

血清 FABP3 水平与冠状动脉病变 及阿司匹林抵抗的关系*

周梦迪¹ 陈垦² 李勇³ 杨大春¹

[摘要] 目的:测定冠心病患者血清脂肪酸结合蛋白 3(fatty acid binding protein 3, FABP3)水平,探讨 FABP3 与冠心病患者冠状动脉(冠脉)病变严重程度及阿司匹林抵抗的关系。方法:选取 2017-06-2017-12 成都军区总医院内科住院部患者 80 例,其中冠心病患者 43 例和对照组患者 37 例,根据病变支数分为单支病变、多支病变组;根据阿司匹林抵抗标准将冠心病患者分为阿司匹林敏感组和阿司匹林非敏感组。根据采用液相蛋白芯片检测血清 FABP3 水平,同时检测空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂各项指标。结果:冠心病组血清 FABP3 水平高于对照组,多支病变组较单支病变组 FABP3 水平升高($P < 0.05$)。阿司匹林敏感组血清 FABP3 水平显著高于阿司匹林非敏感组($P < 0.01$)。结论:血清 FABP3 水平一定程度上可反映冠脉病变严重程度。冠心病患者阿司匹林抵抗发生与 FABP3 水平密切相关。

[关键词] 脂肪酸结合蛋白 3,冠心病,阿司匹林抵抗

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.04.014

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A

The relationship between serum FABP3 level and coronary artery disease and aspirin resistance

ZHOU Mengdi¹ CHEN Ken² LI Yong³ YANG Dachun¹

(¹School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, 646000, China; ²General Hospital of Chengdu Military Region of the Chinese People's Liberation Army; ³Chaotian People's Hospital in Guangyuan City)

Corresponding author: YANG Dachun, E-mail: yangdc71@126.com

* 基金项目:国家自然科学基金项目(No:81470396,81770299)

¹西南医科大学临床医学院(四川泸州,646000)

²中国人民解放军成都军区总医院

³广元市朝天人民医院

通信作者:杨大春, E-mail: yangdc71@126.com

Stenoses in the FAME Study: Fractional Flow Reserve Versus Angiography in Multivessel Evaluation[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(25): 2816-2821.

[9] 刁佳宇,叶红华,陈晓敏. 血流储备分数在评估冠状动脉病变及指导介入治疗的荟萃分析[J]. 临床心血管病杂志, 2012, 28(10): 787-793.

[10] Kang SJ, Ahn JM, Han S, et al. Sex differences in the visual-functional mismatch between coronary angiography or intravascular ultrasound versus fractional flow reserve[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2013, 6(6): 562-568.

[11] 张英,刘健,王伟民,等. NVDA 评分对预测冠状动脉临界病变最小管腔面积价值的研究[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(3): 240-244.

[12] Bujak K, Wasilewski J, Osadnik T, et al. The Prognostic Role of Red Blood Cell Distribution Width in Coronary Artery Disease: A Review of the Pathophysiology[J]. Dis Markers, 2015, 2015: 824624.

[13] Tziakas D, Chalikias G, Grapsa A, et al. Red blood cell distribution width: a strong prognostic marker in cardiovascular disease; is associated with cholesterol content of erythrocyte membrane[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2012, 51(4): 243-254.

[14] Kalay N, Aytekin M, Kaya MG, et al. The relationship between inflammation and slow coronary flow: increased red cell distribution width and serum uric acid levels[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2011, 39(6): 463-468.

[15] Patel KV, Mohanty JG, Kanapur UB, et al. Association of the red cell distribution width with red blood cell deformability[J]. Adv Exp Med Biol, 2013, 765: 211-216.

[16] 方士杰,张强,杨丽红,等. MPV、PDW、RDW 与冠心病的相关性研究[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(01): 15-19.

[17] 糜家睿,刘志敏,杨绳文,等. 红细胞分布宽度对心脏再同步化治疗患者预后的风险评估作用[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(2): 170-174.

[18] Acikgoz SK, Acar B, Aydin S, et al. Red Cell Distribution Width Can Predict the Significance of Angiographically Intermediate Coronary Lesions[J]. Med Princ Pract, 2016, 25(1): 31-35.

(收稿日期:2018-11-09)

Abstract Objective: To assay serum FABP3 level in patients with coronary heart disease (CHD) and explore the relationship between FABP3 and coronary artery disease severity as well as aspirin resistance in patients with coronary heart disease. **Method:** The 80 patients from department of cardiology, general hospital of Chengdu military region from June 2017 to December 2017 were selected. There were 43 cases of coronary heart disease and 37 cases of control group. According to the number of coronary lesions, the groups were divided into single-vessel lesions and multi-vessel lesions. Patients with coronary heart disease were divided into aspirin sensitive group and aspirin non-sensitive group according to aspirin resistance standard. Serum FABP3 level was detected by liquid phase protein chip. FPG, HbA1c, and index of blood lipid were also detected. **Result:** Serum FABP3 level of coronary heart disease was higher than that of control group, and FABP3 level was higher in multi-vessel disease than in single-vessel disease group ($P < 0.05$). The serum FABP3 level of aspirin sensitive group was significantly higher than non-sensitive group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Serum FABP3 level can reflect the severity of coronary artery disease to some extent. There was a close relationship between the incidence of aspirin resistance and FABP3 level in patients with coronary heart disease.

Key words FABP3; Coronary Heart Disease; Aspirin resistance

脂肪酸结合蛋白(Fatty Acid Binding Proteins, FABPs)是一类分子量为 14~15 kD 的高度保守的蛋白质家族^[1],其中脂肪酸结合蛋白 3(Fatty Acid Binding Protein 3, FABP3)在心肌细胞中含量丰富,当心肌细胞发生缺血、缺氧时快速从细胞内释放入血,可作为急性冠状动脉综合征早期诊断的重要标志物^[2],在心肌梗死的诊断及预后评估中有重要作用^[3]。但 FABP3 是否可作为冠心病稳定期冠状动脉(冠脉)病变程度的评估指标尚无明确报道。此外,阿司匹林是临床中广泛应用的冠心病基础药物。但常常观察到部分患者长期接受正规抗血小板药物治疗后仍然未能防止血栓事件发生,此类现象被称为阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR)^[4]。研究表明 FABP3 对花生四烯酸的吸收、氧化应激、代谢有至关重要的作用,可抑制血小板活化、聚集^[5],可能在阿司匹林抵抗的发生中发挥作用。因此,本研究以冠心病患者为研究对象,探讨血清 FABP3 水平与冠心病患者冠脉病变严重程度及阿司匹林抵抗的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2017-06—2017-12 因冠心病在成都军区总医院住院治疗的患者 43 例。对照组为非冠心病患者,共计 37 例。冠心病组入选标准:根据冠脉造影结果显示有 1 支以上冠脉狭窄程度 $\geq 50\%$,即确诊冠心病^[6]。累及左前降支、左回旋支、右冠脉各记为 1 支,累及左主干记为 2 支。

排除标准:①急性炎症期;②急性心肌梗死和脑卒中急性期(< 3 个月);③不易配合(智力、听力、肢体活动明显障碍);④合并严重疾病(包括严重心肺肝肾功能衰竭、恶性肿瘤、严重凝血功能障碍等),预期寿命不足 1 年;⑤个人不愿加入本项目。对照组的入选与排除标准相同,仅为非冠心病患者。其中根据冠脉病变累及支数,再分为单支、多支(≥ 2 支)病变。

一般资料收集:记录入选患者姓名、性别、年龄、体质指数(BMI)。

1.2 冠脉病变 Gensini 评分系统

由 2 名及以上有经验的心血管介入专科医师,按照冠脉血管图像分段评价进行管腔直径狭窄程度的评估,取其均值作为最终积分,以尽量减少人为判断误差。冠脉病变严重程度采用 Gensini 评分系统^[7]:根据冠脉血管病变的不同节段采用不同的权重系数,左冠脉主干病变的系数为 5.0;左前降支近段为 2.5,中段为 1.5,远段为 1.0;第 1 对角支为 1.0,第 2 对角支为 0.5;左回旋支近段为 2.5,远段为 1.0,钝缘支为 1.0;右冠状动脉近段、中段、远段均为 1.0,后降支为 1.0,外侧支为 0.5。然后根据冠脉管腔狭窄程度分别计分:冠脉狭窄 $< 25\%$ 为 1 分, $\geq 25\% \sim 50\%$ 为 2 分, $> 50\% \sim 75\%$ 为 4 分, $> 75\% \sim 90\%$ 为 8 分, $> 90\% \sim < 100\%$ 为 16 分,100%完全闭塞为 32 分。将上述计分乘以病变所在节段系数得出各分支血管积分之和。每例患者冠脉病变程度的最终积分为各分支积分之和。

1.3 AR 标准

将同时满足以下两个条件定义为 AR,若满足两条的其中之一定义为阿司匹林半抵抗(aspirin semi-responders, ASR):①用 10 $\mu\text{mol/L}$ 二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)作为诱导剂,对血液中血小板聚集率进行测定,测得血小板平均聚集率 $\geq 70\%$;②用 0.5 mg/ml 花生四烯酸(arachidonic acid, AA)作为诱导剂,对血液中血小板聚集率进行测定,测得血小板平均聚集率 $\geq 20\%$ 。根据此标准将冠心病患者分为阿司匹林敏感组和阿司匹林非敏感组,非敏感组中包含 AR 和 ASR,而患者不出现 AR 和 ASR 为阿司匹林敏感组^[8]。

1.4 标本采集

纳入患者入院后使用真空采血管抽取静脉血 5 ml,同一患者抽取两管相同静脉血。充分静置后,于 2 h 内在低温高速离心机上以 $3\ 600 \times g$ 离心

10 min, 分离出血清, 用 EP 管封装, 并对分装好的标本进行编号, 置于 -80°C 低温冰箱中保存备用。标本避免反复冻融。

1.5 生化指标检测

采用液相蛋白芯片 (Merck Millipore, 美国) 检测血清 FABP3 水平。血浆空腹葡萄糖 (FPG, 葡萄糖氧化酶-过氧化物酶终点比色法)、总胆固醇 (TC, 氧化酶法)、三酰甘油 (TG, 甘油磷酸氧化酶法)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 由全自动生化分析仪 (AU-2700, JP 日本奥林巴斯光学工业株式会社, 日本) 测定。糖化血红蛋白 (HbA1c, 高压液相波谱法) 由糖化血红蛋白仪 (HLC-72308, JP 东曹株式会社, 日本) 测定。腺苷二磷酸 (ADP, 光学比浊法)、花生四烯酸 (AA, 光学比浊法) 由血小板聚集仪 (AggRAM, Helena 公司, 美国) 测定。

1.6 统计学处理

统计分析使用 SPSS 20.0 统计软件。定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 或 $M[Q1, Q3]$ 表示, 定性资料采用频数及百分比表示, 定量资料的组间比较采用独立样本 t 检验或秩和检验, 定性资料的组间比较采用卡方检验。当 $P < 0.05$ 时, 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

本研究共入选 80 例, 其中冠心病组 43 例, 对照组 37 例, 两组间性别、年龄、BMI、FPG、HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-C 等指标均无统计学差异 (表 1, $P > 0.05$)。进一步亚组分析比较不同病变支数间的差异, 结果显示单支病变和多支病变组间年龄、有无糖尿病、Gensini 评分之间差异有统计学意义 (表 2, $P < 0.05$), 性别、年龄、BMI 及其他生化

指标等无统计学差异 (表 2, $P > 0.05$)。

2.2 各组血清 FABP3 的比较

各组血清 FABP3 的比较见表 3。

3 讨论

FABP3 是由 132 个氨基酸残基组成的酸性蛋白质, 特异存在于心肌组织中^[1]。当心肌细胞缺血、缺氧时, 细胞膜通透性增加, FABP3 大量释放入血, 血清水平迅速升高^[2]。本研究也发现冠心病患者血清 FABP3 水平显著高于对照组, 提示 FABP3 水平反映了心肌细胞的损伤程度。进一步的研究表明, 随着冠脉病变累及血管支数增加、血管狭窄程度加重, 血清中 FABP3 浓度显著升高。既往研究也发现 FABP3 与急性心肌梗死患者冠脉病变严重程度的呈正相关, FABP3 水平越高, 提示冠脉病变程度越重, 其浓度水平亦可估测心肌受损面积^[9], 与本研究一致。说明血清 FABP3 浓度同样反映冠心病稳定期冠脉病变严重程度。其可能机制包括以下几点: ①与能量代谢密切相关: FABP3 参与脂肪酸代谢, 为细胞提供能量。抑制 FABP3 基因表达将减少心肌细胞内三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 合成, 进一步影响能量代谢^[10]。②FABP3 基因在维持线粒体正常功能发挥中有重要作用: 抑制 FABP3 基因表达后会观察到心肌细胞内线粒体发生皱缩, 伴随嵴减少, 部分线粒体发生肿胀, 甚至出现空泡状^[11]。③FABP3 表达可减少氧化应激, 抑制心肌细胞凋亡: 长时间缺血、缺氧会导致心肌细胞出现长链脂肪酸 (long-chain fatty acids, LCFA) 和乙酰辅酶 A 等物质堆积, 这些物质会产生氧自由基, 加重氧化应激。而 FABP3 是氧自由基的直接清道夫, 通过结合、转运长链脂肪酸使细胞膜免受脂质及其衍生物的细胞膜毒性, 以此减少氧化应激^[12]。后人研究

表 1 冠心病组与对照组患者一般情况比较

变量	冠心病组	对照组	$Z/t/\chi^2$	例 (%), $\bar{x} \pm s$
例数/例	43	37		
年龄/岁	61.40 ± 6.99	58.65 ± 10.03	1.399	0.167
男/女/例	26/17	19/18	0.671	0.413
高血压	38(88.4)	33(89.2)	<0.001	1.000
糖尿病	6(14.0)	6(16.2)	0.080	0.777
血脂异常	6(14.0)	8(21.6)	0.810	0.368
BMI/(kg · m ⁻²)	25.90 ± 3.02	25.20 ± 3.87	0.892	0.375
FPG/(mmol · L ⁻¹)	6.16 ± 2.12	5.73 ± 1.69	0.981	0.330
HbA1c/%	6.22 ± 1.07	5.97 ± 0.82	1.174	0.244
TC/(mmol · L ⁻¹)	3.90 ± 1.13	4.20 ± 1.16	-1.182	0.241
TG/(mmol · L ⁻¹)	1.73 ± 1.40	1.81 ± 1.13	0.863	0.761
HDL-C/(mmol · L ⁻¹)	1.23 ± 0.32	1.24 ± 0.36	-0.052	0.958
LDL-C/(mmol · L ⁻¹)	2.20 ± 0.90	2.46 ± 0.93	-1.306	0.195

表 2 不同冠脉病变支数患者的一般情况比较

变量	冠脉病变支数		Z/t/ χ^2	P 值
	单支	多支		
例数/例	23	31		
年龄(岁)	57.26±8.99	63.77±5.14	3.117	0.004 ¹⁾
男/女/例	13/10	19/12	0.124	0.724
高血压	20(87.0)	30(96.8)	0.700	0.403
糖尿病	7(30.4)	2(6.5)	3.878	0.049 ¹⁾
血脂异常	4(17.4)	7(22.6)	0.016	0.899
BMI/(kg·m ⁻²)	25.80±3.11	25.60±3.17	-0.231	0.819
FPG/(mmol·L ⁻¹)	6.10±2.71	6.11±1.66	0.016	0.987
HbA1c/%	6.20±1.17	6.21±0.95	0.045	0.965
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.16±1.19	3.93±1.17	-0.706	0.483
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.66±1.00	1.76±1.53	0.262	0.794
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.34±0.37	1.18±0.25	-1.787	0.082
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.39±1.01	2.32±0.94	-0.272	0.785
Gensini 评分	5.00[3.00,18.00]	12.00[24.00,48.00]	-3.872	<0.001 ¹⁾

与单支病变组比较,¹⁾ P<0.05。

表 3 各组血清 FABP3 的比较

组别	FABP3/(pg·ml ⁻¹)	Z	P 值
冠心病组(43 例)	2744.00[2026.00,3408.00]	-1.998	0.046 ¹⁾
对照组(37 例)	2026.00[1480.00,3108.50]		
冠脉病变支数			
单支病变组(23 例)	2210.00[1704.00,2835.00]	-2.038	0.042 ²⁾
多支病变组(31 例)	2866.00[2026.00,3716.00]		
阿司匹林非敏感组(20 例)	2210.00[1858.00,2928.00]	-2.655	0.008 ³⁾
阿司匹林敏感组(23 例)	3228.00[2744.00,3798.00]		

与冠心病组比较,¹⁾ P<0.05;与单支病变组比较,²⁾ P<0.05;与阿司匹林敏感组比较,³⁾ P<0.01。

也验证了上述观点,敲除 FABP3 基因后,心肌细胞内氧化应激水平明显增高,会导致心肌进一步损伤^[11]。④与细胞凋亡有关:前期研究显示抑制 FABP3 表达可诱发心肌细胞凋亡^[13],反之,FABP3 基因过表达则可抑制细胞凋亡^[14]。因此推测当冠脉病变累及血管支数增加、血管狭窄程度加重时,缺血、缺氧的心肌数量不断增加,心肌细胞内氧化应激进一步加重、线粒体功能障碍、影响能量代谢,导致 FABP3 大量释放入血。因而随着冠脉病变累及支数的增加,血清 FABP3 水平出现不断升高趋势。

阿司匹林是目前临床使用最广泛的抗血小板药物,有着强大的抑制血小板聚集的作用,其主要通过与环氧酶 1(cyclooxygenase-1, COX-1)活性部位多肽链 529 位丝氨酸残基的羟基结合使之乙酰化,不可逆地抑制 COX-1 活性,使 COX-1 不能与花生四烯酸结合,从而抑制血小板和血栓素 A2 合成,发挥抗血小板作用^[15]。本研究结果显示阿司匹林敏感组血清 FABP3 水平明显高于阿司匹林非敏

感组,差异具有统计学意义,提示体内 FABP3 水平低的患者更易出现 AR,而高 FABP3 水平有助于阿司匹林更好地发挥药效。目前 AR 的发生机制复杂且尚无明确定论,可能与药物代谢动力学、非 COX-1 介导的血小板活化、血小板的反应性、药物基因学等有关^[16]。研究发现 FABP3 与心肌细胞内 LCFA 结合,促进 LCFA 转运,使其从细胞质膜转运至线粒体内进行 β -氧化,参与能量代谢,最终生成 ATP,为细胞提供能量^[19]。动物实验同样证实小鼠敲除 FABP3 基因后,其血浆中 LCFA 水平升高,并心脏内 LCFA 沉积增加,再次说明 FABP3 在心肌细胞吸收、氧化 LCFAs 过程中有关键作用。而花生四烯酸属于长链脂肪酸的一种,所以推测 FABP3 可能通过促进脂肪代谢来减低体内花生四烯酸的水平,进而减少需要与 COX-1 结合的花生四烯酸,阿司匹林相对而言更大程度上发挥抑制血小板聚集的作用。此外,内皮损伤是冠心病发生发展的重要环节。研究发现内皮损伤后氧化应激增强,大量炎性因子释放,此时招募额外的血小板,促

进血小板活化,增强其反应性,导致血小板聚集^[17-18]。结合上文推测 FABP3 可能通过减轻氧化应激反应来抑制血小板进一步活化、聚集。但 FABP3 与 AR 具体机制之间的关系仍需进一步研究明确。

综上,血清 FABP3 浓度不仅作为急性冠脉综合征早期的心肌损伤标志物,还可作为冠心病稳定期冠脉病变程度的评估指标之一,其水平可反映心肌缺血损伤程度,这对冠心病患者早期筛查、改善预后有重要意义。此外,高浓度 FABP3 环境下阿司匹林可更好地发挥抗血小板作用,这为今后防治 AR 以及抗血小板个体化治疗提供了新的研究方向。

由于本研究为单中心回顾性研究,病例数较少,观察时间较短,仍需要进一步扩大样本量的前瞻性研究及深入的基础研究来进一步阐述。

参考文献

- [1] Liu RZ, Li X, Godbout R. A novel fatty acid-binding protein (FABP) gene resulting from tandem gene duplication in mammals; transcription in rat retina and testis[J]. *Genomics*, 2008, 92(6): 436-445.
- [2] Ye X, He Y, Wang S, et al. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a biomarker for acute myocardial injury and long-term post-ischemic prognosis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(7): 1155-1163.
- [3] 蔡玲,范雪梅,孙健,等.血清 H-FABP 和 cTnT 水平联合测定在急性心肌梗死诊断中的作用[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(7): 643-645.
- [4] Kasmeridis C, Apostolakis S, Lip GYH. Aspirin and aspirin resistance in coronary artery disease[J]. *Curr Opin Pharm*, 2013, 13(2): 242-250.
- [5] Shioda N, Yabuki Y, Kobayashi Y, et al. FABP3 protein promotes α -synuclein oligomerization associated with 1-methyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(27): 18957-18965.
- [6] Khuseynova N, Koenig W. Predicting the risk of cardiovascular disease[J]. *Mol Diag Ther*, 2007, 11(4): 203-217.
- [7] 吕晓佟,刘鑫,王雪,等. AMI 患者血清 S100A12 水平与冠状动脉病变严重程度的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(6): 588-592.
- [8] Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease[J]. *Am J Cardiol*, 2001, 88(3): 230-235.
- [9] 谢明水,刘国政,李玲,等.心肌脂肪酸结合蛋白对急性冠脉综合征冠脉病变程度的评估作用[J]. *山东医药*, 2012, 52(36): 60-61.
- [10] Azzazy HME, Pelters MM, Christenson RH. Unbound free fatty acids and heart-type fatty acid-binding protein; diagnostic assays and clinical applications[J]. *Clin Chem*, 2006, 52(1): 19-29.
- [11] 沈亚卉. FABP3 基因表达沉默致心肌细胞凋亡的线粒体机制研究[D]. 南京医科大学, 2012.
- [12] Zimmerman AW, Veerkamp JH. New insights into the structure and function of fatty acid-binding proteins [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2002, 59(7): 1096-1116.
- [13] Li A, Wu L, Wang X, et al. Tissue expression analysis, cloning and characterization of the 5'-regulatory region of the bovine FABP3 gene [J]. *Mol Biol Rep*, 2016, 43(9): 991-998.
- [14] 杨洋,徐娅,刘杨安,等. FABP3 基因对心肌细胞凋亡的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(19): 4734-4736.
- [15] Undas A, Brummel Ziedins K, Mann KG. Why does aspirin decrease the risk of venous thromboembolism? On old and novel antithrombotic effects of acetylsalicylic acid[J]. *J Thromb Haemos*, 2014, 12(11): 1776-1787.
- [16] Ulehlova J, Slavik L, Kucerova J, et al. Genetic polymorphisms of platelet receptors in patients with acute myocardial infarction and resistance to antiplatelet therapy[J]. *Gen Test Mol Biomarkers*, 2014, 18(9): 599-604.
- [17] Gasparyan AY, Watson T, Lip GYH. The Role of Aspirin in cardiovascular prevention implications of aspirin resistance[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(19): 1829-1843.
- [18] 王志军,张鹏宇,周建芝,等.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[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(10): 978-982.

(收稿日期:2018-11-01)