

不同强化抗血小板治疗对冠状动脉支架植入后氯吡格雷低反应患者的近期疗效及安全性研究

杨璐,王飞,李济民,朱辉,张晶,范远生,徐可,徐蕾,陈俊,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:研究经皮冠状动脉介入治疗术(percutaneous coronary intervention, PCI)后氯吡格雷低反应(clopidogrel low response, CLR)患者接受不同强化抗血小板治疗方案的近期疗效及安全性。方法:采用光学血小板聚集仪(light transmittance aggregometer, LTA)筛选 PCI 术后 CLR 住院患者 150 例。将入选者随机分为 3 组:①常规治疗(A)组:服用阿司匹林(100 mg,每天 1 次)及氯吡格雷(75 mg,每天 1 次)持续 1 年;②强化治疗(B)组:服用阿司匹林(100 mg,每天 1 次)及氯吡格雷(150 mg,每天 1 次)强化 1 个月后改为上述常规治疗持续 1 年;③强化治疗(C)组:服用阿司匹林(100 mg,每天 1 次)及替格瑞洛(90 mg,每天 2 次)强化 1 个月后改为常规治疗持续 1 年;于术后 1 个月复查二磷酸腺苷诱导的血小板聚集率(adenosine diphosphate induced platelet aggregation, PL_{ADP})和花生四烯酸诱导的血小板聚集率(arachidonic acid induced platelet aggregation, PL_{AA}),并随访临床事件发生情况。结果:3 组临床资料及理化指标差异均无统计学意义;3 组患者治疗前 PL_{ADP} 差异无统计学意义($P=0.553$),PL_{AA} 差异也无统计学意义($P=0.352$);治疗 1 个月后 B 组、C 组 PL_{ADP} 均显著低于同组基线值(P 均 <0.001),C 组 PL_{ADP} 显著低于 A、B 两组(P 均 <0.001);3 组 PL_{AA} 差异无统计学意义。治疗 1 个月后随访,A、B、C 组支架内血栓、靶血管重建以及心源性再入院的总发生率分别为 20%、10%、4%($P=0.039$),微小出血发生率分别为 10%、14%、28%($P=0.044$),C 组呼吸困难的发生率为 6%,显著高于 A、B 两组($P=0.01$)。结论:氯吡格雷强化治疗、替格瑞洛抗血小板治疗均能改善 CLR 患者的血小板反应性;替格瑞洛强化治疗增加了微小出血与呼吸困难的发生,同时减少了术后 1 个月支架内血栓、靶血管重建及心源性再入院的总发生率。

[关键词] 冠心病;氯吡格雷低反应性;血小板聚集率;替格瑞洛

[中图分类号] R541.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)06-697-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20170609

Short term efficacy and safety of different intensive anti-platelet treatments for patients with clopidogrel low response after percutaneous coronary stent implantation

Yang Lu, Wang Fei, Li Jimin, Zhu Hui, Zhang Jin, Fan Yuansheng, Xu Ke, Xu Lei, Chen Jun, Li Chunjian*

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

[Abstract] **Objective:** To determine the short term efficacy and safety of different intensive anti-platelet treatments for patients who received percutaneous coronary intervention(PCI), but presented clopidogrel low response(CLR). **Methods:** The light transmittance aggregometer(LTA) was adopted to screen patients, who underwent PCI and presented CLR, and 150 clopidogrel low responders were consecutively recruited during their hospitalization. The included patients were randomized and assigned into three groups: ①the regular treatment group (Group A): taking aspirin 100 mg daily and clopidogrel 75 mg daily for one year; ②the intensive treatment group (Group B): taking aspirin 100 mg daily and clopidogrel 150 mg daily for one month and then switched to regular anti-platelet treatment as group A for one year; ③the intensive treatment group (Group C): taking aspirin 100 mg daily and ticagrelor 90 mg twice daily for one month then turned to regular anti-platelet treatment as group A for one year. All recruited patients were followed up at one month after randomization, when the adenosine diphosphate induced platelet aggregation(PL_{ADP}) and arachidonic acid induced platelet aggregation (PL_{AA}) was determined and clinical events were recorded. **Results:** There were no significant differences regarding the baseline clinical data and biochemical indexes among Groups A, B, and C, so were the baseline levels of PL_{ADP} ($P=0.553$), and the baseline levels of PL_{AA}($P=0.352$). At one month follow-up, the PL_{ADP} in Group B and Group C were both significantly lower than their baseline levels ($P<0.001$); and the PL_{ADP} level in Group C was significantly lower than that in Groups A and B; the PL_{AA} levels of

[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

Groups A, B and C had no significant differences among the groups. The total incidences of in-stent thrombus, target vessel revascularization and cardiogenic hospitalization at 1 month were 20%, 10% and 4% in Group A, B and C, respectively ($P=0.039$). The incidences of minimal bleeding at 1 month were 10%, 14% and 8%, respectively in the three groups ($P=0.044$). The incidence of dyspnea in Group C was 6%, which was significantly higher compared to the other two groups($P=0.01$). **Conclusion:** Double-dose clopidogrel or ticagrelor can effectively reduce the residual platelet aggregation for CLR patients; Ticagrelor can otherwise bring down the total incidences of in-stent thrombus, target vessel revascularization and cardiogenic hospitalization one month after the procedure, at the risk of increased dyspnea and minimal bleeding.

[Key words] coronary artery disease; clopidogrel low response; platelet aggregation; ticagrelor

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(06):697-702]

自上世纪末,经皮冠状动脉介入治疗术(percutaneous coronary intervention, PCI)已成为冠心病最重要的治疗措施之一,PCI术后阿司匹林联合氯吡格雷的双联抗血小板治疗成为多项指南^[1-2]推荐的预防支架内血栓形成的重要方法。研究发现,氯吡格雷的抗血小板作用存在显著个体差异,20%~30%的患者使用常规剂量的氯吡格雷不能有效抑制血小板聚集,即存在着氯吡格雷低反应性(clopidogrel low response, CLR)^[3]。有研究显示,CLR患者发生死亡、心肌梗死、支架内血栓等心血管事件的风险较氯吡格雷正常反应者显著增高^[4-5]。OASIS-7 研究显示,负荷氯吡格雷 600 mg、并维持 150 mg/d 治疗 1 周的患者 1 个月后与常规剂量治疗的患者相比,能降低 46% 的支架内血栓形成风险^[6]。在 PLATO 研究中,新型口服 P2Y₁₂ 受体抑制剂替格瑞洛相对于氯吡格雷能带来更多的临床获益^[7]。但目前对于 CLR 患者,强化抗血小板药物治疗的最佳方式、时长、疗效及安全性尚无统一共识,故有必要通过随机、对照的临床研究对此进行深入探讨。

1 对象和方法

1.1 对象

对于南京医科大学第一附属医院心内科住院确诊冠心病并接受 PCI 治疗的患者在服用阿司匹林和氯吡格雷 ≥ 5 d 时行血小板功能检测,连续筛选 150 例 CLR 患者。入选标准:①年龄 18~80 岁;②诊断为冠心病并已接受 PCI 治疗;③光学血小板聚集仪(light transmittance aggregometer, LTA)检测发现二磷酸腺苷诱导的血小板聚集率(adenosine diphosphate induced platelet aggregation, PL_{ADP}) $>40\%$ 。排除标准:①存在阿司匹林、氯吡格雷及替格瑞洛过敏或者不耐受的患者;②有活动性出血或有严重出血性疾病史者;③血小板计数大于 $450 \times 10^9/L$ 或小于 $80 \times 10^9/L$ 者;④严重肝、肾功能不全者;⑤妊娠期患

者。本研究经南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准,所有入选患者均需签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 随机入组

将入选患者随机分为 3 组,每组 50 例。①常规剂量(A)组:阿司匹林 100 mg 和氯吡格雷 75 mg,每天 1 次,服药 1 年;②强化治疗(B)组:阿司匹林 100 mg 和氯吡格雷 150 mg,每天 1 次,强化治疗 1 个月后,服用阿司匹林 100 mg 和氯吡格雷 75 mg,每天 1 次,持续治疗 1 年;③强化治疗(C)组:阿司匹林 100 mg (每天 1 次)和替格瑞洛 90 mg(每天 2 次)强化治疗 1 个月后,服用阿司匹林 100 mg 和氯吡格雷 75 mg,每天 1 次,持续治疗 1 年。治疗 1 个月后复测血小板聚集功能,并随访不良事件的发生情况:①主要不良事件,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,包括支架内血栓、靶血管重建、心源性再入院。③出血事件,出血定义采用 TIMI 出血分级标准。大出血:颅内出血、腹膜后出血、心包填塞,伴血红蛋白降低 ≥ 5 g/dL 或红细胞压积降低 $\geq 15\%$;小出血:临床可见的出血,伴血红蛋白降低 3~5 g/dL 或红细胞压积降低 9%~15%;轻微出血:临床可见出血,且血红蛋白下降 <3 g/dL 或红细胞压积下降 $<9\%$ 。④药物相关的呼吸困难,患者呼吸困难常发生在用药以后,既往无类似呼吸困难症状,且不影响患者的运动耐量、心肺查体无异常;并排除了因感染、代谢障碍、焦虑性障碍等引起的呼吸困难^[8]。

1.2.2 血标本的采集

在患者服用阿司匹林和氯吡格雷治疗 ≥ 5 d,晨起服用氯吡格雷 2 h 后,用含 3.2%枸橼酸钠抗凝管采集肘静脉血 4.5 mL 充分混匀,3 h 内检测血小板聚集功能。

1.2.3 血小板聚集功能测定

将采集的血标本在常温下 200 r/min 离心 4 min,

取上清液获取富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP),并检测 PRP 的血小板计数。然后将吸取 PRP 后剩余的血样经 2 460 r/min 离心 10 min,获取贫血小板血浆 (platelet-poor plasma, PPP)。如 PRP 血小板计数 $>250\times 10^9/L$,用 PPP 将 PRP 的血小板计数稀释至 $250\times 10^9/L$ 。运用 LTA 法检测在 $5\ \mu\text{mol/L}$ 二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 和 $1\ \text{mmol/L}$ 花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 诱导的血小板聚集功能 (platelet aggregation, PA)^[9],分别记为二磷酸腺苷诱导的血小板聚集率 (adenosine diphosphate induced platelet aggregation, PL_{ADP}) 和花生四烯酸诱导的血小板聚集率 (arachidonic acid induced platelet aggregation, PL_{AA}),将 $\text{PL}_{\text{ADP}}>40\%$ 定义为 CLR^[10]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析。计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示,或中位数与四分位数 [$M(P_{25}\sim P_{75})$] 表示,计量资料比较采用方差分析;计数资料以百分率表示,计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验。 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

3 组患者在年龄、性别、BMI、临床诊断,是否合并高血压、糖尿病、高脂血症,是否有吸烟、饮酒史方面差异均无统计学意义 ($P>0.05$,表 1)。

3 组患者在相关理化指标、冠状动脉造影和 PCI 资料以及合并用药方面差异亦无统计学意义 ($P>0.05$,表 2)。

2.2 血小板功能的检测结果

分别于随机治疗前及随机治疗后 1 个月检测 PL_{ADP} 及 PL_{AA} ,A、B、C 组患者基线 PL_{ADP} 分别为 $(49.22\pm 6.53)\%$ 、 $(49.32\pm 8.25)\%$ 、 $(50.63\pm 5.72)\%$,差异无统计学意义 ($P=0.553$)。1 个月强化治疗后,A、B、C 组患者对应的 PL_{ADP} 分别为 $(46.31\pm 11.46)\%$ 、 $(29.82\pm 9.29)\%$ 、 $(17.93\pm 10.82)\%$,与各自基线相比,A 组差异无统计学意义 ($P=0.096$),而 B、C 两组 PL_{ADP} 均显著下降 (P 均 <0.001);3 组间 PL_{ADP} 比较差异有统计学意义,C 组显著低于 A、B 两组 (P 均 <0.001)。A、B、C 组患者基线 PL_{AA} 分别为 $(3.73\pm 2.06)\%$ 、 $(4.46\pm 3.03)\%$ 、 $(4.19\pm 2.00)\%$,差异无统计学意义 ($P=0.352$)。1 个月强化治疗后,A、B、C 组 PL_{AA} 结果分别为 $(4.04\pm 2.60)\%$ 、 $(3.67\pm 4.17)\%$ 、 $(3.77\pm 1.83)\%$,与各自基线相比差异均无统计学意义

表 1 基本临床资料

Table 1 Basic clinical data

指标	A 组 (n=50)	B 组 (n=50)	C 组 (n=50)	P 值
年龄(岁)	67.84 \pm 10.15	64.62 \pm 9.02	64.02 \pm 11.64	0.136
男性[n(%)]	30(60)	34(68)	39(78)	0.151
BMI(kg/m ²)	24.54 \pm 3.02	24.26 \pm 2.55	25.29 \pm 3.78	0.192
临床诊断[n(%)]				
SA	7(14)	11(22)	3(6)	0.070
UA	25(50)	21(42)	26(52)	0.571
AMI	18(36)	18(36)	21(42)	0.346
高血压[n(%)]	29(58)	37(74)	33(66)	0.240
糖尿病[n(%)]	14(28)	12(24)	17(34)	0.583
高脂血症[n(%)]	6(12)	3(6)	3(6)	0.464
吸烟[n(%)]	17(34)	22(44)	28(56)	0.086
饮酒[n(%)]	10(20)	12(24)	14(28)	0.645

义 (P 均 >0.05);A、B、C 组间比较差异亦无统计学意义 ($P=0.844$)。

2.3 临床事件随访

A、B、C 组随机治疗后 1 个月主要不良事件的发生率分别为 10%、2% 和 2%,3 组间差异无统计学意义 ($P=0.091$),其中心源性死亡、非致死性心肌梗死和缺血性脑卒中单个事件发生率组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$);A、B、C 组患者次要不良事件的发生率分别为 20%、10% 和 4%,组间差异有统计学意义 ($P=0.039$),其中 A、B 两组次要不良事件发生率差异无统计学意义 ($P=0.203$),A、C 两组次要不良事件发生率差异有统计学意义 ($P=0.018$);支架内血栓、靶血管重建、心源性再入院 3 项单个事件,组间差异无统计学意义 ($P>0.05$,表 3)。

2.4 安全性事件随访

A、B、C 组患者治疗后 1 个月出血事件的发生率分别是 10%、16%、30%,3 组间差异有统计学意义 ($P=0.039$);其中大出血 B 组发生 1 例,3 组间差异无统计学意义 ($P>0.05$);小出血 B、C 两组均各发生 1 例,3 组间差异亦无统计学意义 ($P>0.05$);3 组间微小出血差异有统计学意义 ($P=0.044$),其中 A、B 两组微小出血差异无统计学意义 ($P=0.447$),A、C 两组微小出血差异有统计学意义 ($P=0.011$),B、C 两组微小出血差异有统计学意义 ($P=0.05$)。C 组有 3 例发生呼吸困难,A、B 两组均无呼吸困难发生(表 4)。

3 讨论

本研究通过 LTA 法筛选出 CLR 患者,经随机

表2 相关理化指标、PCI资料以及合并用药

Table 2 Related physiological and biochemical indices, PCI data and adjuvant drugs

指标	A组(n=50)	B组(n=50)	C组(n=50)	P值
红细胞($\times 10^9/L$)	4.29 \pm 0.44	4.36 \pm 0.53	4.49 \pm 0.53	0.140
白细胞($\times 10^9/L$)	6.92 \pm 2.36	7.92 \pm 3.67	8.15 \pm 4.03	0.167
血小板($\times 10^9/L$)	173.50 \pm 50.74	188.20 \pm 50.07	190.92 \pm 56.73	0.263
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	30.44 \pm 19.31	34.57 \pm 24.72	40.81 \pm 29.92	0.117
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	54.18 \pm 81.10	73.90 \pm 133.10	87.30 \pm 173.94	0.468
尿素(mmol/L)	6.31 \pm 6.86	5.84 \pm 1.92	7.01 \pm 6.16	0.558
肌酐(μ mol/L)	75.76 \pm 24.45	78.87 \pm 21.65	78.88 \pm 33.13	0.799
总胆固醇(mmol/L)	4.43 \pm 1.25	4.42 \pm 1.21	4.26 \pm 1.20	0.744
甘油三酯(mmol/L)	1.46 \pm 0.58	1.60 \pm 1.01	1.75 \pm 1.11	0.316
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.67 \pm 0.95	2.64 \pm 0.95	2.75 \pm 0.95	0.831
治疗血管[n(%)]				
左主干	1(2)	1(2)	2(4)	0.773
左前降支	39(78)	38(76)	36(72)	0.778
左回旋支	13(26)	23(46)	18(36)	0.114
右冠状动脉	23(46)	21(42)	20(40)	0.826
Gensini 评分	101.70 \pm 62.73	102.12 \pm 60.72	115.92 \pm 80.95	0.556
合并用药[n(%)]				
他汀类	50(100)	50(100)	50(100)	1.000
β 受体阻滞剂	46(92)	45(90)	46(92)	0.919
ACEI/ARB	43(86)	42(84)	45(90)	0.668
硝酸酯类	41(82)	40(80)	42(84)	0.873

表3 临床事件随访结果

Table 3 Results of clinical events during follow-up

指标	[n(%)]			
	A组 (n=50)	B组 (n=50)	C组 (n=50)	P值
主要不良事件	5(10)	1(2)	1(2)	0.091
心源性死亡	2(4)	0(0)	0(0)	0.132
非致死性心肌梗死	3(6)	1(2)	1(2)	0.437
缺血性脑卒中	0(0)	0(0)	0(0)	1.000
次要不良事件	10(20)	5(10)	2(4)	0.039
支架内血栓	2(4)	1(2)	0(0)	0.360
靶血管重建	3(6)	1(2)	0(0)	0.166
心源性再入院	5(10)	3(6)	2(4)	0.472

对照研究发现：采用双倍氯吡格雷或更换替格瑞洛强化抗血小板治疗均可显著改善 CLR 患者的血小板反应性；替格瑞洛增加了微小出血以及呼吸困难的发生；但其显著降低了支架内血栓、靶血管重建、心源性再入院的总体事件发生率。

1项发表在 JAMA 的研究比较了 6 种血小板功能检测方法对预测临床终点事件的价值^[11]，结果显示 LTA、VerifyNow 及 Plateletworks 3 种检测结果有

表4 安全性事件随访结果

Table 4 Results of safety events during follow-up

安全性事件	[n(%)]			
	A组 (n=50)	B组 (n=50)	C组 (n=50)	P值
出血事件	5(10)	9(16)	15(30)	0.039
大出血	0(0)	1(2)	0(0)	0.365
小出血	0(0)	1(2)	1(2)	0.602
微小出血	5(10)	7(14)	14(28)	0.044
呼吸困难	0(0)	0(0)	3(6)	0.001

预测临床预后的价值。本研究采用的 LTA 法是一种经典的血小板功能检测方法，采用特异性诱导剂诱导血小板聚集并通过光学比浊法进行血小板聚集程度的定量测定，此方法被公认为血小板功能测定的“金标准”^[12]。

目前对 PCI 术后 CLR 患者抗血小板的最佳治疗方案及治疗时长尚缺乏研究。资料显示，介入治疗术后 4 h 支架表面首先被一层纤维蛋白层覆盖；2 周后发生支架内皮化；1 个月后支架可被 1 层内皮样细胞覆盖^[13]。Deamen 等^[14]研究显示，约 60% 的支架内血栓发生在支架植入后 1 个月内。因此本研究将

CLR 患者强化时间设定为 1 个月,试图在支架内皮化的关键阶段加强抗血小板治疗,减少支架内血栓形成的机会,同时减少更长时间强化抗血小板治疗可能带来的出血事件。

已知氯吡格雷是前体药,口服后不能直接产生抗血小板效应,它需通过肝脏经氧化和活化两过程代谢为活性产物,继而发挥抑制血小板聚集的作用^[15]。氯吡格雷生物学效应具有剂量依赖性,即增加氯吡格雷剂量可提高其抗血小板效应^[16]。OASIS-7 研究显示,加倍氯吡格雷剂量强化治疗 7 d 能显著减少急性冠脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)患者支架内血栓的发生,并能显著减少死亡、心肌梗死以及卒中中的联合终点事件。但该研究通过随机方式入选了所有符合标准的 ACS 患者、而未筛选 CLR 患者进行有针对性的个体化治疗。与之相比,GRAVITAS 研究用 VerifyNow 法检出 CLR 患者并予加倍剂量氯吡格雷强化抗血小板治疗 6 个月,结果发现强化治疗未能改善死亡、心梗及支架内血栓的发生^[17]。本研究同样入选了 CLR 患者,氯吡格雷加倍治疗时间较 OASIS-7 长,而较 GRAVITAS 短;结果发现对于 CLR 患者,双倍剂量氯吡格雷强化治疗 1 个月虽能显著改善血小板反应性,但与 GRAVITAS 结果一样未能降低临床事件。出血事件比较:OASIS-7 强化治疗组大出血发生率 3.1%,小出血发生率 4.8%;GRAVITAS 研究严重和中等出血总发生率 1.4%,所有出血发生率达 12%;本研究中氯吡格雷强化治疗组大出血和小出血发生率各为 2%,微小出血 14%。

与氯吡格雷相比,替格瑞洛是原形药,无需经肝脏代谢,吸收后可直接发挥抗血小板作用,因此替格瑞洛具有起效快,抗血小板作用强的特点^[18]。PLATO 研究发现替格瑞洛相对于氯吡格雷来说能降低 ACS 患者 16% 的心血管死亡、心肌梗死和卒中的复合终点事件^[7],但和 OASIS-7 类似,PLATO 同样未筛选 CLR 患者进行有针对性的个体化治疗,而对于氯吡格雷正常反应或氯吡格雷敏感者,强化抗血小板治疗可能会增加出血反应。PLATO 研究在随访 1 年中观察到替格瑞洛的主要出血事件发生率为 9%、主要和次要出血事件发生率达 13.1%;本研究随访 1 个月发现的大出血和小出血发生率仅 2%,其中大多表现为微小出血,如鼻黏膜、皮肤黏膜或牙龈出血。这提示对 CLR 患者进行针对性的、短程的强化治疗,相对非选择性的、较长程的强化治疗可显著减少出血事件的发生。

有报道,替格瑞洛相关的呼吸困难发生率为 10%~20%^[19],本研究发现替格瑞洛呼吸困难的发生率为 6%。其可能机制包括:替格瑞洛能通过平衡型核苷转运蛋白-1 拮抗腺苷的再摄取,从而增加了细胞外腺苷水平,刺激了肺迷走神经 C 纤维;替格瑞洛是腺苷三磷酸类似物,可对支气管产生直接刺激作用、导致支气管痉挛。本研究发现替格瑞洛引起的呼吸困难症状大多较轻微,均发生在服药 1 周内,患者均可耐受。

本研究发现双倍剂量氯吡格雷强化抗血小板治疗组仍有 8% 的患者血小板聚集功能未能被有效抑制,此类患者可能需要换用新型 P2Y₁₂ 受体抑制剂替格瑞洛才能实现理想的抗栓效应。而在替格瑞洛强化治疗组有 2 例患者服药 1 个月后 PL_{ADP} 仍分别高达 44% 和 49%,这提示“替格瑞洛低反应”现象依然存在,在本组患者中发生率为 4%,值得后续进一步研究。

本研究样本量相对较小,对临床终点的评价把握度尚不足,但有充分把握比较不同治疗策略对血小板聚集功能的影响;此外,替格瑞洛组呼吸困难的发生率及不同治疗组的出血情况相关数据对后续研究或临床实践具有指导价值。

[参考文献]

- [1] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(3): 267-315
- [2] 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
- [3] 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
- [4] Costache II, Rusu C, Ivanov I, et al. Impact of clopidogrel response on the clinical evolution in patients with acute coronary syndromes[J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2012, 116(4): 962-967
- [5] Parodi G, Marcucci R, Valenti R, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI [J]. *JAMA*, 2011, 306(11): 1215-1223

- [6] 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
- [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] 周学敏, 郭莉青, 王燕庆, 等. 氯吡格雷与替格瑞洛治疗急性冠状动脉综合征合并慢性阻塞性肺病的疗效及安全性比较 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2016, 24(4): 211–215
- [9] 李济民, 朱辉, 徐可, 等. 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 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(8): 967–972
- [10] 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
- [11] 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
- [12] Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, et al. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(19): 1822–1834
- [13] Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(11): 1314–1322
- [14] Daemen J, Wenawser 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] Zhang YZ, Chen BL, Zhang W, et al. Non-antiplatelet effect of clopidogrel: improving endothelial function in Chinese healthy subjects with different CYP2C19 genotype [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42(1): 22–26
- [16] 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
- [17] 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
- [18] Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy and safety [J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(10): 1077–1090
- [19] Franchi F, Rollini F, Cho JR, et al. Impact of escalating loading dose regimens of ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: results of a prospective randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(11): 1457–1467

[收稿日期] 2017-01-16

(上接第 673 页)

- gression and poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(14):3031–3034
- [10] Wang W, Xing C. Upregulation of long noncoding RNA ZFAS1 predicts poor prognosis and prompts invasion and metastasis in colorectal cancer [J]. *Pathol Res Pract*, 2016, 212(8):690–695
- [11] Zhou Y, Wang DL, Pang Q. Long noncoding RNA SPRY4-IT1 is a prognostic factor for poor overall survival and has an oncogenic role in glioma [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(14):3035–3039
- [12] Zhang Z, Cheng J, Wu Y, et al. LncRNA HOTAIR controls the expression of Rab22a by sponging miR-373 in ovarian cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3):2465–2472
- [13] Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(23):5975–5979
- [14] Yang Z, Yu L, Wang Z. PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic biomarkers for prostate cancer [J]. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(1):65–71
- [15] Wang D, Ding L, Wang L, et al. LncRNA MALAT1 enhances oncogenic activities of EZH2 in castration-resistant prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(38):41045–41055
- [16] Prensner JR, Chen W, Han S, et al. The long non-coding RNA PCAT-1 promotes prostate cancer cell proliferation through cMyc [J]. *Neoplasia*, 2014, 16(11):900–908

[收稿日期] 2016-08-21