

## 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对不稳定型心绞痛患者血清 C1q 水平的影响及其与血小板聚集率的相关性

王越<sup>1</sup>, 王志强<sup>1</sup>, 张晓江<sup>1</sup>, 陈青<sup>1</sup>, 刘倍倍<sup>1</sup>, 陈蕾蕾<sup>2</sup>, 王悦<sup>1</sup>, 谢江<sup>3</sup>, 葛长江<sup>1</sup>, 吴小凡<sup>1</sup>

(首都医科大学附属北京安贞医院 1. 心内科, 3. 呼吸与危重症医学科, 北京市 100029;

2. 北京市心肺血管疾病研究所心内科, 北京市 100029)

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 不稳定型心绞痛; C1q; 血小板聚集率; 血小板高反应性

[摘要] 目的 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)对不稳定型心绞痛(UAP)患者外周血 C1q 水平的影响,及其与经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后血小板聚集率(PAR)之间的相关性。方法 连续入选 2018 年 7 月—2019 年 7 月在北京安贞医院行 PCI 术的 UAP 患者 182 例,所有患者均行多导睡眠监测。以呼吸暂停低通气指数(AHI)≥15 的患者为 OSAS 组( $n=92$ ),AHI<15 的患者为对照组( $n=90$ )。检测患者血清 C1q 水平和二磷酸腺苷诱导的 PAR。分析 AHI、血清 C1q 与 PAR 的关系。结果 OSAS 组血清 C1q 水平显著高于对照组[176.00(174.28,189.26)mg/L 比 174.50(167.15,180.76)mg/L, $P=0.030$ ]。PCI 术后 1 个月 OSAS 组 PAR 显著高于对照组[(51.36%±19.34%)比(42.56%±22.23%)], $P=0.007$ ]。Spearman 相关分析发现 AHI、血清 C1q 与 PAR 呈显著正相关( $r=0.219$ , $P=0.003$ ;  $r=0.634$ , $P<0.001$ )。多重线性回归分析显示,AHI 和血清 C1q 是 PCI 术后 PAR 升高的独立影响因素( $P=0.036$ ;  $P<0.001$ )。结论 UAP 合并 OSAS 患者血清 C1q 显著升高。AHI 和 C1q 是 UAP 合并 OSAS 患者 PCI 术后 1 个月发生血小板高反应性的影响因素。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

### Effect of obstructive sleep apnea syndrome on serum C1q level and its correlation with platelet aggregation rate in patients with unstable angina pectoris

WANG Yue<sup>1</sup>, WANG Zhiqiang<sup>1</sup>, ZHANG Xiaojiang<sup>1</sup>, CHEN Qing<sup>1</sup>, LIU Beibe<sup>1</sup>, CHEN Leilei<sup>2</sup>, WANG Yue<sup>1</sup>, XIE Jiang<sup>3</sup>, GE Changjiang<sup>1</sup>, WU Xiaofan<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, 3. Department of Respiratory and Critical Medicine, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; 2. Department of Cardiology, Beijing Institute of Heart, Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing 100029, China)

[KEY WORDS] obstructive sleep apnea syndrome; unstable angina pectoris; C1q; platelet aggregation rate; high platelet reactivity

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) on peripheral blood C1q level in patients with unstable angina pectoris (UAP) and its correlation with platelet aggregation rate (PAR) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** 182 patients with UAP who underwent PCI treatment in Beijing Anzhen Hospital from July 2018 to July 2019 were continuously selected. All patients underwent polysomnography. Patients with apnea hypopnea index (AHI) ≥15 were taken as the OSAS group ( $n=92$ ), and patients with AHI<15 were taken as the control group ( $n=90$ ). Serum C1q level and adenosine diphosphate induced PAR were detected. The relationship between AHI, serum C1q and PAR was analyzed. **Results** The serum C1q level in OSAS group was significantly higher than that in control group (176.00 (174.28, 189.26) mg/L vs 174.50 (167.15, 180.76) mg/L,  $P=0.030$ ). One month after PCI, PAR in OSAS group was significantly higher than that in control group ((51.36% ±

[收稿日期] 2020-12-04

[修回日期] 2021-02-24

[基金项目] 国家自然科学基金(81670317,81470492);首都卫生发展科研专项项目(首发 2018-2-2064);北京市教育委员会科技计划重点项目(KZ202010025045)

[作者简介] 王越,硕士,研究方向为低氧对冠心病发生发展的影响及机制,E-mail 为 wangyue\_crystal@qq.com。通信作者吴小凡,博士,主任医师,教授,研究方向为冠心病的临床及基础,E-mail 为 drwuxf@163.com。

19.34%) vs (42.56% ± 22.23%),  $P=0.007$ ). Spearman correlation analysis showed that AHI and serum C1q were positively correlated with PAR ( $r=0.219$ ,  $P=0.003$ ;  $r=0.634$ ,  $P<0.001$ ). Multivariable linear regression analysis showed that AHI and serum C1q were independent factors influencing the increase of PAR after PCI ( $P=0.036$ ;  $P<0.001$ ). **Conclusions** Serum C1q is significantly increased in UAP patients with OSAS. AHI and C1q are the influencing factors of high platelet reactivity in UAP patients with OSAS one month after PCI.

阿司匹林联合 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂双联抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT) 是经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 后降低患者血小板反应性、预防缺血事件的关键策略<sup>[1]</sup>。然而,即使使用新型 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂 (如替格瑞洛), 支架内血栓等缺血事件仍然是临床上亟待解决的问题<sup>[2-3]</sup>。多项研究表明,血小板高反应性 (high platelet reactivity, HPR) 与缺血事件的发生具有显著相关性<sup>[2-4]</sup>。有研究发现阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 患者 HPR 的发生风险显著升高<sup>[5]</sup>, 然而, 该类患者发生 HPR 的原因尚未完全明确。C1q 是介导补体激活的关键分子, 有研究报道 C1q 可促进血小板黏附, 激活血小板<sup>[6-7]</sup>。在冠心病合并 OSAS 患者中, C1q 与 HPR 之间是否具有相关性尚不明确。本研究旨在探讨 OSAS 与不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 患者 PCI 术后血小板聚集率 (platelet aggregation rate, PAR) 之间的相关性, 寻找该类患者发生 HPR 的原因, 为预防该类患者缺血事件的发生提供临床参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

连续入选 2018 年 7 月—2019 年 7 月在北京安贞医院行 PCI 术的 UAP 患者, 所有患者均进行多导睡眠监测检查。纳入标准: (1) 患者年龄 ≥ 18 岁; (2) 符合 UAP 的诊断标准<sup>[8]</sup>, 已经成功接受 PCI 术; (3) 存在 OSAS 典型症状<sup>[9]</sup> (如睡眠打鼾, 伴有鼾声间歇及呼吸暂停、睡眠质量下降、日间困倦或思睡、夜尿增多等) 疑诊为 OSAS; (4) 以阿司匹林 (100 mg/次, 1 次/天) 联合替格瑞洛 (90 mg/次, 2 次/天) 标准方案进行 DAPT。排除标准: (1) 未植入支架; (2) 对阿司匹林或替格瑞洛有过敏史; (3) 既往确诊的 OSAS 或正在接受持续正压通气治疗的患者; (4) 有慢性阻塞性肺疾病病史; (5) 严重肝、肾功能不全, 恶性肿瘤; (6) 妊娠或哺乳期女性。本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》, 通过北京安贞医院医学

伦理委员会审批, 所有患者在入组前均签署知情同意书。

### 1.2 多导睡眠监测与分组

对符合纳入标准的患者于住院期间进行多导睡眠监测, 记录患者呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI)、睡眠平均血氧饱和度 (oxygen saturation, SaO<sub>2</sub>)、睡眠最低 SaO<sub>2</sub>、氧减指数 (oxygen desaturation index, ODI)。根据判读手册<sup>[10]</sup>, AHI 定义为每小时睡眠呼吸暂停与低通气的次数之和; ODI 定义为每小时血氧饱和度水平从基线下降 3% 的次数。

由两位有经验的医师对多导睡眠监测结果进行分析, 根据睡眠呼吸监测结果, 将患者分为两组: AHI ≥ 15 的患者为 OSAS 组, AHI < 15 的患者为对照组。

### 1.3 检测指标及方法

记录入选患者用药情况及既往病史。于入组后次日清晨空腹采集静脉血, 检测血常规 (血红蛋白、血小板等) 和血脂 [甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)]; 测定估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR); 利用光比浊法以二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 作为诱导剂检测 PAR<sup>[2]</sup>; 利用免疫透射比浊法检测血清 C1q 水平<sup>[11]</sup>。患者 PCI 术后 1 个月时复查 ADP 诱导的 PAR。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验; 非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数表示, 组间比较采用曼-惠特尼  $U$  检验。计数资料以例数 (构成比) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。采用 Spearman 分析进行两个变量的相关性分析, 采用多重线性回归分析探讨影响 PCI 术后 1 个月 PAR 的因素。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料

本研究共入选 182 例患者,其中男性 138 例,女性 44 例,年龄 36 ~ 81 岁,平均(60.5±9.0)岁。两组患者在年龄、性别、糖尿病史、心肌梗死史、卒中史、吸烟史、合并用药和部分实验室检查(血红蛋白、血小板、甘油三酯、总胆固醇、HDLC、LDLC、肌酐、PAR)方面无统计学差异。与对照组相比,OSAS 组体质指数(body mass index, BMI)较高,高血压史和高脂血症史比例较高,C 反应蛋白、C1q 水平较高,HDLC 水平和 eGFR 较低;睡眠监测参数两组之间比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ;表 1)。两组血清 C1q 水平见图 1。

白、血小板、甘油三酯、总胆固醇、HDLC、LDLC、肌酐、PAR)方面无统计学差异。与对照组相比,OSAS 组体质指数(body mass index, BMI)较高,高血压史和高脂血症史比例较高,C 反应蛋白、C1q 水平较高,HDLC 水平和 eGFR 较低;睡眠监测参数两组之间比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ;表 1)。两组血清 C1q 水平见图 1。

表 1. 对照组和 OSAS 组基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data between control group and OSAS group

项目	对照组( $n=90$ )	OSAS 组( $n=92$ )	$P$ 值
年龄/岁	60.19±9.41	61.19±8.29	0.565
男性/[例(%)]	66(73.33)	72(78.26)	0.325
BMI/( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	24.69(24.02,25.82)	25.86(25.32,26.74)	0.036
既往史/[例(%)]			
高血压史	54(60.00)	66(71.74)	0.041
高脂血症史	31(34.44)	47(51.09)	0.010
糖尿病史	23(25.56)	31(33.70)	0.211
心肌梗死史	7(7.78)	4(4.35)	0.324
卒中史	7(7.78)	7(7.61)	0.965
吸烟史	35(38.89)	26(28.26)	0.096
合并用药/[例(%)]			
ACEI/ARB	34(37.78)	41(44.57)	0.297
钙离子拮抗剂	14(15.56)	18(19.57)	0.457
利尿剂	26(28.89)	31(33.70)	0.447
$\beta$ 受体阻滞剂	14(15.56)	17(18.48)	0.584
他汀类药物	90(100.00)	92(100.00)	1.000
质子泵抑制剂	89(98.89)	89(96.74)	0.166
睡眠监测参数			
AHI/(次/h)	6.70(5.53,7.69)	21.90(22.91,27.32)	<0.001
ODI/(次/h)	8.40(6.74,9.84)	23.50(23.69,28.70)	<0.001
平均 $\text{SaO}_2/\%$	94.00(93.23,94.05)	93.00(92.24,93.13)	0.021
最低 $\text{SaO}_2/\%$	87.00(85.34,87.64)	83.00(79.71,82.82)	<0.001
实验室检查			
血红蛋白/( $\text{g}/\text{L}$ )	143.30±15.82	141.60±10.97	0.631
血小板/( $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$ )	227.00(215.01,249.50)	215.00(209.77,238.83)	0.954
甘油三酯/( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.13(1.12,1.60)	1.34(1.27,1.58)	0.053
总胆固醇/( $\text{mmol}/\text{L}$ )	4.45±1.09	3.96±1.00	0.640
HDLC/( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.19(1.12,1.32)	1.09(1.05,1.19)	0.028
LDLC/( $\text{mmol}/\text{L}$ )	2.69±0.87	2.30±0.80	0.782
肌酐/( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	67.20(64.51,71.55)	71.40(68.43,75.32)	0.091
eGFR/[ $\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ]	100.57(93.09,100.97)	95.94(90.41,97.17)	0.026
C 反应蛋白/( $\text{mg}/\text{L}$ )	1.40(1.39,4.62)	1.84(2.58,4.86)	0.018
PAR/%	48.17(32.80,47.57)	50.14(39.64,51.99)	0.283
C1q/( $\text{mg}/\text{L}$ )	174.50(167.15,180.76)	176.00(174.28,189.26)	0.030

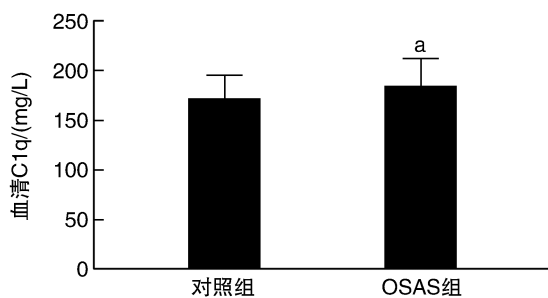


图 1. 对照组和 OSAS 组血清 C1q 水平  
a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

Figure 1. The level of serum C1q in control group and OSAS group

## 2.2 两组 PCI 术后 1 个月 PAR 比较

所有受试者 PCI 术后 1 个月时再次进行 PAR 检测, 对照组 PAR 为  $(42.56\% \pm 22.23\%)$ , OSAS 组 PAR 为  $(51.36\% \pm 19.34\%)$ 。与对照组相比, OSAS 组 PAR 显著升高 ( $P = 0.007$ ; 图 2)。提示 OSAS 组发生缺血事件的风险可能较高。

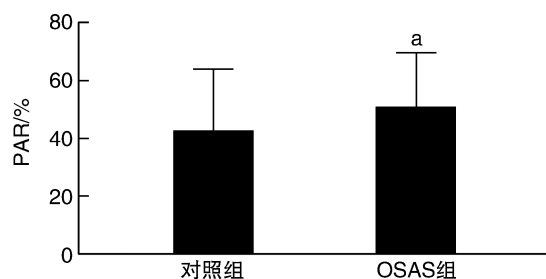


图 2. 对照组和 OSAS 组 PCI 术后 1 个月 PAR  
a 为  $P = 0.007$ , 与对照组比较。

Figure 2. PAR in control group and OSAS group 1 month after PCI

## 2.3 AHI 与 PAR 的相关性分析

收集本研究所有受试者住院期间的 AHI 值与 PCI 术后 1 个月时 PAR 值, 对这两个变量进行相关性分析, Spearman 分析发现 AHI 与 PAR 具有显著正相关 ( $r = 0.219, P = 0.003$ ; 图 3)。提示随 AHI 值升高, OSAS 病变程度加重, PAR 有升高趋势。

## 2.4 血清 C1q 与 PAR 的相关性分析

收集本研究所有受试者基线的血清 C1q 检测值与 PCI 术后 1 个月时 PAR 值, 对这两个变量进行相关性分析, Spearman 分析发现血清 C1q 与 PAR 具有显著正相关 ( $r = 0.634, P < 0.001$ ; 图 4)。提示随血清 C1q 水平升高, PAR 有升高趋势。

## 2.5 PCI 术后 1 个月 PAR 的影响因素

根据两组患者基线资料(表 1), 纳入 BMI、高血

压史、高脂血症史、AHI、HDLC、eGFR、C 反应蛋白和血清 C1q 等变量对 PCI 术后 PAR 的影响因素进行回归分析。结果显示, AHI 和血清 C1q 是 PCI 术后 PAR 升高的独立影响因素(表 2)。

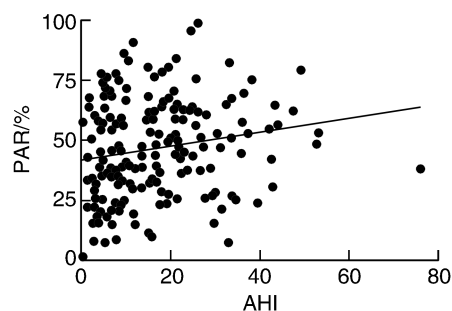


图 3. AHI 与 PAR 的相关性分析

Figure 3. Correlation analysis between AHI and PAR

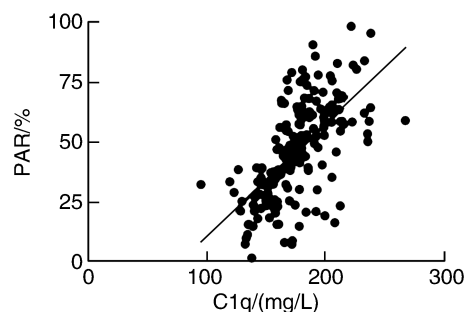


图 4. 血清 C1q 与 PAR 的相关性分析

Figure 4. Correlation analysis between serum C1q and PAR

表 2. PCI 术后 PAR 的多重线性回归分析  
Table 2. Multivariable linear regression analysis of PAR after PCI

变量	$\beta$	P 值
BMI	0.015	0.824
高血压史	-0.070	0.302
高脂血症史	0.036	0.591
AHI	0.144	0.036
HDLC	0.048	0.485
eGFR	-0.005	0.943
C 反应蛋白	0.005	0.947
C1q	0.641	<0.001

## 3 讨论

本研究探讨了 OSAS 对 UAP 患者血清 C1q 水平的影响及其与患者 PAR 的相关性。研究结果显

示,与对照组患者相比,UAP 合并 OSAS 的患者血清 C1q 水平显著升高;随访 PCI 术后 1 个月 PAR, OSAS 患者的 PAR 较高,且与血清 C1q 水平具有正性相关;多因素回归分析发现 AHI 和血清 C1q 是 PCI 术后 1 个月 PAR 升高的影响因素。

随着支架技术的发展以及新型 P2Y12 受体抑制剂的应用,冠心病患者 PCI 术后支架内血栓等缺血事件的发生风险显著降低<sup>[1]</sup>。但是在血栓高风险人群中,仍需要密切监测血栓形成的危险因素。血小板反应性是预测血栓事件发生风险的重要指标,多中心的前瞻性注册研究 ADAPT-DES<sup>[12]</sup>报道, HPR 患者 PCI 术后 30 天内支架内血栓的发生风险约增加 3 倍,术后 1 年内发生心肌梗死的风险增加。有研究报道,高龄、高血压、肾功能不全以及服用  $\beta$  受体阻滞剂可使接受 DAPT 的患者血小板反应性升高<sup>[4,13-14]</sup>,因此,有必要在血栓形成高风险的冠心病人群中探讨 HPR 的危险因素。OSAS 是冠心病患者常见的合并疾病之一,急性冠状动脉综合征患者中 OSAS 的患病率可高达 66%<sup>[15]</sup>,OSAS 也是引起冠心病患者预后不良的重要危险因素,因此明确 OSAS 对冠心病患者 DAPT 期间 PAR 的影响具有重要临床意义。

Horvath 等<sup>[16]</sup>发现在 OSAS 患者中存在补体系统激活的现象,C1q 是介导补体激活经典途径的关键分子,补体激活的经典途径可引发级联反应,诱发全身性炎症反应并激活血小板<sup>[16-17]</sup>,在冠心病合并 OSAS 患者中,C1q 与血小板反应性之间是否具有相关性尚不明确。

本研究首先在 UAP 合并 OSAS 的患者中发现血清 C1q 的水平增高,验证了 OSAS 对补体系统的影响。继而随访 PCI 术后 1 个月患者的 PAR,探讨血清 C1q 水平、AHI 与 PAR 的相关性,多因素线性回归分析发现血清 C1q 水平和 AHI 均是 PAR 升高的影响因素。有研究表明 C1q 可通过与血管性血友病因子相互作用进而诱导血小板聚集<sup>[18]</sup>,也可与 C 反应蛋白相结合,增加血小板的黏附<sup>[19]</sup>,这或许是 C1q 引起 PAR 升高的潜在机制。AHI 为患者每小时睡眠呼吸暂停与低通气的次数之和,反映了 OSAS 的严重程度,本研究发现 AHI 是 PAR 升高的影响因素之一,提示 OSAS 的严重程度与冠心病患者的不良预后相关,与既往研究<sup>[5]</sup>结论一致,其主要机制可能为慢性间歇缺氧引起下游级联反应如补体系统激活、炎症反应增强等<sup>[16]</sup>。

综上所述,合并 OSAS 的 UAP 患者血清 C1q 水

平升高,且 AHI 和血清 C1q 水平是 PAR 升高的影响因素,监测血清 C1q 有望预测该类患者发生缺血事件的风险,为个性化调整 DAPT 方案提供参考。但本研究的随访时间相对较短,血清 C1q 对血小板功能的预测价值能否进一步转化为对远期心血管事件的预测,尚需要进一步研究证实。

#### [参考文献]

- [1] CUISSET T, VERHEUGT F W A, MAURI L. Update on antithrombotic therapy after percutaneous coronary revascularization[J]. *Lancet*, 2017, 390(10096): 810-820.
- [2] TANTRY U S, 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.
- [3] BONELLO L, MANCINI J, PANSIERI M, et al. Relationship between post-treatment platelet reactivity and ischemic and bleeding events at 1-year follow-up in patients receiving prasugrel[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(10): 1999-2005.
- [4] VERDOIA M, SARTORI C, PERGOLINI P, et al. Prevalence and predictors of high-on treatment platelet reactivity with ticagrelor in ACS patients undergoing stent implantation[J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 77: 48-53.
- [5] GONG W, WANG X, FAN J, et al. Impact of obstructive sleep apnea on platelet function profiles in patients with acute coronary syndrome taking dual antiplatelet therapy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(15): e008808.
- [6] XU C, YANG Q, XIONG H, et al. Candidate pathway-based genome-wide association studies identify novel associations of genomic variants in the complement system associated with coronary artery disease[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7(6): 887-894.
- [7] JENNINGS L K. Mechanisms of platelet activation; need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 102(2): 248-257.
- [8] COLLET J P, THIELE H, BARBATO E, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(14): 1289-1367.
- [9] 中国医师协会睡眠医学专业委员会. 成人阻塞性睡眠呼吸暂停多学科诊疗指南[J]. *中华医学杂志*, 2018, 24(98): 1902-1914.
- [10] BERRY R B, BUDHIRAJA R, GOTTLIEB D J, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine[J]. *J Clin Sleep Med*, 2012, 8(5): 597-619.
- [11] ZHAO X, WANG C, PANG B, et al. The value of serum complement C1q in the diagnosis of acute ischemic stroke[J]. *Clin Lab*, 2017, 63(5): 915-920.

(下转第 982 页)

- score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(7): 1393-1399.
- [11] SMITH S J, BENJAMIN E J, BONOW R O, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update; a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(23): 2432-2446.
- [12] IBANEZ B, JAMES S, AGEWALL S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation; the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2): 119-177.
- [13] NEUMANN F J, SOUSA-UVA M, AHLSSON A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2): 87-165.
- [14] AMSTERDAM E A, WENGER N K, BRINDIS R G, 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(24): e139-e228.
- [15] MAIOLI M, TOSO A, GALLOPIN M, et al. Preprocedural score for risk of contrast-induced nephropathy in elective coronary angiography and intervention [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2010, 11(6): 444-449.
- [16] AZZALINI L, SPAGNOLI V, LY H Q. Contrast-induced nephropathy: from pathophysiology to preventive strategies [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(2): 247-255.
- [17] GIACOPPO D, GARGIULO G, BUCCHERI S, et al. Preventive strategies for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary procedures; evidence from a Hierarchical Bayesian Network Meta-Analysis of 124 trials and 28 240 patients [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2017, 10(5): e004383.
- [18] ATANDA A C, OLAFIRANYE O. Contrast-induced acute kidney injury in interventional cardiology: emerging evidence and unifying mechanisms of protection by remote ischemic conditioning [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2017, 18(7): 549-553.
- [19] HOSSAIN M A, COSTANZO E, COSENTINO J, et al. Contrast-induced nephropathy: pathophysiology, risk factors, and prevention [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2018, 29(1): 1-9.
- [20] FAUCON A L, BOBRIE G, CLÉMENT O. Nephrotoxicity of iodinated contrast media: from pathophysiology to prevention strategies [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 116: 231-241.
- [21] 杨妍姣, 丁峰. 造影剂致急性肾损伤的研究进展 [J]. *中国血液净化*, 2013, 12(1): 4-7.
- [22] EMDIN M, FATINI C, MIRIZZI G, et al. Biomarkers of activation of renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure: how useful, how feasible? [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 443: 85-93.
- [23] WOLF G. Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-beta pathway [J]. *Kidney Int*, 2006, 70(11): 1914-1919.
- [24] SENDESKI M, PATZAK A, PERSSON P B. Constriction of the vasa recta, the vessels supplying the area at risk for acute kidney injury, by four different iodinated contrast media, evaluating ionic, nonionic, monomeric and dimeric agents [J]. *Invest Radiol*, 2010, 45(8): 453-457.
- [25] DETRENIS S, MESCHI M, MUSINI S, et al. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(8): 1542-1550.
- [26] DUAN S B, WANG Y H, LIU F Y, et al. The protective role of telmisartan against nephrotoxicity induced by X-ray contrast media in rat model [J]. *Acta Radiol*, 2009, 50(7): 754-759.
- (此文编辑 曾学清)

(上接第 959 页)

- [12] STONE G W, WITZENBICHLER 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.
- [13] MOTOVSKA Z, ONDRAKOVA M, BEDNAR F, et al. Selection of P2Y12 antagonist, treatment initiation, and predictors of high on-treatment platelet reactivity in a "real world" registry [J]. *Thromb Res*, 2015, 135(6): 1093-1099.
- [14] 王欣, 崔源源, 赵福海. 药物洗脱支架引起的去内皮化与支架内血栓形成机制的研究新进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(4): 417-421.
- [15] BENJAFIELD A V, AYAS N T, Eastwood P R, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(8): 687-698.
- [16] HORVATH P, TARNOKI D L, TARNOKI A D, et al. Complement system activation in obstructive sleep apnea [J]. *J Sleep Res*, 2018, 27(6): e12674.
- [17] RICKLIN D, REIS E S, LAMBRIS J D. Complement in disease: a defence system turning offensive [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(7): 383-401.
- [18] KÖLM R, SCHALLER M, ROUMENINA L T, et al. Von Willebrand factor interacts with surface-bound C1q and induces platelet rolling [J]. *J Immunol*, 2016, 197(9): 3669-3679.
- [19] SKOGLUND C, WETTERÖ J, SKOGH T, et al. C-reactive protein and C1q regulate platelet adhesion and activation on adsorbed immunoglobulin G and albumin [J]. *Immunol Cell Biol*, 2008, 86(5): 466-474.
- (此文编辑 曾学清)