

P2Y12 基因多态性与氯吡格雷抵抗的相关性研究

刘利龙*, 宋佳, 吴禹蒙, 吴玉波[#](哈尔滨医科大学附属第四医院药学部, 哈尔滨 150001)

中图分类号 R968;R973^{+.2} 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)32-3065-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.29

摘要 目的:为临床合理应用氯吡格雷提供参考。方法:检索近年来关于P2Y12基因多态性与氯吡格雷抵抗的相关性研究文献,进行归纳、总结。结果与结论:P2Y12受体C34T、G52T、i-T744c位点的基因多态性是否会影响氯吡格雷的抗血小板治疗效果,诱发氯吡格雷抵抗,并使得患者的主要心血管不良事件的发生风险增加,以及CYP2C19基因多态性的存在是否会与P2Y12基因多态性共同影响氯吡格雷的抗血小板治疗效果,目前的研究尚无统一的定论,还需要更多的前瞻性研究来揭示。

关键词 P2Y12;基因多态性;氯吡格雷抵抗;抗血小板治疗

当前,心血管疾病已经成为困扰人们健康的一个重大问题。血小板聚集是引起冠状动脉综合征、心肌缺血、心肌梗死等心血管疾病的主要病因,因此抗血小板治疗已成为防治这些疾病的主要方法^[1]。在众多抗血小板药物中,单独使用氯吡格雷或联合阿司匹林已被证实能有效治疗冠状动脉粥样硬化血栓性疾病,尤其对减少经皮冠状动脉介入(PCI)治疗后的血栓再发生有十分重要的作用^[2]。但是现有数据显示^[3],PCI术后给予氯吡格雷常规剂量,仍有4%~30%的患者发生急性或者非急性血栓,越来越多的研究显示这是由于个体对氯吡格雷反应的变异性导致的^[4-6],由此产生了氯吡格雷抵抗的概念。目前研究显示,较差的用药依从性、前药在肝脏代谢过程中的差异性、药物之间的相互作用、血小板膜受体P2Y12的基因多态性都可能是产生个体用药差异和导致氯吡格雷抵抗的原因,其中P2Y12基因多态性可能是其中的一个主要因素^[7]。Framingham流行病学调查表明,在抗血小板药物疗效个体差异中,遗传因素的影响发挥着主要作用^[8]。因此,本文拟就P2Y12基因多态性与氯吡格雷抵抗的相关性的研究现状作一综述。

1 氯吡格雷与氯吡格雷抵抗

氯吡格雷是噻吩吡啶类抗血小板药物,是血小板膜二磷酸腺苷(Adenosine diphosphate, ADP)受体P2Y12不可逆性拮抗药,最早于1998年在美国上市。随着氯吡格雷的广泛应用,

其在临床疗效和不良反应方面存在的显著个体差异性引起了研究者的关注。患者对氯吡格雷的反应较差或者无反应,即使长期给予规定剂量的氯吡格雷,抑制血小板聚集效果也不明显,且不能有效预防心血管不良事件的发生,此现象称为氯吡格雷抵抗。氯吡格雷用药后无反应、低反应以及经治疗后的血小板高活性状态,都是氯吡格雷抵抗的同义词。

目前,国内外研究人员对氯吡格雷抵抗尚无统一定义。氯吡格雷抵抗的含义一般包括临床和实验室两方面。(1)临床方面:长期口服规定剂量氯吡格雷治疗后,仍发生心血管不良事件,称为氯吡格雷临床抵抗。(2)实验室方面:Muller I等^[9]认为,给予600 mg负荷剂量的氯吡格雷治疗后4 h,若对ADP诱导的血小板聚集率下降<10%称为氯吡格雷抵抗,下降10%~30%称为氯吡格雷半抵抗。也有研究人员将服药前和服药后测定由ADP诱导的最大血小板聚集率(MAR)差值≤10%^[9],或经过氯吡格雷治疗后残余有活性的血小板数量>70%定义为氯吡格雷抵抗^[10]。此外,近年还有将流式细胞计数舒血管物质刺激磷酸蛋白(VASP)作为评价氯吡格雷抵抗的一种新标准,如Bonello L等^[11]将VASP指数≥50%定义为氯吡格雷抵抗。影响氯吡格雷抵抗的因素很多,包括基因多态性、年龄、性别、种族、环境和药物相互作用等,其中基因多态性最为关键,参与药物代谢转化过程的CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4等基因和血小板膜受体P2Y12基因的多态性都会影响到氯吡

基本药物优先合理使用的长效机制、制订各科室的基本药物使用指标等)外,也需要对国家基本药物政策和目录不断地进行优化和完善。

参考文献

[1] 卫生部.关于建立国家基本药物制度的实施意见[S].2009.
 [2] 卫生部.国家基本药物目录:基层医疗卫生机构配备使用部分:2009版[S].2009.
 [3] 于娣,马月丹,张抒,等.26省纳入基本药物管理的非基本药物目录分析[J].中国卫生经济,2012,31(1):34.
 [4] 刘丽英.国家基本药物目录2012版与2009版比较分析

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0451-82576798。E-mail:llilong@126.com

[#] 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学和药物经济学。电话:0451-82576860。E-mail:ydyxwyb@163.com

[J].临床合理用药杂志,2013,6(14),29.

[5] Nomoto M, Nagai M, Nishikawa N, *et al.* Essential knowledge of drugs for neurologists on pharmacokinetics and drug development in global aspects to the world[J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2013,53(11):907.
 [6] 文小静.从WHO最新技术报告看WHO基本药物遴选调整进展[J].中国新药杂志,2012,21(14):1583.
 [7] 李秋,王珊.《国家基本药物目录》与临床应用[J].医药导报,2012,31(3):409.
 [8] 任静,宋大平,赵东辉,等.新型农村合作医疗基本药物目录制定现状分析[J].中国卫生经济,2009,28(5):66.
 [9] 李奕辰,肖静,宗蕾,等.南通市社区卫生服务机构基本药物使用现状分析[J].中国卫生经济,2013,32(6):34.

(收稿日期:2014-03-20 修回日期:2014-07-08)

格雷抗血小板聚集的治疗效果。基因机制占氯吡格雷抵抗机制的30%^[12]。

2 P2Y12基因多态性

基因多态性是指在一个生物群体中同时并经常存在2种或多种不连续的变异基因型或等位基因。血小板膜受体P2Y12是氯吡格雷活性代谢产物的作用靶点,该受体基因多态性会直接影响到氯吡格雷的抗血小板治疗效果。P2Y12受体C34T、G52T和i-T744c这3个位点的单核苷酸多态性(SNP)都有可能影响氯吡格雷的抗血小板疗效。

3 P2Y12基因多态性与氯吡格雷抵抗的相关性

3.1 G52T基因多态性与氯吡格雷抵抗的相关性

Fontana P等^[5]在一项对98名健康的受试者关于P2Y12受体G52T位点基因多态性的研究中发现,TT基因型受试者更容易发生动脉粥样硬化,且对氯吡格雷的抗血小板治疗反应较差。该研究者^[13]另一项病例对照研究发现,TT基因型与外周动脉血管性疾病的发生存在关联性。Peter Staritz等^[14]对557例患者的研究也得到类似的研究结果,TT基因型的患者比G等位基因携带患者的血小板聚集更显著,而且发生氯吡格雷抵抗的频率更高($P=0.004$)。说明TT基因型可能与氯吡格雷抵抗的发生存在相关性。

而von Beckerath N等^[15]的研究结果却显示,TT基因型患者与G等位基因携带患者相比,5 mmol/L ADP诱导的MAR [(43.9±21.4)% vs.(43.2±21.1)% , $P=0.77$]差异无统计学意义,即TT基因型对氯吡格雷的抗血小板作用无影响。但是,其给予的剂量是常规负荷剂量的2倍,这是否对氯吡格雷的抗血小板作用有影响尚不可知。陈碧莲等^[16]对汉族健康受试者的一项研究得到了类似的结果,GG基因型与TT基因型受试者比较,服用氯吡格雷后多个时间点的小血小板聚集率差异无统计学意义($P>0.05$),提示G52T基因多态性对健康汉族人群服用氯吡格雷的抗血小板作用没有影响。

孙莹^[17]在一项包含615例中国北方汉族患者的研究中,将氯吡格雷抵抗定义为采用光比浊法20 μmol/L ADP诱导的残余血小板聚集率 $\geq 70\%$;反之,则为非氯吡格雷抵抗。结果提示,G52T位点的3种基因型GG基因型、GT基因型、TT基因型在氯吡格雷抵抗组和非氯吡格雷抵抗组的分布频率差异无统计学意义($P=0.54$)。耿嘉正^[18]的研究结果表明,单独给予氯吡格雷治疗24 h后,G52T位点T等位基因携带患者与GG基因型患者相比,MAR和MAR下降水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。王建军^[19]的研究结果显示,P2Y12基因G52T位点的GG型、GT型、TT型携带患者在服药前后的MAR下降水平、氯吡格雷抵抗发生频率、心血管不良事件发生频率上差异均无统计学意义($P>0.05$)。柳亚敏等^[20]对109例PCI术后患者的研究中,将氯吡格雷抵抗定义为服药前后血小板聚集率下降 $<10\%$ 。结果显示,G52T位点GG基因型患者与T等位基因携带患者的MAR下降水平差异无统计学意义,氯吡格雷抵抗发生率差异也无统计学意义($P>0.05$)。Bierend A等^[21]研究发现,P2Y12基因G52T位点T等位基因携带患者与非携带患者相比,血小板聚集率的变化差异无统计学意义,提示G52T的基因多态性对氯吡格雷用药后血小板聚集率的变化没有影响。

然而,在基因多态性对心血管事件发生的影响上,唐晓芳等^[22]的研究显示,对行PCI术后的患者随访1年,G52T位点T

等位基因携带患者与GG基因型患者相比,复合终点事件的发生率更高,提示P2Y12基因G52T位点的T等位基因携带患者发生严重心血管事件的可能性更大。而王建军^[19]研究结果则显示,P2Y12基因G52T位点的GG型、GT型、TT型携带患者服药后的心血管不良事件发生频率差异无统计学意义($P>0.05$)。

众多研究提示,G52T位点T等位基因的存在可能对氯吡格雷的抗血小板聚集作用没有显著影响,但对心血管不良事件的发生有何影响尚存在争议,需更多研究加以证实。

3.2 C34T基因多态性与氯吡格雷抵抗的相关性

陈碧莲等^[16]对汉族健康受试者的研究发现,C34T位点CC基因型受试者与TT基因型受试者相比较,服药前后的MAR差异无统计学意义($P>0.05$)。Bierend A等^[21]研究发现,C34T位点的基因多态性对氯吡格雷的抗血小板聚集作用没有影响。Ziegler S等^[23]对外周动脉疾病患者的研究发现,C34T位点T等位基因携带患者比CC基因型患者发生神经学事件的概率要高,如发生脑卒中或动脉血管重建的概率要高出4倍。同样,孙莹^[17]研究发现,C34T位点的3种基因型CC型、CT型、TT型在氯吡格雷抵抗组和非氯吡格雷抵抗组的分布频率分别为37.67%、51.37%、10.96%和50.96%、43.50%、5.54%,T等位基因在氯吡格雷抵抗组分布频率显著高于在非氯吡格雷抵抗组,T等位基因的存在增加了发生氯吡格雷抵抗的风险(OR=1.88,95%CI:1.26~2.79, $P=0.004$)。但是,唐晓芳等^[22]的研究结果却不一样,P2Y12基因C34T位点3种基因型之间无论是复合终点事件的发生率,还是单一心血管事件的发生率,差异均无统计学意义。而Tang等^[24]在2013年另一项对中国人的研究中,检测了CYP2C19和P2Y12两种基因多态性对氯吡格雷反应性的影响,发现CYP2C19基因G681A位点的A等位基因和P2Y12基因C34T位点的T等位基因共同存在时,与氯吡格雷的低反应性和心血管不良事件的发生存在关联性。提示两个基因突变位点的突变基因同时存在时,可能比只存在单一基因突变位点的突变基因时对氯吡格雷抗血小板作用的影响要大,这需要更多进一步的相关研究证实。耿嘉正^[18]的研究也发现,单独给予氯吡格雷治疗24 h后,C34T位点T等位基因携带患者较CC基因型患者MAR和MAR下降水平显著降低($P<0.05$)。王建军^[19]的研究结果表明,C34T位点3种基因型患者的MAR下降水平相比较差异有统计学意义($P<0.01$),CC型为(14.03±10.60)%,CT型为(12.60±11.73)%,TT型为(3.27±3.01)%;氯吡格雷抵抗发生率相比较差异也有统计学意义($P<0.001$),CC型为26.31%(35/133),CT型为45.65%(42/92),TT型为72.73%(16/22),消除CYP2C19*2的影响,研究结果也没有改变。

众多研究认为,C34T位点T等位基因的存在可能会使氯吡格雷用药后的MAR下降水平显著降低,氯吡格雷抵抗的发生风险增加,但对心血管不良事件的发生有何影响存在争议,需要更多的研究和相关的循证研究进一步证实。

3.3 i-T744c基因多态性与氯吡格雷抵抗的相关性

Cuisset T等^[25]对597位非致死性急性冠脉综合征患者的研究发现,给予患者负荷剂量600 mg的氯吡格雷,对i-T744c位点的TT、TC、CC 3种基因型用10 μmol/L ADP诱导的血小板聚集率、VASP指数等方法分别检测抗血小板聚集的效果。结果显示,TT、TC、CC 3种基因型之间比较,对氯吡格雷抗血

小板聚集效果的影响差异无统计学意义($P=0.39, P=0.97$)。提示*i-T744c*基因多态性可能对氯吡格雷的抗血小板聚集效果没有影响。孙莹^[17]的研究结果显示,*P2Y12*基因*i-T744c*位点的3种基因型(TT型、TC型、CC型)在氯吡格雷抵抗组和非氯吡格雷抵抗组分布频率分别为60.27%、36.99%、2.74%和68.87%、28.57%、2.56%,差异无统计学意义($P>0.05$)。Angiolillo DJ等^[26]研究发现,无论是在短期还是长期氯吡格雷治疗过程中,*P2Y12*基因*i-T744c*位点的基因多态性都不会影响氯吡格雷的抗血小板聚集效果。王建军^[19]研究显示,在消除CYP2C19的G681A位点基因多态性的影响后,*P2Y12*基因*i-T744c*位点3种基因型(TT型、TC型、CC型)患者治疗后的血小板聚集率的下降幅度和氯吡格雷抵抗的发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)。而且,*i-T744c*位点的基因多态性与心血管不良事件的发生频率亦无显著相关性($P>0.05$)。然而, Malek LA等^[27]的一项关于经PCI治疗的急性冠状动脉综合征患者的研究发现,*P2Y12*基因*i-T744c*位点C等位基因和CYP2C19基因G681A位点A等位基因均携带者应用氯吡格雷后,ADP诱导的血小板聚集时间比对照组显著缩短(95 s vs. 289 s, $P=0.002$),提示上述两个位点共存的基因多态性比单一位点基因多态性对氯吡格雷抵抗发生的影响要大,给患者带来的危险亦更大。

众多研究提示,*i-T744c*位点C等位基因的存在不会增加氯吡格雷抵抗和心血管不良事件发生的危险。但是,对于CYP2C19的G681A位点A等位基因和*P2Y12*的*i-T744c*位点C等位基因共同存在时会对氯吡格雷的疗效产生怎样的影响,尚存争议,还有待更多研究去探索。

4 展望

*P2Y12*受体是氯吡格雷活性代谢产物的作用靶点,在氯吡格雷发挥抗血小板作用的过程中起着重要作用。该受体C34T、G52T和*i-T744c*3个位点的基因多态性对氯吡格雷抗血小板治疗效果的影响,各研究无统一结论,尚需要更多的前瞻性研究结果来作为指导临床合理使用氯吡格雷的依据。并且,越来越多的研究者关注到共存基因多态性而不仅仅是单一基因多态性与氯吡格雷抵抗的相关性。制定个体化给药方案,解决氯吡格雷低反应问题,防止氯吡格雷抵抗的发生,有助于更好地预防PCI术后主要心血管不良事件的发生,改善患者预后。值得注意的是,以*P2Y12*基因检测结果作为依据制定氯吡格雷治疗方案,目前尚不可行,还需要更多的前瞻性研究作为基础。

参考文献

[1] 蒋娟娟,田蕾,韩璐璐,等.CYP2C9和CYP2C19基因多态性对健康中国人口服氯吡格雷后药效动力学的影响[J].中国新药杂志,2011,20(13):1217.

[2] 孙春喜,任澎.基因多态性与阿司匹林和氯吡格雷抵抗相关性的研究进展[J].医学综述,2012,18(20):3356.

[3] Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C, et al. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005,45(8):1157.

[4] Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. PIA polymorphism and platelet reactivity following clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stent implantation[J]. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2004,15

(1):89.

[5] Fontana P, Dupont A, Gandrille S, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with *P2Y12* gene sequence variations in healthy subjects[J]. *Circulation*, 2003,108(8):989.

[6] 陈碧莲,李清,解勤之,等.*P2Y12*受体基因多态性在中国人群中的分布和对氯吡格雷疗效的影响[J].中国新药杂志,2008,17(16):1435.

[7] Rothenbacher D, Hoffmann MM, Breitling LP, et al. Cytochrome P450 2C19*2 polymorphism in patients with stable coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular disease events: results of a long-term follow-up study in routine clinical care[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2013(13):61.

[8] Muller I, Besta F, Schulz C, et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement [J]. *Thromb Haemost*, 2003,89(5):783.

[9] Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity[J]. *Circulation*, 2003,107(23):2908.

[10] Guisset T, Frere C, Quilici J, et al. Role of the T744c polymorphism of the *P2Y12* gene on platelet response to a 600-mg loading dose of clopidogrel in 597 patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. *Thromb Res*, 2007,120(6):893.

[11] Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse prospective study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008,51(14):1404.

[12] Pena A, Collet JP, Hulot JS, et al. Can we override clopidogrel resistance?[J]. *Circulation*, 2009,119(21):2854.

[13] Fontana P, Gaussem P, Aiach M, et al. *P2Y12* H2 haplotype is associated with peripheral arterial disease: a case-control study[J]. *Circulation*, 2003,108(24):2971.

[14] Staritz P, Kurz K, Stoll M, et al. Platelet reactivity and clopidogrel resistance are associated with the H2 haplotype of the *P2Y12*-ADP receptor gene[J]. *International Journal of Cardiology*, 2013,133(3):341.

[15] von Beckerath N, von Beckerath O, Koch W, et al. *P2Y12* gene H2 haplotype is not associated with increased adenosine diphosphate-induced platelet aggregation after initiation of clopidogrel therapy with a high loading dose. [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2005,16(3):199.

[16] 陈碧莲,李清,解勤之,等.*P2Y12*受体基因多态性在中国人群中的分布和对氯吡格雷疗效的影响[J].中国新药杂志,2008,17(16):1435.

[17] 孙莹.*P2Y12*基因单核苷酸多态性与中国北方汉族人群氯吡格雷抵抗的关联研究[D].锦州:辽宁医学院,2011.

[18] 耿嘉正.血小板膜受体*P2Y12*基因功能性单核苷酸多态

去氧孕烯炔雌醇在妇科的临床应用进展

周宜洁*, 王佳[#](重庆医科大学附属大学城医院妇产科, 重庆 401331)

中图分类号 R979.2*1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)32-3068-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.30

摘要 目的:为去氧孕烯炔雌醇在妇科的临床应用提供参考。方法:通过查阅国内外相关文献资料,对去氧孕烯炔雌醇治疗妇科疾病的应用研究进展进行归纳和综述。结果与结论:近年来,去氧孕烯炔雌醇已应用于功能失调性子宫出血、多囊卵巢综合征、避孕、子宫内膜异位症、子宫腺肌病、人工流产后及原发性痛经等领域,其确切且安全的治疗效果得到广泛认可。随着研究的不断深入,其在妇科疾病的预防及治疗方面将得到更广泛的应用。

关键词 去氧孕烯炔雌醇;妇科;临床应用

去氧孕烯炔雌醇(商品名:妈富隆,Marvelon)为复方制剂,每片含去氧孕烯0.15 mg和炔雌醇30 μg。去氧孕烯是一种结构与左炔诺孕酮类似的孕激素,炔雌醇是一种合成的雌激素。两种激素联用可通过下丘脑负反馈机制改变垂体前叶正常的卵泡刺激素(Follicle-stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)的周期分泌模式,抑制排卵;能抑制卵泡期FSH和月经中期促性腺激素的分泌高峰;还能引起子宫颈黏液改变,使之不适合精子穿透,并能影响卵子在输卵管内的转运。该药自20世纪80年代问世以来,随着人们对其作用机制及生物学效应的深入研究及在临床的不断探索,已广泛应用于多种妇科疾病的治疗。本文中,笔者就去氧孕烯炔雌醇在妇科的临床应用研究进展作一综述。

1 临床应用进展

1.1 用于治疗功能失调性子宫出血

1.1.1 治疗青春期功能失调性子宫出血 青春期内分泌-垂

体-卵巢轴激素间的反馈调节尚未成熟,FSH呈持续性低水平,缺乏LH高峰形成而不能排卵,导致子宫内膜受单一雌激素刺激而无孕酮对抗,从而引起雌激素突破性出血^[1]。青春期功能失调性子宫出血主要治疗原则是止血、调整月经周期以及促排卵。去氧孕烯炔雌醇应用后先抑制垂体分泌的性腺激素,进而抑制卵巢分泌雌激素,雌激素降低使子宫内膜萎缩而减少出血量;随着去氧孕烯炔雌醇用量的增加,垂体分泌的性腺激素功能明显受到抑制,内源性雌激素水平降低,外源性孕激素水平增高,子宫内膜转为蜕膜样,使得出血迅速停止^[2]。口服去氧孕烯炔雌醇1~2片/次,每8~12 h 1次,止血3日后逐渐减量至每日1片,维持至21 d周期结束。止血后根据个体情况,可连续服药3~6个疗程,以建立正常月经周期。

1.1.2 治疗围绝经期功能失调性子宫出血 围绝经期妇女体内雌二醇(Estradiol, E₂)水平降低后FSH上升,而LH无明显变化,缺乏正反馈诱发LH释放,子宫内膜因缺乏孕激素作用且

与冠心病及氯吡格雷药物疗效相关性研究[D].成都:四川大学,2006.

[19] 王建军.血小板P2Y₁₂受体基因(C34T、G52T、iT744C)多态性对冠心病患者氯吡格雷抵抗的影响[D].福州:福建医科大学,2009.

[20] 柳亚敏,刘乃丰.P2Y₁₂基因多态性与PCI术后患者氯吡格雷反应变异性的关联分析[J].东南大学学报:医学版,2011,30(3):449.

[21] Bierend A, Rau T, Maas R, *et al.* P2Y₁₂ polymorphisms and antiplatelet effects of aspirin in patients with coronary artery disease[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2008,65(4):540.

[22] 唐晓芳,何晨,袁晋青,等.血小板膜受体P2Y₁₂基因多态性(C34T和G52T)与冠心病患者介入术后服用氯吡格雷临床预后的相关性研究[J].中华临床医师杂志:电子版,2011,5(5):1283.

[23] Ziegler S, Schillinger M, Funk M, *et al.* Association of a functional polymorphism in the clopidogrel target recep-

tor gene, P2Y₁₂, and the risk for ischemic cerebrovascular events in patients with peripheral artery disease[J]. *Stroke*, 2005,36(7):1394.

[24] Tang XF, Zhang JH, Wang J, *et al.* Effects of coexisting polymorphisms of CYP2C19 and P2Y₁₂ on clopidogrel responsiveness and clinical outcome in patients with acute coronary syndromes undergoing stent-based coronary intervention[J]. *Chin Med J: Engl*, 2013,126:1069.

[25] Cuisset T, Frere C, Quilici J, *et al.* Role of the T744C polymorphism of the P2Y₁₂ gene on platelet response to a 600-mg loading dose of clopidogrel in 597 patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. *Thrombosis Research*, 2007,120(6):893.

[26] Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, *et al.* Lack of association between the P2Y₁₂ receptor gene polymorphism and platelet response to clopidogrel in patients with coronary artery disease[J]. *Thrombosis Research*, 2005,116(6):491.

[27] Malek LA, Kisiel B, Spiewak M, *et al.* Coexisting polymorphisms of P2Y₁₂ and CYP2C19 genes as a risk factor for persistent platelet activation with clopidogrel[J]. *Circ J*, 2008,72(7):1165.

(收稿日期:2014-02-19 修回日期:2014-07-21)

* 硕士研究生。研究方向:妇科肿瘤、高危妊娠。电话:023-65714941。E-mail:zhouyijie1119@163.com

[#] 通信作者:教授,硕士研究生导师。研究方向:妇科肿瘤、高危妊娠。电话:023-65714941。E-mail:wangjia_cq023@163.com