

冠心病患者个体化抗血小板治疗有效性和安全性的系统评价[△]

谢 诚*,丁肖梁,杭永付,缪丽燕[#](苏州大学附属第一医院药学部,江苏 苏州 215006)

中图分类号 R972[·]3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)03-0397-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.03.23

摘要 目的:系统评价冠心病患者根据实验室检测结果进行个体化抗血小板治疗的有效性和安全性,为临床个体化抗血小板治疗提供参考。方法:计算机检索 PubMed、Embase 和 Cochrane 图书馆,检索时限为各数据库建库起至 2018 年 2 月,收集冠心病患者基于实验室检测结果进行个体化抗血小板治疗对比常规抗血小板治疗的随机对照试验(RCT),提取资料并按照 Cochrane 系统评价员手册 5.2.0 进行质量评价后,采用 Rev Man 5.3 统计软件对主要心血管不良事件、全因死亡、心血管死亡、心肌梗死、支架血栓、卒中、严重出血等指标的发生率进行 Meta 分析,并对不同种族、实验室检测方法和干预疗程进行亚组分析。结果:共纳入 7 项 RCT,合计 8 615 例患者。Meta 分析结果显示,与常规抗血小板治疗方案相比,基于实验室检测结果的个体化抗血小板治疗患者的主要心血管不良事件[RR=0.93,95%CI(0.74,1.16),*P*=0.51]、全因死亡[RR=0.89,95%CI(0.56,1.41),*P*=0.61]、心血管死亡[RR=0.68,95%CI(0.36,1.25),*P*=0.21]、心肌梗死[RR=1.03,95%CI(0.92,1.16),*P*=0.56]、支架血栓[RR=0.52,95%CI(0.22,1.24),*P*=0.14]、卒中[RR=1.03,95%CI(0.65,1.63),*P*=0.90]和严重出血[RR=0.78,95%CI(0.53,1.14),*P*=0.20]发生率均无显著性差异。亚组分析结果显示根据 CYP2C19 基因型进行个体化给药可显著降低主要心血管不良事件发生率[RR=0.29,95%CI(0.14,0.64),*P*=0.002]和全因死亡发生率[RR=0.11,95%CI(0.01,0.87),*P*=0.04],而干预疗程达 6 个月可显著降低全因死亡发生率[RR=0.11,95%CI(0.01,0.87),*P*=0.04],其余亚组分析中两组患者的各项指标比较,差异均无统计学意义。结论:与常规抗血小板治疗方案相比,对于冠心病患者基于实验室检测结果进行个体化抗血小板治疗并不能显著降低主要心血管不良事件和出血的发生风险。虽然亚组分析显示根据 CYP2C19 基因型进行个体化给药可显著减少主要心血管不良事件和心血管死亡的发生风险,但该结论尚需更多大样本、高质量研究证实。

关键词 冠心病;实验室指标;个体化;抗血小板;系统评价

Efficacy and Safety of Individualized Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Artery Disease: A Meta-analysis

XIE Cheng, DING Xiaoliang, HANG Yongfu, MIAO Liyan (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate efficacy and safety of individualized antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease (CAD) systematically according to the results of laboratory examination, and to provide reference for individualized antiplatelet therapy in clinic. **METHODS:** Retrieved from PubMed, Embase and the Cochrane library during the establishment of database to Feb. 2018, RCTs about individualized antiplatelet therapy vs. routine antiplatelet therapy in CAD patients based on the results of laboratory examination were collected. Meta-analysis was conducted for the incidence of main adverse cardiovascular adverse events (MACE), all-cause death, cardiovascular death, myocardial infarction, stent thrombosis, stroke and severe bleeding by using Rev Man 5.3 statistical software after data extraction and quality evaluation with Cochrane system evaluator manual 5.2.0. Subgroup analysis was carried out for different races, laboratory testing methods and intervention courses. **RESULTS:** Totally 7 RCTs involving 8 615 patients were included. Results of Meta-analysis showed that compared with routine antiplatelet therapy, there was no significant difference in the incidence of MACE [RR=0.93, 95% CI (0.74, 1.16), *P*=0.51], all-cause death [RR=0.89, 95% CI (0.56, 1.41), *P*=0.61], cardiovascular death [RR=0.68, 95% CI (0.36, 1.25), *P*=0.21], myocardial infarction [RR=1.03, 95% CI (0.92, 1.16), *P*=0.56], stent thrombosis [RR=0.52, 95% CI (0.22, 1.24), *P*=0.14], stroke [RR=1.03, 95% CI (0.65, 1.63), *P*=0.90], and severe bleeding [RR=0.78, 95% CI (0.53, 1.14), *P*=0.20] based on the results of laboratory examination. Subgroup analysis showed according to CYP2C19 genotype, individualized medication could reduce the incidence of MACE [RR=0.29, 95% CI (0.14, 0.64), *P*=0.002] and all-cause death [RR=0.11, 95% CI (0.01, 0.87), *P*=0.04], and trials with intervention duration of 6 months could significantly decrease the incidence of all-cause death [RR=0.11, 95% CI (0.01, 0.87), *P*=0.04], there were no significant difference between 2 groups in other subgroup analysis. **CONCLUSIONS:** Compared with routine antiplatelet

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81173132)

* 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0512-67781403。

E-mail: xiecheng_1999@163.com

[#] 通信作者:主任药师,教授,博士生导师,博士。研究方向:医院药学。电话:0512-67780040。E-mail: miaolysuzhou@163.com

therapy, individualized antiplatelet therapy based on the results of laboratory examination cannot reduce the incidence of MACE and bleeding event risk in real-world patients with CAD. Although subgroup analysis show that individualized medication on the basis of CYP2C19 genotype can significantly reduce the incidence of MACE and cardiovascular death. But more large-scale samples and high-quality studies are needed to confirm this conclusion.

KEYWORDS Coronary artery disease; Laboratory index; Individualized; Antiplatelet; Systematic evaluation

阿司匹林联合一种腺苷二磷酸(ADP)受体拮抗药是目前急性冠脉综合征(ACS)患者和置入药物涂层支架(DES)的冠心病患者双联抗血小板治疗(DAPT)的金标准^[1-3]。然而临床研究发现,即便遵照指南推荐服用抗血小板药物治疗,仍有约三分之一的患者因存在血小板高反应性(HTPR)而成为再发主要不良心血管事件(MACE)的高危人群^[4-5]。此外,对于服用氯吡格雷的患者来说,CYP2C19基因多态性则是导致其再发MACE的另一个重要危险因素^[6-7]。尽管早期研究^[8-9]显示,根据血小板功能检测强化HTPR患者的抗血小板治疗可减少MACE的发生,但现有指南^[1-3]均不推荐进行血小板功能检测和/或CYP2C19基因型检测,其证据来源主要基于Price MJ等^[10]和Collet JP等^[11]的研究。近年来有Meta分析显示强化抗血小板治疗可显著减少MACE的发生,但所入组的患者多为HTPR患者,因此并不能代表真实的情况。因此,本研究针对冠心病患者根据实验室检测结果进行个体化抗血小板治疗的随机对照试验(RCT)进行系统评价,以评估其治疗的有效性和安全性,为临床制订个体化抗血小板治疗方案提供证据和参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国外公开发表的英文RCT,无论是或采用盲法和分配隐藏均纳入研究。

1.1.2 研究对象 冠心病患者,且均予以抗血小板治疗。

1.1.3 干预措施 对照组患者为按指南推荐方案抗血小板治疗的常规给药组,试验组为按实验室检测结果调整抗血小板方案的个体化给药组。实验室检测方法主要包括光学透射比浊法(LTA)检测、Multiplate检测、VerifyNow检测、血栓弹力图(TEG)和CYP2C19基因型检测等。

1.1.4 结局指标 ①MACE发生率;②全因死亡发生率;③心血管死亡发生率;④心肌梗死发生率;⑤支架血栓发生率;⑥卒中发生率;⑦严重出血发生率。

1.1.5 排除标准 ①入组的仅为HTPR患者;②非RCT,如多篇文献为同一RCT或是其亚组分析选用数据资料最完整者。

1.2 检索策略

以“Coronary artery disease”“Tailored”“Individualized”“Antiplatelet therapy”“Platelet function”“Thromboelastography”“High on treatment platelet reactivity”“CYP2C19”“Random”为英文关键词,计算机检索PubMed、Embase和Cochrane图书馆。所有数据库检索

时限均为自建库起至2018年2月。

1.3 资料提取与质量评价

两名研究者按预先制订的纳入与排除标准独立筛选和纳入文献,对检索结果首先阅读题目和摘要排除不相关文献,并对排除理由归类,对可能纳入的文献,阅读全文后决定是否纳入。对于纳入的研究按预先设计的资料提取表独立提取资料,包括第一作者及发表年份、研究国家及中心数、入组患者数、实验室检测方法、干预疗程、随访时间、各结局指标的发生率等,并交叉复核结果,按意向性治疗分析原则提取原始数据。采用Cochrane系统评价员手册5.2.0提供的偏倚风险评估工具对纳入的研究进行方法学质量评价,包括随机分配方法是否正确和充分、有无分配隐藏、是否采用盲法、结果数据是否完整、有无选择性报道研究结果及有无其他偏倚,对每项研究作出低度偏倚、高度偏倚和不清楚的判断。在文献筛选、资料提取和质量评价过程中如遇分歧均经讨论并由第三位研究者协助解决。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件对所得数据进行Meta分析。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若各研究间无统计学异质性($P>0.1, I^2<50%$),则采用固定效应模型合并效应量分析;反之,则采用随机效应模型合并效应量。二分类变量采用风险比(Risk ratio, RR)表示效应量,区间估计采用95%置信区间(CI)。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

按照相应检索式进行检索,共获得文献4 967篇,通过去除重复文献、阅读题目和摘要后排除与本研究明显无关的文献共计4 916篇,对剩余的51篇文献进一步阅读全文,排除44篇,最终纳入7篇(项)研究^[11-17]。文献筛选流程见图1。

2.2 纳入研究基本信息

共纳入7项RCT^[11-17],合计8 615例患者。其中根据血小板功能检测进行个体化治疗的有6项^[11-13, 15-17],根据CYP2C19基因型检测进行个体化抗血小板治疗的有1项^[14]。纳入研究基本信息见表1。

2.3 方法学质量评价

5项RCT^[11, 13-15, 17]报道了正确的随机方法,其余未报道;3项RCT^[11-12, 17]采用了分配隐藏;5项RCT^[11, 13, 15-17]对结果测量者实施盲法;5项RCT^[11-13, 15, 17]报道了病例随访或退出情况;5项RCT^[11-13, 16-17]报告了研究资助来源。纳

入研究偏倚风险条形图和总结图分别见图2、图3。

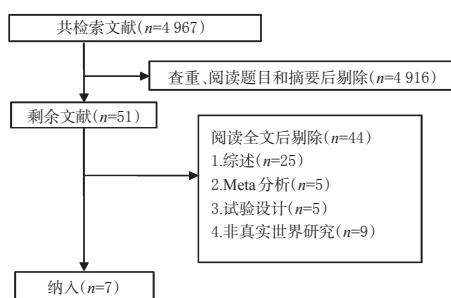


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Literature screening procedure

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General characteristics of included studies

第一作者及发表年份	研究国家 (中心数)	患者数(个体化给药组/常规给药组)	实验室检测方法	干预疗程, 个月	随访时间, 个月	结局指标
Collet JP(2012) ^[11]	法国(38)	1 227/1 213	VerifyNow	12	12	①②④⑥⑦
Hazarbasanov D(2012) ^[12]	保加利亚(1)	95/97	Multiplate	1	6	①③④⑤⑥⑦
Xie X(2013) ^[13]	中国(1)	299/301	CYP2C19	6	6	①②③④⑤⑥
Xu L(2014) ^[14]	中国(1)	191/193	TEG	3	6	①②④
Zhu HC(2015) ^[15]	中国(1)	151/154	LTA	6	12	①③④⑤⑥⑦
Wang TY(2015) ^[16]	美国(100)	1 830/1 987	VerifyNow	12	12	①②④⑥⑦
Cayla G(2016) ^[17]	法国(35)	442/435	VerifyNow	12	12	①②③⑤⑦

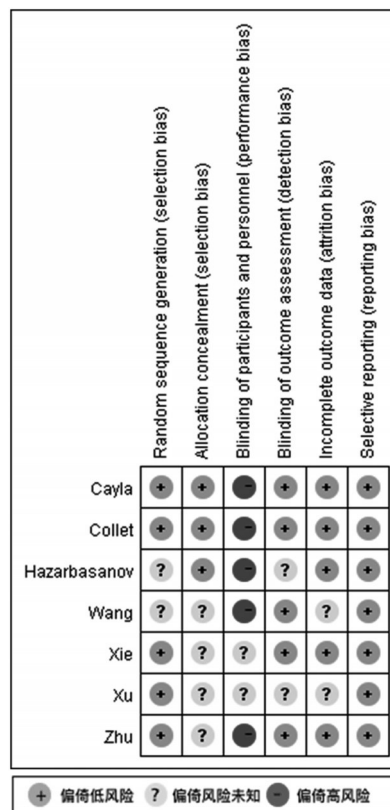


图3 偏倚风险总结图

Fig 3 Risk of bias summary

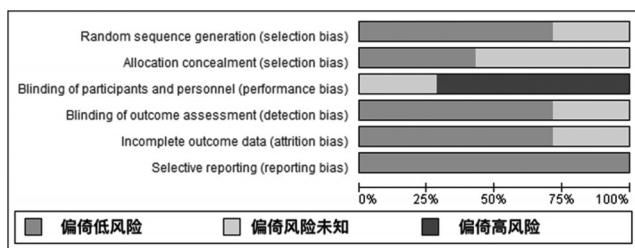


图2 偏倚风险条形图

Fig 2 Risk of bias bar graph

2.4 Meta分析结果

2.4.1 MACE发生率 7项研究^[11-17]报道了MACE发生率,共计8 615例患者,各研究间有统计学异质性($P=0.01, I^2=64%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析,Meta分析结果显示,两组患者MACE发生率比较,差异无统计学意义[RR=0.93, 95% CI(0.74, 1.16), $P=0.51$],详见图4(图中 Tailored为试验组, Standard为对照组,下同)。

2.4.2 全因死亡率发生率 5项研究^[11, 13-14, 16-17]报道了全因死亡率发生率,共计8 118例患者,各研究间有统计学异质性($P=0.09, I^2=51%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析,Meta分析结果显示,两组患者全因死亡率发生率比较,差异无统计学意义[RR=0.89, 95% CI(0.56, 1.41), $P=0.61$],详见图5。

2.4.3 心血管死亡率发生率 4项研究^[12-13, 15, 17]报道了心血管死亡率发生率,共计1 974例患者,各研究间无统计学异质性($P=0.24, I^2=30%$),采用固定效应模型合并效应量进行分析,Meta分析结果显示,两组患者心血管死亡率

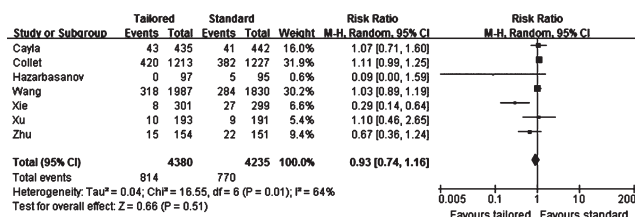


图4 MACE发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of MACE

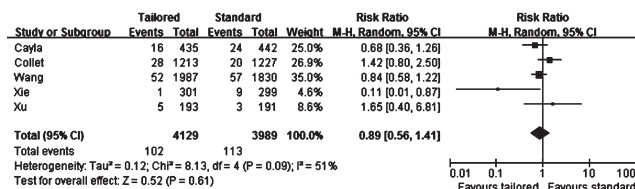


图5 全因死亡率发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of all-cause death

发生率比较,差异无统计学意义[RR=0.68, 95% CI(0.36, 1.25), $P=0.21$],详见图6。

2.4.4 心肌梗死发生率 6项研究^[11-16]报道了心肌梗死发生率,共计7 738例患者,各研究间无统计学异质性($P=0.26, I^2=23%$),采用固定效应模型合并效应量进行分析,Meta分析结果显示,两组患者心肌梗死发生率比较,差异无统计学意义[RR=1.03, 95% CI(0.92,

1.16), $P=0.56$], 详见图7。

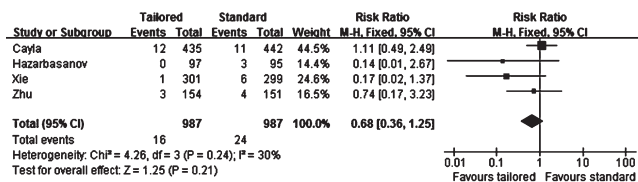


图6 心血管死亡发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of cardiovascular death

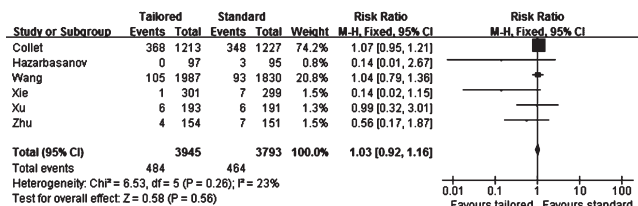


图7 心肌梗死发生率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of myocardial infarction

2.4.5 支架血栓发生率 4项研究^[12-13, 15, 17]报道了支架血栓发生率, 共计1 974例患者, 各研究间无统计学异质性 ($P=0.50, I^2=0$), 采用固定效应模型合并效应量进行分析, Meta分析结果显示, 两组患者支架血栓发生率比较, 差异无统计学意义 [$\text{RR}=0.52, 95\% \text{CI}(0.22, 1.24), P=0.14$], 详见图8。

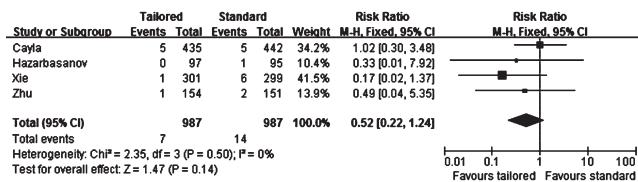


图8 支架血栓发生率的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of stent thrombosis

2.4.6 卒中发生率 5项研究^[11-13, 15-16]报道了卒中发生率, 共计7 354例患者, 各研究间无统计学异质性 ($P=0.72, I^2=0$), 采用固定效应模型合并效应量进行分析, Meta分析结果显示, 两组患者卒中发生率比较, 差异无统计学意义 [$\text{RR}=1.03, 95\% \text{CI}(0.65, 1.63), P=0.90$], 详见图9。

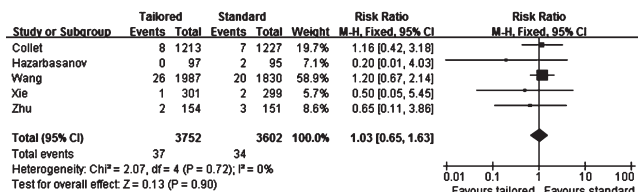


图9 卒中发生率的Meta分析森林图

Fig 9 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of stroke

2.4.7 严重出血发生率 5项研究^[11-12, 15-17]报道了严重出血发生率, 共计7 631例患者。各研究间无统计学异质

性 ($P=0.82, I^2=0$), 采用固定效应模型合并效应量进行分析, Meta分析结果显示, 两组患者严重出血发生率比较, 差异无统计学意义 [$\text{RR}=0.78, 95\% \text{CI}(0.53, 1.14), P=0.20$], 详见图10。

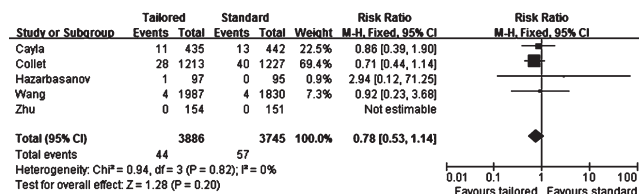


图10 严重出血发生率的Meta分析森林图

Fig 10 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of severe bleeding

2.4.8 亚组分析结果 根据患者种族、实验室检测方法、干预疗程的不同进行亚组分析。结果显示, 基于CYP2C19基因型进行个体化给药可显著降低MACE发生率 [$\text{RR}=0.29, 95\% \text{CI}(0.14, 0.64), P=0.002$] 和全因死亡发生率 [$\text{RR}=0.11, 95\% \text{CI}(0.01, 0.87), P=0.04$], 而干预疗程达6个月也可显著减少全因死亡发生率 [$\text{RR}=0.11, 95\% \text{CI}(0.01, 0.87), P=0.04$] 的发生风险, 其余均无统计学意义, 具体见表2。

3 讨论

抗血小板治疗作为冠心病二级预防的基石可显著减少MACE的发生, 但不同患者对抗血小板药物表现出明显的个体差异^[18-19]。有研究显示, 4%~30%的患者存在“氯吡格雷低反应”, 5%~6%的患者存在“DAPT低反应”^[20-21], 最终因其血小板聚集能力不能被有效地抑制从而导致临床再发MACE。因此, 如何通过优化抗血小板治疗方案进而减少患者再发MACE风险是目前研究的热点。近年来随着精准医疗的逐渐开展, 基于血小板功能检测和基因型检测进行抗血小板治疗方案调整的临床试验结果陆续发表^[22-24], 多数研究显示HTPR患者能显著获益。

本研究对冠心病患者基于实验室检测结果进行个体化抗血小板治疗有效性和安全性的系统评价, 最终纳入7项RCT, 合计8 615例患者。Meta分析显示, 与常规抗血小板治疗方案相比, 基于实验室检测结果进行个体化抗血小板治疗的MACE、全因死亡、心血管死亡、心肌梗死、支架血栓、卒中和严重出血发生风险均无显著性差异。亚组分析显示根据CYP2C19基因型进行个体化给药可显著减少MACE和全因死亡的发生风险, 而干预疗程达6个月可显著减少全因死亡的发生风险。这提示与常规抗血小板治疗方案相比, 对于冠心病患者基于实验室检测结果进行个体化抗血小板治疗并不能显著降低MACE和出血的发生风险。

目前欧美指南并不推荐在抗血小板治疗过程中进行实验室检测, 仅在2014年美国心脏协会(AHA)/美国心脏病学会(ACC)关于非ST段抬高型ACS的指南^[2]

表2 亚组分析结果[RR(95%CI), P]

Tab 2 Results of subgroup analysis[RR(95%CI), P]

亚组	MACE发生率	全因死亡率	心血管死亡率	心肌梗死发生率	支架血栓发生率	卒中发生率	严重出血发生率
种族							
中国人	0.59(0.29, 1.19), 0.14	0.47(0.03, 7.26), 0.59	0.42(0.10, 1.78), 0.24	0.57(0.23, 1.43), 0.23	0.27(0.05, 1.30), 0.10	0.59(0.14, 2.47), 0.47	无临床数据
非中国人	1.07(0.96, 1.20), 0.20	0.92(0.63, 1.35), 0.68	0.64(0.10, 3.95), 0.63	1.06(0.95, 1.19), 0.30	0.88(0.28, 2.77), 0.82	1.13(0.69, 1.86), 0.63	0.77(0.52, 1.14), 0.20
检测方法							
LTA	0.67(0.36, 1.24), 0.20	无临床数据	0.74(0.17, 3.23), 0.68	0.56(0.17, 1.87), 0.94	0.49(0.04, 5.35), 0.56	0.65(0.11, 3.86), 0.64	无临床数据
Multiplate	0.09(0.00, 1.59), 0.10	无临床数据	0.14(0.01, 2.67), 0.19	0.14(0.01, 2.67), 0.19	0.33(0.01, 7.92), 0.49	0.20(0.01, 4.03), 0.29	2.94(0.12, 71.25), 0.51
VerifyNow	1.08(0.99, 1.18), 0.08	0.92(0.63, 1.35), 0.68	1.11(0.49, 2.49), 0.80	1.06(0.95, 1.19), 0.27	1.02(0.30, 3.48), 0.98	1.19(0.72, 1.96), 0.50	0.76(0.51, 1.12), 0.17
CYP2C19	0.29(0.14, 0.64), 0.002	0.11(0.01, 0.87), 0.04	0.17(0.02, 1.37), 0.09	0.14(0.02, 1.15), 0.07	0.17(0.02, 1.37), 0.09	0.50(0.05, 5.45), 0.57	无临床数据
TEG	1.10(0.46, 2.65), 0.83	0.65(0.40, 6.81), 0.49	无临床数据	0.99(0.32, 3.01), 0.99	无临床数据	无临床数据	无临床数据
干预疗程							
1个月	0.09(0.00, 1.59), 0.10	无临床数据	0.14(0.01, 2.67), 0.19	0.14(0.01, 2.67), 0.19	0.33(0.01, 7.92), 0.49	0.20(0.01, 4.03), 0.29	2.94(0.12, 71.25), 0.51
3个月	1.10(0.46, 2.65), 0.83	1.65(0.40, 6.81), 0.49	无临床数据	0.99(0.32, 3.01), 0.99	无临床数据	无临床数据	无临床数据
6个月	0.46(0.20, 1.03), 0.06	0.11(0.01, 0.87), 0.04	0.42(0.10, 1.78), 0.24	0.37(0.10, 1.30), 0.12	0.27(0.05, 1.30), 0.10	0.59(0.14, 2.47), 0.47	无临床数据
12个月	1.08(0.99, 1.18), 0.08	0.92(0.63, 1.35), 0.68	1.11(0.49, 2.49), 0.80	1.06(0.95, 1.19), 0.27	1.02(0.30, 3.48), 0.98	1.19(0.72, 1.96), 0.50	0.76(0.51, 1.12), 0.17

中提及对于部分高危患者,如既往有支架血栓史、复杂病变、怀疑存在抵抗及高出血风险的患者可对其进行血小板功能检测或基因型检测。但大量的人群调查资料显示,对于服用氯吡格雷的患者,CYP2C19弱代谢型的发生频率存在明显的种族差异,亚洲人群中的发生频率为13%~23%,远高于欧美白人的3%~5%^[25]。CYP2C19基因多态性的临床相关性主要在亚洲人群中最为显著。因此,本研究亚组分析显示根据CYP2C19进行个体化给药可显著减少MACE、全因死亡、心肌梗死和支架血栓的发生率,可能与研究对象为中国人存在一定的相关性,初步提示中国冠心病患者根据CYP2C19基因型进行个体化给药可改善临床预后。

本次Meta分析的局限性包括:(1)虽然每项RCT均报道了MACE的发生率,但各研究对MACE的定义确不尽相同,因此会对结果产生一定的偏倚;(2)纳入研究采用的实验室检测方法也有较大差异,除采用VerifyNow检测有3项研究^[11,16-17]外,其他检测方法包括LTA检测、Multiplate检测、TEG检测和CYP2C19基因型检测均各只有1项研究,同样会对结果产生一定的偏倚;(3)除Collet JP等^[11]、Wang TY等^[16]和Cayla G等^[17]的研究为多中心外,其他研究^[12-15]均为单中心,且样本量均相对偏少。

虽然本系统评价显示与常规抗血小板治疗方案相比,基于实验室检测结果对冠心病患者进行个体化抗血小板治疗并不能显著降低MACE和出血的发生风险,但正如2018年发布的《血小板功能检测在急性冠脉综合征患者抗血小板治疗中的应用专家共识》^[26]中所述,随着检测技术的发展,新的检测手段的应用,特别是联合检测方法的应用,血小板功能与心血管疾病不良结局之间的联系将会逐渐清晰,这对临床个体化治疗将提供极大的帮助。此外,本研究亚组分析显示根据CYP2C19基因型进行个体化给药可显著减少主要MACE和心血管死亡的发生风险,但由于样本量较小,仍需开展更大样本量的RCT加以验证,以为临床个体化抗血小板治疗提供

更为可靠的参考。

参考文献

- [1] O'GARA PT, KUSHNER FG, ASCHEIN DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2013, 127(4): e362-e425.
- [2] AMSTERDAM EA, WENGER NK, BRINDIS RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2014, 130(25): e344-e426.
- [3] WINDECKER S, KOLH P, ALFONSO F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the european society of cardiology (ESC) and the european association for cardio-thoracic surgery (EACTS) developed with the special contribution of the european association of percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(37): 2541-2619.
- [4] PRICE MJ, ENDEMANN S, GOLLAPUDI RR, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(8): 992-1000.
- [5] BREET NJ, VAN WERKUM JW, BOUMAN HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation[J]. *JAMA*, 2010, 303(8): 754-762.
- [6] COLLET JP, HULOT JS, PENA A, et al. Cytochrome P₄₅₀ 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study[J]. *Lancet*, 2009, 373(9660): 309-317.
- [7] SHULDINER AR, O'CONNELL JR, BLIDEN KP, et al.

Association of cytochrome P₄₅₀2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy [J]. *JAMA*, 2009, 302(8):849-857.

- [8] BONELLO L, CAMOIN-Jau L, ARQUES S, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(14):1404-1411.
- [9] VALGIMIGLI M, CAMPO G, DE CESARE N, et al. Intensifying platelet inhibition with tirofiban in poor responders to aspirin, clopidogrel, or both agents undergoing elective coronary intervention: results from the double-blind, prospective, randomized tailoring treatment with tirofiban in patients showing resistance to aspirin and/or resistance to clopidogrel study[J]. *Circulation*, 2009, 119(25):3215-3222.
- [10] PRICE MJ, BERGER PB, TEIRSTEIN PS, et al. Standard vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial[J]. *JAMA*, 2011, 305(11):1097-1105.
- [11] COLLET JP, CUISSET T, RANGE G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(22):2100-2109.
- [12] HAZARBASANOV D, VELCHEV V, FINKOV B, et al. Tailoring clopidogrel dose according to multiple electrode aggregometry decreases the rate of ischemic complications after percutaneous coronary intervention[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 34(1):85-90.
- [13] XIE X, MA YT, YANG YN, et al. Personalized antiplatelet therapy according to CYP2C19 genotype after percutaneous coronary intervention: a randomized control trial[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4):3736-3740.
- [14] XU L, WANG L, YANG X, et al. Platelet function monitoring guided antiplatelet therapy in patients receiving high-risk coronary interventions[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(19):3364-3370.
- [15] ZHU HC, LI Y, GUAN SY, et al. Efficacy and safety of individually tailored antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome after coronary stenting: a single center, randomized, feasibility study[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12(1):23-29.
- [16] WANG TY, HENRY TD, EFFRON MB, et al. Cluster-randomized clinical trial examining the impact of platelet function testing on practice: the treatment with adenosine diphosphate receptor inhibitors: longitudinal assessment of treatment patterns and events after acute coronary syndrome prospective open label antiplatelet therapy study [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, 8(6):e001712.
- [17] CAYLA G, CUISSET T, SILVAIN J, et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10055), 2015-2022.
- [18] SEREBRUANY VL, STEINHUBL SR, BERGER PB, et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(2):246-251.
- [19] MICHELSON AD, BHATT DL. How I use laboratory monitoring of antiplatelet therapy[J]. *Blood*, 2017, 130(6):713-721.
- [20] GORI AM, MARCUCCI R, MIGLIORINI A, et al. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(9):734-739.
- [21] SARAF S, CHRISTOPOULOS C, SALHA IB, et al. Impaired endogenous thrombolysis in acute coronary syndrome patients predicts cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(19):2107-2115.
- [22] SAMARDZIC J, KR PAN M, SKORIC B, et al. Serial clopidogrel dose adjustment after platelet function testing improves outcome of acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention with high on-treatment platelet reactivity[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2014, 38(4):459-469.
- [23] SILLER-MATULA JM, GRUBER C, FRANCESCONI M, et al. The net clinical benefit of personalized antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 128(2):121-130.
- [24] KOLTOWSKI L, TOMANIAK M, ARADI D, et al. Optimal antiplatelet pharmacotherapy guided by bedside genetic or functional testing in elective PCI patients: a pilot study: onside test pilot[J]. *Cardiol J*, 2017, 24(3):284-292.
- [25] SCOTT SA, SANGKUHL K, STEIN CM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(3):317-323.
- [26] 世界华人检验与病理医师协会, 中国医师协会检验医师分会心血管检验医学专业委员会. 血小板功能检测在急性冠脉综合征患者抗血小板治疗中的应用专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(22):1743-1751.

(收稿日期:2018-08-07 修回日期:2018-10-31)

(编辑:刘明伟)