

双倍剂量氯吡格雷对冠心病支架植入术后氯吡格雷低反应患者的疗效及安全性研究

李济民,朱 辉,徐 可,王 飞,杨 璐,胡晓玮,张淑花,李 娟,胡宪清,李春坚*

(南京医科大学第一附属医院心脏科,江苏 南京 210029)

[摘要] **目的:** 评估双倍剂量氯吡格雷强化抗栓 1 个月与常规剂量相比对冠心病经皮冠状动脉支架植入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后氯吡格雷低反应性(clopidogrel low response, CLR)患者血小板聚集功能的影响及安全性。**方法:** 将冠心病 PCI 术后通过光学血小板聚集仪检测发现的 CLR 患者 92 例随机分为常规剂量组与双倍剂量组, 观察两组患者 1 个月后血小板聚集功能的变化并随访 1 年的临床预后及安全性。**结果:** 在住院期间两组患者的二磷酸腺苷诱导的血小板聚集率(adenosine diphosphate induced platelet aggregation, PL_{ADP})无显著差异($P > 0.05$);但在 1 个月随访时双倍剂量组的 PL_{ADP} 显著低于常规剂量组($P < 0.001$);1 年随访主要不良事件在两组间的发生率均为 4.3%。常规剂量组的次要不良事件发生率高于双倍剂量组,主要表现为心源性再入院率显著高于双倍剂量组($P < 0.01$)。双倍剂量组大出血(0% vs. 0%)、小出血(0% vs. 0%)、轻微出血(10.9% vs. 10.9%)的发生率与常规剂量组相当。**结论:** 与常规剂量组相比,双倍剂量氯吡格雷强化抗栓 1 个月能显著降低氯吡格雷低反应患者的血小板聚集率,显著降低 1 年随访的心源性再入院率,且未增加出血风险。

[关键词] 氯吡格雷低反应性;经皮冠状动脉支架植入术;血小板聚集率;个体化抗血小板治疗

[中图分类号] R543

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)08-967-06

doi:10.7655/NYDXBNS20160815

Efficacy and safety of double-dose clopidogrel treatment in patients with clopidogrel low response after percutaneous coronary intervention

Li Jimin, Zhu Hui, Xu Ke, Wang Fei, Yang Lu, Hu Xiaowei, Zhang Shuhua, Li Juan, Hu Xianqing, Li Chunjian*

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of double-dose clopidogrel compared with routine-dose dual anti-platelet treatment (DAPT) in patients with clopidogrel low response (CLR) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** Ninety-two CLR patients were screened by light transmission aggregometry (LTA) after PCI and randomly divided into the clopidogrel routine-dose group and the clopidogrel double-dose group after taking routine-dose aspirin and clopidogrel for more than five days. Platelet aggregation was determined by LTA one-month post-randomization. The patients were followed up and all clinical events were recorded for one year. **Results:** There was no significant difference of adenosine diphosphate induced platelet aggregation (PL_{ADP}) between the two groups at baseline ($P > 0.05$). However, the PL_{ADP} level of the double-dose group was significantly lower than that of the routine-dose group at one-month follow-up ($P < 0.001$). The major adverse event rates of the two groups were both 4.3%. The double-dose group presented less secondary adverse events compared with the routine-dose group, mainly attributed to cardiac rehospitalization ($P < 0.01$). The two groups showed comparable major bleed events (0% vs. 0%), as well as minor and minimal bleeding events (0% vs. 0% and 10.9% vs. 10.9%, respectively). **Conclusion:** Double-dose clopidogrel can significantly improve the ADP-induced platelet aggregation during the first month and may lower the cardiac rehospitalization event without excessive risk of bleeding in CLR patients undergoing PCI during one-year follow-up.

[Key words] clopidogrel low response; percutaneous coronary intervention; platelet aggregation; individualized anti-platelet treatment

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(08):967-972]

[基金项目] 国家自然科学基金(81170181)

*通信作者(Corresponding author), E-mail:lijay@njmu.edu.cn

阿司匹林联合氯吡格雷的双联抗血小板治疗是急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者或支架植入术后患者最根本的治疗措施之一^[1-3]。然而随着氯吡格雷的广泛应用,众多研究发现其抗血小板作用存在显著的个体差异,4%~30%的患者在服用常规剂量氯吡格雷(75 mg qd)时不能达到理想的血小板聚集抑制率,这种现象被称为氯吡格雷低反应性(clopidogrel low response, CLR)^[4]。本课题组前期研究发现经皮冠状动脉支架植入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后冠心病患者 CLR 的发生率高于阿司匹林低反应性的发生率(22.0% vs. 0%)^[5]。CLR 患者心血管不良事件和支架内血栓的风险显著增加^[6-7]。因而识别 CLR 患者并及时有效地调整抗血小板治疗对改善其临床预后具有十分重要的意义。

本研究采用光学血小板聚集仪(light transmission aggregometry, LTA)检测服用阿司匹林和氯吡格雷患者的血小板聚集率,探讨双倍剂量氯吡格雷强化抗栓 1 个月对支架植入术后 CLR 患者血小板聚集功能的影响及安全性,为个体化抗血小板治疗提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象

连续入选 2011 年 2 月—2015 年 1 月就诊于南京医科大学第一附属医院并接受支架植入术的冠心病患者,通过光学血小板聚集仪筛选氯吡格雷低反应者。入选标准如下:①年龄 18~80 岁;②诊断为稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SA)或不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UA)或急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者;③已接受支架植入的冠心病患者;④签署知情同意书。排除标准如下:①对阿司匹林、氯吡格雷过敏或不耐受者;②具有较高出血风险的患者(血小板计数 $< 80 \times 10^9$ 个/L, 已知的出血性疾病史,活动性消化道溃疡等);③计划服用华法林或者可能干扰阿司匹林(如非甾体抗炎药)、氯吡格雷(如 CYP3A 抑制剂或 CYP3A 诱导剂)抗血小板疗效的药物;④合并其他疾病,预期寿命 < 1 年者。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗

所有入选患者在入院时即口服阿司匹林 100 mg+氯吡格雷 300 mg,以阿司匹林 100 mg qd+氯吡格雷 75 mg qd 维持,并常规服用其他冠心病药物。在行血小板聚集功能检测为 CLR 患者后随机分为氯吡格雷

常规剂量组与双倍剂量组,两组患者的抗血小板治疗方案分别是:①常规剂量组:阿司匹林 100 mg qd + 氯吡格雷 75 mg qd, 12 个月;②双倍剂量组:阿司匹林 100 mg qd + 氯吡格雷 150 mg qd, 1 个月;阿司匹林 100 mg qd + 氯吡格雷 75 mg qd, 11 个月。

1.2.2 光学血小板聚集功能检测

光学血小板聚集仪(540VS, Chronolog 公司, 美国)、全自动血液分析仪(XS-500i, Sysmex 公司, 日本)、高速离心机(Centrifuge 5810 R, Eppendorf 公司, 德国)、移液枪(Eppendorf 公司, 德国)、反应杯(Chronolog 公司, 美国)、搅拌磁棒(Chronolog 公司, 美国)。光学血小板聚集仪 540VS 配套试剂:终浓度分别为 1 mmol/L 的花生四烯酸(arachidonic acid, AA, Chronolog 公司, 美国)和 5 μ mol/L 的二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP, Chronolog 公司, 美国)。

在患者接受阿司匹林和波立维治疗至少 5 d 后用含 0.5 mL 枸橼酸钠抗凝剂(1:9)的采血管采集静脉血 5.4 mL,并在 3 h 内检测血小板聚集功能。首先将采集的血样于室温下 200 g 离心 8 min,吸取上层的富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP),然后用全血自动分析仪检测 PRP 中的血小板计数;将剩余的血样于室温下 2 465 g 离心 10 min,吸取上层贫血小板血浆(platelet-poor plasma, PPP);用 PPP 作为稀释液将 PRP 中的血小板浓度调整为 250 000 个/ μ L 左右,如果 PRP 中的血小板浓度在 250 000 个/ μ L 以下,则无需调整。通过光学血小板聚集仪检测血小板聚集功能,以 PRP 作为空白对照,将校正好的 PRP 样本放入光学血小板聚集仪检测槽中的相应位置,分别加入 10 μ L AA、2.5 μ L ADP,待曲线运行 8 min 后取最大血小板聚集率。

本研究将 1 mmol/L 10 μ L AA 诱导的血小板聚集率(PL_{AA}) $> 20\%$ 定义为阿司匹林抵抗^[8];将 5 μ mol/L 2.5 μ L ADP 诱导的血小板聚集率(PL_{ADP}) $> 40\%$ 定义为氯吡格雷低反应^[9]。

1.2.3 患者随访

在两组患者随机治疗后 1 年进行门诊或电话随访,评估有无以下不良事件:①主要不良事件:随访 1 年两组患者主要缺血事件,包括心源性死亡、非致死性心肌梗死和缺血性卒中;②次要不良事件:靶血管血运重建(target vessel revascularization, TVR)、心源性再入院;③安全性评价:包括 TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) 定义的主要、次要及轻微出血。

相关事件定义:①心源性死亡定义为排除明确诊断为非心脏因素导致的死亡以外的所有死亡;②非致死性心肌梗死定义为典型胸痛持续 30 min 以上,2 个相邻心电图导联新出现的病理性 Q 波,或者心肌酶 CK、CK-MB 超过正常上限 2 倍以上或肌钙蛋白 T 高于正常范围;③缺血性脑卒中定义为局部脑组织因血液循环障碍,缺血、缺氧而发生的软化坏死而引起局部神经功能障碍,持续时间超过 24 h;④支架内血栓的定义采用美国学术研究联合会(Academic Research Consortium,ARC)标准;⑤靶血管重建定义为对靶血管任意部分的所有重复 PCI 或者冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting,CABG),靶血管是指靶病变近端到远端的整个心外膜下主要冠状动脉血管;⑥出血的定义采用 TIMI 出血分级标准。

1.3 统计学方法

计量资料经正态检验符合正态分布的采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组计量资料的比较采用独立样本的 *t* 检验;不符合正态性分布的用中位数与四分位间距[*M*(*P*₂₅,*P*₇₅)]表示,组间比较采用非参数检验中的秩和检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验。所有数据采用 SPSS20.0 统计学处理,*P* ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征

共入选患者 92 例,随机分入氯吡格雷常规剂量组和双倍剂量组,各 46 例。两组患者的年龄、性别、BMI、诊断、既往史、生化指标、心血管合并用药、造影及 PCI 资料的差异均无统计学意义(*P* > 0.05,表 1~3)。

2.2 患者住院期间与 1 个月随访时的血小板聚集率

住院期间常规剂量组与双倍剂量组的 PL_{AA} 分别为(4.0 ± 2.5)%和(3.7 ± 2.1)%,1 个月随访时两组的服药依从性均为 100%,常规剂量组与双倍剂量组的 PL_{AA} 分别为(3.9 ± 2.8)%和(3.3 ± 2.1)%,以上两组间均无显著统计学差异(*P* > 0.05)。住院期间常规剂量组与双倍剂量组的 PL_{ADP} 亦无显著差异

表 1 患者临床基线特征及辅助用药

Table 1 Clinical baseline characteristics and adjuvant drugs of the patients

项目	常规剂量组 (<i>n</i> =46)	双倍剂量组 (<i>n</i> =46)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	64.1 ± 11.7	62.7 ± 8.6	0.516
女性[<i>n</i> (%)]	16(34.8)	11(23.9)	0.252
BMI(kg/m ²)	24.8 ± 3.3	25.1 ± 2.9	0.561
临床诊断[<i>n</i> (%)]			
心肌梗死	18(39.1)	15(32.6)	0.514
不稳定型心绞痛	22(47.8)	22(47.8)	1.000
稳定型心绞痛	6(13.0)	9(19.6)	0.397
高血压	25(54.3)	32(69.6)	0.133
糖尿病	14(30.4)	15(32.6)	0.822
既往史[<i>n</i> (%)]			
心肌梗死	3(6.5)	1(2.2)	0.609
PCI	5(10.9)	1(2.2)	0.205
冠状动脉旁路移植术	1(2.2)	0(0)	1.000
缺血性脑卒中	4(8.7)	5(10.9)	1.000
吸烟	18(39.1)	17(37.0)	0.830
饮酒	9(19.6)	9(19.6)	1.000
合并用药[<i>n</i> (%)]			
质子泵抑制剂	6(13.0)	11(23.9)	0.179
他汀类	44(45.0)	46(100.0)	0.475
β受体阻滞剂	32(69.6)	33(71.7)	0.819
ACEI/ARB	31(67.4)	29(63.0)	0.662
硝酸酯类	34(73.9)	27(58.7)	0.123
钙离子拮抗剂	17(37.0)	11(23.9)	0.174
利尿剂	5(10.9)	8(17.4)	0.369

表 2 患者住院期间的理化指标

Table 2 Physiological and biochemical indexes of the patients during hospitalization

项目	常规剂量组(<i>n</i> =46)	双倍剂量组(<i>n</i> =46)	<i>P</i> 值
射血分数(%)	63.0 ± 8.3	62.1 ± 6.4	0.632
左室舒张末期内径(mm)	49.0 ± 5.9	47.5 ± 6.6	0.358
红细胞(10 ¹² /L)	4.42 ± 0.48	4.42 ± 0.54	0.997
白细胞(10 ⁹ /L)	7.5 ± 3.0	7.6 ± 2.8	0.837
血小板(10 ⁹ /L)	180.2 ± 67.2	186.3 ± 46.2	0.612
血红蛋白(g/L)	136.1 ± 15.2	134.8 ± 14.7	0.692
总胆固醇(mmol/L)	4.6 ± 1.4	4.4 ± 1.2	0.417
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.8 ± 1.0	2.6 ± 0.9	0.280
血肌酐(μmol/L)	74.7 ± 18.3	78.9 ± 24.4	0.363
尿素氮(mmol/L)	5.3(4.2,6.1)	5.1(4.4,6.6)	0.776
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	28.9(18.4,50.3)	22.8(18.0,45.4)	0.325
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	28.4(19.9,75.9)	24.7(20.0,44.1)	0.497

表 3 患者造影及 PCI 特征

Table 3 Coronary artery angiography and PCI characteristics of the patients

项目	常规剂量组 (n=46)	双倍剂量组 (n=46)	P 值
病变血管个数[n(%)]			
单支病变	9(19.6)	8(17.4)	0.788
双支病变	17(37.0)	18(39.1)	0.830
三支病变	19(41.3)	20(43.5)	0.833
合并左主干病变	5(10.9)	2(4.3)	0.432
治疗血管[n(%)]			
左主干	2(4.3)	2(4.3)	1.000
前降支	35(76.1)	34(73.9)	0.810
回旋支	15(32.6)	15(32.6)	1.000
右冠状动脉	21(45.7)	14(30.4)	0.133
Gensini 评分(分)	89.1 ± 53.5	117.1 ± 83.0	0.058
支架数(枚)	2.1 ± 1.1	1.8 ± 1.1	0.190
支架直径(mm)	3.1 ± 0.4	3.0 ± 0.4	0.142
支架总长度(mm)	50.2 ± 28.3	44.9 ± 27.7	0.370

[(50.5 ± 6.4)% vs. (49.6 ± 8.1)%], $P > 0.05$],但在 1 个月随访时氯吡格雷双倍剂量组的 PL_{ADP} 显著低于常规剂量组 [(31.6 ± 11.5)% vs. (41.4 ± 11.8)%], $P < 0.001$,图 1],而且双倍剂量组 CLR 改善率也显著高于常规剂量组(82.6% vs. 50.0%), $P < 0.01$ 。

2.3 疗效及安全性 1 年随访

所有入选患者均完成 1 年随访,无失访病例。常规剂量组与双倍剂量组在 1 年随访时主要不良事件的发生率均为 4.3%,其中包括心源性死亡(2.2% vs. 0%)、非致死性心肌梗死(0% vs. 4.3%)和缺血性卒中(2.2% vs. 0%),其中双倍剂量组发生的 2 例非致死性心梗原因均为住院期间的支架内血栓所致。常规剂量组的次要不良事件发生率高于双倍剂量组(28.3% vs. 4.3%),其中心源性再入院率显著高于双倍剂量组(21.7% vs. 2.2%), $P < 0.01$),常规剂量组与双倍剂量组的 TVR 率分别为 6.5% vs. 2.2%。常规剂量组与双倍剂量组引起心源性再入院的不良事件分别为 MI (0% vs. 0%)、UA(10.9% vs. 2.2%)、SA(4.3% vs. 0%)、心功能不全(6.5% vs. 0%)、心律失常(0% vs. 0%)(表 4)。安全性终点事件在两组间的发生率均为 10.9%,双倍剂量组的大出血(0% vs. 0%)、小出血(0% vs. 0%)、轻微出血(10.9% vs. 10.9%)发生率与常规剂量组相同(表 5)。

3 讨论

CURE 研究发现对于冠心病患者,联合阿司匹

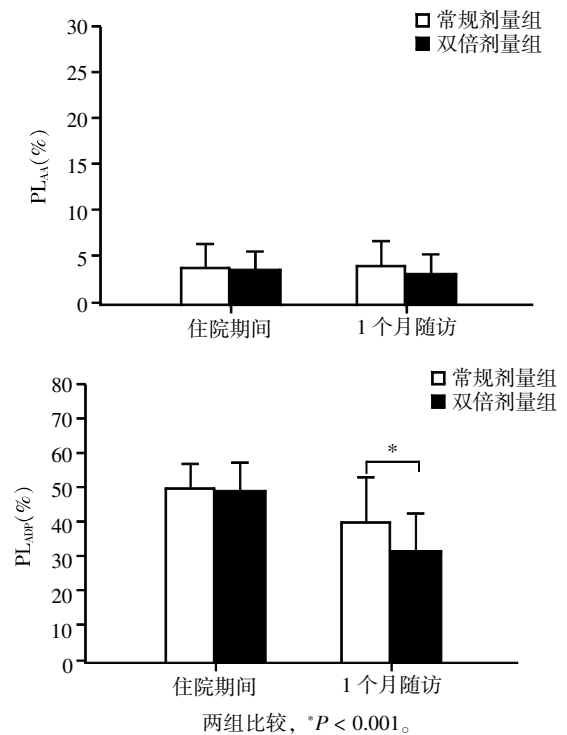


图 1 血小板聚集率

Figure 1 The rate of platelet aggregation

表 4 主要及次要不良事件发生率

Table 4 Incidences of major and secondary adverse events [n(%)]

项目	常规剂量组 (n=46)	双倍剂量组 (n=46)	P 值
主要不良事件	2(4.3)	2(4.3)	1.000
心源性死亡	1(2.2)	0(0.0)	1.000
非致死性心肌梗死	0(0.0)	2(4.3)	0.475
缺血性脑卒中	1(2.2)	0(0.0)	1.000
次要不良事件	13(28.3)	2(4.3)	0.002
靶血管重建	3(6.5)	1(2.2)	0.609
心源性再入院	10(21.7)	1(2.2)	0.004
心肌梗死	0(0.0)	0(0.0)	1.000
不稳定型心绞痛	5(10.9)	1(2.2)	0.205
稳定型心绞痛	2(4.3)	0(0.0)	0.475
心功能不全	3(6.5)	0(0.0)	0.240
心律失常	0(0.0)	0(0.0)	1.000

表 5 安全性事件发生率

Table 5 The incidences of safety events [n(%)]

项目	常规剂量组 (n=46)	双倍剂量组 (n=46)	P 值
大出血	0(0.0)	0(0.0)	1.000
小出血	0(0.0)	0(0.0)	1.000
轻微出血	5(10.9)	5(10.9)	1.000
牙龈出血	3(6.5)	1(2.2)	0.609
皮肤出血	2(4.3)	4(8.7)	0.673

林和氯吡格雷的双联抗血小板治疗(DAPT)较单用阿司匹林有更好的心脑血管获益^[10]。此后,DAPT被广泛应用于临床。但研究发现并非所有患者都能在联合氯吡格雷的 DAPT 中获得预期的预后,部分患者存在 CLR,且这些患者血栓性事件的发生率显著增高。

虽然目前已有部分研究针对 CLR 患者进行了强化抗血小板治疗的探索,但在强化治疗的方式和时间上尚无统一的共识。CURRENT-OASIS 7 研究发现对所有 NSTEMI ACS 患者加倍氯吡格雷剂量 7 d 可显著减少 1 个月随访时包括心源性死亡、心肌梗死及脑卒中的主要终点事件,并显著减少了支架内血栓的发生率;强化治疗组 TIMI 主要出血事件的发生率较常规剂量组无显著增加^[11];与本研究不同的是,该研究未区分入选患者是否存在 CLR。GRAVITAS 对 VerifyNow 方法检出的 CLR 者加倍氯吡格雷剂量强化抗血小板治疗 6 个月,结果发现氯吡格雷双倍剂量组的主要终点事件较常规剂量组并未得到明显改善,双倍剂量组出血风险却增加了 17.6%^[12]。这提示双倍剂量氯吡格雷治疗时间越长,发生出血事件的风险越大。本研究采用光学血小板聚集仪检测 PL_{ADP} 定义 CLR,氯吡格雷剂量强化时间选择 1 个月,结果双倍剂量组 PL_{ADP} 显著低于常规剂量组,与 OASIS-5 研究相似,双倍氯吡格雷剂量组未增加出血事件。已知光学血小板聚集法检测出的高残余血小板活性提示患者预后不良^[13],推测在样本量足够大时,双倍氯吡格雷强化治疗 1 个月可能降低光学血小板聚集法检测出的 CLR 患者的临床心血管事件。本研究观察到双倍剂量组显著改善 CLR 患者的心源性再入院率。

研究表明多数支架内血栓事件发生在支架植入术后 1 个月内^[14],OASIS-7 研究加倍氯吡格雷剂量仅 7 d,时间相对偏短,可能不足以最大限度地改善患者的临床获益;而 GRAVITAS 研究加倍氯吡格雷剂量强化抗血小板治疗 6 个月,结果可能增加出血事件的风险。因此,本文认为对 CLR 患者给予双倍剂量氯吡格雷强化治疗 1 个月可能是较为合适时间长度。

双倍剂量氯吡格雷可更好地抑制金属支架植入和介入治疗相关操作等引起的血小板激活;有研究发现氯吡格雷有抗炎和血管保护作用^[15],随着剂量的加倍上述作用可能会得到增强。当然本研究发现 17.4% 的 CLR 患者在改用双倍剂量后血小板聚集率仍未得到理想抑制。ACCEL-DOUBLE 研究发现携带有 CYP2C19 * 2 或 * 3 变异的 CLR 患者服

用双倍剂量氯吡格雷后并不能达到满意的血小板抑制效果^[16]。对于此类患者,应考虑改用新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂或加用西洛他唑三联抗血小板治疗等其他强化抗血小板治疗策略^[17-18]。

本研究的不足之处:①入选患者例数相对偏少,尚不足以准确统计分析双倍剂量氯吡格雷对 CLR 患者主要不良事件的影响;但本研究结果可作为后续 Meta 分析的资料,同样可为循证医学提供证据。②在筛选 CLR 患者时仅应用了光学血小板聚集功能检测,如同时采用 VerifyNow 等方法可能提高 CLR 患者筛选的准确率;不过,光学血小板聚集功能检测法是对临床终点有预测价值的 3 种血小板功能检测方法之一^[13],它可特异性地检测阿司匹林和氯吡格雷所抑制的 COX-1 和 ADP 通道被抑制的水平^[19],冠心病患者服用阿司匹林和氯吡格雷后残余血小板聚集率的高低与患者的临床预后相关^[20]。故光学血小板聚集功能检测是目前公认的血小板功能检测方法中的“金指标”^[21];在成熟的检测中心,有严格质控、规范操作的情况下,其可靠性和重复性较好。③随访时未复查冠状动脉造影,不能准确评估再狭窄等事件的发生情况。

总之,本研究显示双倍剂量氯吡格雷可显著改善 CLR 患者的高血小板反应性并减少其心源性再入院率。在综合权衡临床获益和出血风险的前提下,对 CLR 患者给予双倍剂量氯吡格雷强化治疗 1 个月是合适的强化抗血小板治疗措施。若 CLR 患者服用双倍剂量氯吡格雷后血小板聚集率仍未得到理想抑制,应考虑其他强化抗血小板治疗方案。

[参考文献]

- [1] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本)[J]. 中华心血管病杂志,2012,40(4): 271-277
- [2] Windecker S,Kohl P,Alfonso F,et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization;the task force on myocardial revascularization of the European society of cardiology (ESC)and the European association for cardiothoracic surgery (EACTS)developed with the special contribution of the European association of percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI) [J]. Eur Heart J, 2014,35(37):2541-2619
- [3] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志,2015,43(5):380-393
- [4] Mega JL,Close SL,Wiviott SD,et al. Cytochrome p-450

- polymorphisms and response to clopidogrel [J]. *J Vasc Surg*, 2009, 360(4): 354-362
- [5] 孔德玉, 陈俊, 李春坚, 等. 冠心病患者阿司匹林与氯吡格雷抵抗发生情况的调查研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2013, 33(6): 788-791
- [6] Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial [J]. *Circulation*, 2011, 124(10): 1132-1137
- [7] Rajendran S, Parikh D, Shugman I, et al. High on treatment platelet reactivity and stent thrombosis [J]. *Heart Lung Circ*, 2011, 20(8): 525-531
- [8] Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease [J]. *Am J Cardiol*, 2001, 88(3): 230-235
- [9] Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(12): 919-933
- [10] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(7): 494-502
- [11] Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9748): 1233-1243
- [12] Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial [J]. *JAMA*, 2011, 305(11): 1097-1105
- [13] Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation [J]. *JAMA*, 2010, 303(8): 754-762
- [14] Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study [J]. *Lancet*, 2007, 369(9562): 667-678
- [15] Palmerini T, Barozzi C, Tomasi L, et al. A randomised study comparing the antiplatelet and antiinflammatory effect of clopidogrel 150 mg/day versus 75 mg/day in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction and poor responsiveness to clopidogrel: results from the DOUBLE study [J]. *Thromb Res*, 2010, 125(4): 309-314
- [16] Jeong YH, Kim IS, Park Y, et al. Carriage of cytochrome 2C19 polymorphism is associated with risk of high post-treatment platelet reactivity on high maintenance-dose clopidogrel of 150 mg/day: results of the ACCEL-DOUBLE (Accelerated Platelet Inhibition by a Double Dose of Clopidogrel According to Gene Polymorphism) study [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3(7): 731-741
- [17] Ha SJ, Kim SJ, Hwang SJ, et al. Effect of cilostazol addition or clopidogrel doubling on platelet function profiles in diabetic patients undergoing a percutaneous coronary intervention [J]. *Coron Artery Dis*, 2013, 24(8): 690-697
- [18] Li P, Yang Y, Chen T, et al. Ticagrelor overcomes high platelet reactivity in patients with acute myocardial infarction or coronary artery in-stent restenosis: a randomized controlled trial [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(13): 789
- [19] Madsen EH, Schmidt EB, Maurer-Spurej E, et al. Effects of aspirin and clopidogrel in healthy men measured by platelet aggregation and PFA-100 [J]. *Platelets*, 2008, 19(5): 335-341
- [20] Wang L, Wang X, Chen F. Clopidogrel resistance is associated with long-term thrombotic events in patients implanted with drug-eluting stents [J]. *Drugs RD*, 2010, 10(4): 219-224
- [21] Lordkipanidze M, Pharand C, Schampaert E, et al. Evaluation of the platelet count drop method for assessment of platelet function in comparison with "gold standard" light transmission aggregometry [J]. *Thromb Res*, 2009, 124(4): 418-422

[收稿日期] 2016-01-07