

CYP2C19 * 2、* 3 无功能型等位基因对汉族与维吾尔族患者经皮冠状动脉支架植入术后使用氯吡格雷的疗效影响

高方明, 宋博凡

[摘要] **目的:**探讨携带 CYP2C19 * 2、* 3 无功能型等位基因的汉族和维吾尔族患者经皮冠状动脉支架植入术(PCI)后口服氯吡格雷的疗效差异。**方法:**前瞻性纳入确诊为急性冠状动脉综合征并行 PCI 术患者 400 例,根据 CYP2C19 基因检测结果分为氯吡格雷正常代谢组(A 组)与氯吡格雷弱代谢组(B 组)。A 组患者术后常规给予 75 mg 氯吡格雷,B 组给予 150 mg 氯吡格雷。均随访(30±3)d,以再发急性心肌梗死、再发心绞痛、心源性猝死、支架内再血栓、非致死性卒中、致命性和危及生命出血事件为主要终点事件,以次要出血和轻微出血为次要终点事件,比较 2 组终点事件发生率。**结果:**A 组中汉族患者与维吾尔族患者再发心肌梗死发生率(2.34% 与 1.47%)、再发心绞痛发生率(6.25% 与 5.88%)、心源性猝死(0.78% 与 0.00%)、支架内再血栓(1.56% 与 0.00%)及出血事件的发生率(5.47% 与 7.35%)差异均无统计学意义($P>0.05$);B 组中汉族患者与维吾尔族患者再发急性心肌梗死发生率(1.87% 与 0.00%)、再发心绞痛发生率(5.61% 与 4.76%)及出血事件的发生率(3.74% 与 4.76%)差异均无统计学意义($P>0.05$),且均无心源性猝死、支架内再血栓、非致死性卒中、致命性与危及生命出血事件发生。2 组维吾尔族患者再发急性心肌梗死发生率(0.00% 与 1.47%)、再发心绞痛发生率(4.76% 与 5.88%)及出血事件发生率(4.76% 与 7.35%)差异均无统计学意义($P>0.05$),且均无心源性猝死、支架内再血栓、非致死性卒中、致命性与危及生命出血事件发生。**结论:**携带 CYP2C19 * 2、* 3 无功能型等位基因的维吾尔族患者口服 150 mg/d 氯吡格雷可减弱氯吡格雷抵抗,有效减少主要心血管事件发生率,且不增加出血风险。

[关键词] 急性冠状动脉综合征; CYP2C19 * 2 基因; CYP2C19 * 3 基因; 氯吡格雷; 药物抵抗; 经皮冠状动脉支架植入术

[中图分类号] R 541.4

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.12.026

Effect of the CYP2C19 * 2, * 3 non-functional allele on the curative effect of clopidogrel after PCI in Han and Uygur patients

GAO Fang-ming, SONG Bo-fan

(Department of Cardiology, The People's Hospital of Uiger Autonomous Region, Urumqi Xinjiang 830001, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the effects of the CYP2C19 * 2, * 3 non-functional allele on the curative effect of clopidogrel after percutaneous coronary stent implantation (PCI) between Han and Uygur patients. **Methods:** Four hundred acute coronary syndrome patients treated with PCI were divided into the clopidogrel normal metabolish group (group A) and weak clopidogrel normal metabolish group (group B) according to the result of CYP2C19 genetic testing. The group A and group B were treated with 75 mg and 150 mg of clopidogrel, respectively. Two groups were followed up for (30±3)d. The recurrences of the acute myocardial infarction, angina, cardiac death, stent thrombosis, nonfatal stroke, fatal and life-threatening bleeding were the primary endpoint events, and the minor bleeding and slight bleeding were the secondary endpoint events. The incidence of the endpoint event between two groups were compared. **Results:** The differences of the recurrence rate of the acute myocardial infarction (2.34% and 1.47%), angina (6.25% and 5.88%), cardiac death (0.78% and 0.00%), stent thrombosis (1.56% and 0.00%), and bleeding (5.47% and 7.35%) between Han and Uygur patients in group A were not statistically significant ($P>0.05$). The differences of the recurrence rate of the acute myocardial infarction (1.87% and 0.00%), angina (5.61% and 4.76%) and bleeding (3.74% and 4.76%) between Han and Uygur patients in group B were not statistically significant ($P>0.05$), and the cardiac death, stent thrombosis, nonfatal stroke, fatal and life-threatening bleeding were not found in Han and Uygur patients of group B. The differences of the recurrence rate of the acute myocardial infarction, angina and bleeding in Uygur patients between group A and group B were not statistically significant ($P>0.05$), and the cardiac death, stent thrombosis, nonfatal stroke, fatal and life-threatening bleeding were not found in Uygur patients of group A and group B. **Conclusions:** Among Uighur patients with the CYP2C19 * 2, * 3 non-functional allele, the treatment of 150mg of clopidogrel per day can weaken the clopidogrel resistance, effectively reduce the incidence of major cardiovascular events, and does not increase the risk of bleeding.

[收稿日期] 2015-11-20

[作者单位] 新疆维吾尔自治区人民医院 心内科, 新疆 乌鲁木齐 830001

[作者简介] 高方明(1962-),男,教授,主任医师。

[Key words] acute coronary syndrome; CYP2C19 * 2 gene; CYP2C19 * 3 gene; clopidogrel; drug resistance; percutaneous coronary stent implantation

氯吡格雷与阿司匹林联合应用已经成为治疗急性冠状动脉综合征和预防经皮冠状动脉支架植入术(PCI)后支架内血栓形成和再发缺血事件的经典用药方案,是目前抗血小板聚集治疗的主要药物。但接受氯吡格雷常规口服剂量治疗的患者存在明显的个体差异,这归因于部分患者存在“氯吡格雷抵抗”。CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 功能缺失等位基因,可以解释绝大多数药物功能减弱(弱代谢)的原因。尤其在亚洲人群中,几乎 99% 的氯吡格雷弱代谢者 CYP2C19 突变的等位基因是 CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3。研究^[1]表明,CYP2C19 * 2、* 3 等位基因可以增加氯吡格雷抵抗发生的风险,从而导致主要心血管事件的发生率增加。该基因变异型与较高的心源性病死率、心肌梗死发生率和支架内血栓形成率之间具有显著相关关系^[2-3]。提高氯吡格雷的每日维持剂量可以解决这一问题,但必须在排除种族不同引起的临床差异的前提下进行^[3]。我们通过比较维吾尔族和汉族患者口服 150 mg 氯吡格雷的疗效与安全性,旨在明确其是否可以改善维吾尔族患者的氯吡格雷抵抗,从而降低终末心血管事件发生率。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选取我科 2014 年 11 月至 2015 年 8 月诊断为急性冠状动脉综合征,择期或急

诊行 PCI 术的 400 例汉族和维吾尔族患者。择期手术患者术前口服阿司匹林 100 mg 和氯吡格雷 75 mg,疗程 ≥ 7 d;急诊手术患者术前口服负荷剂量氯吡格雷 300 mg 和阿司匹林 300 mg。患者均自愿完善氯吡格雷药物基因组学检测,且近 1 个月内未使用除氯吡格雷及阿司匹林以外的其他抗血小板药物。后期随访失访 34 例,实际纳入患者 366 例,其中维吾尔族 131 例,汉族 235 例;男 298 例,女 68 例。排除标准:(1)近期活动性出血史;(2)明显肝肾功能异常(肝功能实验室指标超过正常范围上限 2 倍,血清肌酐 > 40 mg/L)、凝血功能异常(血小板数低于正常值下限,红细胞压积 $\leq 30\%$);(3)氯吡格雷过敏或禁忌;(4)急、慢性血液系统疾病或合并感染、肿瘤、免疫系统疾病,明确消化性溃疡病史;(5)心功能分级或心脏彩色超声提示左心室射血分数 $< 40\%$;(6)怀孕、哺乳期妇女;(7)感染性心内膜炎患者;(8)严重精神疾病患者;(9)预期不依从氯吡格雷治疗 > 1 个月(存在可能过早停药的因素);(10)预期寿命 < 1 年的患者。根据基因型检测结果将患者分为氯吡格雷正常代谢组(CYP2C19 * 1/* 1 基因,A 组)和氯吡格雷弱代谢组(CYP2C19 * 2/* 2、CYP2C19 * 3/* 3 基因,B 组)。2 组患者民族、性别、心肌梗死分型、既往史、入院后用药差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 1),具有可比性。

表 1 2 组患者一般资料比较

分组	n	民族		女性	心肌梗死诊断			既往史				入院后用药					
		维吾尔族	汉族		ST 段抬高型	非 ST 段抬高型	不稳定型	吸烟	糖尿病	高血压	高血脂症	阿司匹林	β 受体阻滞剂	质子泵抑制剂	他汀类调脂药	血管紧张素转移酶/受体抑制剂	低分子肝素钠
A 组	196	68	128	37	81	39	76	112	70	129	34	196	176	99	189	185	196
B 组	170	63	107	31	70	37	63	93	61	109	40	170	160	84	166	165	170
合计	366	131	235	68	151	76	139	205	131	238	74	366	336	183	355	350	366
χ^2	—	0.22			0.02		0.22	0.22	0.001	0.12	2.16	0.00	2.26	0.04	0.46	1.55	0.00
P	—	> 0.05			> 0.05		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

1.2 方法 基因型检测采用氯吡格雷敏感性基因检测试剂盒(上海百傲公司)。抽取患者静脉血 5 mL,通过 PCR 扩增,金黄色葡萄球菌 A 蛋白酶处理,引物单碱基延伸,树脂除盐纯化,芯片点样,质谱检测,最终使用软件分析数据,获得基因分型结果。A 组患者 PCI 术后给予 75 mg/d 氯吡格雷治疗,B 组 PCI 术后给予 150 mg/d 氯吡格雷,疗程(30 \pm 3) d。治疗期间全部患者均口服阿司匹林 100 mg/d。通过再住院及门诊随访、电话随访等方式,统计各组

治疗后终点事件发生率。

1.3 评价标准 (1)主要终点事件:①主要心血管事件,急性心肌梗死、再发心绞痛、心源性猝死、支架内再血栓、非致死性卒中;②致命性出血,颅内出血或伴有心包填塞的心包内出血,或由于出血所导致的低血容量休克或严重低血压需要升压药或手术,或明显出血导致的血红蛋白下降(> 50 g/L),或因出血而输入 ≥ 800 mL 全血或浓集红细胞;③危及生命出血,由出血导致显著的功能丧失(如眼内出血

伴永久性失明),或明显与出血有关的血红蛋白下降(30~50 g/L),或因出血而输血 400~600 mL(全血或红细胞)等。(2)次要终点事件:①次要出血,需要医学干预止血或治疗出血,但不导致血流动力学受损;②轻微出血,其他所有无需干预或治疗的出血事件。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验和四格表确切概率法。

2 结果

2.1 A 组中汉族与维吾尔族患者主要心血管及出血事件发生率比较 A 组中汉族与维吾尔族患者再发心肌梗死发生率(2.34%与 1.47%)、再发心绞痛发生率(6.25%与 5.88%)、心源性猝死(0.78%与 0.00%)、支架内再血栓(1.56%与 0.00%)及出血事件发生率(5.47%与 7.35%)差异均无统计学意义($P>0.05$)(见表 2);且均无致死性卒中、致命性与危及生命出血事件发生。

表 2 A 组中汉族与维吾尔族患者主要心血管和出血事件发生率比较[n;百分率(%)]

民族	n	再发急性 心肌梗死	再发 心绞痛	心源性 猝死	支架内 再血栓	出血 事件
汉族	128	3(2.34)	8(6.25)	1(0.78)	2(1.56)	7(5.47)
维吾尔族	68	1(1.47)	4(5.88)	0(0.00)	0(0.00)	5(7.35)
合计	196	4(2.04)	12(6.12)	1(0.51)	2(1.02)	12(6.12)
χ^2	—	0.01	0.04	—	—	0.04
P	—	>0.05	>0.05	1.000*	0.545*	>0.05

*示四格表确切概率

2.2 B 组中汉族与维吾尔族患者主要心血管及出血事件发生率比较 B 组中汉族患者与维吾尔族患者再发急性心肌梗死发生率(1.87%与 0.00%)、再发心绞痛发生率(5.61%与 4.76%)及出血事件发生率(3.74%与 4.76%)差异均无统计学意义($P>0.05$)(见表 3);且均无心源性猝死、支架内再血栓、非致死性卒中、致命性与危及生命出血事件发生。

2.3 2 组维吾尔族患者主要心血管及出血事件发生率比较 2 组维吾尔族患者再发急性心肌梗死发生率(0.00%与 1.47%)、再发心绞痛发生率(4.76%与 5.88%)及出血事件发生率(4.76%与 7.35%)差异均无统计学意义($P>0.05$)(见表 4);并且均无心源性猝死、支架内再血栓、非致死性卒中、致命性与危及生命出血事件发生。

表 3 B 组中汉族与维吾尔族患者主要心血管和出血事件发生率比较[n;百分率(%)]

民族	n	再发急性 心肌梗死	再发 心绞痛	出血 事件
汉族	107	2(1.87)	6(5.61)	4(3.74)
维吾尔族	63	0(0.00)	3(4.76)	3(4.76)
合计	170	2(1.18)	9(5.29)	7(4.12)
χ^2	—	—	0.01	0.01
P	—	0.531*	>0.05	>0.05

*示四格表确切概率

表 4 2 组维吾尔族患者主要心血管和出血事件发生率比较[n;百分率(%)]

分组	n	再发急性 心肌梗死	再发 心绞痛	出血 事件
A 组	68	1(1.47)	4(5.88)	5(7.35)
B 组	63	0(0.00)	3(4.76)	3(4.76)
合计	131	1(0.76)	7(5.34)	8(6.11)
χ^2	—	—	0.10	0.06
P	—	1.000*	>0.05	>0.05

*示四格表确切概率

3 讨论

氯吡格雷常规口服剂量治疗 PCI 术后患者的疗效已得到临床认可,但是口服氯吡格雷患者常存在明显个体差异,这归因于部分患者存在氯吡格雷抵抗,其药物抵抗作用与 CYP2C19 等基因密切相关。已有研究^[4-5]表明,具有高残余血小板反应性的患者采用 150 mg/d 氯吡格雷方案抗血小板聚集治疗后,血小板反应性可明显下降,更好地抑制血小板聚集。有研究^[6]显示,高剂量氯吡格雷可使 PCI 治疗后的患者显著获益,加倍剂量氯吡格雷显著降低一级疗效终点事件,同时显著降低疑似或确诊的支架内血栓形成率,且不增加出血风险。TERPENING 等^[7]研究亦显示,高负荷剂量的氯吡格雷可改善功能缺失基因携带患者的小血小板抑制作用,同时,较高的维持剂量也可帮助维持对血小板的抑制作用。因此对于携带 CYP2C19 *2、*3 无功能型等位基因的氯吡格雷弱代谢的患者,应考虑换用其他抗血小板药物或改变氯吡格雷的剂量方案。

对于中国大陆汉族人群,携带 CYP2C19 *2 和 *3 等位基因可以增加 PCI 术后主要心血管事件发生率。而提高氯吡格雷口服剂量至 150 mg/d,可达到有效抗血小板聚集目标,降低主要心血管事件发生率,并且不增加出血风险。本研究结果提示,不携带 CYP2C19 *2、*3 无功能等位基因的汉族和维吾

尔族患者,PCI术后口服75 mg 氯吡格雷疗效和安全性无明显差异。而对于维吾尔族携带 CYP2C19 *2、*3 无功能等位基因患者,150 mg 氯吡格雷每日维持剂量可到达正常患者服用氯吡格雷75 mg 的抗血小板疗效,从而有效减少主要心血管事件发生率,且不增加出血风险。而携带 CYP2C19 *2、*3 等位基因的汉族和维吾尔族患者 PCI 术后口服150 mg 氯吡格雷的疗效和安全性无明显差异。由以上结论,我们可以推断出:对于携带 CYP2C19 *2 和 *3 无功能等位基因的氯吡格雷弱代谢的维吾尔族患者,同样可以通过增加氯吡格雷剂量(150 mg),来减弱氯吡格雷的弱代谢。

CYP2C19 *2 和 *3 等位基因与较高的血小板凝聚有显著相关性,至少一种无功能 CYP2C19 等位基因携带者(*2 或 *3)的血小板聚集明显高于非携带者^[10]。有研究^[8]表明,在 PCI 术后的早期或者晚期,CYP2C19 *2 基因对氯吡格雷疗效影响十分重要。在中国非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者中,携带无功能 CYP2C19 等位基因者更易发生高残余血小板反应,从而导致在心肌梗死围手术期的心血管危险事件发生率更高^[9]。美国心脏病学会/美国心脏学会提出,对使用75 mg/d 常规剂量抗血小板反应差的患者,给予150 mg/d 的维持剂量能更好地抑制血小板聚集^[5]。但即使提高氯吡格雷每日维持剂量,仍有部分患者发生主要心血管事件。通过进一步分析,我们发现该部分患者多为 CYP2C19 *2 和 *3 无功能等位基因纯合子携带者。现有研究^[11-12]发现对于少数无功能 CYP2C19 等位基因纯合子携带者,即使提高氯吡格雷剂量,也不能显著降低血小板高反应性,无法达到最佳血小板抑制程度。多项研究^[13-15]提出,增加弱代谢患者氯吡格雷负荷剂量和维持剂量并不能完全克服 CYP2C19 基因突变带来的影响。有学者^[16]认为,存在尚未确认的因素影响高血小板反应性,增加主要心血管不良事件发生的风险。

综上,从疗效和安全性方面考虑,高剂量氯吡格雷给药方案(150 mg/d)也适用于维吾尔族氯吡格雷弱代谢患者,为其个体化给药方案提供了一些线索。但本实验样本量较小,且随访终点事件受患者主观影响较大,因此有待后续进一步更细致、具体的研究,以提供更确凿的证据,进而推动临床药物基因组学检测的发展。但在实际应用中,从临床价值、成本考虑,对所有冠状动脉粥样硬化性心脏病的患者

进行氯吡格雷药物基因组多态性检测似乎还未被临床医生和患者接受。故关于基因多态性与氯吡格雷抵抗需要更多中心、更大规模的临床研究,并需要开发更简便、低成本的检测方法,这些可能是以后临床研究的内容。可以肯定的是,根据基因多态性指导冠心病患者个体化抗血小板治疗是未来治疗的方向。

[参 考 文 献]

- [1] TRESUKOSOL D, SUKITTIPAT B, HUNNANGKUL S, *et al.* Effects of cytochrome P4502C19 and paraoxonase 1 polymorphisms on antiplatelet response to clopidogrel therapy in patients with coronary artery disease [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (10):87.
- [2] JANG JS, CHO KI, JIN HY, *et al.* Meta-analysis of cytochrome P450 2C19 polymorphism and risk of adverse clinical outcomes among coronary artery disease patients of different ethnic groups treated with clopidogrel [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(4):502.
- [3] CHEN DY, WANG CY, WEN MS, *et al.* Paraoxonase-1 is not a major determinant of stent thrombosis in a Taiwanese population [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):102.
- [4] BARKER CM, MURRAY SS, TEIRSTEIN PS, *et al.* Pilot study of the antiplatelet effect of increased clopidogrel maintenance dosing and its relationship to CYP2C19 genotype in patients with high on-treatment reactivity [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3 (10):1008.
- [5] MEHTA SR, YUSUF S, PETERS RJ, *et al.* Effects of pretreatment with elopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study [J]. *Lancet*, 2001, 358(9281):527.
- [6] MEHTA SR, TANGUAY JF, EIKELBOOM JW, *et al.* Double-dose versus standard-dose elopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes: a randomised factorial trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9748):1233.
- [7] TERPENING C. Clopidogrel: a pharmacogenomic perspective on its use in coronary artery disease [J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2010, 4:117.
- [8] PRICE MJ, MURRAY SS, ANGIOLILLO DJ, *et al.* Influence of genetic polymorphisms on the effect of high- and standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: the GIFT (Genotype Information and Functional Testing) study [J]. *Am Coll Cardiol*, 2012, 59(22):1928.
- [9] WU H, QIAN J, SUN A, *et al.* Association of CYP2C19 genotype with periprocedural myocardial infarction after uneventful stent implantation in Chinese patients receiving clopidogrel pretreatment [J]. *Circ*, 2012, 76(12):2773.
- [10] ZHANG L, CHEN Y, JIN Y, *et al.* Genetic determinants of high on-treatment platelet reactivity in clopidogrel treated Chinese patients [J]. *Thromb Res*, 2013, 132(1):81.

抗肿瘤增生作用。同时,沙利度胺能调节免疫细胞 T 细胞^[12-13],通过靶向骨髓瘤细胞使它们相互分离,降低其粘附性,有利于免疫细胞迁移和发挥其作用。也有文献^[14-15]报道采用小剂量沙利度胺(50~200 mg/d)治疗 MM 获得了相似的疗效,且不良反应轻,患者可耐受。本研究结果显示低剂量沙利度胺联合常规化疗能提高患者治疗效果。不同患者对沙利度胺的耐受性存有差异,因此要在治疗中密切留意使用剂量,以降低不良反应发生率;本研究中观察组治疗总有效率为 84.62%,对照组为 46.15%,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组 PFS 和 OS 治疗后均明显长于对照组($P < 0.01$),2 组不良反应发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

综上所述,低剂量沙利度胺联合常规化疗治疗 MM 效果显著,不良反应少,能有效延长患者生存时间,值得临床推广和应用。

[参 考 文 献]

- [1] 惠双. 低剂量沙利度胺联合常规化疗治疗多发性骨髓瘤临床观察[J]. 中国实用医药, 2011, 6(6): 162.
- [2] 王晓玲, 廖露鸣, 刘凤兰. 低剂量沙利度胺联合常规化疗治疗多发性骨髓瘤的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(11): 1370.
- [3] 何国民, 徐娟, 蔡亚云, 等. 低剂量沙利度胺结合常规化疗治疗多发性骨髓瘤的临床价值研究[J]. 中外医疗, 2015, 34(28): 133.

- [4] 张志南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2 版. 北京: 北京科技出版社, 1998: 370.
- [5] 周志刚, 陈亚峰, 张云平, 等. 低剂量沙利度胺联合化疗治疗老年多发性骨髓瘤的疗效观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015 (B11): 197.
- [6] 宋斌, 陈雁. 低剂量沙利度胺联合化疗方案治疗老年多发性骨髓瘤 28 例[J]. 重庆医学, 2014, 43(3): 341.
- [7] 赵炎, 贾锋, 王发亮, 等. 沙利度胺治疗多发性骨髓瘤的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(14): 1843.
- [8] 黄春晖, 孙守金. 沙利度胺联合 VAD 方案治疗初治多发性骨髓瘤 36 例临床观察[J]. 重庆医学, 2009, 38(16): 2123.
- [9] 李燕, 杨涛, 李静, 等. 沙利度胺联合 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤患者的临床评价[J]. 河北医药, 2015, 37(22): 3388.
- [10] AZNAB M, REZAEI M, NAVABI J, *et al.* Evaluation of low-dose thalidomide as induction and maintenance therapy in patients with multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2015, 4(10): 1111.
- [11] 单欣. 沙利度胺联合化疗治疗难治性多发性骨髓瘤的疗效观察[J]. 中国医学工程, 2014, 22(1): 65.
- [12] 杜丽华. 低剂量沙利度胺加地塞米松治疗难治性多发性骨髓瘤的临床疗效观察[J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(11): 49.
- [13] 陈小苹, 钟元英, 许春. 沙利度胺联合改良 M2 方案治疗 MM25 例[J]. 实用临床医学, 2010, 11(9): 22.
- [14] LELEN X, MAGRO L, FAWAZ A, *et al.* Efficacy of a low dose of thalidomide in advanced multiple myeloma[J]. Blood, 2002, 100(4): 1519.
- [15] 姜雪, 蔡则骥, 高松. 反应停抗肿瘤机制及治疗多发性骨髓瘤现状[J]. 中国临床医学, 2003, 10(5): 796.

(本文编辑 刘梦楠)

(上接第 1622 页)

- [11] TAUBERT D, BOUMAN HJ, VAN WERKUM JW, *et al.* Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel [J]. N Engl J Med, 2009, 360(4): 354.
- [12] COLLET JP, HULOT JS, ANZAHA G, *et al.* High doses of clopidogrel to overcome genetic resistance: the randomized crossover CLOVIS-2 (Clopidogrel and Response Variability Investigation Study 2) [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2011, 4(4): 392.
- [13] MEGA JL, HOCHHOLZER W, FRELINGER AL, *et al.* Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease [J]. JAMA, 2011, 306(20): 2221.
- [14] CUISSET T, QUILICI J, COHEN W, *et al.* Usefulness of high

clopidogrel maintenance dose according to CYP2C19 genotypes in clopidogrel low responders undergoing coronary stenting for non ST elevation acute coronary syndrome [J]. Am J Cardiol, 2011, 108(6): 760.

- [15] JEONG YH, KIM IS, PARK Y, *et al.* Carriage of cytochrome 2C19 polymorphism is associated with risk of high post-treatment platelet reactivity on high maintenance-dose clopidogrel of 150 mg/day: results of the ACCEL-DOUBLE (Accelerated Platelet Inhibition by a Double Dose of Clopidogrel According to Gene Polymorphism) study [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2010, 3(7): 731.
- [16] PARK J. Backtracking on CYP2C19 genotyping in clopidogrel therapy? [J]. Biomark Med, 2010, 363(18): 1704.

(本文编辑 卢玉清)