

【探讨与交流】

氯吡格雷联用不同质子泵抑制剂对携带 *CYP2C19* 失功能基因患者经皮冠状动脉介入治疗术后血小板活性的影响

王全河, 翟关群

(郑州市中心医院心内科, 郑州 1450000)

摘要: **目的** 考察氯吡格雷联用不同质子泵抑制剂 (PPI) 对携带 *CYP2C19* 失功能基因患者在经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后血小板活性的影响。 **方法** 纳入 2012 年 4 月至 2018 年 2 月在我院心内科住院并行 PCI 术的冠心病患者, 将 *CYP2C19**2 位点为 *2/*2 或 *2/*3 的患者 200 例作为研究组, 将 *CYP2C19* *1/*1 的患者 229 例作为对照组, 将上述两组各分为 3 个亚组, 68 例研究 1 组、67 例研究 2 组和 65 例研究 3 组, 80 例对照 1 组、79 例对照 2 组和 70 例对照 3 组。所有患者 PCI 术后均给予阿司匹林首次 300 mg, 之后 100 mg/d 及氯吡格雷 75 mg/d 进行常规治疗, 对照 1 组和研究 1 组给予奥美拉唑 40 mg/d, 对照 2 组和研究 2 组给予泮托拉唑 40 mg/d。记录所有组别患者 PCI 术后、术后 1 个月、6 个月和 1 年的血小板活性及不良事件发生情况。 **结果** PCI 术后 1 年, 与各对照组相比, 除研究 3 组 PF 升高外, 其余各研究组 CR 及 PF 均降低 ($P < 0.05$); 与对照 3 组相比, 对照 1 组及 2 组 CR 及 PF 均降低 ($P < 0.05$); 与研究 3 组相比, 研究 1 组及 2 组 CR 及 PF 均降低 ($P < 0.05$)。PCI 术后 1 年内各组患者均无死亡案例。PCI 术后 6 个月, 各组消化道出血和再发不良心血管事件情况相当 ($P > 0.05$)。PCI 术后 1 年, 研究 3 组和对照 3 组的消化道出血发生率较高, 但无统计意义 ($P > 0.05$); 研究 1 组和研究 2 组术后 1 年心血管事件发生率较高 ($P < 0.05$)。 **结论** 推荐氯吡格雷和阿司匹林联合泮托拉唑用于携带 *CYP2C19* 失功能基因冠心病 PCI 术后预防, 但不推荐联合奥美拉唑。

关键词: 氯吡格雷; 质子泵抑制剂; *CYP2C19*; 失功能基因; 经皮冠状动脉介入治疗 (PCI); 血小板活性

中图分类号: R541.4; R973^{+.2}; R975^{+.2} 文献标志码: A 文章编号: 1672-9188(2019)03-0184-06

DOI: 10.13683/j.wph.2019.03.007

Effect of clopidogrel combined with different proton pump inhibitors on platelet activity of patients with *CYP2C19* deficient gene after percutaneous coronary intervention

WANG Quan-he, ZAI Guan-qun

(Department of Cardiology, Zhengzhou Central Hospital, Zhengzhou 1450000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of clopidogrel combined with different proton pump inhibitors (PPI) on platelet activity after percutaneous coronary intervention (PCI) in coronary heart disease patients with *CYP2C19* deficient gene. **Methods** We examined patients with coronary artery disease who were treated with PCI in our department of cardiology from April 2012 to February 2018, and the *CYP2C19**2 loci were *2/*2 or *2/*3 as the study group, and patients with *CYP2C19**1/*1 as the control group. The above 2 groups were divided into 3 subgroups; which were 68 cases in the study 1 group, 67 cases in the study 2 group and 65 cases in the study 3 group, 80 cases in the control 1 group, 79 cases in the control 2 group and 70 cases in the control 3 group. All patients received aspirin 300 mg for the first time after PCI, followed by routine treatment with 100 mg/d and clopidogrel 75 mg/d, and control 1 group and study 1 group received omeprazole 40 mg/d, control 2 group and study 2 The group were given pantoprazole 40 mg/d. The platelet activity and adverse events were recorded in all groups after PCI, 1 months, 6 months and 1 year after PCI. **Results** One year after PCI,

收稿日期: 2018-12-10; 修回日期: 2019-03-07

作者简介: 王全河, 副主任医师, 研究方向: 冠心病的诊断与治疗。

compared with the each control group, except for the PF of the study 3 group increased, the CR and PF of other study groups were decreased ($P<0.05$). Compared with the control 3 group, the CR and PF of control 1 group and control 2 group were decreased ($P<0.05$). Compared with the study 3 group, the CR and PF of study 1 group and study 2 group were decreased ($P<0.05$). There was no death in each group within 1 year after PCI. Gastrointestinal hemorrhage and recurrent adverse cardiovascular events were similar in all groups at 6 months after PCI ($P>0.05$). One year after PCI, the incidence of gastrointestinal hemorrhage in study 3 group and control 3 group was higher, but there was no statistically significant ($P>0.05$). The incidence of cardiovascular events in study 1 group and study 2 group was higher ($P<0.05$). **Conclusions** The combination of clopidogrel and aspirin with pantoprazole is recommended for prevention of coronary heart disease with *CYP2C19* deficient gene after PCI, but omeprazole is not recommended.

Key words: clopidogrel; proton pump inhibitors; *CYP2C19*; loss-of-function genes; percutaneous coronary intervention (PCI); platelet activity

冠状动脉粥样硬化性心脏病又称为冠心病, 其主要机制为动脉粥样硬化病变诱导冠状动脉变窄甚至闭塞, 引起心肌缺血、缺氧, 轻者可表现为心绞痛, 重者可发生猝死。随着生活水平的提高、饮食结构的改变及社会老龄化进程的推进, 其发病率日益升高, 冠心病已成为危害人类健康的疾病^[1-2]。经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 是冠心病的主流治疗方法, 但 PCI 术后支架内血栓仍可造成急性心肌梗死, 甚至猝死的不良后果, 因此 PCI 术后常给予阿司匹林联合氯吡格雷防止支架内血栓形成。阿司匹林联合氯吡格雷可抑制血小板聚集, 从而降低心血管系统缺血性事件的发生^[3-4]。但仍有 4% ~ 30% 的患者难以获得预期效果, 甚至再次发生心血管系统缺血性事件, 这一定程度与氯吡格雷低反应性相关, 临床将这种现象称为氯吡格雷抵抗^[5-7]。氯吡格雷经肝细胞色素 (CY)P450 系列酶作用转化为具有抗血小板活性的代谢物, 该代谢物与血小板表面二磷酸腺苷 (ADP) 受体 P2Y₁₂ 竞争性结合, 阻断 ADP 与 P2Y₁₂ 受体结合, 从而抑制血小板聚集^[8]。约有 45% 的氯吡格雷由 *CYP2C19* 基因编码的蛋白介导活化。*CYP2C19* 存在遗传多态性, 变异型 *2 与 *3 与代谢功能缺失有关, 即失功能基因^[9-10]。*CYP2C19* 失功能基因型患者的氯吡格雷活性代谢物水平较低, 对于这类患者应给予双倍剂量氯吡格雷; 但也有研究认为氯吡格雷属于前体药物, 超过 85% 的氯吡格雷在肝脏转化为无活性物质, 仅有 15% 的转化为活

性成分, 因此较小剂量即可发挥作用, 而 *CYP2C19* 失功能基因对氯吡格雷的药效发挥无明显影响^[11-12]。可见对于氯吡格雷在冠心病 PCI 术后的服药剂量尚无统一观点^[13]。另一方面, 阿司匹林联合氯吡格雷进行抗血小板治疗, 在减少心血管系统缺血性事件的同时也增加了如上消化道出血等出血性并发症的发生风险。美国心脏病学基金会、美国胃肠病学会及美国心脏协会于 2008 年联合建议预防性地联合使用质子泵抑制剂 (PPI) 以降低消化道出血风险^[14]。但多项研究显示, PPI 可能会降低氯吡格雷抑制血小板聚集的效果, 进而增加患者再入院及死亡等不良事件的发生率; 此外, 同为 PPI 的不同药物对氯吡格雷的影响也存在争议, 例如奥美拉唑和泮托拉唑对氯吡格雷的影响截然不同^[15-16]。基于以上论述, 本研究拟考察氯吡格雷联合奥美拉唑或泮托拉唑对携带 *CYP2C19* 失功能基因患者 PCI 术后血小板活性影响, 为携带 *CYP2C19* 失功能基因患者 PCI 术后抗凝治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入 2012 年 4 月至 2018 年 2 月在我院心内科住院的冠心病患者 439 例为研究对象, 所有患者均符合纳入标准。纳入标准: ①年龄 18 ~ 75 岁; ②符合冠心病诊断标准^[17]; ③接受 PCI 治疗, 且术后均服用氯吡格雷进行抗血小板治疗。排除标准: ①合并先心病、心肌病、心肌炎及感染性心内膜炎者;

②存在严重的肝、肾及消化道功能异常者；③凝血功能障碍者；④有良 / 恶性肿瘤史者；⑤对氯吡格雷存在过敏者。本研究通过院医学伦理委员会批准，所有受试者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

所有入选患者 PCI 术后经逆转录聚合酶链反应检测，将 CYP2C19*2 位点为 *2/*2 或 *2/*3 的 200 例患者作为研究组，将 CYP2C19*1/*1 的患者 229 例作为对照组。将上述两组随机各分为 3 个亚组，即研究 1 组 68 例、研究 2 组 67 例以及研究 3 组 65 例；对照 1 组 80 例、对照 2 组 79 例和对照 3 组 70 例。分别予以相应治疗后，比较所有组别患者 PCI 术后、术后 3 个月、6 个月及 1 年的血小板活性，记录所有患者再发心血管不良事件及其他不良事件发生情况。

1.3 治疗方案

所有患者 PCI 术后均给予阿司匹林联合氯吡格雷治疗，其中阿司匹林治疗剂量为首次 300 mg，之后 100 mg/d，氯吡格雷为 75 mg/d。对照 1 组和研究 1 组在此基础上给予奥美拉唑 40 mg/d，对照 2 组和研究 2 组则给予泮托拉唑 40 mg/d。

1.4 观察指标

1.4.1 血小板活性

采用凝血和血小板功能分析仪（英国 Viscell 公司）记录所有患者治疗前、后的凝血激活时间（ACT）、凝血速率（CR）及血小板功能（PF）。其中，ACT 反映内源性凝血系统的状况，参考值 100 ~ 155 s；CR 为凝血酶作用下纤维蛋白形成的速率，参考常值为 9 ~ 35 cs/min。PF 则为血液标本结束液态阶段（即纤维蛋白多聚体形成）后凝血收缩的强度及速度，参考值 ≥ 1.5 。

1.4.2 不良事件观察

记录所有患者 1 年内死亡情况，包括以既往病史导致死亡或由相关危险因素导致死亡。记录所有患者 PCI 术后 6 个月以及 1 年内再发心血管不良事件（如心肌梗死、急性心力衰竭、心律失常及急性冠脉综合征等原因再入院）及消化道出血发生情况。

1.5 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件对所有数据进行处理、分析。各组指标的检测结果均以均数 \pm 标准差表示，各组均数的比较采用 *t* 或单因素方差分析检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

表 1 患者一般情况

Table 1 The baseline characteristic of patients

参数	研究1组 (n=68)	研究2组 (n=67)	研究3组 (n=65)	对照1组 (n=80)	对照2组 (n=79)	对照3组 (n=70)
男/例：女/例	45 : 23	48 : 19	45 : 20	50 : 30	48 : 31	45 : 25
年龄/岁	54.3 \pm 12.4	55.9 \pm 12.6	55.6 \pm 12.4	57.1 \pm 11.8	53.9 \pm 10.9	54.2 \pm 10.8
PCI术后残余狭窄/%	9.8 \pm 4.2	9.6 \pm 4.2	9.8 \pm 3.9	9.7 \pm 3.9	9.5 \pm 3.8	9.6 \pm 4.1
支架个数/例	2.1 \pm 0.6	2.2 \pm 0.5	2.3 \pm 0.4	2.2 \pm 0.7	2.2 \pm 0.6	2.3 \pm 0.7
左主干病变/例	4	6	5	5	4	6
吸烟患者/例	35	39	35	42	34	37
饮酒患者/例	32	30	32	40	34	35
收缩压/mmHg	135.6 \pm 16.2	139.5 \pm 15.7	138.9 \pm 15.9	137.5 \pm 11.9	140.6 \pm 10.9	138.2 \pm 10.7
舒张压/mmHg	91.5 \pm 9.8	92.6 \pm 9.6	92.5 \pm 9.4	94.2 \pm 8.9	94.6 \pm 9.7	95.1 \pm 9.4
血糖/mmol·L ⁻¹	5.8 \pm 1.2	5.9 \pm 1.5	6.0 \pm 1.2	6.2 \pm 1.3	5.7 \pm 1.4	6.0 \pm 1.5
总胆固醇/mmol·L ⁻¹	4.2 \pm 1.3	4.5 \pm 1.5	4.6 \pm 1.5	4.3 \pm 1.6	4.7 \pm 1.4	4.3 \pm 1.5
低密度脂蛋白胆固醇/mmol·L ⁻¹	2.6 \pm 0.9	2.8 \pm 0.8	2.7 \pm 0.7	2.7 \pm 0.9	2.9 \pm 0.7	2.8 \pm 0.7
高密度脂蛋白胆固醇/mmol·L ⁻¹	1.4 \pm 0.7	1.6 \pm 0.8	1.5 \pm 0.7	1.5 \pm 0.9	1.7 \pm 0.8	1.6 \pm 0.7
三酰甘油/mmol·L ⁻¹	1.7 \pm 0.9	1.6 \pm 0.6	1.6 \pm 0.9	1.8 \pm 0.7	1.5 \pm 0.7	1.6 \pm 0.8

2 结果

2.1 一般情况

6 组患者的性别、年龄、PCI 术后残余狭窄、支架个数、左主干病变、吸烟、饮酒、血压、血糖及血脂等一般情况无差异, 具有可比性 ($P > 0.05$), 详见表 1。

2.2 各组血小板活性比较

6 组患者治疗前 ACT、CR 和 PF 均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。PCI 术后、术后 1 个月、6 个月及 1 年, 各组间 ACT 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。PCI 术后、术后 1 个月及 6 个月, 各组间 CR 及 PF 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 1 年, 与各对照组相比, 除研究 3 组 PF 升高外, 其余各研究组 CR 及 PF 均降低, 且差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 各对照组组间比较显示, 与对照 3 组相比, 对照 1 组及 2 组 CR 及 PF 均降低, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 各研究组组间比较显示, 与研究 3 组相比, 研究 1 组及 2 组 CR 及 PF 均降低, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 2。

2.3 各组 PCI 术后再发不良心血管事件及其他不良事件比较

PCI 术后 1 年内各组患者均无死亡案例。PCI 术后 6 个月, 各组消化道出血及再发心血管不良事件情况相当 ($P > 0.05$)。PCI 术后 1 年, 研究 3 组和对照 3 组的消化道出血发生率较高, 但差异无统计意义 ($P > 0.05$), 研究 1 组和研究 2 组再发心血管不良事件发生率较高 ($P < 0.05$), 详见表 3。

3 讨论

阿司匹林联用氯吡格雷经临床证实可明显减少冠心病患者 PCI 术后缺血性心血管事件发生, 但同时也会增加胃肠道出血事件的发生风险, 由此推荐联用 PPI 以减少胃肠道出血风险^[18]。临床常发生氯吡格雷抵抗现象, 氯吡格雷抵抗可增加心血管不良事件发生率, *CYP2C19* 基因多态性与氯吡格雷抵抗存在一定的相关性。*CYP2C19**2 与 *CYP2C19**3 是 *CYP2C19* 基因主要的突变位点, 这两个位点突变可

表 2 6 组患者的血小板活性比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of platelet activity in patients among six groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	ACT/s	CR/cs·min ⁻¹	PF
研究1组 (n=68)	治疗前	1.8±0.7	29.7±8.1	1.3±0.7
	PCI术后	1.8±0.9	29.5±7.5	1.3±0.8
	术后1个月	1.8±0.8	30.5±7.6	1.6±0.5
	术后6个月	1.7±1.1	30.9±6.9	1.5±0.7
	术后1年	1.8±0.9	22.2±5.8* [▲]	1.0±0.5* [▲]
研究2组 (n=67)	治疗前	1.8±0.9	29.6±8.2	1.3±0.6
	PCI术后	1.6±0.8	29.4±9.5	1.5±0.7
	术后1个月	1.7±0.8	29.5±7.9	1.5±0.6
	术后6个月	1.6±0.8	29.9±7.5	1.6±0.8
	术后1年	1.7±0.8	23.7±6.2* [▲]	1.1±0.6* [▲]
研究3组 (n=65)	治疗前	1.8±0.8	29.6±8.0	1.3±0.5
	PCI术后	1.6±0.7	30.1±8.9	1.6±0.8
	术后1个月	1.7±0.9	30.4±8.4	1.6±0.7
	术后6个月	1.7±0.9	30.4±7.3	1.6±0.9
	术后1年	1.7±0.9	30.6±7.5 [△]	1.6±0.6 [△]
对照1组 (n=80)	治疗前	1.8±0.7	29.8±7.9	1.3±0.7
	PCI术后	1.7±0.9	30.5±8.6	1.6±0.6
	术后1个月	1.6±0.9	29.7±8.2	1.4±0.6
	术后6个月	1.8±0.9	29.8±7.2	1.4±0.9
	术后1年	1.9±0.8	26.4±6.5 [△]	1.2±0.5 [△]
对照2组 (n=79)	治疗前	1.8±0.9	29.6±8.3	1.3±0.9
	PCI术后	1.6±0.8	29.5±7.6	1.5±0.9
	术后1个月	1.9±0.9	29.6±8.3	1.4±0.7
	术后6个月	1.9±0.9	29.6±7.6	1.3±0.6
	术后1年	1.9±0.7	27.1±6.7 [△]	1.2±0.6 [△]
对照3组 (n=70)	治疗前	1.8±0.7	29.6±8.3	1.3±0.8
	PCI术后	1.7±0.9	30.4±7.9	1.6±0.8
	术后1个月	1.7±0.8	30.4±7.5	1.5±0.7
	术后6个月	1.8±0.8	29.4±7.5	1.4±0.7
	术后1年	1.9±0.8	32.9±7.2	1.4±0.5

与对照1组相比, * $P < 0.05$; 与对照2组相比, [#] $P < 0.05$; 与对照3组相比, [△] $P < 0.05$; 与研究3组相比, [▲] $P < 0.05$

vs control group 1, * $P < 0.05$; vs control group 2, [#] $P < 0.05$; vs control group 3, [△] $P < 0.05$; vs study group 3, [▲] $P < 0.05$

降低 *CYP2C19* 酶活性, 进而影响氯吡格雷的抗血小板作用^[19-20]。有研究显示, 携带 *CYP2C19* 失功能基因的患者氯吡格雷抵抗的发生率显著高于该基因野生型的患者^[21]。而氯吡格雷与 PPI 在代谢时可竞争同一个结合位点, 因此对于携带 *CYP2C19* 失功能基

表3 6组患者PCI术后再发不良心血管事件及其他不良事件比较[n(%)]

Table 3 Comparison of relapse in adverse cardiovascular events and other adverse events after PCI among six groups

参数	研究1组(n=68)	研究2组(n=67)	研究3组(n=65)	对照1组(n=80)	对照2组(n=79)	对照3组(n=70)	χ^2	P
术后1年死亡	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	-	-
术后6个月消化道出血	3(4.41)	4(5.97)	7(10.77)	2(2.50)	2(2.53)	4(5.71)	3.646	0.302
术后6个月再发心血管不良事件	6(8.82)	5(7.46)	5(7.69)	6(7.50)	7(8.86)	7(10.00)	0.623	0.891
术后1年消化道出血	6(8.82)	8(11.94)	15(23.08)	4(5.00)	5(6.33)	12(17.14)	6.932	0.074
术后1年再发心血管不良事件	18(26.47)	14(20.90)	10(15.38)	9(11.25)	9(11.39)	7(10.00)	8.675	0.034

因的患者,应用PPI又会进一步削弱氯吡格雷的抗血小板作用。PPI不同药物对氯吡格雷抗血小板作用的影响不同。研究显示,每日给予40 mg奥美拉唑,同时给予75 mg氯吡格雷,携带CYP2C19失功能基因者外周血奥美拉唑的活性成分5-羟奥美拉唑明显减少,约为CYP2C19功能正常基因者的3/4;而泮托拉唑则可通过硫酸化Ⅱ相代谢,可不依赖CYP2C19基因代谢^[12,22]。

本研究结果显示,对于携带CYP2C19失功能基因的患者,仅给予氯吡格雷和阿司匹林的研究3组,患者给药1年内的消化道出血事件有增加的趋势。氯吡格雷和阿司匹林联用基础上给予奥美拉唑的研究1组,其消化道出血患者虽有降低,但心血管不良事件发生数量增加。氯吡格雷和阿司匹林联用基础上给予泮托拉唑的研究2组,其消化道出血及心血管事件均有一定程度降低,类似的趋势也可见于CYP2C19功能正常的患者。上述结果提示,氯吡格雷、阿司匹林及奥美拉唑或泮托拉唑联用,短期内(6个月)对血小板活性影响相当,但随着给药时间延长至1年,不同药物对血小板活性的影响存在差异;氯吡格雷联合阿司匹林可增加患者消化道出血的风险,尤以携带CYP2C19失功能基因的患者明显;与奥美拉唑比,泮托拉唑对氯吡格雷抗血小板聚集的影响相对较小,推荐氯吡格雷和阿司匹林联用泮托拉唑用于冠心病PCI术后预防治疗。美国FDA与欧洲药品机构推荐对接受氯吡格雷治疗的冠心病患者不推荐应用PPI,尤其奥美拉唑,本研究结果与文献一致^[23]。但氯吡格雷与PPI同时服用可降

低氯吡格雷的抗血小板作用,从而增加心血管不良事件发生率的问题仍存争议。美国心脏病学会及心血管造影术学会认为,目前没有充分的前瞻性临床研究证据支持氯吡格雷与PPI联用可增加消化道或心脑血管意外等不良反应发生^[24]。对此,由于本研究纳入的案例较少且观察时间尚短,为得到更可靠的结论,有必要延长观察时间、增加病例数进行更深入研究。

4 结论

推荐氯吡格雷和阿司匹林联合泮托拉唑用于携带CYP2C19失功能基因冠心病PCI术后预防,但不推荐联合奥美拉唑。

参考文献:

- [1] 方莉,刘瑶,张永香,等. CYP2C19基因多态性与氯吡格雷个体化用药的相关性研究[J]. 川北医学院学报, 2018, 33(1): 70-73.
- [2] 马辉,吕慧怡,于晓杰,等. 细胞色素P450 2C19基因多态性对氯吡格雷抗血小板作用的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(19): 1909-1911.
- [3] 石琳,常奕,王斌. 急性冠脉综合征患者细胞色素P450的2C19基因多态性与氯吡格雷抗血小板作用及其预后的关系研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(21): 2583-2589.
- [4] Modak AS, Klyarytska I, Kriviy V, et al. The effect of proton pump inhibitors on the CYP2C19 enzyme activity evaluated by the pantoprazole-¹³C breath test in GERD patients: clinical relevance for personalized medicine[J]. J Breath Res, 2016, 10(4): 046017-046017.
- [5] 王晋星一,刘倩,严进红,等. CYP2C19基因多态性对氯吡格雷低反应影响的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(6): 806-809.

- [6] 孙宁宁, 庞晓. *CYP2C19* 基因检测对冠心病患者氯吡格雷药物治疗的临床意义[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(4): 309-313.
- [7] Mandurino-Mirizzi A, Leonardi S, Melloni C. Concomitant use of proton pump inhibitors and dual antiplatelet therapy for cardiovascular outcomes[J]. Minerva Endocrinol, 2017, 42(3): 228-237.
- [8] 曾安宁, 熊德高, 石建, 等. 对氯吡格雷不同反应的冠状动脉疾病患者基因型差异研究[J]. 中国药房, 2017, 28(11): 1448-1451.
- [9] Yi X, Han Z, Zhou Q, *et al.* Concomitant use of proton-pump inhibitors and clopidogrel increases the risk of adverse outcomes in patients with ischemic stroke carrying reduced-function *CYP2C19**2[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2018, 24(1): 55-62.
- [10] 沈智杰, 陈晓康, 王英杰, 等. 229例急性冠脉综合征氯吡格雷抵抗患者 *CYP2C19* 基因多态性与中医证型分布的相关性[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(3): 291-296.
- [11] 齐林, 乔辉, 韩静贤, 等. *CYP2C19* 基因多态性与冠心病患者氯吡格雷疗效的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(4): 488-489.
- [12] Tangamornsuksan W, Thiansupornpong P, Morasuk T, *et al.* A pharmacokinetic model of drug-drug interaction between clopidogrel and omeprazole at *CYP2C19* in humans[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2017, 17(7): 2704-2707.
- [13] 李林峰, 蔡新勇, 郭邦国, 等. *CYP2C19* 基因型检测与血小板聚集实验对指导氯吡格雷用药的研究[J]. 江西医药, 2016, 51(12): 1390-1393.
- [14] 杜兰芳. ACCF / ACG / AHA2008降低抗血小板治疗及应用非甾体类抗炎药物胃肠道风险的专家共识[J]. 心血管病学进展, 2009, 30(1): 2-4.
- [15] 金玉, 谭诗云, 张家明. 质子泵抑制药和H2受体阻断药对氯吡格雷抗血小板作用的影响[J]. 医药导报, 2016, 35(5): 501-504.
- [16] 黄娇, 于海初, 孙桂霞, 等. *CYP2C19* 指导ACS行PCI患者抗血小板药物选择的研究[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(4): 342-345.
- [17] 颜红兵, 马长生, 霍勇. 临床冠心病诊断与治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 5-7.
- [18] Lu M. Report: impact of drug combination of clopidogrel and pantoprazole in the prognosis of patients with transient ischemic attack[J]. Pak J Pharm Sci, 2017, 30(1): 217-221.
- [19] 吴易, 吴晓琰, 张玉. *CYP2C19* 基因多态性对老年人联用质子泵抑制剂与氯吡格雷的抑酸和抗血小板效果的影响[J]. 中华老年病研究电子杂志, 2015, 2(3): 22-29.
- [20] 孙亚勤, 杨胜利, 杨勇. 冠心病介入术后氯吡格雷低反应性与 *CYP2C19* 基因多态性的关系[J]. 武警医学, 2015, 26(6): 580-583.
- [21] Choi YJ, Kim N, Jang IJ, *et al.* Pantoprazole does not reduce the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized controlled trial in Korea[J]. Gut Liver, 2017, 11(4): 504-511.
- [22] Simon N, Finzi J, Cayla G, *et al.* Omeprazole, pantoprazole, and *CYP2C19* effects on clopidogrel pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in stable coronary artery disease patients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2015, 71(9): 1059-1066.
- [23] Zou D, Goh KL. East Asian perspective on the interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(6): 1152-1159.
- [24] Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, *et al.* ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(12): 2533-2549.

(责任编辑: 王 佳)

广告索引

封二 石家庄四药有限公司
封三 辰欣药业股份有限公司
前插1 山东罗欣药业集团股份有限公司

前插2 江苏豪森药业股份有限公司
前插3 《世界临床药物》征订信息