

· 综述 ·

## CYP2C19基因型指导下的抗血小板治疗在CABG后的应用进展

朱 韬,张 明,王 勇\*

南京医科大学附属常州市第二人民医院胸心外科,江苏 常州 213003

**[摘要]** 冠状动脉旁路移植术后的抗血小板治疗是重要的药物治疗之一,它在改善患者桥血管通畅率以及减少患者术后主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生中发挥着积极的作用。临床上发现一些患者对常用的抗血小板药物氯吡格雷存在抵抗,导致术后桥血管狭窄及MACE事件的发生率增高,这种抵抗可能与细胞色素P450 2C19(CYP2C19)基因多态性有关;而第3代P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂的抗血小板效果不受CYP2C19基因型的影响。有专家共识推荐进行CYP2C19基因型检测来确定双抗治疗方案,那么依据CYP2C19基因型检测的个体化治疗方案在降低患者术后的MACE发生率方面效果如何。本文将从氯吡格雷抵抗与CYP2C19基因型的关系、冠状动脉旁路移植术后抗血小板治疗现状及现有专家共识推荐等几方面进行回顾与分析。

**[关键词]** 冠状动脉旁路移植术;CYP2C19基因型;双联抗血小板治疗

**[中图分类号]** R654.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2020)04-613-05

**doi:**10.7655/NYDXBNS20200429

### Application progress of CYP2C19 genotype - guided antiplatelet therapy after coronary artery bypass grafting

ZHU Tao, ZHANG Ming, WANG Yong\*

Division of Thoracic Surgery, the Affiliated Changzhou NO.2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou 213003, China

**[Abstract]** Antiplatelet therapy after coronary artery bypass grafting is one of the important drug treatments, which plays an active role in improving the rate of venous bridge patency and reducing the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE). Currently, it has been found that some patients have resistance to the commonly used anti-platelet drug clopidogrel, leading to the increased incidence of postoperative vascular bridge stenosis and MACE events, which may be related to the polymorphism of CYP2C19 gene. However, the anti-platelet effect of the third-generation P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist was not affected by the CYP2C19 genotype. There is an expert consensus that CYP2C19 genotype testing is recommended to determine the dual antibody treatment regimen, so can the individualized treatment regimen based on CYP2C19 genotype testing reduce the incidence of major postoperative cardiovascular adverse events in patients? This paper will review and analyze the relationship between clopidogrel resistance and CYP2C19 genotype, the status quo of anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting and the existing expert consensus recommendation.

**[Key words]** coronary artery bypass grafting; CYP2C19 genotype; dual antiplatelet therapy

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(04):613-617]

冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass-grafting, CABG)后的抗血小板治疗越来越受到冠脉

**[基金项目]** 常州市卫生计生委重大科技项目(ZD201501)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: doctor\_wang1960@163.com

外科医生的重视。传统的抗血小板药物为阿司匹林(100 mg/d),但是随着近年来对抗血小板药物研究的深入,阿司匹林并不能有效防止CABG后桥血管尤其是静脉桥血管的血栓形成<sup>[1]</sup>。目前,联合阿司匹林和氯吡格雷的双联抗血小板方案已成为主

流,但仍有相当数量的缺血事件发生<sup>[2]</sup>。氯吡格雷产生的抗血小板效应需要细胞色素P450酶的参与,而编码这种酶的细胞色素P450 2C19(CYP2C19)基因型在人群中的不同表达正是氯吡格雷产生抵抗的关键<sup>[3]</sup>。近年来,随着个体化治疗的兴起以及人们对于抗血小板治疗的有效性和安全性的更高要求,越来越多的研究开始着眼于个体化的抗血小板治疗。现就CYP2C19基因型指导下的抗血小板治疗予以综述。

## 1 氯吡格雷抵抗与CYP2C19基因型的关系

氯吡格雷在体内需要经过肝脏的细胞色素P450酶系统代谢转化为活性成分,通过不可逆地抑制血小板上的二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)受体P2Y<sub>12</sub>,进而阻止糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体活化,抑制血小板的聚集<sup>[4]</sup>。临床上发现,部分患者应用氯吡格雷后7~10 d进行检测,血小板抑制率<30%而表现为血小板高反应性(high onclopidogrel treatment platelet reactivity, HTPR),从而导致临床不良事件的发生率增高,即氯吡格雷抵抗<sup>[5]</sup>。造成氯吡格雷抵抗存在多种因素,其中编码细胞色素P450酶的CYP2C19基因多态性可能在其中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。它能够影响氯吡格雷在体内转化的活性产物形成,所以CYP2C19功能缺失等位基因携带者对氯吡格雷的反应性显著降低<sup>[7]</sup>。目前有研究发现,CYP2C19的25个等位基因中,超快代谢型以CYP2C19\*17为主,快代谢型以CYP2C19\*1为主,中慢代谢型以CYP2C19\*2、CYP2C19\*3为主<sup>[8]</sup>。患者基因型为\*1\*1表现为快代谢型,基因型\*1\*2和\*1\*3表现为中代谢型,基因型\*2\*2、\*2\*3和\*3\*3表现为慢代谢型,中慢代谢型的患者氯吡格雷在体内生成活性产物的速率降低,表现为氯吡格雷抵抗<sup>[9]</sup>。而在亚洲人群中\*2、\*3等位基因出现的概率较其他人种高得多,亚洲人群中氯吡格雷抵抗的发生率大大增加<sup>[10]</sup>。

## 2 CABG术后抗血小板治疗的现状

### 2.1 CABG术后抗血小板治疗的重要性

CABG术后的血小板活化和静脉桥血栓形成被认为是CABG后静脉桥早期闭塞而导致手术失败的主要原因<sup>[11]</sup>。在CABG术后的12个月内,血小板活性改变,黏附于血管内膜并释放有丝分裂蛋白刺激平滑细胞转移,导致内膜增生、血栓形成进而桥血管狭窄甚至闭塞<sup>[12]</sup>。根据这一机制,术后早期有效

的抗血小板治疗十分必要。

### 2.2 阿司匹林的临床应用

阿司匹林的抗血小板作用通过抑制环氧化酶,阻断血小板的花生四烯酸途径,抑制血栓环素的生成,从而抑制血小板聚集和防止血管内血栓形成<sup>[13]</sup>。大量临床研究证据证明,术后早期服用中小剂量的阿司匹林可以有效防止静脉桥血栓的形成,且术后越早开始服用越有利于维持桥血管的通畅<sup>[14]</sup>。在美国心脏病学会基金会(American College of Cardiology Foundation, ACCF)/美国心脏协会(American Heart Association, AHA)、欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)、美国胸外科医师学会(Society of Thoracic Surgeons, STS)等重要的冠脉移植指南及抗血小板指南中,均推荐在无明确出血风险的情况下,应在术后6 h内开始应用阿司匹林<sup>[15-16]</sup>。

然而,由于阿司匹林抵抗的存在,单独运用阿司匹林并不能起到很好的抗血小板效果。Zimmermann等<sup>[17]</sup>研究表明,体外循环技术会刺激血小板生成,术后第5天血小板数量增多、聚集功能提高及血栓素A<sub>2</sub>释放增加,这会抵抗阿司匹林的药物作用。此外,冠心病的危险因素(高血压、糖尿病、高脂血症等)均与阿司匹林抵抗有关<sup>[18]</sup>。

### 2.3 P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂的临床应用

P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂可以减少术后早期阿司匹林抵抗的发生<sup>[19]</sup>,目前,阿司匹林联合氯吡格雷的抗血小板方案已成为CABG后的标准治疗方案。

临床上常用的P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂为氯吡格雷及替格瑞洛,他们均可以选择性抑制ADP与其在血小板上的P2Y<sub>12</sub>受体结合,阻止糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体活化来抑制血小板的聚集。

CASCADE及CRYSSA两项随机对照试验(RCT)证实,CABG术后患者联用阿司匹林及氯吡格雷相比于二者单独应用可以显著减少主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生率,并且可以减少桥血管的闭塞和降低患者的全因死亡率,而发生术后大出血的概率不会显著增加<sup>[20-21]</sup>。

2015年AHA关于CABG术后二级预防的声明指出,非体外循环下冠状动脉旁路移植术(off-pump coronary artery bypass grafting, OPCABG)后应给予阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗(I类, A级);对于非急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)的体外循环下冠状动脉旁路移植术(conventional coronary artery bypass grafting,

CCABG)后的患者,可以考虑术后阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板1年,但获益尚未明确(Ⅱb类,A级)<sup>[22]</sup>。

但是前文提到,氯吡格雷的运用存在抵抗的问题,而同属于P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂的替格瑞洛为非前体药物,无需经过肝脏代谢激活,其与ADP受体的相互作用具有可逆性,没有构象改变和信号传递且药物半衰期较氯吡格雷明显缩短,在停药后血小板的功能可快速恢复<sup>[23]</sup>。

PLATO研究<sup>[24]</sup>共纳入18 624例ACS患者,旨在比较替格瑞洛(90 mg/12 h)与氯吡格雷(75 mg/d)的有效性和安全性。研究结果显示,替格瑞洛组在MACE(包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性缺血性卒中)发生明显低于氯吡格雷组(9.8% vs. 11.7%,  $P < 0.001$ ),且总出血事件两组未见显著性差异。值得注意的是,两组患者在CABG相关大出血方面未见显著性差异,而非CABG相关出血事件发生率替格瑞洛组高于氯吡格雷组(非CABG相关TIMI主要出血2.8% vs. 2.2%,  $P=0.03$ ;非CABG相关PLATO主要出血4.5% vs. 3.8%,  $P=0.03$ )。进一步的亚组分析显示,对于接受CABG的患者,替格瑞洛组在全因死亡及心血管死亡事件发生率方面优于氯吡格雷组(全因死亡4.7% vs. 9.7%,  $P < 0.01$ ;心血管死亡4.1% vs. 7.9%,  $P < 0.01$ )。虽然出血风险增加,但总体而言替格瑞洛的临床获益仍优于氯吡格雷。

而CHANGE DAPT研究<sup>[25]</sup>提出,对于纳入的2 062例经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后患者,替格瑞洛在改善术后MACE事件发生率较氯吡格雷并未表现出显著差异(6.6% vs. 8.0%,  $HR=1.23$ , 95% CI: 0.63~2.54,  $P=0.54$ ),但替格瑞洛组的出血事件发生率较高(1.2% vs. 2.7%,  $P=0.02$ )。

替格瑞洛较高的出血风险使得冠脉外科医生有所顾忌,所以,如何平衡CABG后抗血小板治疗的有效性及其安全性是提高治疗效果的重点。

#### 2.4 基因检测下的抗血小板治疗

为了改善CYP2C19基因多态性引起的氯吡格雷治疗后的氯吡格雷抵抗,可以通过基因检测筛选出携带CYP2C19功能缺失等位基因的患者,并针对其指定个体化的抗血小板治疗<sup>[26]</sup>。

GIFT研究<sup>[27]</sup>共纳入1 208例行PCI治疗的稳定性冠心病或ACS患者,旨在研究高剂量氯吡格雷能否改善因携带功能缺失等位基因CYP2C19\*2/\*3引

起的心小板高反应性及临床不良事件。研究结果显示携带功能缺失等位基因CYP2C19\*2/\*3的患者即使用高剂量氯吡格雷,仍存在血小板高反应性的风险,且纯合子携带者发生血小板高反应性的风险更大,临床不良事件发生率显著增高,而高剂量氯吡格雷并未改善基因多态性导致的心小板高反应性。

国内的一项回顾性研究<sup>[9]</sup>分析了PCI治疗的稳定性冠心病或ACS患者934例,依据基因检测结果对患者实行个体化的抗血小板治疗,CYP2C19\*1纯合子的快代谢型患者应用传统阿司匹林联合氯吡格雷的双抗治疗。携带等位基因CYP2C19\*2/\*3的患者改用阿司匹林联合替格瑞洛的双抗治疗。患者较传统双抗治疗获得明显益处,且组间获得的益处没有显著差异。

基因检测指导的抗血小板治疗也逐步应用于冠脉外科,北京安贞医院最新研究<sup>[28]</sup>纳入244例CYP2C19基因检测显示携带氯吡格雷慢代谢基因\*2\*2、\*2\*3和\*3\*3的患者。将患者随机分为氯吡格雷组及替格瑞洛组,检测两组患者在OPCABG后的血小板聚集率。研究结果显示,对于慢代谢型患者,替格瑞洛的抗血小板作用迅速,效果满意,术后4 d血小板聚集率即可趋于稳定,而氯吡格雷治疗的患者术后7 d血小板聚集率仍然较高。术后30 d氯吡格雷组和替格瑞洛组MACE发生率分别为3.3%和1.6%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

令人遗憾的是,虽然已有大量关于CYP2C19基因检测及血小板功能测定对氯吡格雷抵抗患者血小板高反应性及临床不良事件的研究,但主要集中在ACS患者及接受PCI治疗的患者人群。对于CABG后抗血小板治疗方面的基因检测及血小板功能检测研究尚未广泛开展。

但是,随着近年来人们对CABG术后的抗血小板治疗的观念不断变化,结合冠脉内科已有的相关研究,基因检测及血小板功能检测已经越来越被心脏外科医生所重视,并将其纳入CABG抗血小板指南及相关专家共识。

#### 2.5 指南及专家共识推荐

2010年食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)对氯吡格雷的说明书进行第3次订改中增加“黑框警告”:CYP2C19慢代谢者,氯吡格雷活性代谢物暴露下降,药物疗效低,医生应了解目前可以对编码CYP2C19基因进行检测,可以选择此项检查来判断患者CYP2C19的功能,对于已证实氯吡格雷抵抗者应考虑用其他血小板药物或

增加氯吡格雷剂量。

2012年STS更新版抗血小板指南中出,CABG后应尽早行抗血小板药物反应性测定(基因检测或血小板功能检测)以优化抗治疗方案及降低静脉桥栓形成风险(Ⅱb类,B级)<sup>[29]</sup>。

2018血小板功能检测在ACS患者抗血小板治疗中的应用专家共识建议,氯吡格雷药物代谢基因的变异是影响抗血小板治疗效果的重要因素之一,在充分评估其他影响因素的作用之后,可以选择进行氯吡格雷相关代谢基因检测,有助于判断患者是否需要更换药物种类<sup>[30]</sup>。

2016中国CABG围术期抗血小板治疗专家共识建议,对于术前患者进行血小板功能检测,特别是对于高危患者的检测,可以作为重要依据决定手术时间及围术期策略,从而减少围术期血栓及出血事件的发生。而基因检测作为重要的辅助手段,无疑将更有助于个体化抗血小板治疗方案的制定<sup>[31]</sup>。

### 3 小结

近年来随着国内心脏疾病病种构成的变化,CABG已成为成人心脏外科中最为常见的手术。围术期抗血小板治疗是减少终点事件的重中之重,已逐渐被外科医生所重视。但选择什么样的抗血小板方案一直是治疗争议的焦点,替格瑞洛效果更强烈,但出血风险较高,现实生活中氯吡格雷仍是主流。但氯吡格雷由于基因多态性而导致个体化反应不同,很多携带功能缺失等位基因的患者将暴露在风险之中。CYP2C19基因检测从药物基因组学和药物相互作用角度为CABG患者提供了个体化的抗血小板用药建议,具有一定的科学指导意义。然而这一理论还存在许多的不足,还需要更多的前瞻性随机对照研究来验证。在个体化治疗作为时代大潮的今天,越来越多的CABG术后患者可以得到最有效的抗血小板治疗。

#### [参考文献]

- [1] FLOYD C N, FERRO A. Mechanisms of aspirin resistance [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(1): 69-78
- [2] YOUN Y N, YI G, LEE S, et al. Posttreatment platelet reactivity on clopidogrel is associated with the risk of adverse events after off-pump coronary artery bypass [J]. *Am Heart J*, 2014, 167(6): 818-825
- [3] KIM H S, CHO D Y, PARK B M, et al. The effect of CYP2C19 genotype on the time course of platelet aggregation inhibition after clopidogrel administration [J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(8): 850-857
- [4] YI X, LIN J, WANG Y, et al. Association of cytochrome P450 genetic variants with clopidogrel resistance and outcomes in acute ischemic stroke [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(10): 1188-1200
- [5] 马超,徐晓晗,刘博,等.运用血栓弹力图评价替格瑞洛用于非体外循环冠脉搭桥术后患者抗血小板效果及临床疗效[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(10): 1415-1420
- [6] KARAZNIEWICZ - LADA M, DANIELAK D, BURCHARDT P, et al. Clinical pharmacokinetics of clopidogrel and its metabolites in patients with cardiovascular diseases [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(2): 155-164
- [7] LIN J, HAN Z, WANG C, et al. Dual therapy with clopidogrel and aspirin prevents early neurological deterioration in ischemic stroke patients carrying CYP2C19\*2 reduced-function alleles [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(9): 1131-1140
- [8] FRICKE - GALINDO I, CESPEDES - GARRO C, RODRIGUES - SOARES F, et al. Interethnic variation of CYP2C19 alleles, "predicted" phenotypes and "measured" metabolic phenotypes across world populations [J]. *Pharmacogenomics J*, 2016, 16(2): 113-123
- [9] ZHONG Z, HOU J, ZHANG Q, et al. Effect of cytochrome P450 2C19 polymorphism on adverse cardiovascular events after drug-eluting stent implantation in a large Hakka population with acute coronary syndrome receiving clopidogrel in southern China [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(4): 423-431
- [10] MAN M, FARMEN M, DUMAUAL C, et al. Genetic variation in metabolizing enzyme and transporter genes: comprehensive assessment in 3 major East Asian subpopulations with comparison to Caucasians and Africans [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(8): 929-940
- [11] HARSKAMP R E, LOPES R D, BAISDEN C E, et al. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management, and future directions [J]. *Ann Surg*, 2013, 257(5): 824-833
- [12] BOMB R, OLIPHANT C S, KHOUZAM R N. Dual antiplatelet therapy after coronary artery bypass grafting in the setting of acute coronary syndrome [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(1): 148-154
- [13] ROY J, ADILI R, KULMACZ R, et al. Development of poly unsaturated fatty acid derivatives of aspirin for inhibition of platelet function [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 359(1): 134-141
- [14] HASTINGS S, MYLES P, MCILROY D. Aspirin and coronary artery surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Anaesth*, 2015, 115(3): 376-385

- [15] LEVINE G N, BATES E R, BITTL J A, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery[J]. *Circulation*, 2016, 134(10): e123-e155
- [16] 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
- [17] WANG Z, GAO F, MEN J, et al. Aspirin resistance in off-pump coronary artery bypass grafting[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41(1): 108-112
- [18] FITZGERALD R, PIRMOHAMED M. Aspirin resistance: effect of clinical, biochemical and genetic factors [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 130(2): 213-225
- [19] GASPAROVIC H, PETRICEVIC M, KOPJAR T, et al. Impact of dual antiplatelet therapy on outcomes among aspirin-resistant patients following coronary artery bypass grafting[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(10): 1660-1667
- [20] KULIK A, LE MAY M R, VOISINE P, et al. Aspirin plus clopidogrel versus aspirin alone after coronary artery bypass grafting: the clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE) trial [J]. *Circulation*, 2010, 122(25): 2680-2687
- [21] MANNACIO V A, DI TOMMASO L, ANTIGNAN A, et al. Aspirin plus clopidogrel for optimal platelet inhibition following off-pump coronary artery bypass surgery: results from the CRYSSA (prevention of Coronary artery bypaSS occlusion after off-pump procedures) randomised study [J]. *Heart*, 2012, 98(23): 1710-1715
- [22] KULIK A, RUEL M, JNEID H, et al. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2015, 131(10): 927-964
- [23] WALLENTIN L, BECKER R C, BUDAJ A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1045-1057
- [24] HELD C, ASENBLAD N, BASSAND J P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(6): 672-684
- [25] ZOCCA P, VAN DER HEIJDEN L C, KOK M M, et al. Clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome patients treated with newer-generation drug-eluting stents: CHANGE DAPT [J]. *EuroIntervention*, 2017, 13(10): 1168-1176
- [26] ROBERTS D I, NAWARSKAS J J. Treatment options for patients with poor clopidogrel response [J]. *Cardiol Rev*, 2013, 21(6): 309-317
- [27] PRICE M J, MURRAY S S, ANGIOLILLO D J, et al. Influence of genetic polymorphisms on the effect of high- and standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: the GIFT (Genotype Information and Functional Testing) study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(22): 1928-1937
- [28] 胡 晖, 刘长城, 顾承雄. CYP2C19基因检测在非体外循环冠状动脉旁路移植术后抗血小板治疗的指导作用 [J]. *中华胸心外科血管杂志*, 2019, 35(1): 45-48
- [29] FERRARIS V A, SAHA S P, OESTREICH J H, et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations [J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(5): 1761-1781
- [30] 世界华人检验与病理医师协会. 血小板功能检测在急性冠脉综合征患者抗血小板治疗中的应用专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(22): 1743-1751
- [31] 郑 哲, 赵 强. 冠状动脉旁路移植术围术期抗血小板治疗专家共识 [J]. *中国胸心血管外科杂志*, 2016, 32(1): 1-8

[收稿日期] 2019-04-24