

· 论著 ·

冠心病急性期凝血与纤溶参数的变化及其药物干预效果评价

贾雪芹 董晨明 秦静 张凌

【摘要】 目的 观察冠心病患者急性期凝血与纤溶指标变化规律及药物的干预作用。**方法** 采用前瞻性研究方法,检测 110 例冠心病患者[其中急性心肌梗死(AMI)50 例,不稳定型心绞痛(UAP)35 例,缺血性心脏病(ICM)25 例]入院即刻及治疗 14 d 后的血浆血管性血友病因子(vWF)、血小板活化因子(PAF)、组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)等凝血、纤溶指标变化,以 19 例健康体检者的检测指标作为对照。同时采用随机、双盲方法,观察给予常规治疗(阿司匹林 + 低分子肝素)或联用氯吡格雷治疗 14 d 后 AMI 及 UAP 患者血浆中 vWF、PAF、t-PA 等凝血、纤溶指标变化。**结果** AMI 及 UAP 患者入院时血浆 vWF、PAF(nmol/L)水平均明显高于健康对照组[vWF:(202.31 ± 27.38)%、(188.65 ± 31.08)%比(120.37 ± 18.79)%;PAF: 50.64 ± 13.25 、 48.87 ± 13.24 比 15.43 ± 9.27 ,均 $P < 0.05$],t-PA($\mu\text{g/L}$)均较健康对照组明显降低(3.52 ± 1.57 、 4.03 ± 2.04 比 9.54 ± 1.32 ,均 $P < 0.01$);治疗 14 d 后 AMI 及 UAP 患者血浆 vWF、PAF、t-PA、纤维蛋白原(Fib,g/L)、D-二聚体(mg/L)水平接近健康对照组[vWF:(116.56 ± 26.10)%、(111.28 ± 22.31)%比(120.37 ± 18.79)%;PAF: 17.48 ± 9.16 、 16.23 ± 9.17 比 15.43 ± 9.27 ;t-PA: 7.91 ± 2.42 、 9.01 ± 2.01 比 9.54 ± 1.32 ;Fib: 3.64 ± 0.53 、 2.74 ± 0.72 比 2.92 ± 0.91 ;D-二聚体: 0.370 ± 0.150 、 0.288 ± 0.169 比 0.255 ± 0.109 ,均 $P > 0.05$];ICM 组患者治疗前后血浆 vWF、PAF、t-PA、Fib、D-二聚体水平与健康对照组比较差异均无统计学意义[vWF:(124.14 ± 21.17)%、(119.44 ± 26.28)%比(120.37 ± 18.79)%;PAF: 15.69 ± 7.14 、 14.84 ± 9.16 比 15.43 ± 9.27 ;t-PA: 8.62 ± 2.24 、 8.07 ± 2.51 比 9.54 ± 1.32 ;Fib: 3.24 ± 0.74 、 3.04 ± 0.77 比 2.92 ± 0.91 ;D-二聚体: 0.257 ± 0.132 、 0.268 ± 0.117 比 0.255 ± 0.109 ,均 $P > 0.05$]。多元线性回归分析显示,冠心病患者 PAF 与 vWF 呈正相关($r = 0.42$, $P < 0.01$),与 t-PA 呈负相关($r = -0.31$, $P < 0.01$)。AMI 及 UAP 患者中,氯吡格雷治疗 14 d 后血浆 vWF、PAF、t-PA、Fib、D-二聚体水平与常规治疗组比较无明显差异[vWF:(120.16 ± 16.57)%比(118.12 ± 14.32)%;PAF: 12.01 ± 3.70 比 13.33 ± 1.10 ;t-PA: 9.75 ± 1.60 比 7.59 ± 2.46 ;Fib: 2.73 ± 0.49 比 3.09 ± 0.50 ;D-二聚体: 0.233 ± 0.101 比 0.252 ± 0.088 ,均 $P > 0.05$]。**结论** AMI 及 UAP 患者急性期有明显凝血、纤溶功能异常,其中 t-PA 水平降低最显著。对 AMI 及 UAP 患者,氯吡格雷联用阿司匹林与单用阿司匹林在改善凝血、纤溶功能指标方面无明显差别。

【关键词】 凝血; 纤溶; 冠心病

Changes in coagulation and fibrinolysis in the patients with coronary heart disease in acute period and effect of drug intervention JIA Xue-qin, DONG Chen-ming, QIN Jing, ZHANG Ling. Department of Emergency, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China

Corresponding author: JIA Xue-qin, Email: jiaxueqin656422@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes in coagulation and fibrinolysis parameters during acute phase of coronary heart disease, and to explore the effects of drug intervention in same period. **Methods** A prospective study was conducted. The changes in plasma von Willebrand factor (vWF), platelet activating factor (PAF), tissue type plasminogen activator (t-PA) of 110 patients with coronary heart disease [50 patients with acute myocardial infarction (AMI), 35 patients with unstable angina pectoris (UAP), 25 patients with ischemic cardiomyopathy (ICM)] were determined immediately at admission and 14 days after treatment. The indexes of 19 healthy individuals were collected as control. At the same time, randomized and double-blind observation of the changes in plasma coagulation and fibrinolysis system indexes including vWF, PAF and t-PA was made in AMI and UAP patients who received conventional treatment (aspirin + low molecular weight heparin) or combination of conventional treatment and clopidogrel for 14 days. **Results** The vWF and PAF levels (nmol/L) of AMI and UAP patients at admission were significantly higher than those in healthy control group [vWF: (202.31 ± 27.38)%, (188.65 ± 31.08)% vs. (120.37 ± 18.79)%; PAF: 50.64 ± 13.25 , 48.87 ± 13.24 vs. 15.43 ± 9.27 , all $P < 0.05$], however, t-PA ($\mu\text{g/L}$) was remarkably lower than that in healthy control group (3.52 ± 1.57 , 4.03 ± 2.04 vs. 9.54 ± 1.32 , both $P < 0.01$). After 14 days of treatment, the levels of vWF, PAF, t-PA, fibrinogen (Fib, g/L), D-dimer (mg/L) in plasma of AMI and UAP patients were close to those of healthy control group [vWF: (116.56 ± 26.10)%, (111.28 ± 22.31)% vs. (120.37 ± 18.79)%; PAF: 17.48 ± 9.16 , 16.23 ± 9.17 vs. 15.43 ± 9.27 ; t-PA: 7.91 ± 2.42 , 9.01 ± 2.01 vs. 9.54 ± 1.32 ; Fib: 3.64 ± 0.53 , 2.74 ± 0.72 vs. 2.92 ± 0.91 ; D-dimer: 0.370 ± 0.150 , 0.288 ± 0.169 vs. 0.255 ± 0.109 , all $P > 0.05$]. However, there was no statistical difference in vWF, PAF, t-PA, Fib and D-dimer levels before and after treatment in

ICM group compared with healthy control group [vWF: $(124.14 \pm 21.17)\%$, $(119.44 \pm 26.28)\%$ vs. $(120.37 \pm 18.79)\%$; PAF: 15.69 ± 7.14 , 14.84 ± 9.16 vs. 15.43 ± 9.27 ; t-PA: 8.62 ± 2.24 , 8.07 ± 2.51 vs. 9.54 ± 1.32 ; Fib: 3.24 ± 0.74 , 3.04 ± 0.77 vs. 2.92 ± 0.91 ; D-dimer: 0.257 ± 0.132 , 0.268 ± 0.117 vs. 0.255 ± 0.109 , all $P > 0.05$]. Multiple linear regression analysis showed that, in patients with coronary heart disease, PAF be positively correlated with vWF ($r = 0.42$, $P < 0.01$), but negatively correlated with t-PA ($r = -0.31$, $P < 0.01$). In patients with AMI and UAP, using the treatment of clopidogrel for 14 days, the levels of vWF, PAF, t-PA, Fib and D-dimer in plasma showed no significant differences compared with those of conventional treatment group [vWF: $(120.16 \pm 16.57)\%$ vs. $(118.12 \pm 14.32)\%$; PAF: 12.01 ± 3.70 vs. 13.33 ± 1.10 ; t-PA: 9.75 ± 1.60 vs. 7.59 ± 2.46 ; Fib: 2.73 ± 0.49 vs. 3.09 ± 0.50 ; D-dimer: 0.233 ± 0.101 vs. 0.252 ± 0.088 , all $P > 0.05$]. **Conclusions** There were changes in coagulation and fibrinolysis status in patients with AMI and UAP at the initial stage, the level of t-PA was decreased significantly. For patients with AMI and UAP, there were no obvious differences in coagulation and fibrinolysis parameters between combination therapy of clopidogrel and aspirin and aspirin alone.

[Key words] Coagulation; Fibrinolysis; Coronary heart disease

分析本院近年收治的冠心病患者凝血、纤溶指标变化,旨在寻找急性心脏事件的预测及判断预后指标,为临床合理治疗提供理论指导。

1 资料与方法

1.1 病例入选标准及排除标准:①入选标准:病例选择按照国际心脏病学会和世界卫生组织(WHO)建议的冠心病诊断标准。②排除标准:排除外伤、感染、恶性肿瘤、血液病、结缔组织病、肾脏病患者。

本研究采用前瞻性、随机、双盲对照研究方法,符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,并获得患者或家属的知情同意。

1.2 病例分组:选择 2005 年 7 月至 2010 年 7 月本院收治的冠心病患者 110 例。并设健康对照组。

1.2.1 临床分组:按冠心病临床分型分为急性心肌梗死(AMI)、不稳定型心绞痛(UAP)和缺血性心脏病(ICM)组。其中 AMI 组 50 例,男性 36 例,女性 14 例;年龄 42~85 岁,平均 (62.64 ± 13.25) 岁。UAP 组 35 例,男性 19 例,女性 16 例;年龄 56~72 岁,平均 (61.00 ± 7.38) 岁。ICM 组 25 例,男性 15 例,女性 10 例;年龄 61~86 岁,平均 (73.20 ± 8.86) 岁。健康对照组 19 例,男性 13 例,女性 6 例;年龄 22~63 岁,平均 (47.45 ± 11.82) 岁。AMI 和 UAP 患者共 85 例,有 3 例抢救无效死亡不作为研究对象。

1.2.2 治疗分组:按治疗方法分为常规治疗组(给予阿司匹林和低分子肝素治疗)及氯吡格雷组(在常规治疗基础上给予氯吡格雷)。常规治疗组 43 例中 AMI 23 例,UAP 20 例;氯吡格雷组 39 例中 AMI 25 例,UAP 14 例。氯吡格雷首次口服 300 mg,以后 AMI 及 UAP 患者均为 75 mg/d;阿司匹林 100 mg/d 口服;低分子肝素 5000 U 皮下注射,12 h 1 次。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.04.011

基金项目:甘肃省科学事业费资助项目(QS031-C33-09)

作者单位:730030 甘肃,兰州大学第二医院急救中心

通信作者:贾雪芹,Email:jiaxueqin656422@163.com

1.3 检测指标与方法:入院后即刻及治疗 14 d 后分别采集外周静脉血 4.7 ml,加用枸橼酸钠抗凝,离心分离血浆,于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冻存待检。健康对照组以相同方法采集血标本 1 次。

1.3.1 血管性血友病因子(vWF):采用酶联免疫吸附双抗体夹心法以美国库尔特(ELX800)全自动酶标仪定量测定血浆 vWF 水平。试剂盒由上海太阳生物技术公司提供,按试剂盒说明书操作。

1.3.2 血小板活化因子(PAF):采用化学比色法测定血浆 PAF 水平,试剂盒由美国 Cayman 公司提供,按试剂盒说明书操作。

1.3.3 组织型纤溶酶原激活剂(t-PA):应用发色底物法测定血浆 t-PA 水平,试剂盒由上海太阳生物技术公司提供,按试剂盒说明书操作。

1.3.4 常规指标:年龄、性别、体质指数、心率、血压、血糖、血常规、血脂、心肌酶、血凝全项、心电图、超声心动图等。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 12.0 软件处理实验数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组样本间比较采用方差分析,配对比较采用 t 检验,并应用多元线性回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同分型冠心病患者及健康者血浆凝血、纤溶指标测定结果(表 1):与健康对照组比较,AMI 及 UAP 组患者入院即刻血浆 vWF、PAF 水平均明显升高,t-PA 明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗 14 d 后血浆 vWF、PAF 水平降低,t-PA 水平升高,至健康对照组水平(均 $P > 0.05$)。ICM 组治疗前后血浆 vWF、PAF、t-PA 水平与健康对照组比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。而各组纤维蛋白原(Fib)和 D-二聚体的变化不大。说明血浆 vWF、PAF 可间接反映缺血/再灌注损伤的程度。

2.2 氯吡格雷和常规治疗对 AMI 和 UAP 患者凝血

表 1 不同分型冠心病患者及健康对照者血浆凝血与纤溶指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	vWF(%)	PAF(nmol/L)	t-PA(μ g/L)	Fib(g/L)	D-二聚体(mg/L)
AMI 组	入院即刻	48	202.31 $\pm$ 27.38 ^a	50.64 $\pm$ 13.25 ^a	3.52 $\pm$ 1.57 ^b	3.03 $\pm$ 1.54	0.396 $\pm$ 0.125
	治疗 14 d	48	116.56 $\pm$ 26.10	17.48 $\pm$ 9.16	7.91 $\pm$ 2.42	3.64 $\pm$ 0.53	0.370 $\pm$ 0.150
UAP 组	入院即刻	34	188.65 $\pm$ 31.08 ^a	48.87 $\pm$ 13.24 ^a	4.03 $\pm$ 2.04 ^b	3.72 $\pm$ 0.91	0.324 $\pm$ 0.108
	治疗 14 d	34	111.28 $\pm$ 22.31	16.23 $\pm$ 9.17	9.01 $\pm$ 2.01	2.74 $\pm$ 0.72	0.288 $\pm$ 0.169
ICM 组	入院即刻	25	124.14 $\pm$ 21.17	15.69 $\pm$ 7.14	8.62 $\pm$ 2.24	3.24 $\pm$ 0.74	0.257 $\pm$ 0.132
	治疗 14 d	25	119.44 $\pm$ 26.28	14.84 $\pm$ 9.16	8.07 $\pm$ 2.51	3.04 $\pm$ 0.77	0.268 $\pm$ 0.117
健康对照组		19	120.37 $\pm$ 18.79	15.43 $\pm$ 9.27	9.54 $\pm$ 1.32	2.92 $\pm$ 0.91	0.255 $\pm$ 0.109

注:AMI:急性心肌梗死,UAP:不稳定型心绞痛,ICM:缺血性心肌病,vWF:血管性血友病因子,PAF:血小板活化因子,t-PA:组织型纤溶酶原激活剂,Fib:纤维蛋白原;与健康对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

表 2 不同治疗方法治疗 14 d 后 AMI 和 UAP 患者血浆凝血与纤溶指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	vWF(%)	PAF(nmol/L)	t-PA(μ g/L)	Fib(g/L)	D-二聚体(mg/L)
氯吡格雷组	39	120.16 $\pm$ 16.57	12.01 $\pm$ 3.70	9.75 $\pm$ 1.60	2.73 $\pm$ 0.49	0.233 $\pm$ 0.101
常规治疗组	43	118.12 $\pm$ 14.32	13.33 $\pm$ 1.10	7.59 $\pm$ 2.46	3.09 $\pm$ 0.50	0.252 $\pm$ 0.088

注:AMI:急性心肌梗死,UAP:不稳定型心绞痛,vWF:血管性血友病因子,PAF:血小板活化因子,t-PA:组织型纤溶酶原激活剂,Fib:纤维蛋白原

及纤溶指标的影响(表 2):治疗 14 d 后,两组 vWF、PAF、t-PA、Fib、D-二聚体比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 冠心病患者 vWF、PAF、t-PA 的相关性分析(表 3):对冠心病患者血浆 PAF、vWF 及 t-PA 进行多元线性回归分析,并建立回归方程: $Y = 29.574 + 0.134X_1 - 1.569X_2$,其中 X_1 为 vWF, X_2 为 t-PA;可见 PAF 与 vWF 呈显著正相关($r = 0.423, P < 0.01$),与 t-PA 呈显著负相关($r = -0.307, P < 0.01$)。

表 3 冠心病患者血浆 PAF 与 vWF、t-PA 的多元线性回归分析

因素	B	s_e	β	t 值	P 值
常数	29.574	6.771		4.368	0
vWF	0.134	0.030	0.423	4.533	0
t-PA	-1.569	0.477	-0.307	-3.287	0.001

注:PAF:血小板活化因子,vWF:血管性血友病因子,t-PA:组织型纤溶酶原激活剂,B:偏回归系数, s_e :标准误, β :标准化回归

3 讨论

本研究显示,AMI 及 UAP 患者血浆 PAF 与 vWF 呈明显正相关,与 t-PA 呈明显负相关。可见凝血、纤溶功能异常在冠心病发病中有重要意义,纤溶功能异常可能为导致冠心病急性事件的主要原因。

目前临床上对冠心病凝血与纤溶功能异常的检测敏感性差异较大。有研究发现血浆 vWF、PAF 水平升高与血栓形成前状态相关^[1-2]。在冠心病多个阶段均可出现以血小板高反应性为主的高凝状态,引起血管内皮功能、凝血、纤溶、血液流变的改变,vWF 具有促进血小板黏附和聚集的作用;同时又可稳定血小板,参与全身炎症反应^[3-5];心肌梗死发作

期交感神经兴奋,肾上腺素释放增多,内皮细胞释放 vWF 增多,导致内皮细胞受损^[1]。本研究表明,AMI 及 UAP 患者血浆 vWF、PAF 水平明显增高,治疗后明显降低,而 Fib 水平无明显变化,提示在 AMI 及 UAP 急性期血液处于高凝状态,血浆 vWF、PAF 升高预示着粥样硬化斑块具有更大的不稳定性,对 AMI 和 UAP 发生率有预测价值。

PAF 能作用于多种细胞和组织,在内膜损伤后 PAF 增多,促进血小板在该处黏附、聚集,使血栓素 $A_2(TXA_2)$ 、血管紧张素 II、激肽、氧自由基(OFR)产生增多,一氧化氮合酶(NOS)、抗凝血酶 III(AT III)及前列环素(PGI₂)合成酶活性降低,一氧化氮(NO)、PGI₂降解增加,加速凝血进程^[3-5]。最近有研究报道,心肌可以产生 PAF 和血小板活化因子受体(PAFRs),PAF 通过 PAFRs 介导其效应;高浓度 PAF 对心脏具有负面效应;局部缺血之前注入极低浓度 PAF(pmol/L)可诱导心脏的保护效应,这与通过缺血预适应所能提供的心脏保护效应相似,其机制与激酶的激活和磷酸化有关^[6-7]。

D-二聚体作为纤维蛋白降解的重要产物,可反映继发性纤溶亢进,但临床检测中特异性、敏感性均不高。t-PA 以时间-浓度依赖性的方式与 AT III 结合,从而起到溶栓作用^[8-9]。有研究显示,冠状动脉旁路移植术(CABG)后积极地抗凝治疗,术后 3~4 个月静脉桥堵塞率仍达 10%~25%,这可能与 t-PA 水平低、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)水平高有关^[10-12]。内源性 t-PA 不仅具有强大的溶栓效果,而且在调节血栓形成和再灌注方面起关键作用^[11,13]。本研究显示,AMI 和 UAP 患者血浆 t-PA 水

平较健康对照组明显降低,治疗 14 d 后恢复正常。可见在 AMI 和 UAP 患者,血浆 t-PA 较低可能是急性心脏事件的一个诱因或主要因素。

动物实验和临床研究已经证实,血小板在动脉粥样硬化的发病机制中有重要作用,且与斑块的不稳定性关系密切^[14]。循证医学研究(Cure 试验、Credo 试验)显示,加强抗血小板治疗(即阿司匹林+氯吡格雷)可明显减少急性冠脉综合征(ACS)患者心脏事件的发生率。传统意义上氯吡格雷的临床疗效归因于抑制血小板激活和聚集反应,有研究认为氯吡格雷有多效性的抗动脉硬化作用,如调节血管紧张度、改善 NO 生物利用度、抑制炎症反应及氧化应激等,甚至可抑制血管内膜损伤的内膜增厚、肌层增生,增强链激酶和 t-PA 的溶栓作用^[15-17]。而本研究显示,氯吡格雷组血浆 vWF、PAF、t-PA、Fib、D-二聚体水平与常规治疗组比较无明显差别。

Ostad 等^[18]研究报道,连续 4 周口服 75 mg/d 氯吡格雷,并给予常规治疗,结果发现,氯吡格雷对改善内皮功能、炎症以及血小板过氧化物产生方面没有影响,但是不建议增加氯吡格雷剂量;同时也得出小剂量阿司匹林(100 mg/d)治疗不能改善内皮功能的结论。阿司匹林用于抗血小板治疗在部分患者存在抵抗现象,这种抵抗与个体差异有关系。

总之,AMI 及 UAP 患者有明显的凝血与纤溶功能异常,这对判断斑块的稳定性、病情严重程度及预后具有重要的预测价值,尤其纤溶功能异常可能为冠心病急性事件的最主要原因。因此,加强临床抗凝治疗以及采用外源性 t-PA 基因治疗心血管血栓性疾病有重要意义。

参考文献

- [1] Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia*, 2012, 55: 80-87.
- [2] 王士雯, 沈洪. 总危险评价促进冠心病治疗的进展. *中国危重病急救医学*, 2002, 14: 579-581.
- [3] Weir RA, Balmain S, Steedman T, et al. Tissue plasminogen activator antigen predicts medium-term left ventricular end-systolic volume after acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 29: 421-428.
- [4] Erem C, Ucuncu O, Yilmaz M, et al. Increased thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and decreased tissue factor pathway inhibitor in patients with hypothyroidism. *Endocrine*, 2009, 35: 75-80.
- [5] 白晓谊, 郑金仕, 刘美霞, 等. 不同类型冠心病患者血清血管性假血友病因子与 C-反应蛋白检测的临床意义. *中国危重病急救医学*, 2004, 16: 182-183.
- [6] Penna C, Bassino E, Alloati G. Platelet activating factor: the good and the bad in the ischemic/reperfused heart. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2011, 236: 390-401.
- [7] Virginio VG, Taroco L, Ramos AL, et al. Effects of protoscoleces and AgB from *Echinococcus granulosus* on human neutrophils: possible implications on the parasite's immune evasion mechanisms. *Parasitol Res*, 2007, 100: 935-942.
- [8] van der Pals J, Götzberg M, Olivecrona GK, et al. Mild hypothermia markedly reduces ischemia related coronary t-PA release. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 29: 289-295.
- [9] Dhand A, Nakagawa K, Nagpal S, et al. Cardiac rupture after intravenous t-PA administration in acute ischemic stroke. *Neurocrit Care*, 2010, 13: 261-262.
- [10] Mahemuti A, Meneveau N, Seronde MF, et al. Early changes in local hemostasis activation following percutaneous coronary intervention in stable angina patients: a comparison between drug-eluting and bare metal stents. *J Thromb Thrombolysis*, 2009, 28: 333-341.
- [11] 朱永福, 普洁艳, 杨旭, 等. 院前与冠心病监护病房联合应用重组组织型纤溶酶原激活剂与尿激酶溶栓治疗急性心肌梗死的对比分析. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16: 140-142.
- [12] Demircan S, Yazici M, Hamiseyev C, et al. The role of fibrinolytic system in no-reflow after stenting with and without predilation in patients with acute coronary syndromes: fibrinolysis and no-reflow after coronary stenting. *J Thromb Thrombolysis*, 2007, 24: 109-114.
- [13] Schoenhard JA, Asselbergs FW, Poku KA, et al. Male-female differences in the genetic regulation of t-PA and PAI-1 levels in a Ghanaian population. *Hum Genet*, 2008, 124: 479-488.
- [14] Karthekeyan RB, Babu H, Vakamudi M, et al. Effects of clopidogrel on perioperative blood loss in off pump elective coronary artery bypass surgery, a prospective single blinded observational study. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 25: 59-62.
- [15] Motovska Z, Widimsky P, Marinov I, et al. Clopidogrel resistance "Live"-the risk of stent thrombosis should be evaluated before procedures. *Thromb J*, 2009, 7: 6.
- [16] Lee SP, Suh JW, Park KW, et al. Study design and rationale of Influence of Cilostazol-based triple anti-platelet therapy on ischemic complication after drug-eluting stent implantation (CILON-T) study: a multicenter randomized trial evaluating the efficacy of Cilostazol on ischemic vascular complications after drug-eluting stent implantation for coronary heart disease. *Trials*, 2010, 11: 87.
- [17] 陈江斌, 孙小梅, 方永有. 三七总皂苷对冠心病心绞痛患者血浆内皮素-1 和血小板功能的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16: 96-98.
- [18] Ostad MA, Nick E, Paixao-Gatinho V, et al. Lack of evidence for pleiotropic effects of clopidogrel on endothelial function and inflammation in patients with stable coronary artery disease: results of the double-blind, randomized CASSANDRA study. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100: 29-36.

(收稿日期: 2012-02-03) (本文编辑: 李银平)