

PEAR1 基因多态性与冠心病 PCI 术后阿司匹林抵抗及预后的关系

王向杰, 许青宗, 宋金玲, 马超

大连市第三人民医院急诊综合病房, 辽宁 大连 116033

摘要: **目的** 探讨血小板内皮聚集受体(PEAR)1 基因多态性与冠心病经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)术后阿司匹林抵抗及预后的关系。**方法** 选取 2015 年 6 月至 2017 年 3 月收治的 135 例接受 PCI 术治疗的冠心病患者为研究对象。依据 PEAR1 基因 rs120413 位点多态性将其分为野生型(GG 型)组 34 例、突变杂合型(GA 型)组 72 例、突变纯合型(AA 型)组 29 例;三组进行 PCI 术后,均给予阿司匹林治疗;比较三组治疗前后血小板聚集指标、活化指标及血清环氧化酶(COX)1、COX2、血栓素 A(TXA)2 及前列腺素(PGs)水平,并评定三组应用阿司匹林后临床疗效及预后。**结果** PEAR1 基因 rs120413 位点存在单核苷酸多态性(SNP),可由 G 突变为 A,共有野生型 GG、突变杂合型 GA、突变纯合型 AA 三种基因型,基因型频率分别为 25.19%、53.33%、21.48%;与术前相比,术后野生型组和突变杂合型组中血小板聚集率、P 选择素、血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 均明显降低(P 均 < 0.01);术后比较显示,野生型组血小板聚集率、P 选择素、GP II b/III a 均明显低于突变纯合型组与突变杂合型组(P 均 < 0.01),而突变杂合型组仅血小板聚集率、P 选择素、GP II b/III a 与突变纯合组有统计学差异(P 均 < 0.01),糖蛋白淋巴细胞抗原(CD62P)则仅在野生型组有明显降低($P < 0.05$)。治疗后,与突变纯合组相比,野生组与突变杂合组的血小板聚集率及血清 COX1、COX2、TXA2 及 PGs 水平均降低,血小板抑制率、总有效率均升高,并发症总发生率均降低(P 均 < 0.01),与突变杂合组相比,野生组的血小板聚集率及血清 COX1、COX2、TXA2 及 PGs 水平均降低,血小板抑制率、总有效率均升高,并发症总发生率均降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.017$);三组治疗后血小板聚集率、血小板抑制率、血清 COX1、COX2、TXA2 及 PGs 水平、总有效率、并发症发生率比较差异具有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.017$)。**结论** 冠心病 PCI 术后,阿司匹林治疗的效果与 PEAR1 基因多态性关系密切,其中 PEAR1 野生型对阿司匹林的应答性最好,PEAR1 突变杂合型对阿司匹林的应答性一般,而 PEAR1 突变纯合型对阿司匹林存在严重抵抗,进而影响预后。

关键词: 冠心病; 经皮冠状动脉介入治疗术; 血小板内皮聚集受体 1; 基因多态性; 阿司匹林抵抗

中图分类号: R 541.4 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2018)03-0308-05

Association of PEAR1 gene polymorphism with aspirin resistance and prognosis after PCI in patients with coronary heart disease

WANG Xiang-jie, XU Qing-zong, SONG Jin-ling, MA Chao

Emergency General Ward, Third People's Hospital of Dalian, Dalian, Liaoning 116033, China

Corresponding author: XU Qing-zong, E-mail: 13009456657@163.com

Abstract: Objective To investigate the association of platelet endothelial aggregation receptor 1 (PEAR1) gene polymorphism with aspirin resistance and prognosis after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with coronary heart disease. **Methods** A total of 135 patients with coronary heart disease receiving PCI from June 2015 to March 2017 were selected as the research objects. According to gene polymorphism of PEAR1 at rs1204133 locus, the patients were divided into wild type(GG)group ($n = 34$), heterozygous mutation type (GA)group ($n = 72$) and homozygous mutation type(AA) group ($n = 29$). The patients in three groups were treated with aspirin after PCI. The platelet aggregation and activation indexes and the levels of serum cyclooxygenase 1 (COX1), cyclooxygenase 2 (COX2), thromboxane A2 (TXA2) and prostaglandins(PGs) before and after treatment were compared in three groups, the clinical efficacy and prognosis of patients in three groups were evaluated after the application of aspirin. **Results** PEAR1 gene had

single nucleotide polymorphism (SNP) at the rs1204133 locus (gene mutation of G to A), so there were three genotypes at the rs1204133 locus: wild type (GG), homozygous mutation type (GA) and homozygous mutation type (AA), and their genotype frequencies were 25. 19% , 53. 33% and 21. 48% , respectively. Compared with pre-operation, platelet aggregation rate, P selectin and platelet membrane glycoprotein (GP) IIb/ IIIa after PCI in wild type group and heterozygous mutation type group decreased significantly (all $P < 0. 01$). After PCI operation, platelet aggregation rate, P selectin and GP II b/ III a in wild type group were significantly lower than those in homozygous mutation type group and heterozygous mutation type group (all $P < 0. 05$), and there were significant differences in platelet aggregation rate, P selectin and GP II b/ III a between heterozygous mutation type group and homozygous mutation type group (all $P < 0. 01$), while lymphocyte antigen CD62P decrease in wild type group only ($P < 0. 05$). Compared with homozygous mutation type group, the platelet aggregation rate and the levels of serum COX1 , COX2 , TXA2 , PGs decreased, and platelet inhibition rate and total effective rate increased, and the total incidence of complications decreased after PCI in wild type group and heterozygous mutation type group. Compared with heterozygous mutation type group, the platelet aggregation rate and the levels of serum COX1 , COX2 , TXA2 , PGs decreased, and platelet inhibition rate and total effective rate increased, and the total incidence of complications decreased after PCI in wild type group (all $P < 0. 01$). There were significant differences in the platelet aggregation rate, platelet inhibition rate, the levels of serum COX1 , COX2 , TXA2 , PGs, total effective rate and incidence of complications in three groups (all $P < 0. 01$). **Conclusion** After PCI for patients with coronary heart disease, the effect of aspirin therapy was closely related to the polymorphism of PEAR1 gene. The wild type has the best response to aspirin, and the heterozygous mutation type has general response to aspirin, and the homozygous mutation type has serious resistance to aspirin which will affect the prognosis.

Key words: Coronary heart disease; Percutaneous coronary intervention; Platelet endothelial aggregation receptor 1; Gene polymorphism; Aspirin resistance

经皮冠状动脉介入术 (PCI) 是治疗冠心病最常用的手术方式, 该技术主要通过植入冠状动脉支架以实现血运重建, 已广泛应用于临床^[1]。近年来, 研究发现, 支架本身可激活机体血小板, 引发血小板聚集于支架进而导致支架内血栓形成, 严重危及患者生命安全^[2]。目前, 冠心病 PCI 术后患者多采用阿司匹林治疗, 抗血小板效果显著。而资料显示, 在治疗过程中, 个别患者血小板的活性并未得到充分抑制而出现阿司匹林抵抗现象, 使得临床效果不佳^[3-4]。研究发现, 血小板内皮聚集受体 (platelet endothelial cell aggregation receptor, PEAR) 1 基因多态性与阿司匹林抵抗有密切关系^[5]。本研究通过对不同 PEAR1 基因型的冠心病 PCI 术后患者采用阿司匹林治疗, 以探讨其对疗效及预后的影响, 旨在为心脑血管疾病治疗的药物选择提供一定参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2017 年 3 月本院收治的 135 例接受 PCI 术治疗的冠心病患者为研究对象, 所有患者诊断依据《冠心病诊断与治疗进展》^[6]中相关标准。PCI 术后, 依据 PEAR1 基因多态性将其分为野生型 (GG) 组 34 例、突变杂合型 (GA) 组 72 例、突变纯合型 (AA) 组 29 例。野生型组男 21 例, 女 13 例; 年龄 34 ~ 68 (52. 46 ± 8. 35) 岁; 病程 2 ~ 8 (3. 85 ± 0. 49) 年; 合并高血压 15 例, 糖尿病 12 例,

其他 7 例。突变杂合组男 40 例, 女 32 例; 年龄 31 ~ 70 (52. 73 ± 8. 47) 岁; 病程 2 ~ 7 (3. 87 ± 0. 52) 年; 合并高血压 28 例, 糖尿病 21 例, 其他 23 例。突变纯合型组男 18 例, 女 11 例; 年龄 32 ~ 69 (52. 37 ± 8. 20) 岁; 病程 3 ~ 7 (3. 78 ± 0. 46) 年; 合并高血压 11 例, 糖尿病 8 例, 其他 10 例。三组患者在年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义 (P 均 $> 0. 05$)。本研究已获医院伦理委员会支持, 所有患者均已签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 已确诊为冠心病, 且已接受 PCI 术者; (2) 无手术禁忌证者; (3) 年龄 ≤ 70 岁; (4) 入院前未接受阿司匹林治疗者。排除标准: (1) 对本研究所用药物过敏者; (2) 合并严重心肌梗死者; (3) 有先天性心脏病者; (4) 合并脑、肝、肾等重大脏器功能损伤者; (5) 伴有免疫缺陷综合征或恶性肿瘤者; (6) 有精神疾病或语言障碍者; (7) 嗜烟、嗜酒者; (8) 哺乳期或妊娠期妇女。

1.3 方法 PCI 术后, 三组均给予阿司匹林 (厂家: 云南明镜亨利制药有限公司; 规格: 0. 3 g / 片; 国药准字: H53020151; 批号: 20150624) 治疗, 口服, 1 次 / d, 0. 3 g / 次, 持续治疗 30 d。

1.4 观察指标 (1) PEAR1 基因型频率: 通过 SNP 检测所有患者的基因频率, 基因型频率 = 基因型例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。(2) 血小板功能: 通过血小板聚集率及抑制率反映血小板功能, 抽取三组治疗前后空

腹(禁食 ≥ 12 h)外周血 3 ml 置于含 3.2% 柠檬酸钠抗凝管中,通过血栓弹力图仪(厂家:美国:Haemonetics;型号:HAEMONETICS TEG[®] 5000 Thrombelastograph[®] Hemostasis Analyzer System)检测由二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集率,即血小板聚集率越低,表明抗凝作用越好;同时检测由花生四烯酸(AA)诱导的血小板抑制率,血小板抑制率 $\geq 70\%$ 为阿司匹林敏感,血小板抑制率 $\leq 50\%$ 为阿司匹林抵抗^[7]。(2)血清环氧化酶(COX)1、COX2、血栓素 A2(TXA2)、前列腺素(PGs)及 P 选择素水平。抽取三组治疗前后空腹(禁食 ≥ 12 h)外周血 5 ml,经低温离心后分离血清样本,置于 -80 °C 保存;待样本收集完毕后,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测(试剂盒由美国 GeneMay 公司提供)COX1、COX2、TXA2、PGs 及 P 选择素水平。采用流式细胞仪(美国 BD FACS Canto II)检测 CD62P(藻红蛋白标记)和 GP II b/III a 阳性表达(异硫氰酸荧光素标记),使用 Cell Quest 软件计算阳性表达率。(3)预后:观察并记录三组治疗后出现血栓形成、脑梗死、再发心绞痛、呼吸抑制、再发心律失常等不良反应发生情况。

1.5 疗效评定 依据阿司匹林对血小板的抗凝效果评定三组治疗后的临床疗效,显效:血小板聚集率显著降低,血小板抑制率达到阿司匹林敏感值;有效:血小板聚集率降低有所改善,血小板抑制率介于阿司匹林敏感值与抵抗值;无效:血小板聚集率抑制无改善,血小板抑制率达到阿司匹林抵抗值之间;总有效=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学分析 采用统计学软件 SPSS 20.0 进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,若符合正态分布,三组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验,治疗前后比较采用配对资料 *t* 检验;计数资料用频数(%)表示,三组间比较采用行 \times 列表 χ^2 检验,两两比较采用其分割法。检验水准取 $\alpha = 0.05$,行 \times 列表 χ^2 检验分割法时,校正为 $\alpha' = 0.017$ 。

2 结果

2.1 PEAR1 基因突变频率比较 PEAR1 基因在 rs1204133 位点存在 SNP,可由 G 突变为 A,共有三种基因型,即野生型(GG)34 例、突变杂合型(GA)72 例、突变纯合型(AA)29 例;即 GG 基因型频率为 25.19%,GA 基因型频率为 53.33%,AA 基因型频率为 21.48%。

2.2 三组血小板聚集指标和活化指标比较 PCI 术后,野生组和突变杂合组血小板聚集率、P 选择素、血小板膜糖蛋白(GP II b/III a)均明显低于治疗前,血小

板抑制率明显高于治疗前(P 均 < 0.01);而在突变纯合组除血小板聚集时间外,其余 4 项指标均无统计学差异,此外,糖蛋白淋巴细胞抗素(CD62P)则仅在野生组有明显降低($P < 0.05$)。5 项指标在 PCI 术前各组比较均无统计学差异(P 均 > 0.05),术后比较显示,野生组血小板聚集率、P 选择素、GP II b/III a 均明显低于突变纯合组与突变杂合组(P 均 < 0.01);突变杂合组血小板聚集率、P 选择素、GP II b/III a 与突变纯合组间有统计学差异(P 均 < 0.01)。见表 1。

2.3 三组血清 COX1、COX2、TXA2 及 PGs 水平比较

三组治疗前血清 COX1、COX2、TXA2 及 PGs 水平比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗后,三组血清 COX1、COX2、TXA2 及 PGs 水平比较差异具有统计学意义(P 均 < 0.01);与治疗前相比,野生组与突变杂合组的血清 COX1、COX2、TXA2 及 PGs 水平均降低(P 均 < 0.01);而突变纯合组与治疗前相比差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗后,与突变纯合组相比,野生组与突变杂合组的血清 COX1、

表 1 三组血小板聚集指标和活化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
血小板聚集率(%)					
GG 型	34	71.24 \pm 10.85	48.54 \pm 7.69 ^{①②}	9.953	0.000
GA 型	72	71.18 \pm 10.79	62.86 \pm 10.17 ^①	4.761	0.000
AA 型	29	71.22 \pm 10.81	68.75 \pm 11.24	0.853	0.397
<i>F</i> 值		0.000	37.228		
<i>P</i> 值		1.000	0.000		
血小板抑制率(%)					
GG 型	34	7.43 \pm 1.22	38.94 \pm 8.26 ^①	22.005	0.000
GA 型	72	6.89 \pm 1.57	35.11 \pm 7.35	31.86	0.000
AA 型	29	7.12 \pm 1.92	32.66 \pm 6.48	20.35	0.000
<i>F</i> 值		1.540	5.628		
<i>P</i> 值		0.218	0.004		
P 选择素(ng/L)					
GG 型	34	54.29 \pm 6.42	43.70 \pm 5.69 ^{①②}	5.477	0.000
GA 型	72	61.07 \pm 8.94	49.86 \pm 8.17 ^①	5.508	0.000
AA 型	29	69.22 \pm 10.81	64.76 \pm 9.14	1.837	0.071
<i>F</i> 值		5.782	11.793		
<i>P</i> 值		0.002	0.000		
CD62P(%)					
GG 型	34	14.66 \pm 4.28	12.74 \pm 3.15 ^①	2.107	0.039
GA 型	72	15.46 \pm 3.87	14.11 \pm 4.08	1.4	0.166
AA 型	29	15.39 \pm 5.43	14.81 \pm 4.22	0.492	0.625
<i>F</i> 值		0.111	5.608		
<i>P</i> 值		0.953	0.002		
GP II b/III a(%)					
GG 型	34	72.63 \pm 10.17	49.34 \pm 8.27 ^{①②}	10.36	0.000
GA 型	72	74.29 \pm 11.04	64.15 \pm 11.42 ^①	3.722	0.000
AA 型	29	71.84 \pm 11.55	66.08 \pm 12.39	1.983	0.052
<i>F</i> 值		0.176	6.500		
<i>P</i> 值		0.912	0.001		

注:与 AA 型相比,^① $P < 0.01$;与 GA 型相比,^② $P < 0.01$ 。

表 2 三组血清 COX1、COX2、TXA2 及 PGs 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
COX1 (U/L)					
GG 型	34	58.62 ± 9.74	31.28 ± 5.16 ^{①②}	14.463	0.000
GA 型	72	58.49 ± 9.68	45.76 ± 7.54 ^①	8.803	0.000
AA 型	29	58.53 ± 9.72	57.23 ± 9.45	0.516	0.608
F 值		0.002	95.723		
P 值		0.998	0.000		
COX2 (U/L)					
GG 型	34	41.73 ± 6.68	22.53 ± 3.58 ^{①②}	14.772	0.000
GA 型	72	41.69 ± 6.65	29.08 ± 4.84 ^①	13.009	0.000
AA 型	29	41.67 ± 6.62	40.58 ± 6.72	0.622	0.536
F 值		0.001	102.489		
P 值		0.999	0.000		
TXA2 (pg/ml)					
GG 型	34	357.82 ± 56.94	183.54 ± 29.67 ^{①②}	15.827	0.000
GA 型	72	356.39 ± 56.46	267.82 ± 43.36 ^①	10.557	0.000
AA 型	29	356.87 ± 56.58	354.48 ± 55.67	0.162	0.872
F 值		0.007	121.345		
P 值		0.993	0.000		
PGs (pg/ml)					
GG 型	34	236.78 ± 39.15	134.52 ± 21.58 ^{①②}	13.338	0.000
GA 型	72	235.29 ± 38.64	183.64 ± 29.57 ^①	9.007	0.000
AA 型	29	235.64 ± 38.75	229.32 ± 37.84	0.628	0.532
F 值		0.017	79.545		
P 值		0.983	0.000		

注:与突变纯合组相比, ^①P < 0.01; 与突变杂合组相比, ^②P < 0.01。

表 3 三组临床疗效比较 例 (%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
野生组	34	24(70.59)	8(23.53)	2(5.88)	32(94.12) ^{①②}
突变杂合组	72	6(8.33)	49(68.06)	17(23.61)	55(76.39) ^①
突变纯合组	29	0	4(13.79)	25(86.21)	4(13.79)
χ^2 值					32.748
P 值					0.000

注:与突变纯合组相比, ^①P < 0.017; 与突变杂合组相比, ^②P < 0.017。

COX2、TXA2 及 PGs 水平均降低,与突变杂合组相比,野生组的血清 COX1、COX2、TXA2 及 PGs 水平均降低(P 均 < 0.01)。见表 2。

2.4 3 组临床疗效比较 治疗后,3 组临床总有效率比较差异具有统计学意义(P < 0.01);与突变纯合组相比,野生组与突变杂合组的临床总有效率均降低;与突变杂合组相比,野生组的临床总有效率降低,差异具有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 3。

2.5 三组并发症比较 治疗后,野生组出现再发心绞痛 1 例、再发心律失常 2 例,总发生率为 8.82% (3/34);突变杂合组出现血栓 3 例、脑梗死 2 例、再发心绞痛 5 例、呼吸抑制 2 例、再发心律失常 6 例,总发生率为 25.00% (18/72);突变纯合组出现血栓 8 例、脑梗死 2 例、再发心绞痛 4 例、呼吸抑制 3 例、再发心律失常 5 例,并发症总发生率为 75.86% (22/29)。三组并发症总发生率比较差异具有统计学意

义($\chi^2 = 5.325, P = 0.008$),且以野生组 < 突变纯合组 < 突变杂合组,两两比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.017)。

3 讨论

阿司匹林是一种非甾体类药物,主要通过乙酰化血小板 COX 的丝氨酸位点,不可逆抑制 COX 的活性进而阻碍 AA 转化为 TXA2 与 PGs,进而发挥抗血小板作用^[8]。COX 主要分为 COX-1 与 COX-2 两种,其中 COX1 在生理状态下可催化 AA 转化为 TXA2,而 TXA2 是一种血管收缩剂,具有促进血小板聚集的作用,进而诱导血栓形成^[9]。COX2 在炎症刺激下可催化 AA 转化为 PGs,而 PGs 可调节血管张力,使得冠状动脉狭窄,在冠心病发病过程中起着重要作用^[10],同时 COX 上调还可导致 TXA2 通过非 COX1 途径生成,很大程度上增加冠心病的风险^[11]。由此可见,临床可通过降低 COX1、COX2、TXA2 及 PGs 水平以缓解冠心病症状。本研究结果表明,与治疗前相比,野生组与突变杂合组的血清 COX1、COX2、TXA2 及 PGs 水平均降低,而突变纯合组与治疗前相比差异无统计学意义,提示阿司匹林能有效降低野生组与突变杂合组的血清 COX1、COX2、TXA2 及 PGs 水平,而对突变纯合组基本无效。本研究结果中,治疗后血清 COX1、COX2、TXA2 及 PGs 水平,提示阿司匹林对野生组血清 COX1、COX2、TXA2 及 PGs 水平的下调作用最显著,对突变杂合组的作用居中,而对突变纯合组的作用最差。

由上述可得 COX 在冠心病发病机制中具有重要作用,而短期内血小板 COX 不可再合成,因此,遗传基因是影响 COX 活性最为重要的因素,研究发现,PEAR1 是一种参与血小板接触活化及血小板聚集的膜蛋白,其基因的多态性与阿司匹林的疗效关系密切。资料显示,PEAR1 基因突变携带者显著增加心血管疾病风险^[12-13]。本研究发现,PEAR1 基因在 rs1204133 位点存在 SNP,可由正常碱基 G 突变为错误碱基 A,共存在野生型 GG、突变杂合型 GA、突变纯合型 AA 三种基因型,与彭文星^[5]的研究结果一致。近年来研究发现,阿司匹林在治疗冠心病过程中,常出现抗血小板作用失败的病例,表现为较高的血小板聚集率或较低的血小板抑制率,进而出现阿司匹林抵抗,使得临床效果较差,不利于患者预后^[14-16]。因为 PEAR1 基因能够影响血小板的活化和聚集反应,所以笔者通过检测术前、术后不同基因分型组患者血小板活化和聚集指标来观察 PEAR1 基因 SNP 分型对血小板功能及阿司匹林抵抗的影响,结果表明,与术

前相比,野生组和突变杂合组中血小板聚集率、P 选择素、GP II b/III a 均明显降低,血小板抑制率明显提高;而突变纯合组中除血小板抑制率外,其余 4 项指标手术前后均无统计学差异。此外,术后各组聚集指标和活化指标比较显示,野生组各项指标均明显低于突变纯合组与突变杂合组,而突变杂合组仅血小板聚集率、P 选择素、GP II b/III a 与突变纯合组间有统计学差异,提示野生型对血小板功能影响最大,抑制了血小板活化和聚集,而突变纯合型通过影响血小板功能减弱了阿司匹林抗血栓作用,存在较明显的阿司匹林抵抗,严重影响预后。

综上所述,阿司匹林治疗不同 PEAR1 基因型的冠心病 PCI 术后患者,其临床疗效及预后差异显著,推测阿司匹林可能通过结合或诱导 PEAR1 以调控 COX 的活性,影响 TXA₂、PGs 水平,进而在冠心病发病及治疗过程中发挥重要作用。对于 PEAR1 突变基因型尤其是突变纯合型 AA 存在阿司匹林抵抗患者,可尝试换用氯吡格雷等药物实现抗血小板作用,以为临床治疗心血管疾病提供新的策略,值得做进一步深入研究。

参考文献

[1] 蒙冬生. 经皮冠状动脉介入治疗冠心病的临床治疗进展[J]. 当代医学,2013,19(36):20-21.

[2] 高云,孙涛,阴赅茜,等. 冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术后再次血运重建的危险因素研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2013,15(1):18-21.

[3] 李伟玲. 阿司匹林联合替罗非班预防冠心病 PCI 术后血栓形成 100 例分析[J]. 陕西医学杂志,2017,46(1):112-114.

[4] 黄亚,闫福岭. 阿司匹林抵抗研究进展[J]. 东南大学学报(医学版),2015,34(3):459-462.

[5] 彭文星,冯频频,石秀锦,等. 阿司匹林抵抗的基因多态性及个体化治疗[J]. 中国药房,2016,27(23):3172-3174.

[6] 胡大一. 冠心病诊断与治疗研究进展[J]. 中华心血管病杂志,2003,31(11):806-811.

[7] 许晶晶,唐晓芳,姚懿,等. 阿司匹林抵抗与环氧化酶-1、环氧化酶-2 及血栓烷 A₂ 受体基因多态性相关性研究[J]. 中国循环杂志,2016,31(7):644-648.

[8] Hoak JC. Mechanisms of action: aspirin[J]. Thromb Res Suppl, 1983,4:47-51.

[9] Valles J, Lago A, Moscardo A, et al. TXA₂ synthesis and COX1-independent platelet reactivity in aspirin-treated patients soon after acute cerebral stroke or transient ischaemic attack[J]. Thromb Res, 2013,132(2):211-216.

[10] 刘洪,李荣亨. 前列腺素类物质与冠心病[J]. 中国老年学杂志,2005,25(8):988-992.

[11] Sánchez A, Contreras C, Martínez P, et al. Enhanced cyclooxygenase 2-mediated vasorelaxation in coronary arteries from insulin-resistant obese Zucker rats[J]. Atherosclerosis, 2010,213(2):392-399.

[12] Milionis HJ, Gerotziakas G, Kostapanos MS, et al. Clopidogrel vs. aspirin treatment on admission improves 5-year survival after a first-ever acute ischemic stroke. data from the Athens Stroke Outcome Project[J]. Arch Med Res, 2011,42(6):443-450.

[13] 高富强. CYP2C19、PEAR1 基因多态性检测在 PCI 术后患者治疗中的应用研究[D]. 新乡:新乡医学院,2016.

[14] 朱寿鼎. 运用血小板聚集率检测 129 例冠心病患者对阿司匹林抵抗的临床分析[J]. 医学信息(上旬刊), 2011,24(4):2029-2030.

[15] 黄婷,周洪莲,孙红,等. 阿司匹林抑制老年冠心病患者血小板聚集的疗效观察[J]. 临床心血管病杂志,2013,29(1):14-16.

收稿日期:2017-11-12 修回日期:2017-12-05 编辑:周永彬

· 更改通知 ·

《中国临床研究》杂志投稿方式更改

本刊今年起启用投稿系统投稿,原来的邮箱投稿方式取消,请作者登录《中国临床研究》官网(www.zglczz.com),进入投稿系统进行投稿和查询,并可进行过刊阅览。

编辑部地址:南京市山西路 57 号 邮编:210009

电话:025-83243580,025-52240661

网址:www.zglczz.com

邮箱:zglczz@163.com