

TEG-PM 与药物相关基因检测指导颅内动脉瘤支架植入后抗血小板聚集治疗的应用价值

孟雪柔, 潘文秋, 赵卫, 易根发, 李刚, 赵芝敏, 张晓东

【摘要】目的 探讨颅内动脉瘤患者行支架植入术后分别在血栓弹力图血小板图(thromboelastography-platelet mapping, TEG-PM)检测与药物相关抵抗基因检测指导下的抗血小板聚集治疗用药的安全性及有效性。**方法** 纳入 2021 年 1 月至 2022 年 8 月昆明医科大学第一附属医院收治的颅内动脉瘤患者 65 例,所有患者均行阿司匹林及氯吡格雷相关基因检测,并于服用抗血小板药物后行 TEG-PM。将患者随机分为 A 组 33 例,B 组 32 例。A 组在药物相关基因检测指导下行抗血小板聚集治疗,B 组在 TEG-PM 指导下行抗血小板聚集治疗。比较两组术后缺血性并发症及出血性并发症发生率。**结果** 缺血性并发症 B 组 0 例,A 组 2 例($RR=0.492, 95\%CI:0.383\sim0.632, \chi^2=0.485, P=0.468$),A 组 2 例患者分别于用药后 3.4 个月及 1.6 个月出现缺血性并发症。出血性并发症 A 组 1 例,B 组 3 例($RR=0.302, 95\%CI:0.303\sim3.069, \chi^2=0.300, P=0.584$);A 组中 1 例患者于术后 4.33 个月出现牙龈出血,B 组 3 例患者中,2 例于术后 2.2 个月及 1.6 个月无明显诱因出现皮肤散在片状青紫,1 例于术后 2.3 个月出现黑便,完善相关检查发现消化道溃疡。**结论** 颅内动脉瘤行支架植入术后在 TEG-PM 及药物相关基因检测下指导抗血小板聚集治疗安全可行,临床应用时应据患者个体化选择,并检测其指标变化,及时调整用药。

【关键词】 颅内动脉瘤;血栓弹力图血小板图;血小板内皮聚集受体 1 基因;细胞色素 P 450 酶 2 C 19 基因;抗血小板聚集治疗

中图分类号:R651.12 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-07-0627-05

Clinical application value of TEG - PM and drug - related genetic testing in guiding against platelet aggregation therapy after stent implantation for intracranial aneurysms MENG Xuerou, PAN Wenqiu, ZHAO Wei, YI Genfa, LI Gang, ZHAO Zhimin, ZHANG Xiaodong. Department of Medical Imaging, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan Province 650032, China

Corresponding author: YI Genfa, E-mail: yigenfa@kmmu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the clinical safety and efficacy of the against platelet aggregation therapy under the guidance of thromboelastography-platelet mapping(TEG-PM) and drug-related resistance gene testing in treating patients with intracranial aneurysms after receiving stent implantation. **Methods** A total of 65 patients with intracranial aneurysms, who were admitted to the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University of China between January 2021 and August 2022, were enrolled in this study. All patients received aspirin and clopidogrel-related genetic testing, and underwent TEG-PM check after taking antiplatelet drugs. The patients were randomly divided into group A($n=33$) and group B($n=32$). The patients of group A received against platelet aggregation therapy under the guidance of drug - related gene testing, while the patients of group B received against platelet aggregation therapy under the guidance of TEG - PM. The incidences of postoperative ischemic complications and hemorrhagic complications were compared between the two groups. **Results** The postoperative ischemic complications occurred in 0 patient of group B and in 2 patients of group A($RR=0.492, 95\%CI=0.383-0.632, \chi^2=0.485, P=0.468$), and the 2 patients in group A developed ischemic complications at 3.4 months and 1.6 months after medication respectively. The postoperative hemorrhagic complication occurred in one patient of group A and in 3 patients of group B($RR=0.302, 95\%CI=0.303-3.069$,

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2023.07.001

基金项目:云南省放射与治疗临床医学研究中心专项基金子课题(202102AA100067)

作者单位:650032 云南昆明 昆明医科大学第一附属医院医学影像科

通信作者:易根发 E-mail: yigenfa@kmmu.edu.cn

$\chi^2=0.300$, $P=0.584$). The patient of group A developed gingival bleeding at 4.33 months after surgery. Among the 3 patients of group B, 2 developed scattered skin patch of violet ecchymosis without obvious cause at 2.2 months and 1.6 months after surgery respectively, and the other one developed black stool at 2.3 months after surgery, which was confirmed to be caused by a gastrointestinal ulcer after relevant examinations.

Conclusion For patients with intracranial aneurysms after receiving stent implantation, the against platelet aggregation therapy under the guidance of TEG-PM and drug-related resistance gene testing is clinically safe and feasible. In clinical practice, individualized selection should be made according to the specific conditions of each given patient, and it is necessary to regularly monitor the changes in indicators and timely adjust the medication. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 627-631)

【Key words】 intracranial aneurysm; thromboelastography - platelet mapping; platelet - endothelial aggregation receptor 1 gene; cytochrome P450 2C19 gene; against platelet aggregation therapy

颅内动脉瘤的血管内治疗常应用支架,其治疗结果安全有效^[1-5]。支架植入术后需使用抗血小板聚集治疗^[6-8]。研究表明,支架植入术后接受氯吡格雷和阿司匹林治疗的部分患者可出现药物抵抗^[9-10],对于这些患者及时调整用药方案可改善预后。

血栓弹力图血小板图(thromboelastography-platelet mapping, TEG-PM)可检测患者血小板功能,其参数能够反映抗血小板治疗用药后的血小板抑制率^[11-12],从而指导抗血小板治疗方案。多项研究表明,TEG-PM 指导下的动脉瘤支架治疗后抗血小板治疗可改善患者预后^[13-17]。阿司匹林、氯吡格雷相关抵抗基因检测可通过其基因表型发现药物抵抗患者,在其指导下调整抗血小板用药方案安全可行,可降低患者药物相关并发症^[18-20]。本研究探讨 TEG-PM 与药物相关基因检测对颅内动脉瘤支架植入术后抗血小板聚集治疗用药的指导价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集 2021 年 1 月至 2022 年 8 月昆明医科大学第一附属医院 65 例颅内动脉瘤患者的临床资料,包括人口学特征(年龄、性别),既往史(高血压、糖尿病),实验室检查等。纳入标准:①经影像学检查(CTA/MRA/DSA)明确诊断颅内动脉瘤,根据 DSA 造影结果,接受支架辅助弹簧圈栓塞、血流导向装置植入;②血小板计数及凝血功能正常;③入院均行药物相关抵抗基因检测及 TEG-PM 检测;④对于多发性动脉瘤的治疗间隔时间>3 个月;⑤未曾进行抗血小板治疗;⑥受试者或家属同意签署手术知情同意书,可获得研究所需临床资料。排除标准:①曾行抗血小板聚集治疗;②血小板计数异常及凝血功能障碍;③无法按用药方案服药。本研究已获得中心伦理委员会审查通过。

1.2 药物相关抵抗基因和 TEG-PM 检测及结果判定

患者入院后均行阿司匹林相关基因—血小板内皮聚集受体 1(platelet-endothelial aggregation receptor 1, PEAR1)基因型检测,以及氯吡格雷相关基因—细胞色素 P450 酶 2C19 (cytochrome P450 2C19, CYP 2C19)基因型检测,判定是否存在药物抵抗情况。

患者服用氯吡格雷 75 mg/d 及阿司匹林 100 mg/d 5~7 d, 或负荷剂量各 300 mg/d, 1 d 后行 TEG-PM 检测, 后行手术治疗。抽取患者外周静脉血 3 mL 分别置于含 3.2 % 的柠檬酸钠采血管和肝素抗凝采血管内,于 2 h 内应用血栓弹力图分析仪(美国 Haemoscope, TEG 5000)检测样本。血小板激活剂通道:花生四烯酸(arachidonic acid, AA)和二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP),高岭土通道以及纤维蛋白通道。选择 AA 抑制率(AA%)反映阿司匹林疗效,AA%<50%判定为阿司匹林疗效不足;ADP 抑制率(ADP%)反映氯吡格雷的疗效,ADP%<30%判定为氯吡格雷疗效不足。

1.3 研究对象分组

A 组根据基因检测结果进行用药方案调整:无药物抵抗患者采用常规用药方案(方案 1),即阿司匹林 100 mg/d 及氯吡格雷 75 mg/d;氯吡格雷基因抵抗患者,术后予阿司匹林 100 mg/d 及替格瑞洛 90 mg/d, 2 次/d(方案 2);阿司匹林抵抗患者,术后予阿司匹林 300 mg/d 及氯吡格雷 75 mg/d(方案 3)。

B 组根据 TEG-PM 检测结果进行用药方案调整:疗效达标患者继续常规用药方案(方案 1);氯吡格雷疗效不足时,将氯吡格雷更换为替格瑞洛 90 mg/d, 2 次/d(方案 2);单纯阿司匹林疗效不足增加阿司匹林剂量(方案 3),二者疗效均不足时为防止用药过度导致的出血性事件,优先对疗效较低者更改用药。

1.4 观察内容

随访至术后 6 个月,患者更改为单抗用药,记录患者术后药物相关出血并发症和缺血并发症发生情况,出血性并发症包括手术 48 h 后出现的排除其他原因导致的皮肤黏膜、鼻、泌尿道、消化道及颅内出血等。缺血性并发症定义为患者手术 48 h 后出现的支架内动脉区域的短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)、缺血性卒中或支架内血栓形成^[21]。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行分析。采用 Cohen's kappa 系数分析 TEG-PM 与基因型评估药物抵抗结果的一致性。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,比较采用 t 检验,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数(%)表示,比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

65 例患者中,A 组 33 例,B 组 32 例,两组基线资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。术中使用支架类型差异无统计学意义($\chi^2 = 3.287$, $P = 0.350$),见表 2。A 组中采用方案 1、2、3 的患者分别为 20 例(60.6%)、12 例(36.4%)、1 例(3.0%),B 组分别为 21 例(56.6%)、10 例(31.3%)、1 例(3.1%),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.191$, $P = 0.909$);其中有 6 例患者

ADP%及 AA%均不达标,AA%分别为 34.8%、48.9%、49.1%、49.3%、34.8%、41.8%,ADP%分别为 10.1%、23.6%、23.2%、23.8%、5.1%、8.1%,其 ADP%相对较低,最后均采用方案 2。

2.2 TEG-PM 与药物抵抗基因检测对抗血小板用药物抵抗评价的关系

结果显示,阿司匹林药物抵抗患者 TEG-PM 中有 16 例(24.6%),基因检测中仅 2 例(3.1%),氯吡格雷抵抗患者 TEG-PM 中有 27 例(41.5%),基因检测中有 20 例(30.8%)。采用 Cohen's kappa 系数分析 TEG-PM 与基因型评估两者检验一致性,结果显示两者在评估氯吡格雷抵抗方面一致性一般(Cohen's kappa=0.704, 95%CI=0.530~0.878, $P < 0.01$),评估阿司匹林抵抗方面一致性较差(Cohen's kappa=0.177, 95%CI=-0.041~0.395, $P = 0.012$)。

2.3 药物相关出血性及缺血性并发症

缺血性并发症 B 组 0 例,A 组 2 例($RR = 0.492$, 95%CI:0.383~0.632, $\chi^2 = 0.485$, $P = 0.468$)。A 组 2 例患者分别于用药后 3.4 个月及 1.6 个月出现缺血性并发症,其中 1 例患者检测结果示无基因抵抗,采用方案 1 行抗血小板治疗,支架置于左侧大脑中动脉,术后 3.4 个月患者出现右侧肢体肌力较前下降,右侧面部流涎、痛、触觉减弱,头颅 MR 发现左侧基底节区,额叶下平层软化灶。另 1 例患者检测结果显示氯吡格雷抵抗,采用方案 2,于术后 1.6 个月出现无症状性脑梗死,梗死区域为支架植入动脉供血区。

出血性并发症 A 组 1 例,B 组 3 例($RR = 0.302$,

表 1 两组患者基线资料比较

基线资料	A 组($n=33$)	B 组($n=32$)	t/χ^2 值	P 值
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	55(48, 56)	56(52, 58)	-0.601	0.548
女性[例(%)]	20(60.6)	22(68.8)	0.471	0.492
高血压[例(%)]	9(27.3)	11(34.4)	0.385	0.535
糖尿病[例(%)]	4(12.1)	5(15.6)	0.002	0.960
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.06 \pm 0.92	4.68 \pm 0.84	-1.716	0.091
TG[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.62(1.22, 2.33)	1.55(0.92, 2.11)	-0.427	0.669
HDL-C[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.19(1.09, 1.46)	1.30(1.21, 1.58)	-1.347	0.178
LDL-C[mmol/L, $\bar{x} \pm s$]	2.88 \pm 0.63	2.66 \pm 0.60	-1.469	0.147
药物相关基因[例(%)]				
阿司匹林抵抗	1(3.1)	1(3.0)	<0.001	>0.99
氯吡格雷抵抗	12(36.4)	8(25.0)	0.985	0.321
TEG-PM 结果				
R[mm, $M(P_{25}, P_{75})$]	6.00(5.30, 6.95)	5.95(4.95, 7.70)	-0.782	0.434
K[mm, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.80(1.70, 2.35)	2.10(1.65, 2.20)	-1.002	0.316
α -angle[deg, $M(P_{25}, P_{75})$]	63.70(55.85, 66.50)	63.05(59.50, 67.65)	-0.552	0.581
MA[mm, $M(P_{25}, P_{75})$]	61.80(55.30, 63.40)	59.50(56.50, 61.40)	-1.012	0.312
AA%[% , $M(P_{25}, P_{75})$]	62.80(51.00, 79.80)	78.00(50.33, 87.10)	-1.058	0.290
ADP%[% , $M(P_{25}, P_{75})$]	26.60(17.80, 62.50)	32.75(23.65, 42.00)	-0.736	0.462
MA-ADP[mm, $M(P_{25}, P_{75})$]	45.10(32.70, 55.10)	45.50(38.38, 47.15)	-0.013	0.990
PLT[$\times 10^9/L$, $M(P_{25}, P_{75})$]	243(194, 268)	214(179, 276)	-0.854	0.393

表 2 两组使用支架类型[例(%)]

分组	例数	支架类型			
		Lvis	Pipeline	Solitaire	Tubridge
A 组	33	4(12.1)	20(60.6)	8(24.2)	1(3.0)
B 组	32	1(3.1)	18(56.3)	10(31.3)	3(9.4)

95%CI:0.303~3.069, $\chi^2=0.300$, $P=0.584$)。A 组 1 例患者为用药方案 2(氯吡格雷基因抵抗),于术后 4.33 个月出现牙龈出血,停止替格瑞洛后好转,停药后未见缺血性并发症。B 组 3 例患者中,2 例采用方案 1 抗血小板治疗,分别于术后 2.2 个月及 1.6 个月无明显诱因出现皮肤散在片状青紫,较大者 2.5 cm×3.0 cm,以双下肢皮肤为著,将阿司匹林减量为 50 mg/d 后好转。1 例患者采用用药方案 3,于术后 2.3 个月出现黑便,完善相关检查发现消化道溃疡,将阿司匹林改为 200 mg/d 后好转。

3 讨论

研究表明,基因遗传多样性与双抗用药反应性相关^[19-22]。PEAR1 基因的 rs12041331 位点多态性与服用阿司匹林后血小板聚集相关^[23]。氯吡格雷发挥药效必须在关键酶 CYP2C19 参与下经 2 次氧化过程代谢。CYP2C19 基因有多个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP) 位点,其主要 SNP 位点(rs4244285、rs4986893 和 rs12248560)分别对应于 *2、*3 和 *17 等位基因,根据功能分为功能正常(CYP2C19*1)、功能下降(CYP2C19*9)、功能缺失(CYP2C19*2、*3)和功能增强(CYP2C19*17)^[24]。TEG-PM 参数能够反映抗血小板治疗用药后的血小板抑制率,从而指导抗血小板治疗方案,减少手术及药物相关并发症,以改善患者的预后。

本研究以 TEG-PM ADP%≥30%、AA%≥50%作为截断值判定是否存在药物抵抗,然后对颅内动脉瘤患者不同检测方法的结果进行一致性分析,结果显示 TEG-PM 与药物相关基因多态性对药物抵抗评价结果的一致性欠佳。与唐婉等^[25]的研究结果一致,但其只针对氯吡格雷抵抗进行了分析,并且研究对象为缺血性卒中患者。TEG-PM 以此截断值判定药物抵抗时,其判定药物抵抗结果较基因检测更为广泛,表明在此截断值下 TEG-PM 可发现部分基因检测正常但药物疗效不达标患者。

为探讨两者指导临床颅内动脉瘤患者支架植入术后抗血小板聚集治疗的应用价值,本研究分别根据患者药物相关基因检测或 TEG-PM 检测结果进行用药调整,并对比了两种指导方案下患者术后药物相关并发症,结果显示药物相关基因检测组出现 2 例

缺血性并发症,低于文献报道的并发症发生率^[26-29]。其中 1 例患者基因检测结果显示无药物抵抗,采用常规双抗方案,1 例患者根据结果进行调整后采用用药方案 2,但 2 例患者 TEG-PM 结果示阿司匹林及氯吡格雷药物疗效均不达标。由此可见,所检测的几个基因位点多态性不是影响双抗药物反应性的唯一因素,有研究表明药物疗效还可受患者年龄、肾功能、基本状态、药物相互作用等因素影响^[20]。单一根据阿司匹林/氯吡格雷基因检测进行药物调整仍有可能存在药物疗效不佳的情况,应结合患者具体情况,定期观察临床表现,必要时需监测血小板功能,及早发现基因检测正常但药物疗效不佳的情况,及时调整用药以改善这类患者的预后。

本研究中,TEG-PM 组无缺血性并发症发生,结合两者对药物抵抗的一致性评价结果,所得 TEG-PM 截断值判定药物抵抗范围较基因检测广,可发现需调整用药的潜在患者,在该截断值指导下进行药物调整可减少患者术后延迟性缺血性并发症。研究表明,TEG-PM 参数可预测颅内动脉瘤行支架植入围术期及术后出血或缺血风险,Ge 等^[30]对 431 例患者共 453 个未破裂颅内动脉瘤行支架辅助栓塞治疗,评估 TEG-PM 参数与术后缺血性及出血性并发症之间的关系,得出安全范围:ADP%为 29.4%~55.4%,MA-ADP<46.15 mm。McTaggart 等^[15]对 31 例接受密网支架治疗的颅内动脉瘤患者根据 ADP%前瞻性地调整抗血小板聚集治疗方案,其截断范围为 30%~90%,其中 1 例患者 ADP%>90%,采用单氯吡格雷治疗,随访 12 个月,所有患者均未出现出血性并发症和永久性的功能缺损。本研究结果提示,在使用 TEG-PM 指导用药时,不仅需要注意药物是否达到疗效,还应该注意其安全范围,对于血小板抑制率较高的患者必要时提早干预,以减少出血性并发症发生。本研究阳性事件发生率不足以得出 TEG-PM 的安全范围,仍需要多中心、大样本研究来探讨 TEG-PM 应用时安全有效的各项参数截断值。

综上所述,药物相关基因检测可于用药前发现可能存在药物抵抗的患者,但药物疗效可能还受患者年龄、肾功能、基本状态、药物相互作用等因素影响,因此在调整用药后仍需监测其血小板功能。另外,药物相关基因检测较为复杂,且其结果判定需要一定的专业基础知识,这也使其在一些机构中心临床应用受限。TEG-PM 可以进行床旁检测,其结果为量化数据,解读较为简单,临床应用较为便捷。TEG-PM 可实时监测患者血小板功能及血小板抑制

率,应用较为广泛,因 TEG-PM 检测敏感,检测程序中如标本存留时间、操作规范性等的较小变化都可能会影响测试结果,在临床应用时应注意其安全范围,并结合患者实际情况进行调整用药。本研究因样本量存在一定的局限性,仍需进行大样本、多中心研究,且针对抗血小板聚集治疗用药方案尚无定论,具体用药方案仍需进一步探讨。

参考文献

- [1] 吴桥伟,李立,邵秋季,等. Pipeline Flex 血流导向装置治疗颅内复杂动脉瘤的安全性及短期疗效[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2020, 8:28-32.
- [2] 李淦诚,张忻,范海燕,等. 支架辅助弹簧圈栓塞颅内破裂动脉瘤临床分析[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29:439-443.
- [3] 张荣举,王君,吕斌,等. Neuroform EZ 支架治疗颅内动脉瘤安全有效性单中心观察[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29:228-231.
- [4] Deng Q, Feng W, Hai H, et al. Evaluation of the safety and efficacy of a Pipeline Flex embolization device for treatment of large, wide-necked intracranial aneurysms[J]. J Interv Med, 2018, 1: 229-233.
- [5] Deng Q, Feng WF. Efficacy of pipeline endovascular device and Willis stent graft in the treatment of traumatic pseudo intracranial aneurysms[J]. J Interv Med, 2020, 3: 45-48.
- [6] 耿介文,翟晓东,吉喆,等. 中国颅内未破裂动脉瘤诊疗指南 2021[J]. 中国脑血管病杂志, 2021, 18:634-664.
- [7] 颅内动脉瘤抗血小板治疗中国专家共识编写组. 颅内动脉瘤抗血小板治疗中国专家共识[J]. 国际脑血管病杂志, 2021, 29: 646-653.
- [8] 中国医师协会神经介入专业委员会出血性脑血管病神经介入专业委员会(学组),中国医师协会神经外科医师分会神经介入专业委员会,中国医师协会介入医师分会神经介入专业委员会. 血流导向装置治疗颅内动脉瘤的中国专家共识[J]. 中华神经外科杂志, 2020, 36:433-445.
- [9] Vadasz D, Sztrika LK, Sas K, et al. Aspirin and clopidogrel resistance: possible mechanisms and clinical relevance. Part I: concept of resistance[J]. Ideggyogy Sz, 2012, 65: 377-385.
- [10] Flechtenmacher N, Kammerer F, Dittmer R, et al. Clopidogrel resistance in neurovascular stenting: correlations between light transmission aggregometry, verifynow, and the multiplate [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2015, 36: 1953-1958.
- [11] 邵波,陈钰,陈慧慧,等. 血栓弹力图对支架辅助栓塞颅内未破裂动脉瘤患者阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗后疗效的监测价值[J]. 中国现代医生, 2022, 60:40-43.
- [12] Javed K, Unda SR, Holland R, et al. Thromboelastography (TEG) results are predictive of ischemic and hemorrhagic complications in patients with unruptured intracranial aneurysms treated with flow diversion[J]. Interv Neuroradiol, 2022, 28: 219-228.
- [13] 张亮,宋英,韩光,等. TEG 检测对颅内动脉瘤破裂支架辅助栓塞术患者围术期抗凝药物应用的临床价值[J]. 山东医药, 2020, 60:65-67.
- [14] Li Y, Zhang X, Guo Z, et al. Standard vs. modified antiplatelet therapy based on thromboelastography with platelet mapping for preventing bleeding events in patients undergoing stent-assisted coil for a ruptured intracranial aneurysm[J]. Front Neurol, 2020, 11: 615829.
- [15] McTaggart RA, Choudhri OA, Marcellus ML, et al. Use of thromboelastography to tailor dual-antiplatelet therapy in patients undergoing treatment of intracranial aneurysms with the pipeline embolization device[J]. J Neurointerv Surg, 2015, 7: 425-430.
- [16] 巢青,束汉生,王昊,等. 血栓弹力图在支架辅助颅内破裂动脉瘤栓塞术后抗凝治疗中的应用[J]. 蚌埠医学院学报, 2018, 43:1003-1006.
- [17] 张翔圣,张鑫,张庆荣,等. 血栓弹力图对支架辅助颅内栓塞动脉瘤不同剂量抗血小板聚集药物疗效的初步评价[J]. 中国脑血管病杂志, 2015, 12:130-133, 159.
- [18] 张学贤. 阿司匹林、氯吡格雷抵抗基因在颅内动脉瘤支架治疗中的应用[D]. 云南:昆明医科大学, 2021.
- [19] 刘岩,李丽琼,曲颖,等. 血小板内皮素受体 1 基因多态性与阿司匹林抵抗及心血管事件发生相关性研究[J]. 临床军医杂志, 2021, 49:532-535.
- [20] 张涵煦,向倩,谢秋芬,等. 细胞色素 P450 酶 2C19 基因多态性的氯吡格雷个体化用药临床研究分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38:1274-1277.
- [21] 吴中华. 血栓弹力图指导下的三联抗血小板治疗在颅内支架植入中应用的安全性[D]. 苏州:苏州大学, 2018.
- [22] 赖开生,靳文勋,江慧,等. CYP2C19 基因多态性在指导抗血小板药物选择治疗中的意义[J]. 河北医学, 2022, 28:1325-1331.
- [23] Nishi H, Nakahara I, Matsumoto S, et al. Platelet reactivity and hemorrhage risk in neurointerventional procedures under dual antiplatelet therapy[J]. J Neurointerv Surg, 2016, 8: 949-953.
- [24] Craft RM, Chavez JJ, Bresee SJ, et al. A novel modification of the thromboelastograph assay, isolating platelet function, correlates with optical platelet aggregation[J]. J Lab Clin Med, 2004, 143: 301-309.
- [25] 唐婉,林晓光. 急性脑梗死患者血栓弹力图与 CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷疗效评价的关系[J]. 心脑血管病防治, 2022, 22:55-57.
- [26] 蒋业清,鲁刚,葛亮,等. 颅内动脉瘤介入治疗相关症状性缺血并发症分析[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30:112-117.
- [27] Nishido H, Piotin M, Bartolini B, et al. Analysis of complications and recurrences of aneurysm coiling with special emphasis on the stent-assisted technique[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2014, 35: 339-344.
- [28] McLaughlin N, McArthur DL, Martin NA. Use of stent-assisted coil embolization for the treatment of wide-necked aneurysms: a systematic review[J]. Surg Neurol Int, 2013, 4: 43.
- [29] Heller RS, Dandamudi V, Lanfranchi M, et al. Effect of antiplatelet therapy on thromboembolism after flow diversion with the pipeline embolization device[J]. J Neurosurg, 2013, 119: 1603-1610.
- [30] Ge H, Yang H, Ren H, et al. Association of thromboelastographic parameters with complications in patients with intracranial aneurysm after stent placement[J]. World Neurosurg, 2019, 127: e30-e38.

(收稿日期:2022-11-22)

(本文编辑:新宇)