

CYP2C19 基因多态性与冠心病危险因素对氯吡格雷抵抗的影响 *

刘 涛¹ 李 妍^{1△} 尹 涛¹ 司 瑞¹ 贺 媛¹ 郭文怡¹ 王海昌¹ 朱彦熹²

(1 第四军医大学西京医院心血管内科 陕西 西安 710032 ;2 第四军医大学西京医院临床分子生物实验中心 陕西 西安 710032)

摘要 目的：观察细胞色素 P450 系统药物代谢酶 CYP2C19 基因多态性以及相关临床因素对氯吡格雷抵抗的影响。**方法：**选择 2010 年 11 月至 2011 年 5 月我科拟行 PCI 术治疗的冠心病患者共 145 例,均给予氯吡格雷 300mg 负荷剂量,75mg 维持剂量。①通过流式细胞仪检测血管舒张因子刺激磷酸蛋白血小板反应性指数 VASP PRI(以 VASP PRI $\geq$ 50%,定义为氯吡格雷抵抗)分为氯吡格雷抵抗组和氯吡格雷反应组。②检测入选患者的药物代谢酶 CYP2C19 的基因型 根据不同等位基因功能缺失,分为快代谢基因型(*1/*1)、中间代谢基因型(*1/*2、*1/*3)和慢代谢基因型(*2/*2、*2/*3、*3/*3)。③观察 CYP2C19 基因型及相关临床危险因素对氯吡格雷反应性的影响,④观察氯吡格雷抵抗与临床不良终点事件主要临床不良终点事件[心源性死亡、再发心肌梗死、靶病变再次血运重建术(TLR)]和次要临床终点事件(支架内血栓形成、脑血管意外、大出血)之间的相关性。**结果** 检测出氯吡格雷抵抗的患者 31 例,其发生率为 20.67%,检测出 CYP2C19 慢代谢基因型携带患者 19 例,所占比例为 12.67%。慢代谢基因型患者与(快代谢基因型+中间代谢基因型患者)之间 VASP PRI 比为 (49.20 $\pm$ 8.45)%VS(44.17 $\pm$ 5.41)%, $P<0.05$,氯吡格雷抵抗发生率之比为 35.49%($n=11$)VS16.81% ($n=20$), $P<0.05$ 。多元回归分析提示 CYP2C19 慢代谢基因型(OR 4.43,95%CI 3.28-8.37, $P<0.05$)和 2 型糖尿病(OR 2.76,95%CI 2.13-6.14 $P<0.05$)是氯吡格雷抵抗的两种危险因素。临床随访结果显示氯吡格雷抵抗组与氯吡格雷反应组主要临床不良终点事件的发生率比为 6.45%($n=2$)vs2.63%($n=3$), $P<0.05$ 。**结论** 携带 CYP2C19 慢代谢基因型和患有 2 型糖尿病是导致氯吡格雷抵抗的两种重要的危险因素,氯吡格雷抵抗的发生增加了临床不良终点事件的风险。

关键词 氯吡格雷抵抗;CYP2C19;冠心病;2 型糖尿病 基因多态性

中图分类号 R541.4 R587.1 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 07-1265-05

Effect of CYP2C19 Polymorphism and Risk Factors for Coronary Artery Disease on Clopidogrel Resistance*

LIU Tao¹, LI Yan^{1△}, YIN Tao¹, SI Rui¹, HE Yuan¹, GUO Wen-yi¹, WANG Hai-chang¹, ZHU Yan-xi²

(1 Department of Cardiology, Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Shanxi, Xi'an, 710032, China ;

2 Molecular Biology Lab, Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the impact of cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) polymorphism and clinical variables related to coronary artery disease on antiplatelet effect of clopidogrel. **Methods:** From November 2010 to May 2011, 146 patients undergoing percutaneous coronary intervention in our department were enrolled and received 300 mg loading dose and 75 mg daily maintenance dose of clopidogrel. Clopidogrel resistance was defined as platelet reactivity index (PRI) $\geq$ 50%, which was measured by flow cytometric assessment of phosphorylation status of vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP). Genotyping of CYP2C19 determined by TaqMan polymerase chain reaction was classified as: extensive (*1/*1) intermediate (*1/*2, *1/*3) and poor metabolizer (*2/*2, *2/*3, *3/*3). The predictive value of the CYP2C19 polymorphism and baseline risk factors for an insufficient antiplatelet response of clopidogrel was analyzed by multivariable regression analysis and classification and regression trees analysis. The relationship of clopidogrel resistance with adverse cardiovascular events was evaluated by logistic regression analysis. **Results:** Clopidogrel resistance was present in 20.67% patients. The proportion of poor metabolizer was 12.67%, which had significantly higher on-treatment platelet reactivity than extensive and intermediate metabolizers (mean VASP PRI, 49.20 $\pm$ 8.45 vs 44.17 $\pm$ 5.41; $P<0.05$). Poor metabolizer came up with a higher incidence of clopidogrel resistance than the other two genotypes (35.49% vs 16.81%; $P<0.05$). Major independent predictors for an insufficient antiplatelet response to clopidogrel were CYP2C19 genotype status (OR: 4.43; 95% CI: 3.28-8.37; $P<0.05$) and diabetes mellitus (OR: 2.76; 95% CI: 2.13-6.14; $P<0.05$). The clinical follow-up revealed higher incidence of MACE (6.45% vs 2.63%, $P<0.05$) in clopidogrel resistance patients. **Conclusion:** Clopidogrel resistance was closely associated with CYP2C19 genotype and nongenetic risk factor, diabetes mellitus, which may substantially improve the prediction of clinical outcomes for patients after PCI.

* 基金项目 全军十一五指令性计划课题 (10MA028)

作者简介 刘涛 (1983-), 男, 硕士研究生, E-mail: 286131346@qq.com

△通讯作者 李妍 (1974-), 女, 硕士研究生导师, 副主任医师, 副教授, 主要研究方向 冠心病的基础与临床研究。

电话 029-84771170, E-mail: fireman@fmmu.edu.cn

(收稿日期 2011-09-21 接受日期 2011-10-18)

Key words: Clopidogrel Resistance; CYP2C19; Coronary Artery Disease; Diabetes Mellitus, Polymorphism

Chinese Library Classification(CLC): R541.4, R587.1 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)07-1265-05

前言

噻吩吡啶类抗血小板药物氯吡格雷作为第二代 ADP 受体拮抗剂,已成为 PCI 术后抗血小板治疗的常规用药。研究发现,多数患者服用氯吡格雷后临床受益明显,但是不同个体对氯吡格雷的反应各不相同,部分患者对氯吡格雷出现低应答甚至无应答^[1-2]。临床试验显示,对氯吡格雷低反应性低的患者,发生心血管不良事件的危险性增高^[3-6]。并且指出,氯吡格雷反应性低下可能与糖尿病、体重指数等临床因素有关^[7]。CYP2C19 酶作为细胞色素 P450 药物代谢酶家族中的重要一员,是氯吡格雷在体内生物代谢的重要酶,CYP2C19 酶基因多态性的存在与该酶活性密切相关^[8-9]。

近年来对 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗的关系成为研究热点。本研究目的是通过检测并观察入选患者的 CYP2C19 酶的基因型分布,进而探讨该酶的基因多态性与氯吡格雷抵抗及临床终点事件的关系。

1 材料与方法

1.1 临床资料

连续入选 2010 年 11 月 -2011 年 5 月,我科住院病人 145 例,均为需行 PCI 术治疗的冠心病患者。所有入选患者分别于术前至少 6 小时给予氯吡格雷 300mg 负荷剂量口服,术后 75mg 维持剂量(1 次/天)。所有入选患者均已知情同意。

1.1.1 纳入标准 ① 年龄 18<年龄<80 岁 ② 民族 汉族 ③ 具有典型的冠心病临床症状,拟行支架植入术者(经冠状动脉造影提示有明确靶病变狭窄 $\geq 70\%$)。

1.1.2 排除标准 ① 经冠状动脉造影证实不需行经皮冠状动脉支架植入术者 ② 严重心功能不全者,左室射血分数 $\leq 30\%$ (双平面法) ③ 严重的肝肾功能损害者(转氨酶超过正常 2 倍以上、血肌酐 $\geq 177\mu\text{mol/L}$) ④ 近期有出血史或者肝素诱发血小板减少症患者 ⑤ 3 月以内发生的脑出血意外的患者;⑥ 1 月内有重大外科手术史的患者 ⑦ 入院前 1 周内服用氯吡格雷者;⑧ 病人的预期寿命小于 9 个月 ⑨ 对以下物品有过敏反应,阿司匹林、氯吡格雷、肝素、不锈钢、造影剂等。

1.2 CYP2C19 酶基因多态性检测

血液采集和处理 静脉采血 2mL,加至 EDTA 抗凝管中,并充分混匀,避免凝血或溶血。血液标本采集后应及时处理(-20°C 保存不超过 7 周)、送检。CYP2C19 基因检测芯片试剂盒(国食药监械(准)字 2009 第 3400723 号)由上海百傲科技有限公司提供。操作流程 样本 DNA 抽提 -- 加样 --PCR 扩增 -- 杂交 -- 检测、得出报告。本研究主要检测人基因组 CYP2C19 基因两个位点:即 *2G681A 和 *3G636A,该基因型分为 野生型(*1/*1)、突变杂合型(*1/*2、*1/*3)和突变纯合型(*2/*2、*2/*3、*3/*3)。不同的基因型人群间氯吡格雷的药物代谢动力学特征存在较大的差异,其中携带野生型基因(*1/*1)归为快代谢型,突变杂合型(*1/*2、*1/*3)为中间代谢型、突变纯合型(*2/*2、

*2/*3、*3/*3)为慢代谢型。

1.3 VASP 血小板反应性指数 PRI 检测

入选患者于服用氯吡格雷后第 5 天,使用含有 2.0%ED-TA.Na2 的真空采血管,晨起采血 4ml,室温保存($2-8^{\circ}\text{C}$),及时检测(最迟不超过 48 小时)。血管舒张因子刺激的磷酸蛋白 VASP,通过 PGE1 刺激其磷酸化,ADP 则抑制其磷酸化。血液样本中添加 PGE1 或(PGE1+ADP)进行培养,经过细胞透化作用,VASP 在处于磷酸化的状态下通过免疫荧光标记的特殊单克隆抗体(clone16C2)进行荧光标记。进行流式细胞分析,评估两种实验条件下每个标本 ADP 对磷酸化 VASP 的抑制作用。血小板反应指数(PRI)通过校正平均荧光密度(MFI)反映。 $\text{PRI}=[\text{MFIc(PGE1)}-\text{MFIc(PGE1+ADP)}]/\text{MFIc(PGE1)}\times 100\%$ 氯吡格雷抵抗(CR)定义为:服药后 5 天血小板反应性指数 $\text{PRI}\geq 50\%$ 。

1.4 临床随访和终点事件

分别于术后 30 天、6 个月、9 个月、12 个月,通过电话或者门诊随访,了解并记录患者用药及治疗情况。研究终点如下:① 主要临床终点:12 个月内累积主要不良心血管事件发生率,包括 ①心源性死亡、②再发心肌梗死、③靶病变再次血运重建术(TLR) ② 次要临床终点:包括 ①支架内血栓、②脑卒中(包括出血和缺血性)、③大出血(TIMI 定义)。

1.5 统计分析

连续变量使用($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较采用 t 检验,分类变量描述使用频数、百分数,病人例数统计使用卡方检验,多元 logistic 回归分析被用来鉴定是否氯吡格雷抵抗的高危因素,分析使用 SPSS 18 统计软件,所有统计分析均为双侧去尾,概率值取 $P<0.05$,视为具有统计学意义。

2 结果

2.1 CYP2C19 基因型分布

入选 145 例患者中,检测出 CYP2C19 基因型分布为慢代谢基因型 19 例,中间代谢基因型 69 例,快代谢基因型 57 例,慢代谢基因型所占比例为 12.67%。

2.2 血小板反应性指数(VASP PRI)检测

检测出 VASP $\text{PRI}\geq 50\%$ 的患者 31 例,VASP $\text{PRI}<50\%$ 的患者 114 例,分别定义为氯吡格雷抵抗组和氯吡格雷反应组,两组之间 VASP PRI 比为 $(56.03 \pm 2.98)\text{VS } (43.81 \pm 4.28)$, $P<0.05$ 。

2.3 不同基因型之间血小板反应性指数比较

CYP2C19 慢代谢型($n=19$),中间代谢型($n=69$),快代谢型($n=57$) 之间比较 ①.VASP PRI: (49.20 ± 8.45) : (45.17 ± 5.41) : (44.62 ± 5.41) ②.CR 发生率 35.48% ($n=11$) : 18.84% ($n=13$): 12.28% ($n=7$)。 $P<0.05$,有统计学意义。如图 1 所示:

2.4 两组患者临床基本资料比较

共入选 145 例患者,其中男性 89 名,女性 56 名,平均年龄为 62 岁,年龄范围 50-76 岁。根据 VASP PRI,分为氯吡格雷抵

抗组和氯吡格雷反应组。两组患者的临床基本特点如表 1 所示。两组患者在合并 2 型糖尿病方面存在差异,其它临床资料方面未见明显差异。

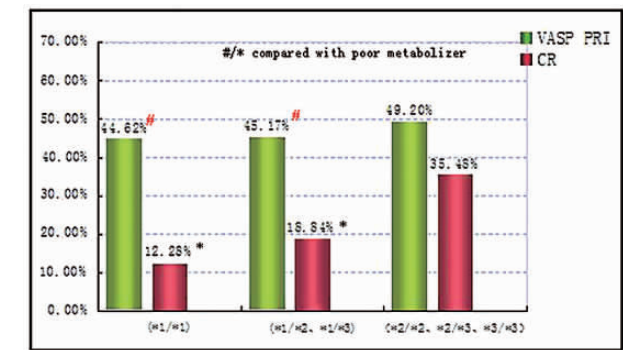


图 1 不同基因型之间血小板反应性指数及氯吡格雷抵抗发生率比较
Fig. 1 VASP PRI and CR comparison of different genotypes including extensive, intermediate and poor Metabolizer
Note:# P<0.05 extensive or intermediate compared with poor metabolizer; *P<0.05 extensive or intermediate compared with poor metabolizer

2.5 随访结果

根据临床随访结果,如附表 3 所示,在随访的 12 个月时间里,共发生 5 例 (3.45%) 主要临床不良终点事件。其中抵抗组 2 例 (6.45%), 反应组 3 例 (2.63%), 共发生 3 例次要临床不良终点事件。其中抵抗组 2 例 (6.45%), 反应组 1 例 (0.84%), (P<0.05,有统计学意义)。随访 12 月中,无脑血管意外或因出血而停用氯吡格雷等次要不良重点事件发生 (表 2)。

2.6 回归分析

分别以 CYP2C19 慢代谢基因型以及年龄、性别、体重指数、高血压、高脂血症、2 型糖尿病、血小板计数、纤维蛋白原含量等临床因素以及为影响因素,进行多元 logistic 回归分析提示 CYP2C19 慢代谢基因型、2 型糖尿病与氯吡格雷抵抗呈相关性,是导致氯吡格雷抵抗的两种危险因素 (表 -3)。

3 讨论

本研究观察了 CYP2C19 药物酶基因多态性不同基因型对氯吡格雷抗血小板作用及临床疗效的影响,并通过多元回归分析筛选出氯吡格雷抵抗的相关临床高危因素。结果提示,携带 CYP2C19 慢代谢基因型 (*2/*2、*2/*3、*3/*3), 与快代谢型 (*1/*1)和中间代谢型 (*1/*2、*1/*3) 相比,氯吡格雷抵抗发生率高,是发生氯吡格雷抵抗的危险因素。本研究采用血管舒张因子刺激的磷蛋白 (VASP) 反映血小板反应性指数 (PR) 描述氯吡格雷反应性, 相比以 ADP 诱导的血小板聚集率定义的氯吡格雷抵抗更具特异性。VASP 磷酸化特异性反映 ADP 受体活性,避免了因花生四烯酸、血栓素、纤维蛋白原等诱导的血小板聚集对检测结果的影响。被认为是对氯吡格雷反应性具有特异性的检测指标。

在针对氯吡格雷反应多样性的研究中,Hulot JS 等人发现细胞色素 P450 系统中的 CYP2C19 酶作为氯吡格雷在体内代谢的主要代谢酶, 其基因多态性的存在影响了该酶的活性,从而影响了氯吡格雷抗血小板作用^[10]。一项关于氯吡格雷代谢的多中心临床实验研究表明,CYP2C19(*2、*3、*4 或 *5)两个等位基因参与了氯吡格雷活性代谢产物的生成。有研究表明,

表 1 两组患者的临床基本特点

Table 1 Basic Clinical Characteristics of two groups

	Clopidogrel-Resistance (n=31)	Clopidogrel-Response (n=119)	P-value
Age	62.1± 6.3	61.7± 7.1	NS
Female[n(%)]	11 (35.48%)	45 (39.47%)	NS
Current smoker[n(%)]	13 (41.93%)	42 (36.84%)	NS
BMI, kg/m²	24.97± 2.23	24.03± 1.77	NS
Diabetes mellitus [n(%)]	14 (45.16%)	34 (29.82%)	<0.05
Hypertension[n(%)]	15 (48.39%)	52 (45.61%)	NS
Hypercholesterolemia[n(%)]	17 (54.8%)	59 (51.8%)	NS
Fibrinogen	3.24± 0.69	2.96± 0.97	NS
Platelet count, 103/μL	229 ± 85	218 ± 61	NS
LVEF, %	53.9 ± 11.3	54.7 ± 10.5	NS
Medications			
ACEI/ARB[n (%)]	14 (46.2%)	47 (40.4%)	NS
CCB[n (n(%)]	12 (38.5%)	42 (36.2%)	NS
β - Blockers[n(%)]	14 (46.2%)	47 (40.4%)	NS
Statins[n(%)]	30 (100.0%)	30 (100.0%)	NS

Note: BMI=body mass index; LVEF=left ventricular ejection fraction; ACEI=angiotensin-converting enzyme inhibitor;
ARB=angiotensin receptor blocker; β -blocker=β -adrenoceptor antagonists; CCB=Calcium channel blockers.* P-value<0.05.

表 2 临床随访结果

Table 2 Results of clinical follow-up

	Clopidogrel			P-value
	Total (n=145)	Resistance (n=31)	Response (n=114)	
Main end points	5 (3.45%)	2 (6.45%)	3 (2.63%)	<0.05
Cardiac death	0	0	0	
MI	3 (2.07%)	1 (3.23%)	2 (1.75%)	<0.05
TLR	2 (1.38%)	1 (3.23%)	1 (0.84%)	<0.05
Secondary end points	3 (2.07%)	2 (6.45%)	1 (0.84%)	<0.05
Thrombopoiesis	3 (2.07%)	2 (6.45%)	1 (0.84%)	<0.05
Stroke	0	0	0	
Hemorrhea	0	0	0	

表 3 回归分析结果

Table 3 Result of Logistic regression analysis

Related factors	OR	95%CI	P-Value
Age	1.97	1.48-4.26	NS
Sex	1.02	0.83-1.96	NS
BMI	2.01	1.63-3.71	NS
Hypertention	1.93	1.49-3.65	NS
Hyperlipidemia	1.82	0.74-3.68	NS
T2DM	2.76	2.13-6.14	<0.05
Platelet count	1.76	1.43-2.51	NS
Fibrinogen	1.62	1.24-3.17	NS
Poormetabolizer	4.43	3.28-8.37	<0.05

CYP2C19*2 等位基因携带者与 ADP 诱导的血小板聚集呈正相关(P=0. 03),说明 CYP2C19*2 等位基因发挥抗血小板聚集作用^[11]。Geisler T 等人检测 237 名行 PCI 患者 CYP2C19(*2、*3 和 *17) 基因型及首次服用负荷剂量的氯吡格雷 600 mg 后 ADP 诱导的血小板聚集程度,CYP2C19 *2 基因携带者残余血小板聚集率(residual platelet aggregation,RPA)明显增加^[12]。根据不同的等位基功能缺失将 CYP2C19 的基因型分为快代谢型(*1/*1)、中间代谢型(*1/*2、*1/*3) 和慢代谢型(*2/*2、*2/*3、*3/*3)^[13]。本研究发现(*2/*2、*2/*3、*3/*3) 慢代谢基因型与(*1/*1)快代谢型和(*1/*2、*1/*3) 中间代谢型相比,VASP PRI 明显升高,氯吡格雷抵抗比例增加,证明了 CYP2C19 慢代谢基因型的存在对氯吡格雷反应性的影响是导致临床抗血小板治疗失败的重要危险因素。其中携带有慢代谢型功能缺失等位基因(*2/*2、*2/*3、*3/*3) 的患者更易发生氯吡格雷抵抗。糖尿病已被认为是冠心病的等危症,80%的 2 型糖尿病患者死于心血管疾病,其中 65%死于冠状动脉疾病,冠状动脉病变复杂,心肌梗死发病率高,预后差^[14-16]。

在一项针对优化 CVD 患者抗血小板治疗方案的临床研究中,研究人员发现尽管使用阿司匹林和氯吡格雷双药抗血小板治疗,大多数合并有 DM 的 CVD 患者的血小板仍有很高的反应性,这进一步说明了对于 CVD 合并 DM 患者的抗血小板治

疗仍难以取得预期的稳定疗效^[17]。既往研究表明,2 型糖尿病是支架血栓的预测因素^[18]。糖尿病作为氯吡格雷抵抗的重要临床危险因素,可能与糖尿病患者体内发生的血管内皮损伤、氧化应激导致的血小板活性增强有关^[19-22]。在本研究中,氯吡格雷抵抗组糖尿病患者比例较高,提示给予常规的抗血小板治疗后,冠心病合并糖尿病患者的血小板活性仍处于较高水平,未得到有效的抑制,从而有增加临床不良终点事件发生的风险。

综上所述,携带 CYP2C19 慢代谢基因型(*2/*2、*2/*3、*3/*3) 发生氯吡格雷抵抗比例高,氯吡格雷抵抗患者临床不良终点事件发生率高,因此实现基因检测知道下的个性化抗血小板治疗方案的选择,通过不同的途径增加抗血小板治疗的力度,以求达到有效的抑制血小板活性。

参 考 文 献(References)

[1] Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, et al. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study [J]. J Am Coll Cardiol, 2005;46:1827-1832

[2] Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al. Resistance to Thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2003;59: 295-302

[3] Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary

- intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis [J]. Am Heart, 2007, 154: 221-231
- [4] Siller-Matula J, Schror K, Wojta J, et al. Thienopyridines in cardiovascular disease: focus on clopidogrel resistance [J]. Thromb Haemost, 2007, 97: 385-393
- [5] Weerakkody GJ, Brandt JT, Payne CD, et al. Clopidogrel poor responders: an objective definition based on Bayesian classification [J]. Platelets, 2007, 18: 428-435
- [6] Fefer P, Hod H, Matetzky S. Clopidogrel resistance -the cardiologist's perspective[J]. Platelets, 2007, 18: 175-181
- [7] Wang L, Wang XB, Fenghua C. et al. Clopidogrel Resistance is Associated with Long-Term Thrombotic Events in Patients Implanted with Drug-Eluting Stents[J]. Original research article drugs, 2010, 10 (4): 219-224
- [8] Simon T, Verstuyft C, Pharm D. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events [J]. N Engl J Med, 2009, 360 (4): 363-375
- [9] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and Response to clopidogrel[J]. N Engl J Med, 2009, 360(4): 354-362
- [10] Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects[J]. Blood, 2006, 108: 2244-2247
- [11] Frere C, Cuisset T, Morange PE. Effect of cytochrome p450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(8): 1088-1090
- [12] Geisler T, Sehaefeler E, Dippon J. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation[J]. Pharmacogenomics, 2008, 9(9): 1251-1259
- [13] Chen BL, Zhang W, Li Q, et al. Inhibition of ADP-induced platelet aggregation by clopidogrel is related to CYP2C19 genetic polymorphisms [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2008, 35(8): 904-908
- [14] Herlitz J, Malmberg K. How to improve the cardiac prognosis for diabetes[J]. Diabetes Care, 1999, 22(2): 89-96
- [15] Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 1998, 339: 229-234
- [16] Beckman JA, Creager M, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. epidemiology, pathophysiology, and management[J]. Am Med Assoc, 2002, 287: 2570-2581
- [17] Dominick J A, Steven BS, Bhaloo D, et al. Costa Randomized Comparison of a High Clopidogrel Maintenance Dose in Patients With Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: Results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) Study[J]. Circulation, 2007, 115: 708-716
- [18] Li Y, Li CX, Wang HC, et al. Efficacy and safety of Firebird sirolimus-eluting stent in treatment of complex coronary lesions in Chinese patients: one-year clinical and eight-month angiographic outcomes from the FIREMAN registry[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(6): 817-824
- [19] Siller-Matula J, Schror K, Wojta J, et al. Thienopyridines in cardiovascular disease: focus on clopidogrel resistance [J]. Thromb Haemost, 2007, 97: 385-393
- [20] Weerakkody GJ, Brandt JT, Payne CD, et al. Clopidogrel poor responders: an objective definition based on Bayesian classification[J]. Platelets, 2007, 18: 428-435
- [21] Marcus E Carr. Diabetes mellitus: A hypercoagulable state [J]. J Diabetes and its complications, 2001, 15(1): 44-54
- [22] Ferroni P, Basili S, Falco A, et al. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus [J]. Journal of thrombosis and Haemostasis, 2002, 2: 1282-1291

（上接第 1276 页）

- [8] Hantes ME, Mastrokalos DS, Yu J, et al. The effect of early motion on tibial tunnel widening after anterior cruciate ligament replacement using hamstring tendon grafts [J]. Arthroscopy, 2004 Jul, 20 (6): 572-580
- [9] Andrews JR, Timmerman LA. Diagnostic and operative arthroscopy [M]. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997: 355-389
- [10] Insall JN, Scott WN. Surgery of the knee [M]. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 789-811
- [11] Paterno MV, Ford KR, Myer GD, et al. Limb asymmetries in landing and jumping 2 years following anterior cruciate ligament reconstruction [J]. Clin J Sport Med., 2007, 17(4): 258-262
- [12] Konishi Y, Fukubayashi T, Takeshita D. Mechanism of quadriceps femoris muscle weakness in patients with anterior cruciate ligament reconstruction [J]. Scand J Med Sci Sports, 2002, 12 (6): 371-375
- [13] Liu-Ambrose T, Taunton JE, MacIntyre D, et al. The effects of proprioceptive or strength training on the neuromuscular function of the ACL reconstructed knee: a randomized clinical trial [J]. Scand J Med Sci Sports, 2003, 13: 115-123
- [14] 马燕红, 程安龙, 白跃, 等. 膝前交叉韧带重建术后本体感觉促进训练对膝关节位置觉的影响 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2005, 9 (10): 16-17
- Ma YH, Cheng AL, Bai YH, et al. Effects of proprioception enhancement training on joint position sense after anterior cruciate ligament reconstruction [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2005, 9 (10): 16-17
- [15] 罗文明, 刘儒森, 王修超, 等. 关节镜下半腱肌和股薄肌双束重建前交叉韧带后膝关节本体感觉的功能评定 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13 (11): 2162-2165
- Luo WM, Liu RS, Wang XC, et al. Functional assessment of knee joint position sense after anterior cruciate ligament reconstruction using double-bundle semitendinosus and gracilis under arthroscopy [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2009, 13 (11): 2162-2165