

# CYP2C19、ABCB1 及 PON1 基因检测指导缺血性卒中患者氯吡格雷个体化用药<sup>△</sup>

任晓蕾\*,张春燕,詹轶秋,黄琳,贺真,冯婉玉<sup>#</sup>(北京大学人民医院药剂科,北京 100044)

中图分类号 Q344;R743 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)19-2671-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.19.18

**摘要** 目的:利用 CYP2C19、ABCB1 及 PON1 基因检测结果指导缺血性卒中患者氯吡格雷个体化用药。方法:选取我院 2016 年 11—12 月收治的 23 例缺血性卒中患者,采用基于引物末端延伸的测序法(Sanger 测序法)检测患者氯吡格雷相关基因(CYP2C19\*17、CYP2C19\*3、CYP2C19\*2、ABCB1 及 PON1)的基因型,临床药师根据基因类型提出给药建议。另选取 1 例反复缺血性卒中患者,测定氯吡格雷抑制率和血凝块形成的强度(MA)及上述氯吡格雷相关基因的基因型,为患者提供个体化的抗血小板治疗建议。结果:在 23 例患者中,CYP2C19\*17 检测结果均为 CC 的野生型,其中 CYP2C19\*3 检测结果为 AG 的突变杂合型 1 人,CYP2C19\*2 检测结果为 AG 的突变杂合型 10 人,此 11 人为中间代谢型,CYP2C19\*2 检测结果为 AA 的突变纯合型 3 人,为慢代谢型,上述 14 人建议停用氯吡格雷;余 9 人为正常代谢型,其中无 ABCB1 基因突变纯合型,PON1 基因突变型 6 人,建议按正常剂量服用氯吡格雷。1 例反复缺血性卒中患者 2 次检测氯吡格雷抑制率均为 0,MA 分别为 66.4、68 mm,其 ABCB1 为突变杂合型,药物吸收减慢,CYP2C19\*2 为突变杂合型,PON1 为突变杂合型,酶活性减弱,药物代谢减慢,建议停用氯吡格雷。结论:通过基因检测指导缺血性卒中患者氯吡格雷个体化用药,可达到患者脑卒中二级预防的目的,减少医疗资源浪费。

**关键词** CYP2C19;PON1;ABCB1;氯吡格雷;缺血性卒中患者;个体化给药

## Individualized Administration of Clopidogrel in Ischemic Stroke Patients Guided by CYP2C19, ABCB1 and PON1 Gene Testing

REN Xiaolei, ZHANG Chunyan, ZHAN Yiqiu, HUANG Lin, HE Zhen, FENG Wanyu (Dept. of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To utilize CYP2C19, ABCB1 and PON1 gene testing so as to guide individualized administration of clopidogrel in ischemic stroke patients. METHODS: Totally 23 patients with ischemic stroke were collected from our hospital during Nov.-Dec., 2016. Genotype of clopidogrel related gene (CYP2C19\*17, CYP2C19\*3, CYP2C19\*2, ABCB1 and PON1) were determined by Sanger sequencing method. Clinical pharmacists provide suggestions according to genotype. A patient with recurrent ischemic stroke was collected. Inhibitory rate of clopidogrel, intensity of blood clot formation (MA) and the genotype of above clopidogrel related gene were determined. The suggestions about individualized anti-platelet therapy were provided for patients. RESULTS: Among 23 patients, CYP2C19\*17 was wild type of CC; among which CYP2C19\*3 testing results were one person had mutant heterozygous type of AG; CYP2C19\*2 testing result showed that 10 persons had mutant heterozygous type of AG, which were intermediate metabolic type; CYP2C19\*2 testing result showed that 3 persons had mutation homozygous type of AA, which were slow metabolic type. 14 patients above were suggested to stop using clopidogrel. The remaining 9 patients were normal metabolic type, among which there was no mutant homozygous type of ABCB1 gene, and 6 persons were PON1 gene mutation type. It was recommended to take clopidogrel at normal dose. Inhibitory rate of clopidogrel was 0 in 2 times of testing for a patient with recurrent ischemic stroke, MA were 66.4 and 68 mm, ABCB1 was mutant heterozygous type, and drug absorption slowed down; CYP2C19\*2 was mutant heterozygous type, PON1 was mutant heterozygous type. It was suggested that clopidogrel should be stopped by the reduction of enzyme activity and slowing down of drug metabolism. CONCLUSIONS: Gene detection guide individualized administration of clopidogrel in ischemic stroke patients so as to achieve secondary prevention of stroke and reduce waste of medical resources.

**KEYWORDS** CYP2C19; PON1; ABCB1; Clopidogrel; Ischemic stroke patients; Individualized administration

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81200887)

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:010-88325752。

E-mail:renxiaolei83@126.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任药师,博士。研究方向:医院药学、临床药学。

电话:010-88325750。E-mail:renminyaojike@sina.com

缺血性卒中是老年人中的常见疾病,具有高致残率、高致死率的特点,不仅给患者健康带来极大危害,还会给患者及其家庭带来巨大的社会负担。目前研究证实,抗血小板治疗能降低缺血性卒中或短暂性脑缺血发作患者的复发风险,是脑卒中二级预防的重要策略之

一<sup>[1]</sup>。氯吡格雷是继阿司匹林之后一个重要的抗血小板药物。随着氯吡格雷在临床上的广泛应用,其在疗效和不良反应方面存在显著个体差异的现象引起了人们越来越多的关注。部分患者使用氯吡格雷后无抗血小板作用,即再现氯吡格雷抵抗现象,氯吡格雷低反应或氯吡格雷抵抗会增加缺血性事件的发生,但其机制尚不完全清楚,主要可分为遗传性因素(如基因多态性)和非遗传性因素<sup>[2]</sup>。以往文献主要是通过测定 *CYP2C19\*17*、*CYP2C19\*3*、*CYP2C19\*2* 基因型来判断氯吡格雷的疗效及不良反应,用以调整氯吡格雷给药剂量,后来临床发现 *CYP2C19* 野生型患者氯吡格雷仍存在疗效不佳的现象,进而发现 *PON1* 和 *ABCB1* 基因型对氯吡格雷的代谢和吸收也发挥着重大作用<sup>[3]</sup>。笔者为了验证 *CYP2C19*、*ABCB1* 及 *PON1* 基因多态性与氯吡格雷代谢和吸收的相关性,测定了 23 例缺血性卒中患者 *CYP2C19*、*PON1* 及 *ABCB1* 的基因型,并根据基因型测定结果提出给药建议;另选取 1 例反复缺血性卒中患者作为典型案例,测定其氯吡格雷抑制率和血凝块形成的强度(MA),以及 *CYP2C19*、*ABCB1* 及 *PON1* 的基因型,进行进一步验证。以期为临床利用 *CYP2C19*、*ABCB1* 及 *PON1* 基因测定结果指导缺血性卒中患者氯吡格雷个体化用药提供参考。

## 1 资料与方法

选取 2016 年 11—12 月在北京大学人民医院住院使用氯吡格雷的缺血性卒中患者 23 例,采集静脉血 4 mL,采用基于引物末端延伸的测序方法(Sanger 测序)测定氯吡格雷相关基因(*CYP2C19\*17*、*CYP2C19\*3*、*CYP2C19\*2*、*ABCB1* 及 *PON1*)的基因型,根据基因型测定结果,指导用药,观察疗效。另外再选取我院反复缺血性卒中发作伴氯吡格雷抵抗的患者 1 例作为典型案例,测定其 *CYP2C19\*17*、*CYP2C19\*3*、*CYP2C19\*2*、*ABCB1* 及 *PON1* 的基因型,根据基因型检测结果评估患者使用氯吡格雷后的抗血小板疗效,并与患者临床症状及血栓弹力(TEG)图检测结果进行对比。

## 2 23 例患者情况

### 2.1 基本情况

采用 Excel 对 23 例缺血性卒中患者的基本情况进行分析,其中男性 17 例,女性 6 例,男女比例为 2.83:1;年龄 33~88 岁,平均年龄为(70.91±12.90)岁。

### 2.2 *CYP2C19*、*PON1* 及 *ABCB1* 的基因型

23 例患者中,*CYP2C19\*17* 检测结果均为 CC 的野生型,其中 *CYP2C19\*2* 检测结果为 AA 的突变纯合型有 3 例,为慢代谢型,这 3 例患者中无 *ABCB1* 基因突变纯合型,*PON1* 基因突变的有 2 例;*CYP2C19\*3* 检测结果为 AG 的突变杂合型有 1 例,*CYP2C19\*2* 检测结果为 AG 的突变杂合型有 10 例,此 11 例患者均为中间代谢型,其中 *ABCB1* 检测结果为 AA 的突变纯合型有 2 例,*PON1* 基因

突变的有 7 例;剩余 9 例患者均为正常代谢型,其中无 *ABCB1* 基因 AA 的突变纯合型,但 *PON1* 基因突变的有 6 例。23 例缺血性卒中患者氯吡格雷相关基因的检测结果见表 1。

表 1 23 例缺血性卒中患者氯吡格雷相关基因的检测结果  
Tab 1 Results of clopidogrel-related gene testing in 23 patients with ischemic stroke

基因检测位点	基因型	基因分析	例数	占比,%
<i>CYP2C19*17</i>	CC	野生型	23	100
	CT	突变杂合型	0	0
	TT	突变纯合型	0	0
<i>CYP2C19*3</i>	GG	野生型	22	95.65
	AG	突变杂合型	1	4.35
	AA	突变纯合型	0	0
<i>CYP2C19*2</i>	GG	野生型	10	43.48
	AG	突变杂合型	10	43.48
	AA	突变纯合型	3	13.04
<i>ABCB1</i>	GG	野生型	11	47.83
	AG	突变杂合型	10	43.48
	AA	突变纯合型	2	8.70
<i>PON1</i>	CC	野生型	8	34.78
	CT	突变杂合型	12	52.17
	TT	突变纯合型	3	13.04

## 2.3 用药调整

根据 23 例缺血性卒中患者氯吡格雷相关基因的检测结果调整抗血小板药物品种。其中正常代谢型的 9 例患者,仍然以正常剂量服用氯吡格雷进行抗血小板治疗,随访 6 个月患者均未再发生缺血性事件。在中间代谢型的 11 例患者中,有 9 例患者停用氯吡格雷,更换为阿司匹林进行抗血小板治疗,随访 6 个月 8 例患者未再发生缺血性事件,有 1 例患者再次出现短暂性脑缺血现象;其余 2 例患者中 1 例改为氯吡格雷和阿司匹林联用,1 例停用氯吡格雷后更换为替格瑞洛,随访 6 个月均未再发生缺血性事件。慢代谢型的 3 例患者均停用氯吡格雷,更换为阿司匹林进行抗血小板治疗,随访 6 个月均未再发生缺血性事件。

## 3 典型案例情况

### 3.1 患者基本信息

某患者,80 岁,女性,身高 156 cm,体质量 51 kg,体质量指数 20.96。患者入院前 7 d 无明显诱因出现左侧肢体活动不利,左上肢持物力弱,左手握力下降,行走左下肢拖曳,伴行走不稳,伴头晕,无头痛,无视物旋转,无恶心、呕吐及复视,无肢体抽搐,无意识不清,言语表达尚流利。急诊就诊,查头颅电子计算机断层扫描(CT)提示:脑梗死,头颅磁共振成像(MRI)提示:右侧基底节区、半卵圆中心交界区脑梗死(急性-亚急性期),为求系统诊治,以“急性脑梗死”于 2017 年 5 月 11 日入住我院进行治疗。

### 3.2 既往史

该患者高血压史 22 年,血压最高时收缩压为 180 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、舒张压为 70 mmHg,入院

前收缩压介于140~150 mmHg、舒张压为70 mmHg,未服用降压药。患高血脂症、周围动脉粥样硬化症10年,入院前口服阿托伐他汀(商品名:立普妥)10 mg,每晚睡前1次,1年多前复查显示右侧锁骨下动脉重度狭窄,1年多前因反复意识丧失诊断为“短暂性脑缺血发作”。患者下肢静脉曲张、甲状腺结节、肝囊肿、肾囊肿、严重骨质疏松、周围神经病1年余,下肢静脉血栓形成、肺栓塞1年余,曾口服利伐沙班(商品名:拜瑞妥)进行抗凝治疗,入院前口服硫酸氢氯吡格雷片(商品名:波立维)75 mg,每晚1次。

### 3.3 入院后的治疗

该患者入院后立即给予氯吡格雷抗血小板聚集,阿托伐他汀降脂、稳定斑块,以及改善循环等治疗。TEG图检查结果显示,患者的MA为66.4 mm,氯吡格雷抑制率为0,提示患者对氯吡格雷不敏感。医师停用氯吡格雷,调整为口服阿司匹林进行抗血小板聚集治疗。服药1 d后,患者诉既往口服阿司匹林有胃出血及牙龈出血史,医师再次停用阿司匹林暂调整为氯吡格雷进行抗血小板聚集治疗。复查血栓弹力图结果显示,MA为68.0 mm,氯吡格雷抑制率为0,提示患者仍然对氯吡格雷不敏感,可能对氯吡格雷抵抗。临床药师建议患者测定氯吡格雷相关基因,以期进一步明确患者对氯吡格雷代谢和吸收的影响。

### 3.4 氯吡格雷相关基因型测定

该患者的 *CYP2C19*\*17、*CYP2C19*\*3、*CYP2C19*\*2、*ABCB1* 及 *PON1* 基因型测定结果显示,该患者为中间代谢型,虽然 *ABCB1* 基因不是突变纯合型,但 *PON1* 基因为突变杂合型,提示可能是 *PON1* 活性下降,导致氯吡格雷的抗血小板作用减弱。综合考虑,临床药师与医师会诊后决定,停用氯吡格雷,更换替格瑞洛进行抗血小板治疗,换药后随访6个月未再发生缺血性事件。该患者氯吡格雷相关基因检测结果详见表2。

表2 氯吡格雷相关基因检测结果

Tab 2 Results of clopidogrel-related gene test

基因检测位点	基因型	基因分析
<i>CYP2C19</i> *17	CC	野生型
<i>CYP2C19</i> *3	GG	野生型
<i>CYP2C19</i> *2	AG	突变杂合型
<i>ABCB1</i>	AG	突变杂合型
<i>PON1</i>	CT	突变杂合型

## 4 讨论

### 4.1 氯吡格雷的药理作用

氯吡格雷是人工合成的噁吩并吡啶类抗血小板药,属于前体药物,需经生物转化为活性产物才能发挥抑制血小板聚集的作用。氯吡格雷在小肠的吸收受到 *ABCB1* 基因编码的P-糖蛋白调控,约有85%的药物通过酯酶代谢为无活性物质经肠道排出,约有15%通过细胞色素P<sub>450</sub>(*CYP*<sub>450</sub>)系统、*PON1* 等酶代谢,再与血小板表面腺

苷二磷酸(ADP)受体P2Y<sub>12</sub>进行不可逆的结合,阻断ADP对腺苷环化酶的抑制作用,最终抑制纤维蛋白原受体活化,进而抑制血小板聚集<sup>[4]</sup>。

### 4.2 氯吡格雷抵抗

临床上,氯吡格雷广泛应用于缺血性卒中患者,尤其适用于对阿司匹林不耐受者。但在临床应用中发现患者对氯吡格雷的反应存在显著的个体差异,仍有一部分患者服药后无抗血小板作用,甚至再次出现缺血性事件,即出现氯吡格雷抵抗现象。氯吡格雷抵抗一般可分为临床氯吡格雷抵抗和实验室氯吡格雷抵抗。临床氯吡格雷抵抗即进展性脑卒中、6个月内脑卒中复发或出现其他缺血性事件;实验室氯吡格雷抵抗是根据实验室检测到的血小板聚集率来定义氯吡格雷抵抗。通常实验室氯吡格雷抵抗的患者更易出现临床氯吡格雷抵抗<sup>[5]</sup>。有研究显示,氯吡格雷抵抗的发生率为5%~30%,在缺血性脑血管患者中的发生率则高达28%<sup>[6]</sup>。氯吡格雷抵抗可能的影响因素包括氯吡格雷生物利用度减低、服药剂量不足、患者依从性差、药物相互作用以及遗传因素(如不同个体的基因多态性);此外还有一些影响血小板反应性的因素,如年龄、体质指数、吸烟、饮食、糖尿病、中重度慢性肾功能不全等<sup>[7]</sup>。本文主要探讨影响氯吡格雷抵抗的遗传因素,讨论 *CYP2C19*、*ABCB1* 及 *PON1* 基因型对氯吡格雷吸收和代谢的影响,为临床氯吡格雷个体化给药的抗血小板治疗提供依据和参考。

### 4.3 氯吡格雷相关基因的多态性

体外研究证明,有多种CYP亚型酶催化氯吡格雷生成活性代谢产物,而 *CYP2C19* 是其中一种重要的催化酶。在目前已发现 *CYP2C19* 的25个突变等位基因中,至少有10个造成了酶活性改变,其中弱代谢型以 *CYP2C19*\*2 和 *CYP2C19*\*3 变异为主,分别使酶失去催化活性和活性降低<sup>[8]</sup>。 *CYP2C19*\*2 等位基因的分布有明显的种族差异,在高加索白人中约占12%,美国黑人中约占15%,亚洲人中约占29%~35%<sup>[9]</sup>。 *CYP2C19*\*3 在亚洲人中的比例为2%~9%,但在其他种族人群中的比例较低,约为1%以下,关注该功能缺失基因对于亚洲人群的意义更大<sup>[9]</sup>。 *CYP2C19*\*17 突变显著升高了 *CYP2C19* 的转录活性,是一种超快速代谢的基因表型,其种族人群分布率为高加索白人中约占21%,美国黑人中约占16%,亚洲人群中约占3%<sup>[8]</sup>。本文23例患者 *CYP2C19*\*2、*CYP2C19*\*3、*CYP2C19*\*17 的突变率分别为56.52% (13/23)、4.35% (1/23)、0,与上述文献报道基本一致。2010年,美国FDA增加了氯吡格雷黑框警告,认为该药物在氯吡格雷弱代谢型患者体内不能充分发挥作用,应增加能够鉴定 *CYP2C19* 功能遗传差异性的检验,建议医疗专业人员考虑为已甄别为弱代谢的患者使用其他抗血小板药或调整用药剂量<sup>[10]</sup>。后来临床发现 *CYP2C19* 野生型患者氯吡格雷仍存在疗效不佳现象,发

现 *PON1* 和 *ABCB1* 基因型对氯吡格雷的代谢和吸收也发挥着重大作用。*PON1* 酶是氯吡格雷代谢过程中的关键酶,控制着 2-*O*-氯吡格雷生成活性产物,*PON1* 编码基因突变会使 *PON1* 酶活性下降,减弱氯吡格雷的抗血小板作用,最终导致氯吡格雷抵抗<sup>[8]</sup>。此外,*ABCB1* 编码的 P-糖蛋白可将氯吡格雷泵出细胞外,抑制其吸收,降低其生物利用度,因而 *ABCB1* 在氯吡格雷的肠道吸收中也发挥着重要作用<sup>[8]</sup>。

当 *ABCB1* 基因为 AA 的突变纯合型时,表明患者肠道对氯吡格雷的吸收较弱,相对于 AG 的突变杂合型或 GG 的野生型,AA 的突变纯合型患者接受氯吡格雷治疗时出现缺血不良事件的风险更高。本文 23 例患者的 *ABCB1* 和 *PON1* 的突变率分别为 52.18% (12/23) 和 65.21% (15/23),与文献报道的中国人 61.9% 和 67.4% 基本一致<sup>[11]</sup>。

#### 4.4 TEG 图

TEG 图可对血液中的凝血、血小板聚集、纤溶等变化进行全程动态监测,在抗栓治疗、评估血小板活性及观察抗血小板聚集效果等方面有着重要作用。其中,参数 MA 表示了血凝块形成的强度,正常参考范围在 31.0~47.0 mm 内,MA 增大提示患者血小板功能强,易形成血栓,需要进行抗血小板治疗<sup>[12]</sup>;参数氯吡格雷抑制率的正常参考范围为 30%~70%,提示患者使用氯吡格雷抗血小板聚集有效,如果 <30% 则提示患者对氯吡格雷不敏感。本文典型案例的两次 TEG 图检测结果表明,该患者需要进行抗血小板治疗,但都存在实验室氯吡格雷抵抗。通过氯吡格雷相关基因测定结果提示,该患者为氯吡格雷中间代谢型,从药物肠道吸收和生物转化方面均提示患者对氯吡格雷应答低,血小板抑制作用减弱,与 TEG 图检测结果相一致。因此,该患者使用氯吡格雷抗血小板聚集治疗不充分,导致了血小板高反应性,这可能是缺血性事件再发的主要原因。

#### 4.5 用药建议

临床药师建议医师调整本文典型案例患者抗血小板的治疗方案,鉴于此患者阿司匹林不耐受且存在氯吡格雷抵抗,建议使用替格瑞洛进行抗血小板治疗。替格瑞洛是一种与 P2Y<sub>12</sub> 可逆结合的环戊基三咪唑啉类药物,与需要完全依赖肝脏 CYP<sub>450</sub> 代谢的噻吩并吡啶类衍生物不同的是,该药无需肝脏代谢即可发挥抗血小板作用,起效迅速,因其不需要依赖 CYP2C19 系统转化为活性代谢产物,所以抗血小板效果不会受到 CYP2C19 基因多态性的影响<sup>[13-14]</sup>。医师接受临床药师建议,建议患者外院购买替格瑞洛,换药后随访 6 个月患者没有发生缺血性事件。

综上所述,氯吡格雷抵抗在缺血性卒中及短暂性脑缺血发作患者中发生率较高,严重影响了脑血管病二级

预防的效果,对于抗血小板效果不佳的患者及时发现氯吡格雷抵抗并调整用药对患者改善预后、控制复发有重要的临床意义,其中结合 TEG 图及基因检测结果,可对抗血小板药物的调整方案的制订有重要的参考价值。

#### 参考文献

- [1] 彭菲,邢艳晖,马珊珊,等.缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作患者氯吡格雷抵抗及其影响因素分析[J].中国临床神经科学,2017,25(3):290-295.
- [2] FIFI JT, BROCKINGTON C, NARANG J, et al. Clopidogrel resistance is associated with thromboembolic complications in patients undergoing neurovascular stenting[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34(4):716-720.
- [3] 梁欣,陈世财,夏彬彬,等.细胞色素 P<sub>450</sub> 2C19、PON1 及 ABCB1 基因多态性与氯吡格雷抵抗的关联分析[J].中国临床药理学杂志,2017,33(7):585-588.
- [4] 周婷婷.氯吡格雷抵抗与基因多态性的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2017,33(13):1276-1278.
- [5] ZHANG S, LAI X, LI W, et al. VASP phosphorylation and genetic polymorphism for clopidogrel resistance in Chinese patients with noncardioembolic ischemic stroke[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(6):1272-1277.
- [6] FONG J, CHENG-CHING E, HUSSAIN MS, et al. Predictors of biochemical aspirin and clopidogrel resistance in patients with ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011, 20(3):227-230.
- [7] NGUYEN TA, DIODATI JG, PHARAND C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(8):1157-1164.
- [8] 肖飞燕,张伟,周宏颢,等.影响氯吡格雷疗效的基因多态性研究进展[J].中国现代应用药学,2016,33(3):375-379.
- [9] 李相冬,王志远,孟繁波,等. ABCB1 及 CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷治疗的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(2):243-245.
- [10] 陈昕朦,金晶,黄民,等. CYP2C19、P2Y<sub>12</sub> 基因多态性与缺血性脑卒中患者氯吡格雷抵抗的相关性研究[J].中国药师,2014,17(6):885-888.
- [11] 王辰,姚树坤.精准医学:药物治疗纲要[M].北京:人民卫生出版社,2016:23.
- [12] 贾媛芳,张雪娟.血栓弹力图在心血管疾病诊治中的应用进展[J].心血管病学进展,2015,36(2):207-209.
- [13] 周红.关于氯吡格雷 CYP2C19 基因多态性的综述[J].检验医学与临床,2017,14(2):293-295.
- [14] 孙秀波,付春毅,张亚同,等.新型抗血小板聚集药物:替格瑞洛的研究进展[J].中国药房,2015,26(14):2010-2012.

(收稿日期:2018-01-03 修回日期:2018-08-09)

(编辑:邹丽娟)