· 继续教育园地 ·

抗血小板药物抵抗

吴彩凤 殷惠军 王景尚

动脉粥样硬化斑块破裂处过多血小板黏附、聚集和释放,启动血栓形成,导致冠状动脉高度狭窄或者完全闭塞,伴或不伴有远端微循环栓塞,从而发生急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS),是造成心血管患者死亡的重要原因之一^[1]。无论是作为冠脉内斑块破裂及局部炎症反应加重的继发现象,还是作为原发现象,血小板活化、黏附、聚集以及血小板因子的释放都是触发 ACS 的核心环节。随着人们对血小板在动脉血栓形成以及心血管疾病发展进程中的关键作用和地位认识的不断深入,抗血小板药物治疗已经成为 ACS 和冠状动脉介入术(PCI)患者预防和治疗的基石^[2]。此类药物不断涌现并在临床广泛应用,包括阿司匹林、噻氯吡啶类和血小板糖蛋白(GP II b/III a)受体拮抗剂均为抗栓防栓治疗的基础用药。但在规范用药和良好依从性的基础上,仍有患者发生血栓不良事件,这就是备受人们关注的抗血小板药物抵抗现象。

1 抗血小板药物抵抗定义与检测 抗血小板药物抵抗,目前尚没有明确的概念,主要倾向于从反映血小板功能的多种实验室指标检测和临床再发血栓事件情况两个方面来定义抗血小板药物抵抗:(1)抗血小板药物作为心脑血管病的二级预防,未能减少栓塞及其他缺血事件的发生;(2)服用抗血小板药物者体外试验中血小板聚集功能未受抑制^[3]。从抵抗发生机制的角度,国内外学者根据各自临床或实验室研究方法的不同分别给出了不同的定义,但大多数学者倾向于是一种药物低反应,并非真正抵抗或完全无反应,而是一种药物反应的差异性。所谓药物低反应是指药物在某些因素作用下,未能到达药物作用靶点或虽到达但未能与药物作用靶点充分有效地结合,且能被实验室检测出^[4]。这种抗血小板药物抵抗现象与血小板多通路活化所造成的某一种抗血小板药物的治疗失败略有区别。

随着抗血小板药物抵抗现象研究的不断深入,抗血小板药物抵抗的检测方法也在不断地完善。光学检测法测定血小板聚集率的方法应用比较广泛,且与临床结果相关性良好,曾一度被认为是血小板功能检测的金标准。但是存在重复性和特异性较差、样本需求量大且操作要求也很高的缺陷^[5]。血小板功能分析仪(PFA-100)检测法,操作简单、便捷、样本量小,但同样存在特异性差的问题^[6]。Verify now 快速血小板功能检测法(The Ultegra Rapid Platelet Function Assay, RPFA-Verify-Now)可以通过 RPFA-Verify-Now ASA 和 RPFA-Verify-Now P2Y12 特异性的进行花生四烯酸(Arachidonic acid, AA)通路和 P2Y12

通路的检测^[7],分别应用于阿司匹林抵抗和氯吡格雷抵抗的研究,虽然具有简便、快速、半自动化和特异性的特点,但是其检测费用较高,且仅具有一定的敏感性和特异性^[8]。流式细胞术的检测方法的出现也使得血小板功能检测具有样本需求量小、重复性和特异性较好(如对氯吡格雷抵抗的特异性较高的检测-VASP 的检测^[9]),但这些费用较高,临床尚未得到广泛应用。这些检测方法的不断改进,为进一步的研究提供了更可靠的证据。

2 抗血小板抵抗的机制 抗血小板药物抵抗的发生是多因素的,主要包括药物的生物学特性,多通路血小板活化,受体的基因多态性以及药物之间的相互作用。

2.1 阿司匹林抵抗的机制

2.1.1 环氧化酶-1(COX-1)生物特性的因素 环氧化酶(COX)是阿司匹林抗血小板作用的靶点,有两种亚型 COX-1 和 COX-2。阿司匹林为非选择性的 COX 抑制剂,对二者均有不可逆地抑制作用。但阿司匹林对 COX-1 的抑制作用是 COX-2 的 170 倍。血小板是无核细胞,除自身的 COX-1,没有再生 COX-1 的能力,所以阿司匹林不可逆地抑制了 COX-1 的活性,从而抑制了血栓素 A₂(TXA₂)的生成,但血小板在血液中是持续生成的,且有核细胞具有再生 COX-1 的能力,后者能生成前列腺素类物质,导致 24h 内血小板活化功能的恢复,而且有核细胞生成的 COX-1 对阿司匹林的敏感性低于血小板源性的 COX-1,这可能是阿司匹林抵抗的一个原因^[10]。有学者^[11]认为,有核细胞如单核细胞,血管内皮细胞能够直接向血小板提供前列腺素 H₂(PGH₂),而不需血小板 COX-1 的催化作用,经血小板血栓素合成酶作用生成 TXA₂;有核细胞本身也富含大量的血栓素合成酶,能够利用 PGH₂ 合成其自身的 TXA₂,这两种来源的 TXA₂ 均可诱导血小板聚集。

2.1.2 COX-1 的基因多态性 目前,研究发现 COX-1 基因存在 20 多个变异体,大多数变异体并不常见,且几乎都是同义的,也就是说 COX-1 可能是高度保守的蛋白。关于 COX-1 与阿司匹林对血小板反应性的影响的关系,学者们做了大量的实验研究。Feher G 等^[12]对 101 例行冠脉介入术患者每天服用阿司匹林(100 mg)2 周以上的心血管病患者进行 COX-1 基因序列检测,发现发生突变最常见的基因,分别为 A842G、C22T、G128A、C644A 和 C714A,且证实 A842G 与另一变异体 C50T 是完全不对等的。在 AA 诱导血小板聚集增多和血浆 TXB₂ 升高的患者,COX-1 的单倍体更多地是包含-842G 等位基因的突变而不是 A842-等位基因的突变。这些研究结果显示-842G 等位基因突变的患者对阿司匹林抵抗的敏感性差。

2.1.3 可能与环氧化酶-2(COX-2)有关 COX-2 在炎症

作者单位:中国中医科学院西苑医院心血管实验室(北京 100091)

通讯作者:殷惠军, Tel: 010 - 62874093, E-mail: huijunyin@yahoo.

com. cn

和细胞生长过程中有着重要的作用,其结构与 COX-1 相似。COX-2 为诱导型酶,大多数细胞不表达这种酶,仅主要存在于单核细胞、巨噬细胞和血管内皮细胞,在血小板膜上仅不同的数量的表达。在动脉粥样硬化的慢性炎症过程中,炎症刺激因子如趋化因子、内毒素和生长因子可诱导并调节血循环中的单核细胞和巨噬细胞的 COX-2 表达^[13]。Cambria-Kiely JA 等^[14] 对人血管内皮细胞 COX-1 和 COX-2 源性的前列腺素进行检测,发现白介素-1 β 诱导 COX-2 表达上调,使得 TXA₂ 生成量增加 2 倍。COX-2 的上调和过量表达,增强其催化 AA 生成 PGH₂ 以及 TXA₂ 的作用。同时,单核和巨噬细胞内含有大量的血栓素合成酶,促进 TXA-2 的合成,且单核、巨噬细胞以及内皮细胞均能合成 PGH₂ 从而转化为血小板强激动剂 TXA₂, 诱导血小板聚集,而阿司匹林对 COX-2 的抑制作用很弱,仅为对 COX-1 抑制的抑制作用 1/170^[15]。

2.1.4 药物之间的相互作用 AA 以磷脂的形式存在于细胞膜中,多种刺激因素可激活磷脂酶 A,使 AA 从膜磷脂中释放出来。游离的 AA 在 COX 作用下转变成前列腺素 G₂ (PGG₂) 和前列腺素 H₂ (PGH₂)。后者在前列腺素合成酶的作用下,转化生成血 TXA-2。TXA-2 是血小板强聚集剂,活化血小板,使其释放和聚集。而阿司匹林可使 COX 丝氨酸位点乙酰化从而阻断 COX 催化位点与底物的结合,导致 COX 永久地不可逆地失活。而非甾体类抗炎药如布洛芬,也能抑制 COX 的活性,但其对 COX 的作用是可逆的。所以同时服用阿司匹林和布洛芬时,布洛芬与阿司匹林可竞争性地抑制 COX 活性,从而大大影响阿司匹林的抗血小板作用。

2.2 氯吡格雷抵抗的发生机制

2.2.1 药物之间的相互作用 氯吡格雷作为一种噻氯吡啶类前体药,只有经过肝脏 P450 酶系 (CYP3A4、CYP3A5 和 CYP2C19) 代谢后才能转化为活性物质,后者通过不可逆地选择性地抑制 ADP 与其血小板膜受体-P1Y12 结合,从而阻断下游的信号传导,发挥其抗血小板聚集作用^[15]。由于 P450 酶系的代谢活性存在差异,造成氯吡格雷的作用存在异质性。Hulot JS 等^[16] 研究发现,服用氯吡格雷的患者中 CYP3A5 表达者对氯吡格雷的反应性要高于 CYP3A5 表达缺失者,且行冠状动脉介入患者中 CYP3A5 表达者的心血管不良事件的发生率也高于 CYP3A5 表达缺失者。而 CYP2C19 等位基因表达缺失者对氯吡格雷的反应性比此等位基因正常表达者要低,致使患者对氯吡格雷的反应存在差异^[17]。Kim KA 等^[18] 对 CYP2C19 在氯吡格雷的药代动力学中的作用进行研究并评价了其基因多态性造成的氯吡格雷反应的差异性,结果显示 CYP2C19 等位基因的缺失及其基因多态性,使得酶活性异常,是造成氯吡格雷反应个体差异的一个重要因素。

同样经过 P450 酶系 CYP3A 代谢的药物如脂溶性他汀类药物,可能通过竞争性地抑制了氯吡格雷的活性,从而影响氯吡格雷的药效。Lau WC 等^[19] 研究证实急性心肌梗死患者服用氯吡格雷后血小板功能的抑制存在差异性,同时发现氯吡格雷治疗的差异性与其 CYP3A 代谢活性的差异相关。而大环内酯类药物如红霉素作为 CYP3A 抑制药,影响了 CYP3A 的活

性,从而削弱氯吡格雷的抗血小板聚集作用。

2.2.2 P1Y12 基因多态性 血小板膜上的 ADP 受体-P1Y12 为氯吡格雷作用主要靶点,其主要有两种亚型 H1 和 H2。H2 与健康者 ADP 诱导的血小板聚集具有相关性^[20]。Fontana P 等^[21] 研究发现 P1Y12 的 H2 基因型虽然只占少数 (14%),却具有很强血小板聚集作用,而氯吡格雷对其反应却比较差,这大大削弱氯吡格雷的抗血小板作用。凝血酶, TXA-2 和胶原诱导受体 P1Y12 的激活,也可能是抵抗的一个因素^[22]。这些研究结果显示了氯吡格雷抵抗与 P1Y12H2 相关的可能性。但是一些研究者对此研究却得出一些相反的结论。Cuisset T 等^[23] 研究发现从 ADP 诱导的血小板聚集率、VASP 磷酸化和 P-选择素的表达水平并未发现 P1Y12 的 T744C 基因多态性与氯吡格雷反应性具有明显相关性。这还有待于进行进一步研究。

3 抗血小板药物抵抗的治疗措施及存在问题 抗血小板药物抵抗和实验室检查方法还有待于进一步完善和确立,其临床治疗也尚没有确切有效的治疗方案,主要通过加大阿司匹林或氯吡格雷使用剂量和联合用药来改善抗血小板药物抵抗,或寻求更有效的抗血小板药物,降低急性心血管事件发生率。

发生 AR 的患者可通过阿司匹林与其他类抗血小板药物联合服用来改善和克服 AR,这种联合应用方法要优于直接取代阿司匹林。发生 AR 患者其血小板对 ADP 的敏感性以及 ADP 水平是显著增高的,还有这些患者呈现对 ADP 受体 P1Y12 拮抗剂-氯吡格雷较好的敏感性^[24,25]。Yusuf S^[26] 对 16 562 例非 ST 抬高的急性冠脉综合征的患者进行研究,治疗组采用氯吡格雷 300 mg 和阿司匹林 75 ~ 325 mg 联合应用,对照组采用安慰剂和阿司匹林,结果显示联合治疗组使心血管疾病的病死率降低 20%。

最近研究显示,600 mg 负荷量氯吡格雷对血小板抑制的强度和速度都有所提升,持续服用 600 mg 负荷量氯吡格雷对血小板的抑制作用要强于初用 600 mg 负荷量,继而每天 75 mg 维持量的患者,氯吡格雷抵抗的发生率也会降低^[27,28]。但行 PCI 的患者术前服用 600 mg 氯吡格雷仍有 5% ~ 11% 发生氯吡格雷抵抗,且继续增大剂量也不能改善氯吡格雷抵抗的发生^[29]。尽管双重抗血小板药物联合应用似乎是 AR 最有效的治疗方案,但是 CR 的迅速出现甚至阿司匹林-氯吡格雷抵抗的出现,使得人们不得不寻求更有效的抗血小板药物治疗,新的 ADP 受体拮抗剂如普拉格雷就应运而生,呈现更快速,有力和持久的血小板抑制作用,且能改善氯吡格雷反应的差异性^[30]。

目前采用联合用药或加大药物使用剂量和寻求新的抗血小板药物来解决抗血小板药物抵抗的问题,但前者虽在一定程度上能改善了 AR 或 CR,但存在一定的安全性问题,加大药物剂量或联合用药会增加出血的危险,且对于用于一级预防的患者,阿司匹林的疗效取决于血栓危险和出血危险二者之间的评估,对于血管事件低危的患者 ($\leq 1\%$),收益与出血并发症相抵消;在心血管或脑血管合并症高危的患者 (3%/年),收益明显大于风险^[31]。有研究^[32] 显示药物加大到一定剂量,药物抵抗得不到继续改善,最终并未降低血管不良事件的发生率。

4 中药的研究现状 鉴于抗血小板药物抵抗现象的出现以及目前解决策略的所存在的局限性, 中医中药在这方面也展开了有益的探索。刘新灿等^[33]研究发现通心络胶囊联合阿司匹林有一定改善 AR 的作用; 张妍等^[34]应用脑心通胶囊联用阿司匹林同样发现具有改善一定改善 AR 的疗效。也有中药单体对 AR 的有效性报道, 李彬等^[35]采用三七总苷联合阿司匹林治疗 AR 1 个月后, 血小板聚集率联合治疗组较单用阿司匹林治疗组数值上有所降低, 但两组比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。这些研究虽初步证实中药复方或中药单体对 AR 的有效性, 但是其具体作用环节、靶点和发挥作用的机制还有待学者们进一步研究。

5 展望 随着血小板活化机制的不断深入, 了解到血管内皮损伤引起的血小板活化、血栓形成是多方面多途径的, 主要包括血小板黏附、聚集和释放。参与黏附的主要黏附蛋白和受体有: 纤维蛋白原、玻连蛋白、血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWf)、纤维连接蛋白、GP I b、GPVI、GP I a - II a 和 GP II b - III a。血小板聚集激动剂: 凝血酶、TXA₂、AA、ADP、胶原、肾上腺素等都是活化血小板的诱导剂, 这些通路最终都作用于它们的共同通路 GP II b/III a, 从而活化血小板。这些主要的血小板激动剂和黏附受体在血小板活化、黏附、聚集和血栓形成过程中起到重要作用^[1]。正是随着对血小板活化和血栓形成的分子机制的深入研究, 使得这些激动剂和活化受体成为探索更有效的抗血小板药物的靶点和突破点。也为未来抗血小板药物治疗从单靶点到多靶点, 从某一种药物独立治疗到两种或多种药物联合治疗提供了可能性^[36]。

中药具有多环节发挥作用的特点, 国内相关的研究初步显示了中药在抗血小板方面的良好前景。那么在规范使用抗血小板药物基础上联合应用中药是否可以减少或减轻 AR 或 CR, 甚至可以减少抗血小板基础用药量, 并最终减少事件发生率, 乃是中医药研究领域努力的方向。但目前, 存在作用靶点不清晰, 作用机制不明了, 量效关系不明确的问题。那么如何建立中药抗血小板功效的合理评价体系就是摆在我们面前亟待解决等问题。“方(药)证对应”是中医药功效研究的核心问题, 以“证”作为切入点, 结合代谢组学、基因组学和蛋白质组学等现代生物学方法寻找病证状态下血小板功能特异性的标志分子群, 从而建立不同中药抗血小板的指标体系。目前, 抗血小板中药多集中在活血化瘀中药或复方, 因此有关冠心病血瘀证的实质研究有望为活血化瘀中药抗血小板的深入研究提供可能。

参 考 文 献

[1] Jackson SP, Schoenwaelder SM. Antiplatelet therapy: in search of the “magic bullet” [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2(10): 775-789.
 [2] Angiolillo DJ, Suryadevara S, Capranzano P, et al. Prasugrel; a novel platelet ADP P2Y₁₂ receptor antagonist. A review on its mechanism of action and clinical development [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9(16): 2893-2900.

[3] Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects [J]. *Chest*, 2001, 119(1): 39S-63S.
 [4] Cattaneo M. Laboratory detection of “aspirin resistance”: what test should we use (if any) [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(14): 1673-1675.
 [5] Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events [J]. *Circulation*, 2002, 105(14): 1650-1655.
 [6] Hankey GJ, Emery J, Baglin T, et al. Narrative review: Aspirin resistance and its clinical implications [J]. *Ann Intern Med*, 2005, 142(5): 370-380.
 [7] Von Beckerath N, Pogatsa-Murray G, Wiecek A, et al. Correlation of a new point-of-care test with conventional optical aggregometry or the assessment of clopidogrel responsiveness [J]. *Thromb Haemos*, 2006, 95(5): 910-911.
 [8] Zimmermann N, Hohlfeld T. Clinical implication of aspirin resistance [J]. *Thromb Hemost*, 2008, 100(3): 379-390.
 [9] Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(1): 230-237.
 [10] Gladding P, Webster M, Ormiston J, et al. Antiplatelet drug nonresponsiveness [J]. *Am Heart J*, 2008, 155(4): 591-599.
 [11] Tran HA, Anand SS, Hankey GJ, et al. Aspirin resistance [J]. *Thromb Res*, 2007, 120(3): 337-346.
 [12] Feher G, Feher A, Pusch G, et al. The genetics of antiplatelet drug resistance [J]. *Clin Genet*, 2009, 75(1): 1-18.
 [13] Lau WC, Gurbel PA. Antiplatelet drug resistance and drug-drug interactions: Role of cytochrome P450 3A4 [J]. *Pharm Res*, 2006, 23(12): 2691-2708.
 [14] Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Aspirin resistance and genetic polymorphisms [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2002, 14(1): 51-58.
 [15] Fitzgerald DJ, Maree A. Aspirin and clopidogrel resistance [J]. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, 2007: 114-120.
 [16] 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(7): 2244-2247.
 [17] Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(12): 2429-2436.

- [18] Kim KA, Park PW, Hong SJ, et al. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84(2):236-242.
- [19] Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance[J]. *Circulation*, 2004, 109(2):166-171.
- [20] Gachet C. Regulation of platelet functions by P2 receptors[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2006, 46:277-300.
- [21] Fontana P, Reny JL. Frequently asked questions on clopidogrel treatment: indications, resistance, and biological evaluation in vascular patients[J]. *Rev Med Suisse Romande*, 2008, 4(143):360-363.
- [22] Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: A new chapter in a fast-moving story[J]. *Circulation*, 2004, 109(25):3064-3067.
- [23] Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Role of the T744C polymorphism of the P2Y12 gene on platelet response to a 600-mg loading dose of clopidogrel in 597 patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. *Thromb Res*, 2007, 120(6):893-899.
- [24] Borna C, Lazarowski E, van Heusden C, et al. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels[J]. *Thromb J*, 2005, 26(3):10.
- [25] Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J, et al. Enhanced antiplatelet effect of clopidogrel in patients whose platelets are least inhibited by aspirin: a randomized crossover trial[J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(12):2649-2655.
- [26] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(7):494-502.
- [27] Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA, et al. Clopidogrel loading with eptifibatid to arrest the reactivity of platelets study[J]. *Circulation*, 2005, 111(9):1153-1159.
- [28] Kastrati A, von Beckerath N, Joost A, et al. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy[J]. *Circulation*, 2004, 110(14):1916-1919.
- [29] Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, et al. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(9):1392-1396.
- [30] Gasparyan AY, Watson T, Lip GY. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(19):1829-1843.
- [31] 李小鹰. 阿司匹林在动脉硬化性心血管疾病中的临床应用: 中国专家共识(2005)[J]. *中华心血管病杂志*, 2006, 34(3):281-284.
- Li XY. The clinical use of aspirin in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2005 Chinese Expert Consensus Document[J]. *Chin J Cardiol*, 2006, 34(3):281-284.
- [32] Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, et al. Increased mortality with all platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials[J]. *Circulation*, 2001, 103(2):201-206.
- [33] 刘新灿, 胡宇才, 朱明军. 通心络胶囊对冠心病病人阿司匹林抵抗的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2006, 4(6):545.
- Liu XC, Hu YC, Zhu MJ. The effect of Tongxinluo on Aspirin resistance in coronary heart disease patients[J]. *Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovascular Dis*, 2006, 4(6):545.
- [34] 张妍, 梁静, 周玉杰, 等. 脑心通胶囊对阿司匹林抵抗的影响[J]. *山东中医杂志*, 2008, 27(1):13-15.
- Zhang Y, Liang J, Zhou YJ, et al. The effect of Naoxintong on Aspirin resistance[J]. *Shandong J Tradit Chin Med*, 2008, 27(1):13-15.
- [35] 李彬, 毛静远, 王强, 等. 三七总苷对阿司匹林抵抗影响的临床观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2007, 5(7):579-581.
- Li B, Mao JY, Wang Q, et al. The Effect of Radix notoginseng saponins on Aspirin resistance[J]. *Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovas Dis*, 2007, 5(7):579-581.
- [36] Xiang YZ, Xia Y, Gao XM, et al. Platelet activation, and antiplatelet targets and agents: current and novel strategies[J]. *Drugs*, 2008, 68(12):1647-1664.

(收稿:2009-11-27 修回:2009-12-08)