

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.08.1002

四种氯吡格雷抗血小板功能检测方法的比较

杨雅薇, 李攀, 陈韬, 刘宇, 马丽萍*

第二军医大学长海医院心血管内科, 上海 200433

[摘要] **目的** 分析血栓弹力图(thrombelastography, TEG)、血管扩张刺激磷酸蛋白(vasodilator-stimulated phosphoprotein, VASP)及国产血小板分析仪 PL-11 与 VerifyNow 检测系统评估氯吡格雷对血小板聚集抑制效应的一致性, 探讨其临床应用价值。**方法** 连续入选 98 例诊断为急性心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI/non ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)和经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后支架内再狭窄的患者在负荷氯吡格雷 600 mg 6 h 后、负荷氯吡格雷 300 mg 24 h 后或者氯吡格雷 75 mg/d > 7 d, 采用 VerifyNow、TEG、VASP 与 PL-11 4 种血小板检测系统同时进行检测, 以 VerifyNow 系统的测试结果 P2Y₁₂ 反应单位(P2Y₁₂ reaction units, PRU)值 ≥ 208 定义为血小板高反应性(high on-clopidogrel treatment platelet reactivity, HTPR)。对 4 种检测方法进行相关分析, 采用 ROC 曲线下面积(AUC)评估检测手段对 HTPR 的诊断价值。**结果** VerifyNow 系统检测血小板抑制率与 TEG 系统检测的血小板抑制率结果呈正相关($r=0.234, P<0.05$); 与 VASP 磷酸化程度计算的血小板反应单位(platelet reactivity index, PRI)、PL-11 系统检测的最大血小板聚集率、TEG 系统检测二磷酸腺苷诱导的最大血块强度呈负相关($r=-0.299, P<0.01$; $r=-0.330, P<0.05$; $r=-0.237, P<0.05$); PRU 值与 VerifyNow 系统检测血小板抑制率呈负相关($r=-0.815, P<0.01$)。在几种血小板检测系统中, PL-11 用于诊断 HTPR 的 AUC 最大, 为 0.644。**结论** TEG、VASP、PL-11 3 种血小板功能检测系统与“金标准”VerifyNow 检测系统具有一定的相关性, 其中 PL-11 系统的敏感度和特异度最高。

[关键词] 血小板功能试验; VerifyNow 检测系统; 血栓弹力图; PL-11 血小板分析仪; 血管扩张刺激磷酸蛋白; 氯吡格雷

[中图分类号] R 540.47 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)08-1002-05

Four detection methods for antiplatelet function of clopidogrel: a comparative study

YANG Ya-wei, LI Pan, CHEN Tao, LIU Yu, MA Li-ping*

Department of Cardiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To assess the consistencies of VerifyNow system, thrombelastography (TEG), vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP), and PL-11 platelet analyzer in detecting the antiplatelet function of clopidogrel, and to discuss the clinical application values. **Methods** Totally 98 consecutive inpatients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), non-(NSTEMI), or coronary artery in-stent restenosis (ISR) were included in this study. The patients were given a loading dose of 600-mg clopidogrel for 6 hours, 300-mg clopidogrel for at 24 hours, or chronic clopidogrel therapy (75 mg daily for ≥ 7 days) before the procedure. And then the antiplatelet effects were evaluated by VerifyNow, TEG, VASP and PL-11 platelet analyzer simultaneously, with the results of VerifyNow taken as the gold standard and P2Y₁₂ reaction unit (PRU) ≥ 208 taken as high on-clopidogrel treatment platelet reactivity (HTPR). Correlation analysis was done for the four methods, and area under ROC curve (AUC) was used to evaluate the value of each method for HTPR. **Results** The platelet inhibition rate detected by VerifyNow was positively correlated with that by TEG ($r=0.234, P<0.05$); by contrast, it was negatively correlated with the platelet reactivity index (PRI) measured by VASP, the maximum platelet aggregation rate (MAR) by PL-11 and the maximum adenosine diphosphate (MA-ADP) by TEG ($r=-0.299, P<0.01$; $r=-0.330, P<0.05$; $r=-0.237, P<0.05$). The PRU values was negatively correlated with the platelet inhibition rate detected by VerifyNow ($r=-0.815, P<0.01$). The area under ROC curve of PL-11 platelet analyzer was the highest (0.644). **Conclusion**

[收稿日期] 2015-11-24 **[接受日期]** 2016-06-07

[基金项目] 国家科技重大专项基金(2011ZX09302-002-02). Supported by Major Project of National Science and Technology (2011ZX09302-002-02).

[作者简介] 杨雅薇, 硕士生. E-mail: yywmimi@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161255, E-mail: lipingma@smmu.edu.cn

TEG, VASP, and PL-11 platelet function testing systems all have consistency with the “gold standard” VerifyNow in some extent, with PL-11 platelet analyzer showing the highest sensitivity and specificity.

[Key words] platelet function tests; VerifyNow; thromb elastography; PL-11 platelet analyzer; vasodilator-stimulated phosphoprotein; clopidogrel

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(8): 1002-1006]

双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)是冠心病患者介入术后抗血栓的基石。然而,有研究表明,即使严格按照指南推荐规范服用抗血小板药物,仍有4%~30%的患者存在氯吡格雷低反应^[1]。抗血小板药物抵抗患者更容易发生血栓栓塞事件,因此有必要前瞻性地监测血小板功能,进行有效危险分层和疗效评估,为个体化的药物治疗提供指导依据。在众多血小板功能检测(platelet function test, PFT)方法中,光学比浊法(light transmission aggregometry, LTA)是最经典的检测方法,常作为诊断性研究的“金标准”^[2-3]。但因其检测过程较繁琐、缺乏标准化流程,在国外已逐渐被同种原理的床旁快速血小板分析——VerifyNow取代^[4-5]。国外相关研究已将VerifyNow检测结果定义为“金标准”,并定义其反应单位(P2Y₁₂ reaction unit, PRU)值 ≥ 208 为血小板高反应性(high on-clopidogrel treatment platelet reactivity, HTPR)^[6]。但因VerifyNow分析仪价格昂贵,在我国应用范围并不广泛。目前在国内已使用的PFT方法包括血管扩张刺激磷酸蛋白(vasodilator-stimulated phosphoprotein, VASP)^[7]、血栓弹力图(thrombelastography, TEG)^[8]和国产血小板分析仪PL-11^[9]等,但其效果如何、能否为临床提供准确可靠的结果目前尚缺乏统一证据。本研究将以上3种PFT方法和VerifyNow系统检测结果作相关分析,探讨其在临床中的应用价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象 连续入选2014年4月至11月第二军医大学长海医院心血管内科诊断为急性心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI/non ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)和经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后支架内再狭窄的患者98例,其中男性75例,女性23例;平均年龄(62.7 \pm 10.5)岁。排除标准主要包括:(1)阿司匹林或氯吡格雷治疗禁忌证;(2)各种血液

病、出血性疾病或有出血倾向者(CRUSADE评分 > 30 分);(3)血红蛋白 < 70 g/L,血小板计数 $< 60 \times 10^9$ /L;(4)有明确的活动性消化性溃疡或消化道出血者;(5)6个月内有脑卒中病史者;(6)2周内使用过奥美拉唑者;(7)严重肝功能不全(ALT或AST $>$ 正常值2倍),肾功能不全(血清肌酐清除率 < 30 mL/min);(8)强效CYP3A4抑制剂(如酮康唑、克拉霉素、利托那韦等)服用者;(9)近1个月内曾参加过其他临床试验;(10)妊娠期和哺乳期妇女。本研究于2014年1月通过中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR-RCS-14004303)。所有患者在纳入前签署知情同意书,本研究方案流程经第二军医大学长海医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 实验设计与血样采集 所有入选患者负荷氯吡格雷600 mg 6 h后、负荷氯吡格雷300 mg 24 h后或者氯吡格雷75 mg/d > 7 d,同时接受阿司匹林肠溶片100 mg 每天1次治疗。由专业护士专门负责采集肘前静脉血10 mL,具体采血过程:用常规采血针收集中段血10 mL,前2 mL血弃去不用,立即轻微上下颠倒混匀3~5次。全血置于含3.2%枸橼酸钠抗凝剂的采血管内,室温(18~25 $^{\circ}$ C)静置保存4 h内处理血样。采用VerifyNow-P2Y₁₂系统、TEG系统、VASP流式细胞仪、PL-11血小板分析仪对全血进行检测分析。

1.3 血小板反应性评估

1.3.1 VerifyNow系统 通过VerifyNow-P2Y₁₂法评估(Aceumetrics公司,美国)氯吡格雷对血小板的抑制状况,并分别以血小板基线活性、PRU值及血小板抑制率来表示。本研究以PRU值 ≥ 208 ^[6]为服用氯吡格雷后HTPR(即氯吡格雷抵抗),PRU值95~208为正常。

1.3.2 PL-11血小板分析仪 采用南京神州英诺华医疗科技有限公司PL-11血小板分析仪及其配套试剂、诱聚剂二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)测定全血中血小板的聚集性。通过自动连续检测血样中血小板数量在加入诱聚剂前后的变化,计算聚集前后血小板数量比值,判断血小板的聚集

功能。血小板聚集率正常范围为 30%~70%。

1.3.3 TEG 系统 应用美国 Haemoscope 公司生产的 TEG 分析仪,以 ADP 为激活物测定氯吡格雷的血小板抑制率。血小板抑制率 20%~50% 为起效不明显;51%~75% 为起效;抑制率 >75% 为较好抑制。如最大血块强度 (maximum adenosine diphosphate, MA-ADP) 为 31~47 mm 显示 ADP 诱导剂为较好抑制状态。

1.3.4 VASP 流式细胞仪测定 PLT-VASP/P2Y₁₂ 流式检测试剂盒采用双染流式细胞术,通过检测细胞内 VASP 磷酸化作用程度反映血小板膜上 ADP 受体活性,根据血小板反应单位 (platelet reactivity index, PRI) 评估血小板聚集情况,定义 PRI ≥ 50% 为 HTPR。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学分析,计数资料用率表示,计数资料比较采用配对 χ^2 检验。PFT 方法之间采用 Pearson 双变量相关性分析,以受试者工作曲线 (ROC) 评估每种检测方法的敏感度和特异度,取约登指数最大的点作为最佳界限值 (cut-off)。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 服药后 4 种 PFT 方法检测值分布 98 例患者中,VerifyNow 检测系统测得 48 例 (49%) PRU 值 ≥ 208,50 例 (51%) PRU 值 < 208。PL-11 血小板分析仪检测得血小板聚集率 > 30% 的有 55 例

(56%)。TEG 系统测得血小板抑制率 ≤ 50% 的患者有 64 例 (65%);23 例抑制率在 51%~75%,11 例抑制率 > 75%;另一个指标 MA-ADP > 47 mm 的患者有 58 例 (59%)。VASP 流式细胞仪检测 PRI ≥ 50% 的患者有 51 例 (52%)。

2.2 检测方法之间的相关分析 在 VerifyNow 检测系统结果中,其 PRU 值与血小板抑制率呈负相关 ($r = -0.815, P < 0.01$)。VerifyNow 系统检测血小板抑制率与 TEG 系统检测的血小板抑制率呈正相关 ($r = 0.234, P < 0.05$);而与 TEG 系统检测的另一个指标 MA-ADP 呈负相关 ($r = -0.237, P < 0.05$)。VerifyNow 系统检测血小板抑制率与 VASP 磷酸化程度计算的 PRI、PL-11 系统检测的最大血小板聚集率 (MAR) 亦呈负相关 ($r = -0.299, P < 0.01; r = -0.330, P < 0.05$)。

2.3 PL-11、TEG、VASP 系统诊断 HTPR 性能评价 通过采用 ROC 曲线下面积 (AUC) 分析检测方法用于诊断 HTPR 的准确性,其中 PL-11 系统的 AUC 最大。PL-11 系统在 MAR 为 43.05% 时 AUC_{PL-11} 为 0.644 (95% CI: 0.533~0.755,图 1A),敏感度和特异度分别为 48.9%、82%。以此评估 TEG 检测方法,其血小板抑制率的 AUC 为 0.548 (图 1B);另一检测指标 MA-ADP 的 AUC 为 0.606 (95% CI: 0.489~0.723,图 1C)。评估 VASP 系统检测性能,当 PRI 为 56.65% 时其 AUC_{PRI} 是 0.614 (95% CI: 0.500~0.728,图 1D),敏感度和特异度分别为 58.3%、65.3%。

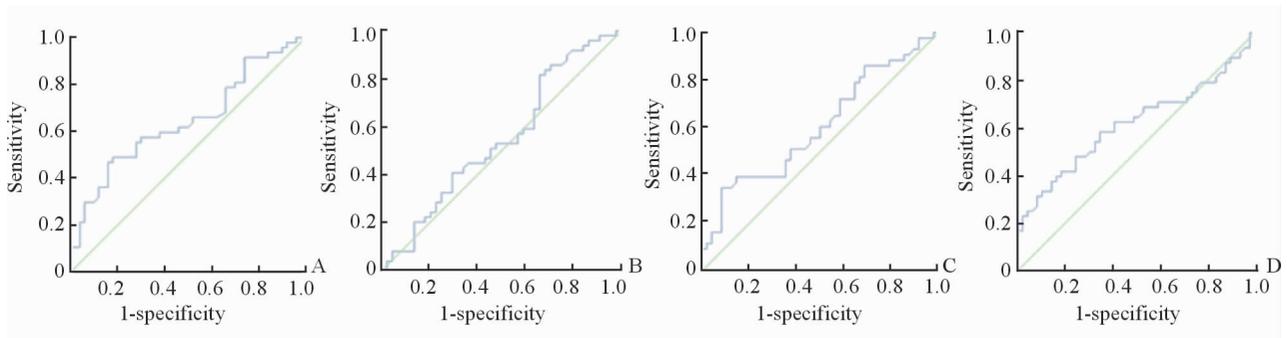


图 1 3 种方法诊断 HTPR 的 ROC 曲线

Fig 1 ROC curves for diagnosis of HTPR of the three methods

A: PL-11; B: Thrombelastography (adenosine diphosphate inhibition); C: Thrombelastography (maximum adenosine diphosphate); D: Vasodilator-stimulated phosphoprotein. ROC: Receiver operating characteristic; HTPR: High on-clopidogrel treatment platelet reactivity

3 讨论

本研究以 VerifyNow 金标准检测出 HTPR 的患者占 49%,高于既往研究报道的 4%~30%^[1],可能与本研究选择的临床诊断 STEMI/NSTEMI 和

PCI 术后支架内再狭窄这一特定人群有关。以 PL-11 系统测得最大血小板聚集率 > 30% 的患者占 56%,这一结果与 VerifyNow 系统检测血小板抑制率呈负相关 ($r = -0.330, P < 0.05$),反映氯吡格雷药物反应性、血小板抑制率越低、血小板聚集率越高

药物效果越差。有研究提示,PL-11作为一种基于库尔特原理的连续自动计数方法设计的新型血小板分析仪,与传统LTA法相比可更好地模拟体内血小板聚集的环境,可作为血小板聚集功能监测的新方法^[9-10]。本研究中,PL-11与VerifyNow系统有相关性,提示其检测的血小板聚集率对临床缺血事件存在一定的预测价值。进一步分析PL-11诊断HTPR的准确性,发现在血小板聚集率为43.05%时AUC_{PL-11}为0.644。临床检验科设定PL-11血小板聚集率>70%为药物反应差,本研究以>43.05%作为切点值可以相对准确地筛选出氯吡格雷低反应患者,若按照>70%的标准可能会遗漏一些高危患者。但因取约登指数最大的血小板聚集率为43.05%,但检测系统的敏感度和特异度仅分别为48.9%、82%,这时结果并不是十分理想,原因可能血小板聚集功能检测自身重复性不是很好,数据是在一定范围内变化^[11],且两种方法的原理、标本类型不一致,还受到仪器、试剂等的影响。但因PL-11系统具有快速、简便、自动化等优势,在一定基础上尚能满足临床诊断的要求^[9,12]。

TEG通过检测凝血过程中血凝块黏弹力的变化来分析血液的凝血、纤溶等过程,目前我国应用最为广泛的血小板检测系统^[8]。有研究显示TEG与LTA^[13]、VASP^[14]这两种检测系统具有良好的相关性,并与缺血事件相关^[8,14-15];但也有研究得出相反的结论^[16-17]。因既往研究样本量均较小,TEG针对不同血小板聚集途径的检测特异性与主流方法相比略差,故一直没有被大规模临床试验所采用。目前国内外专家对TEG的检测大多持否定态度,其诊断价值有待进一步观察和评价。在TEG检测报告参数中,有MA-ADP与血小板抑制率两个指标可用于评估抗药物反应性,其中MA-ADP能直接说明经由GP IIb/IIIa系统和血小板收缩系统结合的纤维蛋白-血小板的最大动态性能。Gurble等^[8]报道了MA-ADP对于PCI术后患者预后的预测价值,随访过程中发现高MA-ADP与缺血事件的发生有关,通过ROC曲线确定的MA-ADP最佳预测切点为47mm。本研究也得出相似的结论:相比较TEG检测的血小板抑制率,TEG检测的MA-ADP与VerifyNow有较高的相关性($r = 0.234$ vs $r = -0.237$),且具有较大的曲线下面积,说明MA-ADP预测价值要高于血小板抑制率。但AUC_{MA-ADP}仅为0.5~0.7,可能是由于TEG自身检测系统前期处理样本操作多、相对开放的操作系统、检测耗费

时间较长等因素导致准确性不高。再者本研究样本量不大,今后将扩大样本、延长随访时间继续观察TEG与缺血事件的相关性。

VASP检测法原理上其优势在于P2Y₁₂信号通路的特异性,比LTA法具有更高的稳定性和可重复性。Montalescot等^[18]评价VASP为ADP诱导的血小板P2Y₁₂受体激活的最合理的评估方法,在原理上是氯吡格雷药效最特异性的监测指标。但因技术上操作过程繁琐、需流式细胞仪等设备、价格相对昂贵等诸多因素,不能实现对临床大样本量的检测^[19]。本研究发现VASP法与VerifyNow法存在相关性,当PRI>56.65%时患者对氯吡格雷的反应较差,这一切点值与2010年HTPR工作组发表的共识与指导意见^[20]中定义的PRI≥50%接近。虽然在对反映氯吡格雷低反应上存在一定价值,但通过ROC模型分析VASP法准确度和敏感性不高,所以目前VASP还限于实验室研究,未能在临床上开展常规项目检测^[21]。

本研究对目前国内几种诊断方法的准确性和临床应用价值进行了比较和评估,PL-11、TEG、VASP 3种方法与VerifyNow法存在相关性,在一定程度上能反映氯吡格雷低反应,但这3种方法的敏感度和特异度不高。本文尚存在一定的局限性:首先,样本量偏小,对临床的预后评估价值及能否大规模用于临床还需要多中心临床试验进一步验证;其次,选择VerifyNow法作为本研究的金标准,虽然已有大量研究证实VerifyNow检测技术的临床价值,但因上市时间不久,远期预后情况还须继续观察。就目前PFT方法而言,VerifyNow系统具有简单、快速、标准化等优势,仍为临床医师进行抗血小板药物药效监测的最有效方法。

[参考文献]

- [1] GOROG D A, SWEENEY J M, FUSTER V. Antiplatelet drug 'resistance'. Part 2: laboratory resistance to antiplatelet drugs—fact or artifact? [J]. Nat Rev Cardiol, 2009, 6: 365-373.
- [2] BAL-DIT-SOLLIER C, BERGE N, BOVAL B, HOVSEPIAN L, DROUET L. Functional variability of platelet response to clopidogrel correlates with P2Y₁₂ receptor occupancy [J]. Thromb Haemost, 2009, 101: 116-122.
- [3] MATETZKY S, FEFER P, SHENKMAN B, VARON D, SAVION N, HOD H. Effectiveness of reloading to overcome clopidogrel nonresponsiveness in patients with acute myocardial infarction [J]. Am J Cardiol, 2008, 102: 524-529.

- [4] PRICE M J, ENDEMANN S, GOLLAPUDI R R, VALENCIA R, STINIS C T, LEVISAY J P, 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: 992-1000.
- [5] GOROG D A, FUSTER V. Platelet function tests in clinical cardiology: unfulfilled expectations [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 2115-2129.
- [6] TANTRY U S, BONELLO L, ARADI D, PRICE M J, JEONG Y H, ANGIOLILLO D J, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 2261-2273.
- [7] CATTANEO M. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5 (Suppl 1): 230-237.
- [8] GURBLE P A, BLIDEN K P, NAVICKAS I A, MAHLA E, DICHIARA J, SUAREZ T A, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet-fibrin clot strength: a new thrombelastographic indicator of long-term poststenting ischemic events [J]. *Am Heart J*, 2010, 160: 346-354.
- [9] 胡军红, 杨同朝, 陆玲, 谢建红, 谢素玉. 两家医院不同检测系统间部分血清酶测定结果可比性分析 [J]. *检验医学与临床*, 2013, 10: 957-958, 960.
- [10] GUAN J, CONG Y, REN J, ZHU Y, LI L, DENG X, 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: 25-30.
- [11] LINNEMANN B, SCHWONBERG J, MANI H, PROCHNOW S, LINDHOFF-LAST E. Standardization of light transmittance aggregometry for monitoring antiplatelet therapy: an adjustment for platelet count is not necessary [J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6: 677-683.
- [12] 张玮, 梁红. PL-11血小板分析仪检测功能的性能评价及应用研究 [J]. *中国医疗前沿*, 2013, 23: 94.
- [13] AGARWAL S, COAKLEY M, REDDY K, RIDDELL A, MALLETT S. Quantifying the effect of antiplatelet therapy: a comparison of the platelet function analyzer (PFA-100) and modified thromboelastography (mTEG) with light transmission platelet aggregometry [J]. *Anesthesiology*, 2006, 105: 676-683.
- [14] COTTON J M, WORRALL A M, HOBSON A R, SMALLWOOD A, AMOAH V, DUNMORE S, et al. Individualised assessment of response to clopidogrel in patients presenting with acute coronary syndromes: a role for short thrombelastography? [J]. *Cardiovasc Ther*, 2010, 28: 139-146.
- [15] WOO K S, KIM B R, KIM J E, GOH R Y, YU L H, KIM M H, et al. Determination of the prevalence of aspirin and clopidogrel resistances in patients with coronary artery disease by using various platelet-function tests [J]. *Korean J Lab Med*, 2010, 30: 460-468.
- [16] BLAIS N, PHARAND C, LORDKIPADIDZE M, SIA Y K, MERHI Y, DIODATI J G. Response to aspirin in healthy individuals. Cross-comparison of light transmission aggregometry, VerifyNow system, platelet count drop, thromboelastography (TEG) and urinary 11-dehydrothromboxane B₂ [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 102: 404-411.
- [17] CAO J, LIU L, FAN L, CHEN T, HU G, HU Y, et al. The prevalence, risk factors and prognosis of aspirin resistance in elderly male patients with cardiovascular disease [J]. *Aging Male*, 2012, 15: 140-147.
- [18] MONTALESCOT G, SIDERIS G, MEULEMAN C, BAL-DIT-SOLLIER C, LELLOUCHE N, STEG PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 931-938.
- [19] ALEIL B, RAVANAT C, CAZENAVE J P, ROCHOUX G, HEITZ A, GACHET C. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3: 85-92.
- [20] BONELLO L, TANTRY U S, MARCUCCI R, BLINDT R, ANGIOLILLO D J, BECKER R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56: 919-933.
- [21] IVANDIC B T, SCHLICK P, STARITZ P, KURZ K, KATUS H A, GIANNITSIS E. Determination of clopidogrel resistance by whole blood platelet aggregometry and inhibitors of the P2Y₁₂ receptor [J]. *Clin Chem*, 2006, 52: 383-388.