

本文引用: 赵凯凯, 白俊琴, 张波. 新型 P2Y12 受体拮抗剂替格瑞洛广谱抗血小板作用机制的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(2): 180-184.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-02-0180-05

新型 P2Y12 受体拮抗剂替格瑞洛广谱抗血小板作用机制的研究进展

赵凯凯, 白俊琴, 张波

(大连医科大学附属第一医院心内科, 辽宁省大连市 116011)

[关键词] P2Y12 受体拮抗剂; 替格瑞洛; 抗血小板; 血栓素 A2; 血小板聚集

[摘要] 双联抗血小板是急性冠状动脉综合征患者抗栓治疗的基石, 临床上常用的抗血小板药物主要包括阿司匹林与 P2Y12 受体拮抗剂。目前, 新型 P2Y12 受体拮抗剂, 尤其替格瑞洛单药治疗是抗血小板优化治疗领域正在深入研究的课题。研究发现, P2Y12 受体拮抗剂可以减少血小板中的血栓素 A2 受体表达及血栓素 A2 生成。替格瑞洛具有广谱的抗血小板效应机制。本文针对新型 P2Y12 受体拮抗剂特别是替格瑞洛抗血小板机制的相关研究归纳总结, 对优化抗血小板治疗提出新思路。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Research progress on the mechanism of broad-spectrum antiplatelet effect of novel P2Y12 receptor antagonist ticagrelor

ZHAO Kaikai, BAI Junqin, ZHANG Bo

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116011, China)

[KEY WORDS] P2Y12 receptor antagonist; ticagrelor; antiplatelet; thromboxane A2; platelet aggregation

[ABSTRACT] Dual antiplatelet therapy is the cornerstone of antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome. Aspirin and P2Y12 receptor antagonists are commonly used antiplatelet drugs in clinic. At present, new P2Y12 receptor antagonists, especially ticagrelor monotherapy, are the subject of in-depth research in the field of antiplatelet optimization therapy. Studies have found that P2Y12 receptor antagonists can reduce thromboxane A2 receptor expression and thromboxane A2 production in platelets. Ticagrelor has broad-spectrum antiplatelet mechanism. This article summarizes the relevant research on the antiplatelet mechanism of new P2Y12 receptor antagonists, especially ticagrelor, and proposes new ideas for optimizing antiplatelet therapy.

目前新型 P2Y12 受体拮抗剂替格瑞洛和普拉格雷已经替代氯吡格雷作为急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者双联抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT) 的首选药^[1]。近期 TWILIGHT 研究开启了替格瑞洛单药治疗在高危 ACS 患者中的可行性^[2]。随着新型 P2Y12 受体拮抗剂的临床应用及基础实验进展, 阿司匹林并不能增加额外的抗血小板聚集作用。目前认为, 新型 P2Y12 受体拮抗剂参与抑制了除二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 以外的其他诱导剂对血小板聚集途径的作用; 其次, P2Y12 受体

不仅存在于血小板表面, 还存在于多个靶器官, 使 P2Y12 受体拮抗剂在体内的作用呈多样化。目前认为, 新型 P2Y12 受体拮抗剂通过启动或抑制多种信号通路和代谢途径形成广谱的抗血小板聚集效应。本文将对 P2Y12 受体拮抗剂尤其是替格瑞洛广谱抗血小板机制的相关研究归纳总结, 对优化抗血小板治疗提出新思路。

1 双联抗血小板治疗常规作用靶点

ACS 发病的主要机制是斑块破裂及血栓形成。

[收稿日期] 2020-08-01

[修回日期] 2020-10-01

[作者简介] 赵凯凯, 硕士研究生, 研究方向为冠心病的抗栓治疗及相关机制, E-mail 为 1653348184@qq.com。通信作者张波, 博士, 教授, 研究方向为冠心病与心力衰竭的临床与基础研究, E-mail 为 zhangbo2674@163.com。

血管内皮损伤后,内皮表面生物活性物质暴露,刺激血小板发生黏附、活化、聚集、释放、吸附和收缩,导致血栓形成^[3]。血小板黏附、活化、聚集过程中任何一个时间节点均可以成为抗血小板药物研发治疗的靶点。现有的抗血小板药物中,血小板黏附抑制剂虽然出血风险小,但抗栓能力比较弱,所以很少应用于临床;血小板聚集抑制剂(主要是血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂)虽抗栓能力最强,但出血风险也相应最高。故临床上长期的心脑血管疾病二级预防以及慢性病管理过程中,大多数药物作用靶点都是血小板活化抑制剂,包括阿司匹林、P2Y12 受体拮抗剂、西洛他唑等。阿司匹林主要通过非选择性不可逆地抑制环氧化酶 1(cyclooxygenase-1, COX-1),减少血栓素 A2(thromboxane A2, TXA2)生成,抑制 TXA2 激动介导的血小板活化;P2Y12 受体拮抗剂通过可逆或不可逆阻断 P2Y12 受体结合,抑制血小板糖蛋白 II b/III a 受体活化及纤维蛋白原连接从而抑制血栓形成。因阿司匹林和 P2Y12 受体拮抗剂抗血小板治疗主要作用机制不同,两者联合应用可以进一步抑制血小板聚集。目前临床上由阿司匹林和 P2Y12 受体拮抗剂组成的 DAPT 方案是 ACS 患者标准的抗栓方案,可有效减低 ACS 和经皮冠状动脉介入术后患者再发心血管事件风险^[4]。第二代噻吩吡啶类药物氯吡格雷,作为前体药物在体内需经过肝脏细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP450)酶代谢转化产生有抗血小板活性的代谢产物,不可逆地阻断 P2Y12 受体上的 ADP 结合位点,CYP450 酶基因 CYP2C19 存在基因多态性,这会影响到氯吡格雷对血小板的抑制程度和敏感性,导致不同人群出现氯吡格雷抵抗,药效可能会下降^[5]。替格瑞洛作为新型 P2Y12 受体拮抗剂,通过非竞争性可逆性地直接作用于 P2Y12 受体产生抑制作用,直接经小肠吸收后作用于血小板,不需要肝脏代谢,不会受到 CYP2C19 基因多态性的干扰。因此,替格瑞洛比氯吡格雷可更快速、高效、持续地抑制体内血小板聚集^[6]。目前指南提出 ACS 患者首选替格瑞洛进行抗血小板治疗^[1]。

TXA2 通过激活 TXA2 受体,强烈诱导血小板聚集,同时也是其他血小板激动剂的放大信号,参与多重血小板分泌和聚集等血栓形成途径。TXA2 是由血小板内源性花生四烯酸(arachidonic acid, AA)氧化产生,胞质磷脂酶 A2 启动 TXA2 释放,通过 G 蛋白偶联受体(主要是 Gq)促进血小板活化起致栓作用^[7]。阿司匹林就是通过 AA 途径不可逆性抑制 COX-1,阻断血小板聚集的中介产物 TXA2 生成从

而降低血栓风险,这在以往被认为是与 ADP 通道完全独立的抑制血小板活化途径^[7]。研究显示,P2Y12 拮抗剂对 AA 通道诱导的血小板聚集途径存在一定的抑制作用^[8]。

ADP 是另一种重要的血小板聚集激动剂,与血小板表面 P2Y12 受体结合后可使血小板表面的糖蛋白 II b/III a 复合物活化,在正常止血和血栓形成中起着至关重要的作用^[9]。ADP 通过启动相关受体 G 蛋白偶联的信号通路,使血小板从磷脂中水解出 AA,AA 经 COX-1 和 TXA2 合酶的连续氧化转化成 TXA2, TXA2 释放入血后作为正反馈调节因子启动和招募更多的血小板,引起血小板变形、释放颗粒物质及聚集。另外,ADP 血小板激动剂还可以通过活化细胞内信号转导通路如 Ca^{2+} 内流、腺苷酸环化酶、启动磷脂酶 A2 等参与血小板聚集过程。最后,必须在 ADP 活化 P2Y12 受体前提下,所有 TXA2、胶原、血管性血友病因子(von Willebrand Factor, vWF)、组织因子或凝血酶因子等血小板激动剂才能导致血小板颗粒发生分泌、招募、促凝、聚集的作用。因此抑制 P2Y12 受体的活性,是抑制血小板聚集的主要方向。

以上阐述的 ADP 相关的血小板聚集途径均能被新型 P2Y12 受体拮抗剂替格瑞洛阻断,致使替格瑞洛产生广泛抑制血小板聚集效应。体外实验表明,替格瑞洛除抑制 ADP 通道诱导的血小板聚集外,在不合用阿司匹林的情况下对 AA 通道诱导的血小板聚集也可产生抑制作用^[10]。体内研究表明,ADP 受体拮抗剂尤其是新型 ADP 受体拮抗剂在抑制 ADP 信号转导通路的同时,也直接或间接抑制了 AA 通道诱导的 TXA2 生成及相关的血小板聚集,强化抗栓过程^[8,10]。同时,P2Y12 受体不仅表达于血小板表面,也存在于内皮细胞、白细胞、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)、神经元细胞、树突细胞等细胞,是 P2Y12 受体拮抗剂存在广谱抗血小板机制的重要生理基础^[11]。

2 P2Y12 受体拮抗剂对 TXA2 代谢途径的影响

目前认为,P2Y12 受体的激活是 TXA2 代谢途径产生不可逆血小板聚集的关键步骤。TXA2 在体内半衰期极短且不稳定,血栓素 B2(thromboxane B2, TXB2)作为 TXA2 的完全代谢产物,检测 TXB2 可反映体内 TXA2 水平。研究^[12]发现,与安慰剂相比,阿司匹林组患者尿中 11 去氢血栓烷 B2(11-de-

hydro-thromboxane B₂, 11-DH-TXB₂) 水平下降 (58% ± 9%), 氯吡格雷组同样减少了 (59% ± 11%), 这一发现提供了关于 P2Y₁₂ 受体与血小板 TXA₂ 生成之间的关系, 服用 P2Y₁₂ 受体拮抗剂同阿司匹林一样能有效抑制体内血小板产生 TXA₂。P2Y₁₂ 受体拮抗剂不仅能减少血小板产生 TXA₂, 而且与受体结合后可以抑制血小板对内生 TXA₂ 的反应, 从而不可逆性抑制血小板的活化和聚集。动物实验发现, 与未治疗的小鼠相比, 给予氯吡格雷和普拉格雷的小鼠血清 TXA₂ 均呈现明显的下降, P2Y₁₂ 受体基因敲除小鼠血清 TXA₂ 水平被明显抑制, 上述进一步证明了 P2Y₁₂ 受体在 TXA₂ 形成中的重要地位^[13]。在临床上阿司匹林有效的抑制作用是必须降低血小板产生的 TXA₂ 大于 95%, 现有研究 P2Y₁₂ 受体拮抗剂对 TXA₂ 的抑制率略小于此标准, 不同 P2Y₁₂ 受体抑制 TXA₂ 产生的程度不同。Armstrong 等^[8] 研究发现, 在强效 P2Y₁₂ 受体拮抗剂普拉格雷存在的前提下, 阿司匹林的加入对血小板的抑制作用很小且不增加额外抗聚集作用, 原因与强效 P2Y₁₂ 受体拮抗剂使血小板释放 TXA₂ 减少以及 P2Y₁₂ 受体天然激动剂 ADP 减少有关。同样, 在高浓度替格瑞洛存在条件下, 阿司匹林在任何体外诱导剂作用下均不能提供额外的抗聚集作用, 替格瑞洛可通过同时抑制 AA 和 ADP 通道双途径来实现抗血小板聚集的作用^[10]。目前, 不同 P2Y₁₂ 受体拮抗剂应用对血小板 TXA₂ 生成情况的影响是否有异质性尚不明确, 我们研究发现, 新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛比氯吡格雷更有效地减少 TXA₂ 生成。

3 P2Y₁₂ 受体拮抗剂影响 TXA₂ 代谢途径的作用机制

凝血酶作为一种强效的血小板活化剂, 通常在凝血级联反应中由血小板产生及释放。细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase, ERK1/2), 又称丝裂原活化蛋白激酶, 在凝血酶激活血小板过程中启动而后引起磷酸化等氧化过程, 增加胞质型磷脂酶 A₂ (cytosolic phospholipase A₂, cPLA₂) 活性, 这一过程在血小板凝聚过程中非常重要^[14]。蛋白酶激活受体 1 (protease-activated receptor-1, PAR-1) 激肽、PAR-4 激肽、凝血酶均可诱导 cPLA₂ 的启动, 从而释放 AA, 形成 TXA₂^[15]。Shankar 等^[16] 通过体内外研究发现, P2Y₁₂ 受体介导的信号传导通路在响应凝血酶受体启动 cPLA₂

磷酸化、AA 释放、TXA₂ 产生等方面起重要的增强作用, P2Y₁₂ 受体的激动在凝血酶诱导 TXA₂ 生成的过程中起到功能调节器作用, 而 P2Y₁₂ 受体拮抗剂可广泛抑制这一作用。

4 P2Y₁₂ 受体拮抗剂与内皮衍生活性物质抗血小板的协同作用

体内血小板功能是内在血小板反应性的产物, 至今没有完全反映体内血小板功能的体外检测方法, 主要原因是体外血小板试验没有考虑血小板在体内内环境的因素^[17]。血液循环中内皮衍生的自身活性物质包括前列环素 (prostacyclin 2, PGI₂) 和一氧化氮 (nitric oxide, NO), 可协同降低血小板反应并防止不适当的血小板活化, 平均每个血小板大约被 50 个内皮细胞平衡。在体内, NO 和/或 PGI₂ 对血小板的活化几乎没有什么抑制作用, 但是在普拉格雷存在时, NO 和/或 PGI₂ 抑制血小板聚集率的能力明显增加; 体外研究显示当 NO 和 PGI₂ 同时存在时, 即使是 25% 剂量的普拉格雷仍可显著增强抑制血小板聚集的能力。NO 和/或 PGI₂ 与 P2Y₁₂ 受体拮抗剂在增强抑制血小板聚合作用方面存在协同作用, 内皮相关介质的产生对 P2Y₁₂ 受体拮抗剂抗血小板聚集起决定性作用^[18]。因此, 阻断血小板 P2Y₁₂ 受体还显著增加了血小板对 PGI₂ 和 NO 抑制作用的敏感性^[19]。对于内皮功能障碍的患者, 如糖尿病, 可以考虑将内皮功能的评估纳入预测风险, 从而个体化地调整抗血小板用药。

5 新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛对腺苷的影响及其抗血小板效应

腺苷是局部组织缺氧或组织损伤后释放的 ADP 或 ATP 经过核苷酸酶代谢形成的嘌呤核苷类物质, 它的生物效应包括心脏保护、血管舒张、炎症调节和血小板功能抑制。但腺苷在血浆中半衰期极短, 在体内经核苷转运蛋白迅速被细胞摄取后降解为尿酸, 或者用于细胞内 ADP 和 ATP 的合成。腺苷是一种有效的血小板聚集抑制剂, 主要通过 A_{2a} 受体抑制血小板活化。替格瑞洛可通过抑制核苷转运蛋白延长腺苷半衰期并增加细胞外腺苷浓度^[20]。区别于传统 ADP 相关的血小板聚集途径, 替格瑞洛可通过增加腺苷水平作用于 A_{2a} 受体发挥抗血小板作用^[21]。近期体外试验发现, 替格瑞洛在缺氧早期通过腺苷信号通路阻止内皮细胞凋亡,

抑制缺血再灌注损伤,起到重要的心脏保护作用^[22]。与氯吡格雷相比,新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛及普拉格雷可以进一步减少急性心肌梗死患者的梗死面积和微血管阻塞^[23-24]。ACS 患者中,接受替格瑞洛治疗患者血浆中的腺苷浓度显著高于氯吡格雷治疗组,而体外实验发现,含替格瑞洛的血清抑制了红细胞对腺苷的再摄取,用其他 P2Y₁₂ 受体阻断剂如氯吡格雷、普拉格雷、坎格雷洛的活性代谢产物实验时对红细胞腺苷再摄取没有显著影响^[25]。故替格瑞洛独特地通过抑制红细胞及其他细胞对腺苷的再摄取来提高 ACS 患者的血浆腺苷浓度发挥抗血小板效应,同时腺苷扩张冠状动脉,增加冠状动脉血流量,发挥着广泛的心脏保护作用^[20]。

6 新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛对血小板源性细胞外囊泡的影响及其抗血小板效应

斑块破裂时,活化的血小板可释放血小板源性细胞外囊泡 (platelet extracellular vesicle, PEV) 入血,PEV 由磷脂膜包裹的蛋白质、脂质、代谢物、核酸及血小板衍生蛋白质等细胞质成分组成^[26]。血浆中 PEV 暴露的 P-选择素和磷脂酰丝氨酸与其他带负电荷的磷脂在钙离子存在下结合凝血因子,增加凝血酶的产生,有助于动脉粥样硬化炎症反应和血栓形成^[27-28]。近期 Gasecka 等^[29]将 10 名受试者富含血小板的血浆与 P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛一起温育,然后用 ADP 活化血小板,通过阻抗聚集测定法评估血小板反应性,用流式细胞仪测定 PEV 的浓度,发现单独应用替格瑞洛可以明显降低 PEV 水平,证实 P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛显著减少血小板释放促凝物质 PEV,从而起到抗血栓的作用。

7 新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛对动脉血管的保护作用

ADP 受体 P2Y₁₂ 可以在 VSMC 中表达并刺激血管收缩,Grzesk 等^[11]通过给 Wistar 大鼠口服替格瑞洛和/或阿司匹林或安慰剂,发现不论有无内皮细胞存在,替格瑞洛均抑制了外源性 ADP 类似物诱导的 VSMC 收缩作用,同时发现高剂量阿司匹林 (10 mg/kg) 可以损害这种保护作用。

与氯吡格雷相比,替格瑞洛可有效预防动脉粥样硬化的发生。高胆固醇血症的小鼠置于高脂肪饮食中,用氯吡格雷或替格瑞洛治疗 16 周,发现替

格瑞洛组动脉粥样硬化的程度明显低于氯吡格雷组,进一步用免疫组织化学染色法和酶联免疫吸附法检测,替格瑞洛组比氯吡格雷组动脉粥样硬化内膜巨噬细胞浸润减少,抗动脉粥样硬化分子即对氧磷酶 1 (paraoxonase 1, PON1) 的血清活性和组织水平升高^[30],提示替格瑞洛通过诱导 PON1 的独特能力比氯吡格雷发挥更大的抗动脉粥样硬化作用。替格瑞洛被证明是治疗慢性稳定性粥样硬化的可行策略。

8 结语及展望

综上所述,新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂尤其是替格瑞洛具有更多独特的抗血小板作用机制,存在“抗血小板药物的多效性”特性。随着更多临床和基础研究的发现,新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂广谱的抗血小板机制将愈加明晰,这对抗血小板药物的选择提供更加优化的策略。

[参考文献]

- [1] VALGIMIGLI M, BUENO H, BYRNE R A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(3): 213-260.
- [2] MEHRAN R, BABER U, SHARMA S K, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 2032-2042.
- [3] JENNINGS L K. Role of platelets in atherothrombosis[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(3 Suppl): 4A-10A.
- [4] DEHARO P, CUISSET T. Optimal duration of dual antiplatelet therapy post percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2020, 30(4): 198-202.
- [5] PEREIRA N L, RIHAL C S, SO D Y F, et al. Clopidogrel pharmacogenetics[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(4): e007811.
- [6] CHEN Y, DONG W, WAN Z, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in Chinese patients with acute coronary syndrome: a pharmacodynamic analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201: 545-546.
- [7] MCFADYEN J D, JACKSON S P. Differentiating haemostasis from thrombosis for therapeutic benefit[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 110(5): 859-867.
- [8] ARMSTRONG P C, LEADBEATER P D, CHAN M V, et

- al. In the presence of strong P2Y12 receptor blockade, aspirin provides little additional inhibition of platelet aggregation[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(3): 552-561.
- [9] YANACHKOV I B, CHANG H, YANACHKOVA M I, et al. New highly active antiplatelet agents with dual specificity for platelet P2Y1 and P2Y12 adenosine diphosphate receptors [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 107: 204-218.
- [10] KIRKBY N S, LEADBEATER P D, CHAN M V, et al. Antiplatelet effects of aspirin vary with level of P2Y12 receptor blockade supplied by either ticagrelor or prasugrel [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(10): 2103-2105.
- [11] GRZESK G, KOZINSKI M, TANTRY U S, et al. High-dose, but not low-dose, aspirin impairs anticontractile effect of ticagrelor following ADP stimulation in rat tail artery smooth muscle cells [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 928271.
- [12] ARMSTRONG P C, DHANJI A R, TUCKER A T, et al. Reduction of platelet thromboxane A2 production ex vivo and in vivo by clopidogrel therapy [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(3): 613-615.
- [13] BHAVARAJU K, GEORGAKIS A, JIN J, et al. Antagonism of P2Y12 reduces physiological thromboxane levels [J]. *Platelets*, 2010, 21(8): 604-609.
- [14] ROGER S, PAWLOWSKI M, HABIB A, et al. Costimulation of the Gi-coupled ADP receptor and the Gq-coupled TXA2 receptor is required for ERK2 activation in collagen-induced platelet aggregation [J]. *FEBS Lett*, 2004, 556(1-3): 227-235.
- [15] WU C C, HWANG T L, LIAO C H, et al. The role of PAR4 in thrombin-induced thromboxane production in human platelets [J]. *Thromb Haemost*, 2003, 90(2): 299-308.
- [16] SHANKAR H, GARCIA A, PRABHAKAR J, et al. P2Y12 receptor-mediated potentiation of thrombin-induced thromboxane A2 generation in platelets occurs through regulation of Erk1/2 activation [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(3): 638-647.
- [17] TRENK D, STONE G W, GAWAZ M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(24): 2159-2164.
- [18] CHAN M V, KNOWLES R B, LUNDBERG M H, et al. P2Y12 receptor blockade synergizes strongly with nitric oxide and prostacyclin to inhibit platelet activation [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(4): 621-633.
- [19] KNOWLES R B, WARNER T D. Anti-platelet drugs and their necessary interaction with endothelial mediators and platelet cyclic nucleotides for therapeutic efficacy [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 193: 83-90.
- [20] WITTFELDT A, EMANUELSSON H, BRANDRUP-WOGENSEN G, et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(7): 723-727.
- [21] NYLANDER S, FEMIA E A, SCAVONE M, et al. Ticagrelor inhibits human platelet aggregation via adenosine in addition to P2Y12 antagonism [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(10): 1867-1876.
- [22] FELIU C, PEYRET H, BRASSART-PASCO S, et al. Ticagrelor prevents endothelial cell apoptosis through the adenosine signalling pathway in the early stages of hypoxia [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(5): 740.
- [23] KHAN J N, GREENWOOD J P, NAZIR S A, et al. Infarct size following treatment with second-versus third-generation P2Y12 antagonists in patients with multivessel coronary disease at ST-segment elevation myocardial infarction in the CvLPRIT study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(6): e003403.
- [24] SABBAH M, NEPPER-CHRISTENSEN L, KØBER L, et al. Infarct size following loading with ticagrelor/prasugrel versus clopidogrel in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 314: 7-12.
- [25] BONELLO L, LAINE M, KIPSON N, et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(9): 872-877.
- [26] VAN DER POL E, BOING A N, HARRISON P, et al. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles [J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64(3): 676-705.
- [27] HEEMSKERK J W, MATTHEIJ N J, COSEMANS J M. Platelet-based coagulation: different populations, different functions [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(1): 2-16.
- [28] VAJEN T, MAUSE S F, KOENEN R R. Microvesicles from platelets: novel drivers of vascular inflammation [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(2): 228-236.
- [29] GASECKA A, NIEUWLAND R, VAN DER POL E, et al. P2Y12 antagonist ticagrelor inhibits the release of procoagulant extracellular vesicles from activated platelets [J]. *Cardiol J*, 2019, 26(6): 782-789.
- [30] HALIM H, PINKAEW D, CHUNHACHA P, et al. Ticagrelor induces paraoxonase-1 (PON1) and better protects hypercholesterolemic mice against atherosclerosis compared to clopidogrel [J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e218934.

(此文编辑 曾学清)