

· 综 述 ·

阿司匹林抵抗中西医结合防治进展与展望

薛 梅¹ 薛丽娜² 史大卓¹

阿司匹林是心脑血管疾病一、二级预防最常用的抗血小板药物,长期使用阿司匹林治疗,能够使心脑血管疾病高危患者严重血管事件(非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中、血管性死亡)发生率降低约 25%^[1],对无动脉硬化性病史的患者,可使血管事件总发生率下降 15%^[2]。然而,临床部分患者服用阿司匹林后仍然发生了血管事件,这种现象被称为阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR)。Eikelboom JW 等^[3]通过对冠心病高危人群的 5 年随访研究发现,AR 患者发生心肌梗死的危险性是非 AR 患者的 2 倍,心血管死亡危险性增加 3.5 倍。芦燕玲等^[4]研究发现,冠心病患者支架置入术后的血小板抑制率与 6 个月的主要心脑血管事件相关。鉴于心脑血管疾病的高发率和阿司匹林在临床的广泛应用,AR 在心脑血管疾病一、二级预防研究领域引起了学者的密切关注,如何早期预防、识别和改善 AR 具有重要的临床意义,已成为临床研究的热点。

1 AR 发生原因与危险因素

1.1 血小板活化多通路

血小板活化受到多个复杂通路的影响,包括局部凝血酶的生成;剪切力变化引起的黏附血小板活化;血小板致聚剂[花生四烯酸(arachidonic acid, AA)、血栓素 A₂(thromboxane A₂, TXA₂)、ADP、胶原等]的释放^[5]。阿司匹林通过不可逆抑制环氧化酶(cyclooxygenase, COX)活性而阻断 AA 途径 TXA₂ 的生成,发挥抗血小板聚集作用。因此,当血小板通过其他途径发生活化时,阿司匹林的抗血小板作用就会受到抑制和减弱,如其他途径替代性 TXA₂ 产生增加(红细胞、白细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞诱导的血小板活化),高血小板生成状态,儿茶酚胺类增加引起

的血小板聚集性升高,血小板对胶原蛋白和 ADP 的敏感性增加等^[6]。

1.2 合并症与药物相互作用

外科手术、创伤、骨髓增生性疾病等引起血小板生成增加,使非 COX 途径的血栓素合成增加,从而使阿司匹林临床治疗效果降低^[7]。11-脱氢血栓素 B₂(thromboxane B₂, TXB₂)是 TXA₂ 的稳定代谢产物,一项观察性研究证实糖尿病、高血压、高胆固醇血症可引起尿液 11-脱氢 TXB₂ 含量升高,可见 TXA₂ 生成增加与多个心血管危险因素相关^[3],而多项研究证实上述合并症是发生 AR 的重要危险因素^[8-11],因此 TXA₂ 生成增加是这些合并疾病引起 AR 的可能机制之一。

药物相互作用是影响阿司匹林反应性的另一个重要因素。其他非甾体抗炎药如布洛芬,因竞争性阻滞 COX 的活性位点而妨碍阿司匹林作用于丝氨酸位点^[12],但双氯酚酸和选择性 COX-2 抑制剂罗非昔布并不对其产生影响^[13]。服用降脂药物的患者更易发生 AR,有研究表明他汀类降脂药是发生 AR 的独立危险因素(OR: 5.9, 95% CI: 1.83 - 16.9, $P < 0.001$)^[14]。质子泵抑制剂会降低阿司匹林的生物利用度,减少阿司匹林吸收^[15],而合并服用该类药物的患者也不在少数。

其他吸烟、肥胖、老龄化、高尿酸、高 C-反应蛋白,合并感染等与 AR 发生具有显著相关性^[16-18]。阿司匹林对 COX-1 的抑制作用是 COX-2 的 170 倍,低剂量(75 ~ 300 mg)不能有效抑制 COX-2 途径引起的血小板聚集,感染状态时,有核细胞通过 COX-2 途径使合成 TXA₂ 的前体物质——前列腺素(PG)H₂ 生成增加,因此这可能是合并感染时易发 AR 的原因^[8]。

1.3 AR 与基因多态性

随着药物基因组学研究的深入,普遍认为对药物治疗易感性的不同与个体间基因多态性的差异表达密切相关。因此寻找 AR 的标志性基因多态性位点,为早期识别 AR 提供可靠的遗传学标志物具有重要的临床意义。目前对基因多态性的研究多集中于阿司匹林发挥作用的关键蛋白和血小板活化的关键通路,包括:(1) COX-1, COX-2;(2) 血小板膜糖蛋白 GPIa,

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(No. 81102722);国家自然科学基金面上项目(No. 81273933)

作者单位:1. 中国中医科学院西苑医院心血管中心(北京 100091);2. 青岛市黄岛区公共卫生长江路工作站(青岛 266555)

通讯作者:史大卓, Tel: 010 - 62835005, E-mail: shidazhuo@126.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2014. 02. 0245

GPIIb α , GP III a, GPVI 等; (3) ADP 受体 P2Y₁, P2Y₁₂。其中关于 COX-1 的研究包括 C50T, A842G, G128A, C644A, C714A, C10427A, G1446A, C8759T, A1676G, G323A 等多态位点^[19-21]。Maree AO 等^[19]研究证实,爱尔兰稳定性冠心病人群中,连续服用阿司匹林 2 周以上的患者,对阿司匹林的反应性与 COX-1 的 A842G, C22T, G128A, C644A, C714A 基因多态性有关。关于 COX-2 的 G765C、G306C 和 GPIa 的 C807T、GPIIb α 的 C5T、GP III a 的 T196C (PLA)、GPVI 的 T13254C、P2Y₁ 的 C893T、A1622G 和 P2Y₁₂ 的 H1/H2 等的基因多态位点,是否与 AR 有关,各研究结果并不一致^[22-24]。一项纳入 31 个研究、包含 11 个基因 50 个多态位点的系统性回顾分析认为 GP III a 的 T196C (PLA) 位点是临床研究最多的位点,和 AR 有关^[21];而来自我国人群的研究报道 PLA 位点突变率极低,与 AR 无相关性^[24]。由此可见基因多态性的表达与种族差异具有很大关系,而入选人群的不同,血小板聚集率检测方法不同也是研究结果不一致的重要因素。

2 改善 AR 的策略

2.1 用药剂量个体化

数个研究^[2,17,25]建议对 AR 和合并其他危险因素可能会发生 AR 的患者应增加阿司匹林用药剂量。但由于其胃肠道的副作用呈剂量依赖性,临床上单纯靠增加剂量来消除 AR 并不可行。抗栓治疗协作组通过纳入 287 个随机对照研究,对 135 000 例高危患者分析后认为:每天服用阿司匹林 75 ~ 150 mg 对减少血管事件的发生率与高剂量 160 ~ 325 mg 作用相似(分别为 32% 和 26%)。另有小规模随机对照研究发现少量多次服用(75 mg 或 100 mg, 1 日 2 次)阿司匹林可获得持续 24 h 的稳定抗血小板作用,优于单次给药或加倍剂量(320 mg 或 200 mg)^[26],但尚待进一步的大样本研究予以证实。

2.2 抑制其他血小板活化途径

双嘧达莫是磷酸二酯酶抑制剂,对胶原、ADP、肾上腺素及低浓度凝血酶诱导的血小板聚集有抑制作用,与阿司匹林合用较单用阿司匹林对严重血管事件的降低差异无统计学意义(严重血管事件发生率分别为 11.8% 和 12.4%)^[1]。血小板聚集的最终共同通路是 GPIIb-IIIa,合用 GPIIb-IIIa 拮抗剂可减少严重血管事件的发生率,但会增加临床出血事件^[27]。

氯吡格雷和噻氯匹定使 ADP 受体 P2Y₁₂ 发生不可逆改变而选择性抑制 ADP 所诱导的血小板聚

集,还可抑制由胶原和凝血酶诱导的血小板聚集^[12]。噻氯匹定合用阿司匹林的研究较少,现有证据显示两药合用较单用阿司匹林并未增加额外出血风险,但对严重血管事件的发生并未显示出治疗优势^[28]。目前绝大多数研究均集中于氯吡格雷,对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS),合用氯吡格雷优于单用阿司匹林治疗^[29],对稳定性冠心病患者停用氯吡格雷会引起主要心脏事件发生率增高^[30]。随着 CURE、CREDO 等临床试验结果的发布,氯吡格雷和阿司匹林组成的双重抗血小板治疗逐渐成为减少 ACS 及冠状动脉介入治疗术后血栓事件的标准方案^[29,31],成为目前临床防治 AR 的主要策略。但临床研究发现仍有 16.8% 到 21% 的患者发生了氯吡格雷抵抗^[32,33],Shim CY 等^[34]对 400 名介入治疗成功患者进行随机对照研究,分别采用双重抗血小板治疗(氯吡格雷联合阿司匹林, 200 名)和三联抗血小板药物治疗(氯吡格雷、阿司匹林与西洛他唑联用, 200 名),结果显示三联用药能显著减弱氯吡格雷抵抗,但这种用药方法不仅增加了出血风险,而且还还可导致患者依从性降低,最终反而增加了血栓事件风险。

2.3 中药与阿司匹林抵抗

寻找新的安全有效的抗血小板药物和安全的治疗方案对血管事件的临床防治具有重要意义,而作用多靶点、药效相对缓和的中药正是使用的一大契机。

近年来国内陆续有中药干预 AR 的临床研究报告。李彬等^[35]采用比浊法并使用 ADP 为诱导剂,检测阿司匹林治疗的患者 318 例,其中 64 例 AR 患者随机分为三七总苷和阿司匹林联合治疗组、三七总苷组,治疗 1 个月后,组内治疗前后比较有统计学意义,组间比较差异无统计学意义,说明三七总苷能有效抑制血小板聚集作用,改善 AR。尹承华等^[36]采用全血电阻法,分别使用胶原和 ADP 为诱导剂测定血小板聚集值,选择规律服用阿司匹林超过 1 个月的冠心病患者 330 例,89 例患者(26.97%)为 AR,随机分为联合治疗组(通心络胶囊 + 阿司匹林)、通心络组、阿司匹林组,服药 1 个月后,治疗后联合治疗组、通心络组、阿司匹林组,治疗后联合治疗组、通心络组、阿司匹林组的血小板聚集值与阿司匹林组比较均有统计学意义,通心络胶囊对 ADP 和胶原诱导血小板聚集值有一定的降低作用。柴智强等^[37]采用比浊法,使用 ADP 和 AA 为诱导剂将 30 例 AR 和半抵抗患者,随机分为阿司匹林 + 复方丹参滴丸组、阿司匹林组、复方丹参滴丸组,干预两周后结果显示,复方丹参滴丸与阿司匹林有协同抗血小板作用,能够增强患者对阿司匹

林的敏感性。刘泉坤等^[38]采用比浊法(ADP 和 AA 为诱导剂)筛选脑卒中后服用阿司匹林作二级预防的 AR 患者 72 例,随机分为治疗组(银杏叶片 + 阿司匹林)和对照组(双嘧达莫 + 阿司匹林),干预 4 周后,治疗组有效率优于对照组,不良反应发生率低,证实银杏叶片对阿司匹林抵抗患者具有补充治疗作用,安全性较好。张剑宇等^[39]采用复方血栓通胶囊联合阿司匹林治疗急性脑梗死患者,与单用阿司匹林组比较,AR(比浊法,ADP 和 AA 为诱导剂)发生率降低。

刘焱等^[40]选取患有糖尿病、高血压、冠心病的 AR 患者(比浊法,ADP 和 AA 为诱导剂)60 例,按治疗方法分为阿司匹林治疗、阿司匹林联合心脑血管舒通胶囊治疗两组,服药 1 年后,阿司匹林联合心脑血管舒通胶囊治疗组不仅能够改善血小板聚集率,还可减少胃肠不适等不良反应,减少心脑血管不良事件的发生。郭慧云^[41]将 103 例高血压 AR 患者(比浊法,ADP 为诱导剂)随机分为单用阿司匹林治疗组、复方丹参滴丸联合阿司匹林治疗组,药物治疗后随访一年,结果显示复方丹参滴丸联合治疗组可以有效地降低 AR 患者的血小板聚集率,减少缺血性心脑血管病的发生,而不增加出血事件。这是较早的以血管事件发生率为观察指标的中药临床研究,虽然在入选标准和基线比较上尚有欠缺,但对 AR 的中西医结合深入研究具有重要的临床意义。

3 存在问题与展望

AR 已成为抗血小板治疗中不可忽视的现象,因此建立有效的检测手段及时检出并予以个体化抗血小板治疗是目前亟待解决的问题。既往研究给了我们很多启示,也存在一些问题需要进一步解决。(1)对于可控的 AR 临床相关危险因素,应在临床实践中予以重视,如减少吸烟,减轻体重。在 AR 研究过程中,亦应进行合并症和合并用药的基线比较,剔除混杂因素的影响,提高研究质量。(2)AR 实验室检测方法包括:血栓素 A2 代谢产物检测(血清血栓素 B2、尿液 11-脱氢血栓素 B2),光学比浊法,血小板功能分析仪(the Platelet Function Analyzer-100, PFA-100),快速血小板功能检测(Ultegra-Rapid Platelet Function Assay, Ultegra RPFA),出血时间等^[42]。其中光学比浊法被认为是血小板功能检测的金标准,广泛应用于临床,但在取血、存放、分离及稀释过程中都可能对血小板活化产生影响。Lordkipanidzé M 等^[43]使用不同的检测方法所得 AR 的患病率各不相同,Ultegra RPFA 检测仅有 6.7%,而 PFA-100 高达 59.5%。不同检测方法所得结果的差异,使实验室确

诊 AR 困难。目前关于 AR 实验室检测方法并未达成共识,这不仅使 AR 早期实验室诊断存有争议,也使学者们对以实验室指标为疗效判定唯一标准的研究打上了问号。HOPE 研究^[3]曾对 976 例心血管事件高危发现患者随访 5 年,发现尿 11-脱氢血栓素 B2 是心血管事件再发的独立危险因素,以尿 11-脱氢血栓素 B2 为 AR 疗效判定标准具有较高的临床价值。因此开展以心血管事件再发率为观察指标的大规模临床研究,分析比较 AR 不同实验室检测方法的可信度与灵敏度,以确立 AR 实验室诊断和疗效判定标准,是进一步开展 AR 研究的基石,也是未来研究的一个重要方向。(3)寻找相关基因多态性位点一直是 AR 研究的热点内容,因为基因多态性作为个体遗传特征性因素,并不随外界各混杂因素变化而改变,特异性位点对 AR 的识别无疑是快速准确的。但由于基因多态位点突变率的种族差异极大,与 AR 相关基因的多态位点繁多,突变率低的位点要求样本数量较大,或者可能存在多个位点联合发生作用等因素,从药物遗传学角度阐释 AR 尚有很远的路要走。(4)关于合并使用中药情况,现有研究表明中药尤以活血化瘀类为主能够抑制血小板聚集,对 AR 患者有益。但因为多数复方成分复杂,相关作用环节和靶点并不清晰。已有以血管事件再发率为指标的中药防治 AR 临床研究,但由于观察患者未能排除合并服用其他可能抗血小板中药,或未进行血小板计数、合并服用降脂药,合并其他疾病等基线比较,降低了研究价值。开展长期服用中药治疗 AR 的大规模、多中心临床随机对照研究,并以血管事件发生率为主要指标,结合实验室指标改善的观察,比较出血风险,对 AR 的防治可能提供全新的治疗模式,这对中西医结合防治 AR 具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Antithroboic Trialst Collaboration. Collabotive meta-analysis of randomized trial of antiplatelet therapy for prevetion of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients[J]. BMJ, 2002, 324 (7329): 71-86.
- [2] Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithroboic and Thrombolytic Therapy[J]. Chest, 2004, 126(3S): 234S-264S.
- [3] Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in pa-

- tients at high risk for cardiovascular events [J]. *Circulation*, 2002, 105(14): 1650 - 1655.
- [4] 芦燕玲, 陈韵岱, 吕树铮. 冠心病患者支架置入术后监测血小板聚集率的临床意义 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2007, 9(2): 96 - 97.
 - [5] Maree AO, Jneid H, Palacios IF, et al. Growth arrest specific gene (GAs) 6 modulates platelet thrombus formation and vascular wall homeostasis and represents an attractive drug target [J]. *Curr Pharm Des*, 2007, 13(26): 2656 - 2661.
 - [6] Christie DJ, Kottke-Marchant K, Gorman RT. Hypersensitivity of platelets to adenosine diphosphate in patients with stable cardiovascular disease predicts major adverse events despite antiplatelet therapy [J]. *Platelets*, 2008, 19(2): 104 - 110.
 - [7] Zimmermann N, Wenk A, Kim U, et al. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery [J]. *Circulation*, 2003, 108(5): 542 - 547.
 - [8] Acikel S, Akdemir R. The relationship between inflammation, platelet activation and antiplatelet resistance [J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2010, 9(5): 364 - 381.
 - [9] Paul R, Banerjee AK, Guha S, et al. Study of platelet aggregation in acute coronary syndrome with special reference to metabolic syndrome [J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2013, 3(2): 117 - 121.
 - [10] Gorelick PB, Farooq MU. Advances in our understanding of "resistance" to antiplatelet agents for prevention of ischemic stroke [J]. *Stroke Res Treat*, 2013, 2013, 727842.
 - [11] Liu XF, Cao J, Fan L, et al. Prevalence of and risk factors for aspirin resistance in elderly patients with coronary artery disease [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2013, 10(1): 21 - 27.
 - [12] Sweeny JM, Gorog DA, Fuster V. Antiplatelet drug 'resistance'. Part 1: mechanisms and clinical measurements [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2009, 6(4): 273 - 282.
 - [13] Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin [J]. *N Eng J Med*, 2001, 345(25): 1809 - 1817.
 - [14] Feher G, Koltai K, Papp E, et al. Aspirin resistance: Possible roles of cardiovascular risk factors, previous disease history, concomitant medications and haemorrheological variables [J]. *Drugs Aging*, 2006, 23(7): 559 - 567.
 - [15] Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance [J]. *Lancet*, 2006, 367(9510): 606 - 617.
 - [16] Modica A, Karlsson F, Moos T. Platelet aggregation and aspirin non-responsiveness increase when an acute coronary syndrome is complicated by an infection [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(3): 507 - 511.
 - [17] Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, et al. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease [J]. *Stroke*, 2004, 35(1): 175 - 178.
 - [18] Hung J, Lam JY, Lacoste L, et al. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin [J]. *Circulation*, 1995, 92(9): 2432 - 2436.
 - [19] Maree AO, Curtin RJ, Chubb A, et al. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(10): 2340 - 2345.
 - [20] Goodman T, Sharma P, Ferro A. The genetics of aspirin resistance [J]. *Int J Clin Pract*, 2007, 61(5): 826 - 834.
 - [21] Goodman T, Ferro A, Sharma P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66(2): 222 - 232.
 - [22] Gonzalez-Conejero R, Rivera J, Corral J, et al. Biological assessment of aspirin efficacy on healthy individuals: heterogeneous response or aspirin failure [J]. *Stroke*, 2006, 37(2): 276 - 280.
 - [23] Fontana P, Gaussem P, Aiach M, et al. P2Y12 H2 haplotype is associated with peripheral arterial disease: a case-control study [J]. *Circulation*, 2003, 108(24): 2971 - 2973.
 - [24] 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.
 - [25] Lee P-Y, Chen W-H, Ng W, et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease [J]. *Am J Med*, 2005, 118(7): 723 - 727.
 - [26] Spectre G, Arnetz L, Östenson CG, et al. Twice daily dosing of aspirin improves platelet inhibition in whole blood in patients with type 2 diabetes mellitus and micro- or macro-vascular complications [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(3): 491 - 499.
 - [27] Altenburg A, Haage P. Antiplatelet and anticoagu-

- lant drugs in interventional radiology [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35(1): 30-42.
- [28] Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting [J]. N Engl J Med, 1998, 339(23): 1665-1671.
- [29] 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.
- [30] Pamukcu B, Oflaz H, Onur I, et al. Clinical relevance of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease: a prospective follow-up study (PROSPECTAR) [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2007, 18(2): 187-192.
- [31] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2002, 288(19): 2411-2420.
- [32] Wang ZJ, Zhou YJ, Liu YY, et al. Impact of clopidogrel resistance on thrombotic events after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent [J]. Thromb Res, 2009, 124(1): 46-51.
- [33] Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis [J]. Am Heart J, 2007, 154(2): 221-231.
- [34] Shim CY, Yoon SJ, Park S, et al. The clopidogrel resistance can be attenuated with triple antiplatelet therapy in patients undergoing drug-eluting stents implantation [J]. Int J Cardiol, 2009, 134(3): 351-355.
- [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.
- [36] 尹承华,毕大鹏,杜敏.通心络胶囊对阿司匹林抵抗患者血小板聚集的影响[J].中国中西医结合杂志,2010,30(4): 380-382.
- [37] 柴智强,魏立,丁钰.复方丹参滴丸干预阿司匹林抵抗的临床试验[J].实用医药杂志,2008,25(4): 387-389.
- [38] 刘泉坤,王庄,谢均,等.银杏叶片治疗阿司匹林抵抗的临床对照研究[J].浙江中医杂志,2010,45(5): 320-322.
- [39] 张剑宇,刘冬柏,彭岚,等.复方血栓通胶囊对阿司匹林抵抗的作用[J].广东医学,2012,33(8): 1175-1176.
- [40] 刘焱,孙丽萍,王会颖.心脑舒通胶囊联合阿司匹林干预阿司匹林抵抗者心脑血管不良事件及实验室指标的疗效评估[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(5): 518-519.
- [41] 郭慧云.复方丹参滴丸改善高血压病高危患者阿司匹林抵抗的临床研究[J].中国现代药物应用,2012,6(2): 74-76.
- [42] Feher G, Feher A, Pusch G, et al. The genetics of antiplatelet drug resistance [J]. Clin Genet, 2009, 75(1): 1-18.
- [43] Lordkipanidzé M, Pharand C, Schampaert E, et al. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease [J]. Eur Heart J, 2007, 28(14): 1702-1708.

(收稿:2013-04-03 修回:2013-11-15)