

CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷抵抗患者预后的影响^{*}

张海涛¹, 苟文², 秦华迪¹, 常静^{1△} (1. 重庆医科大学附属第一医院心内科 400016;
2. 重庆医科大学附属永川医院心内科 402160)

【摘要】 目的 观察 CYP2C19 基因多态性对服用氯吡格雷的冠心病患者临床预后的影响。**方法** 选取 2012 年 5 月至 2013 年 3 月经皮冠状动脉介入并植入药物洗脱支架的急性冠状动脉综合征患者 122 例, 术后均服用 75 mg 氯吡格雷(波立维)维持治疗; 检测 CYP2C19 * 1、* 2、* 3 基因型(其中 CYP2C19 * 1 为野生型基因, CYP2C19 * 2、* 3 为功能缺失型基因), 并对患者进行 6 个月的随访。**结果** 根据基因型检测结果分为快代谢组(CYP2C19 * 1/* 1, EM)、中间代谢组(CYP2C19 * 1/* 2、* 1/* 3, IM)及慢代谢组(CYP2C19 * 2/* 2、* 3/* 3, PM)。随访结果发现, IM 组及 PM 组发生主要不良心脏事件(MACE)的概率要高于 EM 组患者, 差异有统计学意义($P<0.05$); Logistic 回归分析 MACE 的相关因素发现, 糖尿病及 CYP2C19 基因型别与发生 MACE 有相关性, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** CYP2C19 基因多态性与服用氯吡格雷的冠心病患者预后相关, 至少携带一种功能缺失型基因的患者发生心肌梗死、心源性死亡、支架内血栓的发生率要高于野生型 CYP2C19 基因型患者。

【关键词】 冠心病; CYP2C19 基因多态性; 主要不良心脏事件

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2014. 13. 008 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)13-1761-03

Influence of CYP2C19 polymorphism on prognosis of patients with clopidogrel resistance^{*} ZHANG Hai-tao¹, GOU Wen², QIN Hua-di¹, CHANG Jing^{1△} (1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Cardiology, Yongchuan Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

【Abstract】 Objective To observe the influences of CYP2C19 polymorphism on prognosis of coronary heart disease patients under treatment of clopidogrel (plavix). **Methods** A total of 122 patients with coronary heart disease were enrolled from May 2012 to March 2013. All of the patients undertook percutaneous coronary intervention (PCI) and received a maintenance treatment of 75 mg clopidogrel orally. CYP2C19 * 1, * 2, * 3 genotypes were detected. All patients were followed up for 6 months. **Results** According to the results of genetic testing, all patients were divided into extensive metabolism (EM, CYP2C19 * 1/* 1) group, intermediate metabolism (IM, CYP2C19 * 1/* 2, * 1/* 3) group and poor metabolism (PM, CYP2C19 * 2/* 2, * 3/* 3) group. During the follow-up of 6 months, the incidence rates of major adverse cardiac events (MACE) in IM group and PM group were higher than EM group ($P<0.05$). Logistic aggression analysis of MACE related factors indicated that diabetes mellitus and CYP2C19 polymorphism were both significant factors ($P<0.05$). **Conclusion** CYP2C19 polymorphism could be a predictor of prognosis in patients with coronary heart disease. The loss of function gene could increase the possibility of myocardial infarction, cardiac death and stent thrombosis, compared to wild type patients.

【Key words】 coronary heart disease; CYP2C19 polymorphism; major adverse cardiac event

氯吡格雷联合阿司匹林双重抗血小板治疗是目前临床最常用的治疗冠心病的二级预防内容之一, 已经成为冠心病治疗方案中的基石^[1]。比阿司匹林单药治疗能明显地降低患者发生临床不良心脏事件(MACE)、支架内血栓形成、卒中的概率。有研究证明, 在植入支架的冠心病患者中, 单用氯吡格雷与双重抗血小板治疗比较, 不仅可减少出血风险, 并且不增加血栓事件的概率, 进一步确定了氯吡格雷在冠心病治疗中的地位^[2]。冠状动脉粥样硬化性心脏病(下称冠心病)患者是否能从服用氯吡格雷中获益而受到 CYP2C19 基因多态性的影响^[3], 目前的多中心、随机试验研究结果显示, 至少携带一种功能丧失型 CYP2C19 等位基因的患者发生 MACE 的概率较野生型冠心病患者升高^[4]。但 CYP2C19 基因多态性对长期服

用氯吡格雷的冠心病患者预后的影响尚存在争议, 本研究将验证这一结论, 探讨 CYP2C19 基因多态性是否影响服用氯吡格雷患者的症状, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续选取 2012 年 5 月至 2013 年 3 月重庆医科大学附属第一医院心内科住院患者 122 例, 其中男 88 例, 女 34 例, 年龄 35~83 岁, 平均 64 岁。所有患者均因急性冠状动脉综合征住院治疗, 经皮冠状动脉介入(PCI)植入冠状动脉内支架, 术后服用氯吡格雷维持剂量 75 mg。入组患者均签署知情同意书及自费项目同意书。纳入标准: (1) 年龄大于或等于 18 岁; (2) 民族为汉族; (3) 入院前或本次入院接受冠状动脉造影并植入支架; (4) 长期服用氯吡格雷(大于或等于 30 d)。排

^{*} 基金项目: 国家临床重点专科建设项目经费资助[财社(2011)170 号]。

作者简介: 张海涛, 男, 在读硕士, 住院医师, 主要从事冠心病诊疗研究。 △ 通讯作者, E-mail: chang8753@aliyun.com。

除标准:(1)严重心力衰竭以及肝肾功能损害(丙氨酸氨基转移酶超过正常上限 2 倍及以上,血肌酐大于或等于 177 $\mu\text{mol/L}$)影响近期预后的疾病;(2)不能按照医嘱规律服用氯吡格雷,对阿司匹林或氯吡格雷过敏或不能耐受;具有抗血小板治疗禁忌证。

1.2 检测方法 所有患者住院期间使用乙二胺四乙酸抗凝管采静脉血 1 mL,标本采集后送往重庆医科大学附属第一医院分子生物实验室进行检测。使用 DNA 提取试剂(试剂盒由北京天根生化科技有限公司提供,目录号:DP318-02)提取 DNA;用 CYP2C19 基因特异引物经过聚合酶链反应扩增后,将带生物素标记的扩增产物与固定在醛基基片上的 CYP2C19 基因型检测探针进行特异杂交反应[CYP2C19 基因检测芯片试剂盒,国食药监(准)字 2009 第 3400723],并通过酶促显色反应,使特异性杂交信号表现出特定的颜色,扫描芯片(基因芯片检测系统,型号:BE 3.0,由上海百傲科技有限公司提供)得到样品 DNA 扩增产物与芯片上特定基因位点的杂交图像,通过软件分析得到图像,判断基因型。

1.3 结果判断 野生型(CYP2C19 * 1/ * 1)、突变杂合型(CYP2C19 * 1/ * 2、* 1/ * 3)和突变纯合型(CYP2C19 * 2/ * 2、* 3/ * 3)。根据不同基因型编码的酶对氯吡格雷的不同药物代谢动力学特征将野生基因型归为快代谢型(EM),将突变杂合基因型归为中间代谢型(IM),将突变纯合基因型归为慢代谢型(PM)。

1.4 临床随访内容 所有入选者通过电话以及再入院记录进行 6 个月随访,随访内容包括:急性心肌梗死、心源性死亡,以及患者再次经冠状动脉造影证明原支架内狭窄及血栓形成的情况。

1.5 统计学方法 采用 Excel 软件进行数据的录入及处理。使用 SPSS17.0 统计软件分析数据。连续性变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用单因素方差分析;分类变量描述使用频数、百分数,使用 χ^2 检验分析;相关性分析 MACE 与 CYP2C19 基因多态性的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各种基因芯片检测结果 见图 1。

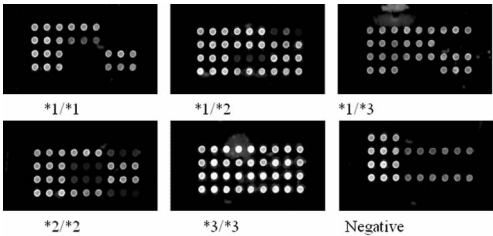


图 1 各种基因型基因芯片检测结果

2.2 检测结果 通过基因芯片检测患者 CYP2C19 681G>A 及 636G>A 位点,122 例患者中 EM 型(CYP2C19 * 1/ * 1)患者 51 例,占 41.8%,IM 型(CYP2C19 * 1/ * 2、* 1/ * 3)患者 58 例,占 47.5%,PM 型(CYP2C19 * 2/ * 2、* 3/ * 3)患者 12 例,占 9.8%,1 例检测结果为阴性,不能判断代谢类型。CYP2C19 * 1 的频率为 64.8%,CYP2C19 * 2 的频率为 27.0%,CYP2C19 * 3 的频率为 6.6%。

2.3 入选患者基本临床资料 入选各组患者的冠心病高危因素及随访用药情况见表 1,方差分析提示,入选患者在随访中冠心病危险因素及用药情况方面各项指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 3 组患者基本临床资料

组别	<i>n</i>	性别(男) [<i>n</i> (%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数 (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	目前吸烟 [<i>n</i> (%)]	糖尿病 [<i>n</i> (%)]	高血压 [<i>n</i> (%)]	血脂异常 [<i>n</i> (%)]
EM	51	34(66.7)	63.2 $\pm$ 12.8	22.9 $\pm$ 2.4	4(7.8)	26(51.0)	28(54.9)	24(47.0)
IM	58	46(79.3)	65.4 $\pm$ 13.4	22.7 $\pm$ 3.0	12(20.7)	20(34.5)	40(69.0)	28(48.3)
PM	12	8(66.7)	60.7 $\pm$ 8.0	24.5 $\pm$ 2.5	2(16.7)	10(83.3)	10(83.3)	10(83.3)
<i>P</i>		0.61	0.66	0.34	0.44	0.07	0.37	0.26

2.4 入选患者使用药物分布情况 见表 2。

表 2 3 组患者使用药物分布情况[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	ACEI/ARB	CCB	β -RB	他汀类	PPI	华法林
EM	51	38(74.5)	8(15.6)	48(94.1)	46(90.2)	2(3.9)	0(0.0)
IM	58	40(69.0)	24(41.4)	50(86.2)	54(93.1)	6(10.3)	2(3.5)
PM	12	12(100.0)	4(33.3)	12(100.0)	12(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
<i>P</i>		0.71	0.13	0.31	0.73	0.48	0.59

注:ACEI/ARB 为血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂,CCB 为钙通道阻滞剂, β -RB 为 β 受体阻滞剂,PPI 为质子泵抑制剂。

2.5 MACE 相关因素分析 将 CYP2C19 基因型别、服药情况及冠心病高危因素各项指标作为因素变量,分析与 MACE 发生的相关因素见表 3。由表 3 可见,糖尿病 CYP2C19 基因型别与发生 MACE 有相关性,差异有统计学意义,且 CYP2C19 基因型的相关程度更大。

2.6 随访 MACE 发生情况 见表 4。两组患者发生 MACE 情况差异有统计学意义($P < 0.05$),携带功能缺失性等位基因

组(IM 组及 PM 组)发生 MACE 的概率要高于 EM 组。

表 3 MACE 的 Logistic 回归分析

项目	OR	95%CI	<i>P</i>
性别	0.26	0.31~6.65	0.30
年龄	0.94	0.91~1.12	0.21
BMI	0.51	0.26~2.27	0.50
吸烟	0.14	0.25~20.70	0.21
糖尿病	14.50	0.40~7.40	0.049
高血压	7.15	0.05~1.49	0.16
血脂异常	6.20	0.42~6.64	0.12
ACEI/ARB	0.10	0.24~6.70	0.15
CCB	3.11	1.11~39.50	0.36
β -RB	5.86	0.19~16.30	0.30
CYP2C19	24.66	1.08~9.37	0.03

注:BMI 为体质量指数,ACEI/ARB 为血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂,CCB 为钙通道阻滞剂, β -RB 为 β 受体阻滞剂。

表 4 两组患者 MACE 事件的发生情况[n(%)]

组别	n	心肌梗死	支架内 血栓形成	支架内 再狭窄	死亡	总计
EM 组	51	2(3.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.9)
IM+PM 组	70	12(17.1)	4(5.7)	0(0.0)	2(2.8)	18(25.7)*

注:与 EM 组比较,**P*<0.05。

3 讨 论

氯吡格雷同所有的噻吩吡啶类药物一样,是一种前体药物,必须经过代谢产生其活性形式才能发挥抗血小板的作用^[5]。肝脏通过 P450 系列酶代谢氯吡格雷,有 2 个关键的氧化反应步骤,CYP2C19 基因酶作为关键的酶参与了这 2 步代谢,故 CYP2C19 基因多态性间接影响着患者服用氯吡格雷的抗血小板效果。直至目前,共发现 CYP2C19 等位基因 28 种,除了野生型外,27 种中的 11 种等位基因编码的酶活性已经被证实^[5],其中除了 CYP2C19*17 编码的酶活性增高以外,其余 10 种等位基因酶的活性缺失或减弱,而 CYP2C19*17 在中国汉族人群中的频率极低,大约为 1.56%;其余等位基因中 92%以上是 CYP2C19*2 和 CYP2C19*3,这两种等位基因酶的功能是缺失的。在中国的汉族人群中,CYP2C19*2 及 CYP2C19*3 是最常见的变异,这两种等位基因完全丧失代谢活性。根据上海交通大学生物化学与分子生物学实验室数据库,中国西部汉族人群(西安)CYP2C19*1 频率为 65.10%,CYP2C19*2 频率为 27.08%,CYP2C19*3 频率为 5.21%。本实验数据与之比较基本一致,说明入选样本具有代表性。

目前研究 CYP2C19 基因多态性影响氯吡格雷抗血小板活性的方式分为两种,一种是实验室测定服药后血液中血小板聚集试验^[6-7]、氯吡格雷代谢产物^[8]等方法;另外一种方式是随访患者临床症状及远期预后,随访观察患者发生缺血事件,如心肌梗死、卒中^[9]等。

本实验临床随访患者携带功能缺失型等位基因的患者发生 MACE 的概率要高于野生基因型患者,差异有统计学意义(*P*<0.05);通过 Logistic 回归分析得出,CYP2C19 基因多态性与冠心病患者的 MACE 发生有相关性,差异有统计学意义;在 multicenter 的国内、外研究中,绝大多数都支持 CYP2C19 基因多态性通过影响血小板活性改变患者的临床预后。美国食品和药物管理局甚至警告,称抗血小板药物氯吡格雷对代谢不佳人群效果有限,必须在药品标签上黑框警告并着重强调:CYP2C19 基因型别对氯吡格雷药代动力学、药效学以及临床反应的影响,提醒在给予患者服用氯吡格雷时注意患者的 CYP2C19 基因型别。

对于携带 CYP2C19 功能缺失型等位基因的冠心病患者,目前有两种观点认为可以解决“氯吡格雷抵抗”的问题:一种观点是将经典双联抗血小板药物改为“阿司匹林+氯吡格雷+西洛他唑”三联抗血小板药物^[10],该方案相对于经典的双重抗血小板药物,能更有效地预防 MACE,尤其是支架内血栓形成,且并不增加出血风险,但其有效性还需要更多临床医学证据;另外一种观点是将氯吡格雷换为新型 P2Y₁₂ 拮抗剂普拉格雷或替格瑞洛,即“阿司匹林+氯吡格雷”改为“阿司匹林+普拉格雷”^[11]或“阿司匹林+替格瑞洛”^[12],已证明这两种方案在降低心源性死亡、心肌梗死、卒中方面优于氯吡格雷,但颅内出

血及微小出血的发生率要高于氯吡格雷组,由此提示需要综合评估患者的出血风险。

虽然入选本研究患者的 CYP2C19 各种等位基因频率与中国西部汉族人群 CYP2C19 基因多态性数据库中的数据基本一致,且数据表明至少携带一种功能缺失型基因的患者再发心肌梗死、心源性死亡、支架内血栓的发生率要高于野生型 CYP2C19 基因型患者,且差异有统计学意义。但本研究的不足之处在于样本量偏少,非大样本、多中心研究,不排除混杂因素的干扰,同时随访患者的时间为 6 个月,时间相对较短,需更长时间的随访,以了解两组患者远期预后情况。

在实际应用中,从临床价值、成本考虑,对冠心病患者药物治疗前均进行 CYP2C19 基因多态性检测似乎还未被临床医生和患者接受,且该基因检测费用较高,需要开发更简便、低成本的检测方法。在解决氯吡格雷抵抗问题上,要找到一种既不受 CYP2C19 基因多态性影响,同时又不增加出血风险的抗血小板治疗方案,还需要更多的基础研究及临床循证医学证据。

参考文献

[1]

Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease;2011 update;a guideline from the American heart association and American college of cardiology foundation [J]. Circulation,2011,124(22):2458-2473.

[2]

Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anti-coagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention; an open-label, randomised, controlled trial [J]. Lancet,2013,381(9872):1107-1115.

[3]

Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events[J]. N Engl J Med,2009,360(4):363-375.

[4]

Sofi F, Giusti B, Marcucci R, et al. Cytochrome P450 2C19*2 polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel; a meta-analysis[J]. Pharmacogenomics J,2011,11(3):199-206.

[5]

Kubica A, Kozinski M, Grzesk G, et al. Genetic determinants of platelet response to clopidogrel[J]. J Thromb Thrombolysis,2011,32(4):459-466.

[6]

Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy [J]. Am J Cardiol, 2009,104(2):227-233.

[7]

赵威,任娜,刘桐言,等. 冠状动脉介入治疗后应用氯吡格雷治疗的患者血小板活化情况[J]. 检验医学与临床, 2013,10(9):1076-1077.

[8]

Zhou H, Meng S, Zhao J, et al. Influence of genetic and non-genetic factors on the plasma concentrations of the clopidogrel metabolite(SR26334) among Chinese patients [J]. Clin Chim Acta,2013,416(1):50-53.

[9]

Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. (下转第 1766 页)

器法出现 2.60% 的正偏差,而手工法 NRBC 范围为 10.50%~241.00% 时仪器法显示 -3.11% 的负偏差。

健康成人外周血片中找到 1 NRBC/100 WBC 就有意义,但过去认为大于或等于 2 NRBC/100 WBC 时临床才有意义且需要报告,大于或等于 10 NRBC/100 WBC 时需校正 WBC 总数。本研究结果表明,仪器法 NRBC≥3.00% 时,有 76.9% 以上的标本手工法结果大于或等于 2 NRBC/100 WBC。按照临床实际情况需要考虑 XE-2100 可选择 NRBC 在 0.00%~3.00% 任何数值作为报警阈值。本研究结果显示,仪器法 NRBC≥2.00% 时,91.7%~100.0% 的标本手工法大于或等于 1.00%,故可选择 NRBC≥2.00% 作为仪器法 NRBC 报警阈值。仪器采用全血细胞计数(CBC)+DLC 模式时只有 NRBC 报警,如果有 NRBC 报警提示时就需要进行 CBC+NRBC 模式重新检测,从而计数 NRBC 及自动校正 WBC 总数。

手工法 NRBC 在 0.00%~10.00% 的标本经 XE-2100 仪器检测得到的 NRBC 范围与先前报道相关性很好^[6]。本研究结果表明,手工法 NRBC 为 1.00% 的标本 XE-2100 仪器法 NRBC 为 0.04%~4.35%。NRBC 手工法为 5.00% 的标本仪器法 NRBC 为 4.10%~5.85%。

仪器法 NRBC 结果重复性明显好于手工法(表 4)。XE-2100 高、中、低值 NRBC 平均 CV 为 8.0%,手工法平均 CV 为 22.7%。数据表明仪器法计数 NRBC 的数量较手工法多,且能较客观地分析 NRBC 的参数,具有较好的重复性,高值 NRBC 时更明显。

35 份手工法分类 200 个 WBC 未发现 NRBC 的标本,仪器法检测有 21 份(60%)NRBC 为 0.04%~4.10%。分析原因可能:(1)存在一些与 NRBC 形态相似的细胞,如小淋巴细胞、固缩/退化细胞、浆细胞;其他非特异性原因,如纤维蛋白丝或血小板聚集,导致仪器法出现一定的假阳性结果,这时必须要有手工显微镜检查核片,以判断仪器法是否为假阳性结果^[7]。(2)尽管显微镜分类计数常作为“金标准”来判断有无 NRBC,但因显微镜手工分类仅计数 100~200 个细胞,远远少于仪器法计数量,同时由于血涂片上有核细胞分布区域差异,引起显微镜手工法分类的固有偏差^[8-9]。本文遇到计数 100 或 200 个 WBC 时未见到 NRBC,但全片(尤其是片尾或片边缘)浏览时偶尔会发现 NRBC,因手工计数细胞量限制了镜检结果的准确性,此时必须以仪器结果为参考,尽可能全片观察以查找 NRBC。另一方面,将 XE-2100 仪器法 NRBC 为 0.00% 的标本通过手工镜检法对仪器法结果核实,24 份标本中 14 份(58.3%)手工法未发现 NRBC,8 例(33.3%)显示小于或等于 1 NRBC/100 WBC,1 例(4.2%)发现 2 NRBC/100 WBC,余 1 例

(4.2%)发现 4 NRBC/100 WBC。由此表明仪器法会漏检少部分标本,引起仪器法假阴性的原因不甚清楚,分析这些标本均来自恶性肿瘤患者(乳腺癌、肺癌、胰腺癌、淋巴瘤),可能与化疗、免疫抑制治疗导致 WBC 总数减少有关,标本 WBC 最低为 1 000/μL。但对于这部分标本,仪器法均伴有其他异常 WBC 和(或)血小板异常报警,也进行了显微镜检法复核。

总之对伴有其他异常报警的标本,仍需仔细进行手工镜检法核实,防止 NRBC 遗漏。

参考文献

[1] de Keijzer MH, van der Meer W. Automated counting of nucleated red blood cells in blood samples of newborns [J]. Clin Lab Haematol, 2002, 24(6): 343-345.

[2] Philip AG, Tito AM. Increased nucleated red blood cell counts in small for gestational age infants with very low birth weight[J]. Am J Dis Child, 1989, 143(2): 164-169.

[3] Walters J, Garrity P. Performance evaluation of the Sysmex XE-2100 hematology analyser [J]. Lab Hematol, 2000, 6(1): 83-92.

[4] Ruzicka K, Veitl M, Thalhammer-Scherrer R, et al. The new hematology analyzer Sysmex XE-2100; performance evaluation of a novel white blood cell differential technology[J]. Arch Pathol Lab Med, 2001, 125(3): 391-396.

[5] Fernandez B. Identification and enumeration of nucleated red blood cells in peripheral blood [J]. Sysmex J Int, 2002, 12(2): 56-62.

[6] 强克萍, 侯兴宁. 血细胞分析仪自动计数外周血有核红细胞的临床应用[J]. 宁夏医学院学报, 2007, 29(4): 388-389.

[7] Schaefer M, Rowan RM. The clinical relevance of nucleated red blood cell counts[J]. Sysmex J Int, 2000, 10(2): 59-63.

[8] 李建英. 血细胞分析仪自动计数外周血有核红细胞的应用研究[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(6): 606-609.

[9] Danise P, Maconi M, Barrella F, et al. Evaluation of nucleated red blood cells in the peripheral blood of hematological diseases[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 50(2): 357-360.

(收稿日期: 2013-11-05 修回日期: 2014-02-10)

(上接第 1763 页)

Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel[J]. N Engl J Med, 2009, 360(4): 354-362.

[10] Geng DF, Liu M, Jin DM, et al. Cilostazol-based triple antiplatelet therapy compared to dual antiplatelet therapy in patients with coronary stent implantation; a meta-analysis of 5,821 patients[J]. Cardiology, 2012, 122(3): 148-157.

[11] Wiviott SD, White HD, Ohman EM, et al. Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or with-

out angiography: a secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial[J]. Lancet, 2013, 382(9892): 605-613.

[12] James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management; substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (Plato) trial[J]. BMJ, 2011, 342: d3527.

(收稿日期: 2013-10-25 修回日期: 2014-02-21)