

重度血瘀证与血浆遗传性假血友病因子水平及 CYP2C19 *2 基因多态性的关系

张 娅^{1*} 陈 慧² 李灿东¹ 吴红霞² 林云钗²

(1 福建中医药大学中西医结合研究院、中医证研究基地,福州市闽侯上街华佗路 1 号, 350108;

2 福建医科大学省立临床医学院心内科)

基金项目: 卫生部科学研究基金—福建省卫生教育联合攻关计划项目(WKJ2008-2-059)

* 通讯作者: myquickemail@sina.com, (0591) 88835441

[摘要] 目的 探讨经皮冠状动脉介入术(PCI)后重度血瘀证与血浆遗传性假血友病因子(vWF)水平及 CYP2C19 *2 基因多态性的相关性。方法 将 371 例 PCI 成功的冠心病患者根据术后 1 周血瘀证评分标准分为非血瘀组(77 例)、轻度血瘀组(193 例)和重度血瘀组(101 例)3 组,采用 PCR-RFLP 基因分析方法检测 CYP2C19 *2 基因多态性,同时采血检测血小板计数(PLT)、最大血小板聚集率(MPA)、vWF 和纤维蛋白原(Fg)。结果 重度血瘀组 CYP2C19 *2 基因突变型(GA+AA)明显高于轻度血瘀组和非血瘀组($\chi^2=27.093, P<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析显示,以非血瘀组为参照系, CYP2C19 *2 基因突变型(GA+AA)患重度血瘀证的相对危险度(OR)为 3.371(95%CI: 1.557~7.295, $P=0.002$)。重度血瘀组 MPA 及 vWF 高于轻度血瘀组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血浆 vWF 的 ROC 曲线分析指出, vWF $\geq 118.10\%$ (敏感性为 0.842, 特异性为 0.767, 辨证准确率为 78.6%, Youden 指数 0.609), 中医辨证为重度血瘀证的可能性较大。结论 PCI 术后 CYP2C19 *2 基因突变患者可能易患重度血瘀证, 血浆 vWF 测定可作为其重要的微观辨证指标。

[关键词] 经皮冠状动脉介入术; 冠心病; 血瘀证; 遗传性假血友病因子; CYP2C19 *2 基因多态性

Correlation of Severe Blood-stasis Syndrome, Plasma Von Willebrand Factor and Polymorphism of CYP2C19 *2 Gene

ZHANG Ya¹, CHEN Hui², LI Candong¹, WU Hongxia², LIN Yunchai²

(1. Institute of Integrated Traditional and Western Medicine, Fujian University of Chinese Medicine, Fuzhou 350108; 2. Provincial Clinical College, Fujian Medical University)

ABSTRACT Objective To approach the correlation among severe blood-stasis syndrome, plasma von Willebrand factor (vWF) and polymorphism of CYP2C19 *2 gene in the patients after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Totally 371 coronary heart disease patients after receiving successful PCI were adopted in this study. One week after operation, they were divided into three groups according to the scoring criteria of blood-stasis syndrome, i.e. non blood-stasis group (77 cases), mild blood-stasis group (193 cases), and severe blood-stasis group (101 cases). The PCR-RFLP gene analyzing method was adopted to detect the polymorphism of CYP2C19 *2 gene. At the same time, the platelet count, maximum platelet aggregation (MPA) rate, vWF, and fibrinogen (Fg) were tested. **Results** Mutations GA+AA of CYP2C19 *2 gene was higher in the severe blood-stasis group than in the other two groups ($\chi^2=27.093, P<0.001$). The multifactor logistic regression analysis indicated that taking the non blood-stasis group as control, after adjusting all common risk factors, the odds ratios (OR) of GA+AA of CYP2C19 *2 gene diseased with severe blood-stasis was 3.371 (95%CI: 1.557-7.295, $P=0.002$). MPA and vWF of the severe blood-stasis group were higher than those of mild blood-stasis group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The ROC curve of vWF indicated that those patients were more likely to be severe blood-stasis when vWF $\geq 118.10\%$ (sensitivity 0.842, specificity 0.767, syndrome differentiation accuracy 78.6%, and Youden index 0.609). **Conclusion** Those who have CYP2C19 *2 gene mutation after PCI are susceptible to severe blood-stasis, and vWF serves as an important concrete indicator of syndrome differentiation.

Key Words percutaneous coronary intervention (PCI); coronary heart disease; blood-stasis syndrome; von Willebrand factor (vWF); CYP2C19 *2 gene; polymorphism

血小板活化参与血瘀证的发生和发展,是血瘀证产生的重要病理生理基础^[1],血瘀证是经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention,

PCI)后最常见的证候之一,其轻重程度与术后再狭窄直接相关^[2-3]。阿司匹林联合氯吡格雷是 PCI 术后患者抗血小板治疗的基础,对预防支架内血栓形

成有重要意义。氯吡格雷在体内主要经 CYP450 代谢生成活性代谢产物, CYP2C19 *2 基因多态性与氯吡格雷抵抗密切相关。遗传性假血友病因子(von Willebrand factor, vWF) 参与血小板的黏附、激活和聚集, 在动脉血栓的形成中起重要作用。本研究对 PCI 术后重度血瘀证与血浆 vWF 水平及 CYP2C19 *2 基因多态性的相关性进行探讨。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 冠心病诊断 符合国际心脏病学会和协会及 WHO 制定的缺血性心脏病的诊断标准^[4], 并经冠脉造影证实。

1.1.2 PCI 成功标准 参照文献[5] 标准: 临床心肌缺血的症状缓解或消失, 术后狭窄 $<20\%$, TIMI 血流达到 3 级, 且不伴有严重并发症。

1.1.3 血瘀证诊断标准 参照《实用血瘀证学》^[9] 诊断标准。项目有舌紫暗或瘀斑、瘀点; 典型涩脉或无脉; 痛有定处; 皮肤黏膜瘀血斑、脉络异常; 偏瘫麻木; 瘀血狂躁; 理化检查具有血液循环瘀滞表现等。具有以上任何 1 项可诊断为血瘀证。根据文献[7] 定量方法评估其病情程度, 20~49 分为轻度血瘀证, 50 分以上为重度血瘀证。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: 行 PCI 成功的冠心病患者。

排除标准: ①对阿司匹林、氯吡格雷及肝素有禁忌症者; ②3 个月内有重大手术或外伤史、6 个月内有脑血管意外病史; ③合并严重肝、肾、造血系统、神经系统等原发性疾病及精神病、恶性肿瘤患者; ④妊娠及哺乳期妇女。

1.3 一般资料

选择 2007 年 2 月至 2009 年 8 月在福建医科大学省立临床医学院心内科住院治疗的行 PCI 术成功的汉族冠心病患者 371 例, 术后 1 周根据上述血瘀证评分标准^[6-7] 分为非血瘀证、轻度血瘀证和重度血瘀证 3 组。

非血瘀组 77 例, 其中男 72 例, 女 5 例; 年龄 30~65 岁, 平均(53.47 $\pm$ 0.83) 岁; 病程 1 个月~9 年, 平均(4.16 $\pm$ 3.25) 年; 稳定性心绞痛(SAP) 11 例, 不稳定性心绞痛(UAP) 24 例, 急性 ST 段抬高心肌梗死(STEMI) 36 例, 急性非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI) 6 例, 陈旧性心肌梗死(OMI) 6 例。

轻度血瘀组 193 例, 其中男 157 例, 女 36 例; 年龄 41~86 岁, 平均(65.53 $\pm$ 0.60) 岁; 病程 3 个月~

15 年, 平均(5.83 $\pm$ 4.38) 年; SAP 23 例, UAP 80 例, STEMI 83 例, NSTEMI 7 例, OMI 22 例。

重度血瘀组 101 例, 其中男 78 例, 女 23 例; 年龄 49~87 岁, 平均(72.47 $\pm$ 0.81) 岁; 病程 5 个月~19 年, 平均(7.09 $\pm$ 5.61) 年; SAP 12 例, UAP 47 例, STEMI 32 例, NSTEMI 10 例, OMI 9 例。

2 方法

2.1 治疗方法

参照文献[5] 方法。术前 12h 内服用阿司匹林肠溶片(商品名拜阿司匹灵, 德国拜耳医药保健有限公司, 100mg/片, 批号 080359) 300mg、硫酸氢氯吡格雷片(商品名波立维, 杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药, 75mg/片, 批号 080508) 300mg, 术中应用肝素钠注射液(北京赛生药业有限公司, 2ml: 1.25 万 U, 批号 080362) 100U/kg, 手术时间每延长 1h 则补充注射 2000U, 根据术中血流情况适时应用盐酸替罗非班氯化钠注射液(商品名欣维宁, 武汉远大制药厂, 5mg/100ml, 批号 080603)。术后皮下注射低分子肝素钠注射液(商品名克赛, 赛诺菲安万特[北京]制药有限公司, 0.4ml: 40mg, 批号 080542) 7 天, 口服阿司匹林肠溶片 300mg, 每日 1 次, 服用 1 个月后改为 100mg, 每日 1 次, 长期维持; 硫酸氢氯吡格雷片 75mg, 每日 1 次, 至少 1 年, 同时服用需要的其他药物(如他汀类、硝酸酯类、 β 受体阻滞剂、降压药、降糖药等)。

2.2 一般资料收集

记录患者的年龄、性别、民族、体重指数(BMI)、是否存在冠心病的危险因素(吸烟、冠心病家族史、高血压、糖尿病、高脂血症)、是否有 OMI、患者的发病情况、住院期间的生化、辅助检查、药物、介入治疗情况以及临床证候和舌脉等。

2.3 实验室指标检测及方法

轻度血瘀证和重度血瘀证患者术后 1 周清晨空腹肘静脉采血检测血小板(PLT)、纤维蛋白原(Fg)、最大血小板聚集率(MPA)及 vWF。MPA 检测采用比浊法, 采用北京普利生 LBY2NJ2 型血小板凝集仪测定, 采血后 2h 内检测完毕。血浆 vWF 采用 ELISA 检测, ELISA 试剂盒由武汉华美生物工程公司提供。血浆 Fg 采用重庆维多 FASCO-3010B 全自动血流变仪检测。PLT 计数应用 MEK-6318 血常规测量仪检测。

2.4 CYP2C19 *2 基因型的检测

清晨空腹肘静脉采血 2ml, 采用试剂盒(厦门泰

京生物科技有限公司) 从外周血细胞中提取 DNA, PCR-RFLP 基因分析方法检测 CYP2C19 *2 基因多态性。所用引物序列、限制性内切酶及扩增 PCR 产物长度均列于表 1。3%琼脂糖凝胶电泳鉴定 PCR 扩增产物, 仅显示 321bp 一条带, 则该个体为 CYP2C19 *2/*2 突变性纯合子(AA 型), 显示 321bp、212bp 和 109bp 三条带, 则该个体为 CYP2C19 *1/*2 突变性杂合子(GA 型), 显示 212bp 和 109bp 两条带, 则该个体为 CYP2C19 *1/*1 野生型(GG 型), 并随即选取所分型的样本进行 PCR 直接测序验证。

表 1 CYP2C19 *2 基因引物序列、限制性内切酶及扩增 PCR 产物长度

引物序列	限制性内切酶	扩增 PCR 产物长度
上游引物: 5'-CAGAGCTTGGCA TATTGTATC-3'	SmaI	321bp
下游引物: 5'-GTAAACACA ACTAGTCAATG-3'		

2.5 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间均数比较用 *t* 检验, 不符合正态分布的计量资料以中位数(M)和 25%~75%四分位数区间(Quartiles)表示, 两样本比较用 Two-Sample *K-S* 检验, 三样本用 Kruskal-Wallis 检验。等位基因确认符合 Hardy-Weinberg 平衡。用 Logistic 回归调整混杂因素的影响。ROC 曲线确定阳性的实验室指标对重度血瘀证有诊断价值的截断点。

3 结果

3.1 3 组患者一般临床资料比较

表 2 示, 3 组患者间年龄、性别、是否高血压、糖尿病, 是否左主干病变、冠脉病变支数和植入支架数目差异有统计学意义($P < 0.05$)。而 BMI、是否吸烟、冠心病家族史、高血脂, 是否 OMI, 他汀类及质子泵抑制剂(PPI)使用 3 组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3.2 3 组患者 CYP2C19 *2 基因多态性分布情况
轻度血瘀组 193 例中, GG 型 151 例, GA 型 37 例, AA 型 5 例; 重度血瘀组 101 例中, GG 型 51 例, GA 型 42 例, AA 型 8 例; 非血瘀组 77 例中, GG 型 60 例, GA 型 15 例, AA 型 2 例。考虑 AA 型例数较少, 故以下分析中与 GA 型合并。3 组 CYP2C19 *2 基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律(轻度血瘀组: $\chi^2 = 2.072, P = 0.15$; 重度血瘀组: $\chi^2 = 0.025, P = 0.874$; 非血瘀组: $\chi^2 = 0.761, P = 0.383$), 具有本地区群体代表性。3 组 CYP2C19 *2 基因突变型(GA + AA)频率差异有统计学意义($\chi^2 = 27.093, P < 0.001$)。

3.3 多因素 Logistic 回归分析

以 PCI 术后非血瘀组为参照系, 以年龄、性别、是否高血压、糖尿病, 是否左主干病变、冠脉病变支数、植入支架数目及 CYP2C19 *2 基因突变型(GA + AA)等为自变量, 以是否患有重度血瘀证为因变量, 筛选出年龄、是否高血压、糖尿病及 CYP2C19 *2 基因突变型(GA + AA)等为其主要危险因素($P < 0.05$), 调整诸混杂危险因素后, CYP2C19 *2 基因

表 2 3 组患者临床资料比较

项目	轻度血瘀组(193 例)	重度血瘀组(101 例)	非血瘀组(77 例)	P 值
年龄(岁)	65.5(60.0~72.0)	72.5(69.0~78.0)	53.5(49.3~58.0)	<0.001
性别(男/女)	157 例/36 例	78 例/23 例	72 例/5 例	0.013
BMI(kg/m ²)	24.1(22.4~25.5)	24.0(22.6~25.5)	24.0(22.0~25.9)	0.843
吸烟(是/否)	73 例/120 例	34 例/67 例	28 例/49 例	0.780
冠心病家族史(是/否)	7 例/186 例	6 例/95 例	3 例/74 例	0.654
高血压(是/否)	126 例/67 例	82 例/19 例	38 例/39 例	<0.001
糖尿病(是/否)	56 例/137 例	50 例/51 例	17 例/60 例	<0.001
高血脂(是/否)	77 例/116 例	50 例/51 例	32 例/45 例	0.227
OMI(是/否)	22 例/171 例	9 例/92 例	6 例/71 例	0.098
左主干病变(是/否)	3 例/190 例	8 例/93 例	0 例/77 例	0.002
冠脉病变支数(支)	2.2(2.0~3.0)	2.4(2.0~3.0)	1.7(1.0~2.0)	0.004
他汀类(是/否)	168 例/25 例	89 例/12 例	71 例/6 例	0.486
PPI(是/否)	59 例/134 例	39 例/62 例	31 例/46 例	1.204
植入支架数目(个)	1.9(1.0~2.0)	2.1(1.0~3.0)	1.8(1.0~2.0)	0.011

注: 年龄、BMI、冠脉病变支数、植入支架数目不符合正态分布, 以中位数(M)和 25%~75%四分位数区间表示。

突变型(GA+AA)的相对危险度(oddsratio, OR)为 3.371(95%CI: 1.557~7.295, $P=0.002$)。

3.4 轻度血瘀组和重度血瘀组患者实验室指标比较

轻度血瘀组、重度血瘀组 MPA (%) 分别为 (46.4 ± 14.1) 和 (50.5 ± 16.6) , vWF (%) 分别为 $107.10(92.68 \sim 117.63)$ 和 $126.36(121.13 \sim 136.85)$, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。轻度血瘀组、重度血瘀组 PLT 分别为 $245(193 \sim 278) \times 10^9/L$ 和 $234(190 \sim 284) \times 10^9/L$, Fg 分别为 $3.7(2.8 \sim 4.3)g/L$ 和 $4.0(2.9 \sim 4.6)g/L$, 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.5 血浆 vWF 判断重度血瘀证的 ROC 曲线分析

对 294 例 PCI 术后血瘀证患者的血浆 vWF 绘制 ROC 曲线, ROC 曲线下面积为 0.797, 95%CI: 0.739~0.855, 选择灵敏度与特异度之和的最大值为切点, 当 vWF 为 118.10% 时, 敏感性为 0.842, 特异性为 0.767, 辨证准确率为 78.6%, Youden 指数 0.609。提示 vWF $\geq 118.10\%$ 时, 中医辨证为重度血瘀证的可能性较大。

4 讨论

近年来, 血瘀证实质研究取得显著进展, 其内涵逐渐扩展, 血瘀证主要病理改变表现为血液循环障碍, 以心脑血管为主。目前认为, 血瘀证与冠心病关系密切, 血瘀贯穿于冠心病的整个发病过程。PCI 是冠心病血运重建的重要手段, 可引起血管内皮损伤, 血小板活化, 凝血系统激活, 增加血栓形成的风险。氯吡格雷是噻吩吡啶类二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗剂, 文献报道 4%~30% 患者服用常规剂量氯吡格雷不能有效抑制血小板的反应^[8]。CYP2C19 是 CYP450 中重要的一员, 在体内参与奥美拉唑、地西泮、巴比妥等多种药物的代谢。CYP2C19 存在着多个有功能意义的基因突变, 人群中 CYP2C19 表型分为强代谢型和弱代谢型, 基因型和表型有着高度的一致性。文献报道, CYP2C19 *2 基因突变降低了氯吡格雷抗血小板的疗效^[9-10], 与 PCI 术后的亚临床血栓形成和主要不良心血管事件密切相关^[11-15]。本研究发现 PCI 术后重度血瘀证与 CYP2C19 *2 基因突变有关, CYP2C19 *2 基因突变通过降低氯吡格雷抗血小板聚集的疗效促进 PCI 术后重度血瘀证的形成。

vWF 是血管内皮损伤的标志之一, 其与未活化血小板上的 GPIIb 结合后完成血小板的黏附作用,

致使 GPIIb/IIIa 分子上的 vWF 受体暴露, 产生 GPIIb/IIIa 与 vWF 的结合反应, GPIIb/IIIa 构型从静止形式转变为活化状态, 实现血小板活化, 从而与配体 Fg 结合, 完成血小板聚集。血浆 vWF 水平是急性冠脉综合征患者心肌坏死程度、心肌血流量和复发心血管事件的重要预测因子^[16]。PCI 术和支架植入存在内皮损伤及继发性 vWF 释放^[16]。本研究发现 PCI 术后重度血瘀证与轻度血瘀证患者血浆 vWF 值存在明显差异, 对 294 例 PCI 术后血瘀证患者的血浆 vWF 绘制 ROC 曲线发现 vWF $\geq 118.10\%$ 时, 中医辨证为重度血瘀证的敏感性为 84.2%, 特异性为 76.7%, 辨证准确率为 78.6%。血浆 vWF 测定可作为 PCI 术后重度血瘀证的微观辨证指标之一。

综上所述, PCI 术后 CYP2C19 *2 基因突变患者可能易患重度血瘀证, 血浆 vWF 测定可作为其重要的微观辨证指标。

参考文献

- [1] 陈可冀, 薛梅, 殷惠军. 血小板活化与冠状动脉粥样硬化性心脏病和血瘀证的关系[J]. 首都医科大学学报, 2008, 29(3): 266-269.
- [2] 徐浩, 鹿小燕, 陈可冀, 等. 血瘀证及其兼证与冠脉造影所示病变及介入治疗后再狭窄的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(1): 8-13.
- [3] 王阶, 何庆勇, 马长生, 等. 基于冠脉造影的冠心病冠脉病变与血瘀证的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(12): 1074-1077.
- [4] 国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组. 缺血性心脏病的命名及诊断标准[J]. 中华心血管病杂志, 1981, 9(1): 75.
- [5] 中华心血管病杂志编辑委员会. 经皮冠状动脉介入治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2002, 30(12): 707-710.
- [6] 陈可冀, 史载祥. 实用血瘀证学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 5-8.
- [7] 吴大嵘. 血瘀证及中风血瘀证的诊断标准概述[J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(10): 17-20.
- [8] Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(8): 1157-1164.
- [9] Kang MK, Jeong YH, Yoon SE, et al. Pre-procedural platelet reactivity after clopidogrel loading in Korean patients undergoing scheduled percutaneous coronary intervention[J]. J Atheroscler Thromb, 2010, 17(11): 1122-1131.

(下转第 951 页)

血行无力而出现瘀血阻滞,气滞水失所运而致厚湿生痰,痰瘀互结,而致本症。痰瘀既是 T2DM 合并高脂血症的病理产物,又是脏腑功能失调的病因。瘀血与痰浊同源异流,生理上均为津液所变,病理上痰能致瘀,瘀能生痰,痰浊瘀血在脉道中互相搏结,日久凝结于脉道壁上,使脉道损害,血流瘀阻而发病^[4]。周晓等^[5]研究认为,糖尿病合并高脂血症的污浊之血非痰即瘀,或亦痰亦瘀。随着现代医学对肥胖、IR 和 T2DM 之间联系研究的深入,已有充分的证据表明,血浆中脂类水平的升高,主要是 FFA 和 TG 是导致 IR 的重要原因^[6]。参七散是我院常用经验方,在活血化瘀立法的基础上,加用益气养阴之药,标本兼顾,使活血而不伤阴。另外处方简单,药材易得,操作简单,服用方便,患者顺从性好。其主药为西洋参与三七, Vuksan 等^[7]研究表明,西洋参能够降低食后血糖水平,控制糖尿病的代谢和生理,对治疗糖尿病有临床价值,同时,西洋参可明显改善 IR 大鼠 TG、总胆固醇(TC)及 FFA 的代谢异常^[8]。三七的主要成分三七总皂苷(PNS)对血糖具有明显的调节作用,能使葡萄糖性高血糖降低,同时拮抗胰高血糖素升高血糖,因而具有自动双向调节血糖的功能^[9]。三七具有降低血中胆固醇和血脂类的作用。在血脂代谢中,能降低总脂质的水平,尤其使 TG 含量明显降低^[10]。本研究结果显示,参七散可显著减低糖尿病患者体内的 FFA 及 TG 水平,其降低游 FFA 及 TG 水平与非诺贝特相仿,但参七散同时能更有效地控制餐前及餐后血糖水平,具有应

用前景。

参考文献

- [1] 王琼,许旭昀. 参七散对 2 型糖尿病并肥胖的影响[J]. 医学综述, 2010, 16(14): 2236-2238.
- [2] 倪宗瓚. 医学统计学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2003: 273.
- [3] 刘新民. 实用内分泌学[M]. 3 版. 北京: 人民军医出版社, 2004: 1223.
- [4] 鞠凤芝. 从痰瘀论治 2 型糖尿病浅探[J]. 实用中医内科杂志, 2005, 19(1): 22.
- [5] 周晓, 张伟宁, 曾庆明, 等. 化消瘀方治疗 2 型糖尿病合并高脂血症 36 例总结[J]. 湖南中医杂志, 2003, 19(4): 13-14.
- [6] McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2002, 51(1): 7-18.
- [7] Vuksan V, Sievenpiper JL, Xu Z, et al. Konjac-Mannan and American ginseng: emerging alternative therapies for type 2 diabetes mellitus[J]. J Am Coll Nutr, 2001, 20(5 Suppl): 370-380.
- [8] 葛鹏玲, 李冀, 刘微, 等. 西洋参对胰岛素抵抗大鼠脂代谢的影响[J]. 中医药学报, 2010, 38(3): 19-20.
- [9] 陈超. 活血降脂方治疗 2 型糖尿病伴高脂血症 60 例观察[J]. 河北中医, 2005, 27(2): 100-101.
- [10] 孙炜. 祛瘀化痰通络论治糖尿病高脂血症 56 例[J]. 中国医药学报, 2003, 18(9): 508.

(收稿日期: 2010-10-18; 修回日期: 2010-12-06)

[编辑: 邓媛]

(上接第 944 页)

- [10] Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, et al. Cytochrome P450 2C19 681G> A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(20): 1925-1934.
- [11] Sawada T, Shinke T, Shite J, et al. Impact of cytochrome P450 2C19 * 2 polymorphism on intra-stent thrombus after drug-eluting stent implantation in Japanese patients receiving clopidogrel[J]. Circ J, 2010, 75(1): 99-105.
- [12] Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events[J]. N Engl J Med, 2009, 360(4): 363-375.
- [13] Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450

2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study[J]. Lancet, 2009, 373(9660): 309-317.

- [14] Malek LA, Przyluski J, Spiewak M, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism, suboptimal reperfusion and all-cause mortality in patients with acute myocardial infarction[J]. Cardiology, 2010, 117(2): 81-87.
- [15] Harmsze AM, van Werkum JW, Ten Berg JM, et al. CYP2C19 * 2 and CYP2C9 * 3 alleles are associated with stent thrombosis: a case-control study[J]. Eur Heart J, 2010, 31(24): 3046-3053.
- [16] Spiel AO, Gilbert JC, Jilma B. von Willebrand factor in cardiovascular disease: focus on acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2008, 117(11): 1449-1459.

(收稿日期: 2010-12-15; 修回日期: 2011-03-10)

[编辑: 叶晨]