

· 述 评 ·

中西药联合抗血小板治疗缺血性心血管疾病的进展与展望

薛 梅 史大卓 陈可冀

中西药联合应用抗血小板治疗是目前临床治疗缺血性心脑血管病的普遍现象,其相互作用与机制引起了越来越多的关注。2019 年国家自然科学基金中西医结合研究领域新增方向——中西药联用的临床基础研究,2016—2020 年度北京市自然科学基金项目指南单独提出中药/中西药联合临床应用的科学性、合理性研究方向。《中国心血管病报告 2017》摘要数据显示^[1],心血管疾病死亡占城乡居民总死亡原因的首位,农村为 45.01%,城市为 42.61%,经济负担日渐加重,今后 10 年仍然处于患病人数的快速增长期。抗血小板治疗在心血管血栓性疾病的预防和治疗中具有无可替代的地位,一直是药物研发领域的热点。COX 抑制剂、P2Y₁₂ 受体阻断剂、血小板膜糖蛋白 II b/III a 拮抗剂、磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE) 抑制剂是临床应用最广泛的药物,蛋白酶激活受体拮抗剂、GP I b/vwF 拮抗剂等一批瞄准凝血酶受体、血小板活化的药物也在研发过程中^[2]。

随着 CURE、CREDO 等大型临床试验结果发布,双联抗血小板治疗(阿司匹林联合氯吡格雷,简称双抗)成为减少急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)及冠状动脉介入治疗术后(percutaneous coronary intervention, PCI)血栓事件的标准治疗方案,可使心血管病死亡、非致命性心梗和中风的相对风险降低 20%^[3-5]。Lancet 发表的一项纳入 5 031 例双抗患者的多中心、国际临床注册研究证实,PCI 术后 2 年内患者主要事件发生率(复合心源性死亡、支架内血栓形成、心肌梗死或靶病变血管血运重建)

为 11.5%,其中高达 57.3% 的患者停用或中断过双抗药物治疗,双抗药物的停用显著增加了事件发生率^[6]。但是,长期应用双抗导致的出血风险和胃肠道不良反应限制了其临床应用^[7],是导致患者服药依从性差、甚至停药的主要原因。质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是目前预防抗血小板药物相关胃肠道损伤的首选药物^[8],但纳入的 13 项研究涉及 48 674 例患者的荟萃分析结果显示,PPI 与心血管病事件发生和死亡危险增加相关^[9]。如何有效抗血小板抑制血栓形成,同时尽可能规避出血风险和胃肠道损伤,是临床心血管疾病抗血小板治疗的焦点问题。

阿司匹林和氯吡格雷通过不同途径发挥抗血小板作用。花生四烯酸(arachidonic acid, AA)在环氧化酶-1(cyclooxygenase-1, COX-1)和环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)作用下转变成前列腺素 H₂(prostaglandin H₂, PGH₂),后者在相应酶作用下分别合成与心血管系统密切相关的血栓素 A₂(thromboxane A₂, TXA₂)、前列环素 I₂(prostacyclin I₂, PGI₂)和前列腺素 E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)。阿司匹林通过不可逆抑制血小板 COX-1 减少 TXA₂ 产生发挥抗血小板作用^[10]。TXA₂(来自血小板, TXB₂ 为其稳定代谢产物)是强大的血小板释放 ADP 及聚集的诱导剂, PGI₂(来自内皮细胞)是 TXA₂ 的生理对抗剂,局部血管 COX-2 促进 PGI₂ 表达抑制血小板聚集,阿司匹林可同时减少 TXA₂ 和 PGI₂ 的表达,但由于血小板中环氧化酶对阿司匹林的敏感性远较血管为高,因而临床采用小剂量(每日口服 100 mg)用于防止血栓形成^[11]。

血小板表面 ADP 受体包括 P2Y₁ 和 P2Y₁₂ 受体。P2Y₁(存在于血管内皮及血小板中)与 G_q 蛋白偶联可引起血小板内游离 Ca²⁺ 增加、TXA₂ 产生、血小板形态改变,从而引起血小板聚集^[11,12]。P2Y₁₂ 受体(仅存在于血小板中)与 G_i 蛋白偶联,通过下列机制促进血小板活化与聚集^[13]:(1)抑制腺苷酸环化酶,降低血小板内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)浓度,使 cAMP 依赖性蛋

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81102722, No. 81273933);中国中医科学院中医药“一带一路”合作专项(No. GH2017-03-05);中国中医科学院“十三五”第二批重点领域研究专项(No. ZZ10-019)

作者单位:中国中医科学院西苑医院心血管病中心 中国中医科学院心血管病研究所(北京 100091)

通讯作者:史大卓, Tel: 010 - 62835905, E-mail: shidztcm@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjm. 20190712. 216

白激酶失活,减少血管扩张刺激磷蛋白(vasodilator stimulated phosphoprotein, VASP)产生,引起血小板聚集;(2)激活磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)和蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt /PKB),促进血小板致密颗粒释放反应,并使血小板内 Ca^{2+} 浓度升高,导致血小板聚集;(3)活化丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 B 和 Rapid GTP 结合蛋白,促进血小板糖蛋白 II b/III a 受体与纤维蛋白原结合的活性位点暴露与活化,从而促进血小板与纤维蛋白交联及血小板间的聚集^[14]。氯吡格雷通过选择性抑制 P2Y₁₂ 受体发挥抗血小板作用。

双联抗血小板药物是引起上消化道损伤、溃疡复发和出血的重要原因^[4,15],使用双抗第一个月内引起的出血就达 1.3%^[16]。PGE₂ 和 6-keto-PGF₁α (PGI₂ 稳定代谢产物)可通过抑制胃酸分泌和增加重碳酸盐及黏液分泌,降低胃黏膜对 H⁺ 的渗透性,维持黏膜血流而发挥保护作用^[17]。阿司匹林造成胃黏膜损伤的主要原因是抑制局部 PGE₂ 和 PGI₂ 的合成^[7]。但阿司匹林对 PGE₂ 和 PGI₂ 的抑制是通过影响 COX-1 还是 COX-2,尚有争议^[18,19]。一项临床研究发现阿司匹林是通过抑制 COX-1 途径而非 COX-2 途径导致胃黏膜损伤^[20],但以往实验只检测了局部环氧化酶蛋白的表达,而非其活性。目前普遍认为氯吡格雷能抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),阻碍新生血管生成和胃上皮细胞增殖,影响溃疡愈合,从而加重已存在的胃黏膜损伤^[21],而 PI3K 和 Akt 是 VEGF 诱导的血管新生的下游通路^[22];另有研究认为氯吡格雷通过破坏人胃黏膜上皮细胞紧密连接引起胃黏膜损伤和溃疡,其机制与激活丝裂原激活蛋白激酶 p38 (mitogen-activated protein kinases p38, p38 MAPK) 信号通路致紧密连接蛋白(zonula occludens-1, ZO-1)、Occludin 表达下降有关^[23]。而阿司匹林也被证实其胃黏膜损伤作用与激活 p38 MAPK 通路有关^[24],阿司匹林对 VEGF 介导的内皮细胞损伤后血管新生具有明显的抑制作用,而这种抑制与 COX-2 被阻断有关^[25]。

以陈可冀院士为首的学术团队率先提出冠心病的主要病机为“心血瘀阻、血脉不通”,倡导以活血化瘀法为主治疗冠心病,并在国内首先采用随机双盲、双模拟、安慰剂对照方法进行活血化瘀中药制剂“精制冠心病心颗粒”(冠心 II 号方)治疗冠心病心绞痛研究,证实有可靠疗效^[26,27];率先开展活血化瘀中药干预冠心病介入治疗后再狭窄的多中心临床研究,证明活血化瘀中药可减少冠心病介入治疗再狭窄和心绞痛的发

生^[28],被 WHO 西太区稳定性心绞痛中医临床实践指南中作为 IB 级证据推荐;针对 AMI 血运重建后心肌组织灌注等影响长期预后的关键问题,开展多中心、随机双盲、安慰剂对照研究^[29],证明益气养阴活血中药在西医常规治疗的基础上可进一步改善 AMI 患者血运重建后的室壁运动、心功能和心肌组织血液灌注,从心肌组织灌注水平为中医药治疗 AMI 提供了证据;针对中药制剂速效治疗心绞痛的作用,开展宽胸气雾剂缓解冠心病心绞痛的多中心随机对照临床研究^[30],证明宽胸气雾剂缓解心绞痛和改善心电图缺血改变方面不劣于硝酸甘油片,不良反应发生率明显少于硝酸甘油片,为心绞痛速效止痛提供了重要临床证据。以陈可冀院士为首的学术团队经过 50 余年的系统研究,先后制定了包括临床症状、舌脉象和现代理化指标在内的血瘀证诊断标准及冠心病辨证标准疗效评价标准,已成为国际公认、行业普遍采用的标准,其中“血瘀证与活血化瘀研究”获 2003 年国家科技进步一等奖;以“活血化瘀”为主的益气活血、理气活血、益气养阴活血、温阳活血等治法显著提高了冠心病中西医结合干预的临床疗效^[31]。

中国中医科学院西苑医院心血管病中心在国家“十一五”期间,进行了全国 13 家研究分中心参加,纳入 805 例介入治疗后 ACS 患者的大样本、多中心的国际注册临床观察,证实在西医常规治疗的基础上,联合益气活血配伍可明显降低介入术后 ACS 患者心血管病事件(猝死、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中)的发生,改善患者生活质量,且未增加出血事件^[32]。2017 年我国 PCI 治疗患者人数已逾 75 万例^[1],介入术后患者的中西药联合治疗取得了越来越多的循证医学证据,尤其是活血化瘀中药与抗血小板药物的联合使用。那么,中西药的相互作用机理如何?有怎样的联合抗血小板作用?不增加出血事件,是否与胃黏膜损伤修复作用有关,其机制如何?

基于此,在国家自然科学基金的资助下,课题组以活血化瘀中药三七总皂苷(Panax Notoginseng saponins, PNS)为观察药物^[33],建立 ox-LDL 诱导的脐静脉内皮细胞损伤模型,分别观察 PNS 和阿司匹林对 ox-LDL 诱导的脐静脉内皮细胞(umbilical vein endothelium, HUVEC)凋亡及凋亡内皮细胞诱导的血小板活化和黏附的作用。采用流式细胞术检测内皮细胞凋亡率(PO-PRO-1/7-AAD 标记)、血小板黏附率(CD144/CD61 标记)、血小板 CD62p 表达,放免法检测细胞培养上清液 6-keto-PGF₁α 和 TXB₂ 水平,Western Blot 检测 HUVEC 和血小板中 COX-1、COX-2 蛋白表达。结果显示,与空白组相比,模型组

HUVEC 凋亡率、血小板黏附、血小板 CD62p 表达均显著升高,细胞培养上清液 6-keto-PGF1 α 和 TXB₂ 水平均升高。与模型组比较,阿司匹林组 HUVEC 凋亡率升高,血小板黏附和血小板 CD62p 表达均降低,细胞培养上清液 6-keto-PGF1 α 和 TXB₂ 水平均降低。与阿司匹林组比较,PNS 组 HUVEC 凋亡率,血小板黏附和血小板 CD62p 表达均显著降低,细胞培养上清液 6-keto-PGF1 α 水平升高, TXB₂ 水平降低, HUVEC 中 COX-2 蛋白表达升高,血小板 COX-1 蛋白表达降低。表明阿司匹林与 PNS 均可抑制内皮损伤诱导的血小板黏附与活化,其中与阿司匹林相比,PNS 的作用更显著,其机制与 PNS 抑制血小板 COX-1/TXA₂ 通路和促进内皮细胞 COX-2/PGI₂ 通路活化有关。课题组另一项发表于 *Journal of Ethnopharmacology* 的研究结果显示,益气养阴中药西洋参茎叶总皂苷(Panax Quinquefolium saponins, PQS)联合双抗能有效抑制 ox-LDL 损伤内皮诱导的血小板黏附,减少内皮损伤和凋亡,且优于单用双抗;采用 PI3K 特异性抑制剂 LY 干预后,发现其保护内皮和抑制血小板活化的作用机制与促进内皮细胞 PGI₂(6-keto-PGF1 α)的释放,上调内皮 p-Akt 表达,调节内皮细胞和血小板中的 COX 和 PI3K/Akt 途径有关^[34];在体动物模型研究亦显示 PQS 增强双抗对心肌梗死大鼠心肌的保护作用和抗血栓作用,其机制与增强阿司匹林对血小板 COX1/TXA₂ 途径的抑制、改善 TXA₂/PGI₂ 平衡、激活纤溶系统有关,PQS 可减少双抗引起的 MI 大鼠胃黏膜损伤,其机制与 PQS 上调胃组织 COX₂/PGE₂、PGI₂ 和 VEGF 的表达有关^[35]。

围绕中西药联合抗血小板治疗冠心病,多个随机对照临床研究^[32,36-39]显示中药在增强抗血小板作用的同时不增加出血风险、胃部不适等不良反应,而动物实验与体外细胞实验研究,基于多个途径对其相互作用机理进行了深入探讨,为临床应用提供了可靠的实验依据和循证医学证据,也为中西药联合应用的进一步研究带来了很多启示和思考:(1)中药增强抗血小板药物作用的机理与多靶点、多途径调节 AA 代谢途径、ADP 受体途径,促进纤溶系统激活有关。不同分类的中药,如活血化瘀中药、益气养阴中药,其作用机制与途径并不相同,包括直接作用于血小板、通过内皮保护增强抗血小板作用等,基于现代分子生物学技术进一步深入探讨其作用机制的异同对阐释、丰富中药药性理论具有重要意义。(2)中药的药效物质基础与体内代谢过程研究,是阐释中西药联合应用相互作用必不可少的一环,也是目前很多研究逐渐重视的方向,而基于临床终点事件和不良事件观察的大规模、多中

心、随机双盲对照的临床研究,更是中药与西药联合推广应用的关键,也是中医药实现国际化接轨的关键。(3)*New England Journal of Medicine* 2018 年连续发表 3 篇研究报道^[40-42],对 19 114 例 70 岁以上老年患者进行了平均 4.7 年的随访,证实低剂量阿司匹林作为老年人的一级预防,发生心血管疾病的风险并未降低,未延长患者的无残疾生存期,但导致大出血率远高于安慰剂组。活血化瘀中药作为临床中普遍使用的药物,在心脑血管疾病一级预防、不能耐受抗血小板治疗、有禁忌症或抗血小板药物抵抗的老年人群中应用尤为广泛,也是中医未病先防“治未病”理论的体现,但患者的临床获益至今仍缺乏大规模的长期随访研究加以证实。(4)血小板黏附是介导血栓形成的重要始动因素,目前临床使用的抗血小板药物主要通过抑制血小板聚集、活化发挥作用,目前对其关注和研究远远不足,与经典抗血小板药物比较,中药显示了较好的离体实验结果,可能是未来抗血小板治疗的一个重要方向,值得深入研究。(5)此外,中药多靶点增强抗血小板抗血栓作用,同时减轻胃肠道损伤、减少出血风险的作用,也是中医药同病异治、异病同治理论的体现,而对中西药联合调脂——活血化瘀+他汀、抗炎——活血解毒+甾体类抗炎药、抗肿瘤——补中益气+放疗等一系列疾病的联合干预研究,有助于进一步阐释中西药联合应用增效减毒的作用机制,也为将来研发可能的中西药复合制剂奠定基础。

参 考 文 献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2017》概要[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(1):1-8.
- [2] 王铭铭,薛梅,寇娜,等. 中西医结合抗血小板治疗与监测研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(11): 1400-1445.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Trenk D, Kristensen SD, Hochholzer W, et al. High on-treatment platelet reactivity and P2Y12 antagonists in clinical trials [J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(5): 834-845.
- [6] Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of du-

- al antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study [J]. *Lancet*, 2013, 382(9906): 1714–1722.
- [7] Henriksen PA, Palmer K, Boon NA. Management of upper gastrointestinal haemorrhage complicating dual anti-platelet therapy [J]. *QJM*, 2008, 101(4): 261–267
 - [8] O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2013, 127(4): e362–425.
 - [9] Hulot JS, Collet JP, Silvain J, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19* 2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(2): 134–143.
 - [10] Warner TD, Nylander S, Whatling C. Anti-platelet therapy: cyclo-oxygenase inhibition and the use of aspirin with particular regard to dual anti-platelet therapy [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(4): 619–633.
 - [11] Minno MN, Guida A, Camera M, et al. Overcoming limitations of current antiplatelet drugs: a concerted effort for more profitable strategies of intervention [J]. *Ann Med*, 2011, 43(7): 531–544.
 - [12] Moheimani F, Jackson DE. P2Y12 receptor: platelet thrombus formation and medical interventions [J]. *Int J Hematol*, 2012, 96(5): 572–587.
 - [13] Hardy AR, Jones ML, Mundell SJ, et al. Reciprocal cross-talk between P2Y1 and P2Y12 receptors at the level of calcium signaling in human platelets [J]. *Blood*, 2004, 104(6): 1745–1752.
 - [14] Maegdefessel L, Azuma J, Tsao PS. Modern role for clopidogrel in management of atrial fibrillation and stroke reduction [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2010, 6: 95–103.
 - [15] Tang RS, Chan FK. Therapeutic management of recurrent peptic ulcer disease. *Drugs*, 2012, 72(12): 1605–1616.
 - [16] Antithrombotic Trialst Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trial of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients [J]. *BMJ*, 2002, 324: 71–86.
 - [17] Cryer B. Mucosal defense and repair. Role of prostaglandins in the stomach and duodenum. *Gastroenterol Clin North Am* [J]. 2001, 30(4): 877–894.
 - [18] Wallace JL, McKnight W, Reuter BK, et al. NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2 [J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(3): 706–714.
 - [19] Wooten JG, Blikslager AT, Ryan KA, et al. Cyclooxygenase expression and prostanoid production in pyloric and duodenal mucosae in dogs after administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. *Am J Vet Res*, 2008, 69(4): 457–464.
 - [20] 程艳丽, 林静, 刘晋红, 等. COX-1、COX-2 在小剂量阿司匹林相关性胃黏膜病变中的表达和意义 [J]. *胃肠病学*, 2012, 17(10): 597–600.
 - [21] Luo JC, Huo TI, Hou MC, et al. Clopidogrel delays gastric ulcer healing in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 695(1–3): 112–119.
 - [22] Yoshida S, Aihara K, Ikeda Y, et al. Androgen receptor promotes sex-independent angiogenesis in response to ischemia and is required for activation of vascular endothelial growth factor receptor signaling [J]. *Circulation*, 2013, 128(1): 60–71.
 - [23] Wu HL, Gao X, Jiang ZD, et al. Attenuated expression of the tight junction proteins is involved in clopidogrel-induced gastric injury through p38 MAPK activation [J]. *Toxicology*, 2013, 304: 41–48.
 - [24] Oshima T, Miwa H, Joh T. Aspirin induces gastric epithelial barrier dysfunction by activating p38 MAPK via claudin-7 [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 295(3): C800–C806.
 - [25] Khaidakov M, Mitra S, Mehta JL. Adherence junction proteins in angiogenesis: modulation by aspirin and salicylic acid [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2012, 13(3): 187–193.
 - [26] Li YQ, Jin M, Qiu SL, et al. Effect of Chinese drugs for supplementing Qi, nourishing Yin and activating blood circulation on myocardial perfusion in patients with acute myocardial infarction after revascularization [J]. *Chin J Integr Med*, 2009, 15(1): 19–25.
 - [27] 陈可冀, 钱振淮, 张问渠, 等. 精制冠心病片双盲法治疗冠心病心绞痛 112 例疗效分析 [J]. *中华心血管病杂志*, 1982, 10(2): 85–89.
 - [28] 徐浩, 史大卓, 陈可冀, 等. 芍药胶囊预防冠状动脉介入治疗后再狭窄的临床研究 [J]. *中国中西医结合杂志*

- 志, 2000, 20(7): 494-497.
- [29] 李永强, 金枚, 仇盛蕾, 等. 益气养阴活血中药对急性心肌梗死患者血运重建后心室壁运动的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(4): 300-304.
- [30] 李立志, 董国菊, 葛长江, 等. 宽胸气雾剂缓解冠心病心绞痛的多中心随机对照临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(4): 396-401.
- [31] 付长庚, 高铸焯, 王培利, 等. 冠心病血瘀证诊断标准研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(9): 1285-1286.
- [32] Wang SL, Wang CL, Wang PL, et al. Combination of Chinese herbal medicines and conventional treatment versus conventional treatment alone in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention (5C Trial): an open-label randomized controlled, multicenter study[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013: 741518.
- [33] Wang MM, Xue M, Xu YG, et al. Panax notoginseng saponin is superior to aspirin in inhibiting platelet adhesion to injured endothelial cells through COX pathway in vitro[J]. *Thromb Res*, 2016, 141: 146-152.
- [34] Wang MM, Xue M, Miao Y, et al. Panax quinquefolium saponin combined with dual antiplatelet drugs inhibits platelet adhesion to injured HUVECs via PI3K/AKT and COX pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 192: 10-19.
- [35] Kou N, Xue M, Yang L, et al. Panax quinquefolius saponins combined with dual antiplatelet drug therapy alleviate gastric mucosal injury and thrombogenesis through the COX/PG pathway in a rat model of acute myocardial infarction[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0194082.
- [36] Hongcai S, Junhua Z, Chen Y, et al. Qi-Shen-Yi-Qi Dripping pills for the secondary prevention of myocardial infarction: a randomized clinical trial[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013: 738391.
- [37] 尤士杰, 杨跃进, 陈可冀, 等. 通心络对急性心肌梗死患者再灌注后心肌和微血管的保护性研究[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(5): 433-437.
- [38] 陈可冀, 李连达, 翁维良. 血瘀证与活血化瘀研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(1): 1-2.
- [39] 李健, 张敏州, 陈伯钧, 等. 通冠胶囊对冠心病介入术后气虚血瘀证患者的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(1): 32-35.
- [40] McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, et al. ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16): 1509-1518.
- [41] McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16): 1499-1508.
- [42] McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16): 1519-1528.
- (收稿: 2019-05-30 在线: 2019-08-02)
责任编辑: 白 霞