

· 综述 ·

颅内动脉瘤行血管内治疗的抗血小板聚集药物应用研究进展

王思敏 向思诗 张鸿祺

摘要: 颅内动脉瘤是常见的脑血管病,也是导致蛛网膜下腔出血的首要病因。随着血管内介入技术的发展,越来越多的颅内动脉瘤患者接受支架或血流导向装置置入治疗。抗血小板聚集药物已成为颅内动脉瘤行血管内介入治疗前后的常规用药。该文对常见抗血小板聚集药物的类别及其作用机制、血小板功能检测及抗血小板聚集药物的临床应用进行了归纳总结。

关键词: 颅内动脉瘤;血小板聚集抑制剂;血管内治疗;综述

doi:10.3969/j.issn.1672-5921.2025.02.006

Research progress on application of antiplatelet drug in endovascular treatment of intracranial aneurysms Wang Simin, Xiang Sishi, Zhang Hongqi. Department of Neurosurgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: Zhang Hongqi, Email: xwzhanghq@163.com

Abstract: Intracranial aneurysms are a common cerebrovascular disease and the leading cause of subarachnoid hemorrhage. With the development of endovascular interventional techniques, more and more patients are being treated with stents or flow diverter. For this reason, antiplatelet therapy has become a routinely administered drug before and after endovascular interventions. This review intends to summarize the common antiplatelet drug classes, drug mechanisms, platelet function tests and clinical applications.

Key words: Intracranial aneurysm; Platelet inhibitor; Endovascular treatment; Review

颅内动脉瘤(intracranial aneurysm, IA)是常见的脑血管疾病之一,是颅内动脉局部血管壁受损形成的异常膨出,其破裂是导致蛛网膜下腔出血(SAH)的首要原因^[1-2]。一项纳入了 94 912 名无合并症成年人的 Meta 分析结果显示,平均年龄为 50 岁的成年人 IA 总体患病率为 3.2%^[3]。一项基于上海市社区人群的横断面研究显示,35 岁至 75 岁年龄段人群 IA 患病率高达 7.0%^[4]。1938 年, Dandy^[5]首次通过开颅夹闭治疗 IA。1974 年, Serbinenko^[6]首次使用可拆卸球囊进行 IA 栓塞。几十年间,IA 的血管内介入治疗技术由可电解脱弹簧圈栓塞、支架辅助弹簧圈栓塞(stent-assisted coil embolization, SAC)发展到血流导向装置(flow diverter, FD)置入。目前, SAC 和 FD 置入作为治疗

宽颈或复杂动脉瘤的技术已广泛应用于临床^[7]。对于接受 SAC 和 FD 置入的 IA 患者,需进行双重抗血小板聚集治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)以防血栓事件,但目前尚无统一的抗血小板聚集药物使用规范。鉴于此,笔者对常见的抗血小板聚集药物类别及其作用机制、血小板功能检测及抗血小板聚集药物临床应用进行了归纳总结,以期为临床医师全面、深入地了解 IA 行血管内治疗应用抗血小板聚集药物的相关内容,提升临床决策的科学性和合理性提供参考。

1 抗血小板聚集药物类别及其作用机制

1.1 环氧合酶抑制剂

环氧合酶抑制剂是抑制环氧合酶的化合物^[8]。环氧合酶主要以环氧合酶 1 和环氧合酶 2 两种异构体存在^[9]。阿司匹林通过抑制环氧合酶 1 阻止血栓素 A2 的合成及释放,从而抑制血小板聚集^[10]。阿司匹林使用剂量可分为低剂量、维持剂量和负荷剂量:75 ~ 100 mg/d 的低剂量可满足抑制环氧合酶 1

基金项目:国家自然科学基金(62201366)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经外科

通信作者:张鸿祺, Email: xwzhanghq@163.com

的作用,81 ~ 325 mg/d 为用于术后抗血小板聚集的维持剂量,200 ~ 650 mg/d 的负荷剂量常于术前给药,以迅速达到有效抑制血小板聚集的作用^[11-12]。

1.2 P2Y₁₂ 拮抗剂

P2Y₁₂ 是 G 蛋白耦联受体,与腺苷二磷酸结合后,通过细胞内信号激活和糖蛋白 II b/III a (glycoprotein II b/III a, GP II b/III a) 受体构象改变强化血小板持续聚集^[13]。P2Y₁₂ 拮抗剂可以抑制血小板 P2Y₁₂ 腺苷二磷酸受体,不可逆地阻断血小板的活化和聚集^[14]。目前,被批准用于抗血小板聚集的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂包括不可逆的噻吩并吡啶类和可逆的核苷-核苷酸衍生物两类。噻吩并吡啶类包括氯吡格雷、噻氯匹定、普拉格雷,均通过直接抑制血小板 P2Y₁₂ 腺苷二磷酸受体抑制血小板的活化和聚集,目前可用的噻吩并吡啶类为前体药物,其活性较小或无活性,须通过细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 同工酶转化为活性形式^[15];核苷-核苷酸衍生物包括替格瑞洛、坎格瑞洛^[16],其可直接发挥抗血小板聚集作用,不受 CYP 同工酶影响^[17]。

氯吡格雷是除阿司匹林外另一常用抗血小板聚集药物,其通过 CYP 同工酶转化为活性代谢物发挥抗血小板聚集作用,而 *CYP2C19* 基因的多态性则会影响氯吡格雷的抗血小板聚集作用^[18]。*CYP2C19**2 和 *CYP2C19**3 是两种非功能性基因型,可导致 *CYP2C19* 酶的活性降低、药物代谢速度减慢^[19]。研究显示,58.8% (1 726/2 933) 的中国 IA 患者存在氯吡格雷抵抗^[20]。健康志愿者服用氯吡格雷 (75 mg/d) 4 d 后,腺苷二磷酸诱导的血小板聚集受到显著抑制,负荷剂量 (300 mg/d) 服药则可显著缩短最大程度抑制血小板聚集所需的时间^[21]。替格瑞洛作为新型可逆性 P2Y₁₂ 受体拮抗剂,不需经过 CYP 代谢即可具备生物学活性,不受基因变异的影响^[22]。当患者检测存在氯吡格雷抵抗时,替格瑞洛可作为替代药物。口服替格瑞洛 90 mg/次,2 次/d 作为维持剂量长期服用可达到有效的抗血小板聚集作用^[23]。相较于氯吡格雷,普拉格雷活性代谢物水平较高,其活性代谢物达到血浆浓度峰值的平均时间约为 30 min,使用 3 d 后可达到稳定状态,具有更强的抗血小板聚集作用,其代谢更高效且活性代谢产物的药代动力学参数更具优势^[24-25]。普拉格雷的标准维持剂量为 60 kg 以上的患者 10 mg/d,60 kg 以下的患者 5 mg/d^[26]。

1.3 GP II b/III a 抑制剂

GP II b/III a 是一种由 α II b 和 β 3 亚基组成的整合素^[27]。当血小板被激活后,GP II b/III a 受体的构象发生改变,使其能够与纤维蛋白原等黏附分子的特定结构域高亲和力结合^[28]。GP II b/III a 抑制剂通过竞争性或非竞争性地占据 GP II b/III a 受体,阻止纤维蛋白原和其他黏附分子与之结合,从而阻断了血小板之间的桥联作用,达到抗血小板聚集的效果^[29-30]。

目前临床上应用的 GP II b/III a 抑制剂为依替巴肽、替罗非班和阿昔单抗。依替巴肽是一种环状七肽^[31],阿昔单抗是人鼠嵌合单克隆抗体 7E3 的抗原结合片段^[32]。替罗非班作为一种非肽酪氨酸衍生物^[33],可识别精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-结合基序与 GP II b/III a 受体中的“配体结合袋”,与纤维蛋白原和血管性血友病因子竞争,达到抗血小板聚集的作用^[34]。替罗非班的推荐使用剂量和方式为 0.4 μ g/(kg · min) 静脉注射超过 30 min 后以 0.1 μ g/(kg · min) 持续泵入^[35]。

1.4 磷酸二酯酶抑制剂

磷酸二酯酶可以降解环磷酸腺苷和环磷酸鸟苷,使其浓度减低^[36]。磷酸二酯酶抑制剂西洛他唑可降低磷酸二酯酶活性,减弱其对环磷酸腺苷和环磷酸鸟苷的降解能力,增加环核苷酸浓度,达到抗血小板聚集和舒张血管的作用^[37]。研究显示,西洛他唑可经口服吸收,摄入后 3 h 内血浆浓度达到峰值,且 100 mg/次,2 次/d 的应用方法在 46 名健康志愿者中并未出现严重的药物相关出血并发症^[38]。

2 血小板功能检测

目前临床上检测血小板功能的方法包括光学比浊法 (light transmission aggregometry, LTA)、VerifyNow、流式细胞分析和血栓弹力图 (thromboelastogram, TEG) 等。LTA 是经典的血小板功能检测方法,其检测成本低,临床应用广泛,可多方面评估血小板聚集过程,是血小板聚集功能检测的“金标准”^[39-41]。但 LTA 也存在明显的缺点,其检测需要通过离心制备富血小板血浆和贫血小板血浆,但离心可能会影响血小板的反应性,且检测耗时、复杂,需要检测者具备专业的实验室操作经验^[42]。VerifyNow 使用光传输聚合测量法,主要用于测定阿司匹林或 P2Y₁₂ 抑制剂的抗血小板聚集效果^[43],其优点在于快速、即时,5 ~ 10 min 可得到结果,无需血液制备,缺点在于对阿司匹林抵抗检测

的敏感度不及 LTA^[43]。TEG 是一种动态监测全凝血状态的方法,能够提供从凝血开始至纤维蛋白形成、血小板聚集、血块收缩以及纤维蛋白原溶解的整个动态过程的信息^[44-45],但 TEG 检测时温度需恒定于 37℃,检测台需保持平稳,且 TEG 无法全面、精确检测血小板的具体功能缺陷及血管内皮细胞的功能状态,在血小板和血管内皮原因所致的凝血功能障碍检测方面具有一定的局限性^[46]。流式细胞分析可以通过对血小板表面糖蛋白表达和功能活性分析评估其在特定病理状态下的功能状态^[47-48],能够评估血小板功能缺陷,是确定血小板减少症患者是否存在血小板病变的首选测试,可协助诊断巨大血小板综合征、血小板无力症和肝素诱导的血小板减少症等^[49]。该方法在检测血小板表面和细胞内蛋白表达减少方面具有较高的敏感度,但其仪器成本高,分析要求甚至高于 LTA,并且检验结果包含多个参数和指标,解读需要专业知识和丰富的经验^[50]。

3 抗血小板聚集药物的临床应用

3.1 阿司匹林联合氯吡格雷

在 IA 血管内介入治疗中,阿司匹林联合氯吡格雷是标准的 DAPT 方案,目前不同中心使用阿司匹林和氯吡格雷的剂量尚未统一,常见方案总结如下:(1)未破裂 IA 患者术前持续口服阿司匹林 100 mg/d + 氯吡格雷 75 mg/d,3 ~ 14 d 后进行血小板功能检测,血小板抑制率达标后行血管内介入治疗,术后口服阿司匹林 100 mg/d + 氯吡格雷 75 mg/d 治疗至少 3 个月,根据影像学复查结果和临床症状(是否存在皮下出血、牙龈出血或鼻出血等)调整为单一抗血小板聚集治疗(single antiplatelet therapy, SAPT)^[51];(2)未破裂 IA 患者术前持续口服阿司匹林 100 mg/d + 氯吡格雷 75 mg/d,5 d 后进行血小板功能检测,血小板抑制率达标后行血管内介入治疗,术后口服阿司匹林 100 mg/d + 氯吡格雷 75 mg/d 治疗 1 个月,根据后续影像学复查结果及临床症状调整药物^[52];(3)破裂 IA 患者术前单次服用阿司匹林 325 mg + 氯吡格雷 300 mg,术后服用阿司匹林 80 mg/d + 氯吡格雷 75 mg/d, DAPT 持续 3 ~ 6 个月后调整为服用阿司匹林 160 mg/d 持续 6 ~ 9 个月^[53];(4)破裂 IA 患者术后即刻给予单次阿司匹林 100 mg + 氯吡格雷 400 mg,术后阿司匹林 100 mg/d + 氯吡格雷 75 mg/d 联合治疗,后续视复查时动脉瘤愈合情况及患者临床症状调整用药^[54]。

以上 DAPT 方案适用于 SAC 治疗,但 FD 因其

特殊的制造工艺需更加严格地抗血小板聚集。FD 置入治疗 IA 的 DAPT 方案国内外不同研究差异较大,以下方案仅作为参考:(1)未破裂 IA 患者 FD 置入术前口服负荷剂量(300 ~ 325 mg/d)阿司匹林 2 ~ 14 d + 75 mg/d 氯吡格雷 3 ~ 10 d,术后氯吡格雷持续口服 3 ~ 12 个月,阿司匹林持续口服 6 个月以上甚至终身服用^[11,55-56];(2)未破裂 IA 患者术前口服阿司匹林 100 ~ 300 mg/d + 氯吡格雷 75 mg/d,持续 3 ~ 5 d,术后口服阿司匹林 100 ~ 300 mg/d + 氯吡格雷 75 mg/d 持续 3 ~ 6 个月,视 IA 治疗情况及患者临床症状改为 SAPT^[56-58];(3)破裂 IA 患者术前 2 h 单次服用阿司匹林 300 mg + 氯吡格雷 300 mg,术后服用阿司匹林 100 mg/d + 氯吡格雷 75 mg/d 联合治疗 3 ~ 6 个月,终身维持 SAPT^[59-60];(4)破裂 IA 患者术前给予单次阿司匹林 325 ~ 600 mg + 氯吡格雷 300 ~ 600 mg,术后予以阿司匹林 100 ~ 325 mg/d 6 个月以上,氯吡格雷 75 mg/d 维持使用 3 ~ 12 个月^[11,61-62]。

3.2 阿司匹林联合替格瑞洛

氯吡格雷抵抗包括临床抵抗和实验室检查抵抗两方面,即患者在规律服药后仍出现新的血管性不良事件或实验室检查显示并未有效抑制血小板聚集^[63]。Shim 等^[64]的一项荟萃分析结果显示,在应用 FD 治疗 IA 的抗血小板聚集药物的相关研究中,血栓栓塞事件(脑缺血和脑梗死)在血小板治疗低反应(血小板反应性 200 ~ 240 单位)患者中的发生风险更高($RR = 2.634, 95\% CI: 1.465 \sim 4.734, P = 0.001$)。一项探讨根据血小板治疗反应性调整抗血小板聚集治疗方案对预防 IA 支架置入术后缺血性并发症作用的随机对照研究结果显示,对存在氯吡格雷抵抗的患者替代使用替格瑞洛可显著降低缺血性并发症发生率($HR = 0.34, 95\% CI: 0.14 \sim 0.83, P = 0.01$)^[65]。另一项纳入 2 526 例应用 FD 治疗的 IA 患者的荟萃分析结果显示,与阿司匹林联合替格瑞洛或普拉格雷相比,阿司匹林联合氯吡格雷与更高的死亡风险相关($RR = 4.57, 95\% CI: 1.23 \sim 16.99, P = 0.02$)^[66]。对存在氯吡格雷抵抗的患者,建议可将氯吡格雷替换为替格瑞洛,并根据具体情况调整药物用法、用量。

3.3 替罗非班

替罗非班在颅内缺血和出血性疾病的治疗中被广泛应用。在 IA 的治疗中,替罗非班被用于血栓栓塞事件的预防和抢救治疗。一项纳入 141 例 SAC

或 FD 置入的 IA 患者(共 148 个 IA)的回顾性研究结果显示,替罗非班联合 DAPT 前后患者血小板计数和血红蛋白水平变化均无统计学意义(均 $P > 0.05$)^[67]。Liang 等^[68]在 221 例预防性使用替罗非班的 IA 破裂蛛网膜下腔出血患者支架释放前静脉注射负荷剂量($8 \mu\text{g}/\text{kg}$)替罗非班,后续以维持剂量 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 持续静脉泵入 24 h,结果显示,6 例患者围手术期发生颅内出血,且其中 4 例(1.8%)与应用替罗非班相关。目前替罗非班用于预防血栓栓塞事件的常用剂量为 $0.4 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 静脉注射 30 min 以上,然后 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 持续静脉泵入 24 h^[69-70]。当出现急性血栓栓塞事件时可根据血栓体积经微导管于血栓附近注射替罗非班 $4 \sim 8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 数分钟,10 min 后复查造影评估血栓和血流情况,若症状未缓解,则以 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 持续静脉泵入 12 h^[71]。《颅内动脉瘤抗血小板治疗中国专家共识》^[72]指出,若血管内介入治疗 IA 过程中发生血栓栓塞事件,建议立即给予负荷剂量($0.2 \sim 0.5 \text{ mg}$)替罗非班静脉推注,然后继续静脉或动脉内输注维持,但维持剂量一般不超过 $0.15 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 。

3.4 其他药物

普拉格雷是另一种常见的 P2Y₁₂ 拮抗剂。一项荟萃分析结果显示,与接受氯吡格雷治疗的行血管内治疗的 IA 患者(605 例)相比,接受普拉格雷治疗(785 例)能有效降低血栓栓塞事件发生率($OR = 0.19, 95\% CI: 0.08 \sim 0.45, P = 0.0001$)且不增加出血性并发症的发生风险($OR = 1.00, 95\% CI: 0.53 \sim 1.89, P = 1.00$)^[73]。但也有研究显示,普拉格雷可能导致严重甚至致命的出血,不适用于存在活动性病理出血、既往出血性脑血管病史以及 75 岁及以上的 IA 患者^[74]。西洛他唑舒张血管的药理特性具有良好的应用前景,特别是在抗血管痉挛、减少支架狭窄和稳定斑块等方面^[75]。一项纳入 662 例动脉瘤性 SAH 患者的荟萃分析结果显示,西洛他唑可降低血管造影引起的脑血管痉挛($RR = 0.44, 95\% CI: 0.33 \sim 0.60, P < 0.01$)和新发脑梗死的发生风险($RR = 0.40, 95\% CI: 0.28 \sim 0.58, P < 0.01$)^[76]。

3.5 DAPT 持续时间

研究显示,持续 9 个月以上 DAPT 后改用 SAPT 预防 IA 患者血栓栓塞事件是安全且有效的^[77]。2021 年法国一项关于 IA 患者抗血小板聚集药物治疗的全国性调查研究结果显示,针对支架置入患者,62% 和 38% 的中心分别采用了维持 3 个月和 6 个月

的 DAPT;对“Y”型支架置入患者,分别有 48% 和 52% 的中心采用了维持 3 个月和 6 个月的 DAPT;针对 FD 置入治疗的患者,39%、53% 和 8% 的中心分别采用了维持 3、6、12 个月的 DAPT^[78]。

一项回顾性研究显示,在 632 例行 SAC 或 FD 置入的 IA 患者中[中位观察时间为 646(386,1 098) d],63 例(10.0%)患者发生了主要终点事件(靶血管相关的血栓栓塞、与手术无关的大出血和死亡的复合事件),且最常见于术后 30 d 内^[79]。另一项针对未破裂 IA 患者的回顾性研究结果显示,出血和血栓栓塞并发症发生率在介入治疗后短期(30 ~ 42 d; 80 例)、中期(90 ~ 179 d; 188 例)、长期(180 d 及以上; 162 例)3 个 DAPT 治疗组中的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),提示未破裂 IA 经 SAC 后短期应用 DAPT(42 d 后停用)可能是合理的^[80]。

3.6 应用其他装置治疗 IA 的抗血小板聚集药物治疗

Woven EndoBridge(WEB)瘤内扰流装置是一种新型自膨式动脉瘤瘤内栓塞系统,其近边缘处的金属覆盖率最低可达 22%,而在装置的两端部位则可高达 100%,整体平均金属覆盖率约为 60%^[81-82]。有研究者认为,不使用支架的情况下,应用 WEB 治疗破裂和未破裂 IA 均无需使用抗血小板聚集药物;对于应用 WEB 且使用支架的患者,术前、术后可适当行 DAPT 预防缺血性事件^[83-85]。另有研究推荐应用 WEB 治疗 IA 的 DAPT 方案为术前口服阿司匹林 $100 \text{ mg}/\text{d}$ + 氯吡格雷 $75 \text{ mg}/\text{d}$ 持续 5 d;未使用支架则术后口服阿司匹林 $100 \text{ mg}/\text{d}$,持续 4 ~ 6 周;若使用了支架则术后口服阿司匹林 $100 \text{ mg}/\text{d}$ 至少 6 个月,氯吡格雷 $75 \text{ mg}/\text{d}$ 服用 6 周至 4 个月^[86-87]。

除了 WEB,表面改性 FD 也逐渐应用于治疗 IA,目前已有 5 种具有抗血栓形成表面改性的 FD 面世^[88]。多项与表面改性 FD 安全性、有效性相关的研究建议,应用表面改性 FD 术前、术后应保持 DAPT^[89-90];使用 SAPT 的 FD 相关研究则建议患者术前服用普拉格雷 $10 \text{ mg}/\text{d}$,术后维持至少 6 个月,随后改为阿司匹林 $100 \text{ mg}/\text{d}$ ^[88-91]。

目前多种抗血小板聚集相关靶点和药物研究正在进行,包括凝血酶介导的血小板活化抑制剂^[92-93]、血小板糖蛋白 IV 胶原蛋白介导的血小板活化拮抗剂^[94-96]、血小板糖蛋白 IV-胶原/纤维蛋白相互作用抑制剂^[97-98]等。此外,通过基因检测预测患者对抗血小板聚集药物治疗的反应,提供个体化治疗,对于制定抗血小板聚集治疗方案也至关重要^[16]。血管

内介入治疗后 DAPT 和(或) SAPT 的应用仍存在争议,虽然不同中心对不同的抗血小板聚集药物有相对固定的用法,但明确最佳的药物治疗方案依然是极其必要的。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王思敏:文献检索,文章撰写;向思诗:文献检索,基金支持;张鸿祺:文章指导

参考文献

- [1] Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage[J]. *Lancet*, 2007, 369(9558): 306-318. DOI: 10. 1016/s0140-6736(07)60153-6.
- [2] Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage[J]. *Lancet*, 2017, 389(10069): 655-666. DOI: 10. 1016/s0140-6736(16)30668-7.
- [3] Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, et al. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(7): 626-636. DOI: 10. 1016/s1474-4422(11)70109-0.
- [4] Li MH, Chen SW, Li YD, et al. Prevalence of unruptured cerebral aneurysms in Chinese adults aged 35 to 75 years: a cross-sectional study[J]. *Ann Internal Med*, 2013, 159(8): 514-521. DOI: 10. 7326/0003-4819-159-8-201310150-00004.
- [5] Dandy WE. Intracranial aneurysm of the internal carotid artery: cured by operation[J]. *Ann Surg*, 1938, 107(5): 654-659. DOI: 10. 1097/00000658-193805000-00003.
- [6] Serbinenko FA. Balloon occlusion of saccular aneurysms of the cerebral arteries[J]. *Vopr Neirokhir*, 1974, (4): 8-15.
- [7] Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2 143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial[J]. *Lancet*, 2002, 360(9342): 1267-1274. DOI: 10. 1016/s0140-6736(02)11314-6.
- [8] Vasoo S, Ng SC. New cyclooxygenase inhibitors[J]. *Ann Acad Med Singap*, 2001, 30(2): 164-169.
- [9] Smith WL, Langenbach R. Why there are two cyclooxygenase isozymes[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(12): 1491-1495. DOI: 10. 1172/jci13271.
- [10] Moncada S, Vane JR. Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls[J]. *N Engl J Med*, 1979, 300(20): 1142-1147. DOI: 10. 1056/nejm197905173002006.
- [11] Texakalidis P, Bekelis K, Atallah E, et al. Flow diversion with the pipeline embolization device for patients with intracranial aneurysms and antiplatelet therapy: a systematic literature review[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2017, 161: 78-87. DOI: 10. 1016/j. clineuro. 2017. 08. 003.
- [12] Tonetti DA, Jankowitz BT, Gross BA. Antiplatelet therapy in flow diversion[J]. *Neurosurgery*, 2020, 86(Suppl 1): S47-S52. DOI: 10. 1093/neuros/nyz391.
- [13] 陈春燕, 周兰兰, 应杰. 抗血小板药物作用机制及其研究进展[J]. *中国当代医药*, 2023, 30(30): 27-30. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4721. 2023. 30. 007.
- [14] Schrör K. Clinical pharmacology of the adenosine diphosphate (ADP) receptor antagonist, clopidogrel[J]. *Vasc Med*, 1998, 3(3): 247-251. DOI: 10. 1177/1358836x9800300312.
- [15] Hulot JS, Collet JP, Montalescot G. Thienopyridine-associated drug-drug interactions: pharmacologic mechanisms and clinical relevance[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2011, 13(5): 451-458. DOI: 10. 1007/s11886-011-0206-1.
- [16] Mackman N, Bergmeier W, Stouffer GA, et al. Therapeutic strategies for thrombosis: new targets and approaches[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(5): 333-352. DOI: 10. 1038/s41573-020-0061-0.
- [17] Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9749): 1320-1328. DOI: 10. 1016/s0140-6736(10)61274-3.
- [18] Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel[J]. *Thromb Haemost*, 2000, 84(5): 891-896.
- [19] Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2022 update[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 112(5): 959-967. DOI: 10. 1002/cpt. 2526.
- [20] Wang YL, Zhao XQ, Lin JX, et al. Association between CYP2C19 loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack[J]. *JAMA*, 2016, 316(1): 70-78. DOI: 10. 1001/jama. 2016. 8662.
- [21] Jarvis B, Simpson K. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of atherothrombosis[J]. *Drugs*, 2000, 60(2): 347-377. DOI: 10. 2165/00003495-200060020-00012.
- [22] Giorgi MA, Arazi HC, Gonzalez CD, et al. Beyond efficacy: pharmacokinetic differences between clopidogrel, prasugrel and ticagrelor[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(8): 1285-1295. DOI: 10. 1517/14656566. 2011. 550573.
- [23] Chandra R, Saini H, Cerejo R, et al. Ticagrelor use in stroke patients: past, present, and future[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2021, 17: 357-362. DOI: 10. 2147/vhrm. S266968.
- [24] Sampat PJ, Wadhwa R. Prasugrel [DB/OL]. *StatPearls*, 2023 [2025-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557427/>.
- [25] Dobesh PP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel, a thienopyridine P2Y12 inhibitor[J]. *Pharmacotherapy*, 2009, 29(9): 1089-1102. DOI: 10. 1592/phco. 29. 9. 1089.
- [26] Erlinge D, Berg JT, Foley D, et al. Reduction in platelet

- reactivity with prasugrel 5 mg in low-body-weight patients is noninferior to prasugrel 10 mg in higher-body-weight patients; results from the FEATHER trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(20):2032-2040. DOI:10.1016/j.jacc.2012.08.964.
- [27] Xie ZL, Cao C, Feng S, et al. Progress in the research of GPII b/IIIa antagonists [J]. *Future Med Chem*, 2015, 7(9):1149-1171. DOI:10.4155/fmc.15.53.
- [28] Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPII b-IIIa blockers [J]. *Lancet*, 1999, 353(9148):227-231. DOI:10.1016/S0140-6736(98)11086-3.
- [29] Armstrong PC, Peter K. GP II b/III a inhibitors; from bench to bedside and back to bench again [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(5):808-814. DOI:10.1160/th11-10-0727.
- [30] Negri A, Li J, Naini S, et al. Structure-based virtual screening of small-molecule antagonists of platelet integrin α IIb β 3 that do not prime the receptor to bind ligand [J]. *J Comput Aided Mol Des*, 2012, 26(9):1005-1015. DOI:10.1007/s10822-012-9594-6.
- [31] Bansal AB, Sattar Y, Patel P, et al. Eptifibatide [DB/OL]. *StatPearls*, 2024 [2025-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541066/>.
- [32] Stoffer K, Bistas KG, Reddy V, et al. Abciximab (Archived) [DB/OL]. *StatPearls*, 2023 [2025-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482195/>.
- [33] King S, Short M, Harmon C. Glycoprotein II b/IIIa inhibitors; the resurgence of tirofiban [J]. *Vascu Pharmacol*, 2016, 78:10-16. DOI:10.1016/j.vph.2015.07.008.
- [34] Egbertson MS, Chang CT, Duggan ME, et al. Non-peptide fibrinogen receptor antagonists. 2. Optimization of a tyrosine template as a mimic for Arg-Gly-Asp [J]. *J Med Chem*, 1994, 37(16):2537-2551. DOI:10.1021/jm00042a007.
- [35] McClellan KJ, Goa KL. Tirofiban. A review of its use in acute coronary syndromes [J]. *Drugs*, 1998, 56(6):1067-1080. DOI:10.2165/00003495-199856060-00017.
- [36] 郑刚, 赵智勇, 秦建君, 等. 磷酸二酯酶抑制剂药理学作用机制和临床应用研究进展 [J]. *世界临床药物*, 2021, 42(2):149-154. DOI:10.13683/j.wph.2021.02.012.
- [37] Ahmad F, Degerman E, Manganiello VC. Cyclic nucleotide phosphodiesterase 3 signaling complexes [J]. *Horm Metab Res*, 2012, 44(10):776-785. DOI:10.1055/s-0032-1312646.
- [38] Bramer SL, Forbes WP, Mallikaarjun S. Cilostazol pharmacokinetics after single and multiple oral doses in healthy males and patients with intermittent claudication resulting from peripheral arterial disease [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 37 (Suppl 2):1-11. DOI:10.2165/00003088-199937002-00001.
- [39] Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, et al. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(6):1183-1189. DOI:10.1111/jth.12231.
- [40] 中国老年保健医学研究会检验医学分会. 光学比浊法检测血小板聚集标准化专家共识 [J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(6):472-479. DOI:10.3760/cma.j.cn114452-20210208-00098.
- [41] Lordkipanidzé M. Platelet function tests [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2016, 42(3):258-267. DOI:10.1055/s-0035-1564834.
- [42] Angiolillo DJ, Galli M, Alexopoulos D, et al. International consensus statement on platelet function and genetic testing in percutaneous coronary intervention; 2024 update [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2024, 17(22):2639-2663. DOI:10.1016/j.jcin.2024.08.027.
- [43] Paniccia R, Priora R, Liotta AA, et al. Platelet function tests: a comparative review [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2015, 11:133-148. DOI:10.2147/vhrm.S44469.
- [44] Benes J, Zatloukal J, Kletecka J. Viscoelastic methods of blood clotting assessment—a multidisciplinary review [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2015, 2:62. DOI:10.3389/fmed.2015.00062.
- [45] Whitton TP, Healy WJ. Review of thromboelastography (TEG); medical and surgical applications [J]. *Ther Adv Pulm Crit Care Med*, 2023, 18:29768675231208426. DOI:10.1177/29768675231208426.
- [46] 徐银霞, 马丽琼. 血栓弹力图的临床应用及研究进展 [J]. *云南医药*, 2018, 39(1):72-73. DOI:10.13429/j.cnki.cjcr.2019.01.032.
- [47] Pati HP, Jain S. Flow cytometry in hematological disorders [J]. *Indian J Pediatr*, 2013, 80(9):772-778. DOI:10.1007/s12098-013-1152-2.
- [48] Carubbi C, Masselli E, Gesi M, et al. Cytofluorimetric platelet analysis [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2014, 40(1):88-98. DOI:10.1055/s-0033-1363472.
- [49] Kehrel BE, Brodde MF. State of the art in platelet function testing [J]. *Transfus Med Hemother*, 2013, 40(2):73-86. DOI:10.1159/000350469.
- [50] Larsen JB, Hvas AM, Højbjerg JA. Platelet function testing: update and future directions [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2023, 49(6):600-608. DOI:10.1055/s-0042-1757898.
- [51] Yamada NK, Cross DT 3rd, Pilgram TK, et al. Effect of antiplatelet therapy on thromboembolic complications of elective coil embolization of cerebral aneurysms [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007, 28(9):1778-1782. DOI:10.3174/ajnr.A0641.
- [52] Koh JS, Hwang G, Park JC, et al. Tailored antiplatelet therapy in stent assisted coiling for unruptured aneurysms: a nationwide registry study [J]. *J Neurointerv Surg*, 2023, 15(11):1095-1104. DOI:10.1136/jnis-2022-019571.
- [53] Qoorchi Moheb Seraj F, Mirbolouk MH, Vaezi M, et al. Safety of dual antiplatelet therapy in the acute phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a propensity score-matched study [J]. *Neurosurg Focus*, 2023, 55(4):E10. DOI:10.3171/2023.7.Focus23376.

- [54] Roh H, Kim J, Bae H, et al. Comparison of stent-assisted and no-stent coil embolization for safety and effectiveness in the treatment of ruptured intracranial aneurysms[J]. J Neurosurg, 2019, 133 (3): 814-820. DOI: 10. 3171/2019. 5. Jns19988.
- [55] Skukalek SL, Winkler AM, Kang J, et al. Effect of antiplatelet therapy and platelet function testing on hemorrhagic and thrombotic complications in patients with cerebral aneurysms treated with the pipeline embolization device; a review and Meta-analysis[J]. J Neurointerv Surg, 2016, 8(1): 58-65. DOI: 10. 1136/neurintsurg-2014-011145.
- [56] 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, 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(5): 433-445. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112050-20200229-00089.
- [57] 李航, 贺迎坤, 白卫星, 等. Pipeline 血流导向装置治疗复杂颅内动脉瘤的安全性及中期疗效[J]. 中华神经外科杂志, 2018, 34(5): 442-446. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-2346. 2018. 05. 003.
- [58] 冯明陶, 曹伟, 李嘉楠, 等. 血流导向装置治疗颅内大型和巨大型动脉瘤的效果分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2017, 14(1): 32-36. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5921. 2017. 01. 007.
- [59] 王杰军, 吕明. Pipeline 栓塞装置治疗颅内破裂动脉瘤的研究进展[J]. 中华神经外科杂志, 2021, 37(7): 740-743. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112050-20201016-00538.
- [60] Wang JJ, Jia LQ, Duan ZB, et al. Endovascular treatment of large or giant non-saccular vertebrobasilar aneurysms: Pipeline embolization devices versus conventional stents[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 1253. DOI: 10. 3389/fnins. 2019. 01253.
- [61] Adeeb N, Griessenauer CJ, Foreman PM, et al. Use of platelet function testing before Pipeline embolization device placement; a multicenter cohort study [J]. Stroke, 2017, 48 (5): 1322-1330. DOI: 10. 1161/strokeaha. 116. 015308.
- [62] Oran I, Cinar C, Bozkaya H, et al. Tailoring platelet inhibition according to multiple electrode aggregometry decreases the rate of thrombotic complications after intracranial flow-diverting stent implantation [J]. J Neurointerv Surg, 2015, 7 (5): 357-362. DOI: 10. 1136/neurintsurg-2013-011023.
- [63] Floyd CN, Ferro A. Antiplatelet drug resistance: molecular insights and clinical implications[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2015, 120: 21-27. DOI: 10. 1016/j. prostaglandins. 2015. 03. 011.
- [64] Shim EJ, Ryu CW, Park S, et al. Relationship between adverse events and antiplatelet drug resistance in neurovascular intervention; a Meta-analysis [J]. J Neurointerv Surg, 2018, 10 (10): 942-948. DOI: 10. 1136/neurintsurg-2017-013632.
- [65] Li WQ, Zhu W, Wang AX, et al. Effect of adjusted antiplatelet therapy on preventing ischemic events after stenting for intracranial aneurysms[J]. Stroke, 2021, 52(12): 3815-3825. DOI: 10. 1161/strokeaha. 120. 032989.
- [66] Podlasek A, Al Sultan AA, Assis Z, et al. Outcome of intracranial flow diversion according to the antiplatelet regimen used; a systematic review and Meta-analysis[J]. J Neurointerv Surg, 2020, 12(2): 148-155. DOI: 10. 1136/neurintsurg-2019-014996.
- [67] Samaniego EA, Gibson E, Nakagawa D, et al. Safety of tirofiban and dual antiplatelet therapy in treating intracranial aneurysms[J]. Stroke Vasc Neurol, 2019, 4(1): 36-42. DOI: 10. 1136/svn-2018-000192.
- [68] Liang XD, Wang ZL, Li TX, et al. Safety and efficacy of a new prophylactic tirofiban protocol without oral intraoperative antiplatelet therapy for endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms[J]. J Neurointerv Surg, 2016, 8(11): 1148-1153. DOI: 10. 1136/neurintsurg-2015-012055.
- [69] Yoon CH, Lee HW, Kim YS, et al. Preliminary study of tirofiban infusion in coil embolization of ruptured intracranial aneurysms [J]. Neurosurgery, 2018, 82(1): 76-84. DOI: 10. 1093/neuros/nyx177.
- [70] Kim S, Choi JH, Kang M, et al. Safety and efficacy of intravenous tirofiban as antiplatelet premedication for stent-assisted coiling in acutely ruptured intracranial aneurysms[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2016, 37(3): 508-514. DOI: 10. 3174/ajnr. A4551.
- [71] Cho YD, Lee JY, Seo JH, et al. Intra-arterial tirofiban infusion for thromboembolic complication during coil embolization of ruptured intracranial aneurysms [J]. Eur J Radiol, 2012, 81(10): 2833-2838. DOI: 10. 1016/j. ejrad. 2011. 11. 023.
- [72] 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(9): 646-653. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4165. 2021. 09. 002.
- [73] Xia PF, He C, Chen LL, et al. Efficacy and safety of prasugrel therapy for intracranial aneurysms with endovascular treatment; a Meta-analysis [J]. J Neurol Sci, 2019, 397: 174-178. DOI: 10. 1016/j. jns. 2019. 01. 005.
- [74] Ma A, Detaram HD, Steinfert B, et al. Antiplatelet therapy in neurointervention [J]. Semin Neurol, 2023, 43(3): 466-479. DOI: 10. 1055/s-0043-1771383.
- [75] Bhogal P, Brouwer PA, Makalanda HL. Cilostazol: an antiplatelet agent for the neurointerventionist? [J]. J Neurointerv Surg, 2016, 8(2): 208-209. DOI: 10. 1136/neurintsurg-2014-011570.
- [76] Shan TK, Zhang TJ, Qian WQ, et al. Effectiveness and feasibility of cilostazol in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage; a systematic review and Meta-analysis [J]. J Neurol, 2020, 267(6): 1577-1584. DOI: 10. 1007/s00415-019-09198-z.

- [77] Hwang G, Kim JG, Song KS, et al. Delayed ischemic stroke after stent-assisted coil placement in cerebral aneurysm: characteristics and optimal duration of preventative dual antiplatelet therapy [J]. *Radiology*, 2014, 273 (1): 194-201. DOI:10.1148/radiol.14140070.
- [78] Caroff J, Aubert L, Lavenu-Bombled C, et al. Antithrombotic therapies for neurointerventional surgery: a 2021 French comprehensive national survey [J]. *J Neurointerv Surg*, 2023, 15(4):402-407. DOI:10.1136/neurintsurg-2021-018601.
- [79] Enomoto Y, Matsubara H, Ishihara T, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy for stent-assisted coiling or flow diverter placement [J]. *J Neurointerv Surg*, 2024, 16(5):491-497. DOI:10.1136/jnis-2023-020285.
- [80] Ringer AJ, Hanel RA, Baig AA, et al. Impact of duration of dual anti-platelet therapy on risk of complications after stent-assisted coiling of unruptured aneurysms [J]. *J Neurointerv Surg*, 2025. Online ahead of print. DOI: 10.1136/jnis-2024-021977.
- [81] Mine B, Pierot L, Lubicz B. Intracranial flow-diversion for treatment of intracranial aneurysms: the Woven EndoBridge [J]. *Expert Rev Med Devices*, 2014, 11 (3): 315-325. DOI:10.1586/17434440.2014.907741.
- [82] 王奎重, 刘卫东. 颅内动脉瘤瘤内扰流装置 Woven EndoBridge 的临床应用进展 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2021, 18(4):277-282. DOI:10.3969/j.issn.1672-5921.2021.04.011.
- [83] Goyal N, Hoit D, Dinitto J, et al. How to WEB: a practical review of methodology for the use of the Woven EndoBridge [J]. *J Neurointerv Surg*, 2020, 12 (5): 512-520. DOI: 10.1136/neurintsurg-2019-015506.
- [84] Mihalea C, Caroff J, Pagiola I, et al. Safety and efficiency of the fifth generation Woven EndoBridge device: technical note [J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11(5):511-515. DOI: 10.1136/neurintsurg-2018-014343.
- [85] Hurst R. Response to letter to the editor. Antiplatelet therapy and the WEB II device [J]. *Neuroradiol J*, 2014, 27(3):370. DOI:10.15274/nrj-2014-10049.
- [86] Behme D, Berlis A, Weber W. Woven EndoBridge intrasaccular flow disrupter for the treatment of ruptured and unruptured wide-neck cerebral aneurysms: report of 55 cases [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36 (8): 1501-1506. DOI:10.3174/ajnr.A4323.
- [87] Kabbasch C, Goertz L, Siebert E, et al. WEB embolization versus stent-assisted coiling: comparison of complication rates and angiographic outcomes [J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11 (8): 812-816. DOI: 10.1136/neurintsurg-2018-014555.
- [88] Hellstern V, Aguilar Pérez M, Henkes E, et al. Use of a p64 MW flow diverter with hydrophilic polymer coating (HPC) and prasugrel single antiplatelet therapy for the treatment of unruptured anterior circulation aneurysms: safety data and short-term occlusion rates [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2022, 45 (9): 1364-1374. DOI:10.1007/s00270-022-03153-8.
- [89] Bhogal P, Ganslandt O, Bänzner H, et al. Treatment of unruptured, saccular, anterior choroidal artery aneurysms with flow diversion: a single centre experience [J]. *Clin Neuroradiol*, 2019, 29 (3): 459-465. DOI: 10.1007/s00062-018-0677-1.
- [90] Bhogal P, Martinez R, Gansladt O, et al. Management of unruptured saccular aneurysms of the M1 segment with flow diversion: a single centre experience [J]. *Clin Neuroradiol*, 2018, 28 (2): 209-216. DOI: 10.1007/s00062-016-0553-9.
- [91] Bhogal P, Petrov A, Rentsenkhu G, et al. Early clinical experience with the p48 MW HPC and p64 MW HPC flow diverters in the anterior circulation aneurysm using single anti-platelet treatment [J]. *Interv Neuroradiol*, 2022, 28(3):266-276. DOI:10.1177/15910199211029503.
- [92] Gurbel PA, Bliden KP, Turner SE, et al. Cell-penetrating pepducin therapy targeting PAR1 in subjects with coronary artery disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(1):189-197. DOI:10.1161/atvbaha.115.306777.
- [93] Wilson SJ, Ismat FA, Wang Z, et al. PAR4 (protease-activated receptor 4) antagonism with BMS-986120 inhibits human ex vivo thrombus formation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(2):448-456. DOI:10.1161/atvbaha.117.310104.
- [94] Lima AM, Martins Cavaco AC, Fraga-Silva RA, et al. From patients to platelets and back again: pharmacological approaches to glycoprotein VI, a thrilling antithrombotic target with minor bleeding risks [J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(11):1720-1739. DOI:10.1055/s-0039-1695770.
- [95] Alshehri OM, Hughes CE, Montague S, et al. Fibrin activates GPVI in human and mouse platelets [J]. *Blood*, 2015, 126(13):1601-1608. DOI:10.1182/blood-2015-04-641654.
- [96] Mammadova-Bach E, Ollivier V, Loyau S, et al. Platelet glycoprotein VI binds to polymerized fibrin and promotes thrombin generation [J]. *Blood*, 2015, 126 (5): 683-691. DOI:10.1182/blood-2015-02-629717.
- [97] Schüpke S, Hein-Rothweiler R, Mayer K, et al. Revacept, a novel inhibitor of platelet adhesion, in patients undergoing elective PCI-design and rationale of the randomized ISAR-PLASTER trial [J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119 (9): 1539-1545. DOI:10.1055/s-0039-1692423.
- [98] Voors-Pette C, Lebozec K, Dogterom P, et al. Safety and tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ACT017, an antiplatelet GP VI (Glycoprotein VI) fab [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39 (5): 956-964. DOI:10.1161/atvbaha.118.312314.

(收稿日期:2025-01-05)

(本文编辑:吕莉)