

脑梗死复发与阿司匹林抵抗及中医体质的相关性研究

于丽红¹ 王栋先² 李雅慧¹ 卢钦安¹ 宗寿健³ 王兴臣³

摘要 目的 研究脑梗死复发与阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR)及中医体质的相关性。**方法** 413例脑梗死患者在常规治疗同时连续服用阿司匹林肠溶片 100 mg/d,每周至少服用 5 天,随访时间为 12 个月。运用比浊法测定阿司匹林敏感性,比较不同阿司匹林敏感性患者中医体质情况,比较不同中医体质 AR 及阿司匹林敏感(aspirin sensitive, AS)患者脑梗死复发的所占比例。采用 PCR 法检测所有患者血小板膜糖蛋白(GP) II b HPA-3 基因多态性,运用 Logistic 回归方法分析脑梗死复发与 AR、bb 基因型以及体质×阿司匹林敏感性的相关性。**结果** 随访总共 11 例患者脱落。脑梗死复发患者 101 例(25.12%),脑梗死无复发患者 301 例(74.88%)。AR 患者 152 例(37.81%),AS 患者 250 例(62.19%)。脑梗死无复发患者中 AR 及 AS 所占比例为 26.6%(80/301)、73.4%(221/301),脑梗死复发患者为 71.3%(72/101)、28.7%(29/101),比较差异有统计学意义($\chi^2=64.287, P=0.000$)。AR 患者中阴虚质所占比例最大[28.3%(43/152)],AS 患者中血瘀质所占比例最大[23.6%(59/250)],AR 与 AS 患者的中医体质构成不同,差异有统计学意义($\chi^2=21.574, P<0.01$)。AR 患者脑梗死复发率前 4 位为阴虚质、血瘀质、痰湿质、气虚质,阴虚质最高为 22.4%(34/152),AS 患者脑梗死复发率前 4 位为血瘀质、气虚质、痰湿质、湿热质,血瘀质最高为 3.2%(2/250)。与脑梗死无复发患者及 AS 患者比较,脑梗死复发患者及 AR 患者均 bb 基因型出现的频率高,而 aa、ab 基因型出现的频率明显低($\chi^2=20.171, \chi^2=55.139, P<0.01$)。AR 及 bb 基因型与脑梗死复发呈正相关($OR=18.423, P=0.000; OR=1.304, P=0.028$);体质与阿司匹林敏感性存在交互作用($OR=0.707, P=0.000$)。**结论** 脑梗死复发与 AR 及体质类型有密切关系,AR 患者阴虚质脑梗死复发率高,GP II b HPA-3 基因 bb 基因型可能是 AR 及脑梗死复发的危险因素。

关键词 脑梗死复发;阿司匹林抵抗;中医体质;相关性

Recurrence of Cerebral Infarction Associated Aspirin Resistance or Chinese Medical Constitutions: a Correlation Study YU Li-hong¹, WANG Dong-xian², LI Ya-hui¹, LU Qin-an¹, ZONG Shou-jian³, and WANG Xing-chen³ 1 Department of Healthcare, Second Hospital Affiliated to Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250001); 2 College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250355); 3 Department of Neurology, Second Hospital Affiliated to Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250001)

ABSTRACT Objective To explore the correlation between the recurrence of cerebral infarction and aspirin resistance (AR)/Chinese medical (CM) constitutions. **Methods** Totally 413 cerebral infarction patients took Aspirin Enteric-coated Tablet (100 mg per day) while receiving routine therapy, 5 days at least in a week. They were followed-up for 12 months. Aspirin sensitivity (AS) was determined using turbidimetry. CM constitutions among patients with different AS were compared. Ratios of AR patients and AS patients of different CM constitutions in cerebral infarction recurrent patients were compared. Platelet membrane glycoproteins (GP) II b HPA-3 gene polymorphism was detected by polymerase chain reaction (PCR) method. Correlation between recurrence of cerebral infarction and AR, bb genotypes, CM constitutions times AS were analyzed by Logistic regression. **Results** Totally 11 patients dropped out, 101 (25.12%) with recurrent cerebral infarction and 301 (74.88%) without recurrent cerebral infarction.

基金项目:山东省中医药科技发展计划重点专科项目(No. 2013ZDZK-056);山东省中医药科技发展计划普通项目(No. 2009119);山东省中医药科技发展计划重点项目(No. 2013ZDZK-4)

作者单位:1.山东中医药大学第二附属医院干部保健科(济南 250001);2.山东中医药大学中医学院(济南 250355);3.山东中医药大学第二附属医院神经内科(济南 250001)

通讯作者:于丽红, Tel:13853193517, E-mail: Lihongtaiyang2005@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.10.1205

There were 152 (37.81%) AR patients and 250 (62.19%) AS patients. AR accounted for 26.6% (80/301) and AS accounted for 73.4% (221/301) in non-recurrent cerebral infarction patients. AR accounted for 71.3% (72/101) and AS accounted for 28.7% (29/101) in recurrent cerebral infarction patients. There was statistical difference in AR and AS ratios ($\chi^2=64.287$, $P=0.000$). The proportion of yin deficiency constitution (YDC) was the largest [28.3% (43/152)] in AR patients. The proportion of blood stasis constitution (BSC) was the largest [23.6% (59/250)] in AS patients. There was statistical difference in CM constitutions between AR patients and AS patients ($\chi^2=21.574$, $P<0.01$). The former 4 recurrent rates occurred in AR patients of YDC, BSC, damp-phlegm constitution (DPC), qi deficiency constitution (QDC). YDC occupied the first place [22.4% (34/152)]. The former 4 recurrent rates occurred in AS patients of BSC, QDC, DPC, damp-heat constitution (DHC). BSC occupied the first place [3.2% (2/250)]. Compared with non-recurrent cerebral infarction patients and AS patients, bb gene occurred most often, but aa gene and ab gene occurred obviously lesser in non-recurrent cerebral infarction patients and AR patients ($\chi^2=20.171$, $\chi^2=55.139$, $P<0.01$). AR and bb gene were positively correlated with recurrent cerebral infarction ($OR=18.423$, $P=0.000$; $OR=1.304$, $P=0.028$). Body constitutions interacted with AS ($OR=0.707$, $P=0.000$). Conclusions Recurrent cerebral infarction was closely related to AR and constitutional types. The recurrence rate was higher in AR patients of YDC. GP II b HPA-3 bb genotype might be a risk factor for AR and recurrent cerebral infarction.

KEYWORDS recurrence of cerebral infarction; aspirin resistance; Chinese medical constitution; correlation

脑梗死具有高发病率、高致残率、高病死率和高复发率等特点,是一种威胁人类健康的临床常见疾病。同时,脑梗死的复发严重影响老年患者的生活质量,增加致残率和病死率。阿司匹林一直被应用于脑梗死的二级预防,但其预防脑梗死的复发作用个体差异大,部分患者在指南指导下规律服用阿司匹林,仍会反复发生脑梗死,这种现象称为阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR)^[1]。研究显示,AR 可能与多种因素相关,如阿司匹林剂量不足、高龄、糖尿病、血小板对胶原及腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)等聚集诱导剂的敏感性升高等^[2],但很难用某一种机制解释清楚。近年来中医体质与脑梗死等缺血性脑血管病的研究受到关注^[3],从基因水平探讨 AR 及脑梗死复发的研究也时有报道^[4]。本研究以脑梗死老年患者为研究对象,探讨脑梗死复发与 AR 及中医体质三者的相关性,为运用中药调理体质、并从 GPII b HPA-3 基因水平干预 AR、增强阿司匹林敏感性、预防脑梗死复发提供依据。

资料与方法

1 诊断标准 脑梗死诊断标准参照 1995 年中华医学会第四届全国脑血管病学术会议制定的《各类脑血管疾病诊断要点(试行)》^[5]中相关标准;脑卒中复发的诊断标准参照文献^[6]:(1)出现新的神经功能缺损症状;(2)初发症状、体征加重,距第 1 次脑梗死时间 >1 个月,排除进展性脑卒中;(3)上述情况均

经头颅 CT 或 MRI 证实有新发缺血梗死病灶(与既往头颅 CT、MRI 对比)。

中医体质类型的判断标准参照 2009 年中华中医药学会发布实施的《中医体质分类与判定》^[7]标准,将体质分为 9 种(平和质、气虚质、阳虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、血瘀质、气郁质、特禀质),其中平和质为正常质,其它为偏颇质。

2 纳入标准 首次发生的脑梗死诊断标准:60~90 岁;经患者及家属知情同意,并签署知情同意书;发病 <72 h;既往无阿司匹林服用史。

3 排除标准 (1)血小板计数 $>300 \times 10^9/L$ 或 $<100 \times 10^9/L$;(2)应用氯吡格雷、低分子肝素、华法林、潘生丁、西洛他唑等影响血小板聚集功能的药物;(3)风湿性心脏病、心房颤动、心律失常等引起的心源性脑栓塞患者;(4)严重心、肝、肾功能不全或伴有恶性肿瘤、严重贫血和造血系统疾病者;(5)阿司匹林过敏,或依从性差,或有家族和个人出血病史;(6)有较大外科手术或有严重创伤;(7)精神异常或痴呆,且不能从其家属处得到可靠病史资料者。

4 一般资料 413 例为 2011 年 6 月—2013 年 9 月山东中医药大学第二附属医院、山东省中医院、山东中医药大学中鲁医院内科门诊及住院的脑梗死患者,其中男性 315 例,女性 98 例,年龄 60~90 岁,平均 (70.3 ± 8.5) 岁,病程 <72 h,均未出现严重的认知、精神、行为障碍,能配合治疗。经山东中医药大学

第二附属医院伦理委员会审核批准。

5 干预及随访方法 所有初发脑梗死患者常规静脉点滴依达拉奉(20 mL: 30 mg, 昆明积大制药股份有限公司) 30 mg, 1 天 2 次, 连续用药 1 周, 奥拉西坦(5 mL: 1.0 g, 广东世信药业有限公司) 3 g, 每天 1 次, 奥扎格雷(40 mg, 丹东医创药业有限责任公司) 80 mg, 1 天 2 次, 连续用药 2 周, 同时服用拜阿司匹林肠溶片(100 mg/片, 拜耳医药保健有限公司), 100 mg/d, 每周至少服用 5 天, 以患者发病时间为起点, 至患者再次发生脑梗死时间为终点, 随访时间为 12 个月, 随访的主要终点事件为脑梗死复发, 次要终点事件包括出血性脑卒中、心肌梗死以及其他原因导致的死亡, 记录患者脑梗死复发及无复发例数。

6 中医体质判定 由两名中级职称、具有硕士及博士学位的中医师进行体质评估, 并由 1 名高级职称的中医师进行复核。依据《中医体质分类与判定》^[7] 中的标准, 每一问题按 5 级评分, 计算原始分及转化分, 依标准判定体质类型。原始分 = 各个条目的分相加。转化分数 = [(原始分 - 条目数) / (条目数 × 4)] × 100。根据患者总体特征与表现进行体质辨识, 转化分数 ≥ 40 分者最终判断为气虚质、阳虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、血瘀质、气郁质、特禀质中的一种类型, 平和质需转化分数 ≥ 60 分, 其他 7 种体质转化分均 < 30 分。

7 观察指标及方法

7.1 阿司匹林敏感性检测 所有患者口服常规剂量阿司匹林肠溶片 100 mg/d, 超过 7 日后进行采用比浊法检测, 抗凝真空管抽取肘静脉血 5.4 mL (2.7 mL × 2 管), 将血与 10⁹ mmol/L 枸橼酸三钠按 1:9 比例混匀, 废弃溶血及乳糜血的样本。其中一管以 1 000 r/min 离心 10 min, 取出上层富含血小板血浆, 另一管标本以 3 000 r/min 离心 10 min 后取出上层血小板血浆, 分别以终浓度 20 μmol/L ADP (Sigma 公司, 美国) 和 0.5 mmol/L 花生四烯酸 (AA, Sigma 公司, 美国) 为诱导剂, 采血后 3 h 内, 在四通道血小板聚集仪 (型号: AggRAM, 海伦娜公司, 美国) 测定血小板聚集率。应用 20 μmol/L ADP 诱导血小板聚集率 ≥ 70% 及 0.5 mmol/L AA 诱导血小板聚集率 ≥ 20% 诊断为 AR, 符合其中一项者也判定为 AR, 两项均不符合判定为阿司匹林敏感 (aspirin sensitive, AS)^[8-10]。同时计算脑梗死复发及无复发患者中 AR、AS 所占比例。

7.2 不同阿司匹林敏感性患者中医体质检测 根据中医体质判定结果, 比较 AR 及 AS 患者中医体质情况。

7.3 不同中医体质 AR 及 AS 患者脑梗死复发

检测 比较不同中医体质 AR 及 AS 患者的脑梗死复发所占比例。

7.4 血小板膜糖蛋白 (GP) II b HPA-3 基因基因多态性检测 全部患者于发病 7 日内, 采用聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 法检测。(1) 提取基因组 DNA: 严格按血液 DNA 抽提试剂盒 (北京赛百盛公司, 批号: SDM-15) 说明提取 DNA。(2) DNA 纯度测定: 应用紫外分光光度计测定 DNA 纯度。(3) 聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR)。扩增: 上游引物为 5'-CAC TAC TGA ACC AAC CCC AAG-3'; 下游引物为 5'-TTG TGG CAG ACA CCA GGA TGG-3'。(4) 扩增循环参数: 预变性 95 ℃ 4 min; 95 ℃ 变性 45 s, 60 ℃ 退火 1 min, 72 ℃ 延伸 1 min, 扩增 38 个循环; 最后 72 ℃ 延伸 8 min。(5) PCR 产物的检测: 吸取 PCR 产物 10 μL 在封口膜上和上样缓冲液 2 μL 充分混匀后, 依次加入 2% 琼脂糖凝胶的加样孔中; 吸取 DNA 标志物 12 μL 加入一侧的加样孔中, 在硼酸缓冲液中电泳 40 min, 放入紫外分析装置中观察结果。

7.5 脑梗死复发的影响因素检测 采用 Logistic 回归的方法分析脑梗死复发与 AR、bb 基因型以及体质 × 阿司匹林敏感性的相关性。

8 统计学方法 应用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。数据采用百分比表示, 采用 χ^2 检验, 二分类 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 随访中共 11 例患者脱落, AR 10 例, AS 1 例。其中 5 例因急性心肌梗死而死亡, 3 例因高血压性脑出血而死亡, 1 例死于车祸, 2 例发生猝死。

2 脑梗死复发及阿司匹林敏感性比较 脑梗死复发患者 101 例 (25.12%), 脑梗死无复发患者 301 例 (74.88%)。AR 患者 152 例 (37.81%), AS 患者 250 例 (62.19%)。脑梗死无复发患者中 AR 及 AS 所占比例为 26.6% (80/301)、73.4% (221/301), 脑梗死复发患者中 AR 及 AS 所占比例为 71.3% (72/101)、28.7% (29/101), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 64.287$, $P < 0.01$)。

3 不同阿司匹林敏感性患者中医体质比较 (表 1) 阿司匹林敏感性与中医体质有关, AR 患者中阴虚质所占比例最大 [28.3% (43/152)], AS 患者中血瘀质所占比例最大 [23.6% (59/250)], AR 与 AS 患者的中医体质构成不同, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 21.574$, $P < 0.01$)。

4 不同中医体质 AR 及 AS 患者脑梗死复发比较

表 1 不同阿司匹林敏感性患者中医体质比较 [例(%)]

体质	例数	阴虚质	血瘀质	气虚质	痰湿质	气郁质	湿热质	阳虚质	平和质
AR 患者	152	43(28.3)	25(16.4)	20(13.2)	23(15.1)	12(7.9)	14(9.2)	10(6.6)	5(3.3)
AS 患者	250	29(11.6)	59(23.6)	52(20.8)	36(14.4)	15(6.0)	30(12.0)	19(7.6)	10(4.0)

表 2 不同中医体质 AR 及 AS 患者脑梗死复发比较

体质	AR(152 例)			AS(250 例)			总例数(402 例)
	脑梗死复发	脑梗死无复发	复发率(%)	脑梗死复发	脑梗死无复发	复发率(%)	总复发率(%)
阴虚质	34	9	22.4	2	27	0.8	9.0
血瘀质	10	15	6.6	8	51	3.2	4.5
气虚质	7	13	4.6	5	47	2.0	0.2
痰湿质	8	15	5.3	5	31	2.0	3.2
气郁质	5	7	3.3	2	13	0.8	1.7
湿热质	4	10	2.6	4	26	1.6	2.0
阳虚质	3	7	2.0	2	17	0.8	1.2
平和质	1	4	0.7	1	9	0.4	0.5

(表 2) 患者总体脑梗死复发率前 4 位体质为:阴虚质、血瘀质、痰湿质、湿热质,其中阴虚质脑梗死复发率最高为 9.0%(36/402)。AR 患者脑梗死复发率前 4 位为阴虚质、血瘀质、痰湿质、气虚质,阴虚质最高为 22.4%(34/152)。AS 患者脑梗死复发率前 4 位为血瘀质、气虚质、痰湿质、湿热质,血瘀质最高为 3.2%(2/250)。

5 GP II bHPA-3 基因多态性比较(表 3)与脑梗死无复发患者比较,脑梗死复发患者中 bb 基因型出现的频率升高,而 aa、ab 基因型出现的频率明显降低($\chi^2=20.171$, $P<0.01$);与 AS 患者比较,AR 患者 bb 基因型出现的频率亦明显升高,而 aa、ab 基因型出现的频率降低($\chi^2=55.139$, $P<0.01$)。

表 3 GP II bHPA-3 基因多态性比较 [例(%)]

分类	例数	基因类型		
		aa	ab	bb
脑梗死无复发患者	301	118(39.2)	125(41.5)	58(19.3)
脑梗死复发患者	101	28(27.7)	31(30.7)	42(41.6)
AR 患者	152	39(25.7)	44(28.9)	69(45.4)
AS 患者	250	107(42.8)	112(44.8)	31(12.4)

6 脑梗死复发与 AR、bb 基因型及体质×阿司匹林敏感性相关性比较(表 4) AR 与脑梗死复发呈正相关($OR=18.423$, $P<0.01$);体质与阿司匹林敏感性存在交互作用($OR=0.707$, $P<0.01$),即不同体质患者阿司匹林敏感性不同,脑梗死复发情况不同,bb 基因型与脑梗死复发也呈正相关关系($OR=1.304$, $P<0.05$)。

讨 论

中医体质学认为,体质是人体生命过程中在先天禀赋和后天获得的基础上形成的形态、生理功能和心理

表 4 脑梗死复发与 AR、bb 基因型及体质×阿司匹林敏感性比较

影响因素	偏回归系数	偏回归系数标准误	P	OR	95% CI
AR	2.914	0.272	0.000	18.423	10.816~31.383
bb 基因型	0.265	0.120	0.028	1.304	1.030~1.651
体质×阿司匹林敏感性	-0.346	0.063	0.000	0.707	0.625~0.801
常数	-2.493	0.257	0.000	0.083	~

状态方面中和的、相对稳定的固有特质^[11]。虽然体质具有遗传性,禀受于父母,因而具有稳定性,个体体质一旦形成,在一定时期内不易发生太大的改变,但由于环境、精神、营养、锻炼、疾病等后天因素均参与并影响体质的形成,从而使得体质具有相对的稳定性、动态的可变性、可调性的特点。应用《中医体质分类与判定》^[7]对人群进行体质分类评定,依据不同体质类型与各种疾病的相关性和易感性不同,有针对性地对各种体质及早采取相应的措施,纠正或改善某些体质的偏颇,减少体质的易感性,可预防或延缓疾病的发生或复发。

近年来从中医体质学着手采取有效措施预防或减少脑梗死的复发越来越引起广大医务工作者的重视,充分体现了中医“未病先防、既病防变”的思想,张云云等^[12]对 124 例急性缺血性脑卒中患者根据 Essen 评分分为脑卒中复发高危组与低危组,进行体质测评,结果脑卒中复发高危组阴虚质比例显著高于低危组,但是年龄、高血压、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)病史等危险因素对体质无明显影响,只有血糖对体质有一定影响,本研究也证实了阴虚质者脑梗死的复发率最高,其次是血瘀质、痰湿质、湿热质。

首次发生脑梗死后 6 个月内是脑梗死复发危险性最高的阶段^[13],1 年之内的复发率可达 14%~20%,

很多学者认为这与 AR 有关, Ozben S 等^[14]在急性脑梗死患者中采用快速血小板功能检测方法, 发现有 33% 的患者发生 AR, 而且 AR 患者在近期及远期预后较差, 脑梗死复发的几率较高。

AR 产生的机制目前尚不清楚, 可能与多种因素有关, 有报道认为包括外源性和内源性机制^[15-17]: (1) 缺乏依从性及药物剂量依赖性, 有些患者需要比常规剂量更大的剂量才能得到最佳抗栓效果; (2) 非血小板细胞环氧酶-2 的表达增强, 血栓素 A₂ 生成增多; (3) 阿司匹林仅阻断血小板活化的环氧酶途径, 不能阻断血小板旁路活化途径; (4) 基因多态性等, 近几年国内研究开始关注 GPII b HPA-3 基因多态性与 AR 及脑梗死、脑梗死复发的关系^[4,18]; (5) 其他药物和药理遗传学因素^[19]。本研究所有入选的患者口服阿司匹林均有很好的依从性, 故排除了因依从性差而影响阿司匹林敏感性, 而且所有患者均无长期服用其他药物的情况, 故也排除了其他药物对阿司匹林敏感性的影响。故进一步从基因方面挖掘, 研究与阿司匹林敏感性、脑梗死复发的关系有一定的临床价值。

如上所述, 体质与阿司匹林敏感性对脑梗死复发均有重要影响, 本研究还发现体质与阿司匹林敏感性之间相互影响, 存在相乘交互作用, 不同体质患者阿司匹林敏感性不同, 脑梗死复发情况不同, 二者共同对脑梗死复发的影响并不简单等同于各自对脑梗死复发影响的总和, 而是有协同作用^[20]。

总之, 脑梗死复发与阿司匹林敏感性、中医体质有相关性, 阴虚质阿司匹林抵抗患者脑梗死复发的可能性较大, 且 GP II b HPA-3 基因多态性与脑梗死复发有关, bb 基因型可能是脑梗死复发的危险因素。临床通过中医药, 改善体质偏颇状态, 提高患者对阿司匹林的敏感性, 对于脑梗死的二级预防具有积极意义。但是由于本研究受随访时间的限制, 所得结果有一定局限性, 应对患者继续跟踪随访, 深入研究, 使研究结果更加客观、科学。

参 考 文 献

- [1] Castilla-Guerra L, Navas-Alcántara MS, Fernández-Moreno MC. Aspirin resistant patients with recent ischemic stroke[J]. Rev Clin Esp (Barc), 2014, 214(3): 145-149.
- [2] Kim JD, Park CY, Ahn KJ, et al. Non-HDL cholesterol is an independent risk factor for aspirin resistance in obese patients with type 2 diabetes[J]. Atherosclerosis, 2014, 234(1): 146-151.
- [3] 楼丹飞, 李越华, 王骁. 从中医体质学说研究老年中风病[J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(1): 3-6.
- [4] 刘杰, 李新, 王林, 等. 阿司匹林抵抗、血小板膜糖蛋白 II b HPA-3 基因多态性与脑梗死复发的相关研究[C]. 厦门: 中华医学会第十七次全国神经病学学术会议, 2014.
- [5] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [6] 赵红梅, 刘文华, 王筱萌, 等. 复发性脑梗死的危险因素及病因学分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(1): 42-45.
- [7] 中华中医药学会. 中医体质分类与判定[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 1-2.
- [8] Gum PA, Kottke MK, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease[J]. Am J Cardiol, 2001, 88(11): 230-235.
- [9] Sanderson S, Emery J, Baglin T, et al. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications[J]. Ann Intern Med, 2005, 142(5): 370-380.
- [10] Eikelboom JW, Himh J, Weits JI, et al. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction stroke, or cardiovascular death inpatients at high risk for cardiovascular events[J]. Circulation, 2002, 105(14): 1650-1655.
- [11] 王琦主编. 中医体质学[M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 1999: 70.
- [12] 张云云, 燕飞, 龙樊, 等. 缺血性脑卒中复发高危与低危患者中医体质比较[J]. 中国中医急症, 2014, 23(5): 846-848.
- [13] 王拥军主编. 神经内科高级教程[M]. 北京: 人民军医出版社, 2012: 170-175.
- [14] Ozben S, Ozben B, Tanrikulu AM, et al. Aspirin resistance in patients with acute ischemic stroke[J]. J Neurol, 2011, 258(4): 1979-1986.
- [15] Zytkeiwicz M, Gielwanowska L, Wojtasinska E, et al. Resistance to acetylsalicylic acid in patients after ischemic stroke[J]. Pol Arch Med Wewn, 2008, 118: 727-733.
- [16] Sharma V, Kaul S, Al-Hazzani A, et al. Association of C3435 T multidrug resistance gene-1 polymorphism with aspirin resistance in ischemic stroke and its subtypes[J]. J Neurol Sci, 2012, 315(1-2): 72-76.
- [17] Xu ZH, Jiao JR, Yang R, et al. Aspirin resistance: clinical significance and genetic polymorphism[J]. J Int Med Res, 2012, 40(1): 282-292.
- [18] 王栋梁, 孙岩, 李新, 等. 血小板膜糖蛋白 II b HPA-3 基因多态性与中国汉族人缺血性卒中的相关性[J]. 国际脑血管病杂志, 2013, 21(1): 36-40.
- [19] Rafferty M, Walters MR, Dawson J. Anti-platelet therapy and aspirin resistance-clinically and chemically relevant[J]. Curr Med Chem, 2010, 17(36): 4578-4586.
- [20] 邱宏, 余德新, 王晓蓉, 等. Logistic 回归模型中交互作用的分析与评价[J]. 中华流行病学杂志, 2008, 29(9): 934-937.

(收稿: 2015-04-10 修回: 2015-07-29)