

• 心脏介入 Cardiac intervention •

经皮冠状动脉介入术中止血活性的早期改变
及与纤溶酶原激活剂抑制物-1 基因多态性的
相关性

艾力曼·马合木提, Nicolas Meneveau, Francois Schiele, Jean-Pierre Bassand

【摘要】 目的 探讨经皮冠状动脉介入(PCI)术中冠状动脉内血浆纤溶酶原激活剂抑制物-1(PAI-1)、D-二聚体(D-D)、凝血因子Ⅶ(FⅦa)及可溶性P选择素(CD62P)活性在球囊扩张和支架植入前后的早期改变及其与PAI-1基因多态性的相关性,评估其对急性支架血栓形成的预测价值。方法 选择稳定型心绞痛患者20例,按标准方法行冠状动脉造影且证实冠状动脉狭窄均在70%以上。术中冠状动脉内血样采集顺序依次为:球囊扩张前冠状动脉入口处(Ostium)用引导导管,球囊扩张15 min以后及支架植入后15 min通过血栓吸引器穿过病灶在病变远端采血。结果 PAI-1基因多态性在本组中分布为4 G/5 G型最多(12例,60%),4 G/4 G型其次(6例,30%),5 G/5 G型最少(2例,10%)。4 G和5 G等位基因频率分别为60%和40%。具有PAI-1 4 G/5 G基因型患者冠状动脉内血浆PAI-1、D-D以及FⅦ活性在球囊扩张后较球囊扩张前明显升高且有统计学意义(P 均为0.01),然而这些指标在球囊扩张前与支架植入后比较无显著性差异。结论 球囊扩张较支架植入更易损伤血管内皮并导致冠状动脉内局部、早期止血活性的一过性增高,具有PAI-1 4 G/5 G基因型患者对这种反应较为敏感。PCI术前双联抗血小板药物可以有效抑制血小板活性。

【关键词】 经皮冠状动脉介入术;基因,多态性;纤溶酶原激活剂抑制-1;凝血因子Ⅶ;可溶性P选择素;D-二聚体

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2007)-09-0584-05

Relationship between plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism and early local hemostatic activation in patients with percutaneous coronary intervention procedure Ailiman Mahemuti^{1,2}, Nicolas Meneveau¹, Francois Schiele¹, Jean-Pierre Bassand¹ 1.Department of Cardiology and UPRES EA3920-IFR133, University of Franche-Comté Medical School, University Hospital Jean-Minjoz Hospital, 25030 Besancon, France. 2.Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 830054 Urumqi, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between plasminogen activatorinhibitor-1(PAI-1) 4 G/5 G gene polymorphism and local homeostatic activation of PAI-1, D-dimers(DD), activated factor Ⅶ (FⅦIa) and P-Selectin(CD62P), on patients under percutaneous coronary intervention(PCI)procedures, and to evaluate its prognostic value on acute stent thrombosis by gene polymorphism analysis. **Methods** 20 stable angina patients with a 70% diameter stenosis by visual estimation during angiography and a clinical indication for revascularization were selected. Lesions were treated with the use of standard interventional techniques, both stents implantation underwent with adjunctive balloon angioplasty. Simultaneous blood samples were drawn in sequence from the ostium of the coronary artery before balloon angioplasty through guiding catheter, from the distal coronary artery just beyond the dilated segment after balloon angioplasty and after stent implantation,

作者单位:法国 Besancon Franche-comté 大学 Jean-Minjoz 大学中心医院心血管中心,25030,Besancon Franch(艾力曼·马合木提、Nicolas Meneveau、Francois Schiele、Jean-Pierre Bassand);新疆医科大学第一附属医院心血管中心(艾力曼·马合木提)

通讯作者:Ailiman Mahemuti, Department of Cardiology, University of Franche-Comté Medical School, University Hospital Jean-Minjoz Hospital, 25030 Besancon, France. Email: xahzad@hotmail.com

through aspiration catheter. Markers of PAI-1 and CD62P were measured by ELISA. Markers of FVII and DD were measured by technique chronometrique and ELISA VIDAS respectively. Prevalence of the 4 G/5 G polymorphism was investigated using DNA analysis. **Results** The distribution of PAI-1 genotypes in French people was as follows: 4 G/4 G in 30.0%, 4 G/5 G in 60.0% and 5 G/5 G in 10.0%. Among the patients, the frequency of the 4 G and 5 G allele were 0.60 and 0.40 respectively. In patients with the 4 G/5 G polymorphism of PAI-1 gene, the activities of the PAI-1, DD and FVIIa in the coronary circulation were significantly increased after balloon angioplasty in comparing with those before balloon angioplasty ($P = 0.01$, respectively). However, there were no significant differences between the levels of hemostatic activation at ostium before balloon angioplasty and distal to lesion after stent implantation in patients with the 4 G/5 G genotype. **Conclusions** Balloon angioplasty more easily induces vessel shrinkage and arterial wall injury and transient local haemostatic activation in comparing with stent implantation. This response would be more obvious in patients with 4 G/5 G polymorphism of the PAI-1 gene. Pretreatment with double chain antiplatelets might effectively control the early local activation of platelet in patients undergoing PCI procedure. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 584-588)

[Key words] Percutaneous coronary intervention; gene, polymorphism; plasminogen activator inhibitor-1; Factor VII; P-selectin; D-Dimer

众多研究表明,冠心病(CHD)患者体内血小板、凝血及纤溶系统处于不同的活化状态,血浆中血浆纤溶酶原激活剂抑制物-1 (PAI-1)、D 二聚体(DD)、凝血因子 VII (FVIIa)和可溶性 P 选择 CD62P 水平增高,促进血液高凝状态及血栓形成,是 CHD 独立危险因素^[1-4]。经皮心脏介入术(PCI)时,球囊扩张和支架植入均可激活止血系统并会影响支架内血栓和在狭窄的发生率。早年研究发现 PAI-1 基因启动因子序列 675 位存在 4 G/5 G 多态性,这种多态性与冠心病、心肌梗死、PCI 术前后与血小板、凝血及纤溶活性的相关性已有很多报道,但各个研究结果之间存在明显差异^[5-8]。本研究通过在 PCI 术中于冠状动脉不同部位及球囊扩张和支架植入前后不同时间采样,检测 PAI-1 基因多态性,选择 PAI-1 及 DD 指标做为反映纤溶系统活性,CD62P 反映血小板活性以及 FVII 反映凝血系统活性,分别测定其血浆水平,以期揭示球囊扩张和支架植入对冠状动脉内早期止血活性的影响,对血栓形成的分子生物学机制作初步探讨。

1 材料与方法

1.1 对象

选取稳定型心绞痛冠心病患者 20 例,平均年龄(65 ± 11)岁。按标准方法行冠状动脉造影、球囊预扩张和支架植入术。入选患者均经冠状动脉造影证实有冠状动脉狭窄,且均在 70%以上,至少于手术前 1 周口服阿司匹林 75 ~ 250 mg/d,术前 4 d 口服 75 mg/d 或者当日术前顿服 300 mg 氯吡

格雷。在支架植入前,对全部病变血管实施球囊预扩张。PCI 术前均给予低分子量肝素。排除有出血倾向、肾功能不全(血肌酐 $> 309.4 \mu\text{mol/L}$)、瓣膜病、左室射血分数 30% 以下(心力衰竭根据纽约分级 III、IV 级)、48 h 内急性心肌梗死(AMI)、不稳定型心绞痛、冠状动脉分叉病变以及手术前使用血小板膜糖蛋白(GP II b/III a)受体拮抗剂者。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采血在 PCI 手术操作中按以下步骤进行:①球囊扩张前,在冠状动脉入口处(Ostium)用引导导管。②球囊扩张后 15 min,利用血栓吸引器穿过病变处在病灶远端采样。③支架植入后 15 min,血栓吸引器再次穿过病处在病灶下方采样。每次用血栓吸引器抽取 15 ml 动脉血,分别装入 3 支 4.5 ml(vacutainer tube containing 3.8% trisodium citrate)真空管,立即以 3 500 g,4℃离心 10 min,分离血浆并置于-80℃待测。

1.2.2 4 G/5 G 多态性分析

1.2.2.1 DNA 提取:应用 2% 乙二胺乙酸(EDTA)抗凝,低渗法分离白细胞,用酚、氯仿、异戊醇法提取 DNA,采用等位基因特异性聚合酶链反应(allele specific polymerase chain reaction,ASPCR),扩增目的基因片段。

1.2.2.2 PAI-1 基因启动子多态性分析:引物参照 Falk 等^[9]设计:上游对照引物:5'-AAG CTT TTA CCA-TGGTAACCCTGGT-3',4 G 或 5 G 基因特异性引物分别为:5'-AGAGTCTGG-ACACGTGGGGA-3'或 5'-AGAGTCTGGACACGTGGGGG-3',共同的下游引物

5'-TGCAGCCAGCCACGTGATTGTCTAG-3'。每一标本都分别进行 2 次 PCR 扩增以检测 PAI-1 启动子基因型中的 4 G 及 5 G 等位基因。

1.2.2.3 PCR 扩增:PCR 扩增总体积 25 μ l, 10 \times PCR 缓冲液 2.5 μ l, 1 ng/ μ l DNA, 50 μ mol/L dNTP (Gibco), taq DNA 聚合酶 0.4 U, 上游引物 200 nmol/L, 下游引物 400 nmol/L, MgCl₂ 1.1 mmol/L, KCl 50 mmol/L, 双蒸馏水补足加至 25 μ l, 在 PCR 合成仪上合成 DNA 片段。PCR 循环参数:94℃ 5 min 预变性后进入 30 轮循环:94℃变性 35 s, 65℃退火 35 s, 72℃延伸 70 s。最后 72℃再延伸 5 min。

1.2.2.4 电泳:取 PCR 扩增产物,放入 2%的琼脂糖凝胶电泳,电压 110V,时间 1 ~ 2 h,置紫外灯下显影,获得 3 种基因型:4 G/4 G、5 G/5 G、4 G/5 G。

1.2.3 血浆 PAI-1、CD62P、FⅦ以及 D-D 活性测定 PAI-1 及 CD62P 采用 ELISA 法,PAI-1 试剂盒由 Asserachrom PAI-1 kit, Diagnostica Stago, Asnières, France 提供,CD62P 试剂盒由 R&D Systems GmbH, Germany 提供。FⅦ采用 Technique chronometrique 方法,DD 采用 ELISA D-dimer assay Vidas® 方法,试剂盒均由 Diagnostica Stago, France 提供。

1.3 统计学处理

1.3.1 样本量的估计 为保证研究结论具有一定可靠性,在课题设计阶段用统计学方法估计了最少受试对象数。以 CD62P 在支架植入后增加 2 个标准差做假设,总体标准差为 (18 \pm 9.0) ng/mL, 容许误差为 18 ng/ml, 取单侧 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.10$ (检验功效为 90%), 共需要 20 例冠心病患者。

1.3.2 所有数据用 SAS (version 9.1, SAS Institute, Cary, North Carolina) 软件处理 首先对全部数据做正态性检验。计量资料采用重复测量资料方差分析及配对 *t* 检验,计数资料采用卡方检验(χ^2),结果以均数 \pm 标准差表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。根据 Hardy Weinberg 平衡定律计算各基因型个体数的期望值,以 χ^2 检验进行 Hardy Weinberg 平衡吻合性检验。

2 结果

2.1 PAI-1 4 G/5 G 基因型分布与等位基因频率

PAI-1 基因多态性在本组患者中分布 4 G/5 G 型 12 例(60%), 4 G/4 G 型 6 例(30%), 5 G/5 G 型 2 例(10%)。4 G 和 5 G 等位基因频率分别为 60%

和 40%。通过 Hardy-Weinberg 遗传定律证实样本人群 PAI-1 的基因变异频率符合遗传平衡。

2.2 在 PCI 术中冠状动脉内早期止血活性的改变及其与 PAI-1 4 G/5 G 基因多态性的相关性

术后未发生支架内血栓。在 PCI 手术过程中,球囊扩张前 Ostium 处 FⅦa、PAI-1、D-D 及 CD62P 活性与球囊扩张后 15 min 及支架植入后 15 min 比较,球囊扩张后各个指标均增高,其中 FⅦa、PAI-1、D-D 变化差异有统计学意义(表 1)。各种止血活性的基线水平(球囊扩张前在 Ostium 处), 4 G/4 G 基因型者最高, 4 G/5 G 其次, 5 G/5 G 最低, 但 3 种基因型间比较无统计学差异(表 2)。具有 PAI-1 4 G/5 G 基因型患者血浆 FⅦa、PAI-1 和 D-D 活性在球囊扩张后明显升高,与球囊扩张前比较有统计学差异($P = 0.03$, $P = 0.006$, $P = 0.02$)。CD62P 的活性在球囊扩张前后无明显改变($P = 0.15$)。同样,这些指标在球囊扩张前处与支架植入后及各种基因型之间比较无统计学差异(表 1, 2)。

表 1 PCI 术中血浆止血活性在不同时间的改变($n = 20$)

检测指标	球囊扩张前	球囊扩张后	支架植入后
凝血活性			
FⅦa(μ u/ml)	33.2 \pm 12.9	43.7 \pm 17.8*	33.4 \pm 12.5
纤溶活性			
D-D(g/L)	499 \pm 293	705 \pm 338*	495 \pm 296
PAI-1(ng/ml)	10.9 \pm 3.22	18.2 \pm 7.47*	11.4 \pm 4.27
血小板活性			
CD62P(ng/ml)	28.9 \pm 8.72	32.4 \pm 9.86	31.1 \pm 9.86

* 用配对 *t* 检验比较不同时间的各种止血活性, 球囊扩张前后比较 FⅦa、D-D 及 PAI-1 有显著性差异 ($P = 0.0001$; $P < 0.0001$; $P = 0.0002$)

表 2 在不同时间止血活性与 PAI-1 基因多态性

检测指标	4G/4G ($n = 6$)	4G/5G ($n = 12$)	5G/5G ($n = 2$)
球囊扩张前			
FⅦa(μ u/ml)	41.8 \pm 32.3	27.6 \pm 12.5	22.0 \pm 4.24
CD62P(ng/ml)	31.6 \pm 15.8	27.9 \pm 7.31	20.8 \pm 4.53
PAI-1(ng/ml)	13.6 \pm 6.01	12.6 \pm 6.05	7.85 \pm 6.59
D-D(g/L)	543 \pm 547	475 \pm 482	398 \pm 146
球囊扩张后			
FⅦa(μ u/ml)	50.0 \pm 21.9	50.2 \pm 24.9*	48.9 \pm 22.5
CD62P(ng/ml)	32.8 \pm 7.91	32.2 \pm 8.04	31.3 \pm 7.14
PAI-1(ng/ml)	13.3 \pm 9.36	20.6 \pm 7.46*	12.8 \pm 7.91
D-D	755 \pm 517	797 \pm 464*	715 \pm 447
支架置入后			
FⅦa(μ u/ml)	31.3 \pm 17.2	33.2 \pm 15.3	30.0 \pm 2.83
CD62P(ng/ml)	30.8 \pm 13.5	30.6 \pm 10.5	37.7 \pm 20.2
PAI-1(ng/ml)	11.9 \pm 11.8	12.3 \pm 5.73	12.2 \pm 4.74
D-D(g/L)	588 \pm 688	466 \pm 433	435 \pm 131

* 用配对 *t* 检验对球囊扩张前后各种止血活性与不同基因型分析, 在 4 G/5 G 基因型中 FⅦ、PAI-1、及 D-D 有统计学差异 ($P = 0.006$; $P = 0.03$; $P = 0.02$)

3 讨论

本研究通过对 20 例法国 CHD 患者冠状动脉循环血液基因检测,发现 PAI-1 4 G/5 G 基因型分布为 4 G/5 G 型最多,4 G/4 G 型其次,5 G/5 G 型最少,4 G 和 5 G 等位基因频率分别为 60%和 40%,4 G/5 G 型发生 CHD 的频率较其他两型高,提示遗传因素在动脉硬化及血栓性疾病中可能起重要作用:具有 PAI-1 4 G 等位基因频率较 5 G 等位基因频率的人罹患 CHD 的概率高,PAI-1 基因 4 G/5 G 多态性可能部分决定了 CHD 发病的倾向性。我们还发现 CHD 患者血浆 PAI-1、D-D、FⅦa 及 CD62P 基线活性在 4 G/5 G 及 4 G/4 G 型明显高于 5 G/5 G 型,这与 Eriksson 等^[10],Johan-Vague 等^[5],ten Boeked 等^[11]报道结果一致,提示多基因遗传性疾病的遗传基础,PAI-1 基因 4 G/5 G 多态性是血浆 PAI-1、D-D、FⅦa 及 CD62P 的重要影响因素,同时也说明这些止血活性存在基因依赖的密切相关性,PAI-1 基因的 4 G 纯合子个体及 PAI-1、D-D、FⅦ及 CD62P 活性高者可能存在 CHD 易患倾向。关于 PAI-1 基因 4 G/5 G 多态性对这些止血活性的影响机制以及在 CHD 发病中的作用,PAI-1 基因 4 G/5 G 多态性是否为 CHD 的独立危险因素,是否与其他危险因素共同参与了该病的发生发展需要进一步大样本研究。

CHD 是一种血栓性多基因遗传病。血栓性疾病患者本身已存在血小板、凝血及纤溶系统间功能失调,血小板及凝血功能亢进,纤溶活性受损和功能失调。PCI 手术中当球囊在动脉硬化狭窄节段加压扩张时,进行性增加的扩张力施加在动脉粥样硬化斑块和血管壁上,斑块会在最薄弱处或与正常组织交界处撕裂,血管中层及外膜伸展以适应扩张球囊的大小,由于球囊扩张和支架对血管壁的损伤和牵拉作用,引起血管内膜急性损伤反应,从而进一步加重局部乃至全身凝血-纤溶系统平衡,易导致局部急性或亚急性血栓形成。本研究显示 CD62P 活性尽管在球囊扩张后也轻度升高,但无统计学差异,说明是术前双联抗血小板药物对 CD62P 活性的抑制作用,由于 CD62P 最灵敏,是反映血小板活化与释放最特异的“金标准”标志物,在形成局部血栓和参与止血及动脉硬化的发生中起中心环节作用^[12],因此可以排除这个代表血小板活性的指标对球囊扩张机械性损伤的不敏感性。我们的研究还显示 PCI 手术过程中,球囊扩张后 PAI-1、D-D 以及 FⅦa 活性比球囊扩张前明显升高且有显著性差异,但球

囊扩张前后与支架植入后相比无明显改变,提示球囊扩张较支架植入更易导致人为的内皮细胞及动脉中层弹力纤维的机械性撕裂、粥样斑块挤压破裂、内皮下促凝,从而激活凝血及纤溶系统^[12],而且这种改变可能是一过性和可逆性的。此外还提示手术前预防性双联抗血小板药物不能完全抑制由球囊扩张后对 PAI-1、D-D 代表的纤溶活性和 FⅦ代表的凝血活性,但这种推测需要与未用药的对照组比较以深入探讨。

本研究最重要的发现就是当我们比较 3 种基因多态性中所有止血活性,其中 CD62P 在球囊扩张前后及支架植入后均无改变,提示术前联合抗血小板治疗对具有 3 种基因型的患者血小板活性有相同的抑制作用。4 G/5 G 基因型患者血浆 PAI-1、D-D、FⅦa 活性在球囊扩张后最高,说明具有 4 G/5 G 基因型的患者血管内皮,凝血及纤溶活性可能对这种人为的机械性刺激较为敏感,这也许是造成极少数患者发生急性与亚急性支架内血栓形成的原因之一。直接冠状动脉支架植入术可能会减少一系列止血活性改变,同时可以减少球囊扩张后引起内膜撕裂的发生率及预扩张时心肌缺血事件的发生率,但有待进一步大样本临床研究。尽管在球囊扩张后各种止血活性一过性升高有可能预示随后发生急性支架内血栓的危险性增加,但支架植入后这些止血活性无明显继续升高说明支架具有一定的稳定血管内皮作用,这个作用可能与药物支架的抗炎作用及支架本身对损伤血管内皮的支撑、压迫作用有关,具体原理还需要进一步探讨。此外,手术前抗血小板治疗是关系到手术时使药物起效峰值的关键,早期手术前预防性联合抗血小板及抗凝治疗可以有效抑制冠状动脉内止血活性,降低急性支架血栓的发生率。因此尤其对具有 4 G 等位基因频率的 CHD 高危人群及需要行 PCI 者,在 PCI 中轻柔操作,进行预防性的抗血小板、抗凝、增强纤溶活性以及保护内皮治疗是预防急性与亚急性支架血栓的关键。

综上所述,本研究主要针对 PCI 术前给予双联抗血小板及抗凝治疗的稳定型心绞痛患者,在冠状动脉内不同部位采样,直接评估冠状动脉内病变灶局部因 PCI 术导致的血小板、抗凝及纤溶活性的早期改变以及与 PAI-1 基因多态性的相关性。尽管样本量少,但经过统计学分析得出,研究结果有一定的可靠性。全部血样来自冠状动脉不同部位(冠状动脉入口及病变灶下段),4 个不同时间(球囊预扩

张前、后,支架植入前、后)共抽取了 120 例(份)血样,每例患者为自身对照,配对分析。由于入选条件严格,操作困难等原因限制了基因研究的样本量,因此有待进一步的大样本研究。

[参 考 文 献]

- [1] Folsom AR, AleKsic N, Park E, et al. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21: 611 - 617.
- [2] Junker R, Heinrich J, Schulte H, et al. Coagulation factor VII and the risk of coronary heart disease in healthy men [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17: 1539 - 1544.
- [3] Malik I, Danesh J, Whincup P, et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2001, (9286): 971 - 976.
- [4] Semenov AV, Koqan-ponomarev M, Ruda M, et al. Soluble P-selectin - a marker of platelet activation and vessel wall injury: increase of soluble P-selectin in plasma of patients with myocardial infarction, massive atherosclerosis and primary pulmonary hypertension (Abstract)[J]. *Ter Arkh*, 2000, 72: 15 - 20.
- [5] Johan-vague I, Morange PE, Frere C, et al. The plasminogen activator inhibitor-1 -675 4 G/5 G genotype influences the risk of myocardial infarction associated with elevated plasma proinsulin and insulin concentrations in men from Europe: the HIFMECH study [J]. *J Thromb Haemost*, 2003, 1: 2322 - 2329.
- [6] 章顺荣, 徐力辛, 高秋琦. 中国汉族人 PAI-1 基因多态性与冠心病相关性的 Meta 分析[J]. *循证医学*, 2005, 5: 282 - 285.
- [7] Guan L, Ji X, Wang J, et al. Association of plasminogen activator inhibitor-1 gene 4 G/5 G polymorphism and coronary heart disease in Chinese patients[J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2002, 19: 393 - 396.
- [8] Pastinen T, Perola M, Niini P, et al. Array-based multiplex analysis of candidate genes reveals two independent and additive genetic risk factors for myocardial infarction in the Finnish population[J]. *Hum Mol Genet*, 1998, 7: 1453 - 1462.
- [9] Falk G, Almqvist A, Nordenhem A, et al. Allele specific PCR for detection of a sequence polymorphism in the promoter region of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene [J]. *Fibrinolysis*, 1995, 9: 170 - 174.
- [10] Eriksson P, Kallin B, Van't Hooft FM, et al. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92: 1851 - 1855.
- [11] ten Boeked E, de Kieviet W, Bartels PC. Subjects with a shortened activated partial thromboplastin time show increased in-hospital mortality associated with elevated D-dimer, C-reactive protein and glucose levels[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2003, 63: 441 - 448.
- [12] Robinson SD, Handing SA, Cummins P, et al. Functional interplay between platelet activation and endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease [J]. *Platelets*, 2006, 17: 158 - 162.

(收稿日期:2007-04-25)