DOI:10.16781/j.0258-879x.2020.01.0011

·论　著·

急性冠状动脉综合征患者替格瑞洛相关呼吸困难的危险因素分析

李海玲，侯　攀，郭　显，唐文栋，柳俊梅*，赵仙先，李　攀*
海军军医大学（第二军医大学）长海医院心血管内科，上海 200433

［摘要］ **目的**　探讨经皮冠状动脉介入（PCI）治疗的急性冠状动脉综合征（ACS）患者服用替格瑞洛后呼吸困难的发生率、临床特点及相关危险因素。**方法**　前瞻性纳入2018年12月至2019年6月我院283例PCI治疗后服用阿司匹林联合替格瑞洛治疗的ACS患者，排除既往肺部基础疾病和心功能不全（NYHA心功能分级Ⅲ级及以上或需药物干预治疗）的患者。采用Borg评分量表评估替格瑞洛相关呼吸困难的发生情况及严重程度，采用心肌梗死溶栓治疗出血分级评估患者出血情况，分析替格瑞洛相关呼吸困难的危险因素。绘制ROC曲线计算左心室射血分数（LVEF）对替格瑞洛相关呼吸困难发生的诊断效能。**结果**　替格瑞洛相关呼吸困难的发生率为16.3%（46/283），其中服药1周内发生呼吸困难者占60.9%（28/46）。替格瑞洛相关呼吸困难主要表现为轻度呼吸困难（56.5%，26/46），中度、重度呼吸困难分别占28.3%（13/46）和15.2%（7/46）。因药物不良反应停用替格瑞洛治疗的患者占8.5%（24/283），其中因为不能耐受呼吸困难而停药者占62.5%（15/24）。呼吸困难组患者出血事件、男性患者比例、吸烟史、左心房容积均高于非呼吸困难组（P均<0.05），而LVEF低于非呼吸困难组（P<0.01）。多因素logistic回归分析结果显示出血事件、低LVEF、男性、吸烟史是替格瑞洛相关呼吸困难发生的独立危险因素（P均<0.05）；其中发生出血事件的患者呼吸困难的风险是未发生出血事件患者的2.925倍（OR=2.925，95% CI：1.386～6.175，P=0.005）。ROC曲线分析结果显示LVEF的诊断界值为61%，即LVEF≤61%的ACS患者更容易发生替格瑞洛相关呼吸困难。**结论**　呼吸困难在服用替格瑞洛的中国ACS人群中较常见，其程度多为轻度且大部分在服药后1周内出现。出血事件、低LVEF、吸烟史和男性是ACS患者发生替格瑞洛相关呼吸困难的危险因素。

［关键词］ 替格瑞洛；呼吸困难；急性冠状动脉综合征；出血；发生率；危险因素
［中图分类号］ R 541.4　［文献标志码］ A　［文章编号］ 0258-879X(2020)01-0011-07

Risk factors of ticagrelor-associated dyspnea in patients with acute coronary syndrome

LI Hai-ling, HOU Pan, GUO Xian, TANG Wen-dong, LIU Jun-mei*, ZHAO Xian-xian, LI Pan*
Department of Cardiovascular Medicine, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

［**Abstract**］ **Objective**　To investigate the incidence, clinical characteristics and related risk factors of dyspnea in acute coronary syndrome (ACS) patients taking ticagrelor after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods**　This prospective study included 283 ACS patients under the treatment of ticagrelor after PCI from Dec. 2018 to Jun. 2019. Patients with lung diseases, cardiac insufficiency grade Ⅲ or above (New York Heart Association [NYHA] heart function classification), or with medicine intervention were excluded from the study. Dyspnea was assessed by Borg scale. The hemorrhage was evaluated by thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) bleeding classification. Risk factors of ticagrelor-related dyspnea were analyzed by one-way ANOVA and multivariable logistic regression analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to calculate left ventricular ejection fraction (LVEF) in the diagnosis of ticagrelor-related dyspnea. **Results**　The incidence of ticagrelor-related dyspnea was 16.3% (46/283), and 60.9% (28/46) of the patients developed dyspnea within 1 week after taking ticagrelor. Mild dyspnea manifested in 56.5% (26/46) patients, moderate dyspnea in 28.3% (13/46) patients and severe dyspnea in 15.2% (7/46) patients. Discontinuation of ticagrelor due to adverse drug reactions accounted for 8.5% (24/283), and 62.5% (15/24) of them terminated ticagrelor because of intolerable

［收稿日期］ 2019-08-29　［接受日期］ 2019-11-21
［基金项目］ 国家“十三五”重点研发计划(2016YFC1301300, 2016YFC1301303), 上海市卫生和计划生育委员会优秀青年人才项目(2017YQ029). Supported by Key Research and Development Project of “13th Five-Year Plan” of China (2016YFC1301300, 2016YFC1301303) and Excellent Young Talent Project of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (2017YQ029).
［作者简介］ 李海玲，硕士，住院医师．E-mail: lihailing92@hotmail.com
* 通信作者(Corresponding authors). Tel: 021-31162843, E-mail: xnkljm@163.com; Tel: 021-31161263, E-mail: smmulipan@163.com

dyspnea. The bleeding events, proportion of male patients, smoking history, and left atrial volume (LA) of the dyspnea group were significantly higher than those of the non-dyspnea group (all $P<0.05$). LVEF of the dyspnea group was significantly lower than that of the non-dyspnea group ($P<0.01$). Multivariate logistic regression analysis showed that bleeding events, low LVEF, male and smoking were independent risk factors for ticagrelor-related dyspnea ($P<0.05$). The risk of dyspnea in patients with bleeding events was 2.925 times higher than that in patients without bleeding events (odds ratio[*OR*]=2.925, 95% confidence interval[CI]: 1.386-6.175, $P=0.005$). ROC curve analysis showed that the cut-off of LVEF for diagnosis of ticagrelor-related dyspnea was 61%. **Conclusion**　Ticagrelor-related dyspnea is very common in Chinese ACS patients. Mild dyspnea presents within 1 week after taking the drug in most patients. Bleeding events, low LVEF, smoking, and male are risk factors for ticagrelor-related dyspnea.

[**Key words**]　ticagrelor; dyspnea; acute coronary syndrome; bleeding; incidence; risk factors

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(1): 11-17]

随着技术和器械的不断进步，应用药物洗脱支架进行经皮冠状动脉介入（percutaneous coronary intervention，PCI）治疗已成为目前急性冠状动脉综合征（acute coronary syndrome，ACS）治疗的重要手段。长期和联合应用阿司匹林＋氯吡格雷双联抗血小板药物有利于降低 ACS 患者支架术后急、慢性血栓的发生风险[1-4]。但有研究显示，受肝细胞色素 P450（cytochrome P450，CYP）2C19 基因多态性的影响，氯吡格雷的反应性存在个体差异，4%～30% 的人群表现为低反应或无反应[5]，因此，这部分人群仍存在高血栓形成风险。替格瑞洛是一种新型 P2Y12 二磷酸腺苷（adenosine diphosphate，ADP）受体拮抗剂，其本身是活性药物，不需肝药酶代谢，可直接、快速发挥抑制血小板聚集的作用[6]。欧美最新指南均推荐对 ACS 患者优先使用替格瑞洛抗血小板治疗[7-8]。

PLATO 研究显示，虽然替格瑞洛组患者心血管死亡、心肌梗死及脑卒中的复合发生率低于氯吡格雷组，但非冠状动脉旁路移植术（coronary artery bypass grafting，CABG）相关的出血事件和呼吸困难发生率较高[9]。呼吸困难是替格瑞洛的常见并发症之一，其发生率超过 10%，远高于服用其他抗血小板药物相关呼吸困难的发生率，其机制可能与替格瑞洛增加患者血浆腺苷水平有关[10-11]。GRAPE 注册研究发现替格瑞洛相关呼吸困难在外国人群中与年龄、出血、血细胞比容等因素有关[12]。但是，目前对于替格瑞洛相关呼吸困难在中国人群中的特点尚不十分清楚。本研究对 PCI 治疗并服用替格瑞洛的 ACS 患者呼吸困难的发生情况及危险因素进行分析，旨在为替格瑞洛相关呼吸困难的早期预防及治疗方案的调整提供依据。

1　资料和方法

1.1　*研究对象*　本研究为前瞻性、单中心、观察性研究。连续纳入 2018 年 12 月至 2019 年 6 月于我院行 PCI 治疗后服用阿司匹林＋替格瑞洛的 283 例 ACS 患者。

纳入标准：（1）年龄为 18～85 岁；（2）接受 PCI 治疗的 ACS 患者；（3）首次服用替格瑞洛。

排除标准：（1）年龄<18 岁或>85 岁；（2）既往服用过替格瑞洛；（3）既往患过肺部基础疾病如慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）、支气管哮喘等；（4）心功能不全［NYHA 心功能分级Ⅲ级及以上或需药物干预，左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LEVF）<40%］；（5）慢性肾功能不全（肾小球滤过率<30 mL/min）；（6）活动性消化性溃疡或胃肠道出血；（7）6 个月内有出血性脑卒中史；（8）无法随访或依从性差。

本研究通过海军军医大学（第二军医大学）长海医院伦理委员会审批，所有患者均签署知情同意书。本研究已在 Clinical-Trials.gov 注册（注册号：ChiCTR1900023733）。

1.2　*研究方法*　所有患者 PCI 治疗后均服用阿司匹林 100 mg 每天 1 次、替格瑞洛 90 mg 每天 2 次进行双联抗血小板治疗。

住院期间及出院后 1、3、6 个月对患者进行问卷调查，采用 Borg 评分量表评估替格瑞洛相关呼吸困难的发生情况及严重程度，采用心肌梗死溶栓治疗（thrombolysis in myocardial infarction，

TIMI）出血分级评估患者出血情况。替格瑞洛相关呼吸困难诊断标准：呼吸困难发生在服用替格瑞洛后，停药后呼吸困难改善，呼吸困难的临床诊断由 3 名副主任以上职称医师共同确认。采用 Borg 评分量表中 CR-10 分级[13]对呼吸困难严重程度进行评估：0 分为完全不觉得呼吸困难或疲劳；0.5 分为非常轻微的呼吸困难或疲劳，几乎难以察觉；1～2 分为轻度呼吸困难；3～4 分为中度呼吸困难；5～6 分为重度呼吸困难；7～9 分为非常重呼吸困难；≥10 分为极重呼吸困难。定义 Borg 评分≥1 分为呼吸困难，根据 Borg 评分是否≥1 分将患者分为呼吸困难组和非呼吸困难组。

出血情况包括临床可见的出血，如鼻出血、牙龈出血、皮下瘀斑、呕血、黑便等，以及影像学诊断的出血如颅内出血等。本研究采用 TIMI 出血分级将出血情况分为轻微出血［临床可见出血（包括影像学诊断），血红蛋白下降＜30 g/L］、小出血［临床可见出血（包括影像学诊断），血红蛋白下降 30～50 g/L］、主要出血［颅内出血或临床可见出血（包括影像学诊断），血红蛋白下降＞50 g/L］。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 24.0 软件进行统计学处理。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较采用独立样本 t 检验；呈偏态分布的计量资料以中位数（下四分位数，上四分位数）表示，两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；计数资料以例数和百分数表示，两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验。筛选替格瑞洛相关呼吸困难的危险因素，然后以所有可能的危险因素作为自变量进行多因素 logistic 回归分析，并计算 *OR* 及 95% *CI* 以分析替格瑞洛相关呼吸困难的独立危险因素。绘制 ROC 曲线，计算 LVEF 对替格瑞洛相关呼吸困难发生的诊断效能。检验水准（α）为 0.05。

2 结 果

2.1 患者基线资料 共纳入 283 例行 PCI 治疗并服用替格瑞洛的 ACS 患者，其中 ST 段抬高型心肌梗死（ST segment elevation myocardial infarction，STEMI）患者 44 例（15.5%），非 ST 段抬高型心肌梗死（non-ST segment elevation myocardial infarction，NSTEMI）患者 23 例（8.1%），不稳定心绞痛患者 216 例（76.3%）。共 46 例（16.3%）发生替格瑞洛相关呼吸困难，纳入呼吸困难组；其余患者纳入非呼吸困难组。呼吸困难组 46 例，男 39 例、女 7 例，年龄为（63.9±8.8）岁；非呼吸困难组 237 例，男 143 例、女 94 例，年龄为（63.0±10.2）岁。见表 1，呼吸困难组男性患者比例、吸烟史患者比例、左心房容积、出血事件发生率均高于非呼吸困难组（P 均＜0.05），而高血压患者比例、LVEF 均低于非呼吸困难组（P 均＜0.05），其他基线资料在两组间差异均无统计学意义（P 均＞0.05）。

2.2 替格瑞洛相关呼吸困难患者的临床特征 在发生呼吸困难的 46 例患者中，服药 1 周内发生呼吸困难者 28 例（60.9%），1 周至 1 个月内发生呼吸困难者 13 例（28.3%），＞1 个月发生呼吸困难者 5 例（10.9%）。Borg 评分结果显示，轻度呼吸困难 26 例（56.5%），中度呼吸困难 13 例（28.3%），重度呼吸困难 5 例（10.9%），非常重呼吸困难 2 例（4.3%）。

发生重度呼吸困难的 5 例患者中，4 例发生在服药后 1 周内，1 例发生在服药后第 11 天；发生非常重呼吸困难的 2 例患者中，1 例发生在服药后第 2 天，另 1 例发生在服药后第 19 天。

因药物不良反应停用替格瑞洛治疗的患者共 24 例（8.5%，24/283），停药原因包括不能耐受呼吸困难（15 例，62.5%）、出血（2 例，8.3%）、感染（1 例，4.2%）及其他原因（6 例，25.0%）。观察期间共 53 例（18.7%，53/283）患者发生出血，其中轻微出血 49 例（92.5%），主要表现为牙龈出血、鼻出血、皮下出血等，其余 4 例中 3 例消化道出血、1 例皮下出血。

2.3 替格瑞洛相关呼吸困难的危险因素分析 单因素分析结果（表 2）显示，出血事件、男性、吸烟史、高左心房容积、低 LVEF 与 ACS 患者发生替格瑞洛相关呼吸困难有关（P＜0.05、P＜0.01）；多因素 logistic 回归分析结果（表 2）显示，出血事件、低 LVEF、男性、吸烟史是 ACS 患者发生替格瑞洛相关呼吸困难的独立危险因素（P 均＜0.05）。绘制 LVEF 对替格瑞洛相关呼吸困难的 ROC 曲线，以灵敏度＋特异度为最大值时的诊断价值确定为最佳诊断界值，结果显示 LVEF 的界值为 61%，即 LVEF≤61% 的 ACS 患者更容易发生替格瑞洛相关呼吸困难。

表 1　呼吸困难组和非呼吸困难组 ACS 患者基本资料的比较

Tab 1　Comparison of basic data of ACS patients between dyspnea group and non-dyspnea group

Index	Dyspnea N=46	Non-dyspnea N=237	Statistic	P value
Age (year), $\bar{x}\pm s$	63.9±8.8	63.0±10.2	t=−0.577	0.564
Male n (%)	39 (84.8)	143 (60.3)	χ^2=10.030	0.002
BMI (kg•m^{-2}), $\bar{x}\pm s$	25.69±2.54	25.45±3.12	t=−0.507	0.613
Hypertension n (%)	23 (50.0)	159 (67.1)	χ^2=4.901	0.027
Diabetes mellitus n (%)	10 (21.7)	77 (32.5)	χ^2=2.091	0.148
Prior PCI/CABG n (%)	11 (23.9)	51 (21.5)	χ^2=0.129	0.719
Prior stroke n (%)	2 (4.3)	8 (3.4)	χ^2<0.01	1.000
Atrial fibrillation n (%)	2 (4.3)	6 (2.5)	χ^2=0.038	0.846
ACEI/ARB n (%)	19 (41.3)	123 (51.9)	χ^2=1.730	0.188
Drugs used before hospitalization n (%)				
Antiplatelet drugs	25 (54.3)	108 (45.6)	χ^2=1.192	0.275
Statins	22 (47.8)	102 (43.0)	χ^2=0.359	0.549
β-blockade	28 (60.9)	125 (52.7)	χ^2=1.025	0.311
Smoking	30 (65.2)	93 (32.9)	χ^2=10.579	0.001
LDL-C (mmol•L^{-1}), M (Q_L, Q_U)	2.56 (1.77, 3.66)	2.65 (1.93, 3.39)	Z=−0.038	0.969
HDL-C (mmol•L^{-1}), $\bar{x}\pm s$	1.17±0.22	1.20±0.29	t=0.831	0.407
TC (mmol•L^{-1}), $\bar{x}\pm s$	4.51±1.24	4.49±1.18	t=−0.129	0.898
TG (mmol•L^{-1}), $\bar{x}\pm s$	1.48±0.75	1.58±1.02	t=0.574	0.566
HCT (%), $\bar{x}\pm s$	40.8±3.5	40.7±5.2	t=−0.229	0.819
Hb (g•L^{-1}), $\bar{x}\pm s$	140.7±13.4	140.2±16.5	t=−0.185	0.853
PLT (L^{-1}, ×10^9), $\bar{x}\pm s$	202.3±65.4	215.6±60.3	t=1.353	0.177
hs-cTNI (μg•L^{-1}), M (Q_L, Q_U)	0.02 (0.01, 0.18)	0.02 (0.01, 1.56)	Z=−0.662	0.508
BNP (pg•mL^{-1}), M (Q_L, Q_U)	56.50 (26.41, 146.53)	45.37 (22.45, 105.21)	Z=−1.023	0.306
Serum creatinine (μmol•L^{-1}), $\bar{x}\pm s$	79.3±16.0	76.9±15.1	t=−0.985	0.325
GFR (mL•min^{-1}), $\bar{x}\pm s$	89.3±18.3	90.9±18.3	t=0.568	0.570
Stent number $\bar{x}\pm s$	2.28±1.40	2.08±1.20	t=−1.030	0.304
LA (mL), $\bar{x}\pm s$	51.60±14.48	47.36±12.15	t=−2.096	0.037
LAEDD (cm), $\bar{x}\pm s$	4.60±0.40	4.48±0.40	t=−1.837	0.067
LVEF (%), $\bar{x}\pm s$	59.74±4.52	61.74±3.82	t=3.154	0.002
Gensini score $\bar{x}\pm s$	60.01±42.17	55.58±35.08	t=−0.757	0.450
Three-vessel disease n (%)	16 (34.8)	70 (29.5)	χ^2=0.501	0.479
Bleeding event n (%)	16 (41.0)	37 (27.0)	χ^2=9.302	0.002
STEMI n (%)	5 (10.9)	39 (16.5)	χ^2=0.916	0.339
NSTEMI n (%)	3 (6.5)	20 (8.4)	χ^2=0.020	0.888
UAP n (%)	38 (82.6)	178 (75.1)	χ^2=1.200	0.273

ACS: Acute coronary syndrome; BMI: Body mass index; PCI: Percutaneous coronary intervention; CABG: Coronary artery bypass grafting; ACEI: Angiotensin converting enzyme inhibitors; A-type: Angiotensin receptor blockers; LDL-C: Low density lipoprotein-cholesterol; HDL-C: High density lipoprotein-cholesterol; TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride; HCT: Hematocrit; Hb: Hemoglobin; PLT: Platelet; hs-cTNI: High sensitivity cardiac troponin I; BNP: B-type natriuretic peptide; GFR: Glomerular filtration rate; LA: Left atrial volume; LAEDD: Left ventricular end diastolic diameter; LVEF: Left ventricular ejection fraction; STEMI: ST segment elevation myocardial infarction; NSTEMI: Non-ST segment elevation myocardial infarction; UAP: Unstable angina pectoris; M (Q_L, Q_U): Median (lower quartile, upper quartile)

表 2　ACS 患者替格瑞洛相关呼吸困难危险因素的单因素和多因素分析

Tab 2　Univariate and multivariable analyses of risk factors for ticagrelor-associated dyspnea in ACS patients

Variable	Univariate analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% *CI*)	*P* value	*OR* (95% *CI*)	*P* value
LA	1.024 (1.001, 1.047)	0.041	1.011 (0.985, 1.038)	0.404
LVEF	0.896 (0.832, 0.964)	0.003	0.922 (0.853, 0.997)	0.042
BNP	1.002 (1.000, 1.005)	0.084		
Bleeding event	2.883 (1.430, 5.810)	0.003	2.925 (1.386, 6.175)	0.005
Age	1.010 (0.977, 1.043)	0.563		
Male	3.662 (1.572, 8.531)	0.003	2.505 (1.010, 6.215)	0.048
BMI	1.027 (0.926, 1.139)	0.611		
Smoking	2.903 (1.500, 5.619)	0.002	2.109 (1.025, 4.340)	0.043
Diabetes mellitus	0.577 (0.272, 1.224)	0.152		
GFR	0.995 (0.978, 1.012)	0.569		
Unstable angina	1.574 (0.695, 3.565)	0.276		
Three branch lesions	1.272 (0.652, 2.481)	0.480		

ACS: Acute coronary syndrome; LA: Left atrial volume; LVEF: Left ventricular ejection fraction; BNP: B-type natriuretic peptide; BMI: Body mass index; GFR: Glomerular filtration rate; *OR*: Odds ratio; *CI*: Confidence interval

3　讨　论

既往报道目前常用抗血小板药物如氯吡格雷、普拉格雷、替格瑞洛等均可导致患者呼吸困难，其中替格瑞洛相关呼吸困难发生率最高[14-15]。PLATO 研究发现 1 年随访服用替格瑞洛患者中发生呼吸困难者 1 339 例，发生率为 14.5%[9]。GRAPE 注册研究发现在 1 年的随访期中，服用替格瑞洛患者中 12.5%（249/1 989）发生呼吸困难[12]。本研究结果显示行 PCI 治疗的 ACS 患者替格瑞洛相关呼吸困难发生率为 16.3%（46/283）。Cannon 等[16] 在 ACS 患者的第 2 阶段研究中报道替格瑞洛相关呼吸困难的发生率呈剂量依赖性。PEGASUS-TIMI 54 研究发现，既往有心肌梗死并伴有危险因素的稳定型冠心病患者替格瑞洛（90 mg，每天 2 次）相关呼吸困难发生率为 18.93%；当减量至每次 60 mg 时呼吸困难发生率降低至 15.84%[17]。Chen 等[18] 在中国台湾 ACS 患者中开展了一项多中心、回顾性研究，结果显示替格瑞洛组呼吸困难发生率为 21%。本研究结果显示行 PCI 治疗并服用替格瑞洛的 ACS 患者呼吸困难发生率为16.3%，与上述研究结果相似。

出血、心动过缓、呼吸困难等不良反应降低了替格瑞洛治疗的依从性，限制了替格瑞洛的临床应用。Gaubert 等[19] 开展的一项多中心、前瞻性、观察性研究纳入 164 例 ACS 患者，1 个月随访显示 37 例（22.6%）患者发生呼吸困难，其中 27 例（16.7%）停止服用替格瑞洛，因不能耐受呼吸困难而停药的患者有 15 例（55.6%）。本研究结果显示不能耐受呼吸困难是导致替格瑞洛停药的主要原因，占 62.5%（15/24）。本研究还显示服用替格瑞洛 1 周内发生呼吸困难的患者最多，为 60.9%（28/46），1 周至 1 个月发生者占 28.3%（13/46），而＞1 个月发生者占 10.9%（5/46）。另外，本研究还显示替格瑞洛相关呼吸困难主要表现为轻度呼吸困难（56.5%，26/46），中度呼吸困难占 28.3%（13/46），重度呼吸困难占 15.2%（7/46）。由此可见，替格瑞洛导致呼吸困难多为轻度，且常在用药后 1 周内出现，这些特征对替格瑞洛相关呼吸困难的正确评估至关重要。既往研究发现早期停用替格瑞洛与心血管不良事件相关，因此总结分析替格瑞洛呼吸困难的危险因素，有助于降低不良事件并使更多患者获益。

PLATO 研究和 GRAPE 注册研究发现，服药期间有出血事件的患者更易发生呼吸困难（*OR*＝2.21，*P*＜0.001）[9,12]。董加建等[20] 研究发现，出血事件与替格瑞洛相关呼吸困难的发生相关（*OR*＝1.659，*P*＝0.028）。本研究结果显示与无出血事件患者相比，出现出血事件的患者呼吸困难的发生风险升高（*OR*＝2.925，*P*＝0.005），与上述结果一致。GRAPE 注册研究多因素 logistic 分析结果显示年龄越大替格瑞洛呼吸困难发生率越高（*OR*＝1.16，*P*＝0.02）[12]。同样，PLATO 研究发现呼吸困难组患者比非呼吸困难组患者年龄更大[9]。Lombardi 等[21] 研究发现高龄女性

患者替格瑞洛相关呼吸困难发生率较高。董加建等[20]研究也发现年龄越大呼吸困难发生率越高（*OR*＝1.662，*P*＝0.023）。本研究结果显示年龄大有成为替格瑞洛相关呼吸困难危险因素的倾向，但差异无统计学意义（*OR*＝1.010，*P*＝0.563），这可能与本研究样本量小有关，需扩大样本量进一步分析。其他因素包括贫血、血细胞比容低、吸烟史均与发生呼吸困难有关[9,12]。本研究显示吸烟、男性为替格瑞洛相关呼吸困难的危险因素，但未发现血细胞比容和贫血与呼吸困难相关。

既往研究发现，有 COPD 病史和充血性心力衰竭（congestive heart failure，CHF）病史并不能作为替格瑞洛相关呼吸困难的独立预测因子（*P* 均＞0.05）[12]。PLATO 研究发现，与非 COPD 患者相比，COPD 患者服用替格瑞洛与服用氯吡格雷发生呼吸困难的相对风险没有显著差异；服用氯吡格雷治疗的患者中，呼吸困难组有 CHF 病史比非呼吸困难组更常见，而在服用替格瑞洛治疗的患者中则没有观察到这种差异[22]。然而，这些情况能否独立预测替格瑞洛相关呼吸困难的后续发展仍未定论[9]。因此，为排除肺部疾病及严重心功能不全对替格瑞洛相关呼吸困难诊断的干扰，本研究排除了既往有肺部基础疾病、LVEF＜40%、NYHA 心功能分级Ⅲ级及以上或需药物干预治疗的患者，但是，仍然发现低 LVEF 或临界状态的心力衰竭与替格瑞洛相关呼吸困难发生相关，尤其是 LVEF≤61% 的患者更容易发生替格瑞洛相关呼吸困难。

虽然替格瑞洛相关呼吸困难在 ACS 人群中较常见，但多表现为一过性，呈轻中度呼吸困难，发生重度呼吸困难者较少。大部分患者对呼吸困难症状可耐受，无需停药，并可从替格瑞洛继续治疗中获益。已有研究证明无论是在稳定型冠心病患者还是在 ACS 患者中，替格瑞洛相关呼吸困难均不会引起心肺功能的不利改变[9,23]，并且替格瑞洛导致呼吸困难的 ACS 患者在疗效或安全性方面与无呼吸困难的稳定型冠心病患者差异无统计学意义[9,24]。本研究样本量较小，随访时间短，因此需进一步探索替格瑞洛在大样本中国人群中的安全性证据。

［参 考 文 献］

［1］ ANDERSON J L, ADAMS C D, ANTMAN E M, BRIDGES C R, CALIFF R M, CASEY D E Jr, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction); American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Society for Academic Emergency Medicine. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine[J/OL]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50: e1-e157. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.013.

［2］ Canadian Cardiovascular Society; American Academy of Family Physicians; American College of Cardiology; American Heart Association; ANTMAN E M, HAND M, ARMSTRONG P W, BATES E R, GREEN L A, HALASYAMANI L K, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51: 210-247.

［3］ BASSAND J P, HAMM C W, ARDISSINO D, BOERSMA E, BUDAJ A, FERNANDEZ-AVILES F, et al. [Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes][J]. Rev Port Cardiol, 2008, 27: 1063-1143.

［4］ VAN DE WERF F, BAX J, BETRIU A, BLOMSTROM-LUNDQVIST C, CREA F, FALK V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2008, 29: 2909-2945.

［5］ NGUYEN T A, DIODATI J G, PHARAND C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45: 1157-1164.

［6］ VAN GIEZEW J J, NILSSON L, BERNTSSON P,

WISSING B M, GIORDANETTO F, TOMLINSON W, et al. Ticagrelor binds to human P2Y(12) independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation[J]. J Thromb Haemost, 2009, 7: 1556-1565.

[7] TANGUAY J F, BELL A D, ACKMAN M L, BAUER R D, CARTIER R, CHAN W S, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the use of antiplatelet therapy[J]. Can J Cardiol, 2013, 29: 1334-1345.

[8] AMSTERDAM E A, WENGER N K, BRINDIS R G, CASEY D E Jr, GANIATS T G, HOLMES D R Jr, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2014, 130: 2354-2394.

[9] STOREY R F, BECKER R C, HARRINGTON R A, HUSTED S, JAMES S K, COOLS F, et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes[J]. Eur Heart J, 2011, 32: 2945-2953.

[10] WITTFELDT A, EMANUELSSON H, BRANDRUP-WOGNSEN G, VAN GIEZEN J J, JONASSON J, NYLANDER S, et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61: 723-727.

[11] ARMSTRONG D, SUMMERS C, EWART L, NYLANDER S, SIDAWAY J E, VAN GIEZEN J J. Characterization of the adenosine pharmacology of ticagrelor reveals therapeutically relevant inhibition of equilibrative nucleoside transporter 1[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2014, 19: 209-219.

[12] ALEXOPOULOS D, XANTHOPOULOU I, PERPERIS A, GOUDEVENOS J, HAMILOS M, SITAFIDIS G, et al. Dyspnea in patients treated with P2Y12 receptor antagonists: insights from the GReek AntiPlatElet (GRAPE) registry[J]. Platelets, 2017, 28: 691-697.

[13] 毛玉巧，胡先纬，胡杰贵. 呼吸困难可视模拟评分在AECOPD中指导激素使用的价值[J]. 临床肺科杂志，2014，19：2153-2156.

[14] PARODI G, STOREY R F. Dyspnoea management in acute coronary syndrome patients treated with ticagrelor[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2015, 4: 555-560.

[15] HARDING S A, VAN GAAL W J, SCHRALE R, GUNASEKARA A, AMERENA J, MUSSAP C J, et al. Practical experience with ticagrelor: an Australian and New Zealand perspective[J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31: 1469-1477.

[16] CANNON C P, HUSTED S, HARRINGTON R A, SCIRICA B M, EMANUELSSON H, PETERS G, et al; DISPERSE-2 Investigators. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50: 1844-1851.

[17] BONACA M P, BHATT D L, COHEN M, STEG P G, STOREY R F, JENSEN E C, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2015, 372: 1791-1800.

[18] CHEN I C, LEE C H, FANG C C, CHAO T H, CHENG C L, CHEN Y, et al; ESTATE Investigators. Efficacy and safety of ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndrome in Taiwan: a multicenter retrospective pilot study[J]. J Chin Med Assoc, 2016, 79: 521-530.

[19] GAUBERT M, LAINE M, RICHARD T, FOURNIER N, GRAMOND C, BESSEREAU J, et al. Effect of ticagrelor-related dyspnea on compliance with therapy in acute coronary syndrome patients[J]. Int J Cardiol, 2014, 173: 120-121.

[20] 董加建，宋爽，马心超，陈愿，崔留义，赵子明. 冠心病患者替格瑞洛相关呼吸困难预测因素的分析[J]. 临床心血管病杂志，2018，34：990-992.

[21] LOMBARDI N, LUCENTEFORTE E, TORRINI M, BALZI D, BARCHIELLI A, MUGELLI A, et al. Ticagrelor-related late-onset dyspnea as cause of emergency department visit: a 3-year outpatient study[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2018, 19: 284-289.

[22] ANDELL P, JAMES S K, CANNON C P, CYR D D, HIMMELMANN A, HUSTED S, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and chronic obstructive pulmonary disease: an analysis from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial[J/OL]. J Am Heart Assoc, 2015, 4: e002490. doi: 10.1161/JAHA.115.002490.

[23] STOREY R F, BECKER R C, HARRINGTON R A, HUSTED S, JAMES S K, COOLS F, et al. Pulmonary function in patients with acute coronary syndrome treated with ticagrelor or clopidogrel (from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes [PLATO] pulmonary function substudy)[J]. Am J Cardiol, 2011, 108: 1542-1546.

[24] LOMBARDI N, LENTI M C, MATUCCI R, MUGELLI A, VANNACCI A. Ticagrelor-related dyspnea: an underestimated and poorly managed event?[J]. Int J Cardiol, 2015, 179: 238-239.

［本文编辑］ 杨亚红