

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.25.023

细胞色素 P450 2C19 基因多态性与冠心病介入术后心血管事件的相关性研究

高琼¹, 何艳^{2#}, 蒲大伟¹, 刘兴德², 吴立荣²

(1. 贵州医科大学, 贵阳 550001; 2. 贵州医科大学附属医院心血管内科, 贵阳 550001)

[摘要] **目的** 探讨细胞色素 P450(CYP)2C19 基因多态性与冠心病患者介入术(PCI)术后主要不良心血管事件的相关性。**方法** 选取贵州医科大学附属医院心血管内科行 PCI 手术的冠心病患者 233 例, 所有患者术后规范给予阿司匹林、氯吡格雷双联抗血小板治疗。随访获得患者术后 1 年内主要不良心血管事件(不稳定型心绞痛、非致死性心肌梗死、心源性死亡、支架内再狭窄)的发生情况, 将患者分为心血管事件组和非心血管事件组; 采用 PCR 溶解曲线法检测 CYP2C19 基因多态性。**结果** 随访 1 年内, 发生心血管事件患者 37 例(15.88%), 未发生心血管事件患者 196 例(84.12%), 两组患者年龄、性别、高血压及糖尿病等差异均无统计学意义($P>0.05$)。入选患者 CYP2C19 * 1 的频率为 68.45%, CYP2C19 * 2 的频率为 28.33%, CYP2C19 * 3 的频率为 3.22%; 心血管事件组快、中、慢代谢型分别占 5.41%、64.86%、29.73%, 非事件组快、中、慢代谢型分别占 59.69%、29.08%、11.22%, 两组比较 CYP2C19 基因型分布差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示 CYP2C19 基因中代谢型 [OR 2.562, 95%CI(2.825, 7.350), $P=0.0210$]、慢代谢型 [OR 5.139, 95%CI(1.289, 5.232), $P<0.01$]、高血压 [OR 2.480, 95%CI(1.079, 5.698), $P=0.0324$]、吸烟 [OR 4.802, 95%CI(1.082, 18.371), $P=0.0290$] 是冠心病患者心血管事件发生的独立危险因素。**结论** 冠心病 PCI 术后患者 CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 基因多态性是术后发生主要不良心血管事件的独立危险因素。

[关键词] 冠心病; 细胞色素 P450 酶系统; 基因多态性**[中图分类号]** R543.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)25-3523-03

Correlation between cytochrome P450 2C19 gene polymorphism and cardiovascular event after PCI in coronary heart disease

Gao Qiong¹, He Yan^{2#}, Pu Dawei¹, Liu Xingde², Wu Lirong²

(1. Guizhou University of Medical Sciences, Guiyang, Guizhou 550001, China; 2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between cytochrome P450(CYP) 2C19 gene polymorphism with major adverse cardiovascular events(MACE) after PCI in the patients with coronary heart disease(CHD). **Methods** A total of 233 patients with CHD undergoing PCI in the cardiology department of our hospital from January 2014 to January 2015 were selected. All patients were given the standardized dual anti-platelet therapy of aspirin and clopidogrel. The occurrence situation of MACE within 1 year(unstable angina pectoris, cardiac death, in-stent restenosis, non-fatal myocardial infarction) was obtained by follow up. All patients were divided into the MACE group and non-MACE group. The PCR solubility curve was adopted to detect the CYP2C19 gene polymorphism. **Results** Among 233 cases of CHD, 37 cases (15.88%) developed cardiovascular events and 196 cases (84.12%) did not develop vascular events; the age, sex, hypertension and diabetes mellitus had no statistical differences between the two groups($P>0.05$). The frequency of CYP2C19 * 1 in the included cases was 68.45%, which of CYP2C19 * 2 was 28.33% and which of CYP2C19 * 3 was 3.22%. The extensive-metabolism, intermediate metabolism and slow metabolism types in the cardiovascular events group accounted for 5.41%, 64.86% and 29.73% respectively, while which in the non event group were 59.69%, 29.08% and 11.22% respectively, the CYP2C19 genotype distribution had statistically significant difference between the two groups($P<0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that CYP2C19 intermediate metabolism type [OR 2.562, 95%CI(2.825, 7.350), $P=0.0210$], slow metabolism type [OR 5.139, 95%CI(1.289, 5.232), $P<0.01$], hypertension [OR 2.480, 95%CI(1.079, 5.698), $P=0.0324$], smoking [OR 4.802, 95%CI(1.082, 18.371), $P=0.0290$] were the independent risk factors for the occurrence of cardiovascular events in the patients with CHD. **Conclusion** CYP2C19 * 2 and CYP2C19 * 3 gene polymorphism are the independent risk factors for MACE occurrence after PCI in the patients with CHD.

[Key words] coronary disease; cytochrome p-450 enzyme system; gene polymorphism

阿司匹林联合氯吡格雷是冠心病介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后最常采用的双联抗血小板治疗方案, 但是氯吡格雷抗血小板反应性存在很高的个体变异, 而血小板反应性增高与心血管事件风险有关。氯吡格雷作为一种

新型的噻吩并吡啶类的药物前体, 在人体内代谢最终形成具有活性的代谢产物的两步氧化过程中分别有 20%~45% 是由细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 2C19 基因调控, CYP2C19 基因在中国人群中呈多态分布, 现已发现至少存在

作者简介: 高琼(1987-), 硕士, 住院医师, 主要从事冠心病方面的研究。 # 共同第一作者: 何艳(1972-), 博士, 教授/主任医师, 主要从事冠心病方面的研究。

30 多个等位基因,其中 CYP2C19 * 1 为野生型,即功能正常的等位基因;CYP2C19 * 2(G681A)和 * 3(G636A)是常见的等位基因突变体^[1]。相关研究发现 CYP2C19 基因多态性将会影响血浆氯吡格雷活性代谢产物水平,导致个体抗血小板反应的差异,可能影响氯吡格雷抗血小板疗效^[2]。基于此,本研究旨在探讨贵阳地区冠心病 PCI 术后患者 CYP2C19 基因多态性与心血管事件之间的相关性,为 PCI 术后抗血小板个体化治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2015 年 1 月在贵州医科大学附属医院心血管内科行冠脉造影并介入治疗的冠心病患者 233 例,所有患者术后规范使用阿司匹林加氯吡格雷双联抗血小板治疗。其中男 196 例,女 37 例,平均年龄(61.06 ± 11.88)岁,其中急性冠脉综合征 205 例(87.98%)。入选标准:年龄 20~85 岁;汉族;经过冠脉造影确诊为冠心病并行介入治疗;PCI 术后规律服用阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗至少 1 年。排除标准:严重心力衰竭(NYHA IV 级或左室射血分数小于 30%);严重肝、肾功能损害(丙氨酸氨基转移酶超过正常值两倍以上、血肌酐大于 1.5 mg/dL 或肌酐清除率小于 50 mL/min);凝血功能障碍;长期服用质子泵抑制剂;预期生存周期小于半年。本研究经贵州医科大学附属医院伦理委员会批准,入选患者均签署知情同意书。

1.2 病历资料 收集病例入院时一般临床资料:性别、年龄、身高、体质指数(BMI)、血压、血小板计数、空腹血糖、肝功能、肾功能、血脂 4 项等;冠心病危险因素:如吸烟、高血压史、糖尿病病史等;服药情况:ACEI、ARB、β 受体阻滞剂、他汀类药物;既往史:慢性胃炎、血小板减少等;冠状动脉造影血管病变情况和 PCI 结果、植入支架数量等。

1.3 仪器与试剂 血液基因组柱式小量提取试剂盒购自康为世纪生物科技有限公司、人类 CYP2C19 基因分型检测试剂盒购自苏州旷远生物分子技术有限公司。

1.4 CYP2C19 基因多态性检测 抽取患者晨起空腹外周静脉血 2 mL,置入乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管,充分摇匀、离心、弃掉上清液,血液基因组柱式小量提取试剂盒,紫外分光光度仪检测 DNA 吸光度,根据公式计算 DNA 浓度和纯度。采用 PCR 溶解曲线法检测 CYP2C19 基因多态性,得到的基因型分为快代谢型(extensive-metabolisers, EMs):681GG/636GG(* 1/* 1);中间代谢型(intermediate-metabolisers, IMs)即携带 1 个功能缺失等位基因:636GG/681GA(* 1/* 2)、681GG/636GA(* 1/* 3);慢代谢型(poor-metabolisers, PMs)即携带 2 个功能缺失等位基因:681AA/636GG(* 2/* 2)、636AA/681GG(* 3/* 3)、636GA/681GA(* 2/* 3)。

1.5 随访及分组 233 例患者术后电话或门诊随访 1 年,了解并记录患者 1 年发生的主要不良心血管事件,包括再发不稳定型心绞痛、心源性死亡、非致死性心肌梗死、支架内再狭窄,根据有无心血管事件分为事件组和非事件组。

1.6 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用独立样本 *t* 检验,多组间的比较采用单因素方差分析。计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。对主要心血管事件发生的危险因素采用多因素 Logistic 回归分析,采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料比较 233 例冠心病 PCI 术后患者随访 30 d 至 12 个月,发生心血管事件的患者 37 例(15.88%),未发生心血管事件的患者 196 例(84.12%)。两组患者 BMI、糖尿病、高血压、吸烟、血脂、冠脉血管病变、支架植入数量、服用药物比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较

项目	全部 (<i>n</i> =233)	非事件组 (<i>n</i> =196)	事件组 (<i>n</i> =37)	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	61.06 ± 11.88	69.87 ± 12.10	62.08 ± 10.72	0.754
女性[<i>n</i> (%)]	37(15.88)	31(15.82)	6(16.22)	0.951
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	24.77 ± 3.78	24.59 ± 3.66	25.68 ± 4.27	0.113
吸烟[<i>n</i> (%)]	165(70.8)	139(70.9)	26(70.3)	0.973
高血压[<i>n</i> (%)]	120(51.5)	96(49.0)	26(70.3)	0.076
糖尿病[<i>n</i> (%)]	53(22.7)	42(21.4)	11(29.7)	0.269
低密度脂蛋白($\bar{x} \pm s$)	2.42 ± 0.90	2.45 ± 0.96	2.26 ± 0.50	0.111
高密度脂蛋白($\bar{x} \pm s$)	1.18 ± 0.46	1.21 ± 0.49	1.06 ± 0.27	0.159
总胆固醇($\bar{x} \pm s$)	4.24 ± 1.63	4.30 ± 1.22	3.90 ± 0.73	0.064
三酰甘油($\bar{x} \pm s$)	2.08 ± 1.37	2.13 ± 1.37	1.86 ± 1.33	0.554
患者服药情况[<i>n</i> (%)]				
他汀类	163(96.00)	137(69.90)	26(69.00)	0.964
ACEI/ARB类	189(81.12)	157(69.90)	32(86.49)	0.363
β受体阻滞剂	198(84.98)	167(85.20)	31(83.78)	0.824
血管病变情况[<i>n</i> (%)]				
单支病变	73(31.33)	59(30.10)	14(37.84)	0.352
双支病变	84(36.05)	72(36.73)	12(32.43)	0.617
三支病变	76(32.62)	65(33.16)	11(29.73)	0.683
支架数量($\bar{x} \pm s$,个)	1.93 ± 1.12	1.91 ± 1.02	1.92 ± 1.05	0.856

表 2 两组患者 CYP2C19 基因型比较[*n*(%)]

CYP2C19 基因型	全部 (<i>n</i> =233)	非事件组 (<i>n</i> =196)	事件组 (<i>n</i> =37)	<i>P</i>
快代谢型	119(51.07)	117(59.69)	2(5.41)	<0.01
中代谢型	81(34.76)	57(29.08)	24(64.86)	<0.01
慢代谢型	33(14.16)	22(11.22)	11(29.73)	0.016

2.2 CYP2C19 基因型的比较 233 例冠心病 PCI 术后患者中,CYP2C19 * 1 等位基因的频率为 68.45%,CYP2C19 * 2 的频率为 28.33%,CYP2C19 * 3 的频率为 3.22%。按照基因分型,CYP2C19 快代谢型(* 1/* 1)119 例(51.07%);CYP2C19 中代谢型 81 例(34.76%),CYP2C19 慢代谢型 33 例(14.16%)。在事件组中,快代谢型占 5.41%,中代谢型占 64.86%,慢代谢型占 29.73%。在非事件组中,快代谢型占 59.69%,中代谢型占 29.08%,慢代谢型占 11.22%,两组各代谢型的分布差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 心血管事件发生危险因素分析 对两组患者的 CYP2C19 基因型、性别、吸烟、高血压及糖尿病等自变量进行多元 Logistics 分析显示,携带 CYP2C19 * 2 或 * 3 位点、高血

压、吸烟是导致冠心病患者 PCI 术后心血管事件发生的独立危险因素,见表 3。

表 3 Logistic 多元回归分析

项目	OR	95%CI	P
性别(女)	0.702	0.229,2.150	0.535 3
吸烟	4.802	1.082,18.371	0.029 0
高血压	2.480	1.079,5.698	0.032 4
糖尿病	1.379	0.570,3.336	0.475 6
快代谢型	0.289	0.127,3.389	0.463 5
中代谢型	2.562	2.825,7.350	0.021 0
慢代谢型	5.139	1.289,5.232	<0.01

3 讨 论

氯吡格雷是经大量临床研究证实有效并且广泛使用的抗血小板药物,但部分患者规范服用的情况下仍然发生以血栓形成为核心的心血管事件^[3]。药代和药效动力学研究表明,氯吡格雷作为一种前体药,在体内吸收、代谢、药理活性涉及诸如 ATP 结合盒亚家族 B 运载体 1(ABCB1)、CYP2C19、CYP3A4、P2Y12 等众多基因多态性的影响,其中 CYP2C19 基因多态性对于氯吡格雷抗血小板活性可能起到关键作用^[4]。美国 FDA 于 2010 年 3 月发布警示:服用常规剂量氯吡格雷的 CYP2C19 弱代谢型患者可能会影响抗血小板疗效,但目前临床心血管事件受特定基因型影响的说法仍不确定。

本研究共纳入 233 例冠心病 PCI 术后患者,CYP2C19 等位基因频率分布为 *1 占 68.45%,*2 占 28.33%,*3 占 3.22%,可见该研究人群以 *2 单位点突变占优势,*3 单位点突变发生率很低。从 CYP2C19 基因型的分布看,快代谢型 119 例(51.07%),中代谢型 81 例(34.76%),慢代谢型 33 例(14.16%),显示该人群携带至少一个功能缺失等位基因的比例达到 48.93%。资料显示不同种族 CYP2C19 基因多态性分布相差较大,*2 等位基因频率亚洲人 30%~50%,高于非洲人(17%~34%)和高加索人(13%~25%);亚洲人 *3 等位基因频率 5%~10%,而非洲人和高加索人均为 1%;携带 2 个 CYP2C19 功能缺失基因的比例中国人、非洲人、白种人分别为 14%、4%、2%^[5]。可见亚洲人比非洲人和高加索人更容易携带功能缺失等位基因(*2、*3)。中国人群不同民族之间 CYP2C19 基因型分布也存在差异,秦延海等^[6]的研究显示维吾尔族与汉族比较,CYP2C19 快代谢型分别占 93.8%、89.0%,CYP2C19 慢代谢型分别占 6.2%、11.0%,汉族慢代谢型明显多于维吾尔族。本研究针对冠心病汉族人群的研究结果与上述研究基本一致,支持 CYP2C19 基因多态性中,中国汉族人群携带功能缺失等位基因的频率较高。

本研究 233 例冠心病 PCI 术后患者,根据随访 1 年内有无心血管事件,将患者分为事件组和非事件组,两组患者基线临床资料比较,包括年龄、性别、常见心血管危险因素、血管病变情况、支架植入情况及服药情况均无差异,但 CYP2C19 基因型在两组分布有明显差异,事件组中代谢型和弱代谢型分布较高($P < 0.05$),多因素 Logistic 回归分析显示,携带 1 个 CYP2C19 功能缺失等位基因[OR 2.562,95%CI(2.825,7.350), $P = 0.021$]和携带 2 个 CYP2C19 功能缺失等位基因[OR 5.139,95%CI(1.289,5.232), $P < 0.01$]是冠心病患者

PCI 术后心血管事件发生的独立危险因素。

Jessica 等^[7]的一项关于 CYP2C19 基因型与心血管事件关系的荟萃研究纳入了 9 685 例冠心病患者(PCI 91.3%,ACS 54.5%,白种人占 95.8%),结果显示携带 1~2 个 CYP2C19 功能缺失基因(分别占 26.3%、2.2%)可以解释 30%的 PCI 术后再缺血事件。Simon 等^[8]的研究也显示,在接受氯吡格雷治疗的 2 208 例急性心肌梗死患者中,携带 CYP2C19 功能缺失型等位基因的患者 1 年内主要不良心血管事件发生率显著高于非携带者[21.5% vs. 13.3%, $HR = 1.98,95\%CI(1.10,3.58)$],接受 PCI 治疗的 1 535 例患者,携带 2 个 CYP2C19 功能缺失型等位基因患者发生心血管事件风险是非携带者的 3.58 倍[95%CI(1.71,7.51), $P = 0.005$]。多中心、随机双盲的 TRITON-TIMI38 试验中,与野生型携带者相比,CYP2C19 慢代谢型患者血小板抑制率降低,主要不良心血管事件发生率增高^[9]。Marcucci 等^[10]研究显示冠心病 PCI 术后患者随访 1 年,血小板高反应性和 CYP2C19 *2 基因多态性有关。本研究事件组与非事件组患者在基线临床特征相似的前提下,事件组携带 1~2 个 CYP2C19 功能缺失等位基因的比例明显高于非事件组,进一步证明了携带 CYP2C19 功能缺失等位基因可能是冠心病 PCI 术后患者发生心血管事件的危险因素,机制可能是影响氯吡格雷的体内生物转化,降低活性代谢产物水平,从而影响其抗血小板作用,导致患者容易发生以血栓形成为核心的心血管事件。

虽然国内外大量研究及本研究证实了 PCI 术后主要不良心血管事件的发生与 CYP2C19 基因多态性相关,但通过基因检测来调整临床治疗方案的研究较少,少数研究如 RAPID GENE 试验中,对 PCI 术后携带 CYP2C19 *2 患者给予口服普拉格雷,证实可降低血小板聚集率^[11]。IAC-PCI 研究根据 CYP2C19 基因型的不同,予以高剂量的氯吡格雷及加用西洛他唑,功能缺失型基因携带者主要心血管事件发生率均有降低($P < 0.05$)^[12]。

由于冠心病 PCI 术后心血管事件发生涉及众多环节,单纯依靠基因多态性检测判断药物代谢不良与后续临床事件之间的相关程度仍需设计良好的大样本临床研究进一步证实,但根据 CYP2C19 基因多态性指导 PCI 术后个体化抗血小板治疗无疑是未来发展的方向。

参 考 文 献

- [1] Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450[J]. Lancet,2002,360(9340):1155-1162.
- [2] Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study[J]. Lancet, 2009(373):309-317.
- [3] Grosser T, Fries S, Lawson JA, et al. Drug resistance and pseudo-resistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin[J]. Circulation,2013(127):377-385.
- [4] Wang JF, Wei DQ, Chen C, et al. Molecular modeling of two CYP2C19 SNPs and its implications for personalized drug design[J]. Protein Pept Lett,2008,15(1):27-32.
- [5] Hunfeld NG, Mathot RA, Touw DJ, et al. Effect of CYP2C19 *2 and *17 mutations on (下转第 3528 页)

充血,降低毛细血管的通透性,同时抑制炎症细胞(粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等)向肱骨外上髁聚集,阻止激肽类组织胺慢反应物质等炎症介质发生反应,抑制巨噬细胞的功能,稳定溶酶体膜,抑制补体参与炎症反应等^[1-5]。

相较而言,复方倍他米松组比曲安奈德组在治疗肱骨外上髁炎取得了更佳的治疗效果,复方倍他米松注射液含有可溶性的倍他米松磷酸钠,在注射后可在注射部位迅速分散并奏效,二丙酸倍他米松注射液难以溶解,可成为一个供缓慢吸收的仓库,并持续产生作用,从而长时间控制症状,因此在药物的总用量相当的情况下,延长了作用时间,减轻了糖皮质激素的不良反应,这样可以在起到了很好的疗效的同时,又减少了患者的痛苦,增加了患者的依从性^[7-8,10,14]。

综上所述,局部注射复方倍他米松或曲安奈德治疗肱骨外上髁炎可获得较好效果,不良反应少,而复方倍他米松疗效更好,值得临床推广和广泛应用。

参考文献

- [1] Sanders TL, Maradit KH, Bryan AJ, et al. The epidemiology and health care burden of tennis elbow: a population-based study[J]. *Am J Sports Med*, 2015, 43(5): 1066-1071.
- [2] Viswas R, Ramachandran R, Korde AP. Comparison of effectiveness of supervised exercise program and Cyriax physiotherapy in patients with tennis elbow (lateral epicondylitis): a randomized clinical trial[J]. *Sci World J*, 2012(2): 939645.
- [3] Lee TF, Lin WC, Wang HY, et al. Tennis elbow diagnosis using equivalent uniform voltage to fit the logistic and the probit diseased probability models[J]. *Biomed Res Int*, 2015(1): 585180.
- [4] Listed N. Mayo develops incision-free surgery for tennis elbow[J]. *Mayo Clin Health Lett*, 2013, 31(3): 4.

(上接第 3525 页)

- pharmacodynamics and kinetics of proton pump inhibitors in Caucasians[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 65(5): 752-760.
- [6] 秦延海, 古丽扎尔, 买买提明. 维吾尔族、哈萨克族、汉族人群 CYP2C19 基因多态性分析[J]. *重庆医学杂志*, 2015, 45(33): 4632-4603.
 - [7] Jessica L, Tabassome S, Jean-Philippe C. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2010, 304(16): 1821-1830.
 - [8] Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. French registry of acute ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI) investigators [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(4): 363-375.
 - [9] Abdel L, Moliterno DJ. Prasugrel versus clopidogrel in

- [5] Li X, Wang Y, Yang C, et al. Supramolecular nanofibers of triamcinolone acetonide for uveitis therapy[J]. *Nanoscale*, 2014, 6(23): 14488-14494.
- [6] Wang B, Dong N, Xu B, et al. Efficacy and safety of intracameral triamcinolone acetonide to control postoperative inflammation after phacotrabeculectomy [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2013, 39(11): 1691-1697.
- [7] Zhang YK, Yang H, Zhang JY, et al. Comparison of intramuscular compound betamethasone and oral diclofenac sodium in the treatment of acute attacks of gout[J]. *Int J Clin Pract*, 2014, 68(5): 633-638.
- [8] 樊涛, 黄国志, 曹安, 等. 体外冲击波与超声波治疗肱骨外上髁炎的疗效对比研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2013, 28(7): 628-631.
- [9] 文海鹏. 曲安奈德与复方倍他米松注射液对腰椎间盘突出症患者疼痛的治疗作用研究[J]. *医学信息*, 2011, 24(7): 3095-3096.
- [10] 吴伟棋. 曲安奈德与复方倍他米松局部注射治疗疤痕疙瘩的临床疗效观察[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(52): 152.
- [11] 杜心如, 韩子玉, 徐恩多, 等. 肱骨外上髁炎病因的解剖学研究[J]. *中国临床解剖学杂志*, 1992(1): 6-8.
- [12] 陈峰. 物理疗法对肱骨外上髁炎的远期影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2008, 23(10): 944-945.
- [13] 丁胡生. 局部封闭治疗肱骨外上髁炎疗效分析[J]. *中国临床保健杂志*, 2008, 11(2): 148-149.
- [14] 熊彬, 陈安丽娜. 曲安奈德局部封闭治疗 157 例肱骨外上髁炎的疗效观察[J]. *局解手术学杂志*, 2007, 16(6): 408-408.

(收稿日期: 2016-12-19 修回日期: 2017-06-07)

primary PCI: considerations of the TRITON-TIMI 38 substudy[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2009, 11(5): 323-334.

- [10] Marcucci RL, Giusti B, Panicia R, et al. High on-treatment platelet reactivity by ADP and increased risk of MACE in good clopidogrel metabolizers [J]. *Platelets*, 2012, 23(8): 586-593.
- [11] Roberts JD, Wells GA, May MR, et al. Point-of-care genetic testing for personalization of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomized, proof-of-concept trial[J]. *Lancet*, 2012(379): 1705-1711.
- [12] Xie X, Ma YT, Yang YN, et al. Personalized antiplatelet therapy according to CYP2C19 genotype after percutaneous coronary intervention: a randomized control trial[J]. *Int J Cardiol*, 2013(168): 3736-3740.

(收稿日期: 2017-03-24 修回日期: 2017-05-12)