂病理生理状态常会加速动脉粥样斑块的形成以及增加出血风险,同时大多数药物依赖于肾脏代谢,因此,此类患者抗血小板治疗药物种类及剂量的选择成为困扰临床医师的难题。

目前临床上常用的抗血小板药物有阿司匹林、氯吡格雷等,但研究发现氯吡格雷起效迟缓,反应变异性大,相当比例的患者治疗中出现血小板高反应性^[6-7]。这些局限性与 CKD 合并 ACS 患者抗血小板药物治疗的选择密切相关,因此氯吡格雷的益处备受争议。替格瑞洛作为一种新型的抗血小板药物,多项

基金项目:国家重点研发计划 (2018YFC1311404)

通讯作者:何泉, E-mail: hequan822@aliyun.com

研究表明它可改善中危 ACS 患者的临床结局,在 PLATO 研究中,替格瑞洛降低了行经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)、冠状动脉旁路移植术或药物治疗患者的主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生率^[4]。2011 年以来,ESC/EACTS、ACCF/AHA 等众多国际权威指南中均推荐将替格瑞洛作为 ACS 患者的一线或首选抗血小板药物^[8-9]。2012 年 11 月 29 日,替格瑞洛(商品名为倍林达)通过国家食品药品监督管理局(SFDA)审批,正式进入中国市场。但在关于 ACS 患者抗血小板的临床研究中,CKD 尤其是 CKD 4 期和终末期肾衰竭患者常被纳入排除标准内,因此目前关于此类患者抗血小板治疗的报道并不多见。现结合国内外近年来关于替格瑞洛在 ACS 合并 CKD 患者抗血小板治疗应用研究做一综述,旨在为 CKD 患者抗血小板药物选择提供效应-风险评估标准。

1 替格瑞洛的药理学特征

替格瑞洛是一种口服环戊基三唑嘧啶类药物,其可以与人体内 P2Y₁₂ 受体可逆性结合,不需要肝脏代谢便能直接发挥作用。替格瑞洛主要以非竞争性变构机制可逆性结合到 P2Y₁₂ 受体上的一个独特位点,同时,替格瑞洛约 30% 的抗血小板作用依赖于细胞色素 P450 3A4/5 (cytochrome P450 3A4/5, CYP3A4/5) 酶产生的活性代谢物 (AR-C124910XX),这种活性代谢物具有类似于母体化合物的药理学性质,替格瑞洛和其代谢产物均可阻止 ADP 结合后由 G 蛋白偶联受体介导的信号转导通路从而发挥作用^[10],因此可强化替格瑞洛的抗血小板作用,其药物半衰期为 6 ~ 12 h,因此需每天两次给药,与氯吡格雷相比,替格瑞洛的药效学作用更迅速、更有效、更可预测,且不需要经代谢活化而可以直接结合 P2Y₁₂ 受体快速产生直接抑制效应,更强效抑制血小板聚集,同时能可逆性结合,抑制程度反映血浆浓度,较氯吡格雷更快失去效应,在停药后循环中所有血小板均可恢复功能,并且替格瑞洛有不受基因多态性影响及抗血小板作用强等多项氯吡格雷无法替代的优点^[11]。因此,近年来替格瑞洛在多种心血管疾病抗血小板治疗中备受关注。

2 ACS 合并 CKD 的病理生理学特征

基于肾脏损伤和肾功能的水平,CKD 定义为肾脏结构及功能异常伴或不伴肾小球滤过率降低持续超过 3 个月。由于肌酐清除率的局限性,目前,临床中常用血清肌酐计算的 eGFR 将 CKD 分为 5 期。ACS 是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭,继发完全或不

完全闭塞性血栓形成成为病理基础的一组临床综合征。CKD 患者中有 20% ~ 40% 合并有 ACS,而冠状动脉粥样硬化性疾病因合并有 CKD 发生 MACE 而死亡的患者为 50%^[12-13],ACS 合并 CKD 的患者肌酐清除率每下降 5 mL/min,1 年 MACE 发生风险增加 12%,死亡风险增加 19% ($P < 0.0001$)。同时,非 CKD 患者的心肌梗死发生率为 6.4%,CKD 患者的心肌梗死发生率则为 15.1%^[14]。因此,心律失常和心源性猝死成为引起 CKD 尤其是终末期肾衰竭患者致死的主要因素,选择适当的抗血小板药物预防 CKD 患者 MACE 的发生也成为临床医生关注的热点和重点问题。

2.1 CKD 引起的代谢改变增加动脉粥样斑块的不稳定性

传统高危因素如吸烟史、高血压病史、血脂、血糖异常以及高血浆同型半胱氨酸、氧化失衡、甲状旁腺功能亢进及炎症反应等非传统因素导致的 CKD 患者机体代谢复杂多样^[15],最新研究发现慢性肾功能不全会加重动脉粥样硬化程度以及改变斑块的构型,导致斑块不稳定性增加,容易诱发不良心血管事件^[16]。肾脏作为人体的重要代谢器官,CKD 患者的代谢改变成为不稳定性动脉粥样斑块发生的重要病理生理学特征。

2.2 CKD 引起诸多因素的改变增加机体的缺血风险

研究发现纤维蛋白原、组织因子、白介素-6、C 反应蛋白以及 XIIa 和 VIIa 凝血因子的增加,抗凝血酶活性下降导致的凝血功能障碍是 CKD 患者发生缺血风险的因素之一^[17],其次长期肾功能减退患者的血小板活性糖蛋白 IIb/IIIa、P 选择素、纤维蛋白原受体血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 复合物的高表达会促进血小板-白细胞聚合物的形成,导致血小板的慢性活化^[18-19]。最后,炎症反应、氧化应激引起的血管内皮损伤同样是引起血栓形成和缺血风险发生的重要机制^[20-21]。

2.3 CKD 引起的诸多因素增加机体的出血风险

血小板因素是引起 CKD 患者出血风险的主要因素之一,花生四烯酸、前列腺素代谢失调降低 ADP 的释放,循环中的纤维蛋白原裂解产物会竞争性结合糖蛋白 IIb/IIIa 受体,血小板内钙稳态紊乱也会降低血小板功能,尤其是血小板的黏附和聚集能力^[22-23]。此外,凝血因子、血管功能的改变也同样是 CKD 患者出血风险发生的机制。

综上所述,血小板因素在 CKD 患者出血和缺血风险机制的发生中起到关键核心作用,因此,此类患者抗血小板药物的选择也是困扰临床医生的重点和难点,理解 CKD 患者 ACS 的发生机制对于选择合适的

药物密切相关。

3 替格瑞洛治疗 ACS 合并 CKD 患者的临床研究

近年来,随着多项关于替格瑞洛临床研究地开展,替格瑞洛在抗血小板治疗中的优势更加突出,欧洲 ESC、美国 AHA/ACC 等国内外诸多临床治疗指南中已相继推荐替格瑞洛在抗血小板治疗中的应用^[24-26],由于 ACS 合并 CKD 患者特殊的病理生理学特征,多项最新临床研究同时发现替格瑞洛可以显著改善 ACS 合并 CKD 患者的临床结局,并且在终末期肾病以及 PCI 后患者的抗血小板治疗中也获益明显。

3.1 替格瑞洛可改善 ACS 合并 CKD 患者的临床结局

PLATO-CKD 研究(肌酐清除率 $< 60 \text{ mL/min}$, $n = 3\ 237$)的亚组分析发现,相比氯吡格雷,替格瑞洛显著降低 ACS 合并 CKD 患者的 MACE 发生率(17.3% vs 22.0%, $HR\ 0.77$)和全因死亡率(10% vs 14%, $HR\ 0.72$),并且 CKD 比肾功能正常的 ACS 患者同时使用替格瑞洛,其 MACE 的绝对风险获益更大(7.9% vs 8.9%, $HR\ 0.90$)^[27]。基于 2000—2017 年多项替格瑞洛在 ACS 合并 CKD 患者的临床试验和观察性研究的 meta 分析发现,替格瑞洛可以显著降低 ACS 合并 CKD 患者的 MACE 发生率($pHR\ 0.88$, 95% $CI\ 0.79 \sim 0.99$, $P = 0.03$)和死亡率($pHR\ 0.82$, 95% $CI\ 0.7 \sim 0.96$, $P = 0.016$),且不会增加出血风险($pHR\ 1.10$, 95% $CI\ 0.95 \sim 1.27$, $P = 0.18$)^[28]。最新一项 45 206 例关于替格瑞洛在不同肾功能异常的 ACS 患者中的疗效研究发现,与氯吡格雷相比,使用替格瑞洛 1 年内死亡、心肌梗死或卒中的发生率更低[$eGFR > 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, $HR\ 0.87$, 95% $CI\ 0.76 \sim 0.99$; $eGFR\ 30 \sim 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, $HR\ 0.82$, 95% $CI\ 0.70 \sim 0.97$]^[29],一项关于替格瑞洛治疗非 ST 段抬高型心肌梗死合并 CKD 患者的单中心、前瞻性随机临床试验发现,服用替格瑞洛 30 d 的患者血小板反应单位明显降低[(32.6 ± 11.29) vs (203.7 ± 17.92), $P < 0.001$]。与使用氯吡格雷相比具有更显著的血小板抑制作用^[30]。同时另外一项 ACS 合并糖尿病和/或 CKD 患者研究中发现普拉格雷或替格瑞洛比氯吡格雷可以更有效地发挥血小板的抑制作用^[31],2015 年 AHA 在 CKD 合并 ACS 患者药物治疗指南中指出,替格瑞洛对肾功能正常或受损的 ACS 患者更有助于改善 CKD 合并 ACS 患者的临床结局^[27]。虽然替格瑞洛在 ACS 合并 CKD 患者抗血小板治疗中已体现出改善临床结局、降低心血管事件发生风险以及更强效的血小板抑制作用等诸多明显优势,但目前替格瑞洛或

普拉格雷在临床中的使用率仍相对较低^[32]。

3.2 替格瑞洛在 ACS 合并终末期肾病等特殊患者中的应用

终末期肾病以及血液透析患者是 CKD 发生 ACS 的主要人群,但透析患者历来被排除在主要心血管防治试验之外。因此,关于这方面的研究十分罕见,在透析人群中使用替格瑞洛缺乏强有力的证据。近年来有一项关于透析患者抗血小板治疗的前瞻性研究发现,27 例患者中有 24 例血小板反应较好,20 例达到要求的患者在接受替格瑞洛治疗 15 d 后,血小板反应单位较基线明显下降(137.7 ± 310.4 , $P < 0.001$),药物耐受良好,没有观察到主要出血事件^[33]。结果提示,氯吡格雷治疗后仍有血小板高反应性的透析患者改用替格瑞洛治疗后效果良好,但鉴于目前替格瑞洛在 ACS 合并终末期肾病患者中的研究较少,其能否转化为临床疗效尚需进一步证实。

近年来,介入手术在 ACS 患者的治疗中发挥越来越重要的作用,诸多 ACS 患者均在介入治疗中获益,但介入治疗对 CKD 合并 ACS 患者的预后影响的研究较少,且结论异质性大,因此应用替格瑞洛的安全性研究相对比较局限。国内一项临床研究中观察了替格瑞洛在 ACS 合并 CKD 患者 PCI 后抗血小板的疗效和安全性发现,行 PCI 的 426 例 ACS 患者口服替格瑞洛 12 个月(180 mg/d),两组主要心脑血管不良事件、出血并发症和其他不良反应的发生率无显著差异($P > 0.05$)^[34]。一项 3 237 例 ACS 高风险的 CKD 人群研究发现,替格瑞洛相比氯吡格雷可以显著降低 MACE 发生率($HR\ 0.84$)^[35]。因此随着诸多临床研究的开展,替格瑞洛在 ACS 合并 CKD 患者行 PCI 后的抗血小板治疗中,也体现出较大的安全性,并且,在氯吡格雷抗血小板效果不佳的患者中,替格瑞洛也体现出较大的优势,更多临床证据尚需进一步研究发现。

4 讨论

心血管疾病及 CKD 均是目前严重危害人类健康的慢性疾病,两者之间的关系更是密不可分,ACS 合并 CKD 具有较高的 MACE 发生风险,但 CKD 患者很少甚至未纳入有关 ACS 的随机临床试验中。由于缺乏这类患者前瞻性的临床试验研究资料,CKD 患者不典型的 ACS 临床特征如肌酸激酶同工酶峰值较低、心电图 ST 段抬高相对少见、以胸痛为主诉相对少见等,未充分认识患者的不良预后,低估了抗栓治疗和 PCI 治疗的获益,以及对 PCI 治疗后发生造影剂诱导的急性肾损伤的顾虑等多方面研究,ACS 合并 CKD 进行抗

栓治疗的药物选择成为困扰心血管医生的重要问题。近年来替格瑞洛由于不需要肝脏激活,并且可以和血小板受体可逆性结合,因此具有起效快、作用强、个体差异小,对氯吡格雷抵抗的患者仍有效,较氯吡格雷可进一步降低 ACS 患者 MACE 的发生率,其在 ACS 合并 CKD 患者的抗血小板药物选择中也体现出较好的治疗优势,具有良好的临床应用前景。

参考文献

- [1] Fox CS, Muntner P, Chen AY, et al. Use of evidence-based therapies in short term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry [J]. *Circulation*, 2010, 121(3): 357-365.
- [2] Baber U, Chandrasekhar J, Sartori S, et al. Associations between chronic kidney disease and outcomes with use of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: A Report From the PROMETHEUS Study [J]. *J ACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(20): 2017-2025.
- [3] Edfors R, Sahlén A, Szummer K, et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel after acute myocardial infarction stratified by renal function [J]. *Heart*, 2018, 104(19): 1575-1582.
- [4] Bonello L, Anquilillo DJ, Aradi D, et al. P2Y12-ADP receptor blockade in chronic kidney disease patients with acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2018, 138(15): 1582-1596.
- [5] Melloni C, Cornel JH, Hafley G, et al. Impact of chronic kidney disease on long-term ischemic and bleeding outcomes in medically managed patients with acute coronary syndromes: insights from the TRILOGY ACS Trial [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2016, 5(6): 443-454.
- [6] Tantry US, 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] Stone GW, Witenbichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study [J]. *Lancet*, 2013, 382(9892): 614-623.
- [8] Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al, 2014 ESC /EACTS Guidelines on myocardial revascularization; The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(37): 2541-2619.
- [9] O' Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF /AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4): e78-e140.
- [10] Husted S, van Giezen JJ. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y12 receptor antagonist [J]. *Cardiovasc Ther*, 2009, 27(4): 259-274.
- [11] Popma JJ, Berger P, Ohman EM, et al. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [J]. *Chest*, 2004, 126(3): 57.
- [12] Parikh PB, Jeremias A, Naidu SS, et al. Impact of severity of renal dysfunction on determinants of in-hospital mortality among patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 80(3): 352-357.
- [13] Chou MT, Wang JJ, Sun YM, et al. Epidemiology and mortality among dialysis patients with acute coronary syndrome: Taiwan National Cohort Study [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(6): 2719-2723.
- [14] Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ticagrelor in volunteers with severe renal impairment [J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(9): 1388-1398.
- [15] 王喜梅, 吴永健, 杨跃进, 等. 慢性肾功能不全与急性冠状动脉综合征的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2012, 33(1): 21-23.
- [16] Baber U, Stone GW, Weisz G, et al. Coronary plaque composition, morphology, and outcomes in patients with and without chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(3 suppl): S53-S61.
- [17] Takagi M, Wada H, Mukai K, et al. Increased activated protein C: protein C inhibitor complex and decreased protein C inhibitor levels in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 1999, 5(2): 113-116.
- [18] Bonomini M, Dottori S, Amoroso L, et al. Increased platelet phosphatidylserine exposure and caspase activation in chronic uremia [J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(8): 1275-1281.
- [19] Thijs A, Nanayakkara PW, Ter Wee PM, et al. Mild-to-moderate renal impairment is associated with platelet activation: a cross-sectional study [J]. *Clin Nephrol*, 2008, 70(4): 325-331.
- [20] Molino D, de Lucia D, Gaspare De Santo N. Coagulation disorders in uremia [J]. *Semin Nephrol*, 2006, 26(1): 46-51.
- [21] Landray MJ, Wheeler DC, Lip GY, et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(2): 244-253.
- [22] Wratten ML, Tetta C, de Smet R, et al. Uremic ultrafiltrate inhibits platelet-activating factor synthesis [J]. *Blood Purif*, 1999, 17(2-3): 134-141.
- [23] Thekkedath UR, Chirananthavath T, Leypoldt JK, et al. Elevated fibrinogen fragment levels in uremic plasma inhibit platelet function and expression of glycoprotein IIb/IIIa [J]. *Am J Hematol*, 2006, 81(12): 915-926.
- [24] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, 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.
- [25] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2014, 130(25): 344-426.
- [26] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华医学会心血管病分会介入学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 替格瑞洛临床应用中国专家共识 [J]. *临床军医杂志*, 2016, 44(5): 444-453.
- [27] James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial [J]. *Circulation*, 2010, 122(11): 1056-1067.
- [28] Bonello L, Laine M, Lemesle G, et al. Meta-analysis of potent P2Y12-ADP receptor antagonist therapy compared to clopidogrel therapy in acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease [J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(10): 1839-1846.
- [29] Edfors R, Sahlén AS, Szummer K. Outcomes in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel after acute myocardial infarction stratified by renal function [J]. *Heart*, 2018, 104(19): 1575-1582.
- [30] Wang H, Qi J, Li Y, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of ti-

- cagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and chronic kidney disease[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(1):88-96.
- [31] Jeong KH, Cho JH, Woo JS, et al. Platelet reactivity after receiving clopidogrel compared with ticagrelor in patients with kidney failure treated with hemodialysis: a randomized crossover study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(6):916-924.
- [32] Desai RJ, Spoendlin J, Mogun H, et al. Contemporary time-trends in use of antiplatelet agents among patients with acute coronary syndrome and comorbid diabetes mellitus or chronic kidney disease[J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(10):1322-1327.
- [33] Alexopoulos D, Xanthopoulos I, Plakomiti TE, et al. Ticagrelor in clopidogrel-resistant patients undergoing maintenance hemodialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(2):332-333.
- [34] 张雁, 刘强, 左辉华, 等. 替格瑞洛用于行 PCI 术的慢性肾功能不全急性冠脉综合征患者的临床研究[J]. *中国医药导刊*, 2017, 19(11):1135-1138.
- [35] Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study[J]. *Lancet*, 2010, 375(9711):283-293.

收稿日期:2018-12-23

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与高血压关系的研究进展

凌梦军¹ 陈明²

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400010; 2. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400010)

【摘要】阻塞性睡眠呼吸暂停与高血压的发病密切相关, 是高血压的独立危险因素, 呼吸暂停引起的低氧血症可导致氧化应激反应, 从而在体内形成包括交感神经兴奋、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、炎症因子释放等在内的一系列病理生理改变, 最终致使血压升高。睡眠呼吸紊乱的减少在与之相关难治性高血压综合管理中占有极其重要的地位。

【关键词】高血压; 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.015

Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome and Hypertension

LING Mengjun¹, CHEN Ming²

(1. *Chongqing Medical University Graduate School, Chongqing 400010, China*; 2. *Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China*)

【Abstract】Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome is closely related to the incidence of hypertension and is an independent risk factor for hypertension. Hypoxemia caused by apnea can lead to oxidative stress, which results in a series of pathophysiological changes including sympathetic excitation, activation of renin-angiotensin-aldosterone system, release of inflammatory factors, and ultimately elevates blood pressure. The reduction of sleep-related respiratory disorders plays an important role on the comprehensive management of refractory hypertension.

【Key words】Hypertension; Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

随着高血压研究的不断进步, 高血压的预防和控制备受关注。大量研究表明, 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome,

OSAHS) 是难治性高血压的常见病因。近年来, 针对 OSAHS 的诊断和治疗积累了大量新信息, 现主要回顾近年来 OSAHS 在高血压中的发病机制、诊断及治疗等