

# 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

孙亚勤<sup>1,2</sup>, 杨胜利<sup>2</sup>, 杨 勇<sup>2</sup>

**【摘要】** 目的 探讨冠心病(coronary artery disease, CAD)介入术后氯吡格雷低反应发生与 CYP2C19 基因多态性的关系。方法 选取武警总医院内科行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)患者 200 例,术后给予阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板药,并经血栓弹力图检测二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)诱导的血小板抑制率,按 ADP 诱导的血小板抑制率是否小于 30%,将患者分为氯吡格雷低反应组和氯吡格雷敏感组;同时采用基因芯片技术检测 CYP2C19 基因多态性,判断对氯吡格雷的反应性的影响。结果 CYP2C19 \*1/\*1 与 CYP2C19 \*1/\*2、CYP2C19 \*1/\*1 与 CYP2C19 \*2/\*2、快与中间代谢型比较 ADP 的抑制率有统计学差异;共 79 例(39.5%)发生氯吡格雷低反应。氯吡格雷敏感组快代谢型者(基因型 \*1/\*1)多于低反应组( $P=0.013$ ),氯吡格雷低反应组中慢代谢型较多( $P=0.013$ ),差异均有统计学意义。其他代谢型间比较无差异。结论 冠心病 PCI 术后氯吡格雷低反应与 CYP2C19 基因多态性相关,携带中慢代谢型基因者发生氯吡格雷低反应较多。

**【关键词】** CYP2C19 基因多态性;ADP 诱导的血小板抑制率;冠心病

**【中国图书分类号】** R541.4

## Correlation between clopidogrel low response and CYP2C19 gene polymorphism in CAD patients after PCI

SUN Yaqin<sup>1,2</sup>, YANG Shengli<sup>2</sup>, and YANG Yong<sup>2</sup>. 1. Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China; 2. Department of Cardiology, the General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, 100039 Beijing, China

**【Abstract】 Objective** To study the correlation between clopidogrel low response and CYP2C19 gene polymorphism in coronary artery disease(CAD) patients after percutaneous coronary intervention(PCI). **Methods** A total of 200 patients with CAD admitted to this hospital from October 2013 to October 2014 were included in this study, and treated with dual antiplatelet drugs, aspirin and clopidogrel after PCI. The clopidogrel response was judged by depending on the ADP-induced platelet inhibition rate tested by thromboelastogram (TEG). In this study the ADP-induced platelet inhibition rate less than 30% was defined as clopidogrel low response and the gene chip detection technology was used to detect the genotypes of CYP2C19 to further explore its effect on clopidogrel response.

**Results** In these 200 patients, the ADP-induced platelet inhibition rate was statistically significantly different between patients carrying CYP2C19 \*1/\*1 and CYP2C19 \*1/\*2、CYP2C19 \*1/\*1 and CYP2C19 \*2/\*2、extensive and intermediate metabolizers. The total occurrence of clopidogrel low response was 39.5% (79 patients). There was significant difference between clopidogrel low response and CYP2C19 genotypes、metabolizers, indicating that more carriers with extensive metabolizer (CYP2C19 \*1/\*1) in the clopidogrel response group( $P=0.013$ ), more carriers with intermediate or poor metabolizers in the clopidogrel low response group( $P=0.013$ ). **Conclusions** There is correlation between clopidogrel low response and CYP2C19 gene polymorphism in patients with CAD after PCI, more carriers with intermediate or poor metabolizers in the clopidogrel low response group.

**【Key words】** CYP2C19 gene polymorphism; the ADP-induced platelet inhibition rate; coronary artery disease

阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板药可治疗、预防冠心病缺血事件发生,显著提高急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)和经皮冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)临床预后。目前许多研究表明,冠心病 PCI 术后的部分

患者即使给予常规剂量双联抗血小板药治疗仍有血栓事件发生,进行实验室血小板功能检测发现存在氯吡格雷低反应、无应答或抵抗。氯吡格雷属于前体药,经肝脏细胞色素酶 P450(CYP450)(CYP2C19 等编码)转化为有活性的硫醇代谢物,与血小板表面上 ADP 受体 P2Y<sub>12</sub> 结合抑制血小板聚集达到抗血小板作用<sup>[1]</sup>。CYP2C19 在氯吡格雷激活中起着关键作用<sup>[2]</sup>。大量研究证明,CYP2C19 功能缺失型

作者简介:孙亚勤,硕士,E-mail:18701239125@163.com

作者单位:1. 453003,新乡医学院;2. 100039 北京,武警总医院心内科

通讯作者:杨胜利,E-mail:yangshengli@medmail.com.cn

等位基因携带者比非携带者血浆中抗血小板聚集作用的氯吡格雷活性代谢物显著降低,与氯吡格雷低反应相关,而且 PCI 术后 1 年内临床终点事件的风险明显增加。但同时亦有文献报道,CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷低反应无关,存在争议。

目前,国内外尚无明确统一的氯吡格雷低反应定义,本研究采用血栓弹力图检测二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)诱导的血小板抑制率,参照文献[3]定义的氯吡格雷低反应为 ADP 诱导的血小板抑制率小于 30%。通过基因芯片技术检测 CYP2C19 基因多态性,旨在探讨氯吡格雷低反应性与 CYP2C19 基因多态性的相关性。

## 1 对象与方法

1.1 对象 选择 2013-10 至 2014-10 就诊于武警总医院心内科诊断为冠心病并行 PCI 术患者 200 例。入选标准:(1)汉族;(2)年龄 $\leq 80$ 岁;(3)服用氯吡格雷(75 mg/d) $\geq 7$  d,ADP 诱导的血小板聚集率出现稳定抑制。排除标准:(1)对阿司匹林或氯吡格雷过敏或不能耐受;(2)3 个月内有脑卒中或内脏出血性疾病;(3)血小板的数量 $< 80 \times 10^9/L$ 或 $> 45 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 $< 80g/L$ ,或有肝素诱导的血小板减少症;(4)严重的肝、肾功能损害及凝血功能障碍;(5)合并肿瘤、免疫系统疾病、感染性疾病;(6)1 周内或近期拟行外科手术或具有抗血小板治疗禁忌证;(7)心源性休克;(8)有明确活动性消化性溃疡者及上消化道穿孔史者;(9)伴其他终末期疾病,预期寿命小于 1 年。

1.2 试剂与仪器 血小板抑制率测定使用 5000 型血栓弹力图凝血分析仪(美国 Haemoscope 公司)。试剂:高岭土(含 1% Kaolin 液)、激活剂和 ADP 均为美国 Haemoscope 公司产品。

### 1.3 方法

1.3.1 血小板抑制率检测 所有患者于氯吡格雷使用后 7 d 晨起时空腹抽取静脉血 5 ml,置于含 3.13% 枸橼酸钠和肝素钾的采血管内,2 h 内应用 TEG 凝血分析仪进行检测。参照文献氯吡格雷低反应的定义,根据血小板抑制率将患者分为氯吡格雷敏感组(MAADP $\geq 30\%$ )和氯吡格雷低反应组(MAADP $< 30\%$ )<sup>[1]</sup>。

1.3.2 CYP2C19 基因多态性检测 (1)样本收集、DNA 提取及聚合酶链反应扩增:研究对象于支架植

入后第 2 天抽取静脉血 1 ml 置入乙二胺四乙酸二钠抗凝管中,按照上海百傲科技有限公司提供的血液基因组 DNA 提取试剂盒要求提取和纯化 DNA (DNA 的浓度 10~60 ng/ $\mu$ l,  $A_{260}/A_{280}$  比值在 1.5~2.0)。PCR 扩增条件为:50 °C 5 min;94 °C 5 min;94 °C 25 s,48 °C 40 s,72 °C 30 s,35 个循环;72 °C 5 min。(2)杂交显色利用 Biao 基因芯片图像分析软件进行图像扫描与数据分析并输出检测结果。研究表明应用美芬妥英或 CYP2C19 底物作为表型探针药物可把人类表达的 CYP2C19 分为三种表型,即快或强代谢型(extensive metabolizer, EM, 基因型为 CYP2C19 \* 1/\* 1)、中间代谢型(intermediate metabolizer, IM, 基因型为 CYP2C19 \* 1/\* 2 和 CYP2C19 \* 1/\* 3)和慢(或弱)代谢型(poor metabolizer, PM, 基因型为 CYP2C19 \* 2/\* 2、CYP2C19 \* 2/\* 3 和 CYP2C19 \* 3/\* 3)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料对比 200 例中,氯吡格雷低反应组 79 例,研究人群中氯吡格雷低反应的发生率为 39.5%,其中男性 84 例(69.4%);氯吡格雷敏感组 121 例,其中男性 53 例(67.1%)。两组临床资料中除射血分数、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、血小板抑制率外,差异无统计学意义,具有可比性(表 1)。

2.2 CYP2C19 各基因型及代谢型间血小板抑制率比较 200 例中有 90 例(45.0%)为纯合子快代谢型(CYP2C19 \* 1/\* 1)。87 例(43.5%)为杂合子中间代谢型,其中 76 例(38.0%)为 CYP2C19 \* 1/\* 2, 11 例(5.5%)为 CYP2C19 \* 1/\* 3。23 例(11.5%)为慢代谢型,其中 18 例(9.0%)为 CYP2C19 \* 2/\* 2, 5 例(2.5%)为 CYP2C19 \* 2/\* 3。经单因素方差分析:携带 CYP2C19 \* 1/\* 1 与 CYP2C19 \* 1/\* 2( $46.28 \pm 26.67$  vs  $38.58 \pm 21.99$ ,  $P < 0.05$ )、CYP2C19 \* 1/\* 1 与 CYP2C19 \* 2/\* 2( $46.28 \pm 26.67$  vs  $33.18 \pm 25.01$ ,  $P < 0.05$ )、快代谢型与中间代谢型相比( $46.28 \pm 26.67$  vs  $38.32 \pm 21.47$ ),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 冠心病介入治疗术后两组患者临床资料比较

[n; % ( $\bar{x} \pm s$ ) ]

项目	氯吡格雷敏感组(n = 121)	氯吡格雷低反应组(n = 79)	$\chi^2/t$	P
性别(男)	84(69.4)	53(67.1)	0.121	0.728
高血压	83(68.6)	57(72.2)	0.288	0.592
糖尿病	43(35.5)	31(39.2)	0.281	0.596
既往脑梗史	17(14.0)	17(21.5)	1.890	0.169
吸烟史	58(47.9)	44(55.7)	1.152	0.283
饮酒史	34(28.1)	22(27.8)	0.001	0.969
急性心肌梗死	56(46.3)	34(43.0)	0.203	0.652
既往 PCI	37(30.6)	15(19.0)	3.338	0.068
左主干靶病变	2(1.7)	3(3.8)	0.902	0.342
前降支靶病变	54(44.6)	31(39.2)	0.568	0.451
回旋支靶病变	23(19.0)	10(12.7)	1.399	0.237
右冠靶病变	42(34.7)	35(44.3)	1.858	0.173
支架数	2.85 ± 1.90	2.58 ± 1.53	1.519	0.130
支架总长度(mm)	66.29 ± 47.12	60.64 ± 41.93	1.451	0.148
血小板抑制率(%)	56.32 ± 19.61	19.051 ± 8.75	18.302	0.000
年龄(岁)	62.69 ± 12.30	64.22 ± 12.90	0.839	0.403
射血分数	51.34 ± 11.56	55.63 ± 10.85	2.469	0.015
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.07 ± 0.28	1.17 ± 0.29	2.531	0.012
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.380 ± 0.93	2.64 ± 0.85	1.992	0.048
血小板计数	220.71 ± 61.47	209.08 ± 55.77	1.351	0.178
肌酐(mmol/L)	81.26 ± 24.82	78.99 ± 22.51	0.658	0.511

2.3 CYP2C19 基因型及代谢型间氯吡格雷反应性的比较 氯吡格雷低反应组与敏感组比较,氯吡格雷敏感组携带基因型 \* 1/\* 1 患者多于低反应组 ( $P=0.013$ ),氯吡格雷低反应组中慢代谢型较多 ( $P=0.013$ ),差异有统计学意义,其他基因型及代谢型间差异无统计学意义,见表 2。

表 2 冠心病介入治疗术后两组 CYP2C19 各基因型与氯吡格雷反应性的关系 (n; %)

基因型	氯吡格雷敏感组	氯吡格雷低反应组	$\chi^2$	P
	(n = 121)	(n = 79)		
基因型 * 1/* 1	63(52.1)	27(34.2)	6.180	0.013
基因型 * 1/* 2	42(34.7)	34(43.0)	1.407	0.236
基因型 * 1/* 3	4(3.3)	7(8.9)	2.838	0.092
基因型 * 2/* 2	8(6.6)	10(12.7)	2.134	0.144
基因型 * 2/* 3	4(3.3)	1(1.3)	0.816	0.366

### 3 讨 论

氯吡格雷是临床常用的抗血小板药物, CAPRIE、CURE 及 COMMIT 等一系列临床研究证明了其抗血小板药治疗的有效性和安全性:氯吡格雷可显著降低 PCI 术后各类血栓事件的发生率<sup>[4-6]</sup>。部分

患者即使给予常规剂量双联抗血小板药治疗仍有血栓事件发生,进行实验室血小板功能检测发现存在氯吡格雷低反应、无应答或抵抗。氯吡格雷抵抗的发生机制尚不清楚,由于缺乏特异性的检测手段,且临床发生率不低,对 PCI 术后患者预后影响大,已经引起了临床的重视<sup>[7]</sup>。近年来,国内外专家对基因多态性与氯吡格雷低反应的相关性存在争议,对 CYP2C19 基因型的检测意义存在质疑<sup>[8,9]</sup>。氯吡格雷是一种前体药物需经过肝 P450 系列酶 (CYP2B6、CYP3A4、CYP3A5、CYP2C19 等编码) 两步氧化反应转化为有活性的代谢产物,而 CYP2C19 基因编码的酶蛋白参与上述两步氧化反应,是影响氯吡格雷代谢活化的关键酶。研究发现该基因有两个主要的功能缺失型等位基因 CYP2C19 \* 2(681G > A) 和 CYP2C19 \* 3(636G > A),分别是第 5 外显子的碱基缺失、第 4 外显子的碱基突变,产生了 1 个终止密码子,导致蛋白合成被提前终止,使得氯吡格雷的活性代谢产物减少,降低了氯吡格雷抗血小板作用<sup>[9]</sup>。本研究中氯吡格雷低反应的发生率为 39.5%,与相关研究报道的氯吡格雷抵抗在不同人群的发生率 4% ~ 44% 相符<sup>[10]</sup>。研究发现等位基因出现的频率因种族不同而异,功能缺失 \* 2 和 \* 3 是东方人群中 2 个主要的有意义的基因突变,突变

频率 18% ~ 23%<sup>[11]</sup>。携带该两个等位基因中的任何一个将被认为是慢代谢者<sup>[12]</sup>。

本研究中携带 CYP2C19 \* 1 / \* 1 与 CYP2C19 \* 1 / \* 2 (46.28 ± 26.67 vs 38.58 ± 21.99), CYP2C19 \* 1 / \* 1 与 CYP2C19 \* 2 / \* 2 (46.28 ± 26.67 vs 33.18 ± 25.01), 差异有统计学意义,  $P < 0.05$ 。快代谢型与中间代谢型 (46.28 ± 26.67 vs 38.32 ± 21.47) 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。本研究结果显示, CYP2C19 \* 2 影响氯吡格雷抗血小板效果, 与 CLOVIS-2 试验<sup>[13]</sup>、ELEVATE-TIMI56<sup>[14]</sup> 研究一致。CLOVIS-2 研究中 43 例携带杂合子 CYP2C19 \* 1 / \* 2 和 8 例纯合子 CYP2C19 \* 2 / \* 2 患者代表 CYP2C19 \* 2 的基因突变患者, 选择 58 例正常基因 CYP2C19 \* 1 / \* 1 患者作为对照, 发现携带 CYP2C19 \* 2 患者氯吡格雷的反应显著降低, 显示呈基因-剂量效应。ELEVATE-TIMI56 研究携带 CYP2C19 \* 2 杂合子稳定型冠心病患者服用 3 倍氯吡格雷 225 mg/d 的血小板抑制水平与非携带者 75 mg/d 一致, 携带 CYP2C19 \* 2 纯合子患者, 即使给予 300 mg/d 的氯吡格雷, 血小板抑制率亦无达标, 进一步证实 CYP2C19 \* 2 对氯吡格雷反应性的影响程度。本研究样本量少, 携带 CYP2C19 \* 1 / \* 3 和 CYP2C19 \* 2 / \* 3 患者较少, 两基因型组受氯吡格雷的影响小, 组内血小板抑制率差异无统计学意义。本研究结果表明, 携带中间代谢型患者的血小板抑制率较低, 氯吡格雷低反应组血小板抑制率较低, 中慢代谢型患者较多, 均提示携带突变基因 \* 2 或 \* 3 影响体内氯吡格雷的活性代谢产物形成, 导致抗血小板疗效降低, 易出现氯吡格雷低反应。

综上所述, 冠心病 PCI 术后患者氯吡格雷低反应与 CYP2C19 基因多态性相关, 携带中慢代谢型基因者发生氯吡格雷低反应较多。考虑本研究两组射血分数、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白间的差异, 且样本量较少, 下一步还需进行大规模、前瞻性随机临床试验, 继续对氯吡格雷低反应与 CYP2C19 基因多态性做深入研究。

## 【参考文献】

[ 1 ] Shanker J, Gasparyan A Y, Kitis GD, *et al.* Platelet function and antiplatelet therapy in cardiovascular disease: implications of genetic polymorphisms [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2011, 9(4):479-489.

[ 2 ] Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, *et al.* Identification of the human cytochrome p450 enzymes involved in the two

oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(1):92-99

[ 3 ] Bliden K P, Dichiara J, Tantry U S, *et al.* Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention; is the current antiplatelet therapy adequate [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(6):657-666.

[ 4 ] Caprie Steering, Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk for ischemic events (CAPRIE) [J]. *Lancet*, 1996, 348(9038):1329-1339.

[ 5 ] Mehta S R, Yusuf S. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (cure) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of pyridines in vascular disease [J]. *Eur Heart J*, 2000, 21(24):2033-2041.

[ 6 ] Edwards J, Goodman S G, Yan R T, *et al.* has the clopidogrel and metoprolol in myocardial infarction trial (commit) of early beta-blocker use in acute coronary syndromes impacted on clinical practice in canada [J]. *Am Heart J*, 2011, 161(2):291-297.

[ 7 ] 韩雅玲. 冠心病抗血小板治疗 [J]. *武警医学*, 2006, 17(3):163-166.

[ 8 ] Hou X, Shi J, Sun H. Gene polymorphism of cytochrome P450 2C19 \* 2 and clopidogrel resistance reflected by platelet function assays: a meta-analysis [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(9):1041-1047.

[ 9 ] Zhang X, Yan L, Wang D, *et al.* Comparison of loading with maintenance dose of clopidogrel on platelet reactivity in Chinese with different CYP2C19 genotypes prior to percutaneous coronary intervention [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 123(14):2571-2577.

[ 10 ] Vlachojannis G J, Dimitropoulos G, Alexopoulos D. Clopidogrel resistance: current aspects and future directions [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2011, 52(3):236-245.

[ 11 ] Frere C, Cuisset T, Morange P E, *et al.* Effect of cytochrome p450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(8):1088-1093.

[ 12 ] Hokimoto S, Mizobe M, Akasaka T, *et al.* Impact of CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors on platelet reactivity to clopidogrel and clinical outcomes following stent implantation [J]. *Thromb Res*, 2014, 133(4):599-605.

2.6 奥扎格雷脂质体包封率测定 精密量取奥扎格雷脂质体 0.5 ml, 上预先处理好的 Sephadex-G50 凝胶柱, 用 pH6.5 的磷酸盐缓冲液以 0.8 ml/min 速度洗脱, 收集药物流出液 70 ~ 80 ml, 用甲醇定容至 100 ml, 取 20  $\mu$ l 进样, 计算溶液中奥扎格雷的含量 ( $W_{游}$ ); 另取 0.5 ml 奥扎格雷脂质体 18 份, 分别加入适量的甲醇、乙醇、水-异丙醇-乙醚 (2: 2: 1)、乙醚、乙酸乙酯、四氢呋喃破乳, 各做 3 份, 用甲醇定容至 100 ml, 取 20  $\mu$ l 进样, 计算脂质体中药物的总量 ( $W_{总}$ )。计算包封率, 包封率 (%) =  $(1 - W_{游}/W_{总}) \times 100\%$ 。结果显示: 四氢呋喃效果最好, 最终选用四氢呋喃作为破乳溶剂 (表 2)。

表 2 奥扎格雷脂质体包封率检测结果 ( $n=3$ )

破乳溶剂	包封率 (%)
四氢呋喃	94.89 $\pm$ 0.44
水-异丙醇-乙醚	85.86 $\pm$ 1.79
甲醇	72.31 $\pm$ 1.06
乙醇	64.15 $\pm$ 1.55
乙酸乙酯	63.05 $\pm$ 1.18
乙醚	44.57 $\pm$ 1.34

注: 四氢呋喃与其他各组比较,  $P$  均  $< 0.01$

### 3 讨 论

笔者通过实验建立了奥扎格雷脂质体的包封率检测方法。该方法线性范围宽, 精密性、准确度、回收率都满足要求, 且操作简单、方法灵敏, 能够准确检测奥扎格雷脂质体中奥扎格雷的包封率, 为质量控制提供了可靠的方法。在色谱条件摸索过程中, 对多种流动相体系进行筛选, 确定以磷酸二氢钾-甲醇-乙腈体系为最佳, 通过调整有机相比比例, 使主峰与相邻杂质峰得到了分离, 最终确定以 0.05 mol/L

磷酸二氢钾溶液 (pH = 7.0)-甲醇-乙腈 (80: 15: 5) 为流动相, 满足了实验需求。

对包封在脂质体中药物的测定, 需加入一定量破膜溶剂以对磷脂双分子层进行破坏, 让药物从载体中完全释放出来, 从而保证测定结果的准确性, 最终选用四氢呋喃作为破乳溶剂, 能够达到很好的效果, 是符合试验的破乳剂。

该方法与以往的检测方法比较, 操作简单, 精密性、准确度均能达到药典要求, 且容易实施, 为后期含量测定和制定质量标准提供有力的依据。

### 【参考文献】

- [1] 刘 洋. 奥扎格雷治疗脑血栓形成的临床研究[J]. 中国实用医药, 2014, 9(34): 142-144.
- [2] 安小兰. 奥扎格雷治疗脑梗死临床疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2013, 26(21): 2844-2845.
- [3] WS1-(X-095)-2005Z, 国家食品药品监督管理局国家药品标准[S].
- [4] 张 勇, 陈玉威, 高桂花. 内标法测定奥扎格雷钠颗粒的含量[J]. 实用药物与临床, 2013, 1(6): 517-519.
- [5] 沈晓霞. HPLC 法测定注射用奥扎格雷钠的含量[J]. 中国药师, 2007, 10(4): 348-350.
- [6] 徐小梅, 程庆兵. HPLC 法测定注射用奥扎格雷钠的含量[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2013, 12(5): 84-85.
- [7] 朱 平, 李 娜, 王志敏. 高效液相色谱法测定奥扎格雷钠注射液中有关注物质[J]. 山西医科大学学报, 2007, 38(11): 1010-1012.
- [8] 于 明, 张 迪, 李 沫, 等. 奥扎格雷钠氯化钠注射液中特定杂质的研究[J]. 中国药师, 2012, 14(10): 1421-1423.
- [9] 孟玉玲, 孟祥军, 葛 欣. HPLC 法测定奥扎格雷钠注射液的含量[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(21): 32-33.

(2014-11-15 收稿 2015-03-06 修回)

(责任编辑 武建虎)

(上接 583 页)

- [13] Collet J P, Hulot J S, Anzaha G, *et al.* High doses of clopidogrel to overcome genetic resistance: the randomized crossover CLOVIS-2 (Clopidogrel and Response Variability Investigation Study2) [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2011, 4(4): 392-402.

- [14] Mega J L, Hochholzer W, Frelinger A L, *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): 2221-2228.

(2015-02-10 收稿 2015-03-23 修回)

(责任编辑 郭 青)