

雷贝拉唑对大鼠体内氯吡格雷抗血小板聚集作用和代谢的影响研究^Δ

蔡薇薇*(平煤神马医疗集团总医院质管部,河南 平顶山 467000)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)17-2342-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.17.09

摘要 目的:研究雷贝拉唑(RPZ)对大鼠体内氯吡格雷(CLP)抗血小板聚集作用和代谢的影响。方法:将40只SD大鼠随机分为空白对照组、RPZ组、CLP组、RPZ+CLP组、CLP+RPZ组,每组8只,CLP和RPZ的给药剂量分别为6.75、0.9 mg/kg,两药给药间隔2 h,连续给药14 d。检测各组大鼠血小板聚集率(MPA)、血小板活化指数(PRI)、胃黏膜损伤评分以及血药浓度[氯吡格雷羧酸(CA)及CLP活性巯基代谢物衍生物(AM)],并采用Pearson相关性分析法分析MPA和PRI分别与CA、AM的关系。结果:与空白对照组比较,CLP组、RPZ+CLP组和CLP+RPZ组大鼠的MPA、PRI均明显降低($P<0.05$),胃黏膜损伤评分均明显增加($P<0.05$),而RPZ组大鼠的MPA、PRI和胃黏膜损伤评分均无明显变化($P>0.05$)。与CLP组比较,RPZ+CLP组和CLP+RPZ组大鼠的MPA、PRI均明显升高($P<0.05$),胃黏膜损伤评分均明显减小($P<0.05$),AM血药浓度明显降低($P<0.05$),而3组大鼠的CA血药浓度无明显变化($P>0.05$)。MPA和PRI均与AM呈负相关性($r=-0.689, -0.765, P<0.05$),而与CA均未见明显的相关性($r=-0.117, 0.048, P>0.05$)。结论:RPZ对CLP的抗血小板作用、致胃黏膜损伤有一定的抑制作用,两药的给药顺序不影响CLP的代谢。

关键词 氯吡格雷;雷贝拉唑;抗血小板聚集;代谢;相互作用;大鼠

Study on the Effects of Rabeprazole on *in vivo* Anti-platelet Aggregation and Metabolism of Clopidogrel in Rats

CAI Weiwei (Quality Control Department, General Hospital of Pingmeishenma Medical Group, Henan Pingdingshan 467000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of rabeprazole (RPZ) on *in vivo* anti-platelet aggregation and metabolism of clopidogrel in rats. METHODS: Totally 40 SD rats were randomly divided into blank control group, RPZ group, CLP group, RPZ+CLP group and CLP+RPZ group, with 8 rats in each group. The dose of CLP and RPZ were 6.75 and 0.9 mg/kg, with medication interval of 2 h, for consecutive 14 d. The maximal platelet aggregation (MPA), platelet reaction index (PRI), gastric mucosal injury score and blood concentration [carboxylic acid of clopidogrel (CA) and active metabolite of clopidogrel (AM)] were detected. The relationship of MPA and PRI with CA and AM were analyzed by Pearson relation analysis. RESULTS: Compared with blank control group, MPA and PRI of rats were decreased significantly in CLP group, RPZ+CLP group and CLP+RPZ group ($P<0.05$). Gastric mucosal injury score was increased significantly ($P<0.05$), while MPA, PRI and gastric mucosal injury score had no significant change in RPZ group ($P>0.05$). Compared with CLP group, MPA and PRI were increased significantly in RPZ+CLP group and CLP+RPZ group ($P<0.05$); gastric mucosal injury score was decreased significantly ($P<0.05$) and blood concentration of AM was also decreased significantly ($P<0.05$). Blood concentration of CA in 3 groups had no significant change ($P>0.05$). MPA and PRI were both negatively related with AM ($r=-0.689, -0.765, P<0.05$), while they had no significant correlation with CA ($r=-0.117, 0.048, P>0.05$). CONCLUSIONS: RPZ can inhibit the antiplatelet effect of CLP and CLP-induced gastric mucosal injury, and medication order of two drugs doesn't influence CLP metabolism.

KEYWORDS Clopidogrel; Rabeprazole; Anti-platelet aggregation; Metabolism; Drug-drug interaction; Rat

进入21世纪以来,心脑血管疾病已经成为威胁全球人类生命健康的重要疾病之一,尤其是冠心病(Coronary heart disease, CHD)的发病率逐年上升,是我国老年人群病死率最高的心血管疾病之一^[1]。氯吡格雷(CLP)和阿司匹林等抑制血小板活化和聚集的药物作为冠心病和经皮冠脉介入术(PCI术)后用药,其应用人群越来越

越多,已经逐渐成为全球销量最高的药物之一^[2]。CLP本身并没有生物学活性,其需经多种肝药酶代谢后产生具有药效学活性的5-硫醇产物,进而产生抑制血小板活化和聚集的作用^[3]。当CLP与其他药物联合使用时,若其中一种药物也经肝代谢,则可能影响CLP抑制血小板活化和聚集作用^[4]。上消化道出血是CLP最常见、最严重的并发症之一^[5],因此大部分患者需联合使用质子泵抑制剂。奥美拉唑和雷贝拉唑(RPZ)都属于常用的拉唑类胃药,但是二者不同的是,奥美拉唑是由肝细胞色素

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81503005)

* 副主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:0375-2799566。

E-mail: weiwei-pds@163.com

P₄₅₀ (CYP)酶介导代谢,而RPZ则主要通过非酶途径代谢^[6]。因此,不同的代谢途径可能对CLP的影响也不甚相同。目前,临床上大部分的研究主要针对奥美拉唑与CLP的相互作用,关于RPZ的研究尚少。笔者拟在本研究中探讨RPZ对大鼠体内CLP抗血小板聚集作用和代谢的影响,以期临床合理用药提供参考。

1 材料

1.1 仪器

Eppendorf 5427 R 台式高速冷冻离心机及各种型号的微调移液器(德国 Eppendorf 公司); Model 700 血小板聚集分析仪(美国 Chrono-Log 公司); Sysmex XE-200 血小板分析仪(日本西斯美康公司); BP121S 电子分析天平(德国 Sartorius 公司); API4000 串联质谱仪,包括 Analyst 1.3 数据处理软件(美国 GE 公司); Agilent 1100 液相色谱系统(美国 Agilent 公司); RE52CS 旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂)。

1.2 药品与试剂

硫酸氢氯吡格雷片[赛诺菲安万特(杭州)制药有限公司,批号:4A676,规格:每片 75 mg]; 雷贝拉唑钠肠溶片[卫材(中国)药业有限公司,批号:201506014-1,规格:每片 10 mg]; 3.8% 枸橼酸钠(上海宝曼生物科技有限公司); 氯吡格雷羧酸(CA)标准品和氘代氯吡格雷羧酸标准品(中国食品药品检定研究院,批号:100819-200601,100819-200609,纯度:均为 99.8%); CLP 活性巯基代谢物衍生物(AM)生物对照品(加拿大 Toronto Research Chemicals 公司,批号:5-MNZ-188-22,纯度:99.9%); 噻氯匹定(美国 Sigma-Aldrich 公司,批号:M8046-100MG,纯度:99.4%); 衍生化试剂 2-Bromo-3'-methoxyacetophenone (MPB, 日本 Tokyo Chemical Industry 公司,分析纯)。

1.3 动物

40 只成年健康 SD 大鼠,清洁级,♂,体质量 250~300 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,生产许可证号为:SCXK(京)2012-0001。实验前由标准饲料喂养,单笼饲养于正常湿度和(22±1)℃下,自由进食。本研究中动物实验均经过我院动物伦理委员会的审核。

2 方法

2.1 分组

按照随机数字表法,将 40 只 SD 大鼠随机分成空白对照组、RPZ 组、CLP 组、RPZ+CLP 组、CLP+RPZ 组,每组 8 只,每天在固定时间段给药,按照成年人 75 mg/60 kg CLP 和 10 mg/60 kg RPZ 的正常给药剂量换算,大鼠 CLP 和 RPZ 的给药剂量分别为 6.75 mg/kg 和 0.9 mg/kg。每天给药前由研磨器研磨成粉后,采用无菌生理盐水配制成质量浓度为 3.2 mg/mL 的溶液后进行给药。①空白对照组大鼠每天规律进水、进食;②RPZ 组大鼠每天灌

胃给予 RPZ;③CLP 组大鼠每天灌胃给予 CLP;④RPZ+CLP 组大鼠先灌胃给予 RPZ,2 h 后再给予 CLP;⑤CLP+RPZ 组大鼠先灌胃给予 CLP,2 h 后再给予 RPZ,各组大鼠均连续给药 14 d。

2.2 样本采集

最后一次给药结束时分别采集大鼠尾静脉血,置于枸橼酸钠真空采集管中用于测定血小板聚集率(Maximal platelet aggregation, MPA);置于含乙二胺四乙酸(EDTA)和 EDTA-4% 甲醛的抗凝管中用于测定血小板活化指数(Platelet reaction index, PRI)。最后一次给药结束后 4 h 采集大鼠尾静脉血,置于 EDTA 抗凝管中,立即加入乙腈溶液,室温静置 30 min,1 000×g 离心 10 min,弃沉淀,检测血药浓度,包括 CA 和 AM。

2.3 MPA 和 PRI 检测

采用血小板聚集仪测定 MPA。采用全自动血细胞分析仪分别计数大鼠的红细胞和血小板,通过公式计算 PRI。PRI=[血小板计数(EDTA)/血小板计数(EDTA-4%甲醛)]×K,其中 K 为校正系数,K=红细胞计数(EDTA)/红细胞计数(EDTA-4%甲醛)。

2.4 胃黏膜损伤评分

待实验结束时,将大鼠颈椎脱臼处死,剥离胃黏膜组织,观察胃黏膜组织上皮有无细胞变性、坏死、固缩、充血、水肿以及炎细胞浸润等,并进行评分,0 分为无明显病变,0.5 分为轻微病变,1 分为轻度病变,2 分为中度病变,3 分为重度病变。然后将黏膜上皮、黏膜固有层和黏膜下层的病变得分相加。

2.5 血药浓度检测

本研究采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法分别测定血浆中 CA 和 AM 的浓度,并进行方法学验证。

2.5.1 CA ①色谱条件。色谱柱: Thermo Hypersil BDS C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇为 A 相, 醋酸铵水溶液为 B 相; 流速: 800 μL/min; 检测波长: 210 nm; 进样室温度: 4℃; 柱温: 30℃; 进样量: 5 μL。②质谱条件。离子源: 电喷雾离子源; 离子喷射电压: 5 000 V; 温度: 400℃; 气帘气体: 氮气; 离子源气体 GS1 和 GS2: 氮气; 碰撞气(CAD): 氮气; 压力分别为 20、55、45、4 unit; 采用正离子方式多反应检测; 用于定量分析的离子反应为质荷比(m/z) 308.1~198.1(CA)、508.4~354.1(氘代氯吡格雷羧酸)。③标准品和待测样品预处理。取 0.1 mL 血浆样本室温下混匀,加入 100 μL 氘代氯吡格雷羧酸标准品溶液(内标, 50 ng/mL)和 200 μL 甲醇溶液混匀, 4 000 r/min(离心半径 19 cm)离心 10 min, 取上清 100 μL, 加入 400 μL 纯水, 混匀, 转移至进样小瓶中, 待测。

2.5.2 AM ①色谱条件。色谱柱: Thermo Hypersil BDS C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈为 A 相, 0.1% 甲酸溶液为 B 相; 流速: 800 μL/min; 检测波长: 210

nm;进样室温度:4℃;柱温:25℃;进样量:20μL。②质谱条件。同“2.5.1”项,用于定量分析的离子反应为 m/z 504.1~ m/z 354.1(AM)、264.1~125.1(噻氯匹定)。③标准品和待测样品预处理。取0.3 mL血浆样品室温下混匀,加入100 μL噻氯匹定甲醇溶液(内标,0.6 mg/mL)和400 μL甲酸溶液混匀;采用甲醇和水各1 mL活化固相萃取小柱,后加入血浆样本,用5 mmol/L醋酸铵冲洗,用乙腈-醋酸铵溶液洗脱,随后收集洗脱样。

2.6 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计分析,首先进行计量资料正态性检验,符合正态性分布的计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析进行多组间比较,采用SNK- q 检验进行两组间比较;采用Pearson相关性分析血药浓度与MPA和PRI的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 方法学验证

3.1.1 CA CA检测质量浓度的线性范围为50.00~2 000.00 ng/mL($r=0.9964$),基质无干扰效应,定量限为30.00 ng/mL,质控样品的日内RSD $<2.65\%$ ($n=6$),日间RSD $<3.54\%$ ($n=6$),准确度在85%~115%,CA的基质效应为92.82%~100.51%,内标的基质效应为80.15%,均符合生物样品的检测要求。

3.1.2 AM AM检测质量浓度的线性范围为0.03~10.00 ng/mL($r=0.9974$),基质无干扰效应,定量限为0.01 ng/mL,质控样品的日内RSD $<3.325\%$ ($n=6$),日间RSD $<2.28\%$ ($n=6$),准确度在85%~115%范围内,AM的基质效应为93.51%~101.13%,内标的基质效应为85.76%,均符合生物样品的检测要求。

3.2 RPZ和CLP对大鼠MPA和PRI的影响

与空白对照组比较,RPZ组大鼠的MPA和PRI差异无统计学意义($P > 0.05$),CLP组、RPZ+CLP组和CLP+RPZ组大鼠的MPA和PRI均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与CLP组比较,RPZ+CLP组和CLP+RPZ组大鼠的MPA和PRI均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),且两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。提示单独使用RPZ对大鼠的MPA和PRI没有明显影响,但是RPZ与CLP联用可降低大鼠的MPA和PRI,且与服药顺序无关。各组大鼠MPA和PRI的检测结果见表1。

3.3 RPZ和CLP对大鼠胃黏膜损伤的影响

与空白对照组比较,RPZ组大鼠的胃黏膜损伤评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。与空白对照组和RPZ组比较,CLP组大鼠的胃黏膜受到严重损伤,胃黏膜损伤评分明显增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与CLP组比较,CLP+RPZ组和RPZ+CLP组大鼠的胃黏膜损伤程度有明显改善,胃黏膜损伤评分明显减小,差异有统

表1 各组大鼠MPA和PRI的检测结果($\bar{x} \pm s, n=8$)

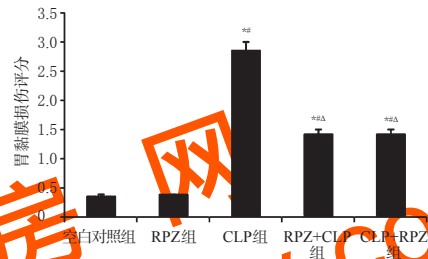
Tab 1 MPA and PRI of rats in each group($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	MPA, %	PRI, %
空白对照组	78.54 ± 3.67	87.06 ± 4.42
RPZ组	77.44 ± 3.31	85.15 ± 4.38
CLP组	47.26 ± 3.14**	42.57 ± 3.96**
RPZ+CLP组	58.47 ± 3.07** ^Δ	55.30 ± 3.73** ^Δ
CLP+RPZ组	58.63 ± 3.45** ^Δ	56.58 ± 4.34** ^Δ

注:与空白对照组比较,* $P < 0.05$;与RPZ组比较,# $P < 0.05$;与CLP组比较,^Δ $P < 0.05$

Note: vs. blank control group, * $P < 0.05$; vs. RPZ group, # $P < 0.05$; vs. CLP group, ^Δ $P < 0.05$

计学意义($P < 0.05$),且两组间胃黏膜损伤评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。提示RPZ对CLP造成的胃黏膜损伤有明显的改善作用,且与用药顺序无关。各组大鼠的胃黏膜损伤评分检测结果见图1,胃黏膜损伤图见图2。



注:与空白对照组比较,* $P < 0.05$;与RPZ组比较,# $P < 0.05$;与CLP组比较,^Δ $P < 0.05$

Note: vs. blank control group, * $P < 0.05$; vs. RPZ group, # $P < 0.05$; vs. CLP group, ^Δ $P < 0.05$

图1 各组大鼠的胃黏膜损伤评分检测结果

Fig 1 Gastric mucosal injury score of rats in each group

3.4 血浆中药物浓度的检测结果

与CLP组比较,RPZ+CLP组和CLP+RPZ组大鼠体内AM的血药浓度均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。但CA血药浓度无明显变化($P > 0.05$),且RPZ和CLP服药顺序对CLP代谢几乎无影响。各组大鼠AM和CA血药浓度检测结果见表2。

3.5 MPA和PRI分别与CA、AM的相关性

经Pearson相关性分析,MPA与AM, PRI与AM均呈显著的负相关性($r = -0.689, -0.765, P < 0.05$);而MPA、PRI与CA均未见明显的相关性($r = -0.117, 0.048, P > 0.05$)。MPA、PRI分别与AM的相关性分析结果见图3。

4 讨论

冠心病作为一种严重危害人类健康的心脑血管疾病之一,死亡率和致残率较高,病因复杂,给患者家庭增加了极大的经济负担。而急性冠状动脉综合征是导致冠心病患者死亡的重要原因之一,与冠状动脉不稳定斑块破裂迅速形成血栓密切相关^[7]。斑块一旦破裂,血小

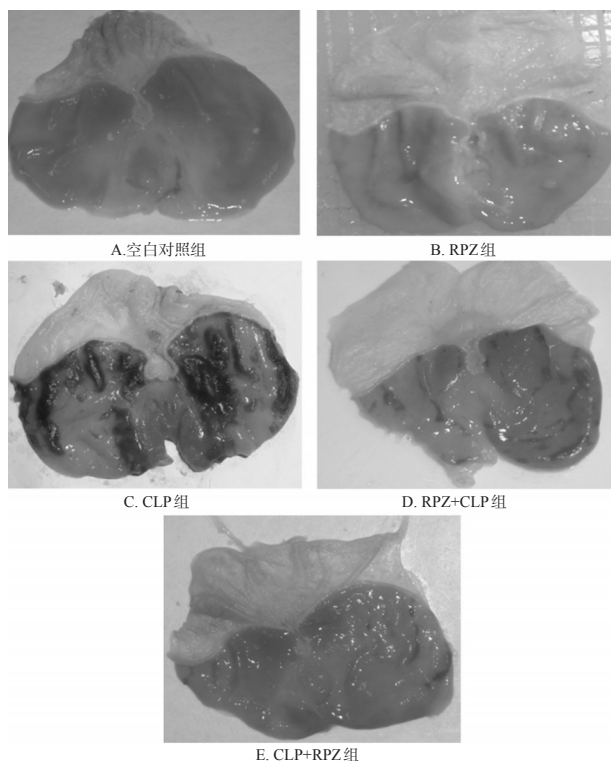


图2 各组大鼠的胃黏膜损伤图

Fig 2 Pictures of gastric mucosal injury of rats in each group

表2 各组大鼠AM和CA血药浓度检测结果($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab 2 Blood concentration of AM and CA of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	AM, ng/ml	CA, ng/mL
空白对照组		
RPZ组		
CLP组	7.25 ± 2.96	1 380 ± 321
RPZ+CLP组	4.57 ± 2.48 ^a	1 320 ± 295 ^a
CLP+RPZ组	4.63 ± 2.59 ^a	1 314 ± 278

注:与CLP组比较,^a $P < 0.05$

Note: vs. CLP group, ^a $P < 0.05$

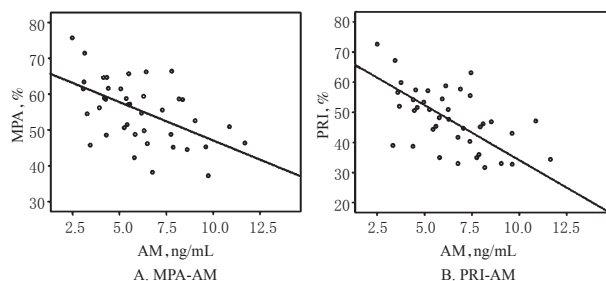


图3 MPA、PRI与AM的相关性分析

Fig 3 Correlation analysis of MPA and PRI with AM

板迅速聚集形成白色血栓,通常表现为非ST段持续抬高心肌梗死;若斑块破裂严重,则会大量黏附纤维蛋白形成红色血栓,导致冠状动脉完全闭塞,形成ST段持续抬高心肌梗死^[8]。目前对于心肌梗死的治疗,首先需要

尽快恢复冠状动脉的血流灌注,此外抗血栓治疗也是治疗的重要环节之一。CLP是预防冠心病患者临床主要不良心血管事件最常使用的抗血小板药^[9]。

CLP属于新型抑制血小板聚集的噻吩吡啶类衍生物,主要通过不可逆地阻断二磷酸肌酐受体,抑制纤维蛋白原与GP II b/III a受体结合,从而抑制血小板聚集^[10]。但是CLP具有较高的上消化道出血风险^[11],因此国内外大多数指南均推荐质子泵抑制剂作为抗血小板治疗的联合用药^[12]。既往大量研究发现,某些质子泵抑制剂具有减弱CLP抗血小板的作用,可能的影响机制与药物代谢有关^[13]。CLP本身属于无活性的前体药物,需要经肝药酶代谢后转化成具有生物活性的物质,才能发挥抗血小板作用,其主要的代谢酶为CYP2C19、CYP3A4、CYP2D6等^[14]。而大多数质子泵抑制剂,包括奥美拉唑等所涉及的代谢酶也主要是CYP2C19、CYP1A2、CYP3A4、CYP2D6、CYP2B6^[15]。大量药动学研究以及临床研究证实,奥美拉唑可以明显减弱CLP抗血小板活性。

RPZ属于第三代质子泵抑制剂,是目前发现的阻断H⁺-K⁺-ATP酶速度最快的质子泵抑制剂。与其他大多数质子泵抑制剂不同的是,RPZ是经非酶途径代谢为雷贝拉唑硫醚,受CYP酶的影响较小,因此RPZ与其他药物的相互作用更少,服药安全性较高。笔者采用SD大鼠模型,探讨了RPZ对CLP药效学和药动学的影响。结果显示,RPZ单独用药对MPA和PRI并未产生明显影响,但是与CLP联合用药后,对CLP的抗血小板作用有一定的抑制影响,且均与给药顺序无关。但是不可否认的是,RPZ对胃肠道黏膜的保护作用也很明显。可能是由于RPZ经口服后,通过非酶途径形成硫醚代谢物,而硫醚代谢物对CYP2C19有一定的抑制作用。但是RPZ对CLP生成羧酸的酯酶代谢过程没有影响,而是抑制CLP活性成分的代谢,提示RPZ对CLP药效学的影响可能与CLP活性代谢成分减少有关。

综上所述,RPZ虽然经非酶途径代谢,对CYP2C19活性影响很小,但是仍然对CLP药动学和药效学有明显的影响。本研究仅仅属于临床前动物实验,需进一步进行人体试验以证实上述结论。

参考文献

- [1] 武俊呈,杨娜,姚志鹏,等.经皮冠脉介入治疗术后死亡率与冠心病危险因素的研究进展[J].中国老年学杂志,2018,38(6):1529-1532.
- [2] WEI P,ZHANG YG,LING L,et al. Effects of the short-term application of pantoprazole combined with aspirin and clopidogrel in the treatment of acute STEMI[J]. *Exp Ther Med*,2016,12(5):2861-2864.
- [3] SMALL DS,FARID NA,PAYNE CD,et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel

光甘草定凝胶和乳膏剂的体外释药研究^Δ

魏嘉宝*, 杨凡, 谢加庭, 吴燕红, 蔡延渠, 李苑新[#](广东药科大学中药开发研究所, 广州 510006)

中图分类号 R944.2*1;R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)17-2346-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.17.10

摘要 目的:比较光甘草定凝胶和乳膏剂的体外释放度和透皮特性,为遴选研发其新剂型提供依据。方法:制备光甘草定凝胶和乳膏剂,采用垂直式Franz扩散池法,以微孔滤膜、猪皮为透皮屏障进行体外释放度试验和体外透皮试验,分别于1、2、4、6、8、10、12、24 h取样测定,比较光甘草定凝胶和乳膏剂中光甘草定的体外释放度(F_n)、透皮量(Q_n)、透皮率(S_n)及光甘草定在猪皮中的滞留量。结果:光甘草定凝胶剂24 h时光甘草定的 F_n 、 Q_n 、 S_n 分别为91.42%、902.81 μg 、33.19%,其透皮动力学拟合方程为 $S_n = -1.8t^3 + 3.2t^2 - 0.4t + 0.6$,光甘草定在猪皮中的滞留量为 $(280.86 \pm 66.2) \mu\text{g}$ ($n=3$);光甘草定乳膏剂24 h时光甘草定的 F_n 、 Q_n 、 S_n 分别为83.63%、396.48 μg 、15.86%,其透皮动力学拟合方程为 $S_n = -1.1t^3 + 2.3t^2 - 0.3t + 0.15$,光甘草定(直径1.5 cm圆形)中猪皮的滞留量为 $(207.11 \pm 47.5) \mu\text{g}$ ($n=3$)。结论:光甘草定凝胶中光甘草定的 F_n 、 Q_n 、 S_n 及其在猪皮中的滞留量均高于光甘草定乳膏剂。

关键词 光甘草定;凝胶;乳膏剂;体外释放试验;透皮试验

Study on *in vitro* Drug Release of Glabridin Gel and Cream

WEI Jiabao, YANG Fan, XIE Jiating, WU Yanhong, CAI Yanqu, LI Yuanxin (Institute of TCM Research, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

- [J]. *J Clin Pharmacol*, 2008, 48(4):475-484.
- [4] CHEN K, ZHANG R, LIU H, et al. Impact of the CYP2C19 gene polymorphism on clopidogrel personalized drug regimen and the clinical outcomes[J]. *Clin Lab*, 2016, 62(9):1773-1780.
- [5] 张庆翔, 刘剑刚, 史大卓, 等. 氯吡格雷的不良反应及其防治研究进展[J]. *中国药房*, 2013, 24(16):1526-1528.
- [6] 刘煜, 任少琳, 黄丽云, 等. 两种质子泵抑制剂治疗冠心病的临床研究[J]. *中国药房*, 2017, 28(32):4533-4536.
- [7] PRECH M, BARTELA E, JANUS M, et al. Effect of a combination of antiplatelet and antithrombotic pretreatment on myocardial perfusion in patients with an acute ST segment elevation myocardial infarction undergoing a primary percutaneous coronary intervention[J]. *Coron Artery Dis*, 2016, 27(7):580-585.
- [8] LOZANO I, SANCHEZ-INSA E, DE LEIRAS SR, et al. Acute coronary syndromes, gastrointestinal protection, and recommendations regarding concomitant administration of proton-pump inhibitors (omeprazol/esomeprazole) and clopidogrel[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(3):366-368.
- [9] LIN L, WANG H, CHEN YF, et al. High maintenance dose of clopidogrel in patients with high on-treatment platelet reactivity after a percutaneous coronary intervention: a meta-analysis[J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26(5):386-395.
- [10] 龚磊, 孙成铭, 杨军. CYP2C19: 氯吡格雷代谢的关键酶[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(2):222-225.
- [11] CHEN WC, LIN KH, HUANG YT, et al. The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(12):1542-1550.
- [12] NICOLAU JC, BHATT DL, ROE MT, et al. Concomitant proton-pump inhibitor use, platelet activity, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel versus clopidogrel and managed without revascularization: insights from the targeted platelet inhibition to clarify the optimal strategy to medically manage acute coronary syndromes trial[J]. *Am Heart J*, 2015, 170(4):683-694.
- [13] KRUIK-KOLLÖFFEL WJ, VAN DER PALEN J, VAN HERK-SUKEL MPP, et al. Decrease in switches to 'unsafe' proton pump inhibitors after communications about interactions with clopidogrel[J]. *Clin Drug Investig*, 2017, 37(8):787-794.
- [14] 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.
- [15] NORDEEN JD, PATEL AV, DARRACOTT RM, et al. Clopidogrel resistance by P2Y12 platelet function testing in patients undergoing neuroendovascular procedures: incidence of ischemic and hemorrhagic complications[J]. *J Vasc Interv Neurol*, 2013, 6(1):26-34.

^Δ 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(No. 81503260)

* 硕士研究生。研究方向:中药制剂与开发。E-mail: 1132693845@qq.com

[#] 通信作者:副研究员。研究方向:中药新技术开发。E-mail: liyx98@163.com

(收稿日期:2018-04-04 修回日期:2018-07-16)
(编辑:邹丽娟)