

急性冠脉综合征合并糖尿病患者 P₂Y₁₂ 受体拮抗剂治疗进展

努尔古丽·玉苏普¹ 古力尼孜尔·麦麦提吐尔孙¹ 陈清杰² 艾尔肯·阿吉²

(1. 新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830054)

【摘要】 急性冠脉综合征(ACS)是一种极度危及人们生存的常见疾病。双联抗血小板治疗始终是 ACS 治疗的基石。这种双联抗血小板治疗方案可有效地减少 ACS 患者的缺血及血栓风险事件。糖尿病是冠状动脉粥样硬化性心脏病的传统危险因素,ACS 合并糖尿病时增加心血管死亡率,且糖尿病患者大多数具有高龄以及合并症的患病率较高等特点,因此 P₂Y₁₂ 受体拮抗剂的选择在 ACS 合并糖尿病患者中显得尤为重要。现对近期 ACS 合并糖尿病患者使用 P₂Y₁₂ 受体拮抗剂治疗的有关研究进行总结,对临床实践和治疗提供借鉴。

【关键词】 急性冠脉综合征;糖尿病;抗血小板治疗;P₂Y₁₂ 受体拮抗剂

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.07.005

P₂Y₁₂ Receptor Antagonist Therapy in Acute Coronary Syndrome with Diabetes Mellitus

Nurgul·Yusup¹, Gulnigar·Mamattursun¹, CHEN Qingjie², Arkin·Aji²

(1. Xinjiang Medical University Graduate School, Urumqi 830054, Xinjiang, China; 2. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

【Abstract】 Acute coronary syndrome(ACS) is a common disease that extremely endangers people's survival. Dual antiplatelet therapy has always been the cornerstone of ACS treatment. The dual antiplatelet therapy can effectively reduce the risk of ischemia and thrombosis events in ACS patients. Diabetes mellitus(DM) is a traditional risk factor for coronary atherosclerotic heart disease. ACS patients with DM increase cardiovascular mortality, and most of DM patients are old and the prevalence of complications is high. The choice of P₂Y₁₂ receptor antagonist is particularly important in ACS patients with DM. This article summarizes the recent research on the use of P₂Y₁₂ receptor antagonists in ACS patients with DM, and hope to provide reference for clinical practice and treatment.

【Key words】 Acute coronary syndrome; Diabetes mellitus; Antiplatelet therapy; P₂Y₁₂ receptor antagonist

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是影响世界人口死亡和发病的主要原因之一^[1]。动脉粥样硬化斑块被破坏后,血小板凝集活化引起冠状动脉血栓形成,这均可影响血流供应而导致心肌缺血。因此,抗血小板治疗是 ACS 防治目标的关键组成部分。在中国,有 37% 的 ACS 患者患有糖尿病(diabetes mellitus, DM)^[2]。与非 DM 患者相比,DM 患者的动脉粥样硬化损害更为突出^[3],且不少患者为高龄,住院时间更长,住院死亡率更高^[4]。ACS 合并 DM 患者行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后会增加出血及血栓发生风险,降低生存率^[5-6]。有研究^[5]表明,尽管进行了最佳二级预防治疗,但 ACS 合并 2 型 DM 患者的血栓仍具有数量多、纤维蛋白原排列紊乱并且更耐自溶等显著特征。这突出表明需充分的抗血栓保护,从而改良 ACS 合并

DM 患者的抗血小板治疗计划。

临床上,ACS 患者抗栓疗法的关键是阿司匹林 + 1 种 P₂Y₁₂ 受体拮抗剂共同使用的双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)。与阿司匹林单药比较,采用 DAPT 可降低 ACS 患者和/或行 PCI 患者的缺血风险。与非 DM 患者相比,DM 患者的血小板反应性显著增加^[6],因而关于行有创治疗的 ACS 合并 DM 患者,需更有效的血小板抑制剂。但临床实践中,探究药物安全性和有效性所显现的个体差别,ACS 合并 DM 患者的用药选择及时间等成为临床医生须考虑的关键问题。此外,近期研究^[7]表明,P₂Y₁₂ 受体拮抗剂单药抗血小板治疗(single antiplatelet therapy, SAPT)是 DM 患者行 PCI 支架植入术后的另一个很有前途的替代治疗方案,它可减少主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)的发生。现对国内

外研究中 ACS 合并 DM 患者接受 P_2Y_{12} 受体拮抗剂相关的疗效和安全性进行回顾,为临床工作中选用适合的 P_2Y_{12} 受体拮抗剂提供确定的参考价值。

1 P_2Y_{12} 受体拮抗剂的药理作用以及在 DM 时发生的变化

血浆中的腺苷二磷酸能激活血小板中的 P_2Y_{12} 受体,导致 G α 蛋白介导的腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC) 的抑制,从而限制血小板对前列环素 (prostacyclin, PGI $_2$) 抗聚集作用的反应。在 ACS 的情况下,PGI $_2$ /AC 信号通路的完整性不同程度地受损,并且这种损害伴随 DM/高血糖而加重^[8]。因为高血糖能直接通过调节促氧化剂和炎症物质的分泌,从而引起 P 选择素的表达并促进血小板黏附,进而直接干扰血小板活动^[9]。在临床工作中,目前常用的 P_2Y_{12} 受体拮抗剂包括氯吡格雷、替格瑞洛和普拉格雷。

氯吡格雷是最初用于临床的抗血小板药,是噻吩吡啶类的前体药,需经过肝脏正常代谢成活化代谢物,因个体差异较大,临床应用上存在不少困难^[10]。与非 DM 患者相比,DM 患者易减弱氯吡格雷诱导的抗血小板作用,其原因是 P_2Y_{12} 信号通路的功能状态发生变化^[11],即氯吡格雷抵抗^[12],这与心肌的缺血风险呈高度正相关。

替格瑞洛和普拉格雷是新型 P_2Y_{12} 受体拮抗剂,与氯吡格雷相比,其抑制血小板的作用更快。Nardin 等^[13]发现接受阿司匹林+替格瑞洛治疗的 ACS 患者 (DM 占 38.4%) 中,DM 患者残留的血小板高反应性发生率为非 DM 患者的 2 倍 (18.8% vs 9.4%),因此 DM 是 ACS 患者替格瑞洛疗效减弱的独立预测因子。同样,Verdoia 等^[14]发现阿司匹林+普拉格雷治疗的 ACS 患者中,DM 患者血小板高反应性发生率仍较高,且糖化血红蛋白 ($OR = 2.1, P = 0.002$) 和低密度脂蛋白 ($OR = 1.03, P = 0.003$) 被认为是普拉格雷对血小板抑制不佳的独立影响因素。此外,与低密度脂蛋白 ($r = 0.13, P = 0.09$) 相比,腺苷二磷酸介导的血小板聚集作用与糖化血红蛋白的线性关系 ($r = 0.24, P = 0.002$) 更强。

总之,DM 伴血糖控制不佳者会削弱抗血小板作用。因此在 ACS 患者的 DAPT 中,要考虑 DM 对 P_2Y_{12} 受体拮抗剂类药物的影响,通过加强对 DM 患者的血糖管理,可改善发生急性心血管事件患者的预后。

2 ACS 合并 DM 患者的 DAPT 策略与药物选择

目前不少指南介绍了 ACS 合并 DM 患者的不同抗栓疗法。2018 年的 ACS 特殊群体治疗指南^[15]中指出,针对 DM 合并 ACS 或行 PCI 者,推荐含阿司匹林的 DAPT 至少 1 年;针对合并 DM 的 ACS 者行 PCI 后,

推荐使用阿司匹林基础上增加氯吡格雷和西洛他唑治疗 6~9 个月,后继续 DAPT 至少 1 年。2020 亚太 P_2Y_{12} 受体拮抗剂应用专家共识^[16]指出,ACS 特定人群 (合并 DM 等) 可考虑延长 DAPT 时间,治疗前必须慎重判别缺血与出血风险。然而,DM 患者的出血倾向仅限于胰岛素治疗患者^[17]。因此,对 ACS 合并 DM 的患者拟定 DAPT 方案时,有必要评价缺血和出血之间的均衡,密切关注血糖和胰岛素使用情况。以下将对比氯吡格雷、替格瑞洛和普拉格雷在 ACS 合并 DM 患者中的利弊。

2.1 氯吡格雷

虽然氯吡格雷的血小板反应活性显著高于替格瑞洛和普拉格雷,但仍不可忽略其在降低出血风险方面可能存在的优点,故在临床上广泛使用。纳入了 270 例合并 DM 的 ACS 亚洲患者的研究^[18]显示,随访 6 个月,虽然两组的有效终点存活率相同 (各 133 例),但氯吡格雷组的出血风险较替格瑞洛组降低了 8.3%。Park 等^[19]比较了替格瑞洛和氯吡格雷在韩国急性心肌梗死患者 (DM 占 22%) 中的疗效差异,发现替格瑞洛组并未降低心肌梗死或卒中风险,出血事件发生率较氯吡格雷组增加了 6.4%。一项回顾性研究^[20]评价了在 ACS 患者中氯吡格雷改为替格瑞洛的效果,结果显示 DM 是改用替格瑞洛的独立预测因素之一。与持续服用氯吡格雷的患者相比,出院时改为服用替格瑞洛的患者 (占 13.4%) 净临床不良事件发生率 ($HR = 1.51, 95\% CI 1.18 \sim 1.91$) 或出血学术研究会 (Bleeding Academic Research Consortium, BARC) 定义的 2/3/5 型出血率 ($HR = 2.01, 95\% CI 1.52 \sim 2.66$) 更高。

2.2 替格瑞洛和普拉格雷

研究表明,替格瑞洛和普拉格雷较氯吡格雷能更有效地降低 ACS 合并 DM 患者的 MACE 风险。PLATO 研究^[21]纳入了 186 241 例 ACS 患者 (其中 DM 和肾功能不全患者为 15 108 例),发现在不发生大出血事件的前提下,相比于氯吡格雷,替格瑞洛治疗 1 年后 MACE 的发生率降低 13.91%。然而,有研究^[22]同样也比较了氯吡格雷和替格瑞洛的疗效,倾向评分分层后的结果显示替格瑞洛在预防 MACE 和出血方面并不优于氯吡格雷。Gil-Perez 等^[23]的回顾性研究纳入 1 717 例 ACS 患者 (DM 占 38%),其中 DM 患者多为高龄、合并症发病率较高的女性患者。在 DM 高危患者中,相比于氯吡格雷,替格瑞洛和普拉格雷明显降低了 MACE 的发生率 ($aHR = 1.71, 95\% CI 1.11 \sim 2.63$) 和全因死亡率 ($aHR = 2.47, 95\% CI 1.23 \sim 4.96$)。

尽管替格瑞洛和普拉格雷在 2 型 DM 患者中具有类似的抑制血小板效果,但根据以上研究无法评估二者之间的疗效。RENAMI 研究中心^[24]对替格瑞洛和普拉格雷在 ACS 合并 DM 患者中进行比较,发现普拉格雷较替格瑞洛有更高的死亡率,BARC 2~5 型出血的风险更大(2.8% vs 0.8% 和 6.0% vs 2.6%),而心肌梗死复发率和支架内血栓形成发生率基本相似。ISAR-REACT 5 前瞻性研究报告^[25]发现,在 ACS 合并 DM 组中,替格瑞洛和普拉格雷在主要终点(11.2% vs 13.0%)和出血风险(6.9% vs 5.5%)方面的效果相似(无论 DM 状态如何)。

抗血小板作用像“双刃剑”,抑制血小板聚集的同时有加重大出血的趋势,因此制定“1+1>2”的 DAPT 方案很关键。与氯吡格雷相比,替格瑞洛和普拉格雷在缺血风险高的 DM 患者中的有效性带来的益处可能大于出血风险的代价。但对出血事件较多的患者,出血风险更低的氯吡格雷或许是可行的选择之一,从而减少可控的心血管活动。

3 DAPT 疗程

即使接受了 DAPT,DM 患者的 MACE 和出血事件的发生率仍高于非 DM 患者。DAPT 中难免因药物不良反应引起出血,在保证疗效的前提下尽可能降低出血风险,适当缩短的 DAPT 疗程方案逐渐成为热点。一项纳入了 18 个随机对照试验(20 536 例 DM 患者)的荟萃分析^[26],比较了短疗程组(≤ 3 个月)、中疗程组(6 个月)、标准疗程组(12 个月)和延长疗程组(> 12 个月)在 PCI 后的 DM 患者中 DAPT 的有效性和安全性,发现短期 DAPT(< 3 个月)在减少主要终点事件方面是最佳的($OR = 0.48, 95\% CI 0.25 \sim 0.85$)。另一项荟萃分析^[27]也表明,与标准 DAPT 相比,超短期 DAPT(1~3 个月)可显著降低 DM 患者发生净临床不良事件和 MACE 的风险,同时也可降低大出血或小出血的发生率($OR = 0.69, 95\% CI 0.52 \sim 0.93$)。

然而,由于 DM 患者缺血和出血事件发生率较高,适当延长 DAPT 的医疗期限也许有“1+1>2”效应,可能并不会提高出血率,反而可能减少 MACE 的发生。Lee 等^[28]研究表明,与 1 年的 DAPT 疗程比较,较长疗程(1~2 年)的治疗降低了 DM 患者的全因死亡率($HR = 0.78, 95\% CI 0.72 \sim 0.84$)、心血管死亡率($HR = 0.79, 95\% CI 0.73 \sim 0.86$)、心肌梗死发生率($HR = 0.78, 95\% CI 0.71 \sim 0.85$),但未增加复合出血事件。Wang 等^[29]研究纳入了接受 PCI 的 ACS 和 DM 患者并分为两组,一组服用阿司匹林+氯吡格雷 1 年或以上($n = 9\ 116$),另一组用时 < 1 年($n = 3\ 290$)。结果显示,长期的 DAPT 可降低全因死亡风险($P <$

0.000 1)和心肌梗死风险($P = 0.003\ 5$)。

对于存在高缺血风险的 DM 患者,缩短 DAPT 疗程可能减少出血事件以及降低医疗费用等。对于不存在高出血风险的高危 DM 患者,将 DAPT 延长到指南推荐的期限之外也许是合理的。鉴于以上原因,DM 患者 PCI 后 DAPT 的最佳持续时间仍存在争议,因此必须强调 DAPT 的持续时间应基于出血和缺血的风险评估。

4 SAPT 疗程

短期 DAPT 后停用阿司匹林已成为避免出血的策略,因此近年来许多对接受 P_2Y_{12} 受体拮抗剂的 SAPT 策略(即 PCI 后接受或不接受短时间 DAPT,之后接受 1 种 P_2Y_{12} 受体拮抗剂单药治疗)相关大型研究逐渐出现。令人惊讶的是,SAPT 可降低 DM 患者发生 MACE 的风险^[7]。STOPDAPT-2 研究^[30]比较了氯吡格雷的 SAPT 策略与常规 DAPT 策略,发现口服 1 个月 DAPT 后替换为氯吡格雷单药较 1 年 DAPT 的主要终点风险(心源性死亡、心肌梗死、卒中和支架内血栓形成)方面并无显著差异,但 SAPT 组存在继发性出血终点风险更低趋势($HR = 0.46$)。另一项研究^[31]显示 DAPT 1~2 个月后使用氯吡格雷单药治疗的益处和危害无定论,因为 MACE 的发生率增加。

短期 DAPT 后的替格瑞洛单药应用可减少出血事件。TWILIGHT 研究^[32]纳入了 7 119 例接受 PCI 的患者(DM 为 2 620 例),标准 DAPT 治疗 3 个月后,无任何重大不良事件的 DM 队列随机分为两组并继续治疗 9 个月。该研究结果显示,与标准 DAPT 组($n = 1\ 301$)相比,替格瑞洛单药治疗组($n = 1\ 319$)在 BARC 2/3/5 型出血的主要结局方面减少了 28 例;在全因死亡、心肌梗死或卒中的复合结局方面减少了 16 例。类似地,在 GLOBAL LEADERS 研究^[33]中纳入的 2 092 例 ST 段抬高型心肌梗死患者(含 335 例 DM)被随机分组,试验组先接受了 1 个月的标准 DAPT 后继续接受 23 个月的替格瑞洛单药治疗;而对照组则接受了 1 年的标准 DAPT 后继续接受 1 年的阿司匹林单药治疗。该研究结果显示,SAPT 策略的抗缺血疗效并不劣于 DAPT 策略,且二者的净临床不良事件($HR = 0.96$)和复合终点($HR = 0.96$)的发生率均不受干扰,而试验组的 BARC 3 或 5 型出血风险低于对照组($HR = 0.61$),可得出 ST 段抬高型心肌梗死后无阿司匹林的 SAPT 策略存在潜在的安全性。

综上所述,行 PCI 后 DM 等高危患者接受 SAPT 的临床相关出血发生率低于 DAPT。出血风险有各种原因,因此需更多的研究探索 SAPT 策略的疗效和安全性,尤其是对于 DM 等高危患者。基于目前的研究

结论,氯吡格雷长期 SAPT 方案对 DM 患者的收益有限,而 TWILIGHT^[32] 和 GLOBAL LEADERS^[33] 等大型研究则提示替格瑞洛长期 SAPT 可能是预防 DM 患者出血事件的可行选择之一,这就表明需更新接受 PCI 的 DM 等高危患者抗血小板管理的实践指南。目前,STOPDAPT-2 试验^[30] (NCT 04609111) 正在进行中,以研究 ACS 和/或高出血风险患者在行 PCI 前进行的完全无阿司匹林策略和低剂量普拉格雷单药疗法,可能会为高出血人群的“无早期 DAPT”的 SAPT 策略提供启示。

5 结语

目前 ACS 合并 DM 患者的心血管风险明显增加,因此临床工作中应对 ACS 特殊群体加强治疗管理,尽量应用“利大于弊”的抗血小板模式,提高患者的生活质量。针对 ACS 高危患者在 DAPT 的基础上做“1 种 P₂Y₁₂受体拮抗剂和/或阿司匹林”治疗模式,可有效减少心血管事件和死亡事件。随着越来越多纳入 DM 等高危人群的冠心病临床研究工作的开展,使用 P₂Y₁₂受体拮抗剂治疗将会得到越来越充分的循证性临床资料。

参考文献

- [1] Alenazy FO, Thomas MR. Novel antiplatelet targets in the treatment of acute coronary syndromes[J]. *Platelets*, 2021, 32(1):15-28.
- [2] Wang L, Cong HL, Zhang JX, et al. Triglyceride-glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):80.
- [3] Kim YH, Her AY, Jeong MH, et al. Effects of stent generation on clinical outcomes after acute myocardial infarction compared between prediabetes and diabetes patients[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):9364.
- [4] Deedwania P, Acharya T, Kotak K, et al. Compliance with guideline-directed therapy in diabetic patients admitted with acute coronary syndrome: findings from the American Heart Association's Get With The Guidelines-Coronary Artery Disease (GWTG-CAD) program[J]. *Am Heart J*, 2017, 187:78-87.
- [5] Viswanathan GN, Marshall SM, Balasubramanian K, et al. Differences in thrombus structure and kinetics in patients with type 2 diabetes mellitus after non ST elevation acute coronary syndrome[J]. *Thromb Res*, 2014, 133(5):880-885.
- [6] Angiolillo DJ, Badimon JJ, Saucedo JF, et al. A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes Mellitus (OPTIMUS)-3 Trial[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(7):838-846.
- [7] Feng WH, Chang YC, Lin YH, et al. Comparative efficacy and safety of P₂Y₁₂ inhibitor monotherapy and dual antiplatelet therapy in patients with and without diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9):4549.
- [8] Imam H, Nguyen TH, de Caterina R, et al. Impaired adenylate cyclase signaling in acute myocardial ischemia: impact on effectiveness of P₂Y₁₂ receptor antagonists[J]. *Thromb Res*, 2019, 181:92-98.
- [9] Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment[J]. *Diabetes*, 2005, 54(8):2430-2435.
- [10] 沈迎,丁风华,张瑞岩,等. 高龄老年(≥75岁)急性冠状动脉综合征患者规范化诊疗中国专家共识解读[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(z1):13-17.
- [11] Angiolillo DJ, Jakubowski JA, Ferreiro JL, et al. Impaired responsiveness to the platelet P₂Y₁₂ receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(10):1005-1014.
- [12] Pereira NL, Rihal CS, So DYF, et al. Clopidogrel pharmacogenetics[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(4):e007811.
- [13] Nardin M, Verdoia M, Sartori C, et al. Diabetes mellitus, glucose control parameters and platelet reactivity in ticagrelor treated patients[J]. *Thromb Res*, 2016, 143:45-49.
- [14] Verdoia M, Pergolini P, Nardin M, et al. Prevalence and predictors of high-on-treatment platelet reactivity during prasugrel treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing stent implantation[J]. *J Cardiol*, 2019, 73(3):198-203.
- [15] 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学分会介入心脏病学组,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性冠状动脉综合征特殊人群抗血小板治疗中国专家建议[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(4):255-266.
- [16] Chen WWC, Law KK, Li SK, et al. Extended dual antiplatelet therapy for Asian patients with acute coronary syndrome: expert recommendations[J]. *Intern Med J*, 2019, 49(suppl 1):5-8.
- [17] Cavallari I, Maddaloni E, Gragnano F, et al. Ischemic and bleeding risk by type 2 diabetes clusters in patients with acute coronary syndrome[J]. *Intern Emerg Med*, 2021, 16(6):1583-1591.
- [18] He P, Luo X, Li J, et al. Clinical outcome between ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome and diabetes[J]. *Cardiovasc Ther*, 2021, 2021:5546260.
- [19] Park DW, Kwon O, Jang JS, et al. Clinically significant bleeding with ticagrelor versus clopidogrel in Korean patients with acute coronary syndromes intended for invasive management: a randomized clinical trial[J]. *Circulation*, 2019, 140(23):1865-1877.
- [20] Chen S, Li J, Qiu M, et al. Predictors and long-term outcomes of in-hospital switching from clopidogrel to ticagrelor among patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2022, 99(suppl 1):1424-1431.
- [21] Franchi F, James SK, Ghukasyan L, et al. Impact of diabetes mellitus and chronic kidney disease on cardiovascular outcomes and platelet P₂Y₁₂ receptor antagonist effects in patients with acute coronary syndromes: insights from the PLATO trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(6):e011139.
- [22] Li D, Sun Y, Ye X, et al. Comparison of net clinical benefit between clopidogrel and ticagrelor following percutaneous coronary intervention in patients in China with acute coronary syndrome[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(1):754-766.
- [23] Gil-Perez P, Ruiz-Nodar JM, Esteve-Pastor MA, et al. Clinical implications of diabetes mellitus in patients with acute coronary syndrome: prognostic role and use of new P₂Y₁₂ receptor inhibitors[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 184:109215.
- [24] Conrotto F, Bertaina M, Raposeiras-Roubin S, et al. Prasugrel or ticagrelor in patients with acute coronary syndrome and diabetes: a propensity matched substudy of RENAMI[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2019, 8(6):536-542.
- [25] Ndrepepa G, Kastrati A, Menichelli M, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes mellitus[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(19):2238-2247.
- [26] An K, Guo P, Qiu S, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy followed by monotherapy in diabetic patients after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation: a Bayesian network meta-analysis[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2021, 131(9):781-789.

- [27] Liang XY, Li Y, Qiao X, et al. Clinical outcomes of very short term dual antiplatelet therapy in patients with or without diabetes undergoing second-generation drug-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:655718.
- [28] Lee SJ, Choi DW, Kim C, et al. Prolonged dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus: a nationwide retrospective cohort study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:954704.
- [29] Wang W, Wang X, Zhang L, et al. Treatment outcomes of clopidogrel in patients with ACS and diabetes undergoing PCI—Analysis of Beijing Municipal Medical Insurance Database[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:713849.
- [30] Obayashi Y, Watanabe H, Morimoto T, et al. Clopidogrel monotherapy after 1-month dual antiplatelet therapy in percutaneous coronary intervention: from the STOPDAPT-2 total cohort[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2022, 15(8):e012004.
- [31] Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, et al. Comparison of clopidogrel monotherapy after 1 to 2 months of dual antiplatelet therapy with 12 months of dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome: the STOPDAPT-2 ACS randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2022, 7(4):407-417.
- [32] Angiolillo DJ, Baber U, Sartori S, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(19):2403-2413.
- [33] Gamal AS, Hara H, Tomaniak M, et al. 'Ticagrelor alone vs. dual antiplatelet therapy from 1 month after drug-eluting coronary stenting among patients with STEMI': a post hoc analysis of the randomized GLOBAL LEADERS trial[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2021, 10(7):756-773.

收稿日期:2022-09-14

(上接第 588 页)

- [38] Rohm I, Atiskova Y, Drobnik S, et al. Decreased regulatory T cells in vulnerable atherosclerotic lesions: imbalance between pro- and anti-inflammatory cells in atherosclerosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015:364710.
- [39] Lamberti G, Gelsomino F, Brocchi S, et al. New disappearance of complicated atheromatous plaques on rechallenge with PD-1/PD-L1 axis blockade in non-small cell lung cancer patient: follow up of an unexpected event[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12:1758835920913801.
- [40] Gelsomino F, Fiorentino M, Zompatori M, et al. Programmed death-1 inhibition and atherosclerosis: can nivolumab vanish complicated atheromatous plaques? [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(1):284-286.
- [41] Puri R, Nissen SE, Libby P, et al. C-reactive protein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels, associate with coronary atheroma regression and cardiovascular events after maximally intensive statin therapy[J]. *Circulation*, 2013, 128(22):2395-2403.
- [42] van der Valk FM, Kuijk C, Verweij SL, et al. Increased haematopoietic activity in patients with atherosclerosis[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(6):425-432.
- [43] Weitz-schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site[J]. *Nat Med*, 2001, 7(6):687-692.
- [44] Poels K, Neppelenbroek SIM, Kersten MJ, et al. Immune checkpoint inhibitor treatment and atherosclerotic cardiovascular disease: an emerging clinical problem[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6):e002916.
- [45] Kokolus KM, Zhang Y, Sivik JM, et al. Beta blocker use correlates with better overall survival in metastatic melanoma patients and improves the efficacy of immunotherapies in mice[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(3):e1405205.
- [46] Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(19):1838-1847.
- [47] Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26):2497-2505.
- [48] Kim ST, Bittar M, Kim HJ, et al. Recurrent pseudogout after therapy with immune checkpoint inhibitors: a case report with immunoprofiling of synovial fluid at each flare[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):126.
- [49] Cortellini A, Tucci M, Adamo V, et al. Integrated analysis of concomitant medications and oncological outcomes from PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in clinical practice[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2):e001361.

收稿日期:2022-12-07