# 血小板功能检测指导经皮冠脉介入术后抗血小板治疗的研究进展

孙伯晨　韩薇
(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科,黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】抗血小板治疗是冠心病二级预防的基石,国内外指南均推荐对于急性冠脉综合征患者接受阿司匹林联合 $P_2Y_{12}$ 受体拮抗剂可有效地减少经皮冠脉介入术后血栓事件的发生率,但同时增加了出血事件的发生。研究证实血小板反应的多样性与急性冠脉综合征患者长期预后密切相关,目前,国际上对不同血小板功能检测方法的预测价值和诊断界值存在较大争议。因此,现对血小板功能检测方法、血小板反应性预测临床事件的临界值及最新抗血小板治疗研究进展进行综述。

【关键词】血小板功能检测;血小板反应性;血栓事件;出血事件;抗血小板治疗
【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.11.006

# Platelet Function Tests to Guide Antiplatelet Therapy after Percutaneous Coronary Intervention

SUN Bochen, HAN Wei
(*Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin* 150001, *Heilongjiang, China*)

【**Abstract**】Antiplatelet therapy is the basis of secondary prevention about coronary heart disease. Domestic and foreign guidelines recommend that aspirin combined with $P_2Y_{12}$ receptor antagonist can effectively reduce thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome patients, but at the same time increased the incidence of bleeding events. Many studies have confirmed that the diversity of platelet response are closely related to the long-term prognosis of acute coronary syndrome patients. Currently, single platelet function test is an universal problem in the world, and the critical value of $P_2Y_{12}$ receptor antagonist for high residual platelet reactivity are controversial. Therefore, this platelet function test methods, the predicted value of platelet reactivity for clinical events, and the recent antiplatelet therapy research progress are summarized as follows.

【**Key words**】Platelet function test; Platelet reactivity; Thrombotic event; Bleeding event; Antiplatelet therapy

经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)显著地提高了冠心病治疗的临床疗效。然而,缺血事件包括支架内血栓形成、再发心肌梗死和靶血管重建等是 PCI 术后存在的主要挑战。

目前的指南推荐阿司匹林联合 $P_2Y_{12}$ 受体拮抗剂预防 PCI 术后缺血事件[1]。然而,基于"东亚悖论"和基因多样性差异,个体间对抗血小板药物治疗表现出多样性差异,这些差异与再发血栓或出血有关。累积证据表明,20% ~ 40% 的患者对氯吡格雷有耐药性[2-3];新的 $P_2Y_{12}$ 受体拮抗剂(如普拉格雷和替格瑞洛)可降低缺血事件的发生率,但这些药物增加了 PCI 术后患者出血事件的发生率[4]。血小板功能检测(platelet function testing, PFT)可评估患者出血风险及血栓风险,了解个体对抗血小板药物是否耐药,分析当前抗血小板药物疗效,调整抗血小板用药策略等,以提高治疗的有效性及安全性。因此,基于 PFT 的个体化治疗是保证抗血小板药物疗效的有效措施。

## 1　常用的 PFT 方法

### 1.1　光学透射比浊法

光学透射比浊法(light transmission aggregometry, LTA)是评价血小板功能的"金标准",也是目前应用最广泛的 PFT 方法。临床研究[5-6]表明,氯吡格雷治疗中以 LTA 为标准的血小板高反应性(high platelet reactivity, HPR)与主要不良心血管事件的发生密切相关。Breet 等[5]发现,5 μmol/L 二磷酸腺苷诱导的血小板反应性临界值为 42.9%,能有效地预测全因死亡、非致命性心肌梗死、支架内血栓形成和卒中等不良事件。来自中国人群的研究数据[6]表明,LTA 检测的 HPR 者 1 年随访时的主要不良心血管事件风险增加约 2.8 倍。然而,LTA 在常规应用中的局限性主要是

**通信作者**:韩薇,E-mail:hanwei2@medmail.com.cn

操作繁琐和样本处理时间长，且不适合脂血、溶血以及黄疸样本。

### 1.2 VerifyNow 检测

VerifyNow 检测是以浊度法为光学原理的全血床旁快速检测，用 $P_2Y_{12}$ 反应单位（$P_2Y_{12}$ reaction units，PRU）来表示血小板聚集程度，但目前其临界值尚无统一标准。Stone 等[7]使用 VerifyNow 检测 PCI 后患者的血小板反应性，证实 HPR 是 PCI 后 1 年发生支架内血栓和心肌梗死的独立预测因素，并将终点事件临界值定义为 208 PRU。Nishikawa 等[8]发现，PCI 后 12～24 h 的血小板反应性（PRU 值）明显高于 PCI 后 14～56 d 或5～7 个月的血小板反应性；通过对 854 例 PCI 后 12～24 h 血小板反应性的 ROC 曲线分析显示，PRU 值 221（AUC 0.613，95% *CI* 0.532～0.695，$P$=0.023）是 HPR 的最佳临界值，其敏感性为 91.4%，特异性为 31.9%。该检测方法简便和快速，无需处理血样，重复性好，但价格昂贵而限制了其广泛应用。

### 1.3 血栓弹力图

血栓弹力图（thromboelastography，TEG）是国内 PFT 实验中常用的检测方法，可完整地模拟整个凝血过程，反映血小板聚集、血液凝固和纤维蛋白溶解的动态变化等[9]。研究[10]表明，MA 值（描记图上的最大振幅，即最大切力系数）≥35.35 mm（AUC 0.652，$P$=0.002）是 PCI 术后主要终点事件（心血管死亡、心肌梗死和支架内血栓）的最佳临界值。一项对 789 例 PCI 术后的中国患者进行血小板反应性研究[6]发现，LTA 和 TEG 两项试验之间的相关性良好（Spearman $r$=0.733，$P$<0.001）；TEG 检测二磷酸腺苷诱导的血小板抑制率≤32%（AUC 0.684，95% *CI* 0.650～0.716，$P$=0.000 1）是预测 PCI 术后 1 年主要不良心血管事件的最佳临界值，敏感性为 68.8%，特异性为 65.3%。然而，该方法也存在一定的局限性，如价格昂贵、标准不统一和操作较为繁琐等。

### 1.4 血管扩张刺激磷酸蛋白

前列腺素 $E_1$ 可将血管扩张刺激磷酸蛋白（vasodilator stimulated phosphoprotein，VASP）利用流式细胞仪测定 VASP 的磷酸化状态以确定 $P_2Y_{12}$ 受体的活性，通过计算残余血小板反应指数（platelet reaction index，PRI）反映 $P_2Y_{12}$ 受体拮抗剂的效果。Bonello 等[11]采用 VASP 法测定 PRI，随访 1 年发现在治疗中表现出 HPR 的患者有较高的血栓事件发生率（22.4% vs 2.9%，$P$<0.001）；ROC 分析结果显示，PRI 为 53.5%（AUC 0.76）是预测血栓事件的最佳临界值，敏感性为 70%，特异性为 81.6%；PRI 为 16%（AUC 0.67）是预测出血事件的最佳临界值，敏感性为 65%，特异性为 74.3%。VASP 流式细胞术可快速地检测血样，还可适用于血小板减少或遗传性血小板疾病的患者[12]，但其价格较为昂贵，结果易受人为技术操作影响，临床中较少使用。

### 1.5 多参数血小板功能分析仪

多参数血小板功能分析仪采用连续动态 PFT 法，比较样本在加入诱聚剂前、后的血小板数量变化，主要测量参数是最大血小板聚集率（maximum platelet aggregation rate，MAR），用于反映样本中的血小板功能水平。Guan 等[13]研究表明，多参数血小板功能分析仪测定的 MAR>55% 定义为 HPR，与使用 LTA（$r$=0.614，$P$<0.01）、VerifyNow（$r$=0.829，$P$<0.01）和 TEG（$r$=0.697，$P$<0.01）定义的 HPR 高度一致。另有研究发现，多参数血小板功能分析仪检测的 HPR 与支架置入术后血栓风险增加有关[14]，根据 MAR 进行个性化抗血小板治疗可显著地提高 PCI 后 180 d 的临床净获益[15]。因此，用多参数血小板功能分析仪检测血小板聚集功能是一种可靠的方法，通过计算血小板聚集率可简单和快速地获知血小板反应性，但其尚未广泛应用于临床，其临界值尚无统一标准，仍存在较大的研究空间。

## 2 PFT 指导个体化抗血小板治疗

阿司匹林和 $P_2Y_{12}$ 受体拮抗剂联合抗血小板治疗是 PCI 后的标准治疗方法。具有不同效力水平的 $P_2Y_{12}$ 受体拮抗剂（氯吡格雷、普拉格雷和替格瑞洛）为个体化治疗提供了多种方案，其中包括 $P_2Y_{12}$ 受体拮抗剂治疗的升级或降级。当血栓性风险大于出血性风险时（如左主干或复杂病变 PCI 后的氯吡格雷治疗），可能需升级策略；而当出血性风险大于血栓性风险时［如东亚急性冠脉综合征（ACS）患者的长期替格瑞洛治疗］，可能需降级策略。因此，量身定制的双联抗血小板治疗（dual antiplatelet therapy，DAPT）方法可由 PFT 进行指导。虽然以往的指南不建议在 PCI 后常规使用 PFT，但最近的研究数据使得指南建议有所更新，允许考虑在高危血栓或出血风险患者中选择性地使用 PFT 指导 DAPT[16]。

### 2.1 进阶抗栓治疗

2018 年欧洲心脏病协会血运重建指南[1]提出冠心病患者发生缺血性事件高风险的因素包括：DAPT 下的支架内血栓形成，弥漫性多支病变尤其是糖尿病患者，慢性肾病患者，置入至少 3 个支架，至少干预 3 处病变，置入 2 枚支架的分叉病变，支架长度>60 mm，慢性完全闭塞病变的介入治疗，ST 段抬高心肌梗死病史等。当患者存在上述血栓高风险因素而出血风险相对较低时，适当的升级抗血小板治疗显得尤

为重要。然而支持常规使用 PFT 指导 PCI 后 DAPT 升级策略的随机临床试验证据有限，采用 PFT 指导 DAPT 的大部分主要试验未能达到有效阳性结果。

GRAVITAS 研究[17]是使用 PFT 指导 HPR 患者氯吡格雷治疗的第一个随机试验，将 2 214 例 PCI 后 12～24 h HPR 患者（VerifyNow 检测 PRU≥230），随机分为高剂量氯吡格雷组（600 mg 起始，随后150 mg/d，$n$=1 109）和标准剂量组（75 mg/d，$n$=1 105），在治疗 6 个月时，两组间主要终点事件（心血管死亡、非致命性心肌梗死或支架内血栓形成的复合终点）发生率无显著差异（*HR* 1.01，95% *CI* 0.58～1.76，$P$=0.97），而高剂量组并未增加严重或中度出血事件（*HR* 0.59，95% *CI* 0.31～1.11，$P$=0.10）。结果表明增加氯吡格雷剂量进行 DAPT 升级，对于患者预后无明显临床获益。

随着新型 $P_2Y_{12}$ 受体拮抗剂证据增加，不同效力水平抗血小板药物之间转换的疗效与安全性也备受关注。与氯吡格雷相比，普拉格雷和替格瑞洛两者都具有更强的血小板抑制作用和临床疗效优势[4,18]，而 PFT 指导下药物晋级转换的临床实用性并未得到有效证实。TRIGGER-PCI 研究[18]旨在探讨普拉格雷与氯吡格雷在 PCI 后 HPR（VerifyNow 检测 PRU>208）患者中的临床疗效，将筛选出的 423 例 HPR 患者随机分为普拉格雷 10 mg/d 组和氯吡格雷 75 mg/d 组，最终由于主要终点的发生率低于预期，该研究因无效而过早终止。ARCTIC 研究[19]旨在探讨 PCI 术前和术后根据血小板反应性调整药物治疗能否改善临床预后，将 2 440例患者随机分为 VerifyNow 监测组和常规治疗组，随访 1 年后两组间主要终点事件和出血事件发生率均无显著差异，表明 PFT 监测和治疗调整并未明显改善临床预后。

随后的 ANTARCTIC 研究[20]将 877 例 75 岁以上接受 PCI 的 ACS 患者随机分为 PFT 监测组和常规治疗组，在监测组根据 VerifyNow 结果进行药物调整（当 PRU>208 时，将普拉格雷增加到 10 mg/d；当 PRU<85 时，将普拉格雷转换为氯吡格雷 75 mg/d）；然而在 12 个月随访时，两组间主要终点事件（心血管死亡、心肌梗死、卒中、支架内血栓形成、紧急血运重建）和出血事件发生率均无显著差异（$P$=0.98，$P$=0.87），该研究也未能显示出 PFT 指导 DAPT 升级的益处。Ristorto 等[4]通过比较 PCI 后患者使用氯吡格雷与新型 $P_2Y_{12}$ 受体拮抗剂治疗的长期预后，发现氯吡格雷组（PRI-VASP<61%）与普拉格雷或替格瑞洛组终点事件的发生率无显著差异（$P$=0.43），而氯吡格雷组的轻微出血事件显著减少（1.1% vs 3%，$P$=0.03），该研究表明在 PCI 后的 ACS 患者中，有效的氯吡格雷治疗（PRI-VASP<61%）并不增加血栓事件风险。虽然根据 PFT 升级抗血小板方案确实提高了 $P_2Y_{12}$ 受体拮抗剂的生物学效应，但并未有效地改善临床预后。

### 2.2 降阶抗栓治疗

由于 ACS 患者早期血小板反应性较高，通常在数天内迅速下降[8]，因此最近的研究评估了在 ACS 急性期进行强效抗血小板治疗，然后在维持期进行抗血小板药物的降级策略。TROPICAL-ACS 研究[21]旨在探讨 PFT 指导下由普拉格雷转换为氯吡格雷降级治疗的安全性和有效性，将 2 610 例成功地接受 PCI 的生物标志物阳性的 ACS 患者随机分为 PFT 指导的降级治疗组（$n$=1 304）和对照组（$n$=1 306），对照组患者无论血小板反应性如何，均使用普拉格雷5 mg/d或10 mg/d治疗 12 个月；降级治疗组在出院后使用普拉格雷（5 mg/d 或 10 mg/d）治疗 1 周后改为氯吡格雷（75 mg/d）再治疗 1 周，即出院 2 周后进行 PFT，若表现为 HPR 则停用氯吡格雷，改为普拉格雷使用 12 个月，若无 HPR 则继续使用氯吡格雷至 12 个月。结果降级治疗组的主要终点（心血管死亡、心肌梗死或卒中）发生率与对照组相似［3%（32） vs 3%（42），*HR* 0.77，95% *CI* 0.48～1.21，$P$=0.25］，而 BARC 2 级以上出血事件发生率甚至有降低的趋势［5%（64） vs 6%（79），*HR* 0.82，95% *CI* 0.59～1.13，$P$=0.23］。这表明 PFT 指导的降级治疗并不劣于常规的标准治疗，可作为 ACS 患者 PCI 后抗血小板治疗的可行性替代方法。

随后进行的 TROPICAL-ACS 亚研究[22]也观察到，根据 PFT 调整普拉格雷或氯吡格雷治疗与对照组相比具有相似的终点事件发生率，HPR 仍是复合缺血事件的唯一显著预测因子（*HR* 2.16，95% *CI* 1.01～4.65，$P$=0.049），血小板低反应性（low platelet reactivity，LPR）是出血事件的独立预测因素［*HR* 1.74（1.18～2.56），$P$=0.005］，同时该研究还观察到，PFT 指导的降级策略在年轻患者中表现出更大的净益处，在发生 LPR 的情况下，将普拉格雷的每日剂量从 10 mg减少到 5 mg 可能有助于在 PCI 后至少 2 周内降低非老年 LPR 患者的出血风险。

TOPIC 研究[23]入选 645 例 PCI 后服用阿司匹林和新型 $P_2Y_{12}$ 受体拮抗剂且 1 个月内无不良事件的患者，随机分为阿司匹林和氯吡格雷组（降级 DAPT）或不改变 DAPT 方案组，结果显示，降级策略确实降低了 BARC 2 级以上出血事件的发生率（4.0% vs 14.9%，*HR* 0.30，95% *CI* 0.18～0.50，$P$<0.01），而缺血性事件在两组间无显著差异（9.3% vs 11.5%，*HR* 0.80，95% *CI* 0.50～1.29，$P$=0.36）。所有患者均采用

VASP 方法进行 PFT[24]，有 47% 的患者表现为 LPR（PRI VASP≤20%）且多为服用替格瑞洛的患者（$P<0.01$），表现为 LPR 患者随机分配到未改变 DAPT 组的患者，其主要终点（心血管死亡、卒中、紧急血运重建和 BARC 2 级以上出血）的发生风险最高（31%，$P<0.01$）。相反，在降级治疗组中，LPR 与非 LPR（PRI VASP>20%）患者相比，在主要终点事件发生率方面无显著差异（*HR* 0.78，95% *CI* 0.40～1.49，$P=0.45$）。降级治疗策略与 LPR 患者主要终点发生率显著降低相关（*HR* 0.29，95% *CI* 0.17～0.51，$P<0.01$），而在非 LPR 患者中，降级组主要终点事件发生率仅在数值上较低（*HR* 0.79，95% *CI* 0.46～1.35，$P=0.39$）。这些结果表明，无论检测的血小板反应性如何，将新型 $P_2Y_{12}$ 受体拮抗剂转换为氯吡格雷的降级策略都有益，尤其在 LPR 的患者获益更大。

基于东亚悖论，在抗血小板治疗过程中，东亚患者表现出较低的血栓事件发生率和较高的出血倾向[25]，因此应用于该人群的最佳 DAPT 方案需进一步研究。累积的证据表明，PCI 后的相对低危的 ACS 患者在 PFT 指导下进行 DAPT 降级治疗是有效的，并且在降低出血风险方面是有利的。因此，2018 年欧洲心脏病协会心肌血运重建指南首次建议某些不适合 12 个月强效 DAPT 的 ACS 患者采用 PFT 指导的降阶梯治疗，由普拉格雷或替格瑞洛转换为氯吡格雷（Ⅱb，B）。

## 3 总结

平衡缺血和出血风险是 PCI 后抗血小板治疗方案的核心，新型 $P_2Y_{12}$ 阻滞剂可提供更强的血小板抑制作用，但其长期使用所观察到的副作用导致了降级策略的出现。多种 PFT 方法已用于评估阿司匹林或 $P_2Y_{12}$ 阻滞剂对抗血小板治疗的反应性，可根据 PFT 结果提出量身定制的抗血小板方案，从而使患者受益，尤其老老年患者人群[26]。然而，这类技术明显缺乏标准化，其预测缺血和出血事件的临界值目前尚无统一标准。在不久的将来，以 PFT 为指导的个体化（升级或降级）DAPT 方案可能是精准医学的重要途径。正在进行的临床试验应集中在临床应用的各个方面（DAPT 升级、DAPT 降级和使用时机），这将进一步优化 $P_2Y_{12}$ 受体拮抗剂在 PCI 后患者中的选择方案，为 PFT 指导 PCI 后抗血小板治疗提供更多证据。

## 参考文献


[1] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization[J]. Eur Heart J, 2019, 40(2): 87-165.

[2] Klein MD, Lee CR, Stouffer GA. Clinical outcomes of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy: existing evidence and future directions [J]. Pharmacogenomics, 2018, 19(13): 1039-1046.

[3] Brown SA, Pereira N. Pharmacogenomic impact of CYP2C19 variation on clopidogrel therapy in precision cardiovascular medicine[J]. J Pers Med, 2018, 8(1): 1-31.

[4] Ristorto J, Messas N, Marchandot B, et al. Antiplatelet therapy in ACS patients: comparing appropriate P2Y12 inhibition by clopidogrel to the use of new P2Y12 inhibitors[J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 25(8): 674-689.

[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] Tang XF, Han YL, Zhang JH, et al. Comparing of light transmittance aggregometry and modified thrombelastograph in predicting clinical outcomes in Chinese patients undergoing coronary stenting with clopidogrel[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(6): 774-779.

[7] Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study[J]. Lancet, 2013, 382(9892): 614-623.

[8] Nishikawa M, Takeda Y, Isomura N, et al. Association between high platelet reactivity following dual antiplatelet therapy and ischemic events in Japanese patients with coronary artery disease undergoing stent implantation [J]. J Atheroscler Thromb, 2020, 27(1): 13-24.

[9] Bitar Kreutz AP. Role of thrombelastography (TEG) in risk assessment and guidance of antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease[J]. Drug Dev Res, 2013, 74: 533-540.

[10] Kreutz RP, Schmeisser G, Maatman B, et al. Fibrin clot strength measured by thrombelastography and outcomes after percutaneous coronary intervention[J]. Thromb Haemost, 2017, 117(2): 426-428.

[11] Bonello L, Mancini J, Pansieri M, et al. Relationship between post-treatment platelet reactivity and ischemic and bleeding events at 1-year follow-up in patients receiving prasugrel[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(10): 1999-2005.

[12] Ramström S, Södergren AL, Tynngård N. Platelet function determined by flow cytometry: new perspectives[J]. Semin Thromb Hemost, 2016, 42(3): 268-281.

[13] Guan J, Cong Y, Ren J, et al. Comparison between a new platelet count drop method PL-11, light transmission aggregometry, VerifyNow aspirin system and thromboelastography for monitoring short-term aspirin effects in healthy individuals[J]. Platelets, 2015, 26(1): 25-30.

[14] Zhang JJ, Gao XF, Ge Z, et al. High platelet reactivity affects the clinical outcomes of patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2016, 16(1): 240.

[15] Zheng YY, Wu TT, Yang Y, et al. Personalized antiplatelet therapy guided by a novel detection of platelet aggregation function in stable coronary artery disease patients undergoing PCI: a randomized controlled clinical trial[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2020, 6(4): 211-221.

[16] Huo Y, Jeong YH, Gong YJ, et al. 2018 update of expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI[J]. Sci Bull, 2019, 64(3): 166-179.

[17] 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.

[18] Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(24): 2159-2164.

[19] Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting[J]. N Engl J Med, 2012, 367(22): 2100-2109.

[20] 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.

[21] Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial[J]. Lancet, 2017, 390(10104): 1747-1757.

[22] Aradi D, Gross L, Trenk D, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients treated with prasugrel and clopidogrel: a pre-specified exploratory analysis from the TROPICAL-ACS trial[J]. Eur Heart J, 2019, 40(24): 1942-1951.

[23] Cuisset T, Deharo P, Quilici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study[J]. Eur Heart J, 2017, 38(41): 3070-3078.

[24] Deharo P, Quilici J, Camoin-Jau L, et al. Benefit of Switching Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome According to On-Treatment Platelet Reactivity: The TOPIC-VASP Pre-Specified Analysis of the TOPIC Randomized Study[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017, 10(24): 2560-2570.

[25] Jeong YH. "East Asian paradox": challenge for the current antiplatelet strategy of "one-guideline-fits-all races" in acute coronary syndrome[J]. Curr Cardiol Rep, 2014, 16(5): 485.

[26] 徐俊波, 黄刚, 蔡琳, 等. 老老年患者抗血小板治疗的循证临床实践[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(8): 1123-1126.

收稿日期: 2020-05-13

(上接第 1125 页)

[21] Yazaki Y, Salzano A, Nelson PC, et al. Geographical location affects the levels and association of trimethylamine N-oxide with heart failure mortality in BIOSTAT-CHF: a post-hoc analysis[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(10): 1291-1294.

[22] Miao J, Ling AV, Manthena PV, et al. Flavin-containing monooxygenase 3 as a potential player in diabetes-associated atherosclerosis[J]. Nat Commun, 2015, 6: 6498.

[23] Liu J, Lai L, Lin J, et al. Ranitidine and finasteride inhibit the synthesis and release of trimethylamine N-oxide and mitigates its cardiovascular and renal damage through modulating gut microbiota[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(5): 790-802.

[24] Liepinsh E, Vilskersts R, Loca D, et al. Mildronate, an inhibitor of carnitine biosynthesis, induces an increase in gamma-butyrobetaine contents and cardioprotection in isolated rat heart infarction[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2006, 48(6): 314-319.

[25] Wang Z, Bergeron N, Levison BS, et al. Impact of chronic dietary red meat, white meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women[J]. Eur Heart J, 2019, 40(7): 583-594.

[26] Krüger R, Merz B, Rist MJ, et al. Associations of current diet with plasma and urine TMAO in the KarMeN study: direct and indirect contributions[J]. Mol Nutr Food Res, 2017, 61(11). DOI: 10.1002/mnfr.201700363.

[27] Cheung W, Keski-Rahkonen P, Assi N, et al. A metabolomic study of biomarkers of meat and fish intake[J]. Am J Clin Nutr, 2017, 105(3): 600-608.

[28] Li Q, Wu T, Liu R, et al. Soluble dietary fiber reduces trimethylamine metabolism via gut microbiota and co-regulates host AMPK pathways[J]. Mol Nutr Food Res, 2017, 61(12): 1700473.

[29] Wu WK, Panyod S, Ho CT, et al. Dietary allicin reduces transformation of L-carnitine to TMAO through impact on gut microbiota[J]. J Funct Foods, 2015, 15: 408-417.

[30] Bresciani L, Dall'Asta M, Favari C, et al. An in vitro exploratory study of dietary strategies based on polyphenol-rich beverages, fruit juices and oils to control trimethylamine production in the colon[J]. Food Funct, 2018, 9(12): 6470-6483.

[31] Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis[J]. Cell, 2015, 163(7): 1585-1595.

收稿日期: 2020-03-10