

PCI 术后血小板聚集功能影响因素的临床分析

余陆娇¹, 谭玲², 李贺³, 张子新⁴

(1. 中国医科大学附属第一医院老年病科, 辽宁省沈阳市 110001; 2. 成都市第二人民医院心内科, 四川省成都市 610017; 3. 无锡明慈心血管病医院心内科, 江苏省无锡市 214000; 4. 中国医科大学附属第一医院心内科, 辽宁省沈阳市 110001)

[关键词] 血小板聚集率; CYP2C19 基因多态性; 经皮冠状动脉介入术

[摘要] **目的** 探讨经皮冠状动脉介入(PCI)术后患者血小板聚集功能的影响因素。**方法** 266 例冠心病行 PCI 的患者, 均予以氯吡格雷和阿司匹林双联抗血小板及冠心病标准治疗, 根据术后血小板聚集率(PAR)分为 0%~29%、30%~49%、50%~69%、70%~100% 等 4 组, 比较 4 组患者的 CYP2C19 基因型、一般临床信息、冠状动脉病变情况及生化指标, 并通过 Logistic 回归分析, 找出 PAR 升高的危险因素。**结果** 患者的性别构成比、年龄、脑钠肽(BNP)、CYP2C19 基因型在不同 PAR 分组间存在差异 ($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示, PAR 升高 $\geq 50\%$ 的危险因素是女性 ($OR=2.713$, $P=0.027$)、高 BNP ($OR=1.002$, $P=0.007$)、CYP2C19 呈慢代谢型 ($OR=5.159$, $P<0.001$); PAR 升高 $\geq 70\%$ 的独立危险因素是女性 ($OR=5.716$, $P=0.008$)、CYP2C19 呈慢代谢型 ($OR=3.149$, $P=0.049$)。**结论** PAR $<50\%$ 的患者以 CYP2C19 快代谢基因型为主, 而慢代谢基因型的患者 PAR 多为 50% 以上, CYP2C19 基因多态性对 PAR 影响显著。另外, 女性、高 BNP 可能是冠心病患者 PCI 术后 PAR 升高的危险因素。

[中图分类号] R543.3

[文献标识码] A

Clinical analysis of the influence factors of platelet aggregation function after PCI

YU Lu-Jiao¹, TAN Ling², LI He³, ZHANG Zi-Xin⁴

(1. Department of Gerontology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China; 2. Department of Cardiology, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610017, China; 3. Department of Cardiology, Wuxi Mingci Cardiovascular Hospital, Wuxi, Jiangsu 214000, China; 4. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China)

[KEY WORDS] Platelet aggregation rate; CYP2C19 polymorphism; Percutaneous coronary intervention

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the clinical factors which influence platelet aggregation function in patients after percutaneous coronary intervention(PCI). **Methods** A retrospective study was conducted on 266 patients with coronary heart disease which underwent PCI. All patients were treated with clopidogrel and aspirin dual anti-platelet therapy and standard medication. Patients were divided into 0%~29%, 30%~49%, 50%~69%, 70%~100% groups according to the adenosine diphosphate(ADP)-induced platelet aggregation rate(PAR). The CYP2C19 genotypes, general clinical information, lab indexes and coronary artery lesions after PCI were compared among the four groups. Risk factors of elevated PAR were explored by logistic regression analysis. **Results** There were significant differences in gender ratio, age, brain natriuretic peptide(BNP), CYP2C19 genotype among four groups of PAR ($P<0.05$). Logistic regression analysis revealed that female ($OR=2.713$, $P=0.027$), higher BNP ($OR=1.002$, $P=0.007$), slow metabolism genotype ($OR=5.159$, $P<0.001$) were risk factors for PAR $\geq 50\%$; and female ($OR=5.716$, $P=0.008$), slow metabolism genotype ($OR=3.149$, $P=0.049$) was independent risk factor for PAR $\geq 70\%$. **Conclusion** Majority of patients with PAR $<50\%$ were fast metabolism genotype, and patients with slow metabolism genotype usually had PAR more than 50%; CYP2C19 polymorphism had strong impact to PAR. In addition, female and higher BNP might be risk factors of elevated PAR in patients with coronary artery disease after PCI.

[收稿日期] 2016-04-05

[修回日期] 2017-04-19

[基金项目] 辽宁省社会发展攻关计划项目(20122250019)

[作者简介] 余陆娇, 博士研究生, 住院医师, 主要研究方向为高血压、心力衰竭、冠心病的诊治, E-mail 为 yljbetty@qq.com。通讯作者张子新, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要研究方向为高血压、心力衰竭、冠心病的诊治, E-mail 为 catexin2000@qq.com。

经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI) 现已成为急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS) 的重要治疗手段。氯吡格雷与阿司匹林双联抗血小板治疗已被指南推荐为冠心病 PCI 术后的标准抗血小板治疗^[1]。但临床上可见部分患者在接受双联抗血小板治疗的过程中血小板聚集率(platelet aggregation rate, PAR) 不能得到有效控制,在 PCI 术后早期及之后发生不良心血管事件,如急性血栓形成、支架内再狭窄,甚至再次心肌梗死等。

氯吡格雷是二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)的受体拮抗剂,可抑制血小板聚集功能。但临床上发现氯吡格雷抑制血小板聚集功能的效果具有个体差异性,部分患者 PCI 术后服用常规剂量氯吡格雷治疗仍会发生血栓事件,其 PAR 下降不明显,存在氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance, CR)^[2],严重影响患者预后。氯吡格雷是一种前体性药物,在体内需经过肝细胞色素 P450 酶代谢转化为活性产物才能实现其抑制血小板的功能,因此与代谢相关的 CYP2C19 基因多态性就会限制氯吡格雷的疗效,大量研究表明,经 ADP 诱导的 PAR 升高与患者本身 CYP2C19 无功能的等位基因表达有关^[3]。除 CYP2C19 基因多态性外,是否还存在其他影响 PAR 的因素? 本研究旨在探讨 PCI 术后患者 PAR 的影响因素。

1 资料和方法

1.1 一般资料

入选 2013 年 10 月至 2014 年 10 月于中国医科大学附属第一医院心血管内科行冠状动脉造影并行 PCI 治疗的冠心病患者 266 名,其中男性 186 人,女性 80 人,年龄 31~88 岁。将所有患者根据 PAR 分成 4 组: 0~29% 组、30%~49% 组、50%~69% 组、70%~100% 组。

所有患者 PCI 术前均给予阿司匹林(拜耳公司)300 mg 和氯吡格雷(泰嘉或波立维)300 mg 负荷量,PCI 术后继续服用阿司匹林(100 mg/天)联合氯吡格雷(75 mg/天)。部分患者术后应用血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂(替罗非班),根据患者体重按标准剂量使用,时间 24~48 h。患者均采用冠心病标准治疗方案,常规加用其他药物,包括血管紧张素酶抑制剂或血管紧张素受体 II 拮抗剂、 β 受体阻滞剂、他汀类调脂药。

排除标准:围手术期服用替格瑞洛及奥美拉唑

患者;严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、血液系统疾病、眼内疾病、活动性病理性出血患者(如创伤、手术、胃肠道出血、颅内出血等);妊娠期及哺乳期妇女。

通过病史询问和查阅临床资料,采集患者性别(男或女)、年龄、吸烟史(有或无)、高血压病史(有或无)、糖尿病史(有或无)、术后是否应用替罗非班及其应用持续时间等信息。

1.2 临床生化指标测定

所有患者血样均于 PCI 术后 1~3 天清晨空腹采集,包括:血小板计数(platelet count, PLT),由 XE4100 血常规分析仪测定;肌酐(creatinine, Cr)、谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, ALT)、谷草转氨酶(glutamic-oxalacetic transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)等,由罗氏 T600 生化分析仪测定;肌钙蛋白(cardiac troponin, cTnI)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)等,由雅培 T2000 免疫分析仪测定。

1.3 冠状动脉病变及支架植入情况

根据患者冠状动脉造影及 PCI 术结果,分析患者冠状动脉血管病变情况,把冠状动脉分为左主干(left main coronary artery, LM)、左前降支(left anterior descending coronary artery, LAD)、左回旋支(left circumflex artery, LCX)、右冠状动脉(right coronary artery, RCA)部分,凡管腔直径狭窄大于 50% 者视为冠状动脉病变,并记录此次入院的主要罪犯病变血管部位和病变血管支数,以及行 PCI 术治疗冠状动脉狭窄病变植入支架的数量。

1.4 光学比浊法测定血小板聚集率

采用光学比浊法(light transmission aggregation, LAT)检测 5 μ mol/L ADP 诱导下的 PAR;患者血样于 PCI 术后 1~3 日清晨空腹采集,应用替罗非班者在停药至少 6 h 后清晨空腹采集;抽取 5 mL 肘静脉血置于 3.8% 枸橼酸钠真空采血管中送检,检测均于采集血样后 2 h 之内完成,检测结果 PAR \geq 50% 视为 CR。

1.5 CYP2C19 基因多态性检测

采用 DNA 微阵列芯片法检测患者 CYP2C19 基因型;于 PCI 术后 1~3 日清晨空腹采集患者肘静脉血 2 mL,置于 EDTA 抗凝管中送检;CYP2C19 基因检测试剂盒由上海百傲科技有限公司提供,经 DNA 提取、加样、PCR 扩增、杂交、检测得出结果。本实

验主要检测 * 1、* 2、* 3 型等位基因, 根据 CYP2C19 基因多态性分为 3 组: 快代谢组, 即功能正常基因组 (* 1/* 1); 中代谢组, 即携带 1 个功能缺失基因组 (* 1/* 2、* 1/* 3); 慢代谢组, 即携带 2 个功能缺失基因组 (* 2/* 2、* 2/* 3、* 3/* 3)。

1.6 统计学分析

应用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。所有的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$, 计数资料采用频数 (%) 表示。对于符合正态分布的数据, 计量资料组间比较用单因素方差分析, 计数资料采用卡方检验; 不符合正态分布的资料用非参数检验。对于组间比较有差

异的数据, 应用 Logistic 分析, 找出影响 PAR 升高的危险因素; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组一般资料的比较

4 组患者性别构成比、年龄之间差异有显著性 ($P < 0.05$); PAR 越高, 女性所占比例也在增高, 年龄值也偏大 ($P < 0.05$)。各组间其他指标吸烟史、高血压病史、糖尿病史、应用替罗非班的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 1)。

表 1. 各组患者一般临床资料的比较

Table 1. Comparison of general clinical data among the four groups

项 目	0~29%组 (n=49)	30%~49%组 (n=86)	50%~69%组 (n=96)	70%~100%组 (n=35)	P 值
女性[例(%)]	6(12.2)	24(27.9)	31(32.3)	19(54.3)	0.001
年龄(岁)	57.6±8.4	59.8±11.7	63.5±10.4	60.5±9.9	0.009
吸烟[例(%)]	25(51.0)	42(48.8)	47(49.0)	15(42.9)	0.900
高血压[例(%)]	28(57.1)	49(57.0)	54(56.3)	26(74.3)	0.273
糖尿病[例(%)]	8(16.3)	26(30.2)	25(26.0)	7(20.0)	0.289
替罗非班[例(%)]	32(65.3)	52(60.5)	60(62.5)	24(68.6)	0.844

2.2 各组临床生化指标的比较

4 组之间患者 BNP 水平差异有显著性, 50% ~ 69% 组和 70% ~ 100% 组明显高于 0 ~ 29% 组和

30% ~ 49% 组 ($P < 0.05$); 其他指标各组之间的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 2)。

表 2. 4 组患者临床生化指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of clinical lab indexes among the four groups ($\bar{x} \pm s$)

项 目	0~29%组 (n=49)	30%~49%组 (n=86)	50%~69%组 (n=96)	70%~100%组 (n=35)	P 值
PLT($\times 10^9$ 个/L)	208.9±69.1	207.7±62.0	210.5±59.8	218.6±55.3	0.847
Cr($\mu\text{mol/L}$)	74.1±12.8	71.1±16.1	73.5±16.3	68.7±17.5	0.312
BUN(mmol/L)	5.14±1.64	5.14±1.81	5.32±2.13	5.23±1.47	0.921
ALT(U/L)	38.2±32.6	33.9±31.3	31.5±28.2	31.8±18.6	0.696
AST(U/L)	28.2±18.2	29.2±18.1	30.5±18.7	31.8±17.4	0.801
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	10.9±3.8	11.1±10.2	10.9±9.1	11.0±5.6	0.999
cTnI($\mu\text{g/L}$)	3.03±11.03	3.78±10.99	5.85±12.73	6.03±11.70	0.412
BNP(ng/L)	104±143	99±121	228±334	311±872	0.011
TG(mmol/L)	1.73±0.91	1.84±1.39	1.62±0.84	1.85±0.93	0.518
HDLC(mmol/L)	0.93±0.21	1.02±0.47	0.97±0.25	0.98±0.27	0.461
LDLC(mmol/L)	2.48±0.93	2.85±0.95	2.67±0.78	2.87±0.90	0.077

2.3 各组冠状动脉病变情况的比较
部位及植入支架总数的差异均无统计学意义 ($P>0.05$;表 3)。

各组间患者冠状动脉病变血管支数、罪犯血管

表 3. 各组患者冠状动脉病变情况的比较
Table 3. Comparison of coronary artery lesions among the four groups

项 目	0~29%组 (n=49)	30%~49%组 (n=86)	50%~69%组 (n=96)	70%~100%组 (n=35)	P 值
病变血管(支)	2.5±1.0	2.6±0.9	2.7±0.8	2.4±1.0	0.462
LM[例(%)]	1(2.0)	4(4.7)	5(5.2)	1(2.9)	0.813
LAD[例(%)]	27(55.1)	51(59.3)	49(51.0)	19(54.3)	0.740
LCX[例(%)]	7(14.3)	12(14.0)	24(25.0)	5(14.3)	0.178
RCA[例(%)]	16(32.7)	24(27.9)	30(31.3)	12(34.3)	0.891
支架总数(个)	1.8±0.9	1.6±0.8	1.8±1.0	1.6±0.9	0.732

2.4 各组 CYP2C19 基因型的比较

以 PAR 各组占该基因型的人数比例为纵轴做条形图。前两组(即 PAR<50%)中,快代谢型分布比例高于慢代谢型;后两组(即 PAR≥50%)中,慢代谢型(48%、22%)分布比例高于快代谢型 ($P<0.05$);而中代谢基因型在 PAR 各组分布较均衡 ($P<0.01$;图 1)。

2.5 PAR 升高的危险因素分析

分别以 PAR≥50%和 PAR≥70%为因变量,对上述各项指标进行 Logistic 回归分析(表 4)。PAR 升高≥50%的独立危险因素是女性、高 BNP 和基因型呈慢代谢;PAR 升高≥70%的独立危险因素是女性和基因型为慢代谢型。

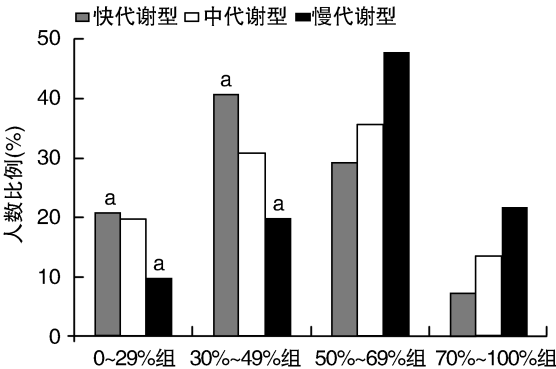


图 1. 4 个不同 PAR 分组的 CYP2C19 基因型分布 a 为 $P<0.05$,与 50%~69%组或 70%~100%组比较。
Figure 1. Distribution of CYP2C19 genotype among four groups

表 4. 血小板聚集率升高危险因素的 Logistic 回归分析
Table 4. Logistic regression analysis of risk factors for elevation of PAR

危险因素	PAR≥50%		PAR≥70%	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
女性	2.713(1.117~6.589)	0.027	5.716(1.566~20.869)	0.008
BNP	1.002(1.001~1.004)	0.007	1.000(0.999~1.002)	0.578
基因型(以快代谢作为参照)				
中代谢	1.658(0.910~3.023)	0.099	1.600(0.579~4.417)	0.365
慢代谢	5.159(2.237~11.899)	<0.001	3.149(1.006~9.863)	0.049

调整因素为冠状动脉病变血管支数、植入支架总数、性别、年龄、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、替罗非班、PLT、Cr、BUN、ALT、AST、TBIL、cTnI、BNP、TG、HDLc、LDLc。

3 讨 论

多项大型研究证实及指南推荐,氯吡格雷联合阿司匹林双联抗血小板治疗可显著减少 ACS 患者心源性死亡、心肌梗死以及卒中的发生率和支架内血栓的形成^[1,4-5],已常规用于 ACS 患者和 PCI 术后

的治疗,已成为冠心病药物治疗的基石。血小板聚集功能是评估抗血小板药物疗效的重要指标,临床上普遍将经 ADP 诱导的 PAR 作为评价抗血小板治疗的有效性指标^[6]。临床上有多种方法可检测血小板聚集功能,包括光学比浊法(LTA)、血栓弹力图(TEG)、阻抗法、血管舒张药刺激磷酸蛋白(VASP)

测定、血小板功能测定仪(PFA)-100、快速血小板功能分析仪(VerifyNow)等;本实验采用的光学比浊法是最经典的血小板聚集功能检测方法,与临床事件的相关性很好。

目前已发现CR与CYP2C19基因多态性有关,CYP2C19 * 1为正常功能基因,CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3为功能缺失基因;携带功能缺失基因的患者其ADP诱导的PAR明显高于未携带功能缺失基因的患者^[3],且携带功能缺失基因的患者PCI术后主要不良心血管事件发生率增高^[3,7]。除了CYP2C19基因多态性的影响外,既往研究显示,女性、肥胖、高血压病史、糖尿病史、吸烟史、血脂代谢异常、心肌酶增高等均与CR的发生有关^[7-13]。

分析本研究结果显示,PCI术后ADP诱导的PAR升高与CYP2C19无功能等位基因表达有关。快代谢型(*1/*1)患者共90人,其中PAR<50%的有56人,占快代谢基因型患者总人数的62.2%,可继续氯吡格雷治疗。慢代谢型(*2/*2、*2/*3、*3/*3)患者共50人,其中PAR≥50%有35人,占慢代谢基因型患者总人数的70%,对氯吡格雷反应较差,应考虑更换抗血小板药物。中代谢基因型患者,PAR分布较均衡,个体差异较大,应根据其PCI术后PAR的情况实施个体化抗血小板治疗。针对PAR升高的多因素回归分析也显示基因型对于PAR有显著影响,其中慢代谢型是PAR的独立危险因素,中代谢型有促PAR升高的趋势,但其影响未观察到统计学差别。

经过进一步分析血小板聚集功能的其他影响因素,本研究也发现性别、BNP对冠心病患者PCI术后PAR有影响,其中女性和BNP升高均是PAR升高的危险因素。Hobson等^[9]研究发现,在小于50岁的冠心病患者中,女性对氯吡格雷的反应较男性差,而大于50岁的患者男女之间无差别;本研究显示随着PAR增高,女性患者所占比例逐渐增高,且女性是PAR≥50%、≥70%两个节点的危险因素,这与前人研究结果相符。本研究还发现,随着PAR升高,BNP值也呈增高趋势,且有统计学意义。且除了女性,高BNP也是PAR升高≥50%的危险因素,但对于PAR≥70%没有影响。这可能与心力衰竭时,心肌能量代谢障碍,从而影响P450酶系统活性有关,所以心功能较差的患者,也应重视抗血小板药物的个体化治疗。

Angiolillo等^[13]研究显示,服用常规剂量氯吡格雷抗血小板治疗,合并糖尿病的患者发生CR的风险是非糖尿病患者的2.6倍,这可能与糖尿病患者

存在血液高凝状态和胰岛素抵抗有关;另有研究表明,高血脂的患者因其血小板膜富含胆固醇,对ADP的反应性会增高^[8,11],所以高血脂的患者,ADP诱导的PAR可能会升高。同时,Liu等^[14]研究还发现吸烟能增加冠心病患者对氯吡格雷的反应性。然而本研究未发现上述改变,可能与病例数偏少有关。

另外,有研究表明,PCI术后应用替罗非班12h后检测PAR明显下降^[15],本研究发现,在停用替罗非班至少6h后测其PAR则不受替罗非班的影响,这可能是因为替罗非班的血浆半衰期为2h,停止输注4h后,其对血小板的抑制作用已下降至30%以下,所以,临床上检测血小板聚集率的时间在停用替罗非班至少6h后即可进行。

综上所述,对于慢代谢基因型的患者,建议更换抗血小板治疗方案;除了基因多态性的影响外,对于女性、心功能较差的患者,需早期采取个体化抗血小板治疗,以降低PCI术后不良心血管事件的发生率。本研究样本量较少,且患者来源于单一中心,其代表性仍存在一定局限,分析PCI术后血小板聚集功能的影响因素仍需加大样本量进行研究,进一步研究得出结论。

[参考文献]

- [1] 中华医学会心血管病学分会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382-400.
- [2] Muller I, Besta F, Schulz C, et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement[J]. Thromb Haemost, 2003, 89(5): 783-787.
- [3] Yamamoto K, Hokimoto S, Chitose T, et al. Impact of CYP2C19 polymorphism on residual platelet reactivity in patients with coronary heart disease during antiplatelet therapy[J]. J Cardiol, 2011, 57(2): 194-201.
- [4] Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (cure) study [J]. Circulation, 2003, 108(14): 1682-687.
- [5] D'Ascenzo F, Taha S, Moretti C, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials and adjusted observational results of use of clopidogrel, aspirin, and oral anticoagulants in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Am J Cardiol 2015, 115(9): 1185-193.
- [6] Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2003, 59(3): 295-302.

(下转第540页)

- [29] Rolls A, Pang WW, Ibarra I, et al. Sleep disruption impairs haematopoietic stem cell transplantation in mice[J]. *Nat Commu*, 2015, 6(6): 8516.
- [30] Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies [J]. *Tissue Eng*, 2001, 7(2): 211-228.
- [31] Karpov AA, Uspenskaya YK, Minasian SM, et al. The effect of bone marrow-and adipose tissue-derived mesenchymal stem cell transplantation on myocardial remodelling in the rat model of ischaemic heart failure[J]. *Int J Exp Pathol*, 2013, 94(3): 169-177.
- [32] Ahern BJ, Schaer TP, Terkhorn SP, et al. Evaluation of equine peripheral blood apheresis product, bone marrow, and adipose tissue as sources of mesenchymal stem cells and their differentiation potential [J]. *Am J Vet Res*, 2011, 72(1): 127-133.
- [33] Anzai T. Post-infarction inflammation and left ventricular remodeling: a double-edged sword[J]. *Circ J*, 2013, 77(3): 580-587.
- [34] Hofmann U, Frantz S. How can we cure a heart “in flame” A translational view on inflammation in heart failure[J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(4): 356.
- [35] Prockop DJ, Youn Oh J. Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): role as guardians of inflammation [J]. *Mol Ther*, 2012, 20(1): 14-20.
- [36] Xiao Z, Kong Y, Yang S, et al. Upregulation of Flk-1 by bFGF via the ERK pathway is essential for VEGF-mediated promotion of neural stem cell proliferation[J]. *Cell Res*, 2007, 17(1): 73-9.
- [37] Xie Z, Han P, Cui Z, et al. Pretreatment of mouse neural stem cells with carbon monoxide-releasing molecule-2 interferes with NF-kappaB p65 signaling and suppresses iron overload-induced apoptosis [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(8): 1 343-351.
- [38] Jiang Q, Zhang ZG, Ding GL, et al. Investigation of neural progenitor cell induced angiogenesis after embolic stroke in rat using MRI[J]. *Neuroimage*, 2005, 28(3): 698-707.
- [39] Muneton-Gomez VC, Doncel-Perez E, Fernandez AP, et al. Neural differentiation of transplanted neural stem cells in a rat model of striatal lacunar infarction: light and electron microscopic observations [J]. *Front Cell Neurosci*, 2012, 6: 30.
- [40] Zhu W, Li J, Liu Y, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor attenuates inflammatory responses in lipopolysaccharide-induced neural stem cells by regulating NF-kappaB and phosphorylation of p38-MAPKs pathways [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2016, 38(3): 205-213.
- [41] Bonnamain V, Neveu I, Naveilhan P. Neural stem/progenitor cells as a promising candidate for regenerative therapy of the central nervous system[J]. *Front Cell Neurosci*, 2012, 6: 17.
- [42] 焦洋, 孟智宏, 樊小农, 等. 针刺治疗缺血性中风对神经干细胞增殖分化作用的最新实验研究进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 39(8): 1 654-657.
- (此文编辑 文玉珊)

(上接第 494 页)

- [7] Hou X, Shi J, Sun H. Gene polymorphism of cytochrome P450 2C19 * 2 and clopidogrel resistance reflected by platelet function assays: a meta-analysis [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(9): 1 041-047.
- [8] Dogan A, Kahraman S, Usta E, et al. Effect of obesity and serum leptin level on clopidogrel resistance [J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2016, 44(7): 548-553.
- [9] Hobson AR, Qureshi Z, Banks P, et al. Gender and responses to aspirin and clopidogrel: insights using short thrombelastography[J]. *Cardiovasc Ther*, 2009, 27(4): 246-252.
- [10] Akturk IF, Caglar FN, Erturk M, et al. Hypertension as a risk factor for aspirin and clopidogrel resistance in patients with stable coronary artery disease [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20(7): 749-754.
- [11] Motovska Z, Widimsky P, Petr R, et al. Factors influencing clopidogrel efficacy in patients with stable coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary intervention: statin's advantage and the smoking “paradox” [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2009, 53(5): 368-372.
- [12] 张春英, 侯旭敏, 仇兴标, 等. 冠心病 PCI 术后发生氯吡格雷抵抗的影响因素[J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2012, 32(6): 792-795.
- [13] Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramirez C, et al. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(2): 298-304.
- [14] Liu XL, Wang ZJ, Yang Q, et al. Impact of CYP2C19 polymorphism and smoking on response to clopidogrel in patients with stable coronary artery disease[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2010, 123(22): 3 178-183.
- [15] 张优, 传玉, 洪智, 等. 早期应用替罗非班对行介入治疗的中高危急性冠脉综合征患者血小板聚集率和临床结果的影响[J]. *中国急救医学*, 2010, 30(1): 69-72.
- (此文编辑 朱雯霞)