· 临床研究 ·

老年高血压患者血小板聚集功能测定及阿司匹林抵抗相关危险因素分析

吴李娜, 张春萍, 孟超, 方宁远

(上海交通大学医学院附属仁济医院老年病科, 上海 200001)

【摘要】目的 测定老年高血压患者血小板聚集功能, 并探讨该人群中阿司匹林抵抗 (AR) 的发生率和相关危险因素。**方法** 采用比浊法, 使用二磷酸腺苷 (ADP) 及花生四烯酸 (AA) 两种不同的诱导剂测定 184 例老年高血压患者 (服用阿司匹林组 $n=91$, 不服药对照组 $n=93$) 和血压正常老年人 ($n=25$) 的血小板聚集率, 同时测定服药组血浆血栓素 (TXB₂) 含量。根据检测结果将服药组分为 AR 组、阿司匹林半抵抗 (ASR) 组和阿司匹林敏感 (AS) 组。分析各组间的临床资料, 探讨与 AR 有关的危险因素。**结果** (1) 不服药对照组血小板聚集率较血压正常组增高 [PAgT_{AA} : $(47 \pm 15)\%$ vs $(40 \pm 17)\%$, $P < 0.05$; PAgT_{ADP} : $(69 \pm 8)\%$ vs $(63 \pm 6)\%$, $P < 0.01$]; (2) 服用阿司匹林组中 AR 发生率为 14.29% (13/91), ASR 发生率为 28.57% (26/91), AR 组和 ASR 组血浆 TXB₂ 浓度均显著高于 AS 组 [(78 ± 5) vs (52 ± 8) ng/L, (64 ± 10) vs (52 ± 8) $\mu\text{g/L}$, $P < 0.01$], 血 TXB₂ 浓度与 PAgT_{AA} 及 PAgT_{ADP} 均呈显著的相关性 ($P < 0.01$); (3) AR+ASR 组糖尿病患者及吸烟患者较 AS 组增多 ($P < 0.05$); Logistic 回归分析显示, 空腹血糖增高和低密度脂蛋白增高是 AR 的独立危险因素 ($P=0.002$ 和 $P=0.044$)。**结论** 老年高血压患者血小板聚集率高于血压正常老年人。老年高血压患者血 TXB₂ 浓度与 AR 有相关性, 亦可作为类似于血小板聚集率的另一种生化检测指标。空腹血糖增高及低密度脂蛋白增高为 AR 的危险因素。

【关键词】 老年人; 高血压; 阿司匹林; 血小板聚集**【中图分类号】** R541.3**【文献标识码】** A**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2012.00072

Detection of platelet aggregation and risk factors for aspirin resistance in elderly patients with hypertension

WU Lina, ZHANG Chunping, MENG Chao, FANG Ningyuan

(Department of Geriatrics, RenJi Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200001, China)

【Abstract】 Objective To detect the platelet aggregation in elderly patients with hypertension and to determine the frequency of aspirin resistance and its risk factors. **Methods** A total of 184 elderly patients with hypertension (91 cases in aspirin therapy group and 93 cases in non-aspirin group) and 25 normal controls were enrolled in the study. Platelet aggregation was determined by adenosine diphosphate (ADP) or arachidonic acid (AA) induction and the level of blood thromboxane B₂ (TXB₂) was determined by ELISA. According to the measurements, the patients in aspirin therapy group were divided into three groups: aspirin resistance (AR) group, aspirin semiresponder (ASR) group and aspirin sensitivity (AS) group. Differences in clinical data were analyzed to find the related risk factors of AR. **Results** The platelet aggregation rate in non-aspirin group was higher than that in normal group [PAgT_{AA} : $(47 \pm 15)\%$ vs $(40 \pm 17)\%$, $P < 0.05$; PAgT_{ADP} : $(69 \pm 8)\%$ vs $(63 \pm 6)\%$, $P < 0.01$]. The incidence of AR and ASR was 14.29% (13/91) and 28.57% (26/91) in aspirin therapy group. The plasma TXB₂ level was higher in both AR group and ASR group than in AS group [(78 ± 5) vs (52 ± 8) $\mu\text{g/L}$, (64 ± 10) vs (52 ± 8) $\mu\text{g/L}$, $P < 0.01$]. The plasma TXB₂ level was positively correlated with PAgT_{AA} and PAgT_{ADP} ($P < 0.01$). There were more diabetic patients and smokers in AR and ASR groups than in AS group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis revealed that AR is likely correlated with increased levels of fasting blood-glucose and low density lipoprotein ($P=0.002$ and $P=0.044$). **Conclusion** Elderly patients with hypertension have higher platelet aggregation rate than normal controls. The plasma TXB₂ level is positively correlated with AR and may be used as biochemical test marker like platelet aggregation. The increased levels of fasting blood glucose and plasma low density lipoprotein are independent risk factors for AR in elderly patients with hypertension.

【Key words】 elderly; hypertension; aspirin; platelet aggregation

大量的循证医学证据表明,阿司匹林在缺血性心脑血管疾病的一、二级预防中具有重要价值,可显著减少各类栓塞和血栓形成事件。临床观察显示阿司匹林能减少25%的心脑血管事件复发^[1]。然而在临床中,部分患者尽管长期服用常规剂量的阿司匹林,但仍有血栓栓塞事件发生,或通过实验室检测发现,其血小板聚集能力不能被很好地抑制,这种现象被称之为阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR)。本研究旨在通过对老年高血压患者中血小板聚集功能及相关生化指标的检测,以及血浆血栓素B2(thromboxane B2, TXB2)含量测定,探讨老年高血压病患者中AR的发生率及其相关危险因素,为临床应用阿司匹林的疗效提供实验依据。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究入选2010年11月至2011年7月上海交通大学医学院附属仁济医院老年病科住院及门诊高血压患者209例,男178例,女31例,年龄61~95岁,平均(83±6)岁。其中服药组91例,男75例,女16例,年龄69~95岁,平均(83±6)岁。服用阿司匹林100mg/d服药时间大于7d,其中伴发糖尿病患者31例,伴发冠心病患者31例,伴发脑梗死患者11例,伴发高脂血症18例。不服药的对照组93例,男82例,女11例,年龄61~94岁,平均(82±6)岁。其中伴发糖尿病患者26例,伴发冠心病患者25例,伴发脑梗死患者7例,伴发高脂血症14例。未服用阿司匹林或停用阿司匹林2周以上,血压正常组25例,男21例,女4例,年龄70~94岁,平均(83±5)岁,无心肝肾等器质性疾病病史(没有糖尿病、冠心病、高脂血症),采血前1周无服药史。高血压诊断标准按照2010年中国高血压防治指南;糖尿病诊断符合1999年WHO的糖尿病诊断标准;冠心病诊断符合1999年美国心脏病协会及世界卫生组织(AHA/WHO)关于缺血性心脏病的临床命名标准;脑梗死诊断参照1995年全国第四届脑血管学术会议制定的诊断标准,并经头颅CT或MRI扫描证实并且排除脑内出血;高脂血症诊断符合2007年中国成人血脂异常防治指南。

排除标准:(1)恶性高血压或血压控制不理想;(2)患有急慢性感染者;(3)2个月内有脑血管意外史者;(4)肝、肾、呼吸功能不全者;(5)1个月内有创伤或手术者;(6)患有各种血液系统疾病及出血性疾病者;(7)患有出血性疾病者。

1.2 方法

1.2.1 基线资料获取 所有患者仔细询问病史、吸

烟史,测量身高、体质量,计算体质量指数(body mass index, BMI)。

1.2.2 生化分析 空腹采集肘静脉血,2h内送生化室,采用全自动生化分析仪立即检测血糖、谷丙转氨酶、尿素氮、肌酐、尿酸、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白-胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、C反应蛋白、脑钠肽、纤维蛋白原等指标。

1.2.3 血小板聚集率测定 取静脉血4 ml以枸橼酸钠为抗凝剂,混匀后置入常温低速500r/min离心3min后分离血浆,分别以10μmol/L二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP)和0.5g/L花生四烯酸(arachidonic acid,AA)为诱导剂,用普利生血液凝聚仪测定血小板最大聚集率(比浊法),ADP及AA为西格玛公司产品。肠溶阿司匹林片100mg/片为拜耳医药保健有限公司生产。

1.2.4 血浆TXB2测定 抽取静脉血2 ml以EDTA为抗凝剂,1h内置于低温离心机3500r/min,4℃,离心15min分离血浆,-70℃低温冰箱保存。采用酶联免疫分析(双抗体夹心法)测定血浆TXB2含量,按说明书操作,药盒购自上海信然生物技术有限公司。

1.3 阿司匹林抵抗判断标准

根据Gum等^[2]采用不同诱导剂进行血小板聚集实验将阿司匹林抵抗定义为(1)AR:ADP诱导的血小板聚集率≥70%和AA诱导的血小板聚集率≥20%,即需同时满足2项检测指标;(2)阿司匹林半抵抗(aspirin semiresponders, ASR):ADP诱导的血小板聚集率≥70%或AA诱导的血小板聚集率≥20%,即仅需满足2项检测指标之一;(3)阿司匹林敏感(aspirin sensitivity, AS):ADP诱导的血小板聚集率<70%和AA诱导的血小板聚集率<20%。

1.4 统计学处理

利用SPSS 17.0软件进行统计分析,各项计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3组统计分析采用单因素方差分析,两两比较采用SNK *t* 检验,计数资料采用卡方检验,相关分析采用直线回归Pearson分析法。独立危险因素分析采用logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常血压组、服药组和未服药对照组的血小板聚集率比较

3组年龄、性别差异均无统计学意义($P > 0.05$)。服药组中糖尿病构成比34.07%,冠心病构成比34.07%,脑梗死构成比12.09%,高脂血症构成比

19.78%；未服药对照组中糖尿病构成比 27.96%，冠心病构成比 26.88%，脑梗死构成比 7.53%，高脂血症构成比 15.05%，两组伴发疾病的构成比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。使用 AA 和 ADP 做诱导剂，3 组间测得的血小板聚集率的差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。其中对照组较正常组升高，而服药组较对照组明显降低，(表 1)。

表 1 各组使用不同诱导剂测得的血小板聚集率的比较
Table 1 Comparison of PAgT_{AA} and PAgT_{ADP} between different groups (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	n	PAgT _{AA}	PAgT _{ADP}
正常组	20	40 ± 17	63 ± 6
对照组	93	47 ± 15*	69 ± 8**
服药组	91	16 ± 10***	52 ± 17***

注: PAgT_{AA}: 以花生四烯酸(AA)为诱导剂测得的血小板聚集率; PAgT_{ADP}: 以二磷酸腺苷(ADP)为诱导剂测得的血小板聚集率。与正常组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与未服药对照组比较, *** $P < 0.01$

2.2 AR、ASR 和 AS 患者使用不同诱导剂的血小板聚集率及 TXB2 含量比较

在 91 例服用阿司匹林的老年高血压患者中，将比浊法测得的血小板聚集率结果，按 Gum 等标准划分为 AR、ASR 和 AS 三组，据此检出的 AR 发生率为 14.29% (13 例)，ASR 发生率为 28.57% (26 例)，AR 组和 ASR 组血浆 TXB2 浓度均显著高于 AS 组 ($P < 0.01$; 表 2)。

表 2 AR、ASR 和 AS 患者使用不同诱导剂测得的血小板聚集率及 TXB2 含量比较

Table 2 TXB2 content, PAgT_{AA}, PAgT_{ADP} in AR, ASR, AS groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	PAgT _{AA} (%)	PAgT _{ADP} (%)	TXB2(ng/L)
AR	13	33 ± 12***	73.7 ± 2.2***	78 ± 5***
ASR	26	20 ± 7**	63.2 ± 12.1**	64 ± 10**
AS	52	11 ± 4	41.6 ± 11.2	52 ± 8

注: PAgT_{AA}: 以花生四烯酸(AA)为诱导剂测得的血小板聚集率; PAgT_{ADP}: 以二磷酸腺苷(ADP)为诱导剂测得的血小板聚集率; TXB2: 血栓素 B2; AR: 阿司匹林抵抗; ASR: 阿司匹林半抵抗; AS: 阿司匹林敏感。与 AS 组比较, ** $P < 0.01$; 与 ASR 组比较, *** $P < 0.01$

2.3 使用不同诱导剂测得的血小板聚集率与 TXB2 含量的相关性分析

将 2 种诱导剂测得的血小板聚集率与血栓素 TXB2 含量做 Pearson 相关性分析，作者发现血浆 TXB2 与 PAgT_{ADP} 和 PAgT_{AA} 均呈现正相关 ($r=0.591$ 和 $r=0.583$, $P < 0.01$)。

2.4 非 AS 组与 AS 组临床特征分析

由于 AR 检出例数少，作者将 AR 和 ASR 合并为非 AS 组 (NAS, 39 例)，其余患者为 AS 组 (52

例)，比较两组患者的临床特征。NAS 组糖尿病患者及吸烟者较 AS 组增多 ($P < 0.05$)；空腹血糖增高 ($P < 0.05$)；低密度脂蛋白-胆固醇显著增高 ($P < 0.01$)；在性别、冠心病、脑梗死、高脂血症、脑钠肽、C 反应蛋白等因素中，NAS 组与 AS 组差异无统计学意义 (表 3)。

表 3 NAS 组与 AS 组临床特征分析
Table 3 Clinical characteristics of NAS group and AS group

项目	NAS 组(n=39)	AS(n=52)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	84 ± 5	83 ± 6	0.538
男性[n(%)]	33(84.62)	42(71.42)	0.663
女性[n(%)]	6(15.38)	10(19.23)	
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.75 ± 3.16	22.15 ± 2.50	0.700
吸烟史[n(%)]	19(48.72)	14(26.92)	0.032
冠心病[n(%)]	14(15.38)	17(18.68)	0.750
糖尿病[n(%)]	18(19.78)	13(14.28)	0.035
脑梗死[n(%)]	6(6.59)	5(5.49)	0.403
高脂血症[n(%)]	11(12.09)	7(7.69)	0.081
FBG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.9 ± 1.0	5.1 ± 0.7	0.044
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.3 ± 0.7	4.2 ± 0.6	0.270
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.2 ± 0.5	1.1 ± 0.5	0.285
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.4	0.283
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.5 ± 0.4	2.2 ± 0.5	0.005
HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$)	6.1 ± 0.6	5.91 ± 1.0	0.221
FIB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	3.7 ± 1.3	3.6 ± 1.1	0.781
BNP(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	85 ± 42	70 ± 47	0.117
CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	7 ± 11	6 ± 6	0.528

注: NAS: 非阿司匹林敏感组; AS: 阿司匹林敏感组; BMI: 体质质量指数; FBG: 空腹血糖; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HbA1c: 糖化血红蛋白; FIB: 纤维蛋白; BNP: 脑钠肽; CRP: C 反应蛋白

2.5 AR 的独立危险因素 logistic 回归分析

以 AS 和 NAS 作为应变量，将以上临床特征及生化指标作为自变量，进行 logistic 回归分析，结果显示空腹血糖增高和低密度脂蛋白-胆固醇增高是 NAS 的独立危险因素，其中空腹血糖 ($P=0.002$, 系数估计值 1.186, 相对危险度 3.275)，低密度脂蛋白胆固醇 ($P=0.044$, 系数估计值 1.387, 相对危险度 4.004)。

3 讨论

近年来研究表明，原发性高血压患者存在血小板活化，表现为血小板聚集率增高，TXB2、血小板 α -颗粒膜蛋白含量升高等。血小板活性增强在血栓性疾病的发生和发展过程中起着十分重要的作用^[3,4]。因此，抑制血小板活化功能对于预防原发性高血压患者血栓并发症有重要意义。阿司匹林是目前世界上应用最多的抗血小板聚集药，它主要是通过抑制血小板的环氧酶活性位点丝氨酸产生共价键性乙酰

化而使该酶受到抑制,从而阻断AA通过环氧化酶途径转变为前列腺素环内过氧化物(前列腺素G1,前列腺素H2),进而减少血栓素A2(thromboxane A2, TXA2)的形成,故目前临床上常用ADP或AA诱导血小板聚集率测定能较灵敏地反映此抑制结果^[5]。人类前列腺素的主要前体为AA,在血小板与血管内皮微粒体中合成酶作用下,形成具有强烈促血小板聚集和血管收缩作用的不稳定的TXA2,然后迅速降解为无活性的TXB2,并经肾小球滤过随尿液一起排出,因此体内TXA2的浓度可以通过测定其代谢产物TXB2来判定。本研究表明,老年原发性高血压患者血浆TXB2浓度与AR有相关性,亦可以作为类似于血小板聚集率的另一种生化检测指标,指导临床治疗。

目前,随着临床上心脑血管意外发病率的增高,阿司匹林抵抗现象越来越受到关注。相关文献报道AR的发生率一般为8%~45%,并以老年、女性高血压患者为多^[6,7]。本研究结果显示,老年高血压患者AR和ASR发生率与文献报道相似,但在性别上无明显差异,可能与所选对象中女性样本量少有关。

国外有研究报道2型糖尿病患者AR发生率为21.5%,明显高于非糖尿病患者^[8]。糖尿病患者存在血小板自身黏附性、聚集性和释放物质以及血小板膜结构发生改变等危险因素,也影响阿司匹林抑制血小板聚集,从而导致AR发生率增高^[9]。Watala等^[10]研究发现葡萄糖和阿司匹林在非酶修饰、糖基化、乙酰化过程中相互竞争,对氨基基团的占有取决于二者的浓度。高浓度的阿司匹林可克服高血糖的作用,阻止糖基化,而高血糖可使阿司匹林对血小板的乙酰化作用降低,导致化学修饰大幅度减少。各种血小板蛋白质和血小板膜受体乙酰化易感性下降,导致了糖尿病患者血小板对阿司匹林的敏感性降低。本研究发现在老年高血压人群中NAS组中糖尿病患者较AS组明显增多,且空腹血糖增高为阿司匹林抵抗的独立危险因素,表明糖尿病会增加老年高血压患者阿司匹林抵抗的发生。

本研究同时发现低密度脂蛋白-胆固醇增高是阿司匹林抵抗发生的独立危险因素,与Friend等^[11]报道一致,高脂血症患者血小板具有高促凝作用,使环氧化酶-2(Cox-2)升高。Cox-2为“快反应基因”,在细胞因子、炎性递质等因素刺激下,动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞或单核细胞诱导性表达Cox-2,不仅参与了动脉粥样斑块的形成,并可使基质金属蛋白酶-2和基质金属蛋白酶-9表达上调,导致斑块破裂。Cox-2可使AA最终形成TXA2,促进血小板聚集,可能为发生阿司匹林抵抗的主要原因之一^[12]。

吸烟可刺激血小板聚集,使血小板对胶原的敏感性增加^[13]。但阿司匹林能否降低这种吸烟诱导的血小板聚集作用的增强,目前国内外研究结果不一致。本研究发现NAS组中吸烟的比例高于AS组中吸烟的比例,但在Logistic回归分析中,发现吸烟并非AR的独立危险因素。Davis等早期研究发现,阿司匹林能防止吸烟引起的平均血小板聚集率降低。而其之后的研究发现,吸烟后血小板聚集率降低,血小板因子4平均浓度增加,阿司匹林组与安慰剂组吸烟后血小板因子4平均值均增加,表明阿司匹林不能防止因吸烟引起的平均血小板聚集率降低^[14,15]。

综上所述,老年高血压患者血小板聚集能力较正常人偏高,应该使用阿司匹林等抗血小板药物进行血栓性疾病的一级、二级预防。阿司匹林可以降低老年原发性高血压患者的血小板聚集率和TXB2,有可能在一定程度上降低老年原发性高血压患者血栓形成的危险;老年原发性高血压患者血浆TXB2浓度与AR有相关性,亦可以作为类似于血小板聚集率的另一种生化检测指标,指导临床治疗。通过本次研究发现,在对于老年原发性高血压患者的抗血小板聚集治疗过程中,临床上对于合并糖尿病患者、低密度脂蛋白-胆固醇增高患者、吸烟患者,应积极控制血糖、血脂,对患者进行健康宣教,鼓励戒烟,同时需警惕阿司匹林抵抗的可能,及时行血小板聚集率检测,必要时加强抗血小板药物治疗,以达到更好的抗血栓效果。

【参考文献】

- [1] Pamukcu B. A review of aspirin resistance; definition, possible mechanisms, detection with platelet function tests, and its clinical outcomes[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2007, 23(3): 213-222.
- [2] Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, *et al.* Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease[J]. *Am J Cardiol*, 2001, 88(3): 230-235.
- [3] Minuz P, Patrignani P, Gaino S, *et al.* Determinants of platelet activation in human essential hypertension[J]. *Hypertension*, 2004, 43(1): 64-70.
- [4] 王山岭, 王丽霞, 孙月和. 缬沙坦、氨氯地平对老年高血压患者血小板活化及纤溶活性的影响及比较[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2002, 7(6): 522-524.
- [5] 郭咏梅, 刘秀娥, 李光来. 阿司匹林对血小板聚集研究[J]. *临床医药实践*, 2003, 12(1): 13-15.
- [6] 王春波, 胡大一, 史旭波, 等. 服用小剂量阿司匹林患者的阿司匹林抵抗[J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(4): 219-223.
- [7] Mirkhel A, Peyster E, Sundeen J, *et al.* Frequency of aspirin

- resistance in a community hospital[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(5): 577-579.
- [8] Fateh-Moghadam S, Plockinger U, Cabeza N, *et al*. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes[J]. *Acta Diabetol*, 2005, 42(2): 99-103.
- [9] Cabeza N, Li Z, Schulz C, *et al*. Surface expression of collagen receptor Fc receptor- γ /glycoprotein VI is enhanced on platelets in type 2 diabetes and mediates release of CD40 ligand and activation of endothelial cells[J]. *Diabetes*, 2004, 53(8): 2117-2121.
- [10] Watala C, Pluta J, Golanski J, *et al*. Increased protein glycation in diabetes mellitus is associated with decreased aspirin-mediated protein acetylation and reduced sensitivity of blood platelets to aspirin[J]. *J Mol Med*, 2005, 83(2): 148-158.
- [11] Friend M, Vucenik I, Miller M. Research pointers: Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidemia[J]. *BMJ*, 2003, 326(7380): 82-83.
- [12] Meade EA, Smith WL, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(9): 6610-6614.
- [13] Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, *et al*. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low - dose aspirin[J]. *Stroke*, 2000, 31(3): 591-595.
- [14] Davis JW, Davis RF, Hassanein KM. In healthy habitual smoker acetylsalicylic acid abolishes the effects of tobacco smoke on the platelet aggregate ratio[J]. *Can Med Assoc J*, 1982, 126(6): 637-639.
- [15] Davis JW, Hartman CR, Lewis HD Jr, *et al*. Cigarette smoking-induced enhancement of platelet function: lack of prevention by aspirin in men with coronary artery disease[J]. *J Lab Clin Med*, 1985, 105(4): 479-483.
- (编辑: 周宇红)

· 消息 ·

诚征广告

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、中国人民解放军总医院老年心血管病研究所主办、国内外公开发行的医学学术期刊,主要交流老年心血管病,尤其是老年心血管疾病合并其他疾病、老年两个以上器官疾病以及其他老年多发疾病的诊治经验与教训。刊登内容包括心血管系统、呼吸系统、神经系统、内分泌系统、肾脏系统、消化系统、骨骼系统等各个方面疾病,涉及临床和基础研究等诸多领域,为从事老年医学及其相关疾病专业的医疗、科研及教学人员必读的刊物。

过去的几年,本刊以严谨的态度、诚实的信誉赢得了厂商和读者的信赖,与许多公司建立了良好的长期合作关系。

《中华老年多器官疾病杂志》真诚欢迎国内外厂商来此发布药物、产品、技术和服务信息。我刊除彩色四封外,还有精美彩色、黑白插页供选择。

需要刊登广告的客户,可电话告知您的传真,我们会立即将报价单传真给您,洽商确定版位后,将与您签订正式的刊登合同。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号,解放军总医院老年心血管病研究所

100088 北京市西城区德胜门外大街 83 号德胜国际中心 B 座 301 室,北京中科期刊出版有限公司

电话: 010-66936756/59790736-8087

E-mail: zhln dqg@mode301.cn