

血小板高反应性的遗传因素及其药物治疗策略的研究进展

张峰森, 王芳, 甄媛媛, 夏一森, 李晶, 何春远, 袁宏中, 王法财*
六安市人民医院 安徽医科大学附属六安医院, 安徽 六安 237005

摘要: 抗血小板药物是目前治疗缺血性心脏病的常用药物, 主要包括氯吡格雷、阿司匹林, 但易发生氯吡格雷抵抗、阿司匹林抵抗, 而它们同属于抗凝治疗后血小板高反应性的范畴。遗传因素对血小板高反应性的影响至关重要。目前对血小板高反应性的治疗策略主要以个体化抗血小板治疗为主, 常用的药物包括替格瑞洛、 α IIb β 3 拮抗剂、中药。总结了血小板高反应性的遗传因素和治疗策略的研究进展, 旨在为血小板高反应性的治疗提供临床参考。

关键词: 氯吡格雷; 阿司匹林; 血小板高反应性; 遗传因素; 抗血小板治疗

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2024)05 - 1348 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.05.045

Research progress on genetic factors of high on-treatment platelet reactivity and its drug treatment strategies

ZHANG Fengsen, WANG Fang, ZHEN Yuanyuan, XIA Yimiao, LI Jing, HE Chunyuan, YUAN Hongzhong, WANG Facai

Lu'an People's Hospital, Lu'an Hospital of Anhui Medical University, Lu'an 237005, China

Abstract: Antiplatelet drugs are currently commonly used in the treatment of ischemic heart disease, mainly including clopidogrel and aspirin. However, they are easy to develop clopidogrel resistance and aspirin resistance, both of which belong to high on-treatment platelet reactivity after anticoagulation therapy. The influence of genetic factors on high on-treatment platelet reactivity is crucial. At present, personalized antiplatelet therapy is the main treatment strategy for high on-treatment platelet reactivity, and commonly used drugs include ticagrelor, α IIb β 3 antagonists, and traditional Chinese medicine. This article summarizes the research progress on genetic factors and treatment strategies of high on-treatment platelet reactivity, to provide clinical reference for the treatment of high on-treatment platelet reactivity.

Key words: clopidogrel; aspirin; high on-treatment platelet reactivity; genetic factor; antiplatelet therapy

缺血性心脏病是指冠状动脉硬化导致的心肌缺血、缺氧引起的心脏病, 又称冠心病, 给社会和居民带来的经济负担日益严重。据统计, 2019 年全球估计有 914 万人因冠心病死亡^[1], 全球约有 1.97 亿人患冠心病, 我国冠心病患病人数约 1 139 万^[2]。抗血小板药物具有通过抑制血小板的黏附、凝聚功能减少血栓形成的功能, 是目前治疗缺血性心脏病的常用药物, 主要包括氯吡格雷、阿司匹林^[3]。氯吡格雷是目前临床使用最广泛的抗血小板药物之一, 可降低急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后发生心肌梗死、中风的风险^[4-5]。

氯吡格雷的血小板抑制作用存在较大的个体化差异^[6-8], 部分患者用药后甚至出现血小板抑制作用下降的现象, 这一现象被称为氯吡格雷抵抗^[9]。研究显示约 1/4 患者接受常规剂量氯吡格雷治疗后会不同程度的氯吡格雷抵抗^[10]。阿司匹林是非甾体抗炎药, 也是最早用于抗血小板治疗的药物之一。阿司匹林抵抗指部分人群使用阿司匹林溶栓治疗后血小板活性不能被有效抑制, 甚至出现血栓栓塞现象。阿司匹林抵抗在人群中的发生率为 5%~45%^[11-12]。刘霖等^[13]研究表明, 罹患心血管疾病和代谢综合征患者更容易发生阿司匹林抵抗。这些经

收稿日期: 2023-12-20

基金项目: 安徽高校自然科学基金项目 (KJ2021A0342); 安徽医科大学校科研基金项目 (2022xkj100); 六安市科技计划项目 (2022lakj034)

作者简介: 张峰森 (1999—), 男, 硕士, 研究方向为中药药理学与临床药理学。E-mail: fengsen.zhang@foxmail.com

*通信作者: 王法财 (1982—), 男, 副主任药师, 硕士, 研究方向为医院药理学和临床药理学。E-mail: wafacai305@163.com

过氯吡格雷或阿司匹林抗血小板治疗后出现血小板活性未被有效抑制的现象，同属于抗凝治疗后血小板高反应性的范畴，也是血小板高反应性的典型表现。遗传因素对血小板高反应性的影响至关重要。目前对血小板高反应性的治疗策略主要以个体化抗血小板治疗为主。本文总结了血小板高反应性的遗传因素和治疗策略的研究进展，旨在为血小板高反应性的治疗提供临床参考。

1 抗血小板药物

1.1 氯吡格雷

氯吡格雷属于噁吩并吡啶类药物，只有右旋异构体才具有抗血小板和抗血栓形成作用^[14]。氯吡格雷在人体的吸收分为两个步骤：首先氯吡格雷经肠道吸收后，约 20% 进入肝脏中被细胞色素 P450 (CYP) 酶系代谢为 2-氧基-氯吡格雷，剩余的则被水解后排出体外，此过程中 CYP2C19、CYP1A2 和 CYP2B6 会参与代谢调节。之后 2-氧基-氯吡格雷经水解形成活性代谢产物，CYP2C19、CYP2C9、CYP2B6 和 CYP3A4 参与此过程的代谢调节。二磷酸腺苷 (ADP) 是由 1 分子腺苷与 2 个相连的磷酸根组成的化合物，属于一种核苷酸，是体内最重要的诱导血小板聚集的物质。氯吡格雷的活性代谢产物主要为硫醇衍生物，可以阻断 ADP 介导的纤维蛋白原与其受体糖蛋白 IIb/IIIa 的结合，阻碍血小板的聚集和激活，并结合血小板膜上的 P2Y12 受体，从而发挥抗血小板作用，见图 1。

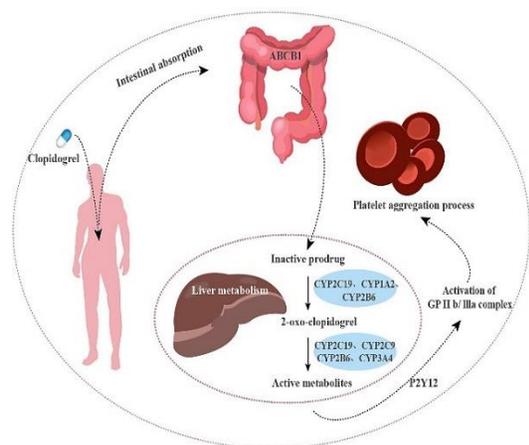


图 1 氯吡格雷的作用机制

Fig. 1 Mechanisms of clopidogrel

1.2 阿司匹林

阿司匹林非选择性地抑制环氧化酶 1 (COX-1)，从而抑制花生四烯酸的代谢，进而抑制促凝血物质血栓素 A2 (TXA2) 合成，减少血小板的聚集，发

挥抗血小板作用^[15]，见图 2。阿司匹林抵抗与 COX-1 (PTGS1)、GP130a、MPR4 基因多态性密切相关。

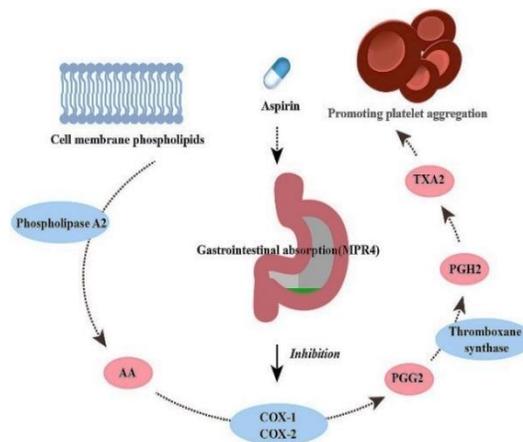


图 2 阿司匹林的作用机制

Fig. 2 Mechanism of action of aspirin

2 血小板高反应性的遗传因素

2.1 CYP2C19 基因多态性

CYP2C19 是 CYP450 家族中关键的药物代谢酶之一，其基因的多态性会影响到氯吡格雷的药物代谢。CYP2C19 功能缺失 (LoF) 等位基因 (如 CYP2C19*2 或 CYP2C19*3) 会增加患者产生心血管不良事件的风险^[16-19]。野生型 CYP2C19 基因为 CYP2C19*1/*1 型，其编码的酶具有正常活性。中国人群中分布较广泛的等位基因型是 CYP2C19*2、CYP2C19*3、CYP2C19*17 型，其中 CYP2C19*2、CYP2C19*3 型可引起 CYP2C19 基因编码的酶活性减弱，使代谢底物的能力减弱，造成活性代谢产物不能生成，血小板高反应性的发生风险也会增加。

由于不同人群发生抗血小板药物抵抗的程度不同，因此这种现象可能会引发更严重的临床缺血事件。《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南 (试行)》建议进行 CYP2C19 基因多态性的检测，增加慢代谢者基因型个体氯吡格雷的剂量，或选用其他抗血小板药物，如替格瑞洛^[20]。

2.2 P2Y12 基因多态性

P2Y12 受体是血小板表面上数量最多、最重要的受体，也是氯吡格雷和阿司匹林最重要的靶点之一。P2Y12 受体可以与 ADP 结合，ADP 受体有 3 种不同的亚型：P2Y1、P2Y12 和 P2X1 受体。P2X1 系配体门控离子通道，P2Y1 受体存在于血小板和血管内皮细胞，P2Y12 受体存在于血小板膜上。研究表明 P2Y12 受体基因 C34T、G52T 多态性与患者服用氯吡格雷产生的血小板高反应性存在一定关

联性^[7]。P2Y12 基因多态性 (C34T、G52T) 与急性冠脉综合征患者氯吡格雷抵抗、PC 术后的临床预后密切相关^[21]。Kun 等^[22]研究表明,在显性遗传模式下,P2Y12 受体基因的 G52T 多态性与氯吡格雷抵抗有显著相关性 ($P < 0.05$)。

2.3 ABCB1 基因多态性

ABCB1 也称多药耐药性蛋白 1 (MDR1)。抗血小板药物氯吡格雷在小肠的吸收主要受到 ABCB1 编码的质子泵 P 糖蛋白 (P-gp) 的影响。P-gp 是将药物泵出细胞外、限制药物生物利用度的一种跨膜蛋白。ABCB1 C3435T 与 P-gp 的功能表达密切相关,ABCB1 C3435T 通过替换密码子来调节翻译速度,使 P-gp 局部结构出现变化,改变其对底物的亲和力。Jing 等^[23]研究发现具有 T 等位基因的患者 MDR1 C3435 T 更容易发生氯吡格雷耐药,携带 C3435T 纯合子 TT 的患者氯吡格雷活性代谢物的含量明显低于携带 CT/CC 的患者,且使用氯吡格雷后心血管不良事件的发生率比 CT/CC 携带者更高。因此,ABCB1 C3435 T 通过调控 P-gp 的表达对氯吡格雷的吸收产生影响,使氯吡格雷的临床疗效产生差异,是引起氯吡格雷抵抗的重要因素之一^[24-25]。

2.4 COX 基因多态性

COX-1 和 COX-2 的 COX 的两种亚型。研究表明,COX-1 基因单核苷酸多态性可引起碱基替换、启动子连接部位的变化,并影响内含子或外显子的功能^[26]。这种变化会使 COX-1 蛋白的结构发生改变,阿司匹林抗血小板聚集作用也会受到影响。Yeo 等^[27]对 101 例动脉血栓性疾病患者 COX-1 基因 4 个单核苷酸多态性 (rs10306114、rs1236913、rs5788 和 rs5789) 进行检测,结果发现,60% 伴有阿司匹林抵抗的患者携带 rs10306114G 等位基因,而敏感患者携带 G 等位基因仅 17%; rs10306114 GG 基因型与阿司匹林抵抗密切相关。

3 血小板高反应性的治疗策略

目前临床上对改善血小板高反应性、减少心血管缺血事件的策略主要以个体化抗血小板治疗为主,比较常用的方法有:增加现有抗血小板药物负荷量和维持量;更换不同类型的抗血小板药物(如替格瑞洛、 α IIb β 3 拮抗剂等);在现有治疗基础上与其他抗血小板药物联合使用(如活血化瘀类中药)。

3.1 替格瑞洛

替格瑞洛是强效 P2Y12 抑制剂,与氯吡格雷相比,其半衰期更短,起效更快,且可以显著降低心

源性死亡、支架血栓形成、心肌梗死、支架内狭窄等事件的发生几率^[28]。Li 等^[29]对 102 名连续接受标准剂量氯吡格雷 (75 mg/d) 治疗的急性心肌梗死或冠状动脉支架内再狭窄患者进行筛选,其中 48 名血小板高反应性患者被随机安排在 24 h 内服用替格瑞洛 (180 mg/90 mg, 2 次/d) 或高剂量氯吡格雷 (150 mg/d)。在 24 h 后,替格瑞洛组患者血小板反应性明显低于高剂量氯吡格雷组。15 名接受大剂量氯吡格雷治疗的患者仍保持血小板高反应性 ($P < 0.05$),结果表明对于经氯吡格雷治疗后出现血小板高反应性急性心肌梗死或冠状动脉内支架再狭窄的患者,替格瑞洛对于血小板高反应性症状的疗效要优于高剂量的氯吡格雷。

3.2 α IIb β 3 拮抗剂

α IIb β 3 拮抗剂又称为血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体抑制剂,是抗血小板活性最强的药物之一^[30]。目前经美国食品药品监督管理局批准已经上市的 α IIb β 3 拮抗剂有阿昔单抗、依替巴肽和替罗非班,它们均作用于 GP II b/IIIa 受体^[31-32]。 α IIb β 3 整合素是血小板中特有的、与血小板激活密切相关的膜蛋白,其活化会大大增强血小板的聚集能力^[33]。董劲等^[34]选取 124 例行急诊 PCI 治疗的 ST 段抬高型心肌梗死患者,随机分为研究组和对照组,各 62 例。对照组给予负荷剂量替格瑞洛,研究组在对照组的基础上加服替罗非班,结果发现研究组血小板高反应率明显低于对照组 (40.32% vs 62.90%, $P < 0.05$),表明替罗非班联合替格瑞洛可以有效抑制 ST 段抬高型心肌梗死患者血小板异常高反应性,并对血小板功能的改善起到积极影响,降低不良事件的发生率。

3.3 中药

3.3.1 银杏二萜内酯葡胺注射液、银杏叶片 银杏内酯是天然血小板活化因子受体阻滞剂,对血小板的聚集、黏附有良好的抑制作用,降低血小板高反应性的患病率。马文阳等^[35]使用银杏二萜内酯葡胺注射液联合双重抗血小板药物治疗急性非心源性轻型卒中,比较第 30、90、180 天卒中的复发、出血情况,发现银杏二萜内酯葡胺注射液联合双联抗治疗急性非心源性缺血性卒中的效果显著,且不会增加出血风险。银杏叶片是银杏叶的提取物,具有活血化瘀通络的功效,可以在一定程度上降低患者的凝血风险^[36]。冯燕等^[37]使用银杏叶片干预阿司匹林抵抗患者,发现银杏叶片可抑制血小板聚集率,降低阿司匹林抵抗的发生率。

3.3.2 复方丹参滴丸 复方丹参滴丸中主要成分是丹参多酚酸和三七皂苷。复方丹参滴丸可以降低冠心病患者的尿酸水平,降低血小板聚集率,改善血小板高反应性现象^[38-40]。张丽丽等^[41]建立复方丹参滴丸多酚酸谱效关系,发现其抗血小板聚集作用是多种化学成分相互作用的结果,其中的丹酚酸 D、原儿茶醛对其抗血小板聚集效价活性贡献最大。

3.3.3 通心络胶囊 通心络胶囊由全蝎、人参等组成。Zhang 等^[42]对 136 名接受 PCI 并伴有血小板高反应性的急性冠状动脉综合征患者分别随机给予标准双重抗血小板治疗(阿司匹林+氯吡格雷)、安慰剂和通心络胶囊。结果发现,标准双重抗血小板组和通心络胶囊组均可显著降低血小板高反应性的患病率,且与安慰剂组相比,通心络胶囊组降低幅度更大。王枫等^[43]研究发现通心络胶囊联合双抗血小板方案可改善 PCI 术后患者的阿司匹林抵抗,缓解心绞痛症状,降低心血管不良事件发生率。

3.3.4 血府逐瘀胶囊、血府逐瘀汤 血府逐瘀胶囊主要组分为红花、当归、柴胡等,有活血祛瘀、行气止痛的功效^[44]。刘聪^[45]利用血府逐瘀胶囊干预双联抗血小板应用 6 个月的患者,观察其对高出血风险的不稳定型心绞痛支架术后氯吡格雷抵抗的影响,结果发现血府逐瘀胶囊能够增强其抗血小板活性,改善氯吡格雷抵抗和减少出血风险,同时调整气血、阴阳,活血化瘀,改善气滞血瘀证候,缓解心绞痛症状,降低心血管不良事件的发生风险。Yu 等^[46]研究表明血府逐瘀汤有助于改善氯吡格雷抵抗,并且 *rs2046934* 多态性可能会影响药效。

3.3.5 三七通舒胶囊 三七通舒胶囊主要组分是三七三醇皂苷,临床用于心脑血管栓塞性疾病。三七通舒胶囊可抑制多种诱聚剂(ADP、花生四烯酸、血小板活化因子、凝血酶等)诱导的人体血小板聚集,进而抑制血栓形成,改善微循环^[47-48]。张羽凡等^[49]将 96 例阿司匹林抵抗伴脑梗死患者随机分为两组,在给药阿司匹林的基础上,观察组加服三七通舒胶囊,对照组加服西洛他唑,结果治疗后 2 组患者血小板聚集率均明显下降,且用药 1 个月后观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。

4 结语

随着经济社会的发展,熬夜、焦虑、社会压力等因素导致血管栓塞性疾病的发病率呈年轻化、逐年升高的趋势,部分患者在使用抗血小板药物治疗血栓的过程中会出现血小板高反应性和其他不良

反应,导致药物疗效降低,甚至发生严重的心肌缺血事件,因此血小板高反应性亟需引起关注和重视。遗传因素对血小板高反应性的影响至关重要,而其中又以参与氯吡格雷代谢转化的药物代谢关键酶 CYP2C19 的作用最显著。个体化抗血小板治疗与常规治疗相比,能够显著减少抗血小板药物抵抗患者死亡或支架内血栓,并降低心血管不良事件(支架内血栓形成、急性冠状动脉综合征、血运重建、围介入术期心肌梗死、围介入术期心肌梗死、中风和再入院、全因死亡)的发生风险,且不增加出血。

为了能够实现个体化精准用药,药物基因检测已经逐步用于临床指导个体化治疗。然而基因检测对临床预后的改善是否真实有效目前尚有争论,如 *CYP2C19* 基因的多态性或能解释部分血小板高反应性现象,但其他基因是否也存在类似的影响仍需进一步的研究。另外,对于罹患心血管疾病伴脑血栓的患者,在基因检测基础上联合血小板功能检测是否对个体化抗血小板治疗更有参考价值也值得临床进一步的讨论。目前大部分关于血小板高反应性的临床研究并未排除患者依从性、药物相互作用等混杂因素,这对于经抗血小板药物治疗后产生血小板高反应性亦有一定的影响。此外,不同研究对于血小板高反应性的观察指标不完全相同,应该明确血小板高反应性定义,统一指标。此外,抗血小板作用越强的药物,其出血风险也越高。出血和血小板减少是此类药物的主要不良反应,因此临床常用 CRUSADE 评分严格评估患者出血风险,并且密切关注给药前后血象变化^[50]。

综上所述,在明确血小板高反应性的检测方法、诊断标准的前提下,通过药物基因检测明确患者的基因型,调整药物剂量或替换更合适的个体化给药方案,确保患者的用药依从性,坚持长期规范服药,对于血小板高反应性的治疗有着积极的推动作用。近年来,活血化瘀中药和天然产物中的抗血小板活性成分也为血小板高反应性的治疗提供了新的研究思路与方向,值得进一步的挖掘和研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Saeid S, Nahid K, Kuljit S, *et al.* Burden of ischemic heart disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019 [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 29(2): 420-431.

- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组, 胡盛寿, 王增武. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要 [J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612.
- [3] Wang J L, He X Q, Guo C Y, *et al.* Sex-related differences in clinical outcomes and predictive factors in the very elderly patients with ACS undergoing PCI [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 950165.
- [4] Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, *et al.* Comparison of clopidogrel monotherapy after 1 to 2 months of dual antiplatelet therapy with 12 months of dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome: The STOPDAPT-2 ACS randomized clinical trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2022, 7(4): 407-417.
- [5] Park M W, Kim C J, Kim M C, *et al.* A prospective, multicentre, randomised, open-label trial to compare the efficacy and safety of clopidogrel versus ticagrelor in stabilised patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: rationale and design of the TALOS-AMI trial [J]. *EuroIntervention*, 2021, 16(14): 1170-1176.
- [6] Chang R, Zhou W, Ye Y, *et al.* Relationship between CYP2C19 polymorphism and clopidogrel resistance in patients with coronary heart disease and ischemic stroke in China [J]. *Genet Res*, 2022, 2022: 1901256.
- [7] Cui G, Zhang S, Zou J, *et al.* P2Y12 receptor gene polymorphism and the risk of resistance to clopidogrel: A meta-analysis and review of the literature [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26(2): 343-349.
- [8] Akkaif M A, Daud N A A, Sha'aban A, *et al.* The role of genetic polymorphism and other factors on clopidogrel resistance (CR) in an Asian population with coronary heart disease (CHD) [J]. *Molecules*, 2021, 26(7): 1987.
- [9] Markel K M, Avgerinos E D. Clopidogrel resistance in lower extremity arterial endovascular interventions [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(38): 4554-4557.
- [10] Nguyen T A, Diodati J G, Pharand C. Resistance to clopidogrel: A review of the evidence [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(8): 1157-1164.
- [11] Guirgis M, Thompson P, Jansen S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease [J]. *J Vasc Surg*, 2017, 66(5): 1576-1586.
- [12] 陈德友, 刘霖, 邹晓, 等. 老年心血管病合并高同型半胱氨酸血症患者阿司匹林抵抗发生率及危险因素调查 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(11): 1140-1143.
- [13] Liu L, Gao Y H, Cao J, *et al.* High prevalence of aspirin resistance in elderly patients with cardiovascular disease and metabolic syndrome [J]. *J Geriatric Cardiol*, 2016, 13(6): 531-536.
- [14] 田新利, 李俊峡. 血小板高反应性的指南、专家共识解读 [J]. 中国医刊, 2015, 50(11): 25-28.
- [15] 张嘉祺, 王茜婷, 刘梅林. 阿司匹林在心血管疾病二级预防中的研究进展 [J]. 中国循环杂志, 2023, 38(8): 887-890.
- [16] Guo B, Tan Q, Guo D, *et al.* Patients carrying CYP2C19 loss of function alleles have a reduced response to clopidogrel therapy and a greater risk of in-stent restenosis after endovascular treatment of lower extremity peripheral arterial disease [J]. *J Vasc Surg*, 2014, 60(4): 993-1001.
- [17] Siasos G, Oikonomou E, Vavuranakis M, *et al.* Genotyping, platelet activation, and cardiovascular outcome in patients after percutaneous coronary intervention: Two pieces of the puzzle of clopidogrel resistance [J]. *Cardiology*, 2017, 137(2): 104-113.
- [18] Yan Y, Hao R, Zhao X, *et al.* Relationship between CYP2C19*2, *3 gene polymorphism and the recurrence in ischemic stroke patients treated with clopidogrel in China: A meta-analysis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(11): 106798.
- [19] 谢诚, 丁肖梁, 杭永付, 等. 中国服用氯吡格雷冠心病患者 CYP2C19 基因多态性与血小板聚集抑制率相关性研究的系统评价 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(7): 851-857.
- [20] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)概要 [J]. 实用器官移植电子杂志, 2015, 3(5): 257-267.
- [21] 李扬. P2Y12 基因多态性 (C34T 与 G52T) 与急性冠脉综合征患者氯吡格雷抵抗及冠脉介入术后临床预后的相关性研究 [D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2017.
- [22] Zhao K, Yang M, Lu Y, *et al.* P2Y12 polymorphisms and the risk of adverse clinical events in patients treated with clopidogrel: A meta-analysis [J]. *Drug Res*, 2019, 69(1): 23-31.
- [23] Zhang J, Dong Z F, Bian C X, *et al.* The correlation between MDR1 gene polymorphism and clopidogrel resistance in people of the Hui and Han nationalities [J]. *Clin Appl Thromb Hem*, 2022, 28: 10760296211073272.
- [24] Su Q, Li J, Tang Z, *et al.* Association of CYP2C19 polymorphism with clopidogrel resistance in patients with acute coronary syndrome in China [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 7138-7148.
- [25] Stokanovic D, Nikolic V N, Konstantinovic S S, *et al.* P-glycoprotein polymorphism C3435T is associated with dose-adjusted clopidogrel and 2-oxo-clopidogrel concentration [J]. *Pharmacology*, 2016, 97(3-4): 101-106.
- [26] Myers R A, Ortel T L, Waldrop A, *et al.* Aspirin effects on

- platelet gene expression are associated with a paradoxical, increase in platelet function [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(5): 2074-2083.
- [27] Yeo K K, Armstrong E J, López J E, et al. Aspirin and clopidogrel high on-treatment platelet reactivity and genetic predictors in peripheral arterial disease [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 91(7): 1308-1317.
- [28] 李文慧, 周双, 向倩. 抗血小板治疗策略对于经皮冠状动脉介入术预后影响的研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(10): 1490-1494.
- [29] Li P, Yang Y, Chen T, et al. Ticagrelor overcomes high platelet reactivity in patients with acute myocardial infarction or coronary artery in-stent restenosis: A randomized controlled trial [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 13789.
- [30] van den Kerkhof D L, van der Meijden P E J, Hackeng T M, et al. Exogenous integrin α Ib β 3 inhibitors revisited: Past, present and future applications [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3366.
- [31] Mackman N, Bergmeier W, Stouffer G A, et al. Therapeutic strategies for thrombosis: New targets and approaches [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(5): 333-352.
- [32] McFadyen J D, Peter K. Novel antithrombotic drugs on the horizon: The ultimate promise to prevent clotting while avoiding bleeding [J]. *Circul Res*, 2017, 121(10): 1133-1135.
- [33] Shen C, Liu M, Xu R, et al. The 14-3-3 ζ -c-Src-integrin- β 3 complex is vital for platelet activation [J]. *Blood*, 2020, 136(8): 974-988.
- [34] 董劲, 姜红. 不同抗血小板药物方案对行急诊经皮冠状动脉介入治疗的 STEMI 患者血小板反应性及对 MPVLR、NLR 的影响 [J]. 岭南心血管病杂志, 2023, 29(2): 119-123.
- [35] 马文阳, 汤武装, 孙杨, 等. 银杏二萜内酯葡胺注射液联合双重抗血小板治疗急性非心源性轻型卒中的效果 [J]. 西北药学杂志, 2023, 38(5): 149-154.
- [36] 郭红鑫, 李兴渊, 朱明军. 活血化瘀类中成药治疗阿司匹林抵抗疗效的贝叶斯网状 meta 分析 [J]. 中药药理学与临床, DOI:10.13412/j.cnki.zyy1.20230828.001.
- [37] 冯燕, 姚满红, 吴连杰, 等. 银杏叶片对急性脑梗死血小板聚集率和阿司匹林抵抗的影响 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2016, 19(10): 1476-1479.
- [38] 张弦, 吴春芳, 陆国平. 复方丹参滴丸对冠心病患者阿司匹林抵抗的作用 [J]. 内科理论与实践, 2013, 8(3): 200-203.
- [39] 白如冰, 宋晓丽. 复方丹参滴丸对阿司匹林抵抗冠心病患者的临床作用 [J]. 药品评价, 2019, 16(18): 3-4.
- [40] 余秋实, 王志权, 马志强, 等. 复方丹参滴丸联合阿司匹林对冠心病患者血小板聚集功能及血脂水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(19): 3729-3732.
- [41] 张丽丽, 孙巍, 顾小盼, 等. 基于谱效关系探究复方丹参滴丸抗血小板聚集活性的酚酸类物质基础 [J]. 中南药学, 2021, 19(2): 216-221.
- [42] Zhang L, Li Y, Yang B S, et al. A Multicenter, randomized, double-blind, and placebo-controlled study of the effects of Tongxinluo Capsules in acute coronary syndrome patients with high on-treatment platelet reactivity [J]. *Chin Med J*, 2018, 131(5): 508-515.
- [43] 王枫, 赵若楠, 程宇彤. 通心络胶囊联合双抗血小板方案对 PCI 术后阿司匹林抵抗患者预后的影响 [J]. 河北医学, 2018, 24(7): 1081-1086.
- [44] 黄瑾, 李璐奕, 祁炜罡, 等. 血府逐瘀胶囊对重度血瘀证患者经皮冠状动脉介入治疗术后氯吡格雷抵抗的调节作用 [J]. 药学实践杂志, 2018, 36(6): 533-535.
- [45] 刘聪. 血府逐瘀胶囊在高出血风险的不稳定型心绞痛支架术后氯吡格雷抵抗中的应用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(6): 190-194.
- [46] Yu Q, Su J, Zhu K, et al. The effect of Xuefu Zhuyu decoction on clopidogrel resistance and its association with the P2Y12 Gene polymorphisms and promoter DNA methylation [J]. *Pakistan J Pharm Sci*, 2019, 32(6): 2565-2572.
- [47] 敬鸿博, 何春香, 张金龙, 等. 三七通舒胶囊联合阿司匹林治疗老年冠心病的安全性及对凝血酶原时间国际标准化比率、D-二聚体和凝血酶原时间的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(12): 2269-2272.
- [48] 郑蕴慧. 活血化瘀类口服中成药治疗急性缺血性脑卒中有效性的网状 meta 分析 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [49] 张羽凡, 柴玉梅, 张斌. 三七通舒胶囊对缺血性卒中阿司匹林抵抗患者相关指标的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(32): 3597-3600.
- [50] 血小板糖蛋白 II b/IIIa 受体拮抗剂在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗的中国专家共识(2016) [J]. 心肺血管病杂志, 2016, 35(12): 923-932.