

· 临床研究 ·

血栓弹力图评估抗血小板药物疗效对冠状动脉支架术后支架内再狭窄的影响

刘英炜, 孙津津, 张海涛, 王俊华, 吴晓君, 于心亚, 黄丛春*

(空军总医院心内科, 北京 100142)

【摘要】目的 应用血栓弹力图评估抗血小板药物疗效对经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)后支架内再狭窄(ISR)的影响。**方法** 回顾性地分析2011年9月至2014年6月在空军总医院心脏中心成功完成PCI手术并返院复查冠状动脉造影的86例患者,按其是否发生ISR分为ISR组和非ISR组,对比分析两组之间可能引起ISR的危险因素。**结果** 入选的86例患者共植入药物支架118枚,其中有20人发生ISR,我们发现ISR组和非ISR组在病变长度[(27.20±3.19) vs (22.94±4.67) mm]、C反应蛋白浓度[CRP, (6.36±2.69) vs (3.14±3.23) mg/L]、腺苷二磷酸(ADP)受体抑制率[(35.80±15.58) vs (60.31±20.91)]、尿酸和花生四烯酸(AA)途径抑制率[(68.54±17.63) vs (78.59±20.39)]、糖尿病患者比例和临床表现等方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。通过多因素回归分析,校正其他危险因素后发现ADP低抑制率($P = 0.011$)是发生ISR的危险因素。**结论** ADP受体的低抑制率与ISR的发生呈负相关,即氯吡格雷低反应性在ISR的发生中起重要作用。

【关键词】 血栓弹力描记术; 抗血小板药物; 支架内再狭窄

【中图分类号】 R446.111; R972.7; R541

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.05.079

Effect of antiplatelet drugs on in-stent restenosis in patients after percutaneous coronary intervention: a study evaluated by thromboelastography

LIU Ying-Wei, SUN Jin-Jin, ZHANG Hai-Tao, WANG Jun-Hua, WU Xiao-Jun, YU Xin-Ya, HUANG Cong-Chun*

(Department of Cardiology, Air Force General Hospital, Beijing 100142, China)

【Abstract】Objective To determine the effect of antiplatelet drugs efficiency evaluated by thromboelastography on in-stent restenosis (ISR) in the patients after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A retrospective analysis was carried out on the patients undergoing successful coronary stenting and then coming back for angiography at Heart Center in Air Force General Hospital from September 2011 to June 2014. These patients were defined as ISR group and non-ISR group according to the results of coronary angiography. The possible factors that led to ISR were analyzed and compared between the 2 groups. **Results** There were a total of 86 patients with 118 drug-eluting stents implanted recruited in this study. ISR was found in 20 patients. There were significant differences in the lesion length [(27.20±3.19) vs (22.94±4.67)mm], the serum level of C-reactive protein [CRP, (6.36±2.69) vs (3.14±3.23)mg/L], the inhibitory rates of arachidonic acid (AA) pathway [(68.54±17.63) vs (78.59±20.39)] and adenosine 5'-diphosphate (ADP) receptor [(35.80±15.58) vs (60.31±20.91)], the ratio of diabetes patients and the manifestations between the 2 groups ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that the lower inhibitory rate of ADP receptor was a risk factor of ISR ($P = 0.011$) after adjustment for other risk factors. **Conclusion** The inhibitory rate to ADP receptor is negatively related to ISR, indicating that hyporesponsiveness of clopidogrel plays an important role in the pathogenesis of ISR.

【Key words】 thromboelastography; antiplatelet drugs; in-stent restenosis

Corresponding author: HUANG Cong-Chun, E-mail: hlshiyi@sina.com

经皮冠状动脉介入治疗术(percutaneous coronary intervention, PCI)目前在世界范围内已成

为一种治疗冠心病的有效方法,然而支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)仍是现代PCI术后再次介

入治疗的首要原因^[1,2], ISR通常发生在支架植入6个月以后,并且在长期缺血性事件中起重要作用^[3]。目前引起ISR的相关危险因素有多种,其中患者对抗血小板药物低反应性或抵抗是一项重要危险因素。目前临床上评价抗血小板药物疗效的方法有多种,血栓弹力图(thromboelastography, TEG)是较为常用的一种,TEG是一个快速可重复的体外检测方法,能对患者的凝血功能在体外进行一个整体评价,并且能在围手术期客观地评价氯吡格雷(clopidogrel)和阿司匹林(aspirin)的疗效及指导临床用药^[4],它结合了各种凝血成分,包括凝血酶、血小板、纤维蛋白原和凝血因子,对全血在体外形成血凝块的速度、强度及稳定性以图形的方式展现出来,相对于其他血小板检测工具如VerifyNow抗血小板治疗监测系统和血小板多功能分析仪等,这些特征是TEG的一个优势,而且它可以在临床实验室外应用,只需要很少的样本就能在较短的时间内出结果。由于患者对抗血小板药物的低反应性或抵抗而引起ISR发生的机制并不明确,需要进一步去研究。鉴于此,本文应用TEG分析抗血小板药物疗效对ISR发生的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2011年9月至2014年6月在空军总医院心脏中心成功进行PCI的患者86人,患者术后均口服阿司匹林100mg,1次/d、氯吡格雷75mg,1次/d,并于术后6个月到12个月因缺血性事件或常规复查而返院行冠状动脉造影检查,住院期间早晨常规口服阿司匹林、氯吡格雷后1h于8:00~9:00接受TEG检测。所有患者复查造影前共植入药物支架118枚,按支架植入段和支架远近段各5mm节段管腔狭窄是否 $\geq 50\%$,分为ISR组和非ISR组,ISR组共20例患者,其中男性13例,女性7例,年龄(62.75 ± 6.92)岁,复查造影前共植入支架28枚;非ISR组66例患者,男性40例,女性26例,年龄(61.12 ± 12.07)岁,复查造影前共植入支架90枚。入选标准:(1)患者PCI术前4d口服阿司匹林100mg 1次/d、氯吡格雷75mg,1次/d,如无可耐受副作用,术后口服1年以上;(2)患者术前、术后规律口服他汀类药物如阿托伐他汀(atorvastatin)20mg,1次/d,瑞舒伐他汀(rosuvastatin)10mg,1次/d,或普伐他汀(pravastatin)40mg,1次/d,如无可耐受的肝功能损害及肌病,术后持续服用;(3)患者入院期间行TEG检查。排除标准:(1)PCI术后不能接受冠状动脉造影和TEG检查的患者;(2)术后因副作用或其他原因停用他汀类或抗血小板药物的

患者;(3)急性感染期、严重瓣膜性心脏疾病、慢性肝功能不全、心源性休克及重度心力衰竭的患者。

1.2 数据收集

1.2.1 临床资料 收集入选患者的临床资料包括年龄、性别及是否有高血压、糖尿病、吸烟、陈旧性心肌梗死病史,射血分数(ejection fraction, EF);血清学指标:C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)浓度、甘油三酯(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、尿酸和花生四烯酸途径(arachidonic acid, AA)、腺苷二磷酸(adenosine 5'-diphosphate, ADP)受体途径血小板抑制率;造影特征包括病变部位:前降支(left anterior descending artery, LAD)、回旋支(circumflex artery, LCX)、右冠状动脉(right coronary artery, RCA),病变的长度、直径;口服他汀药物的种类;临床表现。

1.2.2 相关定义 吸烟:>1支/d,连续吸烟>1年,高血压标准参照《2014年中国高血压防治指南》:收缩压 ≥ 140 mmHg(1mmHg=0.133kPa),舒张压 ≥ 90 mmHg,糖尿病标准参照《2013年中国2型糖尿病防治指南》。

1.3 研究方法

1.3.1 仪器、试剂、药品 数字减影血管造影机(GE、PHILIPS、TOSHIBA公司);TEG(GE5000)和Haemoscope公司提供的TEG检测试剂盒(高岭土、激活剂F、AA和ADP);氯吡格雷(赛诺菲公司)、阿司匹林(拜耳公司)、瑞舒伐他汀(阿斯利康公司)、阿托伐他汀(辉瑞公司)、普伐他汀(中美上海施贵宝公司)。

1.3.2 冠状动脉造影术及支架植入术 所有患者按照标准方法行冠状动脉造影检查,根据病变狭窄是否>70%决定是否进一步植入支架治疗,支架植入后确定支架的位置及残余狭窄。

1.3.3 血小板功能检测方法 血液标本采集后放在含有枸橼酸盐(citrate, 9NC凝固的枸橼酸盐3.2%)和肝素(BD公司,美国)的负压管中,在TEG5000机器上进行描绘测定,最后结果由输血科的专门人员进行确定。

1.4 评定标准

按照Haemoscope公司的产品说明书,使用氯吡格雷和阿司匹林治疗后,血小板ADP受体和AA途径抑制率 $\geq 75\%$ 为效果良好,50%~75%为起效, $\geq$

50%为药物敏感, < 50%为药物不敏感。支架内再狭窄标准^[5]: 支架植入段和支架远近段各5mm节段管腔狭窄 $\geq 50\%$ 。

1.5 统计学处理

采用SPSS17.0统计软件对数据进行统计学处理, 其中计量资料以均数 $\pm$ 标准差来表示, 计数资料以百分率(%)表示, 单因素分析时, 计数资料采用卡方检验分析组间差异, 计量资料采用t检验分析组间差异, 多因素分析时采用二分类logistic多元回归分析, 计算比值比及95%可信区间(confidence interval, CI)。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

记录所有患者的临床资料, 包括年龄、性别、高血压、糖尿病、血脂水平、造影特征等, 比较ISR组和非ISR组的组间差异, 结果发现ISR组和非ISR组在年龄、吸烟、性别、高血压、陈旧性心肌梗死史、病变部位、病变直径、血脂水平、尿酸浓度、EF及口服他汀类药物的种类方面差异均无统计学意义($P > 0.05$), 而在糖尿病患者比例、CRP浓度、ADP抑制率、AA抑制率、病变长度及临床表现方面差异有统计学意义($P < 0.05$, 表1)。

2.2 影响ISR的多因素分析

将患者的临床资料进行多因素logistic多元回归分析发现, ADP抑制率和病变长度是ISR的危险因素(表2)。

3 讨论

自裸支架时代开始, PCI术后ISR的发生就困扰着临床医师, ISR的发生高峰时间通常出现在PCI术后6~9个月, 目前关于引起ISR的原因尚不明确。尽管目前临床上使用的大部分是药物涂层的支架, 然而术后也有部分患者发生ISR^[6]。一些研究认为, 在DES时代, ISR发生的较强烈的预测因素为小血管和长的病变, 支架植入后最终的管腔直径及不同的药物支架抗再狭窄的能力也不同, 同时还与糖尿病及开口部位病变等因素有关^[7]。还有一些研究认为ISR的发生可能与患者对支架金属过敏而引起的持续性的慢性炎症反应加重新生内膜的增生、支架断裂、支架植入后未能完全扩张和相邻支架之间存在缝隙等有关^[1,8]。然而, 关于抗血小板药物的疗效与发生ISR的关系很少有报道, 通常PCI术后患者要常规服用氯吡格雷+阿司匹林至少1年以上, 抗血小板药物

不敏感、尤其是氯吡格雷低反应者, 有较高的风险发生支架植入后的缺血性事件^[9], 这也是部分患者PCI术后规律口服双联抗血小板药物仍发生ISR的原因之一, 有报道说抗血小板药物抵抗与PCI术后早期支架内血栓的形成有关^[10]。

我们的研究结果显示, 当对患者的相关临床资料进行logistic回归分析并校正其他危险因素后, 发现只有ADP抑制率($P = 0.011$)、病变长度($P = 0.021$)与ISR的发生有关, 而以往公认的糖尿病经校正后

表1 ISR组和非ISR组临床特征
Table 1 Clinical characteristics of all subjects in ISR and non-ISR groups

Item	ISR (n = 20)	Non-ISR (n = 66)
General characteristics		
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	62.75 $\pm$ 6.92	61.12 $\pm$ 12.07
Male/Female(n/n)	13/7	40/26
Smoker[n(%)]	9 (45.0)	26 (39.4)
Hypertension[n(%)]	12 (60.0)	38 (57.6)
Diabetes[n(%)]	8 (40.0)	12 (18.2)*
Old myocardial infarction [n(%)]	7 (35.0)	16 (24.2)
EF($\bar{x} \pm s$)	54.85 $\pm$ 4.02	56.52 $\pm$ 3.93
Clinical symptom[n(%)]		
No symptom	3 (15.0)	28 (42.4)*
Unstable angina	12 (60.0)	12 (18.2)**
Acute myocardial infarction	2 (10.0)	0 (0.0)**
Stable angina	3 (15.0)	26 (39.4)*
Angiographic data		
LAD lesion[n(%)]	8 (40.0)	28 (42.4)
LCX lesion[n(%)]	4 (20.0)	14 (21.2)
RCA lesion[n(%)]	8 (40.0)	24 (36.4)
Type A lesion[n(%)]	13 (65.0)	38 (57.6)
Type B lesion[n(%)]	5 (25.0)	20 (30.3)
Type C lesion[n(%)]	2 (10.0)	8 (12.1)
Lesion diameter(mm, $\bar{x} \pm s$)	2.86 $\pm$ 0.39	3.04 $\pm$ 0.48
Lesion length(mm, $\bar{x} \pm s$)	27.20 $\pm$ 3.19	22.94 $\pm$ 4.67**
Laboratory data($\bar{x} \pm s$)		
Uric acid(μ mol/L)	338.45 $\pm$ 68.45	318.86 $\pm$ 83.88
TG(mmol/L)	1.55 $\pm$ 0.63	1.43 $\pm$ 0.70
TC(mmol/L)	3.57 $\pm$ 1.13	3.60 $\pm$ 0.76
LDL-C(mmol/L)	2.02 $\pm$ 0.51	1.91 $\pm$ 0.50
HDL-C(mmol/L)	1.00 $\pm$ 0.31	1.10 $\pm$ 0.16
ADP inhibition rate	35.80 $\pm$ 15.58	60.31 $\pm$ 20.91**
AA inhibition rate	68.54 $\pm$ 17.63	78.59 $\pm$ 20.39*
CRP(mg/L)	6.36 $\pm$ 2.27	3.14 $\pm$ 3.23**
Statins type[n(%)]		
Atorvastatin	14 (70.0)	49 (74.2)
Rosuvastatin	4 (20.0)	11 (16.7)
Pravastatin	2 (10.0)	6 (9.1)

ISR: in-stent restenosis; EF: ejection fraction; LAD: left anterior descending artery; LCX: circumflex artery; RCA: right coronary artery; TG: triglycerides; TC: total cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; ADP: adenosine 5'-diphosphate; AA: arachidonic acid; CRP: C-reactive protein. Compared with ISR group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表2 影响PCI术后ISR的相关危险因素
Table2 Logistic regression analysis of risk factors of ISR after PCI

Risk factor	Regression coefficient	Wald	P	Exp (B)	95% CI
Age	0.056	1.183	0.277	1.058	0.956-1.171
Sex	-0.337	0.12	0.729	0.714	0.106-4.802
Hypertension	0.95	0.706	0.401	2.585	0.282-23.701
Smoker	-0.432	0.029	0.721	0.649	0.061-6.914
Diabetes	0.163	0.128	0.864	1.177	0.182-7.612
TG	0.946	1.561	0.212	2.576	0.584-11.371
TC	0.761	1.391	0.238	2.14	0.604-7.575
LDL-C	-2.13	2.24	0.134	0.119	0.007-1.933
HDL-C	-0.227	0.013	0.908	0.797	0.017-38.368
Uric acid	0.007	0.919	0.338	1.007	0.993-1.021
CRP	0.2	2	0.157	1.222	0.926-1.612
Lesion diameter	-0.717	0.333	0.564	0.488	0.043-5.568
Lesion length	0.362	5.31	0.021	1.437	1.056-1.955
Old myocardial infarction	0.787	0.607	0.436	2.196	0.304-15.891
EF	-0.034	0.095	0.757	0.966	0.778-1.200
ADP inhibition rate	-0.075	6.508	0.011	0.927	0.875-0.983
AA inhibition rate	0	0	0.989	1	0.953-1.050

PCI: percutaneous coronary intervention; ISR: in-stent restenosis; CI: confidence interval; TG: triglycerides; TC: total cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; CRP: C-reactive protein; EF: ejection fraction; ADP: adenosine 5'-diphosphate; AA: arachidonic acid

与ISR的发生无关,这与既往类似报道不一致,这可能与不同的研究观察的样本特征不一致或本研究的样本量较少有关。虽然ISR组的AA抑制率低于非ISR组,但经过多元回归分析后发现两组并无统计学意义,可能与ISR组AA抑制率已>50%有关。我们的研究结果中ISR的发生率为23%,高于一些大样本的研究报道^[6],考虑可能与我们的样本量较少和入选的B、C型病变患者较多有关,病变越复杂则发生ISR的概率越高。我们的研究发现ISR的发生与患者对氯吡格雷的低反应性有关。另外有研究显示^[11-13],PCI术后患者应用三联抗血小板治疗[氯吡格雷+阿司匹林+西洛他唑(cilostazol)]或双联抗血小板治疗[普拉格雷(prasugrel)+阿司匹林],与常规PCI术后的双联抗血小板治疗(氯吡格雷+阿司匹林)比较,前者无论是在常规病变患者、糖尿病患者或长病变患者中,其ISR的发生率均明显降低,也说明了ISR的发生与患者对氯吡格雷的低反应性有关。关于氯吡格雷的低反应性与ISR的发生关系目前还不确定,我们的研究发现,ISR组患者的血浆CRP的水平高于非ISR组($P=0.032$, $OR=1.564$)。最近的一项关于PCI术后6个月随访的研究^[14]也同样发现氯吡格雷低反应组的CRP水平高于对照组,对于动脉粥样硬化的发展和ISR的发生来说,血浆CRP是一项重要的生物学标志^[15]。一项在PCI术后应用光学相干断层成像随访的研究显示,血浆CRP水平高的患者其血管再狭窄的组织对称率也高^[16]。我们的研究中ISR组急性冠脉综合征的患者多于非ISR组($P<0.05$)。Lu等^[17]的一项研究结果显示,在急性冠

状动脉综合征患者中,CRP的增高与增加血浆纤维蛋白凝块的强度和血小板反应性及降低氯吡格雷对血小板的抑制率有关。国内的一项研究^[18]显示,CRP能作用于血小板表面的FcγR II a和FcγR III受体,通过受体与配体绑定作用直接激活血小板,而且CRP能促进活性氧类(reactive oxygen species, ROS)的产生,ROS能促进血小板与内皮细胞的黏附。因此,ADP低反应性可能通过炎症反应促进内膜的增生和动脉粥样硬化的进展,导致了血浆纤维蛋白凝块的强度增加和降低氯吡格雷对血小板的抑制率,而这些因素共同作用导致了ISR的发生。

本研究结果提示,PCI术后的患者在积极干预常规危险因素的基础上,术后加强对抗血小板药物抗血小板功能的检测,有助于早期发现患者对氯吡格雷的低反应性,进而采取相应的干预措施来减少ISR的发生。当然,本研究也有不足之处:首先,关于ISR的造影结果的判断是通过肉眼粗测,而不是通过定量法、血管内超声及光学相干断层成像来完成;其次,本研究为单中心的小样本研究,因此结论存在一定的局限性,仍需要多中心的大样本研究来验证;再者,氯吡格雷低反应性可能是多因素的,如基因多态性、受其他药物(经CYP3A4途径代谢的药物竞争)的影响等,本文并没有考虑到这些因素对结果带来的影响。

【参考文献】

- [1] Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, et al. In-stent

- restenosis in the drug-eluting stent era[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(23): 1897-1907.
- [2] Kastrati A, Byrne R. New roads, new ruts: lessons from drug-eluting stent restenosis[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(2): 165-167.
- [3] Ogita M, Miyauchi K, Kurata T, *et al*. Clinical impact of angiographic restenosis after bare-metal stent implantation on long-term outcomes in patients with coronary artery disease[J]. *Circ J*, 2011, 75(11): 2566-2572.
- [4] Cattano D, Altamirano AV, Kaynak HE, *et al*. Perioperative assessment of platelet function by Thromboelastograph platelet mapping in cardiovascular patients undergoing non-cardiac surgery[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2013, 35(1): 23-30.
- [5] Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, *et al*. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome[J]. *Circulation*, 1999, 100(18): 1872-1878.
- [6] Cassese S, Byrne RA, Tada T, *et al*. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography[J]. *Heart*, 2014, 100(2): 153-159.
- [7] Rathore S, Terashima M, Katoh O, *et al*. Predictors of angiographic restenosis after drug eluting stents in the coronary arteries: contemporary practice in real world patients[J]. *EuroIntervention*, 2009, 5(3): 349-354.
- [8] Saito T, Hokimoto S, Oshima S, *et al*. Metal allergic reaction in chronic refractory in-stent restenosis[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2009, 10(1): 17-22.
- [9] Reny JL, Bonvini RF, Bonvini JM, *et al*. Poor responsiveness to antiplatelet drugs in acute coronary syndromes: clinical relevance and management[J]. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30(1): e41-e50.
- [10] Li L, Li HY, Qiao R, *et al*. Predictive value of antiplatelet resistance on early stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(4): 626-633.
- [11] Lee SW, Park SW, Kim YH, *et al*. Comparison of triple versus dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation (from the DECLARE-LONG trial)[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(7): 1103-1108.
- [12] Lee SW, Park SW, Kim YH, *et al*. Drug-eluting stenting followed by cilostazol treatment reduces late restenosis in patients with diabetes mellitus. The DECLARE-DIABETES Trial (A Randomized Comparison of Triple Antiplatelet Therapy with Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Diabetic Patients)[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 51(12): 1181-1187.
- [13] Lee SW, Park SW, Kim YH, *et al*. A randomized, double-blind, multicenter comparison study of triple antiplatelet therapy with dual antiplatelet therapy to reduce restenosis after drug-eluting stent implantation in long coronary lesions: results from the DECLARE-LONG II (Drug-Eluting Stenting Followed by Cilostazol Treatment Reduces Late Restenosis in Patients with Long Coronary Lesions) trial[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 57(11): 1264-1270.
- [14] Ge H, Zhou Y, Liu X, *et al*. Relationship between plasma inflammatory markers and platelet aggregation in patients with clopidogrel resistance after angioplasty[J]. *Angiology*, 2012, 63(1): 62-66.
- [15] Turak O, Ozcan F, Isleyen A, *et al*. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(10): 1405-1410.
- [16] Niccoli G, Dato I, Imaeva AE, *et al*. Association between inflammatory biomarkers and in-stent restenosis tissue features: an Optical Coherence Tomography Study[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(8): 917-925.
- [17] Lu D, Owens J, Kreutz RP. Plasma and whole blood clot strength measured by thrombelastography in patients treated with clopidogrel during acute coronary syndromes[J]. *Thromb Res*, 2013, 132(2): e94-e98.
- [18] Zhang Z, Yang Y, Hill MA, *et al*. Does C-reactive protein contribute to atherothrombosis via oxidant-mediated release of pro-thrombotic factors and activation of platelets[J]? *Front Physiol*, 2012, 3: 433.

(编辑: 李菁竹)