

# 经皮冠状动脉介入治疗术后替格瑞洛及其代谢物浓度测定 LC-MS 方法的建立和应用

秦 军, 王 楠, 相 芳, 初晓玲, 李 祥, 陈 群, 初晓倩

**【摘要】 目的** 建立测定经皮冠状动脉介入治疗术后患者血浆中替格瑞洛及其活性代谢物浓度的液相色谱串联质谱 (LC-MS/MS) 方法, 并初步探索血浆药物浓度在此类患者中的分布特征。 **方法** 对 2020 年 9 月至 2022 年 1 月在东部战区总医院秦淮医疗区行经皮冠状动脉介入治疗术的 120 例急性冠脉综合征患者, 口服替格瑞洛 90 mg, 1 天 2 次, 达到稳态后, 在签署知情同意书情况下, 于下次服药前 1 h 内采集静脉血 5 mL 于 EP 管中。采用 C18 色谱柱, 以流动相 A: 0.1% 甲酸水溶液; 流动相 B: 乙腈为流动相进行梯度洗脱, 使用液相色谱-三重四极杆串联质谱仪进行检测分析, 并对结果进行统计分析。 **结果** 建立了血浆中 2 种药物的 HPLC-MS/MS 测定法, 血浆中杂质不干扰样品的测定, 线性关系良好; 高、中、低三种浓度的批间和批内变异均小于 15.0%, 绝对回收率在 89.03%~110.10%, 相对回收率在 91.0%~105.69%, 样品稳定性良好, 符合生物样品定量分析要求。同时分析发现替格瑞洛谷浓度在  $\leq 50$  岁与  $> 60$  岁 2 组之间差异具有统计学意义 ( $P = 0.041$ )。 **结论** 建立了经皮冠状动脉介入治疗术后患者血浆中替格瑞洛及其活性代谢物 HPLC-MS/MS 测定法, 方法稳定且符合生物样品定量分析要求, 并成功应用于临床, 为今后替格瑞洛在临床的安全及个体化应用打下基础。

**【关键词】** 替格瑞洛; 经皮冠状动脉介入治疗术; 液质联用; 血药浓度

**【中图分类号】** R969.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)06-0625-05

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.06.013

## Establishment and application of an LC-MS method for the determination of the concentration of ticagrelor and its metabolites after percutaneous coronary intervention

QIN Jun<sup>1</sup>, WANG Nan<sup>1</sup>, XIANG Fang<sup>1</sup>, CHU Xiao-ling<sup>2</sup>, LI Xiang<sup>1</sup>, CHEN Qun<sup>1</sup>, CHU Xiao-qian<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacy, Qinhuai Medical Area, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 2. Department of Pharmacy, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

**【Abstract】 Objective** This study aims to establish a liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for the determination of plasma concentrations of ticagrelor and its active metabolites in patients after percutaneous coronary intervention, and to preliminarily explore the distribution characteristics of plasma drug concentrations in such patients. **Methods** A total of 120 patients with acute coronary syndrome who underwent percutaneous coronary intervention in our hospital from September 2020 to January 2022 was enrolled. After reaching steady state with oral ticagrelor 90 mg BID, 5 ml of venous blood was collected in an EP tube within 1 hour before the next dose. All patients signed informed consent. The results were analyzed using a C18 column with gradient elution using mobile phase A: 0.1% formic acid aqueous solution; mobile phase B: acetonitrile as mobile phase, and detected and analyzed using liquid chromatography-triple quadrupole tandem mass spectrometer. **Results** In this study, an HPLC-MS/MS method for

the determination of 2 drugs in plasma was established. Impurities in plasma did not interfere with the determination of the samples, and the linearity was good. the inter- and intra-batch variability was less than 15.0% for high, medium and low concentrations, and the absolute recoveries ranged from 89.03% to 110.10%, and the relative recoveries ranged from 91.0% to 105.69%. The sample stability was good and

作者单位: 210002 南京, 东部战区总医院秦淮医疗区(原解放军第八一医院)药剂科(秦 军、王 楠、相 芳、李 祥、陈 群、初晓倩); 210002 南京, 东部战区总医院(原南京军区南京总医院)药剂科(初晓玲)

通信作者: 初晓倩, E-mail: hj99799@163.com

met the requirements for quantitative analysis of biological samples. The analysis also revealed a statistically significant difference in the distribution of ticagrelor Between groups  $\leq 50$  years old group and  $>60$  years old group ( $P=0.041$ ). **Conclusion** A HPLC-MS/MS method for the determination of ticagrelor and its active metabolites in plasma of patients after percutaneous coronary intervention is established. The method is stable and meets the requirements for quantitative analysis of biological samples, and has been successfully applied in clinical practice, laying the foundation for the safe and individualized application of ticagrelor in clinical practice in the future.

**[Key words]** ticagrelor; percutaneous coronary intervention; liquid-quality combination; blood drug concentration

## 0 引言

随着社会生活条件的日益提高,急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)也逐渐呈年轻化的趋势,其中高血压、糖尿病、血脂异常以及炎症等均是导致 ACS 发病的危险因素<sup>[1]</sup>。当动脉粥样硬化不稳定斑块破裂或侵蚀导致的冠状动脉内急性血栓形成,成为多数 ACS 发病的基础<sup>[2]</sup>,血小板激活在其中起着重要作用<sup>[3]</sup>。有效的抗血小板治疗成为预防 ACS 血栓事件的重要手段。近年来, P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂联合小剂量阿司匹林(75~150 mg)被认为是 ACS 患者经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)时的标准治疗方法<sup>[4]</sup>。氯吡格雷受基因多态性影响,常产生氯吡格雷抵抗,继而引起心血管不良事件风险增加<sup>[5]</sup>。替格瑞洛作为一种可逆的、直接作用的 P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂,用于降低 ACS 患者的血栓事件(心肌梗死、中风)风险,具有比氯吡格雷更快、更强、更一致的特点,而不增加总体大出血率<sup>[6-7]</sup>。PLATO 研究后,国内外指南推荐替格瑞洛作为急性冠状动脉综合征(ACS)患者首选的 P2Y<sub>12</sub>血小板抑制剂。

临床观察发现,目前中国 ACS 患者 PCI 术后替格瑞洛的常规给药剂量可能偏高,存在一定的用药风险,但尚缺乏相应的循证医学证据。有研究表明,替格瑞洛血药浓度与出血事件成正相关<sup>[8]</sup>。ACS 患者往往存在高龄、女性、肾功能不全、贫血、低 BMI、合用口服抗凝剂等出血风险因素<sup>[9]</sup>,用药风险进一步加大,临床需要关注替格瑞洛的用药安全性,目前国内有关 ACS 患者替格瑞洛血药浓度及其与人群特征关系的研究较少。因此,本研究旨在建立 ACS 患者 PCI 术后定量测定替格瑞洛血浆浓度的 LC-MS/MS 方法并观察其特征分布,为临床建立可靠的监测方法,为替格瑞洛的安全、有效应用打下基础。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

为 2020 年 9 月至 2022 年 1 月东部战区总医院秦淮医疗区确诊为 ACS 以及需要植入药物洗脱支架的患者 120 例。所有受试者在参与前均提供书面知情同意书,并得到医院伦理委员会批准(批准号:81YY-KYLL-19-13),且研究是根据临床实践协调准则国际会议和赫尔辛基宣言进行的。入组标准:①确诊为 ACS 以及使用替格瑞洛的患者;②规律使用替格瑞洛的患者。排除标准:①对阿司匹林、替格瑞洛等药物不耐受的患者;②急性心衰或心源性休克、心律失常的患者;③活动性消化道溃疡、严重感染、恶性肿瘤的患者;④血液系统疾病、出血性疾病或有出血倾向的患者;⑤在研究过程中服药依从性差,包括酒精滥用、精神疾病、药物依赖的患者;⑥孕妇或者哺乳期妇女;⑦因合并其他疾病,预期生存期不超过 1 年的患者。

### 1.2 方法学的建立和浓度测定

**1.2.1 血样的采集** 符合入组要求的患者,入院后口服治疗剂量替格瑞洛药(90 mg, 1 天 2 次),达到稳态后(约 3~5 个半衰期,约 30~50 h),于下次服药前 1 h 左右采集静脉血,2 h 内分离血浆并转移至 EP 管内, -80 °C 保存,并由本单位完成浓度测定及数据采集。

**1.2.2 替格瑞洛及其他心血管药物** LC-MS/MS 方法学的建立①试剂(规格,厂家,批号):空白血清(NA,东部战区总医院秦淮医疗区,NA),甲醇(MS 级, Fisher, 201603),乙腈(HPLC 级, Fisher, 196024),甲酸(MS 级, Fisher, 193068),纯水(MS 级, Honeywell, DY616)。②标准品名称(纯度,来源,批号):替格瑞洛(97%, TRC, 2-AGE-110-1);替格瑞洛-d7(96%, TRC, 4-AKT-180-5);去羟乙氧基替格瑞洛(98%, TRC, 27-MJC-49-1);去羟乙氧基替格瑞洛-d7(99.75%, TRC, 3-MSI-60-2);药品信息:替格瑞洛片 90 mg/片(商品名:倍林达,厂家:阿斯利康制药有限公司,批号:2005047、2007087、200834 及 2009063)。③仪器(型号,厂家):液相色谱-三重四极杆串联质谱仪(ACQUITY HPLC-MS -Class, Waters corporation),高速冷冻离心机(Heraeus

FRESC021, 日立(日本)), 纯水仪(Unique-R10, 锐思捷(厦门)纯化技术公司), 涡旋混合仪(G560E, 美国 Scientific Industries), 移液器(2-20、10-100、20-200、100-1000  $\mu\text{L}$ , Thermo), 电子天平(XSR205(十万分之一), METTLER TOLEDO), 超声波清洗机(SB-3200DTD, 宁波新芝生物科技公司), 医用保存箱(2~8  $^{\circ}\text{C}$ )(MPR-312DCN-PC, Panasonic Appliances Cold(大连)), 低温保存箱(-20  $^{\circ}\text{C}$ )(DW-YL270, 美菱生物医药(安徽)), 超低温保存箱(-70  $^{\circ}\text{C}$ )(MDF-U54V, Panasonic Healthcare(上海)), 量筒(100、500 mL, 博美、金正)。

④ 色谱条件: 流动相 A: 0.1% 甲酸水溶液; 流动相 B: 乙腈; 流速: 0.4 mL/min; 柱温: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; 色谱柱: Kinetex 2.6  $\mu\text{m}$  XB C18, 50mm $\times$ 3 mm。

⑤ 质谱条件: 质谱离子源参数, Capillary (V): 3000 (ESI+) 4000 (ESI-); Nozzle Voltage (V): 200 (ESI+) 500 (ESI-); Gas Temp ( $^{\circ}\text{C}$ ): 300; Gas Flow (L/min): 7; Nebulizer (psi): 45; Sheath Gas Temp ( $^{\circ}\text{C}$ ): 300; Sheath Gas Flow (L/min): 11。

⑥ 检测对象: 替格瑞洛(Ticagrelor, TIC)、去羟乙氧基替格瑞洛(Deshydroxyethoxy Ticagrelor, DHTIC)。

⑦ 标准溶液的配制。标准溶液的配制: 精密称取各药物标准品适量, 精密称取纯度分别为 97% 及 98% 的替格瑞洛和活性代谢物, 加入 1.808 和 0.979 mL 的溶剂, 涡旋均匀得到浓度分别为 2 mg/mL 和 1 mg/mL 的化合物储备液。分别准确移取母液浓度 2000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的替格瑞洛及浓度 1000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的其活性代谢物 10  $\mu\text{L}$ , 各自加入 80% 乙腈溶液 443  $\mu\text{L}$ , 充分混匀得到 0.5 mL 浓度分别为 40 000 及 20 000 ng/mL 混合标溶液(S0)。内标溶液的配制: 精密称取纯度分别为 96% 的 TIC-d7 及 99.75% 的 DHTIC-d7, 加入 0.959 mL 和 0.998 mL 溶剂, 涡旋均匀得到浓度分别为 0.5 mg/mL 和 1.0 mg/mL 的药物同位素内标储备液。准确移取体积为 5  $\mu\text{L}$  的 TIC-d7 及 DHTIC-d7 的内标储备液, 分别加入 80% 乙腈溶液 440  $\mu\text{L}$ , 充分混匀得到 2 种 0.5 mL 浓度均为 1500 ng/mL 的 10 倍内标 SI 溶液, 使用时用乙腈稀释 10 倍, 可得到浓度均为 150 ng/mL 的 2 种内标工作液。

**1.3 血浆样品的处理** 用移液器准确移取待测标本 50  $\mu\text{L}$  于标记好的 1.5 mL EP 管中, 加入 20  $\mu\text{L}$  内标工作溶液(IS-1), 加入 180  $\mu\text{L}$  乙腈, 涡旋均匀; 振荡 5 min, 14 800 r/min, 4  $^{\circ}\text{C}$  离心 5 min, 转移 EP 管中的上清液 80  $\mu\text{L}$  待进样, 进样量为 3  $\mu\text{L}$ 。

**1.4 相关参数考察** 分别对样品的特异性、回收率、准曲线制备及定量下限测定、基质效应、批内、批间精密度试验、准确度试验、稳定性试验进行考察, 确保符合样本定量检测的要求。

**1.5 统计学分析** 采用 SPSS 23.0 统计软件包进行统计分析。连续型数据用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 分类型数据用百分比表示。连续变量和类别变量分别采用独立样本  $t$  检验和  $\chi^2$  检验。以  $P\leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 方法学考察

**2.1.1 特异性** 在实验所采用的色谱条件下, DHTIC、DHTIC-d7、TIC、TIC-d7 各目标药物及同位素内标出峰时间分别为 3.5、3.48、3.51、3.51 min。目标化合物和内标峰形良好, 无杂峰干扰测定, 基线平稳。本方法具有较高的特异性, 能准确测定血浆中的替格瑞洛及其活性代谢物的浓度, 灵敏度较高。

**2.1.2 标准曲线及定量下限** TIC 归方程为  $Y = 0.022615X + 0.008650$  ( $R^2 = 0.99922869$ ); DHTIC 直线回归方程为  $Y = 0.028250 + 0.028721$  ( $R^2 = 0.99920823$ ); 目标物在合适范围内呈良好的线性关系。另外, 各药物在在血浆中的定量下限见表 1。

**2.1.3 回收率试验(绝对回收率)及基质效应** 不同浓度的 2 种药物其回收率均在 80%~110% 之间, 其相对标准偏差(RSD%)均小于 10%, 符合回收率的实验标准。不同浓度的各种药物(高、中、低)内标归一化的基质因子平均值, 结果发现活性代谢物在 5、100、800 ng/mL 及 150 ng/mL 内标中其 ME 平均值均在合理范围内, 替格瑞洛在 10、200、1600 ng/mL 及内标 150 ng/mL 中其 ME 平均值也均在合理范围内。

**2.1.4 精密度与准确度** 以高、中、低 3 个浓度对连续 5 批次各药物样品的批件和批内 RSD 进行考察, 结果显示各药物样品批内及批间 RSD 均在 15% 以内, 该实验结果符合生物样品分析方法的要求。见表 2。

**2.1.5 稳定性考察** 不同浓度的 2 种药物(高、中、低)样品立刻进样, 室温放置 6 h, 4  $^{\circ}\text{C}$  冰箱放置 24 h, 以及 -80  $^{\circ}\text{C}$  条件下反复冻融下测定, RE 值均在合理范围之内, 表明 2 种药物在上述条件下均保持稳定。见表 3。



表 1 替格瑞洛及其活性代谢物的定量下限 ( $n=6$ )

药物	1	2	3	4	5	6	数值 ( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)	RSD (%)	定量下限 (ng/mL)
TIC	3.98	3.53	3.71	4.34	3.88	3.93	3.89±0.27	7.02	4
DTHIC	1.76	1.81	1.90	1.94	2.10	1.84	1.89±0.12	6.34	2

表 2 不同浓度对连续 5 批次各药物样品 HPLC-MS/MS 法的批内、批间精密度考察

项目	TIC (ng/mL)			DHTIC (ng/mL)	
	10	200	1600	5	100
相对回收率 (%)	87.5	101.41	103.45	94.94	102.4
	86.95	104.65	104.7	90.75	99.35
	106.55	100.29	103.52	101.11	95.61
	100.04	106.64	105.58	103.12	105.82
	108.71	94.35	98.94	96.74	90.33
$\bar{x}\pm s$ (%)	97.95±10.3	101.468±4.72	103.238±2.56	97.332±4.93	98.702±6.01
RSD (%)	10.51	4.65	2.48	5.06	6.09

表 3 人体血浆中替格瑞洛及其活性代谢物稳定性

项目	TIC (ng/mL)						DHTIC (ng/mL)					
	10	RE (%)	200	RE (%)	1600	RE (%)	5	RE (%)	100	RE (%)	800	RE (%)
立即测定浓度	9.568	-4.32	200.573	0.29	1678.997	4.94	4.887	-2.25	113.312	13.31	815.332	1.92
室温放置 6 h 浓度	10.381	3.81	213.286	6.64	1597.617	-0.15	5.168	3.37	102.870	2.87	817.374	2.17
放置自动进样器 40 h 浓度	10.640	6.40	196.007	-2.00	1604.516	0.28	5.139	2.78	106.244	6.24	862.993	7.87
4℃冰箱放置 24 h 浓度	10.445	4.45	205.955	2.98	1567.817	-2.01	5.541	10.81	97.613	-2.39	688.336	-13.96
反复冻融测定浓度	10.477	4.77	180.745	-9.63	1508.950	-5.69	5.506	10.11	90.632	-9.37	698.533	-12.68

2.2 临床特征

2.2.1 患者基本资料 入组 120 例行经皮冠状动脉介入治疗术的急性冠脉综合征患者根据性别将其分组,纳入年龄、体重、心血管危险因素、临床分型、合并用药等临床资料,统计分析发现 2 组患者在年龄 ( $P=0.001$ )、吸烟 ( $P=0.000$ )、饮酒 ( $P=0.000$ )、PCI 术后 ( $P=0.000$ ) 及合并用地尔硫卓 ( $P=0.004$ ) 方面差异有统计学意义。

2.2.2 替格瑞洛及活性代谢物稳态谷浓度在不同年龄段的分布特征和相关性 通过上述 LC-MS/MS 方法学的建立,并根据 WHO 对年龄段的划分,对入组患者药物稳态谷浓度进行监测并分析了浓度与年龄之间的相关性,结果发现替格瑞洛及其活性代谢物 3 组之间浓度差异无统计学意义 ( $P=0.078$ ),但替格瑞洛谷浓度在  $\leq 50$  岁与  $>60$  岁 2 组之间差异具有统计学意义 ( $P=0.041$ )。同时也发现随着年龄的增长,替格瑞洛血药浓度与年龄呈正比。见表 4。

表 4 不同年龄段之间的替格瑞洛及其活性代谢物谷浓度的差异性

不同年龄段	TIC (ng/mL)	DHTIC (ng/mL)
$\leq 50$ 岁	367.46±251.01	41.71±76.56
50 岁<年龄 $\leq 60$ 岁	416.52±198.75	78.41±46.63
$>60$ 岁	486.37±204.89*	69.81±52.49

与  $\leq 50$  岁者比较, \*  $P=0.041$ ; 3 个年龄段之间浓度差异无统计学意义 ( $P=0.078$ )

3 讨 论

根据相关研究报道,替格瑞洛及 ARC-124910XX 的离子扫描模式正、负离子模式均有<sup>[10-11]</sup>。实验前期,我们比对了目标物在正负离子模式下的响应,发现在正离子模式下存在干扰峰而最终选择负离子扫描模式;另外本实验参考了柯东升等<sup>[12]</sup>研究,发现采用 0.1% 甲酸-乙腈为流动相保留时间,峰形等均良好。本研究成功建立了测定临床心血管抗血小板药物替格瑞洛的 LC-MS/MS 法。经考察,该方法准确度高,稳定且简便。

一项亚洲人群 ACS 患者的荟萃分析结果显示<sup>[13]</sup>,相比于氯吡格雷的双联抗血小板方案,虽然替格瑞洛致命性出血的发生率没有差异,却显著增加了其他出血事件(如非致命性大出血、轻微出血等)的风险。除增加出血风险外,队列研究发现<sup>[14]</sup>,接受 PCI 并服用替格瑞洛长达 1 年的 ACS 患者中,呼吸困难风险也有显著增加。

本研究对入组患者的基本资料分析发现,2 组患者(以性别分组时)在年龄、吸烟、饮酒、PCI 术后及合并用药等方面可能存在差异性。另外,在对年龄进行分段研究发现替格瑞洛血药浓度随着年龄增加而增加,且在≤50 岁与>60 岁 2 组之间存在显著性差异,表明年龄段与谷浓度可能存在相关性,且呈正相关,但仍需进一步的临床研究。一项对 40 名健康人群的研究发现<sup>[15]</sup>,接受 200 mg 替格瑞洛后,年龄≥65 岁患者较年轻者 AUC 和 C<sub>max</sub> 分别增加 52%和 63%;女性比男性患者的 AUC 和 C<sub>max</sub> 分别高 37%和 52%,证实了年龄、性别对药代动力学/药效学(PK/PD)的影响;因所有入组患者血小板聚集抑制率均达标,因此研究者认为年龄、性别对疗效影响没有临床意义。这可能与替格瑞洛本身抑制血小板聚集功能较强有关,但其样本量较少,且 PK/PD 的差异性与出血、呼吸困难等不良反应的相关性还有待研究。既往研究显示替格瑞洛出血风险增加,与女性、年龄>75 岁,同时使用非甾体类抗炎药(NSAIDs)和抗栓药物有关<sup>[16]</sup>。REPLACE-2 研究显示<sup>[17]</sup>,女性患者是 PCI 术后发生出血事件的独立危险因素,机制尚未完全明了,可能与微血管病变、血管相关并发症以及相对于低体重指数的过度抗凝有关。

本研究通过对 120 例 PCI 术后 ACS 患者的血浆样本进行分析,建立了 ACS 患者 PCI 术后血浆中替格瑞洛及其代谢物 HPLC—MS/MS 测定法,方法稳定且符合生物样品定量分析要求,并成功应用于临床。从血药浓度监测的结果证实了替格瑞洛谷浓度与不同人群特征之间可能存在相关性,这不仅丰富了替格瑞洛在中国冠心病患者人群中的研究,对指导 ACS 患者抗血小板药物的个体化治疗和开展有效性、安全性临床研究提供了一定的参考价值。

#### 【参考文献】

- [1] 刘江萍,木胡牙提.急性冠脉综合征流行病学及危险因素的研究进展[J].国际心血管病杂志,2019,46(1):1-3,7.
- [2] 葛均波,徐永健,王辰,等.内科学[M].9 版.北京:人民卫生出版社,2018:229-229.
- [3] Moliterno DJ. Advances in antiplatelet therapy for ACS and PCI [J]. J Interv Cardiol, 2008, 21 (Suppl 1): S18-S24.
- [4] Kamran H, Jneid H, Kayani WT, et al. Oral Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome: A Review [J]. JAMA, 2021, 325 (15): 1545-1555.
- [5] 黄晓晖,刘雪姣,周国华.氯吡格雷个体化用药研究进展[J].医学研究生学报,2019,32(4):443-448.
- [6] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study [J]. Circulation, 2009, 120 (25): 2577-2585.
- [7] 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): 1045-1057.
- [8] Yang J, Qi GZ, Hu FD, et al. Association between ticagrelor plasma concentration and bleeding events in Chinese patients with acute coronary syndrome [J]. Br J Clin Pharmacol. doi: 10.1111/bcp.15422.
- [9] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等.冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识[J].中华心血管病杂志,2021,49 (5): 432-454.
- [10] Zhong W, Wang X, Tang L, et al. Simultaneous determination of ticagrelor and its metabolites in human plasma and urine using liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. J Anal Toxicol, 2016, 40 (6): 445-453.
- [11] Peng JB, Wang YC, Li MP, et al. An HPLC-MS/MS method for the quantitative determination of ticagrelor and its active metabolite ar-c124910xx in human plasma and its application to a clinical study [J]. Curr Pharm Anal, 2017, 13 (3): 47.
- [12] 柯东升,高分飞.同时测定替格瑞洛与美托洛尔血药浓度的 LC-MS/MS 法建立及其药代动力学研究[J].汕头大学医学院学报,2018,31(3):129-132,134.
- [13] Xie C, Lin J, Qin Q, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor in East Asian Patients with Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. Anatol J Cardiol, 2022, 26 (6): 434-441.
- [14] You SC, Rho Y, Bikdeli B, et al. Association of Ticagrelor vs Clopidogrel With Net Adverse Clinical Events in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention [J]. JAMA, 2020, 324 (16): 1640-1650.
- [15] Teng R, Mitchell P, Butler K. Effect of age and gender on pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single ticagrelor dose in healthy individuals [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68 (8): 1175-1182.
- [16] Sameer Arora, Kamal Shemisa, Muthiah Vaduganathan, et al. Premature Ticagrelor Discontinuation in Secondary Prevention of Atherosclerotic CVD [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73 (19): 2454-2464.
- [17] Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, et al. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial [J]. Am J Cardiol, 2007, 100 (9): 1364-1369.

(收稿日期:2022-05-05; 修回日期:2022-07-31)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)