

冠心病合并糖尿病患者替格瑞洛、氯吡格雷的抗栓效能评价及糖基化终末产物价值分析

张朝普¹, 孙 振¹, 王林仙²

(江苏大学附属医院 1. 心内科, 2. 干部病房, 江苏省镇江市 212001)

[关键词] 冠心病; 替格瑞洛; 血小板聚集率; 血栓弹力图; 糖基化终末产物

[摘要] **目的** 评估冠心病合并糖尿病患者替格瑞洛、氯吡格雷的抗栓效能并进一步分析血清糖基化终末产物在治疗过程中的作用。**方法** 入选 2014 年 10 月至 2017 年 2 月期间在江苏大学附属医院心内科行 PCI 术治疗的冠心病合并糖尿病患者 120 例。随机分为两组, 分别予以氯吡格雷($n=60$)及替格瑞洛($n=60$)治疗。双联抗血小板治疗前及治疗 1 周后采用流式细胞术检测血小板聚集率, 血栓弹力图检测花生四烯酸(AA)和二磷酸腺苷(ADP)途径诱导的血小板抑制率, 比较两组抗血小板治疗的效果。ELISA 法检测两组血清糖基化终末产物(AGE)水平。治疗 6 个月后通过随访观察两组患者出血事件及缺血事件发生情况。**结果** 两组患者治疗 1 周后替格瑞洛组血小板聚集率显著低于氯吡格雷组 $14.09\%[(35.92 \pm 7.57)\% \text{ 比 } (41.81 \pm 9.56)\%, P<0.05]$; 两组间经 AA 途径诱导的血小板抑制率差异无显著性($P>0.05$), 但经 ADP 途径诱导的血小板抑制率替格瑞洛组是氯吡格雷组的 1.22 倍 $[(65.73 \pm 11.69)\% \text{ 比 } (53.67 \pm 8.75)\%, P<0.05]$ 。治疗前两组患者血清 AGE 水平差异无显著性, 治疗后 1 周替格瑞洛组血清 AGE 水平低于氯吡格雷组, 差异有统计学意义 $[(18.71 \pm 3.14) \text{ mg/L} \text{ 比 } (25.71 \pm 4.01) \text{ mg/L}, P<0.05]$ 。Pearson 相关分析表明血清 AGE 水平与血小板聚集率正相关($r=0.87, P<0.001$), 与血小板抑制率负相关($r=-0.95, P<0.001$)。治疗 6 个月后随访显示两组间出血事件差异无显著性; 但在缺血事件方面, 替格瑞洛组发生总缺血事件的概率要显著低于氯吡格雷组 $(8.33\% \text{ 比 } 18.33\%, P<0.05)$ 。**结论** 替格瑞洛较氯吡格雷能明显降低 PCI 术后 1 周血小板聚集率, 减少半年缺血事件的发生率, 血清 AGE 水平可能是这一过程的关键节点。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Comparison of Ticagrelor and Clopidogrel in antithrombotic therapy in patients with coronary heart disease combined with diabetes mellitus and the role of serum advanced glycation end products

ZHANG Chao-Pu¹, SUN Zhen¹, WANG Lin-Xian²

(1. Department of Cardiology, 2. Cadre Ward, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China)

[KEY WORDS] Coronary heart disease; Ticagrelor; Platelet aggregation rate; Thromboelastogram; Advanced glycation end products

[ABSTRACT] **Aim** To access the antithrombotic effect of Ticagrelor and Clopidogrel in diabetic coronary atherosclerotic heart disease and further illustrate the role of serum advanced glycation end products(AGE) in treatment.

Methods 120 patients suffered from diabetic coronary atherosclerotic heart disease hospitalized for percutaneous coronary intervention(PCI) in the department of cardiology, affiliated hospital of Jiangsu university were recruited from October 2014 to February 2017. They were randomly divided into two groups. Each group was provided with Clopidogrel and Ticagrelor, respectively. To compare the effect of anti-platelet therapy, platelet aggregation rates were measured via flow cytometry before and after double anti-platelet therapy. And platelet inhibition rate induced by arachidonic acid(AA) and adenosine diphosphate(ADP) pathway was measured by thrombus elastography. The levels of serum advanced glycation endproducts(AGE) were measured by ELISA. After treatment of 6 months, the occurrence of bleeding events and ische-

[收稿日期] 2017-08-06

[修回日期] 2017-08-31

[基金项目] 江苏大学临床专项课题(JLY2010117)

[作者简介] 张朝普, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事冠心病的介入与临床研究, E-mail 为 zhchpx@163.com。通讯作者王林仙, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为老年冠心病的治疗, E-mail 为 linx-wang@163.com。

mic events were followed up in the two groups. **Results** The platelet aggregation rate of Ticagrelor group was significantly 14.09% lower than that of the Clopidogrel group ($(35.92 \pm 7.57)\%$ vs $(41.81 \pm 9.56)\%$, $P < 0.05$), but the platelet inhibition rate induced by ADP pathway was significantly higher than that of Clopidogrel group (1.22 fold) ($(65.73 \pm 11.69)\%$ vs $(53.67 \pm 8.75)\%$, $P < 0.05$). There was no significant difference in the level of serum AGE before treatment and in platelet inhibition rate induced by AA pathway between the two groups ($P > 0.05$). After treatment the level of serum AGE in Ticagrelor group was significantly lower than that in Clopidogrel group (18.71 ± 3.14 mg/L vs 25.71 ± 4.01 mg/L, $P < 0.05$). Pearson correlation analysis revealed that serum AGE levels were positively correlated with platelet aggregation ($r = 0.87$, $P < 0.001$) and negatively correlated with platelet inhibition ($r = -0.95$, $P < 0.001$). There was no significant difference in bleeding events occurrence between the two groups after 6 months of treatment. However, the appearance of ischemic events in the Ticagrelor group was significantly lower than that in the Clopidogrel group (8.33% vs 18.33%, $P < 0.05$). **Conclusion** Compared with Clopidogrel, Ticagrelor can significantly reduce platelet aggregation within one week after PCI and incidence of ischemic events within six months after PCI, and serum AGE may be the key node of this process.

近年来,随着介入技术及联合药物治疗的进展,心血管疾病的死亡率得到了显著降低。但这一结果主要归因于非糖尿病患者的预后改善。糖尿病合并心血管疾病的临床预后仍不容乐观。众所周知,糖尿病是冠心病的重要危险因素,被称为冠心病的等危症。国内外研究均显示,冠心病合并糖尿病患者的死亡率和致残率数倍于非糖尿病患者。中国冠心病人群高血糖比例更高。阿司匹林联合氯吡格雷是冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后的常规抗栓治疗方案。但近期的研究表明,氯吡格雷抗血小板治疗存在较大个体差异,氯吡格雷抵抗的发生率高达31%^[1]。替格瑞洛是一种新型的P2Y₁₂受体拮抗剂,在PLATO亚组研究中,对糖尿病急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者替格瑞洛较氯吡格雷能够快速强效地抑制血小板聚集,减少缺血事件发生,其作用机制目前主要倾向于认为其直接、可逆地与P2Y₁₂受体结合,但与糖尿病本身是否相关目前研究较少,具体机制更不明确。本研究对冠心病合并糖尿病患者采用不同的抗血小板治疗方案,通过流式细胞术检测血栓聚集率、血栓弹力图检测血小板抑制率,对比两组血清糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)水平,以期探讨冠心病合并糖尿病患者替格瑞洛、氯吡格雷的抗栓效能并进一步分析血清AGE在治疗过程中的作用。

1 资料和方法

1.1 研究对象

入选2014年10月至2017年2月期间在江苏大学附属医院心内科行PCI术治疗的冠心病合并糖

尿病患者120例,随机分为氯吡格雷组及替格瑞洛组,每组60例。所有患者均先后进行OCT(光干涉性断层成像)及冠状动脉造影检查,符合世界卫生组织(WHO)关于冠心病的诊断标准及支架置入标准。PCI术前予口服负荷量抗血小板药物:阿司匹林(拜耳制药,规格100 mg)300 mg,氯吡格雷(赛诺菲,商品名波立维)300 mg或替格瑞洛(阿斯利康,规格90 mg)180 mg,术后予以同批次同规格阿司匹林100 mg(每日一次)+氯吡格雷75 mg(每日一次)或阿司匹林100 mg(每日一次)+替格瑞洛90 mg(每日二次)及其他药物行冠心病规范化药物治疗。纳入标准:①符合世界卫生组织(WHO)关于冠心病的诊断标准及支架置入标准;②患者均知情同意,自愿参加此次研究。排除标准:有阿司匹林、氯吡格雷或替格瑞洛使用禁忌症;有血液系统疾病、自身免疫性疾病、合并肺心病、风湿性心脏病或心脏病、恶性肿瘤患者;6个月内有脑出血或其他出血性疾病病史患者;妊娠期妇女、严重肝肾功能不全患者。所有入选患者签署知情同意书并报经医院伦理委员会审核通过。

1.2 临床资料的采集

年龄、性别、高血压病以及分级、糖尿病、高脂血症、入院前用药史;记录患者术前血脂、血糖、心肌酶谱、心脏彩超;介入医师盲法阅读冠状动脉造影光盘,记录术后即刻TIMI血流分级;记录病变血管支数、斑块破裂、支架植入数、支架大小、血栓抽吸、替罗非班使用情况;记录患者心肌梗死发病时间及所有院内主要不良事件。

1.3 血栓弹力图检测

双联抗血小板治疗1周后分别抽取肘静脉血6 mL,置入枸橼酸钠抗凝管和肝素钠抗凝管,2 h内完成血小板抑制率的检测。应用美国Haemoscope

公司生产的血栓弹力图(thrombelastogram, TEG)分析仪(型号 TEG5000)。分别以二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)、花生四烯酸(arachidonic acid, AA)为激活物测定两种治疗策略的血小板抑制率。

1.4 流式细胞术检测

所有入选患者均于双联抗血小板前及治疗 1 周后采集静脉血 2 mL,按照 9:1 比例加入血小板激活剂后,混匀并室温孵育 5 min;加入血小板免疫荧光标记 CD61-PE 直标抗体,混匀,避光 20 min 后,加入 1% 多聚甲醛固定 30 min;2 h 内流式细胞术分析测定血小板聚集率,流式散点图上设门计数血小板,以未加血小板激活物样本为对照,血小板活化后样本血小板数量的减少反映血小板聚集率的大小。

1.5 血清糖基化终末产物检测

治疗前及治疗 1 周后取静脉血 5 mL,2000 r/min 离心 10 min 取上清,竞争性酶联免疫吸附法测定血清 AGE 含量,用标准品的浓度与吸光度(A)值计算出标准曲线的直线回归方程式,将样品的 A 值代入方程式,计算出样品浓度,再乘以稀释倍数,即为样品的实际浓度。

1.6 随访指标

结合门诊及电话形式进行出院后随访,随访患者出院 6 个月内是否发生以下事件:①是否发生缺血性事件:有无心力衰竭及不稳定型心绞痛等、致死或非致死性心肌梗死、支架内血栓、脑卒中。②是否发生出血事件:主要出血事件包括致命性或颅内出血、伴有心包压塞的心包内出血、大量出血所致休克或低血压或重度贫血等;次要出血事件:需要治疗的出血;轻微出血事件:不需要干预或治疗的出血事件。

1.7 统计学分析

采用 SPSS16.0 软件对数据进行统计学处理,计

量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验,同一组治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验;AGE 与血小板聚集率、血小板抑制率的相关分析采用 Pearson 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者在年龄、性别、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)、高血压比例、糖尿病病程、血管病变例数、斑块破裂比例(图 1)、植入支架数等方面差异无统计学意义($P > 0.05$;表 1)。

表 1. 两组人群的基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data between the two groups

基线资料	氯吡格雷组 (<i>n</i> = 60)	替格瑞洛组 (<i>n</i> = 60)	<i>P</i>
男/女(例)	35/25	37/23	>0.05
年龄(岁)	57.81±9.32	61.43±8.19	>0.05
糖尿病病程(年)	5.12±0.45	4.91±0.53	>0.05
高血压(%)	54.21	62.14	>0.05
空腹血糖(mg/dL)	119.32±10.41	121.71±11.83	>0.05
总胆固醇(mg/dL)	188.71±20.91	199.42±18.33	>0.05
甘油三酯(mg/dL)	140.15±15.61	138.43±12.36	>0.05
LDLC(mg/dL)	153.54±16.35	159.13±14.94	>0.05
HDLC(mg/dL)	33.31±4.63	37.55±5.36	>0.05
单支血管病变(例)	15	14	>0.05
双支血管病变(例)	29	31	>0.05
三支血管病变(例)	16	15	>0.05
斑块破裂比例(%)	41.31	45.72	>0.05
植入支架数	1.51±0.11	1.42±0.33	>0.05

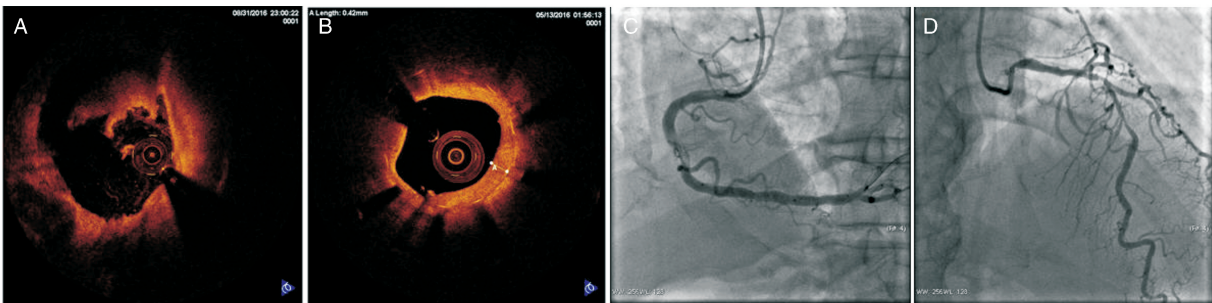


图 1. 冠状动脉 OCT 及冠状动脉造影对斑块破裂及狭窄度的评估 A、B 为冠状动脉 OCT 检测, C、D 为冠状动脉造影。A、C 显示右冠状动脉斑块破裂有一大的血栓, B、D 显示前降支斑块狭窄度 80% 左右, 无斑块破裂。

Figure 1. Assessment of plaque rupture and stenosis by coronary OCT and coronary angiography

2.2 替格瑞洛与氯吡格雷对冠心病患者血小板聚集率、抑制率及血清糖基化终末产物水平的影响

两组患者治疗 1 周后血小板聚集率均显著低于治疗前($P<0.05$),治疗 1 周后替格瑞洛组血小板聚集率显著低于氯吡格雷组 $14.09\%[(35.92\pm7.57)\%$ 比 $(41.81\pm9.56)\%,P<0.05]$ 。两组患者 AA 途径诱导的血小板抑制率差异无显著性($P>0.05$),替格瑞洛组 ADP 途径诱导的血小板抑制率是氯吡格雷组的 1.22 倍 $[(65.73\pm11.69)\%$ 比 $(53.67\pm8.75)\%,P<0.05]$ 。治疗前两组患者血清 AGE 水平差异无显著性,治疗 1 周后替格瑞洛组血清 AGE 水平低于氯吡格雷组,差异有统计学意义 $[(18.71\pm3.14)\text{ mg/L}$ 比 $(25.71\pm4.01)\text{ mg/L},P<0.05]$;表 2]。Pearson 相关性分析表明血清 AGE 水平与血小板聚集率正相关($r=0.87,P<0.001$),与血小板抑制率呈负相关($r=-0.95,P<0.001$)。

表 2. 两组人群的血小板聚集率、抑制率及血清糖基化终末产物水平比较

Table 2.Comparison of platelet aggregation, platelet inhibition ratio and AGE levels between the two groups

参数	氯吡格雷组 (<i>n</i> =60)	替格瑞洛组 (<i>n</i> =60)	<i>P</i>
血小板聚集率(%)			
治疗前	56.23±8.34	58.37±10.91	>0.05
治疗后	41.81±9.56 ^a	35.92±7.57 ^a	<0.05
治疗后血小板抑制率(%)			
AA 途径	62.14±12.76	58.22± 9.82	>0.05
ADP 途径	53.67± 8.75	65.73±11.69	<0.01
血清 AGE 水平(mg/L)			
治疗前	33.52±5.93	35.77±6.01	>0.05
治疗后	25.71± 4.01 ^a	18.71± 3.14 ^a	<0.01

a 为 $P<0.05$,与本组治疗前比较。

2.3 两组患者随访期内出血事件及缺血事件比较

两组患者经 6 个月随访期内血糖控制差异无显著性,均予冠心病标准化治疗;血脂三项功能未见明显差异,两组患者经 6 个月随访期内均无危及生命的主要及次要出血事件发生;在轻微出血事件方面,替格瑞洛组出现 6 例(2 例鼻黏膜出血和 4 例牙龈出血)(10.00%),氯吡格雷组出现 5 例牙龈出血事件(8.33%),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

氯吡格雷组患者 6 个月随访期发生缺血事件共 11 例(18.33%),其中不稳定型心绞痛 6 例,脑卒中 1 例,急性心肌梗死 4 例。替格瑞洛组发生缺血事件共 5 例(8.33%),其中不稳定型心绞痛 3 例,急性

心肌梗死 2 例。两组患者比较,替格瑞洛组发生总缺血事件的概率要显著低于氯吡格雷组(8.33%比 18.33%, $P<0.05$)。

3 讨 论

抗栓治疗是冠心病再灌注治疗术后规范化治疗的重要环节。血小板的活化、聚集在血栓形成的多个环节中发挥重要作用。因此规范的抗血小板治疗是预防血栓发生的重要组成部分,可以有效减少冠状动脉血栓性心血管事件的发生。

目前临床较常用的阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗方案显著降低了心脑血管疾病及其它血栓相关疾病的死亡率和致残率,且安全性好,不良反应小。但并非所有患者均能从双联抗血小板治疗中获益,依然有相当一部分患者在规范的抗血小板治疗期间发生心肌缺血事件。这一现象在冠心病合并糖尿病患者中尤为显著。国内外已有多项临床实验证实,糖尿病是急性冠状动脉综合征患者一年死亡的独立预测因素。而且,心衰、休克、支架内血栓、房室传导阻滞、心房颤动等并发症的发生率高。目前对于冠心病合并糖尿病患者双联抗血栓治疗获益低于非糖尿病患者的机制尚不完全明确。这可能与阿司匹林或氯吡格雷抵抗发生率较高有关。

替格瑞洛为环戊基三唑嘧啶药物,与氯吡格雷不同,它不经肝脏代谢活化就具有抗血小板活性,可以直接选择性的与 P2Y₁₂ 受体结合,抑制 ADP 诱导的血小板反应,属于非竞争性拮抗药物^[2]。其抗血小板聚集效应发挥更迅速而强效。并且替格瑞洛的这种抑制作用是可逆的,停药后较氯吡格雷可迅速失活,恢复循环中所有的血小板功能,有效减少大出血发生的风险。相关研究表明,替格瑞洛在降低心血管死亡、MI 或中风的发生率方面,优于氯吡格雷,且不增加机体主要出血发生率,但会增加非冠状动脉搭桥术相关的出血^[3-4]。最新的欧洲、美国及我国指南均推荐替格瑞洛作为冠心病合并糖尿病患者氯吡格雷的替代药物^[5]。

本研究以 120 例接受 PCI 治疗的冠心病合并糖尿病患者为研究对象,随机分为阿司匹林+氯吡格雷治疗组及阿司匹林+替格瑞洛治疗组。采用血栓弹力图(TEG)检测 AA 和 ADP 途径诱导的血小板抑制率,采用流式细胞术检测血小板聚集率,比较两种药物的抗血小板疗效。发现两组患者经 AA 途径诱导的血小板抑制率无统计学差异,替格瑞洛组 ADP 途径诱导的血小板抑制率高于氯吡格雷组。

并且替格瑞洛组发生总缺血事件的概率要显著低于氯吡格雷组,而出血风险两组间并无显著性差异。提示替格瑞洛在治疗冠心病合并糖尿病患者具有更强的抗血小板效应和更高的安全系数。

既往国内外的研究表明替格瑞洛在冠心病合并糖尿病患者中抗栓治疗优于氯吡格雷,可以更有效的抑制血小板聚集,其作用机制目前认为主要是由于替格瑞洛本身直接、可逆的与 P2Y₁₂ 受体结合的特点决定的,但与糖尿病本身是否相关目前研究较少。我们的研究中 PCI 术后 1 周时替格瑞洛较氯吡格雷血小板抑制更明显,半年时能明显降低缺血事件的发生率,与国内外的研究相符合^[6-8],研究中还发现替格瑞洛能降低糖尿病患者术后血清 AGE 水平,AGE 水平的降低与糖尿病患者血小板抑制率改善之间存在正相关。晚期 AGE 是蛋白质、脂质等与糖类发生非酶促反应后形成的一种聚合物,它在糖尿病所引起的血管损伤过程中发挥重要作用。大量证据表明,AGE 的不断积累和累积与糖尿病导致的大血管以及微血管并发症风险密切相关^[9-12]。王卫定等^[13]研究显示,AGE 促进冠状动脉粥样硬化的发生、发展,且与糖尿病患者冠状动脉病变程度呈正相关。无论在正常人还是 2 型糖尿病的患者,AGE 都能够很大程度地激活血小板。AGE 能够将 CD62(一种存在于激活的内皮细胞及血小板表面的黏附分子,能黏附在内皮细胞以及白细胞表面,是炎症反应、动脉粥样硬化血栓形成的关键环节)提高到原来的 7.1 倍,将 CD63(细胞表面糖蛋白形成的复合物,一种可能的血小板激活标记物)提高到 2.2 倍。AGE 与 CD36 在血小板表面的相互作用能够导致血栓前状态的出现^[14]。我们推测替格瑞洛改善氯吡格雷抵抗可能是通过某种途径抑制 AGE 形成,进而发挥抗血小板效应实现的。但通过何种机制将是以后研究的一个重点。

综上,本研究发现替格瑞洛可能通过抑制 AGE 提高冠心病合并糖尿病患者血小板抑制率,进而减少 PCI 术后缺血心脏事件发生率。然而其内在作用机制仍有待进一步的基础实验验证。研究替格瑞洛阻断 AGE 形成而发挥抗血小板作用的相关环节或许能为开发新的抗栓治疗药物提供一条新的思路。

[参考文献]

[1] Kohli P, Wallentin L, Reyes E, et al. Reduction in first and recurrent cardiovascular event with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO study [J]. *Circulation*, 2013, 127: 673-680.

- [2] Storey RF. Pharmacology and clinical trials of reversibly-binding P2Y₁₂ inhibitors [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 105 (Suppl 1): S75-81.
- [3] 赵梦华, 宋文奇, 陈海鱼. 替格瑞洛治疗急性冠状动脉综合征的研究现状[J]. *临床荟萃*, 2013, 28(11): 1 308-311.
- [4] Anderson J L, Adams C D, Antman E M, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2013, 127(24): e863-864.
- [5] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016) [J]. *中国心血管杂志*, 2016, 44(5): 382-400.
- [6] Lemesle G, Bauters A, Bauters C. Antithrombotic therapy in diabetic patients with coronary artery disease [J]. *Panminerva Med*, 2015, 57 (2): 87-99.
- [7] 王伟, 张亮清, 田金, 等. 替格瑞洛在冠心病合并糖尿病患者多支架植入术后的疗效观察 [J]. *中国药物与临床*, 2016, 16(12): 1 830-832.
- [8] Sweeny JM, Angiolillo DJ, Franchi F, et al. Impact of diabetes mellitus on the pharmacodynamic effects of ticagrelor versus clopidogrel in troponin-negative acute coronary syndrome patients undergoing ad hoc percutaneous coronary intervention [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4): e005 650.
- [9] Wu XD, Liu WL, Zeng K, et al. Advanced glycation end products activate the miRNA/RhoA/ROCK2 pathway in endothelial cells [J]. *Microcirculation*, 2014, 21(2): 178-186.
- [10] Llauradó G, Ceperuelo-Mallafre V, Vilardell C, et al. Advanced glycation end products are associated with arterial stiffness in type 1 diabetes [J]. *J Endocrinol*, 2014, 221(3): 405-413.
- [11] Wang Z, Jiang Y, Liu N, et al. Advanced glycation end-product N ϵ -carboxymethyl-Lysine accelerates progression of atherosclerotic calcification in diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(2): 387-396.
- [12] Wang Z, Jiang Y, Liu N, et al. Advanced glycation end-product N ϵ -carboxymethyl-Lysine accelerates progression of atherosclerotic calcification in diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(2): 387-396.
- [13] 王卫定, 李广平. 晚期糖基化终产物与冠状动脉病变程度的相关性分析 [J]. *中国心血管杂志*, 2013, 18 (8): 260-263.
- [14] Zhu W, Li W, Silverstein RL. Advanced glycation end products induce a prothrombotic phenotype in mice via interaction with platelet CD36 [J]. *Blood*, 2012, 119 (25): 6 136-144.

(此文编辑 许雪梅)