

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2017)25-03-0264-05

## 替格瑞洛对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血清 hs-CRP 和 ESM-1 水平的影响及短期预后观察

魏鹏<sup>1</sup>, 杨向军<sup>2</sup>, 付强<sup>1</sup>, 路雯<sup>1</sup>, 凌琳<sup>2</sup>, 宗斌<sup>1</sup>, 张文俊<sup>3</sup>, 邱崇荣<sup>4</sup>, 白洁<sup>3</sup>

(1. 东南大学附属徐州市中心医院心内科, 江苏省徐州市 221009; 2. 苏州大学附属第一医院心内科, 江苏省苏州市 215006; 3. 第二军医大学附属上海长海医院老年科, 上海市 200433; 4. 赣州市人民医院心内科, 江西省赣州市 341000)

[关键词] 替格瑞洛; 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 内皮细胞特异性分子 1; 高敏 C 反应蛋白

[摘要] **目的** 观察并探讨替格瑞洛治疗下急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和内皮细胞特异性分子 1(ESM-1)的水平变化及短期预后。**方法** 入选首次发生症状并成功行急诊 PCI 的急性 STEMI 患者 107 例,按双抗血小板治疗时是否应用替格瑞洛将患者分为替格瑞洛组 54 例和氯吡格雷组 53 例,观察两组患者入院即刻、服药后 24 h、第 4 天及第 7 天 hs-CRP 和 ESM-1 的水平变化以及二者是否具有相关性,同时观察替格瑞洛对急性 STEMI 患者短期预后的影响。**结果** 两组患者 hs-CRP 和 ESM-1 水平在服药后 24 h 均有明显上升,两组间比较有统计学差异( $P<0.05$ );服药后第 4 天、第 7 天 hs-CRP 和 ESM-1 水平均呈下降趋势,两组间比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );ESM-1 随 hs-CRP 水平升高而升高,ESM-1 与 hs-CRP 呈正相关( $r=0.535$ ,  $P<0.001$ );替格瑞洛组与氯吡格雷组患者在缺血终点事件、出血事件以及总不良事件的发生率上比较均无统计学差异( $P>0.05$ )。**结论** 替格瑞洛在 STEMI 患者治疗中能够更加迅速降低细胞炎症反应并稳定血管内皮,从而改善动脉粥样硬化斑块的稳定性,减少血栓的形成及缺血终点事件的发生且并不增加明显出血风险,值得临床推荐使用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### The effect of ticagrelor on serum hs-CRP and ESM-1 and short-term prognosis of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

WEI Peng<sup>1</sup>, YANG Xiang-Jun<sup>2</sup>, FU Qiang<sup>1</sup>, LU Wen<sup>1</sup>, LING Lin<sup>2</sup>, ZONG Bin<sup>1</sup>, ZHANG Wen-Jun<sup>3</sup>, QIU Chong-Rong<sup>4</sup>, BAI Jie<sup>3</sup>

(1. Department of Cardiology, Xuzhou Central Hospital, the Affiliated Hospital of Southeast University, Xuzhou, Jiangsu 221009, China; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215006, China; 3. Department of Geriatrics, Changhai Hospital of the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 4. Department of Cardiology, People's Hospital of Ganzhou, Ganzhou, Jiangxi 341000, China)

[KEY WORDS] Ticagrelor; Acute ST-segment elevation myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Endothelial cell-specific molecule-1; High sensitivity C-reactive protein

[ABSTRACT] **Aim** To observe the changes of serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) levels and short-term prognosis of ticagrelor in treatment of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** A total of 107 patients with acute STEMI were selected, all of whom were treated in department of cardiology in our hospital for new onset of symptoms and received emergency PCI successfully. The patients were divided into two groups according to the application of ticagrelor in dual antiplatelet

[收稿日期] 2016-07-05

[修回日期] 2016-12-06

[基金项目] 江苏省青年医学人才项目资助(QNRC2016382);徐州市社会发展项目资助(KC16SH028)

[作者简介] 魏鹏,博士研究生,主治医师,研究方向为急性冠状动脉综合症的诊疗,E-mail 为 pennsylwestern@163.com。通讯作者杨向军,医学博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向为急性冠状动脉综合症的药物及介入治疗,E-mail 为 Yang\_Xiangjun@163.com。

therapy (DAPT): ticagrelor group ( $n=54$ ) and clopidogrel group ( $n=53$ ). Two groups of patients were observed for changes of hs-CRP and ESM-1 immediately after admission as well as 24 h, 4 d and 7 d after medication, their correlation, and influences of ticagrelor on short-term prognosis of patients with acute STEMI. **Results** Hs-CRP and ESM-1 of the two groups of patients were obviously elevated at 24 h after medication, and there were statistical differences ( $P<0.05$ ), and hs-CRP and ESM-1 of the two groups of patients were decreasing at 4 d and 7 d, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ); ESM-1 was increased with the increase of hs-CRP, showing a positive correlation between ESM-1 and hs-CRP ( $r=0.535$ ,  $P<0.001$ ), there were no statistical differences in comparison between the two groups in incidences of ischemic end event, hemorrhagic event and total adverse events ( $P>0.05$ ). **Conclusions** Ticagrelor can more quickly reduce the cell inflammation and stabilize endothelium in treatment of STEMI patients, so as to improve the stability of atherosclerotic plaque, reduce the formation of thrombus and ischemic end events, but it does not increase the risk of bleeding, which is worth of clinical application.

急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)中最危重类型,具有起病急、预后差、致死率高等特点<sup>[1]</sup>,其发生机制为冠状动脉粥样硬化致内皮损伤、炎性不稳定斑块破裂,继而血栓形成,从而引起罪犯血管的急性闭塞致心肌严重缺血甚至坏死。目前通过经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)尽早开通心肌梗死相关血管使缺血心肌再灌注已成为治疗 STEMI 的主要手段之一<sup>[2-3]</sup>,同时围绕着 STEMI 发病机制、抗栓、降低炎症反应、稳定斑块、改善血管内皮功能从而保护存活心肌也成为研究热点。本研究旨在观察在替格瑞洛治疗下行急诊 PCI 的急性 STEMI 患者血清中反映斑块稳定性的重要炎性标记物高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)和反映内皮功能紊乱的新型生物标记物内皮细胞特异性分子 1(endothelial cell-specific molecule-1, ESM-1)的水平变化以及二者是否具有相关性,同时观察替格瑞洛对急性 STEMI 患者短期预后的影响,寻找有效的治疗手段,从而达到减轻炎症反应、稳定血管内皮功能,降低心血管事件的目的。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象选择

序贯入选 2013 年 12 月至 2015 年 1 月因急性 STEMI 于徐州市中心医院住院并接受 PCI 且符合入选标准的患者共 107 例,其中男 62 例,女 45 例,年龄范围为 30~70 岁。在所有患者签署知情同意的情况下,按治疗时是否应用替格瑞洛完全随机分为替格瑞洛组(负荷剂量 180 mg,维持剂量每次 90 mg,每日 2 次)54 例和氯吡格雷组(负荷剂量 600 mg,维持剂量每次 75 mg,每日 1 次)53 例,并对所有入选患者进行出院后 30 天电话随访。所有病

例均符合 ESC/ACCF/AHA/WHF 第三次全球急性心肌梗死定义和中华医学会心血管病学分会 2010 急性心肌梗死诊断标准<sup>[4-5]</sup>,排除标准:①有严重替格瑞洛不良反应及氯吡格雷抵抗者;②既往有心肌梗死或伴有其他心脏病者和(或)有严重心力衰竭(NYHA 分级Ⅲ~Ⅳ级)者;③严重肝肾功能不全者;④既往有 PCI 术或 CABG 术史以及近期有其他手术或创伤史者;⑤合并糖尿病等内分泌疾病、慢性感染、消化道溃疡、血液病、恶性肿瘤、风湿结缔组织等免疫系统疾病者;⑥严重未控制的高血压以及脑血管疾病及周围血管病变者;⑦研究者认为其他不适合参加本研究的任何情况。

### 1.2 资料收集

包括患者的性别、年龄、体质指数、心血管危险因素(吸烟史、饮酒史、高血压病史、冠心病家族史、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯)、研究期间药物治疗(是否应用低分子肝素、糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 抑制剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、ACEI、他汀类药物、CCB、硝酸酯类药物、PPIs、 $H_2RA$ )、血小板计数、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、肌酐、尿素氮、应激血糖及心脏射血分数等。

### 1.3 hs-CRP 测定

于入院即刻(急诊 PCI 术前)、服药后 24 h 采肘静脉血以及服药后第 4 天、第 7 天晨起采取空腹肘静脉血,每次均为 5 mL,取标本上清应用 BN II 全自动蛋白分析仪(SIEMENS 公司生产,德国)及配套 hs-CRP 检测试剂应用化学发光法测定。

### 1.4 ESM-1 测定

所有对象于入院即刻(急诊 PCI 术前)、服药后 24 h 采肘静脉血以及服药后第 4 天、第 7 天晨起采取空腹肘静脉血,每次均为 5 mL,平卧至少 20 min,无需抗凝,立即置于 4℃ 冰箱中凝聚 1 h,4℃、3000 r/min 离心 15 min,EP 管提取血清分装,置于-80℃ 冰箱保存备用。采用 ELISA 检测血清 ESM-1

表达水平,试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供。

1.5 主要疗效终点观察

对上述分组患者进行 30 天跟踪随访,统计①缺血终点事件发生率:包括心源性死亡、急性心肌梗死、需要紧急冠状动脉血运重建及脑卒中;②出血事件发生率:依据 PLATO 出血标准确定住院期间及术后 30 天内主要安全终点(出血)事件发生率,包括主要出血(危及生命/致死性)、其他主要出血、次要出血、轻微出血、不需要医学干预的其他出血(如擦伤,牙龈出血,注射部位渗血等)<sup>[6]</sup>。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示,经过正态性检验,若符合正态分布,两组计量资料差异性分析采用独立样本 *t* 检验,若不符合正态分布,两组计量资料差异性分析采用 Mann-Whitney 秩和检验;计数资料用例数(百分数),采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法。变量间的相关性分析若符合双变量正态分布采用 Pearson 积差相关分析, $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

两组患者在性别、年龄、体质指数、心血管危险因素(吸烟史、饮酒史、高血压病史、冠心病家族史、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯)、研究期间药物治疗(是否应用低分子肝素、糖蛋白 II b/IIIa 抑制剂、 $\beta$  受体阻滞剂、ACEI、他汀类药物、CCB、硝酸酯类药物、PPIs、 $H_2$ RA)、血小板计数、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、肌酐、尿素氮、应激血糖及心脏射血分数方面未见统计学差异( $P>0.05$ ;表 1)。

2.2 hs-CRP 和 ESM-1 水平比较

两组患者 hs-CRP 和 ESM-1 水平在入院即刻比较未见明显差异( $P>0.05$ );服药后 24 h hs-CRP 和 ESM-1 水平均有明显上升,两组 hs-CRP 和 ESM-1 水平比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );服药后第 4 天、第 7 天两者均呈下降趋势,两组 hs-CRP 和 ESM-1 水平比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ;表 2)。

2.3 入院即刻 ESM-1 和 hs-CRP 的相关性

为了解 ESM-1 和 hs-CRP 的相关性,将入院即刻患者 ESM-1 与 hs-CRP 水平分别进行了双变量的 Spearman 相关分析,结果显示 ESM-1 随 hs-CRP 水平升高而升高,ESM-1 与 hs-CRP 呈正相关( $r=0.535, P<0.001$ ;图 1)。

2.4 30 天主要疗效终点比较

替格瑞洛组与氯吡格雷组患者在缺血终点事件、出血事件以及总不良事件的发生率上比较均无统计学差异( $P>0.05$ ;表 3)。

表 1. 两组患者基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data between the two groups

项目	替格瑞洛组 ( <i>n</i> = 54)	氯吡格雷组 ( <i>n</i> = 53)	<i>P</i> 值
男/女(例)	31/23	31/22	0.910
年龄(岁)	53.28±11.85	52.49±11.69	0.730
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	24.80±2.55	24.21±2.46	0.226
心血管危险因素[例(%)]			
吸烟史	26(48.1)	25(47.2)	0.919
饮酒史	30(55.6)	27(50.9)	0.633
高血压病史	21(38.9)	24(45.3)	0.503
冠心病家族史	5(9.3)	4(7.5)	1.000
TC(mmol/L)	4.88±0.55	4.75±0.66	0.290
LDLC(mmol/L)	3.09±0.41	3.18±0.40	0.272
TG(mmol/L)	1.35±0.43	1.33±0.43	0.785
研究期间药物治疗[例(%)]			
低分子肝素	54(100.0)	53(100.0)	—
GP II b/IIIa 抑制剂	24(44.4)	23(43.4)	0.913
$\beta$ 受体阻滞剂	43(79.6)	45(84.9)	0.475
ACEI/ARB	41(75.9)	40(75.4)	1.000
他汀类药物	54(100.0)	53(100.0)	1.000
CCB	18(33.3)	19(35.8)	0.784
硝酸酯类药物	47(87.0)	45(84.9)	0.751
PPIs	28(51.9)	30(56.6)	0.622
$H_2$ RA	13(24.1)	12(22.6)	0.861
谷草转氨酶(u/L)	39.39±8.50	41.45±6.96	0.174
谷丙转氨酶(u/L)	34.56±5.45	35.50±6.76	0.433
肌酐( $\mu$ mol/L)	88.38±11.09	85.11±9.90	0.111
尿素氮(mmol/L)	6.88±1.65	6.55±1.92	0.343
应激血糖(mmol/L)	7.67±2.30	7.99±2.42	0.483
EF 值( $\times 100\%$ )	0.50±0.04	0.49±0.06	0.511

表 2. 两组 hs-CRP 和 ESM-1 水平比较

Table 2. Comparison of serum hs-CRP and ESM-1 levels between the two groups

项目	替格瑞洛组 ( <i>n</i> = 54)	氯吡格雷组 ( <i>n</i> = 53)	<i>P</i> 值
hs-CRP(mg/L)			
入院即刻	7.83±2.84	7.91±2.72	0.779
服药后 24 h	26.07±5.34	27.89±6.50	0.002
服药后第 4 天	12.46±4.00	14.81±5.51	0.001
服药后第 7 天	6.15±1.67	7.03±2.31	0.011
ESM-1( $\mu$ g/L)			
入院即刻	1.13±0.15	1.12±0.18	0.806
服药后 24 h	1.20±0.18	1.27±0.19	0.046
服药后第 4 天	1.13±0.17	1.20±0.18	0.045
服药后第 7 天	1.05±0.16	1.12±0.16	0.012

表 3. 两组 30 天主要疗效终点比较  
Table 3. Comparison of major efficacy endpoint events of 30 days in the two groups

项目	替格瑞洛组 (n=54)	氯吡格雷组 (n=53)	P 值
缺血终点事件[例(%)]	1(1.9)	3(5.7)	0.363
心源性死亡	1(1.9)	1(1.9)	1.000
急性心肌梗死	0(0.0)	1(1.9)	1.000
紧急冠状动脉血运重建	0(0.0)	0(0.0)	—
脑卒中	0(0.0)	1(1.9)	1.000
出血事件[例(%)]	5(9.3)	4(7.5)	1.000
主要出血	0(0.0)	0(0.0)	—
其他主要出血	0(0.0)	0(0.0)	—
次要出血	1(1.9)	1(1.9)	1.000
轻微出血	4(7.4)	3(5.7)	1.000
总不良事件[例(%)]	6(11.1)	7(13.2)	0.740

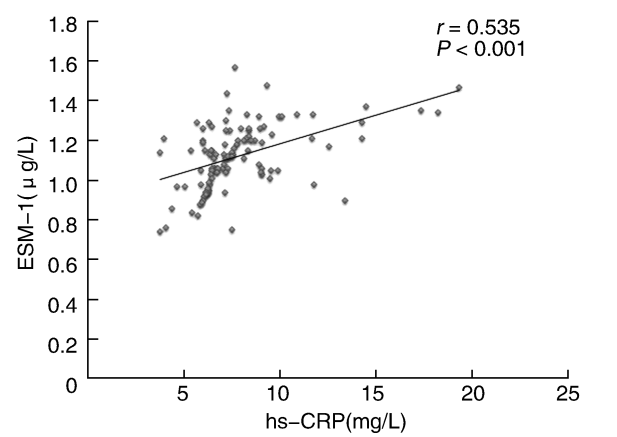


图 1. 血清 hs-CRP 和 ESM-1 水平相关性散点图  
Figure 1. Scatter diagram of correlation between serum hs-CRP and ESM-1 levels

3 讨论

替格瑞洛属于新型环戊基三唑嘧啶类(CPTP)口服 P2Y12 受体拮抗剂,与已有 P2Y12 受体拮抗剂氯吡格雷和普拉格雷相比,其无需代谢激活,于口服后迅速起效,中位达峰时间约为 1.5 h;与 P2Y12 受体呈可逆性结合,故停药后血小板功能恢复较快。此外,二者均还可以通过抑制炎症细胞如小胶质细胞、中性粒细胞、树突状细胞、单核-巨噬细胞表面的 P2Y12 受体影响炎症细胞迁移从而产生其他药理学作用<sup>[7-8]</sup>。

hs-CRP 是一种敏感性和特异性均较高的炎症标志物,可与血管内皮细胞及其他细胞相互作用促进血管炎性反应,使冠状动脉内斑块趋向不稳定甚

至破裂,从而引发白细胞黏附、血小板激活氧化、新血栓的产生等一系列病理生理过程,已被看作为 ACS 的独立预测因子,在炎症反应的判断、预测斑块稳定性和预测心血管事件等方面具有重要作用<sup>[9-10]</sup>。本研究结果发现,在服药后 24 h、第 4 天及第 7 天替格瑞洛组 hs-CRP 水平均低于氯吡格雷组,差异有统计学意义。表明替格瑞洛抑制血管炎性反应方面明显优于氯吡格雷,抗血小板药物之所以能有效抑制粥样硬化斑块的进展机制除了能抑制血小板聚集和血栓形成作用之外,还可能来自于对缺血缺氧环境的改善以及对免疫炎症反应的抑制。

ESM-1 主要由内皮细胞分泌,又称 Endocan,1996 年首次发现并报道<sup>[11]</sup>。研究表明,ESM-1 可能是内皮功能紊乱的一种新型生物标记物。Menon 等<sup>[12]</sup>在动物实验中发现 ESM-1 在粥样斑块中呈高表达,从而推测 ESM-1 的分泌增加可能促进血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)的迁移和增殖,并参与动脉粥样硬化的发病过程<sup>[12]</sup>。Kose 等<sup>[13]</sup>研究发现 ACS 患者 ESM-1 表达水平增高,推测 ESM-1 可能是反映一种新型内皮病理生物标记物。Tadzic 等<sup>[14]</sup>研究也证实,ESM-1 水平的下降可降低内皮细胞活化,从而延缓动脉粥样硬化的发展。Qiu 等<sup>[15]</sup>在观察不同应激血糖水平的急性 STEMI 患者时发现 ESM-1 水平可作为评价心血管事件预后的指标。而本研究发现替格瑞洛和氯吡格雷均有不同程度降低 ESM-1 作用,服药后 24 h、第 4 天及第 7 天替格瑞洛组与氯吡格雷组 ESM-1 水平比较均有统计学差异,提示替格瑞洛有改善血管内皮功能作用。

为了证实 ESM-1 确实参与 STEMI 的过程,本研究还进行了 ESM-1 和 hs-CRP 的相关性分析,结果显示 ESM-1 水平随炎症因子水平的升高而增加,ESM-1 和 hs-CRP 存在正相关( $r=0.535, P<0.001$ )。推测内皮功能紊乱标记物 ESM-1 可能与 hs-CRP 等炎症因子通过一系列复杂机制共同参与冠心病急性冠状动脉事件的发生与发展,ESM-1 刺激 hs-CRP 等炎症因子的释放,同时炎症因子又促进 ESM-1 表达,这在国内外鲜有报道,我们将在今后的研究中进一步追踪 ESM-1 与 ACS 二者的关系,并作一系列的报道。

本研究还显示替格瑞洛组患者 30 天缺血终点事件的发生率低于氯吡格雷组,但两组缺血终点事件发生率比较无统计学差异,这与国外研究不一致<sup>[16]</sup>,考虑可能与样本量较小有关,两组在出血事件的发生率上比较亦无统计学差异。提示替格瑞

洛组较氯吡格雷组出血风险并没有显著增加,是安全有效的。

综上所述,替格瑞洛在 STEMI 患者治疗中能够更好地降低炎症因子水平,抑制其反应并稳定血管内皮,从而改善动脉粥样硬化斑块的稳定性,减少血栓的形成及缺血终点事件的发生,且并不增加明显出血风险,值得临床推荐使用。

#### [参考文献]

- [1] Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(15): 1 379-387.
- [2] Pedersen F, Butrymovich V, Kelbk H, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(20): 2 101-108.
- [3] Gul M, Uslu N, Satilmisoglu H, et al. When should fQRS be evaluated as a noninvasive prognostic marker in patients undergoing primary PCI with STEMI[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2015, 20(2): 200-201.
- [4] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(16): 1 581-598.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(8): 675-690.
- [6] James S, Akerblom 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 patient outcomes (PLATO) trial[J]. *Am Heart J*, 2009, 157(4): 599-605.
- [7] Diehl P, Olivier C, Halscheid C, et al. Clopidogrel affects leukocyte dependent platelet aggregation by P2Y<sub>12</sub> expressing leukocytes[J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105(3): 379-387.
- [8] Webster CM, Hokari M, McManus A, et al. Microglial P2Y<sub>12</sub> deficiency/inhibition protects against brain ischemia[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70927.
- [9] Taniguchi H, Momiyama Y, Ohmori R, et al. Associations of plasma C-reactive protein levels with the presence and extent of coronary stenosis in patients with stable coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2005, 178(1): 173-177.
- [10] Kirbis S, Breskvar UD, Sabovic M, et al. Inflammation markers in patients, with coronary artery disease-comparison of intracoronary and systemic levels[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2010, 122(Suppl 2): 31-34.
- [11] Béchard D, Gentina T, Delehedde M, et al. Endocan is a novel chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan that promotes hepatocyte growth factor/scatter factor mitogenic activity[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(51): 48 341-349.
- [12] Menon P, Kocher ON, Aird WC. Endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1), a novel secreted proteoglycan stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and migration[J]. *Circulation*, 2011, 124(21): A15455.
- [13] Kose M, Emet S, Akpınar TS, et al. Serum endocan level and the severity of coronary artery disease: a pilot study[J]. *Angiology*, 2015, 66(8): 727-731.
- [14] Tadzic R, Mihalj M, Vcev A, et al. The effects of arterial blood pressure reduction on endocan and soluble endothelial cell adhesion molecules (CAMs) and CAMs ligands expression in hypertensive patients on Ca-channel blocker therapy[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2013, 37(2-3): 103-115.
- [15] Qiu C, Sui J, Zhang Q, et al. Relationship of endothelial cell-specific molecule 1 level in stress hyperglycemia patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study. *Angiology*, 2016, 67(9): 829-834.
- [16] 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.

(此文编辑 文玉珊)