

CYP2C19、APOE基因在慢性血管疾病中的表征及其与抗血小板药物研究进展

赖腾芳^{1*}, 李近都², 梁 焯^{3#}, 李世龙⁴, 李天资^{1,4}

¹右江民族医学院附属医院心血管内科, 广西 百色

²广西医科大学附属肿瘤医院肝胆胰脾外科, 广西 南宁

³右江民族医学院附属医院教学部, 广西 百色

⁴广西根辽生物技术有限公司, 广西 百色

收稿日期: 2023年3月15日; 录用日期: 2023年8月16日; 发布日期: 2023年8月24日

摘 要

研究背景: 研究证实阿司匹林对控制慢性血管疾病进展有显著效果, 抗血小板药物应运而生。目前状况: 抗血小板药物成为防治老年慢性疾病(chronic diseases of old age)不能或缺的常规性辅助治疗方案, 阿司匹林、氯吡格雷、华法林、地奥司明、利伐沙班等临床应用逐年增多, 但效果参差不齐; 同时, 发生抗血小板药物抵抗或出血风险等不良反应的情况逐年增多, 不但影响疗效, 有些还威胁患者的生命, 长期应用抗血小板药物的安全性问题可见一斑, 安全有效的抗血小板方案备受关注。研究方法: 对使用抗血小板药物的慢性血管疾病患者, 观察其临床表现和治疗反应, 检测其CYP2C19、APOE基因突变情况, 用对照研究的方法探讨CYP2C19、APOE基因突变, 慢性血管疾病临床表征及其与抗血小板药物反应的关系。结果和结论: CYP2C19和APOE基因突变在慢性血管疾病中可能有明确的临床特征, 精准地掌控CYP2C19和APOE基因突变及其与临床药物精准靶点的关系, 对慢性血管疾病的精准诊断和精准治疗都有现实意义。

关键词

慢性血管疾病, CYP2C19, Apolipoprotein, 基因突变, 抗血小板药物, 治疗反应

Research Progress of Characterization of CYP2C19 and APOE Genes in Chronic Vascular Diseases and Their Relationship with Antiplatelet Drug

Tengfang Lai^{1*}, Jindu Li², Ye Liang^{3#}, Shilong Li⁴, Tianzi Li^{1,4}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 赖腾芳, 李近都, 梁焯, 李世龙, 李天资. CYP2C19、APOE 基因在慢性血管疾病中的表征及其与抗血小板药物研究进展[J]. 亚洲心脑血管病例研究, 2023, 11(1): 1-8. DOI: 10.12677/acrvm.2023.111001

¹Department of Cardiovascular Medicine, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning Guangxi

³Department of Education, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

⁴Guangxi Genliao Biotechnology Co., Ltd., Baise Guangxi

Received: Mar. 15th, 2023; accepted: Aug. 16th, 2023; published: Aug. 24th, 2023

Abstract

Background: Aspirin has been shown to be effective in controlling the progression of chronic vascular disease, and antiplatelet drugs have been developed. **Current Status:** Antiplatelet drug has become an indispensable routine adjuvant treatment for chronic diseases of old age, aspirin, clopidogrel, warfarin, diosamine, rivaroxaban and other clinical applications are increasing year by year, but the effects are mixed; side effects such as antiplatelet drug resistance and bleeding risk are increasing year by year, which not only affect the efficacy of treatment, but also threaten the lives of patients. The safety of long-term antiplatelet drug use can be seen, safe and effective antiplatelet regimens have received much attention. **Methods:** To observe the clinical manifestation and treatment response of the patients with chronic vascular diseases who were treated with antiplatelet drugs, and detect the mutation of CYP2C19 and APOE genes. To investigate the mutation of CYP2C19 and APOE genes with the method of control study, clinical features of chronic vascular disease and its relationship with antiplatelet drug response. **Results and Conclusion:** CYP2C19 and APOE gene mutations may have definite clinical characteristics in chronic vascular diseases. Accurately controlling CYP2C19 and APOE gene mutations and their relationship with clinical drug targets has practical significance for the accurate diagnosis and treatment of chronic vascular disease.

Keywords

Chronic Vascular Disease, CYP2C19, Apolipoprotein, Genetic Mutation, Antiplatelet Drug, Treatment Response

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

研究证实阿司匹林对控制慢性血管疾病(chronic vascular disease)进展有显著成效,抗血小板药物应运而生,并成为防治老年慢性疾病(chronic diseases of old age)不能或缺的常规性辅助治疗方案,如今使用阿司匹林、氯吡格雷、华法林、地奥司明、利伐沙班等抗血栓药物联合方案的患者逐年增多,临床资料表明,在使用抗血小板药物的患者中,发生抗血小板药物抵抗或出血风险等不良反应的情况时有发生,不但影响疗效,有些还威胁患者的生命,长期应用抗血小板药物的安全性问题可见一斑,因此安全有效的抗血小板方案备受关注[1]。近期研究表明,血管疾病患者的 CYP2C19 基因和 APOE 基因不同的基因表型与抗血小板药物治疗的个性化用药之间存在差异性。根据国卫医便函[2015] 240 号《药物代谢酶和

药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》精神,国家卫生健康委明确建议对服用抗血小板药物的患者应当进行 CYP2C19 基因分型检测,卫生部办公厅印发卫办医政发[2010] 194 号《医疗机构临床基因扩增管理办法》、国家药监局(2019 年第 83 号)《CYP2C19 药物代谢酶基因多态性检测试剂注册技术审查指导原则》和国卫医医便函[2015] 240 号《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》等,对于使用抗血小板方案的慢性病患者,应当评估其治疗风险,保障疗效,降低不良反应的发生率[2]。

2. 慢性血管疾病的患病情况及其抗血小板代谢

目前认为高血压是危害我国人民健康最常见的心血管疾病之一。全国患者总数超过 3.0 亿,并继续以 350 万/年的速度增加[3]。高血压是一种以动脉压升高为特征,可伴有心脏、血管、脑和肾脏等器官功能性或器质性改变的全身性疾病,在未用抗高血压药情况下,收缩压 ≥ 140 mmHg 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg,可诊断为高血压。患者既往有高血压史,目前正在服用抗高血压药,血压虽然低于 140/90 mmHg,亦应该诊断为高血压。高血压有原发性高血压和继发性高血压两种。继发性高血压是指继发于其他疾病或原因的高血压,占高血压人群的 5%~10%。血压升高仅是这些疾病的一个临床表现,继发性高血压的临床表现、并发症和后果与原发性高血压相似[4]。原发性高血压(primary hypertension, PH)或称高血压病,是指 ≥ 18 岁居民在安静状态下,动脉收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,常伴有脂质代谢、糖代谢紊乱,以及心、脑、肾和视网膜等器官功能性或器质性改变,即以器官重塑(remodeling)为特征的全身性疾病,PH 占高血压的 90%~95%,其病因还不完全被探明,研究发现高血压的相关危险因素很多,可分为遗传和环境两个方面,目前认为,可能由多种发病因素和复杂的发病机制所致,中枢神经系统功能失调,体液、内分泌、遗传、肾脏、血管压力感受器的功能异常,细胞膜离子转运异常,以及环境因素、生活习惯、社会因素等等均可能参与高血压病的发病过程[5]。高血压如没控制好,会出现靶器官的损害,如:高血压性心脏病、肾功能不全、脑梗塞、眼底出血等。心脏、大脑、肾脏、眼底是高血压损害最常见的靶器官[6]。因为高血压的病因还不太清楚,严重影响防治措施和效果,为了更好地了解高血压引起的心肌梗死、脑血管梗死等血栓事件的原因及其防治方法,课题组从高血压患者的基因序列突变、转录变异、蛋白质修饰变异、血栓前状态的变化及其药物干预反应情况等研究表明:原发性高血压患者血清 TNF- α 水平增高可能与 TNF- α -238G>A 有关联,与-863C>A 基因多态性无明确关联;miR-375 或许作为致病因素,而不是保护因素参与高血压颈动脉斑块阳性疾病的发生和发展,miR-375 过高表达对高血压颈动脉斑块阳性患者疾病可能促进作用;原发性高血压伴左心室肥厚(LVH)患者、原发性高血压伴高尿酸血症患者和老年高血压伴高尿酸血症患者其血管内皮受损,表现为抗凝作用减弱、血小板黏附、聚集和纤溶活性下降,这些变化可能与本病常见的并发心脑血管意外的发生与发展有关联;用壮药野芭蕉等抗血小板药物可缓解高血压病患者的病理纤溶功能、氧化应激功能紊乱和炎症反应,对预防患者的血栓形成有益[7]。目前认为,血栓前状态和氧化应激功能紊乱与脑血管疾病患者的病情发生、发展和转归有着密切的联系,壮药野芭蕉可明显改善血管疾病患者的血栓前状态、氧化应激功能紊乱和炎症反应[8]。这些研究结论丰富了血管疾病病因机制的理论,对提高治疗效果、保障患者的生命重量、降低治疗费用等有重要意义。流行病学资料表明,慢性血管疾病有高发病率、高病死率、高致残率特点,根据《中国心血管健康与疾病报告》2019 年资料,我国血管患病人数达 3 亿多,其中冠心病 1100 万,脑卒中 1300 万,肺心病 500 万,心衰 890 万,风心病 250 万,先心病 200 万,周围动脉疾病 4530 万,高血压 2.45 亿[9]。血管患病率有逐年上升趋势。抗血小板治疗是血栓栓塞性疾病,特别是心脑血管疾病最重要的治疗措施之一,阿司匹林、氯吡格雷、华法林、地奥司明、利伐沙班等抗血小板药物在慢性血管疾病临床一线中发挥了重要作用,但均存在各自的缺陷或不足之处,如药物抵抗、消化道损伤、出血风险等[10]。在临床实践中,根据《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》等,我们应当根据患者的具

体情况, 实施个体化的治疗方案, 这包括选择合适的药物和剂量、监测药物疗效、观察不良反应、及时调整治疗方案等[11]。抗血小板药物是二磷酸腺苷(ADP)受体阻滞剂, 可与血小板膜表面 ADP 受体结合, 使纤维蛋白原无法与糖蛋白 GP IIb/IIIa 受体结合, 从而抑制血小板相互聚集, 用于防治心肌梗死、缺血性脑血栓、闭塞性脉管炎和动脉粥样硬化及血栓栓塞引起的血管事件并发症。肝脏是抗血小板药物主要的代谢器官, 在肝脏氯吡格雷被代谢为 2-氧基 - 氯吡格雷中间代谢物, 随后被代谢形成有活性的氯吡格雷硫醇衍生物。氯吡格雷在体内主要通过两条代谢途径完成, 一是由酯酶介导, 占氯吡格雷循环代谢物的 80% 以上, 通过水解作用代谢为无活性的酸衍生物, 二是由多种细胞色素 P450 介导, 占氯吡格雷循环代谢物的 20%。有研究表明, 接受氯吡格雷治疗的患者, 出血事件的总体发生率均为 9.3%。严重血管事件发生率时有发生, 探讨 CYP2C19 基因、APOE 基因常见突变位点不同基因型患者氯吡格雷干预临床终点事件的危险因素及其防控方法对临床有重要意义, 但现有的可参考的数据很有限[12]。

3. CYP2C19 基因多态性与抗血小板药物代谢

氯吡格雷是常用的抗血小板药物, 前体药是在体内经酶或非酶的转化释放出活性药物而发挥药效的化合物[13]。氯吡格雷是一种前体药, 在体外其没有活性, 在体内氯吡格雷依赖 CYP2C19 代谢生成活性代谢产物, 才能发挥抗血小板作用。遗传药理学(pharmacogenetics)研究证明, 遗传物质的多态性(SNP)对药物在体内代谢有影响, 基因突变可使其合成的蛋白酶结构呈多样性, 其功能和活性也呈多样性, 影响药物在体内的反应, 对疗效产生不同的影响。CYP2C19 基因是 CYP450 酶第二亚家族中的重要成员, 是人类一种重要的药物代谢酶, CYP2C19 基因在多种组织有表达, 肝脏表达最高, 其可催化体内包括氧化 - 还原作用、环氧作用、N-脱羟基作用、O-脱羟基作用、S-氧化和羟基化作用的多种反应[14]。CYP2C19 基因座位于染色体区 10q24.2 上, 由 9 个外显子和 8 个内含子和侧翼组成。大量证据证实, 不同人群在 CYP2C19 的底物对药物的代谢能力差异很大[15]。CYP2C19 具有很多 SNP 位点, 遗传变异影响其酶活性, 根据 CYP2C19 基因型对药物代谢的活性能力不同, CYP2C19 在人群中的代谢类型可分为超快、正常、中间和慢代谢等 4 种表型, 其中 CYP2C19*1 等位基因表型是正常功能代谢表型, 而 CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 等位基因表型则为功能缺失型, 见表 1。临床上将慢代谢型携带者称为 CYP2C19 的失能性突变, 由于 CYP2C19 基因型的不同导致氯吡格雷活性代谢物的药代动力学存在差异, 目前在已发现的 CYP2C19 基因多个突变等位基因中, 至少有 10 个造成了酶活性的改变, 其中慢代谢型携带者以 CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 可覆盖 99% 以上的中国突变人群。其他与慢代谢型有关的等位基因表型还有 CYP2C19*4、*5、*6、*7、*8 和 *17 等表型, 但比较少见, 与临床的关联性不高[16]。研究表明, CYP2C19 基因慢代谢型在不同种族的分布频率分别为白人约 2%, 黑人约 4%, 中国人约 14%。在对 CYP2C19 基因慢代谢类型的研究中发现, 我国居民携带 CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 等位基因的频率比较高, CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 等位基因在白人中为 85%, 而在中国人为 99%, 同时 CYP2C19*2、CYP2C19*3 两个突变位点几乎能够解释绝大多数中国人的慢代谢相关遗传缺陷。与 CYP2C19 基因快代谢型携带者比较, CYP2C19 基因中间代谢型携带者其药物活性代谢物暴露降低 28%, 慢代谢型携带者降低 72%。CYP2C19*2 的突变位点在外显子 5 第 681 位点的碱基由 A 代替 G (rs4244285, c.681G>A, CYP2C19*3)的突变位点在外显子 4 第 636 位的碱基由 A 代替 G (rs4986893, c.636G>A)。在慢代谢型患者中, 抗血小板药物对血小板的抑制作用降低, 抗血小板功能减弱, 血栓风险增大[17]。CYP2C19*2 可导致其转录的蛋白质的剪切突变失活, 而 CYP2C19*3 是终止子突变, 破坏转录的蛋白质的活性。对 335 例用氯吡格雷治疗患者的 Meta 分析显示, 与快代谢型患者相比, 中间代谢型患者活性代谢物暴露降低 28%, 慢代谢型患者降低 72%; 同时血小板聚集抑制率(IPA)也降低, 与快代谢型患者的 IPA 差异分别为 5.9% 和 21.4%。在超快、快和中间代谢型患者之间没有观察到氯吡格雷活性代谢物血药浓度和 IPA 数据的明显差异。慢代

谢型患者中的活性代谢物血药浓度比快代谢型患者低 63%~71%。在 CYP2C19 慢代谢型患者中,服用推荐剂量的氯吡格雷的患者,其活性代谢物的血药浓度减低,抗血小板作用降低。不同个体对于氯吡格雷的反应有差异,约 40%的亚裔病人会产生氯吡格雷抵抗,主要原因是 CYP2C19 基因突变导致慢代谢型患者。临床研究表明,CYP2C19 基因突变导致的慢代谢型患者,其栓塞重新形成的风险增加,心脑血管事件的发生风险增加,病死率升高。对于慢代谢型患者,临床建议增加氯吡格雷的剂量,以达到阻断血小板聚集的效果,但是增加氯吡格雷的剂量对患者的出血风险临床上还缺少系统的评估资料和严格的评价方法[18]。

Table 1. CYP2C19 drug-metabolizing enzyme polymorphism and clopidogrel metabolism
表 1. CYP2C19 药物代谢酶基因多态性与氯吡格雷代谢

药物	基因型	位点	代谢	建议
氯吡格雷	CYP2C19*1/*1	2GG 3GG	快	正常
	CYP2C19*1/*2	2GA 3GG	中	增量或换药
	CYP2C19*1/*3	2GG 3GA	中	增量或换药
	CYP2C19*2/*2	2AA 3GG	慢	增量或换药
	CYP2C19*3/*3	2GG 3AA	慢	增量或换药
	CYP2C19*2/*3	2GA 3GA	慢	增量或换药

4. APOE 基因多态性与血管疾病风险

载脂蛋白(apolipoprotein, APO)是一种可溶性蛋白质,是构成血浆中蛋白质的组分之一,载脂蛋白的基本功能是运载脂类物质、稳定脂蛋白的结构,还有激活脂蛋白代谢酶和识别受体等。在血液中以非共价键的形式与甘油三酯、胆固醇、磷脂等脂类有机物结合,并将脂类有机物运输到机体各组织进行代谢及利用,是协助脂类分子在血液中作远距离运输,并通过与细胞表面的受体相结合将油脂分子转运进入循环代谢的一类蛋白质。载脂蛋白种类比较多,目前用 ABC 系统命名,APO 可分为 APOA、APO(a)、APOB、APOC、APOD、**APOE**、APOF、APOG、APOH 和 APOJ 等,不同种类 APO 还可以细分不同亚类、亚类以罗马数字表示。通常脂蛋白与脂类分子相互嵌合形成脂蛋白微粒,血液中的脂蛋白微粒主要有五种,包括乳糜微粒(Chylomicron)、极低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)、中密度脂蛋白(IDL)和高密度脂蛋白(HDL) [19]。通过脂蛋白微粒运输的油脂类分子包括甘油三酯、胆固醇、磷脂和各种脂溶性维生素等。APOE 主要存在于乳糜微粒、VLDL 和 HDL 三种脂蛋白微粒之中,其主要功能是参与胆固醇的吸收、合成和转化。研究发现,当载脂蛋白基因发生突变时,会形成不同等位基因型多态性、产生不同的基因表型、改变载脂蛋白的结构和功能、影响血脂代谢和利用,与血脂紊乱、动脉粥样硬化和血管疾病等的发生和发展有关,并对药物干预产生不同程度的影响[20]。

APOE 是一种富含精氨酸的碱性蛋白,基因编码 299 个氨基酸残基的 APOE 脂蛋白原(apolipoprotein),APOE 蛋白是人体非常重要的脂蛋白受体的配体。研究表明,APOE 基因碱基突变可导致其翻译形成的蛋白质发生结构的变异并影响其功能,促进血脂紊乱、动脉粥样硬化和血管疾病等的发生和发展,并对药物干预产生不良反应[21]。临床研究表明,APOE 基因常见的碱基突变位点在 rs429358 (c.334T>C)和 rs7412 (c.472C>T)二个基因位点上,碱基突变导致其翻译形成的多肽在 112 位和 158 位上的氨基酸残基和半胱氨酸(Cys)与精氨酸(Arg)发生互变,并以三种蛋白形式,其表型为: E2、E3 和 E4 [22]。产生 6 种不同的基因表型,分别为 APOE2/E2、E3/E3 和 E4/E4 三种纯合子表型;还有 APOE2/E3、E2/E4 和 E3/E4 等三种杂合子表型。APO 基因不同表型在临床上对血脂、血管和心脑血管疾病产生不同的影响,见表 2。

Table 2. Relationship between APOE polymorphism and risk of vascular disease
表 2. APOE 基因多态性与血管疾病风险的关系

	E4		E3		E2	
	$\epsilon 4/\epsilon 4$	$\epsilon 3/\epsilon 4$	$\epsilon 2/\epsilon 4$	$\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 2/\epsilon 3$	$\epsilon 2/\epsilon 2$
LDL	最高	非常高	偏高	正常	偏低	最低
TG			高	正常	高	高
HDL	低			高		
APOE 浓度	最低			中等		最高
冠心病	风险高		无特殊		风险低	
脑梗死	风险高		无特殊		保护因子	
老年痴呆	风险高早期诊断		无特殊		保护因子	
低脂饮食	降脂效果好		降脂效果好		风险有升有降	
适量饮酒	血管事件风险加大		血管事件风险降低		血管事件风险明显降低	
鱼油	血管事件风险加大		血管事件效果好		血管事件效果更好	
他汀类药物	降脂无效		降脂无效		降脂有效	
普罗布考	降脂有效		降脂有效		降脂无效	

5. 研究策略

国家卫健委在国卫医医便函[2015] 240 号《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》中明确建议对服用氯吡格雷的患者应当进行 CYP2C19 基因分型检测, 根据卫生部办公厅印发卫办医政发[2010] 194 号《医疗机构临床基因扩增管理办法》、国家药监局(2019 年第 83 号)《CYP2C19 药物代谢酶基因多态性检测试剂注册技术审查指导原则》和国卫医医便函[2015] 240 号《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》等文件精神和技术准入。当前血管疾病患病人数多, 接受氯吡格雷治疗高, 不良反应发生率高, 导致严重后果时有发生, 血管疾病患者的 CYP2C19 基因和 APOE 基因不同的基因表型与氯吡格雷治疗的个性化用药之间存在差异性[23]。CYP2C19 和 APOE 基因不同表型在动脉硬化中的表现特征及其防控效果还不完全明确。目前认为, 抗血小板慢代谢型患者主要来自 CYP2C19 基因的失能性突变, CYP2C19 基因慢代谢型突变位点主要集中在外显子 5 第 681 位的碱基由 A 代替 G (rs4244285, c.681G>A)和外显子 4 第 636 位的碱基由 A 代替 G (rs4986893, c.636G>A)。在慢代谢型患者中, 抗血小板药物对血小板的抑制作用降低, 抗血小板功能减弱, 血栓风险增大[24]。APOE 是脂蛋白受体的配体, 其 rs429358 (c.334T>C)和 rs7412 (c.472C>T)二个基因位点上的碱基对突变, 导致翻译的多肽在 112 位和 158 位上的氨基酸发生半胱氨酸(Cys)与精氨酸(Arg)互变, 组成多种基因表型, 在动脉硬化疾病中作用也各不相同。CYP2C19 和 APOE 基因不同表型在动脉硬化中的临床特征还不完全明确, 其防控体系还不健全, 临床防控效果欠佳[25]。探讨 CYP2C19 基因失能性突变动脉硬化患者 APOE 基因表型的分布规律及其临床特征, 厘清 CYP2C19 和 APOE 基因不同表型在动脉硬化中的表现特征及其药物干预反应情况, 为识别动脉硬化的分子评估指标及其防控效果的关联性提供依据。按国卫医医便函[2015] 240 号《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》方法, 收集动脉硬化患者临床资料, 检测 CYP2C19 和 APOE 基因常见突变位点, 观察药物干预反应, 计算评价指标, 厘清动脉硬化患者 CYP2C19 和 APOE 不同基因表型与临床发生发展的机制及其临床药物干预效果和预后的关联性, 可更好地为识别动脉硬化的分子评估指标、构建防控方案、提高诊断防控和治疗效果提供理论依据[26] [27] [28] [29] [30]。

综上所述, CYP2C19 和 APOE 基因突变在慢性血管疾病中可能有明确的临床特征, 精准地掌控 CYP2C19 和 APOE 基因突变及其与临床药物精准靶点的关系, 对慢性血管疾病危害的精准诊断和精准治疗都有现实意义。

基金项目

广西科技攻关计划基金(桂科攻 1355005-3-7); 百色市科学基金(20222940); 广西卫健委课题(Z2014525)。

参考文献

- [1] Smits, P.C., Frigoli, E., Tijssen, J., Jüni, P., *et al.* (2021) Abbreviated Antiplatelet Therapy in Patients at High Bleeding Risk with or without Oral Anticoagulant Therapy after Coronary Stenting: An Open-Label, Randomized, Controlled Trial. *Circulation*, **144**, 1196-1211. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056680>
- [2] Locham, S., Beaulieu, R.J., Dakour-Aridi, H., *et al.* (2018) Role of Antiplatelet Therapy in the Durability of Hemodialysis Access. *Journal of Nephrology*, **31**, 603-611. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0490-6>
- [3] Ramanan, B., Jeon-Slaughter, H., Chen, X., *et al.* (2021) Impact of Dual Antiplatelet Therapy after Lower Extremity Revascularization for Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Journal of Vascular Surgery*, **74**, 1327-1334. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.04.067>
- [4] Kao, C.C., Wu, M.S., Chuang, M.T., *et al.* (2021) Investigation of Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Stenting in Patients with Chronic Kidney Disease. *PLOS ONE*, **16**, e0255645. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255645>
- [5] Fleg, J.L., Aronow, W.S., Frishman, W.H. (2011) Cardiovascular Drug Therapy in the Elderly: Benefits and Challenges. *Nature Reviews Cardiology*, **8**, 13-28. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.162>
- [6] Fernández-Baltar, C., Pérez-Fentes, D., Sánchez-García, J.F., *et al.* (2018) Safety of Percutaneous Nephrolithotomy in Patients on Chronic Anticoagulant or Antiplatelet Therapy. *Urolithiasis*, **46**, 581-585. <https://doi.org/10.1007/s00240-018-1034-1>
- [7] Sachdeva, A., Hung, Y.Y., Solomon, M.D., *et al.* (2020) Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusion. *American Journal of Cardiology*, **132**, 44-51. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.06.066>
- [8] Aspegren, O.P., Åstrand, R., Lundgren, M.I., *et al.* (2013) Anticoagulation Therapy a Risk Factor for the Development of Chronic Subdural Hematoma. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **115**, 981-984. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.10.008>
- [9] Liedtke, J.P., Ahrens, I. (2021) Antiplatelet Therapy and Anticoagulation in Patients with Coronary Heart Disease. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, **146**, 1041-1050. <https://doi.org/10.1055/a-1241-6676>
- [10] Nia, A.M., Srinivasan, V.M., Lall, R.R., *et al.* (2021) Middle Meningeal Artery Embolization for Chronic Subdural Hematoma: A National Database Study of 191 Patients in the United States. *World Neurosurgery*, **153**, e300-e307. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.06.101>
- [11] Manckoundia, P., Buzens, J.B., Mahmoudi, R., *et al.* (2017) The Prescription of Antiplatelet Medication in a Very Elderly Population: An Observational Study in 15,141 Ambulatory Subjects. *International Journal of Clinical Practice*, **71**, e13020. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13020>
- [12] Russell, J.B.W., Baryoh, M.L., Conteh, V., *et al.* (2021) Outcomes of Craniotomies for Chronic Subdural Hematoma in Sierra Leone. *The Pan African Medical Journal*, **38**, Article 80. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.80.19173>
- [13] Liang, Y., Zou, C.H., *et al.* (2019) Research Progress of Medicinal Secondary Metabolites and Gene Cloning of *Dendrobium officinale*. *Medicinal Plant*, **10**, 16-18, 23.
- [14] Iqbal, U., Dennis, B.B., Li, A.A., *et al.* (2019) Use of Anti-Platelet Agents in the Prevention of Hepatic Fibrosis in Patients at Risk for Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology International*, **13**, 84-90. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9918-2>
- [15] Nickinson, A.T.O., Coles, B., Zaccardi, F., *et al.* (2020) Missed Opportunities for Timely Recognition of Chronic Limb Threatening Ischaemia in Patients Undergoing a Major Amputation: A Population Based Cohort Study Using the UK's Clinical Practice Research Datalink. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, **60**, 703-710. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.05.010>
- [16] Guidry, B.S., Kelly, K.A., Yengo-Kahn, A.M., *et al.* (2021) Statins as a Medical Adjunct in the Surgical Management of Chronic Subdural Hematomas. *World Neurosurgery*, **149**, e281-e291. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.02.036>
- [17] 韦宝敏, 潘兴寿, 李天资, 等. H 型高血压患者 MTHFR C677T 基因多态性及其与血压、HCY 水平的关系[J]. 检

- 验医学与临床, 2021, 18(7): 889-892.
- [18] Motiei-Langroudi, R., Alterman, R.L., Stippler, M., *et al.* (2019) Factors Influencing the Presence of Hemiparesis in Chronic Subdural Hematoma. *Journal of Neurosurgery*, **131**, 1926-1930. <https://doi.org/10.3171/2018.8.JNS18579>
- [19] Jelani, Q.U., Llanos-Chea, F., Bogra, P., *et al.* (2021) Guideline-Directed Medical Therapy in Patients with Chronic Kidney Disease Undergoing Peripheral Vascular Intervention. *American Journal of Nephrology*, **52**, 845-853. <https://doi.org/10.1159/000519484>
- [20] Hostettler, I.C., Seiffge, D., Wong, A., *et al.* (2022) APOE and Cerebral Small Vessel Disease Markers in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *Neurology*, **99**, e1290-e1298. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200851>
- [21] Shao, A., Shi, J., Liang, Z., *et al.* (2022) Meta-Analysis of the Association between Apolipoprotein E Polymorphism and Risks of Myocardial Infarction. *BMC Cardiovascular Disorders*, **22**, Article No. 126. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02566-0>
- [22] 陆荣臻, 黄江南, 潘兴寿, 等. 不同降压模式在老年高血压合并冠心病患者 PCI 术后的应用效果研究[J]. 天津医药, 2023, 51(3): 277-281.
- [23] Wada, M., Yamakami, I., Higuchi, Y., *et al.* (2014) Influence of Antiplatelet Therapy on Postoperative Recurrence of Chronic Subdural Hematoma: A Multicenter Retrospective Study in 719 Patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **120**, 49-54. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.02.007>
- [24] 潘兴寿, 梁焯, 曾德创, 等. 野芭蕉多糖对自发性高血压大鼠血管平滑肌细胞增殖的影响及其与胆固醇调节元件结合蛋白表达的关系[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 3026-3030.
- [25] Abdallah, G.E.M., Elbihi, E.A.S., Sayed, D., *et al.* (2021) Revisiting the Management of Chronic ITP; a Randomized Controlled Clinical Trial. *Platelets*, **32**, 243-249. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1738367>
- [26] 言纬, 李近都. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 Kexin 9 型及其与脂类物质代谢紊乱、动脉硬化性疾病关系的研究进展[J]. 广西医学, 2022, 44(24): 2909-2912.
- [27] Grinberg, T., Bental, T., Hammer, Y., *et al.* (2021) Management and Outcome across the Spectrum of High-Risk Patients with Myocardial Infarction According to the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Risk-Score for Secondary Prevention. *Clinical Cardiology*, **44**, 1535-1542. <https://doi.org/10.1002/clc.23715>
- [28] 梁焯, 邹才华, 李近都, 等. 石斛药用次生代谢产物及其基因克隆研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5511-5514.
- [29] 陆春雷, 潘兴寿, 黄春合, 等. 石斛辅助治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(11): 2698-2700.
- [30] 江洪, 梁焯, 李近都, 等. 野芭蕉通络汤治疗对高血压患者 miR-375 调控的临床观察[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(2): 103-104.