

· 论著 ·

替格瑞洛与氯吡格雷抑制中性粒细胞减轻
急性 ST 段抬高型心肌梗死患者冠状动脉血栓炎症的对比研究

左海奇 孙鑫 田野

(哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】目的 比较替格瑞洛与氯吡格雷对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中性粒细胞的影响从而减轻冠状动脉血栓炎症。**方法** 选取哈尔滨医科大学附属第一医院 2016 年 5 月—2017 年 3 月行急诊经皮冠脉介入术的 ST 段抬高型心肌梗死患者,信封法随机分成替格瑞洛组(23 例)和氯吡格雷组(24 例),比较两组冠状动脉血栓中中性粒细胞数量、髓过氧化物酶阳性细胞数量和冠状动脉血浆 DNA-组蛋白/NETs 的表达。**结果** 与氯吡格雷组相比,替格瑞洛组血栓中中性粒细胞和髓过氧化物酶阳性表达面积百分比分别减少 45% [(10.11%±6.16%) vs (18.23%±7.26%), $P<0.01$] 和 43% [(13.38%±7.29%) vs (23.57%±8.33%), $P<0.01$]。两组术后 24 h 外周血中性粒细胞数量和冠状动脉血 DNA-组蛋白/NETs 表达均无统计学差异 ($P>0.05$)。**结论** 与氯吡格雷相比,替格瑞洛更显著地减少冠状动脉血栓的中性粒细胞数量和髓过氧化物酶阳性细胞数量,从而减轻冠状动脉血栓炎症。

【关键词】 急性心肌梗死; P_2Y_{12} 受体拮抗剂; 血栓; 中性粒细胞; 中性粒细胞胞外诱捕网

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.05.023

A Comparative Study of Effects of Ticagrelor and Clopidogrel
on Neutrophils in Coronary Thrombosis in Patients with
Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction

ZUO Haiqi, SUN Xin, TIAN Ye

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】Objective This study was to compare the effects of ticagrelor and clopidogrel, which inhibited neutrophils in coronary thrombosis and reduced inflammation. **Methods** Patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent emergency percutaneous coronary intervention in The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University from May 2016 to March 2017 were randomly divided into two groups: ticagrelor group ($n=23$) and clopidogrel group ($n=24$). The number of neutrophils, myeloperoxidase positive cells and the expression of DNA-histone/NETs in coronary plasma were compared between the two groups. **Results** Compared with clopidogrel group, the percentage of thrombotic neutrophils and myeloperoxidase positive expression area in ticagrelor group decreased by 45% [(10.11%±6.16%) vs (18.23%±7.26%), $P<0.01$] and 43% [(13.38%±7.29%) vs (23.57%±8.33%), $P<0.01$] respectively. There was no significant difference in the number of peripheral blood neutrophils and the expression of DNA-histone/NETs in coronary artery blood between the two groups 24 hours after operation. **Conclusion** Compared with clopidogrel, ticagrelor significantly reduces the number of neutrophils and myeloperoxidase positive cells in coronary artery thrombosis, thus alleviating coronary artery thrombosis.

【Key words】 Acute myocardial infarction; P_2Y_{12} receptor antagonist; Thrombus; Neutrophils; Neutrophil extracellular traps

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 的主要机制是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 斑块破裂后急性血栓形成, 导致冠状动脉闭塞后心肌发生缺血性坏死。因此,

STEMI 治疗中快速和有效地恢复心肌再灌注至关重要。研究表明血栓炎性细胞如中性粒细胞 (polymorphonuclear neutrophils, PMNs)、单核细胞和髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 浸润程度与心肌

再灌注水平相关,影响 STEMI 患者预后^[1-2]。活化的 PMNs 向胞外释放一种网状结构,称中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)^[3]。STEMI 患者冠状动脉血栓中 NETs 的含量与冠状动脉无复流现象密切相关^[4]。由此可见,减少冠状动脉血栓 PMNs 数量、MPO 阳性细胞数量和冠状动脉血浆中 DNA-组蛋白/NETs 的含量有助于 STEMI 患者恢复心肌灌注。

P_2Y_{12} 受体拮抗剂,如氯吡格雷、普拉格雷和替格瑞洛等,现已被广泛地应用于 STEMI 患者的抗血小板治疗。除血小板膜外, P_2Y_{12} 受体也表达于 PMNs 表面,在 PMNs 的激活与迁移中发挥着关键作用^[5]。因此, P_2Y_{12} 受体拮抗剂不仅发挥抗血小板作用,也可抑制 PMNs 活化进而影响 NETs 含量^[6]。作为常用的 P_2Y_{12} 受体拮抗剂,与氯吡格雷相比,替格瑞洛能发挥更强和更快的抗血小板作用,那么对于血栓炎性细胞 PMNs 及血浆 NETs 的影响是否也强于氯吡格雷呢?本研究拟比较替格瑞洛与氯吡格雷对行急诊经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)的 STEMI 患者冠状动脉血栓中 PMNs 和 MPO 阳性细胞数量的影响,观察药物对冠状动脉血浆中 NETs 的标志物 DNA-组蛋白/NETs 浓度水平的影响。

1 研究方法

1.1 研究目的

主要终点是比较随机服用氯吡格雷和替格瑞洛的 STEMI 患者 PCI 术中抽取的冠状动脉血栓中 PMNs 和 MPO 阳性细胞数量。次要目标是比较两种药物对患者 PCI 术后 24 h 外周血 PMNs 计数和冠状动脉血浆 DNA-组蛋白/NETs 表达的影响。

1.2 研究方案

该研究是一个前瞻性随机对照研究,并得到了哈尔滨医科大学附属第一医院伦理委员会的批准。该试验在 ClinicalTrials.gov(标识符:NCT02639143)上注册并签署知情同意书。

入选标准:男性和非怀孕女性,年龄>18 岁和<79 岁,出现 STEMI 症状>30 min,胸痛发作时间<12 h,计划行急诊 PCI 手术并签署知情同意书。

排除标准:具有以下排除标准中任何一项将不能纳入本研究:过去 30 d 内使用过 P_2Y_{12} 受体拮抗剂(噻氯匹定、氯吡格雷、普拉格雷和替格瑞洛);已知对阿司匹林、替格瑞洛或氯吡格雷过敏;口服抗凝药物(维生素 K 拮抗剂、达比加群酯和利伐沙班);过去 7 d 内应用过 II b/III a 糖蛋白抑制剂;已知怀孕、哺乳或准备在研究期间怀孕;存在活动性病理性出血;存在颅内

内出血史;肾功能不全(血肌酐 ≥ 2.0 mg/dL);严重和非导管相关的冠状动脉痉挛;NYHA 心功能分级 III 或 IV 级,或左室射血分数<30%;肝功能不全;伴有炎症性疾病、恶性肿瘤、贫血或血小板减少症;PCI 术中无血栓、血浆者。诊断标准:急性 STEMI 诊断标准符合 2015 年《中国急性 ST 段抬高型心肌梗死的诊断和治疗指南》。

研究对象:2016 年 5 月—2017 年 3 月就诊于哈尔滨医科大学附属第一医院 CCU 的 STEMI 患者,所有满足条件的受试者采用信封法随机分组,分为氯吡格雷组与替格瑞洛组,分别予以替格瑞洛 180 mg 和氯吡格雷 600 mg,两组患者均给予阿司匹林 300 mg。其中替格瑞洛组 23 例,氯吡格雷组 24 例,留取患者冠状动脉血栓及冠状动脉血浆。研究流程如图 1 所示。

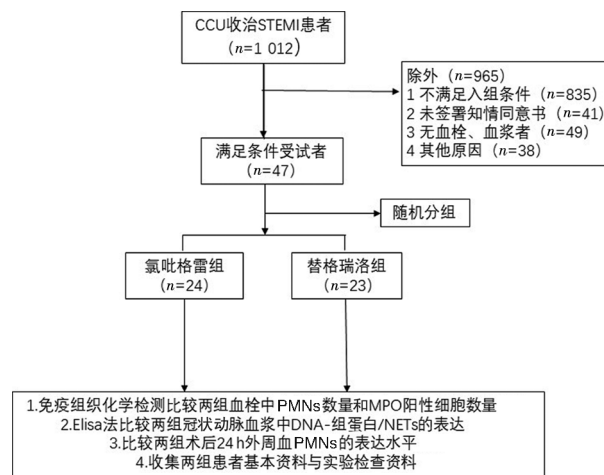


图1 研究流程图

1.3 随机化方案

样本量估计:根据前期动物实验,替格瑞洛与氯吡格雷在减少兔股动脉血栓中炎症细胞含量的作用差异约为 50%,假设在减少 STEMI 患者血栓中炎症细胞含量作用两组间有 30% 的区别,标准差为 10% 及 20% 患者的血栓不能分析,要达到 90% 检测度和双向的 $\alpha=0.05$,需每组约 25 例血栓样本量,总计 50 例。

信封随机法:预试验发现替格瑞洛组 PCI 术中无血栓情况多于氯吡格雷组,采取替格瑞洛组与氯吡格雷组以 6:4 的比例制作治疗干预标签,密封于 10 封不透明的信封后,打乱后予以 1~10 数字编码为一组,待被研究者进入研究时,逐一按数字拆封信封,选择治疗方案。若第一位受试者进入研究时,予以 1 组 1 编码信封,第二位受试者进入研究时,予以 1 组 2 编码信封,依次以该方法决定治疗干预方案。

1.4 统计方法

研究数据用均数 \pm 标准差表示,计量资料采用

Student's *t* 检验,计数资料采用卡方检测,分析两组间差异。以 $P<0.05$ 具有统计学差异。本研究使用 SAS 9.2 软件进行统计学数据处理

2 结果

2.1 基本资料比较

两组患者性别、年龄、胸痛时间、再灌注时间、PCI 术前是否口服他汀类药物、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、陈旧性心肌梗死病史和脑梗死病史均无统计学差异(表 1)

表 1 STEMI 患者基本资料统计			
基本资料	替格瑞洛组 (<i>n</i> =23)	氯吡格雷组 (<i>n</i> =24)	<i>P</i> 值
临床特点			
年龄(岁)	55.61±12.17	52.54±10.55	0.36
男性	22(95.65%)	22(91.67%)	1.00
胸痛时间(min)	241.30±139.98	205.42±135.23	0.38
再灌注时间(min)	243±6.78	294.2±139.91	0.09
术前口服他汀类药物	3(13.00%)	9(37.50%)	0.09
既往史			
高血压病	12(52.17%)	8(33.33%)	0.24
糖尿病	6(26.00%)	9(37.50%)	0.53
吸烟	17(73.91%)	18(75.00%)	1.00
陈旧性心肌梗死	0	1(4.17%)	1.00
脑梗死	4(17.39%)	2(8.33%)	0.42

2.2 实验检查资料比较

两组患者 PCI 术前射血分数值、血糖水平、心肌酶肌酸激酶同工酶、心肌肌钙蛋白 I、白细胞计数、PMNs 计数及百分数均无统计学差异(表 2)。

表 2 实验室检查数据统计			
实验室检查	替格瑞洛组 (<i>n</i> =23)	氯吡格雷组 (<i>n</i> =24)	<i>P</i> 值
射血分数值(%)	51.91±8.31	51.63±8.73	0.91
血糖(mmol/L)	9.54±3.43	10.25±4.78	0.57
肌酸激酶同工酶(U/L)	33.96±73.71	15.05±21.96	0.28
心肌肌钙蛋白 I(ng/mL)	2.86±9.11	4.45±13.23	0.64
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	12.72±4.81	11.39±3.04	0.26
PMNs 绝对值(×10 ⁹ /L)	10.41±4.54	9.34±2.76	0.65
PMNs 百分比(%)	78.19±18.39	79.24±8.56	0.33

2.3 两组患者冠状动脉血栓中 PMNs 数量的比较
2.3.1 电镜检测

电镜结果显示,替格瑞洛组与氯吡格雷组相比,冠状动脉血栓中的 PMNs 数量显著减少,见图 2。

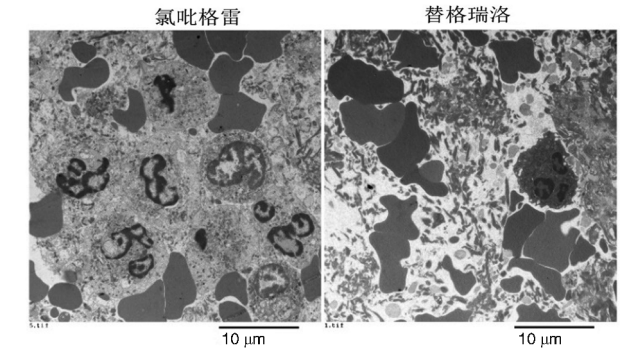
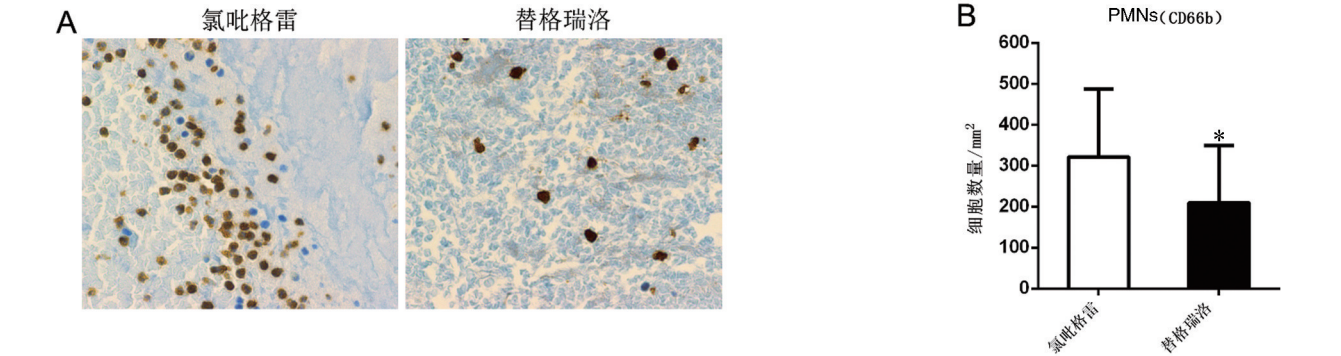


图 2 两组冠状动脉血栓中的 PMNs 数量

2.3.2 免疫组织化学检测

替格瑞洛组每平方毫米面积血栓中 PMNs 数量比氯吡格雷组显著减少[(987±378)/mm² vs (1 535±698)/mm², $P<0.05$],见图 3。



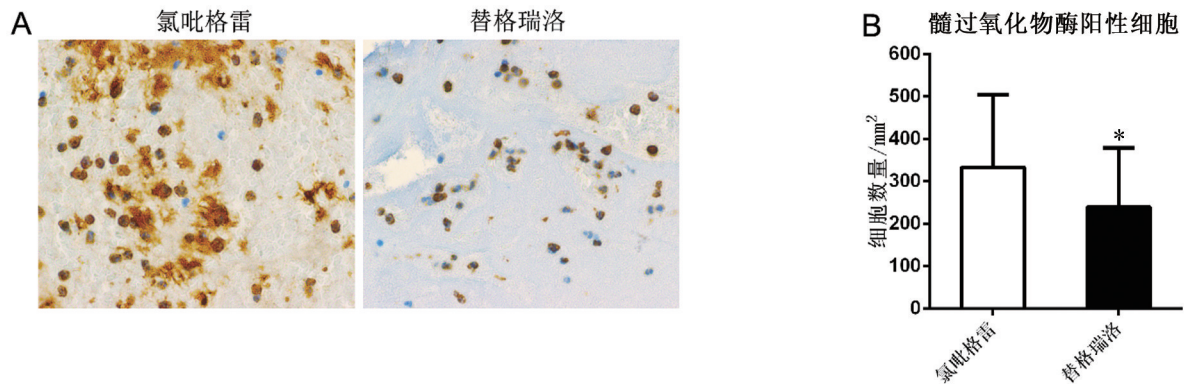
注:A:冠状动脉血栓免疫组织化学法染色,棕色表示 CD66b 阳性细胞(×400 倍)。B:单位面积 CD66b 阳性细胞数,与氯吡格雷组相比,替格瑞洛组明显减少,具有统计学意义,* $P<0.05$ 。

图 3 两组患者冠状动脉血栓中的 PMNs 数量

2.4 两组患者冠状动脉血栓中 MPO 阳性细胞数量的比较

替格瑞洛组每平方毫米面积血栓中 MPO 阳性细

胞数量比氯吡格雷组显著减少 $[(987 \pm 378) / \text{mm}^2 \text{ vs } (1\,535 \pm 698) / \text{mm}^2, P < 0.05]$, 见图 4。



注: A: 冠状动脉血栓免疫组织化学法染色, 棕色表示 MPO 阳性细胞 ($\times 400$ 倍)。B: 单位面积 MPO 阳性细胞数, 与氯吡格雷组相比, 替格瑞洛组明显减少, 具有统计学意义, $* P < 0.05$ 。

图 4 两组患者冠状动脉血栓中 MPO 阳性细胞数量

2.5 两组患者术后 24 h 外周血 PMNs 的比较

两组患者术后 24 h 外周血 PMNs 计数无明显差别 ($P > 0.05$), 见图 5。

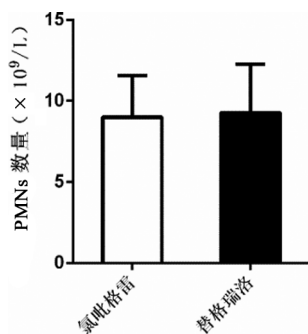


图 5 两组患者 PCI 术后 24 h 外周血 PMNs 的计数

2.6 两组患者冠状动脉血浆 DNA-组蛋白/NETs 的表达

酶联免疫吸附测定 (ELISA) 结果显示, 替格瑞洛组与氯吡格雷组冠状动脉血中 DNA-组蛋白/NETs 的表达无明显差别 ($P > 0.05$), 见图 6。

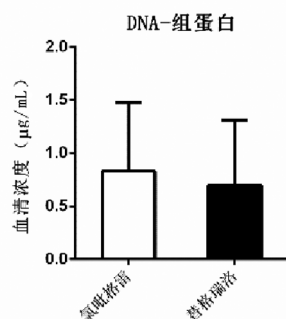


图 6 两组患者冠状动脉血浆中 DNA-组蛋白/NETs 的表达

3 讨论

3.1 心肌再灌注与 PMNs

心肌再灌注是一把双刃剑, 既可快速地将缺血心肌恢复血液供应, 也可能会造成心肌再灌注损伤。而炎症在此过程中起重要作用。炎症可导致心肌再灌注不良且发生心肌损伤, 从而影响患者预后。心肌再灌注不良与多种机制相关, 如冠状动脉血栓或斑块破裂后造成远端小动脉堵塞、微循环障碍和内皮功能异常等^[7]。尽管心肌再灌注不良的确切机制尚不明确, 但大量研究表明微循环障碍占据重要地位, 炎症可能是心肌微循环灌注障碍的重要纽带。STEMI 患者缺血再灌注时触发炎症因子, 从而活化 PMNs, 导致其黏性高和变形能力差, 造成毛细血管的机械阻塞, 导致微循环障碍。此外, 活化的 PMNs 可释放大量活性氧, 可通过直接和间接途径影响心肌再灌注水平。活化的 PMNs 作为活性氧的主要来源, 其在组织损伤、微循环障碍和心肌再灌注损伤方面起着重要作用^[8]。Arakawa 等^[9]发现血栓中 PMNs 数目与冠状动脉微循环障碍和左心功能障碍密切相关。

本试验表明, 与氯吡格雷组相比, 替格瑞洛组患者冠状动脉血栓的 PMNs 数量显著减少。P₂Y₁₂受体拮抗剂除了抗血小板作用外, 近年来还被证实有抗炎作用。P₂Y₁₂受体不仅分布于血小板表面, PMNs 和单核细胞等炎症细胞也表达该受体。由此可见, P₂Y₁₂受体拮抗剂, 如替格瑞洛和氯吡格雷也可通过减少 PMNs 发挥抗炎作用, 通过直接与间接作用两种途径抑制 PMNs。已有研究^[10]证实 PMNs 表面的 P₂Y₁₂受体能介导炎症细胞的活化及迁移, 因此可能通过直接

抑制 PMNs 的 P_2Y_{12} 受体,抑制其迁移,而减轻血栓炎症的间接作用可能是它们抑制血小板的效应。活化的血小板是促炎因子的重要来源,并且募集 PMNs^[11]。血小板活化后可与白细胞之间相互作用,形成血小板-白细胞复合体,加强炎症反应。氯吡格雷抑制血小板与白细胞黏附,并且抑制白细胞依赖的血小板途径活化^[12]。此外,氯吡格雷治疗的非 STEMI 患者循环血中血小板-中性粒细胞复合体显著减少^[12],因此, P_2Y_{12} 受体拮抗剂可能通过阻断血小板-中性粒细胞复合体,达到减少血栓中 PMNs 浸润的作用。本研究表明替格瑞洛具有更显著的抗炎作用,可通过显著减少血栓中 PMNs 增加心肌再灌注水平,改善 STEMI 患者预后。

3.2 心肌再灌注与 MPO

MPO 作为 PMNs 活化的标志物。试验证明 STEMI 患者血浆的 MPO 含量与心肌无复流现象密切相关,并且在 PCI 术中抽取的冠状动脉血栓中,红细胞含量高的血栓中 MPO 的含量也较高,易发生心肌再灌注损伤^[13]。由此可见,MPO 在心肌再灌注的过程中也扮演着重要角色。本试验证实替格瑞洛比氯吡格雷显著减少冠状动脉血栓中 MPO 阳性细胞数量。

3.3 心肌再灌注与 NETs

近年来 NETs 在血栓形成中发挥的作用逐渐被认识。NETs 及其成分通过活化血小板和激活凝血途径等方式促进血栓形成。已有研究^[14]证实冠状动脉血栓中 NETs 的含量与心肌灌注水平成负相关,冠状动脉血中 DNA-组蛋白/NETs 与血栓 NETs 的含量呈正相关,因此减少冠状动脉血栓或血浆中 NETs 有助于增加心肌灌注水平。ELISA 结果表明替格瑞洛组较氯吡格雷组的冠状动脉血浆中的 DNA-组蛋白/NETs 的表达有下降趋势,但两组无统计学差异。此结果证明 STEMI 患者冠状动脉血浆中表达 NETs,但可能由于样本例数限制,两组 DNA-组蛋白/NETs 的表达无差异。NETs 是由于 DNA、组蛋白和颗粒源性蛋白组成的网状结构,其 DNA-组蛋白/NETs 作为 NETs 的标志物,然而嗜酸性粒细胞^[15]和单核-巨噬细胞^[16]也能形成这种网状结构,因此血浆中 DNA-组蛋白/NETs 的表达可能会有所影响。

3.4 NETs 的应用价值

炎症指标对心肌梗死的临床诊治与预后判断有重要意义,例如 PMNs、中性粒细胞/淋巴细胞比值和超敏 C 反应蛋白等,此外 PMNs 释放的 NETs 也是作为判断心肌梗死预后的炎症指标之一^[17]。本研究进一步证实了 STEMI 患者冠状动脉血浆中表达 DNA-组蛋白/NETs。目前 NETs 在许多炎性疾病,如系统性红

斑狼疮、血管炎和急性肺损伤等疾病中的致病作用逐渐被认识到^[18]。近年来,越来越多的研究表明 NETs 对于冠心病有预测作用。NETs 的标志物(双链 DNA、DNA-组蛋白复合体和 MPO-DNA 复合体)有预测冠心病严重程度的作用^[18]。在 282 例冠状动脉疾病患者中,冠状动脉粥样硬化严重的患者 NETs 标志物水平明显升高,而且这些标志物也与凝血功能的活跃程度相关^[19]。循环血中 DNA-组蛋白/NETs 的含量与冠状动脉狭窄风险显著相关,MPO-DNA 复合体则被认为可预测高危心脏事件的发生^[18]。

3.5 研究的局限性及展望

本试验证明替格瑞洛组比氯吡格雷组显著减少 STEMI 患者冠状动脉血栓 PMNs 的数量。但替格瑞洛与氯吡格雷是通过直接抑制 PMNs 还是通过抑制血小板的作用间接影响 PMNs 的数量有待进一步探究,可增加体外试验验证两种药物对 PMNs 的影响。其次,研究验证了 STEMI 患者冠状动脉血浆表达 NETs,虽然替格瑞洛组与氯吡格雷组 NETs 表达无明显差异,但有下降趋势,可增加冠状动脉血浆的样本量进一步分析。此外, P_2Y_{12} 受体拮抗剂对 NETs 是否有影响并未明确证实,课题组接下来将进一步通过脂多糖活化 PMNs 体外诱导 NETs 的形成,分别予以对照组、替格瑞洛组和氯吡格雷组,检测其 NETs 的表达是否有差异。本课题研究分析了替格瑞洛组与氯吡格雷组冠状动脉血浆 NETs 的表达,既往研究表明冠状动脉血浆 NETs 的表达与冠状动脉血栓 NETs 的负荷相关,可进一步比较氯吡格雷与替格瑞洛对冠状动脉血栓 NETs 的影响,从而对比两种药物对血栓炎症浸润程度的影响。

4 结论

替格瑞洛比氯吡格雷能更显著地抑制冠状动脉血栓中 PMNs 数量和 MPO 阳性细胞数量,从而减轻 STEMI 患者的血栓炎症。

参考文献

- [1] Yunoki K, Naruko T, Inoue T, et al. Relationship of thrombus characteristics to the incidence of angiographically visible distal embolization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with thrombus aspiration[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(4):377-385.
- [2] Kacprzak M, Zielinska M. Prognostic value of myeloperoxidase concentration in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 223(2):452-457.
- [3] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. *Science*, 2004, 303(5663):1532-1535.
- [4] Megens RT, Vijayan S, Lievens D, et al. Presence of luminal neutrophil extracellular traps in atherosclerosis[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(3):597-598.

(下转第 562 页)

维化的重要诱因,但其具体机制尚无体内外试验证实。

本研究结果提示,高血压性左心室肥厚患者外周血 miR-26a-5p 呈低表达,且与左心室肥厚超声心动图指标变化密切相关,可用于诊断早期左心室肥厚,或可能为高血压性左心室肥厚治疗研究的新方向;其与年龄、高血压病程和血尿酸水平均为高血压患者出现左心室肥厚的危险因素。

参考文献

- [1] 林德洪,钟江华,郑颖,等. miRNA-1 在高血压左心室肥厚诊断中的价值[J]. 临床心血管病杂志,2017,33(10):962-965.
- [2] Hamdani G, Nehus EJ, Hanevold CD, et al. Ambulatory blood pressure, left ventricular hypertrophy, and allograft function in children and young adults after kidney transplantation[J]. *Transplantation*, 2017, 101(1):150-156.
- [3] 蒋显超. 肥厚型心肌病的基因治疗研究进展[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(3):335-339.
- [4] Liga R, Gimelli A, Marzullo P, et al. Myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine imaging in hypertension and left ventricular hypertrophy[J]. *J Nucl Cardiol*, 2018, 25(2):461-470.
- [5] 张娟姐,张国春,冯红旗,等. 循环微小 RNA-133a、半乳糖凝集素-3 在慢型克山病与扩张型心肌病中的差异表达及临床应用价值[J]. 中华地方病学杂志, 2018, 37(5):362-365.
- [6] 张楚婕. 循环微小 RNA 诊断心肌病变的研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2017, 44(1):110-116.
- [7] Niemirska A, Litwin M, Trojanek J, et al. Altered matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 levels in children with primary hypertension[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(9):1815-1822.
- [8] Duman H, Bahçeci I, Çinier G, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with increased sirtuin level in newly diagnosed hypertensive patients[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41(6):511-515.
- [9] Bursztyn M, Jacobs JM, Hammerman-Rozenberg A, et al. Prevalence of orthostatic hypertension in the very elderly and its relationship to all-cause mortality[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(10):2053-2058.
- [10] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 31(10):833-853.
- [11] Tsuruda T, Sekita-Hatakeyama Y, Hao Y, et al. Angiotensin II stimulation of cardiac hypertrophy and functional decompensation in osteoprotegerin-deficient mice[J]. *Hypertension*, 2016, 67(5):848-856.
- [12] 高明喜, 廖敏蕾, 温沁竹. 循环 miRNA-29a-3P 水平变化与高血压患者左室肥厚的关系分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(9):925-928.
- [13] No Authors Listed. Correction to: miR-143 activation regulates smooth muscle and endothelial cell crosstalk in pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ Res*, 2017, 120(4):e6.
- [14] Wachtell K, Okin PM. An age-old test in old age: ECG left ventricular hypertrophy and cardiovascular outcomes in the elderly[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(11):2145-2146.
- [15] Saleh L, Samantar R, Garrelds IM, et al. Low soluble Fms-like tyrosine kinase-1, endoglin, and endothelin-1 levels in women with confirmed or suspected pre-eclampsia using proton pump inhibitors[J]. *Hypertension*, 2017, 70(3):594-600.
- [16] Chen Y, Liu JH, Zhen Z, et al. Assessment of left ventricular function and peripheral vascular arterial stiffness in patients with dipper and non-dipper hypertension[J]. *J Invest Med*, 2018, 66(2):319-324.
- [17] Moazzami K, Ostovaneh MR, Ambale Venkatesh B, et al. Left ventricular hypertrophy and remodeling and risk of cognitive impairment and dementia: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)[J]. *Hypertension*, 2018, 71(3):429-436.

收稿日期:2020-01-02

(上接第 541 页)

- [5] Schrottmaier WC, Kral JB, Badnaya S, et al. Aspirin and P2Y12 inhibitors in platelet-mediated activation of neutrophils and monocytes[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(3):478-489.
- [6] Jia LX, Qi GM, Liu O, et al. Inhibition of platelet activation by clopidogrel prevents hypertension-induced cardiac inflammation and fibrosis[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, 27(6):521-530.
- [7] Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008, 72(7):950-957.
- [8] Bagheri F, Khor V, Alizadeh AM, et al. Reactive oxygen species-mediated cardiac-reperfusion injury: mechanisms and therapies[J]. *Life Sci*, 2016, 165(1):43-55.
- [9] Arakawa K, Yasuda S, Hao H, et al. Significant association between neutrophil aggregation in aspirated thrombus and myocardial damage in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction[J]. *Circ J*, 2009, 73(1):139-144.
- [10] Liverani E, Rico MC, Garcia AE, et al. Prasugrel metabolites inhibit neutrophil functions[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 344(1):231-243.
- [11] Badnaya S, Butler LM, Söderberg-Naucler C, et al. Platelets directly enhance neutrophil transmigration in response to oxidized low-density lipoprotein[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108(4):719-729.
- [12] Evangelista V, Manarini S, Dell'Elba G, et al. Clopidogrel inhibits platelet-leukocyte adhesion and platelet-dependent leukocyte activation[J]. *Thromb Haemost*, 2005, 94(3):568-577.
- [13] Yunoki K, Naruko T, Sugioka K, et al. Erythrocyte-rich thrombus aspirated from patients with ST-elevation myocardial infarction; association with oxidative stress and its impact on myocardial reperfusion[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(12):1480-1490.
- [14] Mangold A, Alias S, Scherz T, et al. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size[J]. *Circ Res*, 2015, 116(7):1182-1192.
- [15] Yousefi S, Gold JA, Andina N, et al. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense[J]. *Nat Med*, 2008, 14(9):949-953.
- [16] Chow OA, von Köckritz-Blickwede M, Bright AT, et al. Statins enhance formation of phagocyte extracellular traps[J]. *Cell Host Microbe*, 2010, 8(5):445-454.
- [17] 杨颜瑜, 苏星, 谭敏, 等. 炎症指标与急性心肌梗死研究进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(6):947-950.
- [18] 尹晓雪, 王琪, 高飞, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在非感染性炎症疾病中的作用[J]. 免疫学杂志, 2015, 31(6):537-540.
- [19] Borissoff JJ, Joosen IA, Versteijlen MO, et al. Elevated levels of circulating DNA and chromatin are independently associated with severe coronary atherosclerosis and a prothrombotic state[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(8):2032-2040.

收稿日期:2020-01-20