

冠心病合并糖尿病患者 dTP 分析及随访*

王志军¹, 田俊¹, 周建芝², 刁增利¹, 黄宇玲¹, 刘铁楠¹, 李海涛¹

(1. 华北理工大学附属医院心血管内科, 河北唐山 063020; 2. 华北理工大学附属医院, 河北唐山 063000)

[摘要] **目的** 分析冠心病(CHD)合并糖尿病(DM)患者 11-脱氢血栓素 B₂/6-酮前列腺素比值(11-dh-TXB₂/6-k-PGF_{1a}, dTP)及与主要不良心血管事件(MACE)和再住院之间的关系。**方法** 选择 2013 年 7 月至 2014 年 6 月 270 例 CHD 患者作为研究对象,其中 136 例非 DM 患者(非 DM 组),134 例合并 DM 患者(DM 组)。记录患者临床情况,测量身高、体质量、血压、心率等指标,完善心电图、超声心动图、冠状动脉造影等检查。测定两组患者 11-dh-TXB₂ 和 6-k-PGF_{1a} 水平,计算 dTP 值。随访 1 年,记录患者 MACE 事件及再次住院情况。Eupdate 软件建库,SPSS 17.0 软件进行统计分析。**结果** 非 DM 组与 DM 组 dTP 分别为 1.8±0.6 和 2.0±0.7,差异有统计学意义($P<0.05$)。对于非 DM 组,hs-CRP、收缩压、舒张压、冠状动脉病变数及严重病变数与 dTP 相关($P<0.05$)。而对于 DM 组,hs-CRP、血糖、胆固醇水平、冠状动脉病变数及严重病变数与 dTP 相关($P<0.05$)。随访 1 年,非 DM 组和 DM 组患者发生 MACE 事件分别为 33 例(24.3%)和 44 例(32.8%),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。非 DM 组和 DM 组再次住院患者分别为 12 例(8.8%)和 24 例(17.9%),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。发生 MACE 的患者与无 MACE 的患者住院时 dTP 分别为 2.3±0.8 和 1.8±0.6,差异有统计学意义($P<0.05$)。再住院患者与未再住院组患者住院时 dTP 分别为 2.4±1.0 和 1.9±0.6,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** CHD 合并 DM 患者 dTP 明显增高,提示血小板明显活化,且较高的 dTP 增加了患者 MACE 事件及再次住院风险,应该强化抗血小板治疗。

[关键词] 冠心病;糖尿病;心血管系统;血小板活化;随访研究;dTP**[中图分类号]** R541.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)22-3063-03**Analysis and follow-up of dTP value in patients with coronary heart disease complicating diabetes***Wang Zhijun¹, Tian Jun¹, Zhou Jianzhi², Diao Zengli¹, Huang Yuling¹, Liu Tienan¹, Li Haitao¹

(1. Department of Cardiology, Affiliated Hospital, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hubei 063020, China; 2. Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the dTP value in the patients with coronary heart disease (CHD) complicating diabetes mellitus (DM) and its relationship with major adverse cardiovascular events (MACE) and rehospitalization. **Methods** Two hundreds and seventy CHD patients were selected as the research subjects, including 136 cases of non-MD and 134 cases of DM. Their clinical condition was recorded. The indicators such as height, body mass, blood pressure and heart rate were measured. ECG, echocardiography, coronary angiography and other examinations were carried out. The various indicators were detected. 11-dh-TXB₂ and 6-k-PGF_{1a} levels were detected in the two groups and then dTP value was calculated. The 1-year follow-up was performed, MACE and rehospitalization were recorded. Eupdate software was used for building a database and SPSS 17.0 software was applied for conducting the statistical analysis. **Results** The dTP level in the non-DM and DM patients were 1.8±0.6 and 2.0±0.7 respectively, the difference was statistically significant($P<0.05$). For the non-DM CHD group, hs-CRP, systolic blood pressure, diastolic pressure, lesions number and severe lesions number were correlated with dTP level($P<0.05$). For the complicating DM CHD group, hs CRP, blood glucose, CHO level, lesions number and severe lesions number were correlated with dTP level($P<0.05$). After 1-year follow-up, MACE had 33 cases (24.3%) in the non-DM group and 44 cases (32.8%) in the DM group respectively, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The rehospitalized cases had 12 cases (8.8%) in the non-DM group and 24 cases (17.9%) in the DM group respectively, the difference was statistically significant($P<0.05$). The dTP levels of MACE occurrence and non-MACE occurrence were 2.3±0.8 and 1.8±0.6 respectively, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The dTP levels of rehospitalized patients and non-rehospitalized patients were 2.4±1.0 and 1.9±0.6 respectively, the difference was statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** The dTP level in the patients with CHD complicating DM is significantly increased, suggesting that platelet is obviously activated, moreover higher dTP level increases the risk of MACE and rehospitalization. So the anti-platelet therapy should be strengthened.

[Key words] coronary disease; diabetes mellitus; cardiovascular system; platelet activation; follow-up study; dTP

血小板活化在冠心病(CHD)的发生、发展中起到重要的作用,血小板活化产生的血栓素 A₂(TXA₂)能诱导血小板聚

集、收缩血管、减少冠状动脉血流、诱发心肌缺血。血管内皮细胞生成的前列腺素 I₂(PGI₂)能扩张血管、抑制血小板聚集,增

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	心率(次/分钟)
非 DM 组	136	63.2±10.3	26.2±3.1	134.6±20.7	78.1±10.9	72.9±8.1
DM 组	134	63.6±11.4	25.9±3.2	134.6±20.8	76.9±11.2	75.2±8.6
<i>t</i>		-0.331	0.921	-0.006	0.845	0.774
<i>P</i>		-0.741	0.358	0.995	0.399	0.440

续表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	hs-CRP (mg/L)	Cr (mmol/L)	UA (mmol/L)	TG (mmol/L)	CHO (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
非 DM 组	136	6.5±5.3	92.4±20.7	342.4±97.7	1.8±1.1	5.0±1.2	3.1±1.0	1.1±0.3
DM 组	134	7.1±4.8	87.3±24.1	338.3±80.7	2.0±1.2	5.2±1.3	3.2±1.0	1.0±0.2
<i>t</i>		-0.958	1.891	0.375	-1.386	-1.066	-0.715	1.121
<i>P</i>		-0.705	0.060	0.708	0.052	0.287	0.475	0.263

加冠状动脉血流、改善心肌缺血。TXA₂/PGI₂ 失衡参与了 CHD 的发生及发展^[1-3],但人体内 TXA₂ 及 PGI₂ 指标不稳定,11 脱氢血栓素 B₂(11-dh-TXB₂)是 TXA₂ 的稳定的代谢产物、不受体外因素的影响,并且半衰期较长,没有生物活性,不诱导或阻止血小板聚集,能够比 TXA₂ 更客观地反映血小板活化程度^[4]。6-酮前列腺素 F_{1a}(6-k-PGF_{1a})为 PGI₂ 稳定的代谢产物,能够抑制血小板活化,抑制血小板介导的动脉血栓形成,改善血管内皮功能^[5]。所以 11-dh-TXB₂/6-k-PGF_{1a} 比值(dTP)能够更为全面地反映血小板活化和血管内皮功能。糖尿病(DM)是 CHD 的等危症,CHD 合并 DM 患者预后更差,所以笔者进行 CHD 合并 DM 患者的 dTP 分析及随访研究,以期对 CHD 合并 DM 患者的防治提供一些临床证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 7 月至 2014 年 6 月华北理工大学附属医院收住院的 270 例 CHD 患者,其中 136 例为非 DM(非 DM 组)、134 例合并 DM(DM 组)。患者平均年龄(63.3±10.6)岁,男 163 例,女 107 例。CHD 诊断:所有患者均通过冠状动脉造影(冠状动脉狭窄程度大于 50%)检查确诊为 CHD。DM 的诊断符合下列条件之一:有明确的 DM 史,空腹血糖大于或等于 7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖大于或等于 11.1 mmol/L。排除了阿司匹林过敏、哮喘、恶性肿瘤、风湿活动等免疫性疾病,严重的肝肾功能不全和全身其他系统疾病的患者;各种血液病、出血性疾病或有出血倾向,有抗血小板和抗凝治疗禁忌证的患者。所有患者均知情同意,本研究经华北理工大学附属医院伦理委员会审核并通过。

1.2 方法

1.2.1 研究指标 记录患者烟、酒等嗜好,家族史、既往病史等;记录血压、心率、身高、体质量等指标。测定血常规、凝血功能及生化指标。其中生化指标包括肝功能、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、心肌酶、血糖、血总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等指标。取患者空腹静脉血,采用酶联免疫吸附双抗体夹心法原理定量测定血浆 11-dh-TXB₂ 及 6-k-PGF_{1a} 水平,试剂盒购自美国 Cayman 化学试剂公司,计算 dTP = 11-dh-TXB₂/6-k-PGF_{1a}。高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平检测试剂盒购自美国 Beckman 公司。

1.2.2 随访 所有患者随访 1 年,记录患者不良心血管事件(MACE)发生及再住院情况。本次研究的 MACE 包括不稳定

型心绞痛、心肌梗死、心源性死亡等。

1.3 统计学处理 采用 EupdateV3.1 软件建库录入数据资料,应用 SPSS17.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 来表示,计量资料两组间比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料应用频数及百分比来表示,组间的比较用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般研究指标分析 非 DM 组与 DM 组性别情况比较,差异无统计学意义(男/女:85/51 vs. 78/56, $\chi^2 = 0.519, P = 0.534$)。两组患者年龄、体质量指数(BMI)、收缩压、舒张压、心率、hs-CRP、Cr、UA、TG、胆固醇(CHO)、LDL-C、HDL-C 等各项生化指标的水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。见表 1。

2.2 两组患者的 dTP 分析 分析非 DM 组及 DM 组 dTP,结果显示:非 DM 组患者 dTP 为 1.8±0.6,DM 组患者 dTP 为 2.0±0.7,两组比较差异有统计学意义(*t* = -0.265 5, *P* = 0.008)。入选的 CHD 患者中,高血压患者 182 例(67.4%),介入治疗的患者 146 例(54.1%),分析高血压患者、介入治疗患者 dTP,结果显示:高血压患者的 dTP 为 2.0±0.7,高于正常血压患者 dTP(1.8±0.8),差异有统计学意义(*t* = -2.877, *P* = 0.004);介入治疗患者的 dTP(2.0±0.7)高于未进行介入治疗的患者 dTP(1.8±0.6),差异有统计学意义(*t* = -2.464, *P* = 0.014)。

进一步分析本次研究的指标与 dTP 的关系,结果显示:与 dTP 水平相关的因素包括:hs-CRP、血糖、TG、CHO、LDL 水平、冠状动脉病变数、冠状动脉严重病变数,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 所有患者 dTP 的相关因素分析(*n* = 270)

统计量	hs-CRP	血糖	TG	CHO	LDL	冠状动脉 病变数	冠状动脉 严重病变数
<i>r</i>	0.262	0.172	0.140	0.198	0.133	0.356	0.264
<i>P</i>	0.000	0.000	0.021	0.001	0.029	0.000	0.000

2.3 相关性分析 在非 DM 组 CHD 患者中,hs-CRP、收缩压、舒张压水平、冠状动脉病变数及严重病变数与 dTP 水平相关,差异有统计学意义(*P*<0.05)。而对于 DM 组 CHD 患者,hs-CRP、血糖、CHO 水平、冠状动脉病变数及严重病变数与 dTP 水平相关,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

表 3 两组 dTP 相关因素分析

组别	统计量	hs-CRP	收缩压	舒张压	血糖	CHO	冠状动脉病变数	冠状动脉严重病变数
非 DM 组	<i>r</i>	0.251	0.154	0.155	0.113	0.094	0.274	0.196
	<i>P</i>	0.000	0.009	0.009	0.052	0.106	0.000	0.003
DM 组	<i>r</i>	0.249	0.010	0.051	0.217	0.140	0.333	0.300
	<i>P</i>	0.000	0.865	0.407	0.000	0.017	0.000	0.000

2.4 随访结果 非 DM 组及 DM 组患者随访 1 年,共发生 77 例(28.5%)MACE 事件,其中非 DM 组 33 例(24.3%),DM 组 44 例(32.8%)。DM 组 CHD 患者 MACE 事件发生率高于非 DM 组,但差异无统计学意义($\chi^2 = 2.432, P > 0.05$)。非 DM 组及 DM 组患者再住院率合计为 13.3%(36/270),DM 组患者再住院率[17.9%(24/134)]高于非 DM 组患者[8.8%(12/136)],差异有统计学意义($\chi^2 = 4.823, P < 0.05$)。

2.5 两组的 MACE 及再住院与 dTP 分析 发生 MACE 的患者住院时 dTP(2.3±0.8)高于无 MACE 的患者(1.8±0.6),差异有统计学意义($t = -6.126, P = 0.001$);再住院患者住院时 dTP(2.4±1.0)高于未再住院患者(1.9±0.6),差异有统计学意义($t = -4.439, P = 0.001$)。

3 讨论

CHD 合并 DM 的患者临床预后差,这些患者的血小板活化水平有待于进一步深入研究与评价。正常生理状态下,血浆 TXA₂ 水平与 PGI₂ 水平保持着动态平衡,而病理因素可引起血小板活化和内皮细胞损伤, TXA₂ 与 PGI₂ 水平失衡,诱发血小板聚集、血管痉挛及血栓形成。DM 患者可产生过量的炎症因子,为拮抗血管收缩及炎症反应,机体代偿性合成 6-k-PGF_{1a},导致 6-k-PGF_{1a} 水平升高,对抗 TXA₂ 的血管收缩、血小板聚集的作用,考虑可能由于血管内皮功能障碍促进了 PGI₂ 合成^[6]。应用 dTP 来反映 TXA₂ 与 PGI₂ 的作用状态,相比于单一进行 TXA₂ 或 PGI₂ 的研究能够更加全面地反映血小板的活化状态。

本研究显示,与非 DM 组相比,DM 组的 CHD 患者 dTP 显著升高,并且高血压患者、介入治疗患者的 dTP 有明显增高的趋势。说明上述患者血小板活化更为明显,所以对于 DM 组的 CHD 患者,尤其是同时有高血压病或者进行了冠状动脉介入治疗的患者,更应该进行规范的强化抗血小板治疗。进行介入治疗的患者 dTP 较高,可能与进行介入治疗的患者病情较重、冠状动脉病变部位较多有关。有研究显示,DM 组血小板活化更明显,而且应用抗血小板药物后容易产生抗血小板药物抵抗或低反应^[7-8]。Bochenek 等^[9]研究提示,对于合并 DM 的 CHD 患者血小板活性增强,其机制可能与血小板功能和血管内皮功能的相互作用有关。Price 等^[10]研究也表明,对于 CHD 合并 DM 介入治疗术后的患者,血清纤维蛋白原水平的升高是发生血小板药物抵抗及 MACE 的独立危险因素,DM 本身也是 CHD 介入治疗患者发生抗血小板药物抵抗的独立危险因素。Jaumdally 等^[11]研究显示,尽管进行了强化抗血小板治疗,但是介入治疗术后血小板的活化水平仍明显增加。所以国内外指南均强调:CHD 合并 DM 患者、高血压患者、冠状动脉介入治疗术后患者均应进行强化抗血小板药物治疗。

本研究也显示,hs-CRP、血糖、TG、CHO、LDL 水平、冠状

动脉病变数、冠状动脉严重病变数等指标与 dTP 有关。对于非 DM 组,hs-CRP、收缩压、舒张压水平、冠状动脉病变数及严重病变数与 dTP 相关。而对于 DM 组的 CHD 患者,hs-CRP、血糖、CHO 水平、冠状动脉病变数及严重病变数与 dTP 相关。由此可见,血糖及血脂代谢紊乱、冠状动脉病变数均与 dTP 有关。与 Ma 等^[5]的研究结果一致,可见 dTP 能够反映血小板活化水平,是血栓形成和动脉粥样硬化的标志,dTP 下降对心血管病患者有益。Osmancik 等^[12]研究结果提示,血糖水平和 TG 水平参与血小板活化。DM 组 CHD 患者尽管应用了阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板药物,但是患者血小板活化程度明显高于非 DM 的 CHD 患者^[13]。

对患者随访 1 年发现,与未合并 DM 组比较,DM 组发生 MACE 事件发生率有增高的趋势,患者再次住院率明显增加,发生 MACE 及再次住院的患者住院时 dTP 明显高于无 MACE 发生及未再次住院的患者。说明 dTP 越高,将来发生 MACE 的风险及再次住院的可能性越大。Asher 等^[14]研究也显示,CHD 患者抗血小板治疗的效果存在个体差异,吸烟、DM、高体质量指数和肾功能不全等,导致抗血小板药物治疗抵抗或低反应,从而导致患者 MACE 的发生、预后较差。Alexopoulos^[15]研究指出,对于高风险的人群,如 ST 段抬高型心肌梗死、DM、慢性肾病、老年和低体质量患者建议应用新型抗血小板药物强化抗血小板治疗。应用普拉格雷、替格瑞洛等新型抗血小板药物替换氯吡格雷治疗,可以达到更快、更强的抑制血小板活化的作用,而且目前尚未发现药物抵抗现象。

综上所述,dTP 的升高与 CHD 病情的严重性、MACE 及再次住院有关,由于该指标能够综合评价血小板功能及内皮功能两个方面的影响,较为全面地评价血小板活化水平,应该引起临床的充分重视,以指导强化抗血小板治疗。

参考文献

- [1] Graff J, Skarke C, Klinkhardt U, et al. Effects of selective COX-2 inhibition on prostanoids and platelet physiology in young healthy volunteers [J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(12): 2376-2385.
- [2] Capone ML, Tacconelli S, Sciulli MG, et al. Human pharmacology of naproxen Sodium [J]. J Pharmacol Exp Ther, 322(2): 453-460.
- [3] Arnaud J, Bost M, Vitoux D, et al. Effect of low dose antioxidant vitamin and trace element supplementation on the urinary concentrations of thromboxane and prostacyclin metabolites [J]. J Am Coll Nutr, 2007, 26(5): 405-411.
- [4] Böhm E, Sturm GJ, Weiglhofer I, et al. 11-Dehydrothromboxane B₂, a stable thromboxane(下转第 3069 页)

- 2013,51(8):702-706.
- [2] Kim DY, Shim SH, Kim SO, et al. Preoperative nomogram for the identification of lymph node metastasis in early cervical cancer[J]. Br J Cancer, 2014, 110(1):34-41.
- [3] Yamanoi K, Matsumura N, Kido A, et al. A novel diagnostic criterion for lymph node metastasis in cervical cancer using multi-detector computed tomography [J]. Gynecol Oncol, 2013, 131(3):701-707.
- [4] 王健, 盛修贵, 张莉, 等. 淋巴管生成因子 LYVE-1 及 Prox-1 在宫颈鳞癌组织的表达及意义[J]. 现代妇产科进展, 2011, 20(5):365-368.
- [5] Xiong Y, Cao LP, Rao HL, et al. Clinical significance of peritumoral lymphatic vessel density and lymphatic vessel invasion detected by D2-40 immunostaining in FIGO Ib1-IIa squamous cell cervical cancer [J]. Cell Tissue Res, 2012, 348(3):515-522.
- [6] Ammar A, Mohammed RA, Salmi M, et al. Lymphatic expression of CLEVER-1 in breast cancer and its relationship with lymph node metastasis [J]. Anal Cell Pathol (Amst), 2011, 34(1-2):67-78.
- [7] 张素贞, 张凡, 常永霞, 等. 淋巴归巢受体 P 选择素、CD44、 $\alpha 6 \beta 1$ 在宫颈癌中表达与淋巴转移关系研究[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(1):16-18.
- [8] 陈俊, 蔡军. CD44v6 与肿瘤关系的研究进展[J]. 实用临床医学, 2014, 15(1):129-132.
- [9] Zhu XW, Gong JP. Expression and role of icam-1 in the occurrence and development of hepatocellular carcinoma [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(3):1579-1583.
- [10] Byun SW, Park ST, Ki EY, et al. Intracardiac metastasis from known cervical cancer: a case report and literature review [J]. World J Surg Oncol, 2013, 11(2):107.
- [11] 陈文静, 张江宇, 吴坤河, 等. D2-40 与乳腺浸润性导管癌临床病理分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(8):1606-1609.
- [12] 孙丽萍. CD24 与 CD44v6 在宫颈癌中的表达及意义 [J]. 实验与检验医学, 2011, 29(5):479-481.
- [13] 蔡旺, 齐茹. CD44V6、MUC1 在宫颈癌及宫颈上皮内瘤变中的表达及其相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(16):3407-3408.
- [14] Kainz C, Kohlberger P, Tempfer C, et al. Prognostic value of CD44 splice variants in human stage III cervical cancer [J]. Eur J Cancer, 1995, 31A(10):1706-1709.
- [15] 陈江平, 张凡, 常永霞, 等. 宫颈癌及其淋巴转移灶淋巴归巢受体 L-selectin、CD44、ICAM-1 表达的对比研究 [J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(18):2316-2318.
- [16] 曹景恺, 任重, 袁杰, 等. 老年结直肠癌淋巴管生成与细胞间黏附分子-1 表达的临床意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(20):1685-1687.
- [17] 邵建富, 王敬瑄, 郑宝军, 等. CD44v6 和 ICAM-1 在胃癌组织中的表达及意义 [J]. 河北医药, 2012, 34(22):3370-3372.
- [18] Olaku V, Matzke A, Mitchell C, et al. c-Met recruits ICAM-1 as a coreceptor to compensate for the loss of CD44 in Cd44 null mice [J]. Mol Biol Cell, 2011, 22(15):2777-2786.

(收稿日期:2017-02-24 修回日期:2017-04-12)

(上接第 3065 页)

- metabolite, is a full agonist of chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells (CRTH2) in human eosinophils and basophils [J]. J Biol Chem, 2004, 279(9):7663-7670.
- [5] Ma L, Lu N, Wu G. Antiplatelet aggregation and endothelial protection of I4, a new synthetic anti-diabetes sulfonurea compound [J]. Platelets, 2015, 26(4):342-348.
- [6] Karaman IuK, Lobanova EG, Iubitskaia NS. Disturbed synthesis of eicosanoids in patients with metabolic syndrome [J]. Klin Med (Mosk), 2010, 88(3):46-49.
- [7] Gonçalves LH, Silva MV, Duarte RC, et al. Acetylsalicylic acid therapy: influence of metformin use and other variables on urinary 11-dehydrothromboxane B2 levels [J]. Clin Chim Acta, 2014, 429(15):76-78.
- [8] Ang L, Mahmud E. Elevated serum fibrinogen: an Independent Link between diabetes mellitus, impaired on-clopidogrel platelet inhibition, and major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(16):1713-1714.
- [9] Bochenek M, Zalewski J, Sadowski J, et al. Type 2 diabetes as a modifier of fibrin clot properties in patients with coronary artery disease [J]. J Thromb Thrombolysis, 2013, 35(2):264-270.
- [10] Price MJ. Diabetes mellitus and clopidogrel response variability [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(10):1015-1018.
- [11] Jaumdally RJ, Varma C, Blann AD, et al. Platelet activation in coronary artery disease: intracardiac vs peripheral venous levels and the effects of angioplasty [J]. Chest, 2007, 132(5):1532-1539.
- [12] Osmancik PP, Bednar F, Móciková H. Glycemia, triglycerides and disease severity are best associated with higher platelet activity in patients with stable coronary artery disease [J]. J Thromb Thrombolysis, 2007, 24(2):105-107.
- [13] Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment [J]. Diabetes, 2005, 54(8):2430-2435.
- [14] Asher E, Fefer P, Shechter M, et al. Increased mean platelet volume is associated with non-responsiveness to clopidogrel [J]. Thromb Haemost, 2014, 112(1):137-141.
- [15] Alexopoulos D. P2Y(12) receptor inhibitors in acute coronary syndromes: from the research laboratory to the clinic and vice versa [J]. Cardiology, 2014, 127(4):211-219.

(收稿日期:2017-02-26 修回日期:2017-04-14)