·临床研究·

双倍剂量氯吡格雷治疗 CYP2C19 中间代谢型老年急性心肌梗死患者的效果

赵博,彭建军*,任利辉
(首都医科大学附属北京世纪坛医院心血管内科,北京 100038)

【摘 要】 **目的** 探讨双倍剂量氯吡格雷治疗 CYP2C19 中间代谢型老年急性心肌梗死患者(AMI)的临床效果。**方法** 入选 2016 年 8 月至 2018 年 8 月北京世纪坛医院心血管内科收治的 CYP2C19 中间代谢型老年 AMI 患者 196 例,随机数表法分为研究组和对照组,每组 98 例。2 组患者均行经皮冠状动脉介入(PCI)术,研究组患者术后首次口服氯吡格雷 300 mg 后 150 mg/次,服用 3 个月后改为 75 mg/次。对照组患者首次口服氯吡格雷 300 mg 后 75 mg/次。2 组患者均服药 1 年,1 次/d。比较 2 组患者治疗前后心功能相关指标和白细胞介素-8(IL-8)及 C-反应蛋白(CRP)水平,以及临床疗效、不良反应发生率和复发率。应用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行分析。依据数据类型采用 t 检验或 χ^2 检验进行组间比较。**结果** 和对照组相比,研究组患者治疗后 QRS[(4.74±0.81)和(5.68±0.63)分]、梗死面积[(13.86±2.47)%和(17.23±3.02)%]、肌钙蛋白[(1.08±0.25)和(3.12±0.77)μg/L]、肌酸激酶同工酶-MB[(45.82±8.45)和(55.83±10.26)U/L]、IL-8[(39.54±8.22)和(55.28±11.64)μg/L]和 CRP[(5.22±0.86)和(7.13±0.92)mg/L]水平低,左心室射血分数[(52.90±5.83)%和(44.93±5.46)%]水平高,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。研究组相比对照组总有效率[89.80%(88/98)和 78.57%(77/98)]高,不良反应发生率[4.08%(4/98)和 11.22%(11/98)]和复发率[2.04%(2/98)8.16%和(8/98)]低,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 双倍剂量氯吡格雷治疗不耐受替格瑞洛 CYP2C19 中间代谢型老年 AMI 患者具有较好的临床疗效,不良反应发生率和复发率低。

【关键词】 急性心肌梗死;替格瑞洛;氯吡格雷;CYP2C19
【中图分类号】 R541.4;R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.05.083

Efficacy of double dose clopidogrel in treatment of acute myocardial infarction in elderly patients with intermediate metabolic CYP2C19 metabolism

ZHAO Bo, PENG Jian-Jun*, REN Li-Hui
(Department of Cardiology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the efficacy of double dose of clopidogrel in the treatment of acute myocardial infarction (AMI) in the elderly patients with ticagrelor CYP2C19 intermediate metabolism. **Methods** A total of 196 elderly patients with acute myocardial infarction were enrolled, who were admitted to the Cardiology Department in Beijing Shijitan Hospital from August 2016 to August 2018. All patients were found to be of CYP2C19 intermediate metabolism and randomized into the study group and control group (98 in each group). The two groups underwent percutaneous coronary intervention (PCI). The study group took oral clopidogrel at 300 mg for the first time after surgery, then at 150 mg once for three months before shifted to 75 mg once. The control group took oral clopidogrel at 300 mg for the first time after surgery and then at 75 mg once. Both groups took medication once daily for 1 year. The two groups were compared in cardiac function related indicators and inflammatory factors interleukin-8 (IL-8) and C-reactive protein (CRP) levels before and after treatment as well as clinical efficacy, adverse reaction rate and recurrence rate. SPSS statistics 22.0 was used to analyze the data. Student's t test or Chi-square test was employed for intergroup comparison. **Results** Compared with the control group after treatment, the study group had lower QRS [(4.74±0.81) *vs* (5.68±0.63) score], myocardial infarction [(13.86±2.47)% *vs* (17.23±3.02)%], cardiac troponin [(1.08±0.25) *vs* (3.12±0.77) μg/L], creatine kinase isoenzyme-MB [(45.82±8.45) *vs* (55.83±10.26) U/L], IL-8 [(39.54±8.22) *vs* (55.28±11.64) μg/L] and CRP [(5.22±0.86) *vs* (7.13±0.92) mg/L], but higher left ventricular ejection fraction [(52.90±5.83)% *vs* (44.93±5.46)%], the difference being

收稿日期:2019-08-17;接受日期:2019-10-21
通信作者:彭建军,E-mail:zyong631@sohu.com

statistically significant. The total effective rate was significantly higher in the study group than the control group [89.80% (88/98) *vs* 78.57% (77/98)], but the incidence of adverse reactions [4.08% (4/98) *vs* 11.22% (11/98)] and recurrence rate [2.04% (2/98) *vs* 8.16% (8/98)] in the former was significantly lower than the latter, the differences being statistically significant. **Conclusion** Double dose of clopidogrel has a good clinical efficacy in the treatment of acute myocardial infarction in the elderly patients with ticagrelor CYP2C19 intermediate metabolism with low incidence of adverse reactions and recurrence rate.

【Key words】 acute myocardial infarction; ticagrelor; clopidogrel; CYP2C19

Corresponding author: *PENG Jian-Jun*, *E-mail*: *zking680@sina.com*

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是心血管疾病中最严重的一种,发病急,病情危重,是冠心病患者死亡的最主要原因[1]。研究表明再灌注治疗是 AMI 治疗的关键[2],目前经皮冠状动脉介入(precutaneous coronary interventions, PCI)术为首选治疗方法,该方法可在短时间内实现缺血心肌细胞的再灌注,改善心肌缺血缺氧症状,但术后二次梗死发生率较高,故 AMI 患者 PCI 术后的药物维持治疗至关重要。

氯吡格雷是一种经过代谢后形成活化产物的前体药物,是广泛应用于心血管疾病患者的抗血小板药物,可显著改善 AMI 患者预后[3]。然而研究人员发现 CYP2C19 基因变异的部分 AMI 患者使用氯吡格雷后会出现主要不良心血管反应事件[4],因此临床药物基因组学实施联盟建议 CYP2C19 基因缺陷患者增加氯吡格雷使用剂量或换用其他抗血小板药物。老年 AMI 患者常合并支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD),多数不能耐受替格瑞洛[5]。研究表明增加氯吡格雷剂量的双联抗血小板治疗方法可降低脑卒中患者复发率,且不增加出血事件的发生,同时改善神经功能效果优于常规剂量氯吡格雷的抗血小板治疗[6]。目前,双倍剂量氯吡格雷治疗 CYP2C19 中间代谢型老年 AMI 患者的研究较少,为此本研究探讨了不耐受替格瑞洛 CYP2C19 中间代谢型老年 AMI 患者应用加量氯吡格雷后的效果和不良反应。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选 2016 年 8 月至 2018 年 8 月北京世纪坛医院心血管内科收治的老年 AMI 患者 196 例,随机数表法分为研究组和对照组,每组 98 例。患者都进行了 CYP2C19 基因多态性检测,确诊为为中间代谢型并接受 PCI 术治疗。纳入标准:符合世界卫生组织(world health organization, WHO)和世界心脏联盟(world heart federation, WHF)AMI 诊断标准[7];年龄 75 ~ 85 岁;基因分型为 CYP2C19 * 1/ * 2 或 CYP2C19 * 1/ * 3;无出血高风险;发病≤24 h;不耐受替格瑞洛;所有患者均签署知情同意书。排除标准:出血倾向;药物过敏或出血病史;肝肾功能不全者。

1.2 方法

1.2.1 基因检测 采用核酸芯片杂交法进行基因检测,检测设备为 BE-2.0 生物芯片识度仪、BR-526-24 全自动杂交仪(上海百傲科技有限公司)。入院当天抽取患者静脉血 3 ml,加入依地酸二钠(ethylenediaminetetraacetate, EDTA)抗凝,按照外周血细胞 DNA 提取试剂盒步骤说明提取 DNA 后,琼脂糖凝胶电泳检测目的条带。聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)仪扩增后,按照核酸芯片杂交试剂盒说明应用 DNA 测序仪进行基因测序,分析患者 CYP2C19 基因型。

1.2.2 服药方法 2 组患者 PCI 术前均应用阿司匹林、β 受体阻滞剂、他汀类药物和低分子肝素钠等进行治疗。术后均首次口服阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20171021)300 mg,以后 100 mg/次,1 次/d。研究组患者首次口服氯吡格雷[赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字 J20180029]300 mg,以后 150 mg/次,1 次/d,服用 3 个月后更改为 75 mg/次。对照组患者首次口服氯吡格雷 300 mg,以后 75 mg/次,1 次/d。2 组患者均服药 1 年。

1.3 监测指标

所有患者于治疗前后取空腹静脉血 10 ml,检测心功能和炎症相关指标。心功能指标包括肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)和肌酸激酶同工酶-MB(creatine kinase isoenzyme-MB, CK-MB)。炎症因子包括白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)和 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)通过胸超声心动图获得。12 导联心电图机记录患者 12 导联心电图,计算 QRS 评分,共 53 个标准,总分 32 分,每 1 分代表心肌梗死面积占左心室面积的 3%。QRS 评分计算方法:选择 QRS 波形最稳定、干扰最小的

心电图(等电位线最接近水平,无期前收缩)计算Q波和R波宽度,R波和S波的振幅,R/Q和R/S振幅比及R波的变化,然后根据对应的传导类型参考周璇[8]制定的QRS评分标准计算QRS评分,进而根据QRS分值评估心肌梗死面积。同时记录患者治疗过程中发生的不良反应。

1.4 疗效判定

效果显著:临床症状(胸闷、心慌、剧痛)基本消失,心电图ST段恢复正常,美国纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级提高>2级。治疗有效:临床症状改善,心电图稳定,心功能分级提高1级。治疗无效:临床症状未改善,未达到以上标准[9]。总有效率=显效人数+有效人数/总人数。

1.5 随访

所有入选患者均电话随访1年,观察随访期间患者是否再次发生AMI。

1.6 统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件对数据进行分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用t检验。计数资料用例数(百分率)表示,组间比较用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组患者基线资料比较

2组患者年龄、性别、梗死部位、再灌注时间差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$;表1)。

2.2 2组患者心功能相关指标比较

2组患者治疗前相比治疗后QRS评分、梗死面积、cTn和CK-MB水平均下降,LVEF水平提高,且研究组指标水平改善优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$;表2)。

2.3 2组患者IL-8和CRP水平比较

2组患者治疗后相比治疗前IL-8和CRP水平下降,且研究组相比对照组水平低,差异均具有统计学意义($P<0.05$;表3)

表1 2组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups ($n=98$)

Group	Age (years, $\bar{x}\pm s$)	Male [n(%)]	Location of infarction [n(%)]			Time of reperfusion (h, $\bar{x}\pm s$)
			Left anterior descending branch	Left circumflex branch	Right coronary artery	
Study	79.3±10.9	59(60.20)	44 (44.90)	10 (10.20)	44 (44.90)	7.14±0.35
Control	81.0±11.9	55 (56.12)	46 (46.94)	11 (11.22)	41 (41.84)	7.38±0.34
t/χ^2	0.181	0.075	0.247	0.114	0.556	0.779
P value	0.835	0.784	0.985	0.138	0.098	0.364

表2 2组患者心功能相关指标比较

Table 2 Comparison of cardiac function related indicators between two groups ($n=98$, $\bar{x}\pm s$)

Group	QRS (score)	Area of infarction (%)	LVEF (%)	cTn (μg/L)	CK-MB (U/L)
Study					
Before treatment	7.32±1.40	21.54±4.06	36.24±5.32	6.52±1.61	76.45±12.88
After treatment	4.74±0.81*#	13.86±2.47*#	52.90±5.83*#	1.08±0.25*#	45.82±8.45*#
Control					
Before treatment	7.22±1.21	21.85±3.28	35.98±4.90	6.73±2.02	78.47±10.96
After treatment	5.68±0.63*	17.23±3.02*	44.93±5.46*	3.12±0.77*	55.83±10.26*

LVEF: left ventricular ejection fraction; cTn: cardiac troponin; CK-MB: creatine kinase isoenzyme-MB. Compared with before treatment, *$P<0.05$; compared with contrlo group, #$P<0.05$.

表3 2组患者炎症因子比较

Table 3 Comparison of inflammatory factors between two groups ($n=98$, $\bar{x}\pm s$)

Group	IL-8 (μg/L)		CRP (mg/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Study	170.80±25.98	39.54±8.22*#	17.86±3.51	5.22±0.86*#
Control	180.46±32.72	55.28±11.64	17.55±4.32	7.13±0.92

IL-8: interleukin-8; CRP: C-reactive protein. Compared with before treatment, *$P<0.05$; compared with control group, #$P<0.05$.

2.4 2 组患者临床疗效比较

研究组显效 58 例,有效 30 例,总有效率 89.80%。对照组显效 53 例,有效 24 例,总有效率 78.57%。研究组相比对照组总有效率高[89.80%(88/98)和 78.57%(77/98)],差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 2 组患者 AMI 复发率比较

2 组患者均随访 1 年,对照组患者 8 例复发,研究组 2 例复发,研究组相比对照组复发率低[2.04%(2/98)8.16% 和(8/98)],差异具有统计学意义($\chi^2=0.786$;$P<0.05$)。

3 讨 论

氯吡格雷是临床常用的噻吩并吡啶类抗血小板药物,本身不具有药理活性,在体内经酯化反应和氧化作用成为活性代谢产物,受基因多态性影响,其个体差异较大。CYP2C19 基因缺陷可降低血液中氯吡格雷活性代谢物的浓度,削弱抑制血小板程度,增加主要不良心血管事件发生的风险[10]。CYP2C19 基因缺陷杂合型(即中间代谢型)患者情况复杂,该类型患者 CYP2C19 代谢酶活性仍较高,如果没有使用禁忌证,增加氯吡格雷剂量或选用其他类型抗血小板药物均可作为治疗选择。

cTnT、CK-MB、LVEF 和 QRS 评分与心肌细胞损伤程度有关,可反映心功能水平[11]。炎症反应参与 AMI 的发生,IL-8 是促炎因子,可损伤血管内皮,促使炎症因子聚集,加重心肌损伤[12]。CRP 参与机体防御反应,促使血管通透性增加,损伤心肌细胞,但可一定程度限制炎症反应的破坏性,反映组织损伤情况,血浆 CRP 水平是预测 AMI 患者 PCI 术预后的常用指标[13]。本研究结果显示 2 组患者经氯吡格雷治疗后 CRP、IL-8 水平下降,说明氯吡格雷可有效减弱 AMI 患者炎症反应,且研究组患者 cTnT、CK-MB、LVEF、QRS 评分、CRP、IL-8 水平明显比对照组低,LVEF 水平比对照组高,该结果与张帆等[14]研究结果一致。张倩等[15]认为氯吡格雷对血小板的抵抗作用与药物剂量和时间密切相关,增加氯吡格雷剂量是改善氯吡格雷抵抗和提高抗血小板水平的有效手段。氯吡格雷为血小板二磷酸腺苷受体拮抗剂,可抑制纤维蛋白原和糖蛋白受体的合成,还可阻断血小板激活后的级联放大反应,使血小板不能进一步聚集,而患者手术后短期应用双倍剂量氯吡格雷,可较强地抑制血小板激活,从而减轻患者的氯吡格雷抵抗程度[16],因此双倍剂量氯吡格雷能更有效地减轻炎症反应和再灌注损伤。

本研究还显示研究组总有效率高于对照组,差异具有统计学意义($P=0.049$),AMI 的复发率低于对照组,与申文斌等[17]的研究结果相反。分析原因可能是 AMI 患者行 PCI 术后,短期内应用双倍剂量氯吡格雷的抗血小板作用更快、更强,进而减少支架内血栓形成导致的 AMI 再次发生[18]。本研究的不足之处是样本量少,观察时间短,双倍剂量氯吡格雷的总有效率及安全性还有待大量临床试验进一步研究和证实。综上所述,双倍剂量氯吡格雷治疗不耐受替格瑞洛 CYP2C19 中间代谢型老年 AMI 患者具有较好的临床疗效,可缩小心肌梗死面积,减轻炎性损伤,而且不良反应发生率低。

【参考文献】

[1] Kennedy BB, Baird SMJ. Acute myocardial infarction in pregnancy: an update[J]. Perinat Neonatal Nurs, 2016, 30(1): 13-24. DOI: 10.1097/JPN.0000000000000145.

[2] Jinatongthai P, Kongwatcharapong J, Foo CY, *et al*. Comparative efficacy and safety of reperfusion therapy with fibrinolytic agents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and network meta-analysis[J]. Lancet, 2017, 390(10096): 747-759. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31441-1.

[3] Lee CH, Cheng CL, Kao YH, *et al*. Cardiovascular and bleeding risks in acute myocardial infarction newly treated with ticagrelor *vs* clopidogrel in Taiwan[J]. Circ J, 2018, 82(3): 747-756. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0632.

[4] Kim HS, Chang K, Koh YS, *et al*. CYP2C19 poor metabolizer is associated with clinical outcome of clopidogrel therapy in acute myocardial infarction but not stable angina[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2013, 6(5): 514-521. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000109.

[5] 高行娟, 张赛, 陈雪瑾, 等. 不同年龄段男性急性 ST 段抬高型心肌梗死患者临床特征的对比分析[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2019, 27(5): 57-62. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.05.012.
Gao XJ, Zhang S, Chen XJ, *et al*. Comparative analysis of clinical features in male ASTEMI patients with different age groups[J]. Pract J Card Cerebr Pneum Vasc Dis, 2019, 27(5): 57-62. DOI: 10.3969/j.issn.10 08-5971.2019.05.012.

[6] 张小红, 贺鹏, 罗奎, 等. 增量氯吡格雷对中重度脑动脉狭窄 CYP2C19 中间代谢型脑梗死预后影响的临床观察[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 29(15): 1566-1569. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosppharmacyj.2019.15.12.
Zhang XH, He P, Luo K, *et al*. Clinical observation of the effect of dual antiplatelet therapy with conventional dose and incremental clopidogrel on prognosis of intermediate metabolic cerebral infarction in patients with moderate to severe cerebral artery stenosis[J]. Chin J Hosp Pharm, 2019, 29(15): 1566-1569. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosppharmacyj.2019.15.12.

[7] 杨跃进, 杨进刚. 第三版心肌梗死全球定义解读[J]. 中国循环杂志, 2012, 27: 261-263.
Yang YJ, Yang JG. Interpretation of the third global definition of myocardial infarction[J]. Chin Circ J, 2012, 27: 261-263.

[8] 周璇. QRS评分评价慢性闭塞性冠脉病变心肌瘢痕面积[D]. 大连: 大连医科大学附属第一医院, 2018.
Zhou X. Evaluation of myocardial scar area in chronic obstructive coronary artery disease by QRS score[D]. Dalian: The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 2018.

[9] 张凯. 慢性心力衰竭中医证型与LVEF、BNP值及心功能分级的相关性研究[D]. 郑州: 河南中医学院, 2015.
Zhang K. Research on relationship between syndrome differentiation type of TCM, heart function index, LVEF and BNP in patients with chronic heart failure[D]. Zhengzhou: Henan College of Traditional Chinese Medicine, 2015.

[10] Jeong YH, Tantry US, Kim IS, *et al*. Effect of CYP2C19 *2 and *3 loss-of-function alleles on platelet reactivity and adverse clinical events in East Asian acute myocardial infarction survivors treated with clopidogrel and aspirin[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2011, 4(6): 585-594. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962555.

[11] 刘虹宏, 刘兆川, 张誉籍, 等. 替格瑞洛联合重组人脑利钠肽对急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后微循环改善及心肌损伤标志物的影响[J]. 中国医药, 2019, 14(3): 330-334. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2019.03.003.
Liu HH, Liu ZC, Zhang YJ, *et al*. Effect of ticagrelor combined with recombinant human brain natriuretic peptide on microcirculation improvement and myocardial injury markers in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention[J]. Chin Med, 2019, 14(3): 330-334. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2019.03.003.

[12] Ruparelia N, Chai JT, Fisher EA, *et al*. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies[J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(3): 133-144. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.33.

[13] Hartman MHT, Groot HE, Leach IM, *et al*. Translational overview of cytokine inhibition in acute myocardial infarction and chronic heart failure[J]. Trends Cardiovasc Med, 2018, 28(6): 369-379. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.02.003.

[14] 张帆, 贺立群, 雷健, 等. 老年高危急性冠脉综合征患者介入治疗前应用高负荷剂量氯吡格雷的有效性和安全性[J]. 中国全科医学, 2010, 13(9): 917-919.
Zhang F, He LQ, Lei J, *et al*. Efficacy and safety of high loading dose clopidogrel for elderly high risk patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Chin Gen Pract, 2010, 13(9): 917-919.

[15] 张倩, 王春梅, 朱小玲, 等. 双倍维持剂量氯吡格雷对直接冠状动脉介入术后氯吡格雷抵抗的疗效观察[J]. 临床心血管病杂志, 2012, 28(5): 342-345.
Zhang Q, Wang CM, Zhu XL, *et al*. Impact of double doses of clopidogrel on patients with clopidogrel resistance after primary percutaneous coronary intervention[J]. J Clin Cardiol, 2012, 28(5): 342-345.

[16] 蒋景奎, 李成东. 双倍负荷剂量氯吡格雷对ACS患者PCI近期疗效及血清炎性因子的影响[J]. 河北医学, 2015, 21(2): 213-216. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2015.02.013.
Jiang JK, Li CD. Effect of double loading dose of clopidogrel on the serum inflammatory factors and the short-term effect of PCI in ACS patients[J]. Hebei Med, 2015, 21(2): 213-216. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2015.02.013.

[17] 申文彬, 白静, 陈素芳, 等. 双倍氯吡格雷维持剂量与替格瑞洛对慢代谢型患者的临床效果[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(6): 425-429. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.06.095.
Shen WB, Bai J, Chen SF, *et al*. Clinical efficacy of ticagrelor *versus* double maintenance dose of clopidogrel in poor-metabolizing patients after percutaneous coronary intervention[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17(6): 425-429. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.06.095.

[18] 吴刚, 周健, 盛晓东. 双倍维持剂量氯吡格雷对急性心肌梗死PCI术后不良事件发生的影响[J]. 白求恩医学杂志, 2016, 14(1): 66-67. DOI: 10.16485/j.issn.2095-7858.2016.01.032.
Wu G, Zhou J, Sheng XD. Effect of double maintenance dose of clopidogrel on adverse events after PCI in patients with acute myocardial infarction[J]. J Bethune Med Sci, 2016, 14(1): 66-67. DOI: 10.16485/j.issn.2095-7858.2016.01.032.

(编辑: 王彩霞)