

心血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000386

不同维持剂量氯吡格雷对患者经皮冠脉介入术后
疗效和安全性的系统评价

魏 来, 韦 娜, 钱 妍

(重庆医科大学附属第二医院药学部, 重庆 400010)

【摘要】目的: 系统性评价不同维持剂量氯吡格雷对经皮冠脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后患者的疗效和安全性, 为临床决策提供依据。**方法:** 采用循证医学的文献分析评价方案, 全面收集不同维持剂量氯吡格雷应用于 PCI 术后患者的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)。提取有效数据, 评价纳入研究的方法学质量, 采用 Rev Man 5.0 软件对数据进行 Meta 分析。**结果:** 共纳入 13 项 RCTs, 共 2 883 例患者。Meta 分析结果显示: 与 75 mg 常规维持剂量氯吡格雷相比, 150 mg 的高维持剂量明显降低患者血小板聚集率($MD=-12.20$, $95\%CI=-13.77\sim-10.63$, $P=0.000$), 同时明显降低主要不良心脏事件(major adverse cardiac events, MACE)发生率($RR=0.41$, $95\%CI=0.27\sim0.63$, $P=0.000$)。而且, 高维持剂量组不增加患者主要出血风险($RR=1.61$, $95\%CI=0.90\sim2.87$, $P=0.110$)和次要出血风险($RR=1.19$, $95\%CI=0.87\sim1.62$, $P=0.270$)。**结论:** 与 75 mg 常规维持剂量氯吡格雷相比, PCI 术后患者应用 150 mg 氯吡格雷具有更好疗效且不增加出血风险。

【关键词】 氯吡格雷; 维持剂量; 经皮冠脉介入术; Meta 分析

【中图分类号】 R541.4

【文献标志码】 A

【收稿日期】 2014-03-10

Efficacy and safety of different maintenance doses of clopidogrel for patients
after percutaneous coronary intervention: a systematic review

Wei Lai, Wei Na, Qian Yan

(Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To assess the efficacy and safety of different maintenance doses of clopidogrel for patients after percutaneous coronary intervention(PCI) by a meta-analysis and to provide some advices for clinical therapy. **Methods:** According to the methods of evidence-based medicine, randomized controlled trials(RCTs) about the different maintenance doses of clopidogrel using on patients after PCI were searched. Data were extracted into a designed form and the quality of selected articles was analyzed. The Rev Man 5.0 software was used for data analysis. **Results:** Thirteen RCTs containing 2 883 patients were included. The meta-analysis showed that 150 mg clopidogrel significantly inhibited platelet aggregation(PA) and reduced major adverse cardiac events(MACE) incidence than 75 mg clopidogrel ($MD=-12.20$, $95\%CI=-13.77$ to -10.63 , $P=0.000$) ($RR=0.41$, $95\%CI=0.27$ to 0.63 , $P=0.000$). Finally, No obvious difference was found in major bleeding($RR=1.61$, $95\%CI=0.90$ to 2.87 , $P=0.110$) or minor bleeding($RR=1.19$, $95\%CI=0.87$ to 1.62 , $P=0.270$) between the two groups. **Conclusion:** Clopidogrel with dose of 150 mg is superior to clopidogrel with dose of 75 mg in inhibiting PA and reducing MACE for patients after PCI without bleeding risk.

【Key words】 clopidogrel; maintenance dose; percutaneous coronary intervention; Meta analysis

经皮冠脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后患者服用维持剂量氯吡格雷已成为常规治疗。氯吡格雷作为一种新型噻吩吡啶类血小板聚集抑制剂, 能明显抑制血小板聚集并具有良好的

安全性, 可以明显降低支架内急性和亚急性血栓形成的发生率以及减少死亡、再发心梗等心血管事件的发生。但在接受常规剂量 75 mg 的氯吡格雷治疗后, 8%~10% 的患者仍会发生缺血事件, 即氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance, CR)现象^[1-2]。尤其是高危急性冠脉综合征患者, PCI 术后大量血小板被激活, 术后早期及晚期缺血事件发生率明显增高。有

作者介绍: 魏 来, Email: 501760092@qq.com,

研究方向: 临床药学。

通信作者: 钱 妍, Email: 552590989@qq.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000386.html>

研究表明^[3-4],对于 PCI 术后患者应用 150 mg 维持剂量的氯吡格雷较 75 mg 的常规维持剂量取得更加有效的血小板抑制效果,但高维持剂量氯吡格雷在 PCI 术后的应用仍存在争议。本研究对近年来公开发表的有关不同维持剂量氯吡格雷对 PCI 术后疗效和安全性的临床试验进行全面收集,并采用 Rev Man 5.0 软件对相关随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)资料进行 Meta 分析。

1 资料与方法

1.1 文献纳入及排除标准

1.1.1 文献类型 前瞻性 RCTs 或对照试验;语种包括中文和英文,无论是否采用分配隐藏及盲法均纳入;研究前对试验组和对照组的基线情况进行统计学检验证实无明显差异,凡文中仅提到 2 组基线有可比性而未行统计学比较者不纳入,以确定组间均衡性。排除标准:①重复报告,研究设计不符合要求,数据不完整;②临床病例分析或综述。

1.1.2 研究对象 接受 PCI 术的冠心病患者,不受性别和种族限制。

1.1.3 干预措施 试验组为 PCI 术后给予 150 mg 维持剂量氯吡格雷联合阿司匹林治疗;对照组为 PCI 术后给予 75 mg 维持剂量氯吡格雷联合阿司匹林治疗。

1.1.4 结局指标 疗效指标:①血小板聚集率(platelet aggregation, PA);②主要不良心脏事件(major adverse cardiac events, MACE),包括心梗、全因死亡、血运重建在内的复合事件;安全性指标:主要出血事件(颅内出血等严重出血);次要出血事件(皮肤出血、鼻出血、牙龈出血等轻微出血)。

1.2 文献检索策略与范围

遵循 Cochrane 指导手册推荐的方法对 RCTs 进行检索,检索 PubMed 数据库、Science direct 数据库、Google 学术搜索、CNKI 中国知识资源总库、Cochrane 图书馆以及万方数据库,检索截止更新日期至 2013 年 6 月 18 日。英文检索词主要有“clopidogrel”“percutaneous coronary intervention”“PCI”、“maintenance dose”;中文检索词主要有“氯吡格雷”“PCI”、“维持剂量”。检索结果限定为中文或英文文献。必要时与本领域的专家、通讯作者等联系,以获取以上检索未发现的相关信息。

1.3 文献的筛选和资料提取

由 2 名评价者独立阅读文献题目和摘要进行初筛,剔除不符合纳入标准的研究,然后阅读全文,按照纳入、排除标准确定最后纳入文献,交叉核对,意见不一致时通过讨论或第三方意见解决。设计基本特征表格提取相关资料,项目包括病例数、人口学特征、干预和对照措施、随访时间、疗效指标、安全指标。

1.4 质量评价与资料提取

质量评分法参考 Cochrane Handbook 5.1 推荐的“偏倚风险评估”工具对纳入研究进行方法学质量评价。RCTs 质量评价包括:是否采用了随机分配方法;是否进行了分配方案的隐藏、是否描述了隐藏的方法、隐藏方法是否正确;是否采用盲法、盲法是否正确;是否存在病例退出或失访、是否对退出或失访病例进行描述(若是,是否采用意向性治疗分析)。

1.5 统计学方法

Meta 分析使用 Rev Man 5.0 软件。计量资料使用均数差(MD)及 95%可信区间(CI)为分析统计量,计数资料使用相对危险度(RR)及 95%CI 为分析统计量。采用 χ^2 检验进行异质性检验,以 P 值及统计量 I^2 作为评价异质性的指标,当 $P < 0.05$, $I^2 > 50\%$ 时认为研究间存在显著异质性,如果研究间无显著异质性则采用固定效应模型进行数据合并分析,反之采用随机效应模型进行分析。若异质性过大($I^2 > 75\%$)则采用描述性分析。使用漏斗图识别发表偏倚并进行敏感性分析。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征和质量评价

通过检索 PubMed 数据库、Science direct 数据库、Google 学术搜索、CNKI 中国知识资源总库、Cochrane 图书馆以及万方数据库,初检出文献 1 154 篇,并通过手工检索得到文献 10 篇,剔除重复文献后得到文献 932 篇,经阅读文题、摘要,排除普通综述与本次研究不相关的文献 804 篇。对剩余 38 篇文献查找全文,排除未达到纳入标准的文献。最终纳入 13 项研究,其中英文文献 4 篇,中文文献 9 篇^[5-17],共 2883 例患者。PRISMA 标准流程图详见图 1。纳入研究的基本特征及质量评价见表 1、2。

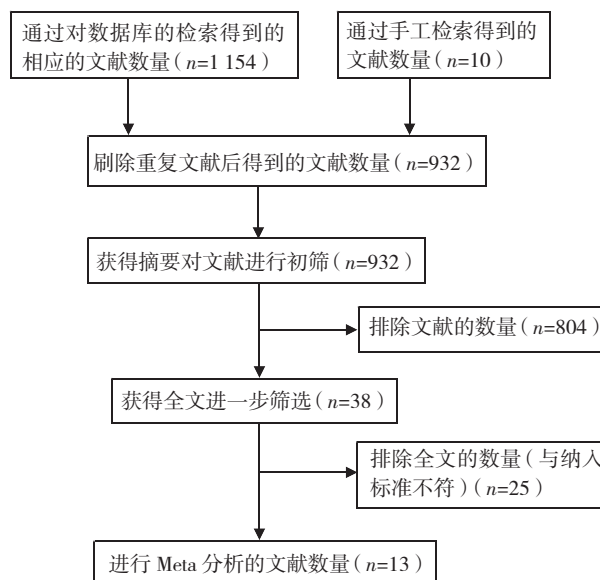


图 1 PRISMA 标准流程图

Fig.1 Flow chart for PRISMA

表 1 纳入研究的基本特征							
Tab.1 Characteristics of included studies							
纳入研究	性别	例数 (n)	干预措施 (mg)	年龄 (岁)	随访时间	疗效指标	安全指标
	(男/女)	(150 mg/d:75 mg/d)	150 mg 或 75 mg 加用阿司匹林				
Beckerath 2007 ^[5]	55:5	31:29	200	64.2 ± 7.2	1个月	①	
Aleil 2008 ^[6]	126:27	58:95	75	65.1 ± 9.7	2周		B
韩雅玲 2008 ^[7]	459:149	301:307	100	63.3 ± 9.4	1个月	②	A B
Han 2009 ^[8]	599:214	403:410	300	64.3 ± 9.2	1个月	②	A B
彭俊 2009 ^[9]	43:17	30:30	100	61.5 ± 7.67	3个月	①②	B
Palmerini 2010 ^[10]	43:5	24:24	160	63 ± 12	1个月	①	
蔡国才 2010 ^[11]	93:27	60:60	300	60 ± 7	1个月	①②	A B
杜大勇 2011 ^[12]	111:15	75:71	100	63.8 ± 9.6	1个月	②	A B
于凝 2012 ^[13]	300:206	242:264	300	26~75	1个月	①②	A B
任利辉 2012 ^[14]		46:55	100	68.0 ± 9.5	6个月	②	
李靖 2010 ^[15]	74:26	50:50	100	56.44 ± 11.37	1个月	①	B
袁敏 2012 ^[16]	61:23	44:44	100	64.4 ± 9.1	1年	②	A
陈青 2012 ^[17]	61:19	40:40	300	61.01 ± 6.97	6个月	②	B

注:①PA;②MACE;A: 主要出血事件;B:次要出血事件

表 2 纳入文献质量评价							
Tab.2 Quality assessment of included studies							
纳入研究	随机	随机化 方法介绍	分配方案 隐藏	详细说明 入选标准	组间基线 水平可比	是否 盲法	详细报告失访退出 及不良反应病例
Beckerath 2007 ^[5]	是	是	是	是	是	是	是
Aleil 2008 ^[6]	是	是	是	是	是	否	是
韩雅玲 2008 ^[7]	是	否	否	是	是	否	是
Han 2009 ^[8]	是	是	否	是	是	否	是
彭俊 2009 ^[9]	是	否	否	是	是	否	是
Palmerini 2010 ^[10]	是	是	否	是	是	否	是
蔡国才 2010 ^[11]	是	否	否	是	是	否	是
杜大勇 2011 ^[12]	是	是	否	是	是	否	是
于凝 2012 ^[13]	是	是	否	是	是	否	是
任利辉 2012 ^[14]	是	是	否	是	是	否	是
李靖 2010 ^[15]	是	否	否	是	是	否	是
袁敏 2012 ^[16]	是	否	否	是	是	否	是
陈青 2012 ^[17]	是	否	否	是	是	否	是

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 150 mg 与 75 mg 维持剂量氯吡格雷对 PA 影响的分析 13 篇文献中有 6 项研究^[5,9-11,13,15]报道了 150 mg 与 75 mg 维持剂量氯吡格雷对 PA 的影响,共计 894 例。根据联用阿司匹林的情况,将数据进行亚组分析(图 2),结果显示,联合使用阿司匹林 100 mg($P=0.000$),联合使用阿司匹林 160 mg($P=0.050$),联合使用阿司匹林 200 mg($P=0.000$),联合使用阿司匹林 300 mg($P=0.000$),与 75 mg 常规维持剂量相比,150 mg 组患者的 PA 明显降低($MD=-12.20,95\%CI=-13.77\sim-10.63,P=0.000$)。

2.2.2 150 mg 与 75 mg 维持剂量氯吡格雷对 MACE 发生率影响的分析 13 篇文献中有 9 项研究^[7-9,11-14,16-17]报道了 150 mg

与 75 mg 维持剂量氯吡格雷对 MACE 发生率的影响,共计 2 522 例。根据联用阿司匹林的情况,将数据进行亚组分析(图 3),分析结果显示,联合使用阿司匹林 100 mg($P=0.000\ 8$)与联合使用阿司匹林 300 mg($P=0.020$),与 75 mg 常规维持剂量相比,150 mg 的高维持剂量明显降低主要不良心脏事件发生率($RR=0.41,95\%CI=0.27\sim0.63,P=0.000$)。剔除小样本研究(样本量 <100)的 Meta 分析结果显示(图 4),150 mg 的高维持剂量与 75 mg 常规维持剂量相比,仍明显降低主要不良心脏事件发生率,与原结果相似($RR=0.42,95\%CI=0.21\sim0.86,P=0.020$)。

2.2.3 150 mg 与 75 mg 维持剂量氯吡格雷对主要出血事件发生率影响的分析 13 篇文献中有 6 项研究^[7-8,11-13,16]报道

了 150 mg 与 75 mg 维持剂量氯吡格雷对主要出血事件发生率的影响,共计 2 271 例。根据联用阿司匹林的情况,将数据进行亚组分析(图 5),分析结果显示,联合使用阿司匹林 100 mg($P=0.25$)与联合使用阿司匹林 300 mg($P=0.220$),150 mg 高维持剂量与 75 mg 常规维持剂量相比,主要出血事件发生率无统计学差异($RR=1.61, 95\%CI=0.90\sim 2.87, P=0.110$)。剔除小样本研究(样本量 <100)的 Meta 分析结果显示(图6),150 mg 的高维持剂量与 75 mg 常规维持剂量相比,主要出血事件发生率无统计学差异,与原结果相似($RR=1.56, 95\%CI=0.84\sim 2.89, P=0.160$)。

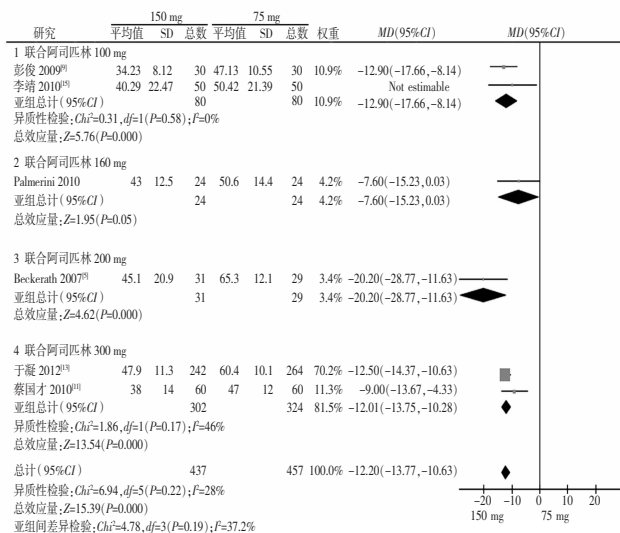


图 2 150 mg 与 75 mg 组对 PA 影响的 Meta 分析
(根据联合用药进行亚组分析)

Fig.2 Meta analysis of PA values between 150 mg group and 75 mg group(subgroup analysis according to drug combination)

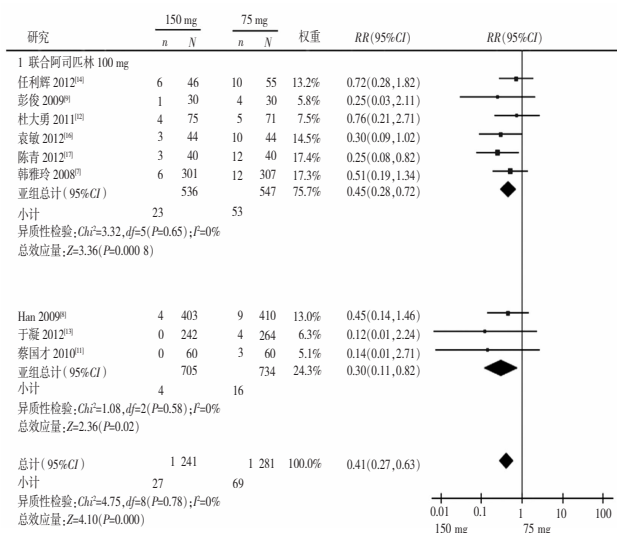


图 3 150 mg 与 75 mg 组 MACE 发生率的 Meta 分析
(根据联合用药进行亚组分析)

Fig.3 Meta analysis of MACE incidence between 150 mg group and 75 mg group (subgroup analysis according to drug combination)

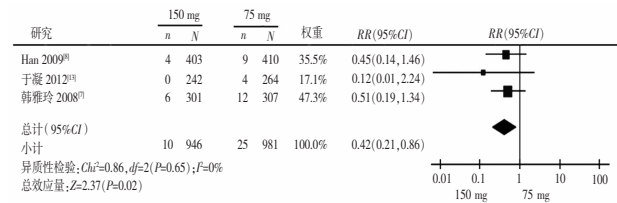


图 4 150 mg 与 75 mg 组 MACE 发生率的 Meta 分析
(剔除小样本研究的敏感性分析)

Fig.4 Meta analysis of MACE incidence between 150 mg group and 75 mg group (sensitivity analysis)

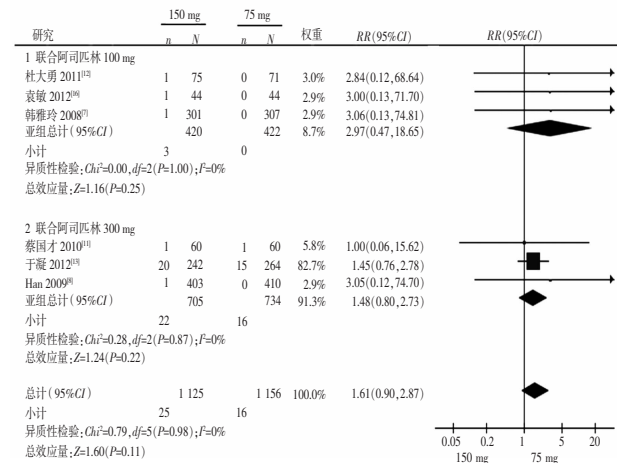


图 5 150 mg 与 75 mg 组主要出血事件发生率的 Meta 分析
(根据联合用药进行亚组分析)

Fig.5 Meta analysis of major bleeding incidence between 150 mg group and 75 mg group (subgroup analysis according to drug combination)

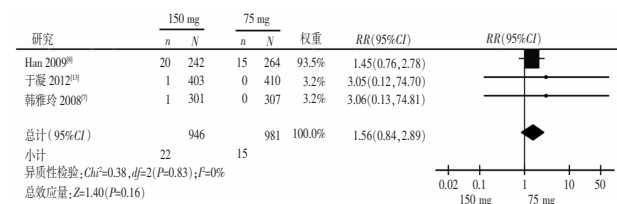


图 6 150 mg 与 75 mg 组主要出血事件发生率的 Meta 分析
(剔除小样本研究的敏感性分析)

Fig.6 Meta analysis of major bleeding incidence between 150 mg group and 75 mg group (sensitivity analysis)

2.2.4 150 mg 与 75 mg 维持剂量氯吡格雷对次要出血事件发生率影响的分析 13 篇文献中有 9 项研究^[6-9, 11-13, 15, 17]报道了 150 mg 与 75 mg 维持剂量氯吡格雷对次要出血事件发生率的影响,共计 2 553 例。根据联用阿司匹林的情况,将数据进行亚组分析(图 7),分析结果显示,联合使用阿司匹林 75 mg($P=0.630$),联合使用阿司匹林 100 mg($P=0.99$)与联合使用阿司匹林 300 mg($P=0.120$),150 mg 高维持剂量与 75 mg 常规维持剂量相比,次要出血事件发生率无统计学差异($RR=1.19, 95\%CI=0.87\sim 1.62, P=0.270$)。剔除小样本研究(样本量 $<$

100) 的 Meta 分析结果显示(图 8), 150 mg 的高维持剂量与 75 mg 常规维持剂量相比, 主要出血事件发生率无统计学差异, 与原结果相似($RR=1.54, 95\%CI=0.83\sim2.84, P=0.170$)。

2.2.5 发表偏倚 依据纳入文献报道数据, 以 MD 或 RR 为横坐标, $\log[MD]$ 或 $\log[RR]$ 为纵坐标绘制漏斗图, 进行发表偏倚分析(图 9)。入选文献的漏斗图分析结果显示, 图形构成一个对称的倒置“漏斗”, 说明无发表偏倚, 纳入文献合理, 符合本研究的要求。

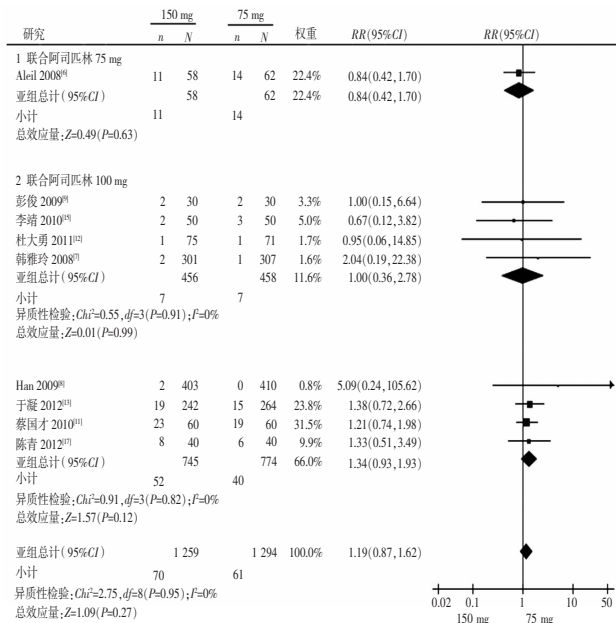


图 7 150 mg 与 75 mg 组次要出血事件发生率的 Meta 分析
(根据联合用药进行亚组分析)

Fig.7 Meta analysis of minor bleeding incidence between 150 mg group and 75 mg group (subgroup analysis according to drug combination)

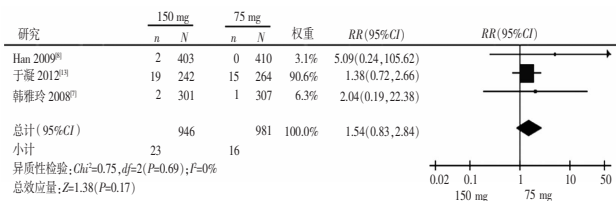


图 8 150 mg 与 75 mg 组次要出血事件发生率的 Meta 分析(剔除小样本研究的敏感性分析)

Fig.8 Meta analysis of minor bleeding incidence between 150 mg group and 75 mg group (sensitivity analysis)

2.2.6 研究的局限性 本 Meta 分析共纳入 13 篇临床对照研究, 只有 3 篇文献研究的病例数大于 100 例, 其余病例数均不多, 虽然有 7 项研究对随机化方法进行了描述, 但仍有 6 项研究没有描述具体的分配隐藏, 仅有 1 篇文献为双盲研究。这提示纳入文献质量参差不齐, 这可能对本次研究的结果有一定影响。本 Meta 分析中氯吡格雷的治疗时间、随访时间在不同作者之间差异较大, 这也可能对终点事件的发生有一定影响。

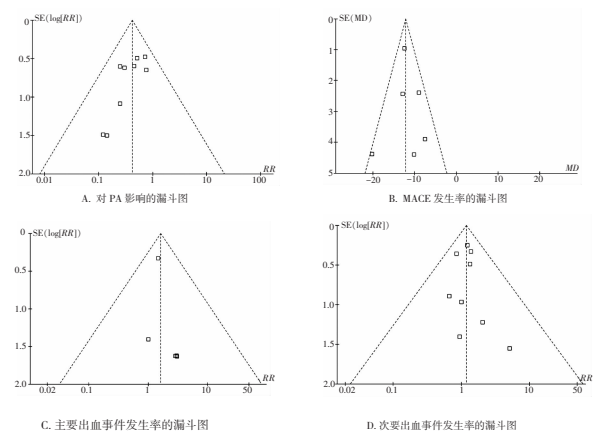


图 9 150 mg 与 75 mg 组的 Meta 分析漏斗图

Fig.9 Funnel plot of Meta analysis between 150 mg group and 75 mg group

3 讨论

PCI 术是治疗急性冠脉综合征最行之有效的手段。然而, 支架置入使血管壁受到损伤, 致胶原暴露, 血小板活化、聚集及黏附在损伤部位, 引起支架内血栓或因异物及损伤诱发炎症反应, 血管内膜增生, 血小板聚集, 造成支架内再狭窄, 导致严重心血管事件发生。PCI 术后的缺血主要与血小板的过度激活、机体的高凝状态和术中冠脉斑块机械性损伤等因素导致的血小板在受损斑块处形成局部血栓有关, 因此采用有效的抗血小板药治疗有助于降低患者 PCI 术后血栓及 MACE 的发生率。氯吡格雷是一种新型噻吩并吡啶类血小板聚集抑制剂, 能有效地抑制二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 介导的血小板聚集和活化^[2]。但在接受常规剂量的氯吡格雷抗血小板治疗后, 8%~10% 的患者仍会发生缺血事件, 即氯吡格雷抵抗 (clopidogrel resistance, CR) 现象^[1-2]。Geisler 等^[18]对 379 例入院行 PCI 术的患者中对氯吡格雷正常反应和低反应的人群进行比较, 3 个月后, 结果显示低反应组中心血管性死亡和总事件发生率均明显高于正常反应组。目前, 应对氯吡格雷抵抗的可能方法为增加维持和负荷剂量。因此有必要进一步探讨在临床实际工作中增加氯吡格雷维持剂量的有效性和安全性, 本研究采用 Review Manager 5.0 软件对 PCI 术后给予不同维持剂量氯吡格雷治疗的研究结果进行综合分析, 为临床决策提供依据。

联合使用氯吡格雷与阿司匹林抑制血小板的

治疗已逐渐成为减少 PCI 术后心血管事件的标准方案,早已为指南所推荐,本荟萃分析中亚组分析结果提示,联合阿司匹林 75、100、160、200 mg 或 300 mg,与 75 mg 常规维持剂量相比,150 mg 的 PA 及 MACE 发生率明显降低,也不增加患者的出血风险,有良好的安全性。由于本 Meta 分析纳入的大部分研究样本量较小,剔除小样本研究后再次进行 Meta 分析,结果也同样提示高维持剂量的氯吡格雷与常规维持剂量相比,PCI 术后应用 150 mg 具有更好疗效且并不增加出血风险。2005 年美国心脏学会/心脏协会发表的 PCI 指南中^[19]指出,对发生血栓风险高可能导致致死性后果的患者(如左干、单支开放冠状动脉病变等)可在测定血小板功能的基础上酌情使用 150 mg 维持剂量氯吡格雷。

本 Meta 分析纳入文献数量较少且文献中病例数不多,纳入文献质量参差不齐,这可能对本次研究的结果有一定影响。氯吡格雷的治疗时间、随访时间在不同作者之间差异较大,这也可能对终点事件的发生有一定影响。因此,尚需开展多中心、大样本的随机双盲对照研究,进一步证实本研究的结果。综上所述,与 75 mg 常规维持剂量氯吡格雷相比,PCI 患者术后应用 150 mg 氯吡格雷具有更好疗效且不增加出血风险。为 PCI 患者术后的有效安全治疗提供依据。

参 考 文 献

- [1] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention; the PCI-CURE study [J]. *Lancet*, 2001, 358(9281): 527-533.
- [2] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2002, 288(19): 2411-2420.
- [3] Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, et al. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(9): 1392-1396.
- [4] Nguyen TA, Lordkipanidzé M, Diodati JG, et al. Week-long high-maintenance dose clopidogrel regimen achieves better platelet aggregation inhibition than a standard loading dose before percutaneous coronary intervention; results of a double-blind, randomized clinical trial [J]. *J Interv Cardiol*, 2009, 22(4): 368-377.
- [5] Beckerath NV, Kastrati A, Wiecek A, et al. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(15): 1814-1819.
- [6] Aleil B, Jacquemin L, De Poli F, et al. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention; results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) randomized study [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008, 1(6): 631-638.
- [7] 韩雅玲, 徐凯, 李毅, 等. 150 mg 高维持量氯吡格雷提高急性冠脉综合征患者药物洗脱支架植入术后的长期疗效 [J]. *第三军医大学学报*, 2008, 30(5): 435-438.
- [8] Han YL, Wang B, Li Y, et al. A high maintenance dose of clopidogrel improves short-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing drug-eluting stent implantation [J]. *Chin Med J*, 2009, 122(7): 793-797.
- [9] 彭俊, 洪浪. 不同维持剂量氯吡格雷对急性冠脉综合征介入治疗术后血小板功能的影响 [J]. *实用临床医学*, 2009, 10(3): 10-13.
- [10] 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 Rea*, 2010, 125(4): 309-314.
- [11] 蔡国才, 周鹏, 张磊, 等. 冠状动脉植入药物支架术后高维持剂量氯吡格雷治疗的近期疗效 [J]. *心脏杂志*, 2010, 22(3): 396-400.
- [12] 杜大勇, 赖晓辉, 李运田, 等. 高维持剂量氯吡格雷在冠脉分叉病变双药物洗脱支架植入术后有效性和安全性对照研究 [J]. *山西医科大学学报*, 2011, 42(6): 483-487.
- [13] 于凝, 惠永明, 马超, 等. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗术后强化抗血小板治疗临床效果 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2012, 20(4): 199-203.
- [14] 任利辉, 彭建军, 徐雪丽, 等. 高维持量氯吡格雷对择期经皮冠状动脉介入患者术后临床效果的评价 [J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(6): 408-410.
- [15] 李靖, 王乐丰, 徐琳, 等. 高维持剂量氯吡格雷对急性心肌梗死患者急诊介入术后血小板聚集率和高敏 C 反应蛋白水平的影响 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2010, 18(1): 16-20.
- [16] 袁敏, 郭航远, 彭放, 等. 围手术期血小板聚集率患者冠状动脉介入治疗术后强化氯吡格雷治疗的研究 [J]. *心脑血管病防治*, 2012, 12(1): 6-9.
- [17] 陈青, 米树华, 戴文龙, 等. 经皮冠状动脉腔内介入围术期应用高维持剂量氯吡格雷对炎症因子的影响 [J]. *心肺血管病杂志*, 2012, 31(3): 249-251.
- [18] Geisler T, Langer H, Wydymus M, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(20): 2420-2425.
- [19] Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention) [J]. *Circulation*, 2006, 113(7): 166-286.

(责任编辑:唐宗顺)