

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2019.05.013

· 临床研究 ·

## 血小板活化标志物、维生素 D 与氯吡格雷抵抗的相关性

陈亮<sup>1</sup>, 刘媛<sup>1</sup>, 梁林<sup>1</sup>, 董娜<sup>1</sup>, 刘志忠<sup>1,2</sup>

1. 中国康复研究中心北京博爱医院检验科, 北京市 100068; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院实验诊断中心, 北京市 100070

通讯作者: 刘志忠, E-mail: lzzlab@126.com

基金项目: 北京市科学技术委员会首都临床特色应用研究(吴阶平)专项(No. Z151100004615002)

## 摘要

**目的** 探讨血小板活化标志物、维生素 D 与缺血性脑卒中患者抗血小板药物抵抗的相关性。

**方法** 2017 年 6 月至 2018 年 6 月, 190 例接受阿司匹林和氯吡格雷联合治疗的缺血性脑卒中患者, 于用药后 7~10 d 检测二磷酸腺苷(ADP)和花生四烯酸(AA)诱导的最大血小板聚集率(MPAR)、血小板 CD<sub>62p</sub> 活化百分率、血浆 P 选择素和维生素 D。根据 MPAR 将患者分为抗血小板药物抵抗组和敏感组。

**结果** 阿司匹林抵抗率为 1.2%, 氯吡格雷抵抗率 24.7% (抵抗组 47 例, 敏感组 143 例)。抵抗组血小板 CD<sub>62p</sub> 活化百分率( $t = -5.232, P < 0.001$ )、高血压患病率( $\chi^2 = 4.878, P < 0.05$ )均高于敏感组, 维生素 D 浓度明显低于敏感组( $t = 3.052, P < 0.01$ ), 两组血浆 P 选择素浓度无显著性差异( $t = -0.684, P = 0.253$ )。Logistic 回归分析结果显示, 高血压(OR = 5.538, 95% CI: 1.204~25.470,  $P < 0.05$ )、血小板 CD<sub>62p</sub> 活化百分率(OR = 1.082, 95% CI: 1.041~1.092,  $P < 0.05$ )是氯吡格雷抵抗的危险因素, 而维生素 D (OR = 0.848, 95% CI: 0.755~0.953,  $P < 0.01$ )是氯吡格雷抵抗的保护因素。

**结论** 抑制血小板活化和补充维生素 D 可能有助于提高氯吡格雷的疗效。

**关键词** 缺血性脑卒中; 血小板活化; 维生素 D; 抗血小板治疗; 药物抵抗

## Relationship of Platelet Activation Markers and Vitamin D to Clopidogrel Resistance

CHEN Liang<sup>1</sup>, LIU Yuan<sup>1</sup>, LIANG Lin<sup>1</sup>, DONG Na<sup>1</sup>, LIU Zhi-zhong<sup>1,2</sup>

1. Department of Laboratory, Beijing Bo'ai Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China; 2. Center for Laboratory Diagnosis, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Correspondence to LIU Zhi-zhong, E-mail: lzzlab@126.com

**Supported by** Beijing Science and Technology Commission Capital Clinical Application Research Program (No. Z151100004615002)

## Abstract

**Objective** To explore the relationship of platelet activation markers and vitamin D to antiplatelet drug resistance in ischemic stroke patients.

**Methods** From June, 2017 to June, 2018, 190 patients with ischemic stroke were tested their maximum platelet aggregation rate (MPAR) induced by adenosine diphosphate (ADP) and arachidonic acid (AA), activation of platelet CD<sub>62p</sub> and P-selectin vitamin D seven to ten days after dual antiplatelet treatment (aspirin 100 mg/d + clopidogrel 75 mg/d). According to the MPAR induced by ADP and AA, the patients were divided into resistance group and sensitive group.

**Results** The prevalence of aspirin resistance was 1.2%, while the prevalence of clopidogrel resistance was 24.7% (47 in the resistance group and 143 in the sensitive group). The activation of platelet CD<sub>62p</sub> ( $t = -5.232, P < 0.001$ ) and the prevalence of hypertension ( $\chi^2 = 4.878, P < 0.05$ ) were more in the resistance group than in the sensitive group, while the vitamin D concentration was less ( $t = 3.052, P < 0.01$ ). There was no significant difference in P-selectin between the resistance and sensitive groups ( $t = -0.684, P = 0.253$ ). Logistic regression analyses showed

作者简介: 陈亮(1977-), 男, 汉族, 吉林松原市人, 在职硕士研究生, 主管检验技师, 主要研究方向: 血小板活化标志物的实验室检测与临床应用。通讯作者: 刘志忠, 主任检验师、副教授, 主要研究方向: 血小板活化标志物的实验室检测与临床应用。

that hypertension (OR = 5.538, 95% CI: 1.204-25.470,  $P < 0.05$ ), activation of platelet CD<sub>62p</sub> (OR = 1.082, 95% CI: 1.041-1.092,  $P < 0.05$ ) and vitamin D (OR = 0.848, 95% CI: 0.755-0.953,  $P < 0.01$ ) were the independent related factors for clopidogrel resistance.

**Conclusion** Inhibition of platelet activation and supplementation of vitamin D may help to overcome the resistance of clopidogrel.

**Key words:** ischemic stroke; platelet activation; vitamin D; antiplatelet therapy; drug resistance

[中图分类号] R743.3 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2019)05-0570-05

[本文著录格式] 陈亮,刘媛,梁林,等. 血小板活化标志物、维生素 D 与氯吡格雷抵抗的相关性[J]. 中国康复理论与实践, 2019, 25(5): 570-574.

**CITED AS:** CHEN Liang, LIU Yuan, LIANG Lin, et al. Relationship of Platelet Activation Markers and Vitamin D to Clopidogrel Resistance [J]. Chin J Rehabil Theory Pract, 2019, 25(5): 570-574.

缺血性脑卒中发病与血小板黏附、聚集率增加密切相关,因此,缺血性脑卒中患者需要长期规律服用抗血小板药物。我国临床应用最多的抗血小板药物是阿司匹林和氯吡格雷<sup>[1]</sup>,然而临床上部分患者应用效果欠佳。抗血小板治疗后高残留血小板反应性(抗血小板药物抵抗)增加了再发缺血性血管事件的风险<sup>[2-3]</sup>。亚洲人中,氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance, CR)发生率为 20%~65%,远高于其他人种<sup>[4]</sup>。

血小板活化是动脉粥样硬化血栓的标志特征之一,血小板活化后血小板聚集率增加,平均血小板体积增大,氧自由基、血栓素和血小板活化因子合成明显增加。血小板 P 选择素又称 CD<sub>62p</sub>,是一种存在于血管内皮细胞 Weibel-Palade 小体膜和血小板 α 颗粒膜上的糖蛋白,主要通过介导粒细胞和单核细胞在血管内皮细胞表面的滚动,以及促使血小板与滚动细胞的黏附,在炎症和血栓形成等方面起重要作用<sup>[5]</sup>。血小板活化受多种因素影响,如高糖<sup>[6]</sup>、炎症因子<sup>[7]</sup>、脂多糖、病毒感染等。近年来,人们发现 25-羟维生素 D (25-hydroxyvitamin D, 25-OHvitD)具有广泛的生物学效应,除参与经典钙磷代谢调节外,还参与免疫调节及多种细胞的分化、增殖。血小板线粒体有维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)表达,表明维生素 D 可以通过 VDR 的线粒体非基因组活性或钙信号的直接调制,调节血小板活化<sup>[8-9]</sup>。

基于 P 选择素、维生素 D 与血小板活化的潜在联系,我们系统分析它们与缺血性脑卒中患者抗血小板药物抵抗的相关性,以期发现药物抵抗的预测因子。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

连续收集 2017 年 6 月至 2018 年 6 月中国康复研究中心北京博爱医院的缺血性脑卒中住院患者 190 例,

均符合中华医学会神经病学分会脑血管病学组制定的中国急性缺血性脑卒中诊治指南的诊断标准,并经头颅 CT 和 MRI 证实。

纳入标准:① TOAST 分型为动脉粥样硬化型脑梗死和小动脉闭塞型脑梗死;② 患者和家属知情同意。

排除标准:① 伴阿尔茨海默病;② 入院时有发热、缺氧、意识障碍及血流动力学障碍;③ 对乙酰水杨酸过敏;④ 近 1 周内使用除阿司匹林外的非甾体抗血小板药、低分子肝素、华法林等影响血小板聚集功能的药物;⑤ 血小板计数  $> 450 \times 10^9 / L$  或  $< 100 \times 10^9 / L$ ;⑥ 并发较严重的肝、肾功能不全,或肿瘤、免疫系统和呼吸系统等疾病;⑦ 近 1 个月内曾经历手术或严重外伤。

本研究获我院医学伦理委员会批准。

## 1.2 方法

### 1.2.1 资料收集

收集患者的一般情况(年龄、性别、身高、体重等)、既往病史(高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、卒中史等)、个人史(吸烟、饮酒史等)、服药史、家族史、实验室检查和影像学资料(CT 或 MRI)。

### 1.2.2 抗血小板治疗

入院后给予吸氧,监测血压、心率等,根据情况调整血压、血糖、血脂,保持呼吸道通畅,进行营养支持。符合条件的患者予尿激酶、纤溶酶原激活剂等溶栓治疗。

入组患者均按中国急性缺血性脑卒中诊治指南进行抗血小板治疗,即非心源性缺血性卒中患者早期短程使用阿司匹林联合氯吡格雷,此后长期阿司匹林或氯吡格雷单药治疗<sup>[1]</sup>。阿司匹林(国药准字 J20130078,

Bayer S.p.A)入院时予负荷剂量 300 mg,之后 100 mg/d。加服氯吡格雷(国药准字 H20056410,赛诺菲制药有限公司),入院时予负荷剂量 300 mg,之后 75 mg/d。3周后予阿司匹林或氯吡格雷单药治疗。

阿司匹林联合氯吡格雷治疗 7~10 d,采集静脉血行血小板功能和生化指标检查。

### 1.2.3 光比浊血小板聚集仪实验

用 2 支 3.8% 枸橼酸钠抗凝真空采血管采集静脉血。血细胞分析仪测定血浆的血小板浓度,用贫血小板血浆调整血小板浓度为 $(200\sim 300)\times 10^9/L$ ,检测血小板聚集率。

应用 LBY-NJ4A 全自动血小板聚集仪(北京泰利康信科技有限公司)以及二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)、花生四烯酸(arachidonic acid, AA)诱导剂(美国 SIGMA 公司),比浊法测定 ADP、AA 诱导的最大血小板聚集率(maximum platelet aggregation rates, MPAR)。采血后分别加 5  $\mu\text{mol/L}$  ADP 10  $\mu\text{l}$ 、0.5 mg/L AA 13  $\mu\text{l}$ ,3 h 内测定 MPAR。AA 诱导的 MPAR  $\geq 20\%$  者定义为阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR),否则为阿司匹林敏感(aspirin sensitivity, AS);ADP 诱导 MPAR  $\geq 50\%$  者定义为 CR,否则为氯吡格雷敏感(clopidogrel sensitivity, CS)<sup>[10]</sup>。

### 1.2.4 CD<sub>62p</sub>活化百分率

使用 FACSCalibur 流式细胞仪及其配套试剂(美国 BD 公司)。荧光素标记抗血小板单克隆免疫荧光染色,阴性对照管中加鼠 IgG1-FITC、CD<sub>61-PE</sub>各 20  $\mu\text{l}$ ,测定管中加入 CD<sub>62p</sub> FITC 20  $\mu\text{l}$ ,再加入全血 5  $\mu\text{l}$ 。室温(24~28  $^{\circ}\text{C}$ )避光反应 15 min,立即加入 1% 多聚甲醛(2~6  $^{\circ}\text{C}$ ) 110 ml 混匀,2~8  $^{\circ}\text{C}$  阴暗处放置 30 min,立即上机获取数据。

### 1.2.5 血浆 P 选择素

血浆 500  $\mu\text{l}$  冻存,酶联免疫吸附试剂盒(武汉 CUSABIO 生物技术公司)测定血浆 P 选择素浓度。

### 1.2.6 血液生化指标及维生素 D

采空腹肘静脉血 4 ml,3000 r/min 离心 10 min,当天检测。采用全自动生化分析仪(迈瑞 BS2000M)检测血液生化指标。采用 Cobas e601 全自动电化学发光免疫分析仪(罗氏公司)和配套试剂检测血清 25-OH-VitD 浓度。25-OH-VitD  $<10\text{ ng/ml}$  为维生素 D 缺乏,10~20 ng/ml 为维生素 D 不足,20~30 ng/ml 为维生素 D 临界,>30 ng/ml 为维生素 D 营养充足。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理。计数资料比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料符合正态分布的,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验。以是否发生 CR 为因变量,以单因素分析有显著性差异的变量为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。显著性水平  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

AR 率 1.2%,CR 率 24.7%。由于 AR 数量少,本研究只分析 CR 的相关因素。

按是否发生 CR 将患者分为 CR 组( $n = 47$ )和 CS 组( $n = 143$ )。CR 组高血压患病率高于 CS 组( $P < 0.05$ ),其他临床参数和生化参数两组间均无显著性差异( $P > 0.05$ )。见表 1。

CR 组 CD<sub>62p</sub> 活化百分率、25-OH-VitD 和 MPAR 均明显高于 CS 组( $P < 0.01$ ),P 选择素两组间无显著性差异( $P > 0.05$ )。见表 2。CR 组维生素 D 缺乏、不足和临界的患者百分比分别为 72%、25% 和 3%,CS 组分别为 25%、66% 和 9% ( $\chi^2 = 44.246, P < 0.001$ )。

多元 Logistic 回归分析显示,高血压、CD<sub>62p</sub> 活化百分率是 CR 的危险因素,25-OH-VitD 是 CR 的保护因素。见表 3。

## 3 讨论

高残留血小板反应性与多种因素有关,包括蛋白组学、代谢组学因素(糖代谢、吸烟、肾功能等影响肝酶或血小板受体表达)和基因组学因素(细胞色素酶 P450、P2Y12 基因多态性等)等<sup>[11]</sup>。对于 CR 患者,可增加氯吡格雷剂量。Wu 等<sup>[12]</sup>对高残留血小板反应性者予双倍剂量氯吡格雷(150 mg/d)治疗,发现血小板反应性显著降低,而不会增加出血性事件的发生率。但也有研究显示<sup>[13]</sup>,高剂量氯吡格雷无法克服 CR。

血小板活化后, $\alpha$  颗粒迅速与血小板膜融合并释放,使 CD<sub>62p</sub> 重新分布于血小板表面,且部分进入血液循环中。CD<sub>62p</sub> 是最具特征性的血小板活化标志物,血液中 CD<sub>62p</sub> 的表达(可溶性 P 选择素)可反映血小板晚期活化状态<sup>[14]</sup>。胡晓芳等<sup>[15]</sup>研究显示,CD<sub>62p</sub> 表达水平与血小板聚集水平呈正相关。黄涛<sup>[16]</sup>等发现,CD<sub>62p</sub> 活化百分率与脑梗死体积呈正相关,而抗血小板药可有效抑制血小板活化,降低血小板 CD<sub>62p</sub> 表达。血小板 CD<sub>62p</sub> 可能与高残留血小板反应性有关。

本研究显示,CR 组 CD<sub>62p</sub> 活化百分数高于敏感组,提示血小板高活化状态是导致药物抵抗的因素之

表 1 CR 组和 CS 组一般情况及危险因素比较

| 项目                        | CS 组( <i>n</i> = 143) | CR 组( <i>n</i> = 47) | <i>t</i> / $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 |
|---------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|------------|
| 性别(男/女, <i>n</i> )        | 73/70                 | 24/23                | 0.000                 | 0.999      |
| 年龄(岁)                     | 66.7±10.42            | 67.65±6.82           | -0.489                | 0.626      |
| 体质量指数(kg/m <sup>2</sup> ) | 23.75±3.21            | 24.27±2.83           | 0.452                 | 0.524      |
| 吸烟( <i>n</i> )            | 45                    | 14                   | 0.047                 | 0.829      |
| 饮酒( <i>n</i> )            | 6                     | 4                    | 1.321                 | 0.250      |
| 高血压( <i>n</i> )           | 114                   | 44                   | 4.878                 | 0.027      |
| 冠心病( <i>n</i> )           | 16                    | 8                    | 1.090                 | 0.296      |
| 糖尿病( <i>n</i> )           | 73                    | 28                   | 1.033                 | 0.310      |
| 甘油三酯(mmol/L)              | 1.45±0.73             | 1.7±0.84             | -1.672                | 0.098      |
| 总胆固醇(mmol/L)              | 4.03±1.06             | 4.2±1.38             | -0.438                | 0.662      |
| 低密度脂蛋白(mmol/L)            | 2.72±0.73             | 2.87±0.71            | -1.426                | 0.178      |
| 尿酸( $\mu$ mol/L)          | 339.2±99.3            | 367.6±95.74          | -1.321                | 0.189      |
| 同型半胱氨酸( $\mu$ mol/L)      | 15.6±4.85             | 16.4±9.19            | 0.709                 | 0.480      |
| 血糖(mmol/L)                | 6.1±1.99              | 6.5±2.67             | -0.809                | 0.421      |
| 糖化血红蛋白(%)                 | 6.8±1.66              | 7.2±1.98             | 0.905                 | 0.368      |

表 2 两组血浆 P 选择素、血小板 CD<sub>62p</sub> 活化百分率、维生素 D 及 MPAR 的比较

| 项目                         | CR 组( <i>n</i> = 47) | CS 组( <i>n</i> = 143) | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|----------------------------|----------------------|-----------------------|------------|------------|
| 血浆 P 选择素(ng/ml)            | 55.4±15.82           | 53.8±14.93            | -0.684     | 0.253      |
| CD <sub>62p</sub> 活化百分率(%) | 25.84±4.52           | 12.45±3.96            | -5.232     | < 0.001    |
| 25-OHVitD (ng/ml)          | 8.92±4.35            | 13.7±4.81             | 3.052      | 0.003      |
| MPAR <sup>a</sup> (%)      | 65.8±9.47            | 30.7±11.21            | -15.709    | < 0.001    |

注: a. ADP 诱导

表 3 CR 组的多因素 Logistic 回归分析结果

| 自变量                     | OR    | 95% CI       | <i>P</i> 值 |
|-------------------------|-------|--------------|------------|
| 高血压                     | 5.538 | 1.204~25.470 | 0.028      |
| CD <sub>62p</sub> 活化百分率 | 1.082 | 1.041~1.092  | 0.015      |
| 25-OHVitD               | 0.848 | 0.755~0.953  | 0.006      |

一。而血浆可溶性 P 选择素浓度与氯吡格雷抵抗无关,一方面由于其反映血小板晚期活化状态<sup>[14]</sup>,另一方面由于内皮细胞被激活,内皮细胞 P 选择素表达上调<sup>[17]</sup>,并部分释放入血,因而不能特异地反映血小板活化状态。

维生素 D 是一种脂溶性维生素,在体内主要以 25-OHVitD 存在,反映维生素 D 的饮食摄入和皮肤合成<sup>[18]</sup>。血小板上存在 VDR<sup>[8]</sup>,因而血小板功能受到维生素 D 影响。维生素 D 缺乏对止血和血栓形成的不良影响在体外和动物实验中得到证实。维生素 D 可以减少纤溶酶原激活剂 I、组织因子和血栓调节蛋白的表达<sup>[19]</sup>。本研究显示,维生素 D 缺乏在缺血性脑卒中患者中普遍存在,而 CR 患者尤为突出。

维生素 D 不足影响血小板功能。与生理盐水对照组相比,用骨化三醇预处理健康人和糖尿病患者血小板,能显著降低 ADP 诱导的血小板聚集率<sup>[20]</sup>。在稳定型心绞痛患者中,维生素 D 水平与平均血小板体积呈负相关<sup>[21]</sup>。而平均血小板体积与冠心病、急性冠脉综合征、高血压、脑卒中以及包括死亡率在内的不良结果的增加率或风险有关,平均血小板体积升高是心、脑血管疾病患者潜在的预后生物标志物<sup>[22]</sup>。维生素 D 降低可能促进血小板活化,导致高血小板聚集率。维生素 D 对血小板 CD<sub>62p</sub> 表达的抑制作用及其分子机制需要进一步研究。

血尿酸浓度与血小板反应性关系的研究有不同结论。尿酸升高是动脉粥样硬化的危险因素之一。



Yildiz等<sup>[23]</sup>认为,高尿酸导致阿司匹林抵抗。Barbieri等<sup>[24]</sup>认为,尿酸浓度不影响阿司匹林、氯吡格雷和替格瑞洛的反应性。我们认为,患者患病期间,临床对这些传统的动脉粥样硬化因素进行了有针对性的治疗和控制,医疗因素改变了患者尿酸基线浓度,从而导致研究结果的差异。

本研究显示,高血压是CR发生的独立风险因素,与其他关于中国人群的研究一致<sup>[25-26]</sup>。

本研究显示,低维生素D水平、血小板CD<sub>62p</sub>活化百分率增加是缺血性脑卒中患者发生CR的独立风险因素。进一步研究应探索改善这些风险因素对氯吡格雷抵抗和卒中后不良事件发生的影响。

## 参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 258-273.
- [2] Kim J T, Heo S H, Choi K H, et al. Clinical implications of changes in individual platelet reactivity to aspirin over time in acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2015, 46(9): 2534-2540.
- [3] Kim J T, Choi K H, Park M S, et al. Clinical significance of acute and serial platelet function testing in acute ischemic stroke [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(11): e008313.
- [4] Yi X, Lin J, Zhou Q, et al. Clopidogrel resistance increases rate of recurrent stroke and other vascular events in Chinese population [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(5): 1222-1228.
- [5] 陈涓涓,陈淮菁,林凯华,等. P选择素、P选择素糖蛋白配体-1及C反应蛋白与青年性脑梗死不同TOAST亚型的关系[J]. 广东医学, 2014, 35(24): 3831-3833.
- [6] 王景尚,孙明月,殷惠军,等. 阿司匹林对波动高糖诱导内皮损伤过程中血小板活化的影响[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(1): 50-54.
- [7] Bester J, Pretorius E. Effects of IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity [J]. Sci Rep, 2016, 6: 32188.
- [8] Silvagno F, de Vivo E, Attanasio A, et al. Mitochondrial localization of vitamin D receptor in human platelets and differentiated megakaryocytes [J]. PLoS One, 2010, 5(1): e8670.
- [9] Borst O, Muenzer P, Schmid E, et al. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> dependent inhibition of platelet Ca<sup>2+</sup> signaling and thrombus formation on klotho-deficient mice [J]. FASEB J, 2014, 28: 2108-2119.
- [10] 王志军,王硕,王泽宇,等. 介入治疗对冠心病患者血小板活化指标和抗血小板治疗效果及预后的影响研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(33): 4125-4129.
- [11] 王婷婷,陈玮琪,王伊龙. 缺血性脑卒中的精准抗血小板治疗[J]. 精准医学杂志, 2018, 33(1): 86-91.
- [12] Wu X, Liu G, Lu J, et al. Administration of ticagrelor and double-dose clopidogrel based on platelet reactivity determined by verify now-P2Y12 for Chinese subjects after elective PCI [J]. Int Heart J, 2017, 58(2): 167-173.
- [13] González A, Moniche F, Cayuela A, et al. Effect of CYP2C19 polymorphisms on the platelet response to clopidogrel and influence on the effect of high versus standard dose clopidogrel in carotid artery stenting [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2016, 51(2): 175-186.
- [14] 马丽,李杰,穆叶塞,等. 急诊介入治疗前后AMI患者P选择素和血小板膜糖蛋白GP II b/III a复合物表达研究[J]. 新疆医科大学学报, 2015, 38(9): 1110-1112.
- [15] 胡晓芳,李娜,王玉红,等. 血小板膜糖蛋白与缺血性脑血管病关系的研究[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(12): 1988-1990.
- [16] 黄涛,王海桥. PAC-1、CD62p和D-Dimer含量与急性脑梗死患者梗死体积的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(14): 3302-3303.
- [17] 蔡玮婷,彭瑜,张钰. 血小板及其趋化因子在动脉粥样硬化中作用的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(8): 816-818.
- [18] Pike J W, Christakos S. Biology and mechanisms of action of the vitamin D hormone [J]. Endocrinol Metab Clin N Am, 2017, 46(4): 815-843.
- [19] Chen Y, Kong J, Sun T, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) suppresses inflammation-induced expression of plasminogen activator inhibitor-1 by blocking nuclear factor-kappaB activation [J]. Arch Biochem Biophys, 2011, 507(2): 241-247.
- [20] Sultan M, Twito O, Tohami T, et al. Vitamin D diminishes the high platelet aggregation of type 2 diabetes mellitus patients [J]. Platelets, 2019, 30(1): 120-125.
- [21] Korzonek-Szlacheta I, Hudzik B, Nowak J, et al. Mean platelet volume is associated with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in patients with stable coronary artery disease [J]. Heart Vessels, 2018, 33(11): 1275-1281.
- [22] Noris P, Melazzini F, Balduini C L. New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? [J]. Platelets, 2016, 27(7): 607-612.
- [23] Yildiz B S, Ozkan E, Esin F, et al. Does high serum uric acid level cause aspirin resistance? [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2016, 27(4): 412-418.
- [24] Barbieri L, Verdoia M, Pergolini P, et al. Uric acid and high-residual platelet reactivity in patients treated with clopidogrel or ticagrelor [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2016, 26(4): 352-358.
- [25] 董海荣,徐肖倩,康德成,等. CP2C19基因多态性与中国北方地区人群缺血性脑卒中氯吡格雷抵抗的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(7): 820-823.
- [26] Su J F, Hu X H, Li C Y. Risk factors for clopidogrel resistance in patients with ischemic cerebral infarction and the correlation with ABCB1 gene rs1045642 polymorphism [J]. Exp Ther Med, 2015, 9(1): 267-271.

(收稿日期:2018-09-02 修回日期:2018-10-29)