

• 冠心病专栏 •

冠心病合并糖尿病患者联合抗血小板
药物抵抗的相关研究*王志军¹ 张鹏宇¹ 周建芝² 刁增利¹ 黄宇玲¹ 刘铁楠¹ 李海涛¹

【摘要】目的:分析冠心病(CHD)合并糖尿病(DM)患者阿司匹林抵抗(AR)及氯吡格雷抵抗(CR)的影响因素,评价AR、CR与主要不良心血管事件(MACE)的关系以及MACE的相关因素。**方法:**选择CHD患者270例,其中非DM患者136例(NDM组),DM患者134例(DM组),记录患者临床情况及心电图、超声心动图、冠脉造影等检查结果。检查血常规、凝血功能、生化指标。评价AR及CR。随访1年,记录患者MACE事件并分析其相关因素。**结果:**NDM组AR(33.8%:62.7%, $P<0.05$)及CR(33.1%:58.2%, $P<0.05$)发生率均显著低于DM组。NDM组无抵抗发生率显著高于DM组(54.4%:22.4%, $P<0.05$),半抵抗(24.3%:34.3%, $P<0.05$)和抵抗(21.3%:44.3%, $P<0.05$)发生率显著低于DM组。无抵抗、半抵抗与抵抗患者hs-CRP、CK-MB、TG、TC、LDL-C、ApoA1、CR、UA、WBC计数、病变血管(处)、严重病变(处)等均差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。随访结果显示:DM组患者发生MACE事件44例(32.8%),NDM组发生MACE事件38例(27.9%)。Logistic分析显示,男性、心率、BMI、TG、LDL、双联抗血小板药物治疗抵抗是CHD合并DM患者发生MACE的影响因素。**结论:**CHD合并DM患者联合抗血小板治疗抵抗明显增高,药物抵抗与多种因素有关。发生药物抵抗患者MACE事件明显增加。

【关键词】 冠心病;糖尿病;阿司匹林抵抗;氯吡格雷抵抗

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.10.004

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A**Analysis of aspirin resistance and clopidogrel resistance in patients with coronary heart disease combined with diabetes mellitus**WANG Zhijun¹ ZHANG Pengyu¹ ZHOU Jianzhi² DIAO Zengli¹
HUANG Yuling¹ LIU Tienan¹ LI Haitao¹⁽¹⁾Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei, 063000, China; ⁽²⁾University Hospital of North China University of Science and Technology)

Corresponding author: WANG Zhijun, E-mail: wzej300@163.com

Abstract Objective: To analysis influencing factors of aspirin resistance (AR) and clopidogrel resistance (CR) in patients with coronary heart disease (CHD) combined diabetes mellitus (DM), to evaluate the relationship among AR, CR and major adverse cardiovascular events (MACE) and the relevant factor of MACE. **Method:** One-hundred and thirty-six CHD patients without DM (NDM group) and 134 CHD patients combined with DM were included. Clinical data about ECG, echocardiography, coronary angiography, blood count biochemical indicators were collected. After 1-year follow-up, MACE events were recorded and related factors were analyzed. **Result:** The incidences of AR (33.8%:62.7%, $P<0.05$) and CR (33.1%:58.2%, $P<0.05$) in NDM group were significantly lower than those in DM group. The incidence of no resistance in NDM group was significantly higher than that in DM group (54.4%:22.4%, $P<0.05$), and the incidences of semi resistance (24.3%:34.3%, $P<0.05$) and resistance (21.3%:44.3%, $P<0.05$) were significantly lower than those in DM group. There were significant differences in hs-CRP, CK-MB, TG, TC, LDL-C, ApoA1, CR, UA, WBC, and pathological changes in the patients with non resistance, resistance, and resistance (all $P<0.05$). The follow-up results showed that: 44 cases (32.8%) of MACE occurred in DM group, 38 cases (27.9%) of MACE occurred in NDM group. Logistic analysis showed that male, heart rate, BMI, TG, LDL, dual antiplatelet therapy were resistance MACE factors in patients with CHD combined with DM. **Conclusion:** Drug resistance of dual antiplatelet therapy is significantly increased in patients with CHD combine with DM, and drug resistance is associated with a variety of factors. MACE events in patients with drug resistance are significantly increased.

Key words coronary heart disease; diabetes mellitus; aspirin resistance; clopidogrel resistance

* 基金项目:河北省卫生厅医学研究重点课题计划项目(No:20100474)

¹华北理工大学附属医院心内科(河北唐山,063000)²华北理工大学校医院内科

通信作者:王志军, E-mail: wzej300@163.com

对于冠心病(coronary heart disease, CHD)患者,阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗是目前指南推荐的规范化治疗。糖尿病(diabetes mellitus, DM)是冠心病的等危症,CHD合并DM患者更需要规范的抗血小板药物治疗。有些患者在应用常规剂量的阿司匹林与氯吡格雷后,仍呈现较高的血小板聚集率,甚至发生主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE),这种现象称为抗血小板药物抵抗。根据对花生四烯酸(arachidonic acid, AA)、二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)诱导的最大血小板聚集率(maximum platelet aggregation rate, MPAR)分为阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR)及氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance, CR)^[1-2]。CHD合并DM患者AR、CR的发生率明显增加^[3-4]。早期发现AR和CR,有针对性地进行个体化的抗血小板治疗方案,可以改善患者临床症状,减少MACE的发生。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2013-07-01—2014-06-30华北理工大学附属医院心内科收住院的经冠状动脉(冠脉)造影确诊的CHD患者270例,其中非DM患者136例(NDM组),DM患者134例(DM组)。NDM组男85例,女51例,平均年龄(63.0±10.0)岁;DM组男78例,女56例,平均年龄(63.6±11.4)岁。入选患者入院诊断均符合WHO关于CHD的诊断标准,均规范服用阿司匹林及氯吡格雷。排除各种血液病、出血性疾病或有出血倾向,有抗血小板和抗凝治疗禁忌证患者,以及阿司匹林过敏、哮喘、各种急性慢性感染、恶性肿瘤、风湿活动等免疫性疾病、先天性心脏病、严重的肝肾功能不全和全身其他系统疾病的患者。

1.2 方法

1.2.1 基础资料收集 询问患者烟、酒嗜好及家族史、高血压、糖尿病、血脂异常、脑卒中等;记录身高、体重、血压、心率等指标。完善心电图、超声心动图、冠脉造影等检查。血液指标包括血常规、凝血功能分析、生化指标。其中生化指标包括血肌酐(serum creatinine, Cr)、血尿酸(serum uric acid, UA)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)等。

1.2.2 测定AR及CR 规范服用阿司匹林及氯吡格雷治疗1周后,采用比浊法,SC-2000型号4通道血小板聚集仪测定DP、AA诱导的MPAR。ADP及AA购自美国Sigma公司。分别以5 μmol/L ADP

和0.5 mmol/L AA各10 μl作为诱导剂,采血后3 h内测定MPAR。AR的评价标准:AA诱导的MPAR≥20%,MPAR<20%者为阿司匹林敏感(aspirin sensitive, AS)^[5]。CR的评价标准:ADP诱导的MPAR≥50%,MPAR<50%者为氯吡格雷敏感(clopidogrel sensitive, CS)组^[6]。

1.2.3 超敏C反应蛋白水平测定 取患者空腹静脉血,采用酶联免疫吸附双抗体夹心法原理定量测定超敏C反应蛋白(hs-CRP),应用美国Beckman公司试剂盒进行,严格按照产品说明书操作。

1.2.4 随访 所有患者随访1年,记录患者再住院及MACE发生情况。MACE包括心绞痛反复发作、心肌梗死、心力衰竭、心源性死亡等。

1.3 统计学处理

采用Eupdate软件建库录入数据资料,应用SPSS 17.0软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组计量资料之间比较采用t检验,3组计量资料之间比较采用方差分析,计数资料用频数及百分比表示,组间比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 一般情况分析

NDM与DM组患者一般临床资料均无统计学差异。详见表1。

表1 NDM组和DM组一般临床资料

指标	$\bar{x} \pm s$	
	NDM组 (136例)	DM组 (134例)
心率/(次·min ⁻¹)	72.9±8.1	75.2±8.6
BMI	26.2±3.1	25.9±3.2
收缩压/mmHg	134.6±20.7	135.6±20.8
舒张压/mmHg	72.9±8.1	75.2±8.6
hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	6.5±5.3	7.1±4.8
Cr/(μmol·L ⁻¹)	92.4±20.7	87.3±24.1
UA/(μmol·L ⁻¹)	342.4±97.7	338.3±80.7
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.8±1.1	2.0±1.2
TC/(mmol·L ⁻¹)	5.0±1.2	5.2±1.3
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	3.1±1.0	3.2±1.0
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.1±0.3	1.0±0.2

2.2 AR与CR发生率的比较

NDM组与DMA组DP诱导的MPAR分别为(56.5±19.5)%和(62.1±20.2)%($P<0.05$),AA诱导的MPAR分别为(20.1±11.4)%和(26.1±14.7)%($P<0.05$)。NDM组AR及CR发生率均较DM组升高,见表2。根据AR与CR是否同时发生,分为无抵抗(AR与CR均未发生)、半抵抗(AR与CR仅发生其一)与抵抗(AR与CR均发生),结果见表3。进一步分析DM组无抵抗、半抵抗、抵抗患者各项指标,显示hs-CRP、CK-MB、TG、

TC、LDL-C、ApoA1、Cr、UA、WBC 计数、病变血管(处)、严重病变(处)等指标差异显著,结果见表 4。

表 2 NDM 组与 DM 组 AR 及 CR 发生率

组别	AR	CR
NDM 组(136 例)	46(33.8)	45(33.1)
DM 组(134 例)	84(62.7) ¹⁾	78(58.2) ¹⁾

与 NDM 组比较,¹⁾ P<0.05。

表 3 NDM 组与 DM 组药物抵抗发生率

组别	无抵抗	半抵抗	抵抗
NDM 组(136 例)	74(54.4)	33(24.3)	29(21.3)
DM 组(134 例)	30(22.4) ¹⁾	46(34.3) ¹⁾	58(43.3) ¹⁾

与 NDM 组比较,¹⁾ P<0.05。

2.3 随访结果

随访 1 年,两组共发生 MACE 事件 82 例(30.2%),其中无抵抗、半抵抗、抵抗患者分别发生 25 例(24.0%)、22 例(27.8%)、35 例(40.2%)。

NDM 组与 DM 组 MACE 发生率的比较详见表 5。

表 5 DNM 组及 DM 组 MACE 发生率比较

组别	MACE
NDM 组	
无抵抗(74 例)	21(28.4)
半抵抗(33 例)	10(30.3)
抵抗(29 例)	7(24.1)
DM 组	
无抵抗(30 例)	4(13.3)
半抵抗(46 例)	12(26.1) ¹⁾
抵抗(59 例)	28(48.3) ¹⁾²⁾

与 DM 组无抵抗比较,¹⁾ P<0.05;与 DM 组半抵抗比较,²⁾ P<0.05。

2.4 MACE 的影响因素

根据是否发生 MACE,对 MACE 的影响因素进行多因素 Logist 回归分析,结果显示:性别为男性、心率增快、BMI 增加、TG 水平增加、LDL 水平增加、双联抗血小板药物治疗抵抗是发生 MACE 的影响因素,结果见表 6。

表 4 DM 组无抵抗、半抵抗及抵抗患者各指标比较

组别	hs-CRP /(mg·L ⁻¹)	CK-MB /(U·L ⁻¹)	TG /(mmol·L ⁻¹)	TC /(mmol·L ⁻¹)	LDL-C /(mmol·L ⁻¹)	ApoA1 /(g·L ⁻¹)	Cr /(μmol·L ⁻¹)	UA /(μmol·L ⁻¹)	WBC ×10 ⁹ /L	病变血管/处	严重病变/处
无抵抗 (30 例)	3.87±2.10	17.40±5.53	1.57±0.40	4.61±1.02	2.69±0.68	1.03±0.18	96.60±30.68	383.80±93.39	7.11±1.17	2.21±1.50	0.79±0.69
半抵抗 (46 例)	9.14±3.29 ¹⁾	36.37±9.78 ¹⁾	1.77±0.87	5.17±1.38	3.29±1.19 ¹⁾	0.92±0.10	81.78±24.90 ¹⁾	337.46±76.48 ¹⁾	8.35±2.03 ¹⁾	3.04±1.30 ¹⁾	2.02±1.15 ¹⁾
抵抗 (58 例)	9.18±2.99 ¹⁾	25.19±9.70 ²⁾	2.36±1.87 ¹⁾²⁾	5.48±1.22 ¹⁾	3.31±0.87 ¹⁾	1.01±0.16 ¹⁾²⁾	86.77±17.61	315.40±67.48 ¹⁾	7.35±2.15 ²⁾	3.62±1.47 ¹⁾²⁾	2.50±1.53 ¹⁾

与无抵抗比较,¹⁾ P<0.05;与半抵抗比较,²⁾ P<0.05。

表 6 多因素 Logist 回归分析结果

变量	回归系数	标准误	Wald 值	自由度	P 值	标准化回归系数	95%可信区间	
							下限	上限
年龄	0.036	0.028	1.620	1	0.203	1.037	0.981	1.096
性别	1.350	0.631	4.574	1	0.032	3.856	1.119	13.283
高血压	0.616	0.584	1.114	1	0.291	0.540	0.172	1.695
心率	0.068	0.029	5.354	1	0.021	1.070	1.010	1.134
BMI	0.218	0.093	5.488	1	0.019	1.243	1.036	1.492
hs-CRP	0.011	0.039	0.087	1	0.768	0.989	0.916	1.067
TG	0.820	0.285	8.276	1	0.004	0.441	0.252	0.770
LDL	0.991	0.295	11.281	1	0.001	2.693	1.511	4.802
UA	0.001	0.003	0.048	1	0.827	1.001	0.994	1.007
AR 及 CR	0.958	0.393	5.952	1	0.015	2.607	1.207	5.631
病变数	0.122	0.179	0.464	1	0.496	1.130	0.795	1.605
介入治疗	0.842	0.583	2.090	1	0.148	2.322	0.741	7.274

3 讨论

阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗明显改善了冠脉综合征(ACS)患者的预后,但仍有些患者存在AR和(或)CR,从而导致病情反复,乃至发生MACE事件或者再次住院。DM为CHD的等危症,同时也是CHD患者血小板活化的独立危险因素^[7-8]。无论是CHD还是DM,近10年来的患病率和病死率均呈上升趋势^[9]。规范化的抗血小板药物治疗是CHD合并DM患者治疗的基础,而DM与AR和(或)CR的发生密切相关^[10-11]。

本研究显示,CHD合并DM患者的AR、CR均明显增高,而且无论是半抵抗还是抵抗,DM组均显著高于NDM组。国内外研究也显示,DM是血小板活化的独立危险因素^[4]。CHD合并DM患者AR为NDM患者的2倍^[7]。无论单独应用阿司匹林,还是双重抗血小板治疗,DM都是与AR相关联的主要危险因素^[10]。DM合并CHD患者血小板P2Y₁₂受体拮抗剂氯吡格雷治疗效果欠佳,容易产生CR,可能与DM合并CHD患者血清纤维蛋白原升高有关^[2,8]。DM和代谢综合征是CR发生的独立预测因素,应用氯吡格雷维持治疗,只有DM仍然是CR的独立预测因子^[11]。CHD合并DM患者主要通过影响血小板和内皮功能的影响进一步影响纤维蛋白凝块的属性,从而增强血小板活性^[12]。DM是CHD介入治疗患者CR发生率增加的独立危险因素^[13]。在DM患者中,CR在很大程度上归因于氯吡格雷的药代动力学变化和P2Y₁₂信号通路的功能状态改变^[14]。可见DM增加了CHD患者双联抗血小板治疗发生AR和(或)CR的风险。

进一步分析显示,CHD合并DM患者双联抗血小板药物治疗效果与患者hs-CRP、TG、LDL-C、Cr、UA、冠脉病变血管(处)及严重病变(处)等多项指标有关,提示AR和(或)CR与多种因素相关,抗血小板药物抵抗患者具有多种危险因素聚集性。hs-CRP水平升高提示血管内皮的炎症反应及冠脉内斑块的不稳定性,说明患者的高血小板反应性可能与亚临床炎症有关^[15]。hs-CRP水平是影响氯吡格雷治疗效果,发生CR的危险因素^[16]。hs-CRP、LDL-C水平对冠脉内斑块的稳定程度及预后判断有一定的临床价值。血管内皮的炎症反应、血小板活化、冠脉内斑块的不稳定是导致斑块破裂、临床症状乃至MACE事件的重要原因^[17]。DM患者TG水平、空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、TG升高增加CR的发生^[18]。血UA水平升高不仅是CHD的危险因子,而且与肥胖、高血压、高血糖等均相关,是DM发病的独立危险因素之一^[19-20]。DM患者持续高血糖水平对肾功能的损害,可导致肾脏对UA的排泄能力降低而引起UA

升高。UA水平升高与肥胖、TG水平、肾功能损害有关。对DM患者应该关注UA代谢与肾小球滤过率,及时进行有效的治疗^[20]。高UA血症有可能参与了CHD及DM的共同发病机制^[21]。也有研究显示:DM高UA血症与CHD程度或血小板聚集无关^[22]。本研究显示,联合抗血小板治疗抵抗还与冠脉病变血管(处)及严重病变(处)有关。有研究显示,DM合并CHD患者,冠脉病变越严重越容易发生AR,AR和心肌梗死与高Gensini分数相关^[23]。

随访分析显示,CHD合并DM抗血小板药物抵抗患者MACE事件明显增加。进一步分析显示:男性、心率、BMI、TG及LDL水平、双联抗血小板药物治疗抵抗是发生MACE的影响因素。所以对于CHD合并DM患者应进一步强化抗血小板治疗,综合控制心率、BMI、TG及LDL达标,减少和避免抗血小板治疗抵抗。有专家建议,对于CHD合并DM的高风险人群应用新型抗血小板药物治疗,预防和减少药物抵抗降低MACE事件的发生,这也是目前指南所推荐的^[25]。对于DM合并CHD患者,应用二甲双胍降低血糖水平,可能起到抑制血小板活化,减少AR,改善患者预后的作用^[26]。

总之,对于CHD合并DM患者,在进行规范的联合抗血小板治疗的同时,应充分评估患者AR和(或)CR的危险因素,进行有针对性的个体化的综合干预,选择替格瑞洛等新型的抗血小板药物降低药物抵抗的发生,尤其对于冠脉严重病变数较多、进行介入治疗的患者应进一步强化抗血小板治疗,降低MACE事件及再次住院风险,提高治疗效果、改善预后。

参考文献

- [1] ASHER E, FEFER P, SHECHTER M, et al. Increased mean platelet volume is associated with non-responsiveness to clopidogrel[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112:137-141.
- [2] ANGIOLILLO D J. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32: 531-540.
- [3] LEMKES B A, BÄHLER L, KAMPHUISEN P W, et al. The influence of aspirin dose and glycemic control on platelet inhibition in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10:639-646.
- [4] ANGIOLILLO D J, JAKUBOWSKI J A, FRANCHI F, et al. Reply: elevated serum fibrinogen: an independent link between diabetes mellitus, impaired on-clopidogrel platelet inhibition, and major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65:1714-1715.

- [5] GUM P A, KOTTKE-MARCHANT K, POGGIO E D, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease[J]. *Am J Cardiol*, 2001,88:230-235.
- [6] 许强, 张玉霄, 卢才义, 等. 氯吡格雷抵抗对老年冠心病合并糖尿病患者介入治疗预后的影响及其危险因素[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2013, 12 (5): 354-357.
- [7] AMES P R, BATUCA J R, MUNCY I J, et al. Aspirin insensitive thromboxane generation is associated with oxidative stress in type 2 diabetes mellitus[J]. *Thromb Res*, 2012,130:350-354.
- [8] ANG L, MAHMUD E. Elevated serum fibrinogen: an independent link between diabetes mellitus, impaired on-clopidogrel platelet inhibition, and major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65:1713-1714.
- [9] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2014》概要[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(7): 617-622.
- [10] AMSALLEM M, MANZO-SILBERMAN S, DILLINGER J G, et al. Predictors of high on-aspirin platelet reactivity in high-risk vascular patients treated with single or dual antiplatelet therapy[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115:1305-1310.
- [11] FELDMAN L, TUBACH F, JULIARD J M, et al. Impact of diabetes mellitus and metabolic syndrome on acute and chronic on-clopidogrel platelet reactivity in patients with stable coronary artery disease undergoing drug-eluting stent placement[J]. *Am Heart J*, 2014, 168:940-947.
- [12] BOCHENEK M, ZALEWSKI J, SADOWSKI J, et al. Type 2 diabetes as a modifier of fibrin clot properties in patients with coronary artery disease[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2013, 35:264-270.
- [13] PRICE M J. Diabetes mellitus and clopidogrel response variability[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 1015-1018.
- [14] ANGIOLILLO D J, JAKUBOWSKI J A, FERREIRO J L, et al. Impaired responsiveness to the platelet P2Y12 receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64:1005-1014.
- [15] KAPŁON-CIESLICKA A, ROSIAK M, POSTUŁA M, et al. Predictors of high platelet reactivity during aspirin treatment in patients with type 2 diabetes [J]. *Kardiol Pol*, 2013, 71:893-902.
- [16] 刘奕, 陈震, 冯春光, 等. 合并 2 型糖尿病的急性冠脉综合征患者 PCI 术后氯吡格雷抵抗危险因素分析[J]. *中国现代医药杂志*, 2015, 17(9): 32-34.
- [17] 陈章强, 洪浪, 王洪, 等. 负荷量加高维持量的阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者介入治疗后血管内皮功能、血小板活化和炎症因子及预后的影响[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(8B): 2635-2638.
- [18] 金卫东, 刘艳宾, 王鹏飞, 等. 经皮冠状动脉介入治疗患者氯吡格雷抵抗与 CD62p 表达及冠心病危险因素相关分析[J]. *中国使用医刊*, 2011, 38(4): 45-47.
- [19] 严岱红, 吴元健, 金一. 血清 C 反应蛋白和尿酸与冠心病的关系研究[J]. *中国血液流变学杂志*, 2008, 18 (D): 144-148.
- [20] 李彬, 刘翠平, 严晔华, 等. 老年 2 型糖尿病患者高尿酸血症的相关因素分析[J]. *中国心血管杂志*, 2013, 18(5): 350-353.
- [21] 吴凯, 陈晓平, 高音. 血清尿酸对 2 型糖尿病预测价值的分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2011, 32(11): 1153-1157.
- [22] VERDOIA M, BARBIERI L, SCHAFFER A, et al. Impact of diabetes on uric acid and its relationship with the extent of coronary artery disease and platelet aggregation: a single-centre cohort study[J]. *Metabolism*, 2014, 63:640-646.
- [23] BEKLER A, OZKAN M T, TENEKECIOGLU E, et al. Increased platelet distribution width is associated with severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome[J]. *Angiology*, 2015, 66:638-643.
- [24] PRICE M J. Diabetes mellitus and clopidogrel response variability[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 1015-1058.
- [25] ALEXOPOULOS D. p2y12 receptor inhibitors in acute coronary syndromes: from the research laboratory to the clinic and vice versa[J]. *Cardiology*, 2014, 127:211-219.
- [26] GONÇALVES L H, SILVA M V, DUARTE R C, et al. Acetylsalicylic acid therapy: influence of metformin use and other variables on urinary 11-dehydrothromboxane B2 levels[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 429:76-78.

(收稿日期:2016-04-03 修回日期:2016-07-27)