

229 例急性冠脉综合征氯吡格雷抵抗患者 CYP2C19 基因多态性与中医证型分布的相关性

沈智杰 陈晓康 王英杰 郭蔚 陈铁军 王肖龙

摘要 **目的** 观察急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 基因多态性与氯吡格雷抵抗及中医证型分布的相关性。**方法** 2014 年 6 月—2015 年 3 月采集 229 例 ACS 患者的外周血,提取基因组 DNA,并进行扩增及测序,分别进行 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 基因多态性与氯吡格雷抵抗及中医证型分布的相关性分析,基因型频率和等位基因频率采用基因计数法及单样本 *K-S* 检验,基因型与中医证型分布的关系行 *Pearson* 相关性检验。**结果** (1) CYP2C19 * 2 基因多态性分布:CYP2C19 * 2 (A/A, 突变纯合子)12 例,占总病例数的 5.2%;CYP2C19 * 2 (G/A, 杂合子)93 例,占总病例数的 40.6%;CYP2C19 * 2 (G/G, 正常纯合子)124 例,占总病例数的 54.2%。突变等位基因频率为 0.255。(2) CYP2C19 * 3 基因多态性分布:CYP2C19 * 3 (A/A)0 例;CYP2C19 * 3 (G/A) 26 例,占总病例数的 11.4%;CYP2C19 * 3 (G/G) 203 例,占总病例数的 88.6%。突变等位基因频率为 0.056。(3) CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗的相关性:CYP2C19 * 2 基因突变纯合子较杂合子及正常纯合子更易出现氯吡格雷抵抗($R = 0.30, P < 0.01$);CYP2C19 * 3 基因杂合子与正常纯合子比较,同样易于出现氯吡格雷抵抗($R = 0.34, P < 0.01$)。(4) 229 例患者中医证型分布如下:心血瘀阻证 33 例(14.41%),气虚血瘀证 51 例(22.27%),气滞血瘀证 92 例(40.18%),痰阻心脉证 17 例(7.42%),阴寒凝滞证 8 例(3.49%),气阴两虚证 13 例(5.68%),心肾阴虚证 5 例(2.18%),阳气虚衰证 10 例(4.37%)。(5) CYP2C19 * 2 基因型与中医辨证分型的分布呈显著相关($R = 0.26, P < 0.01$),突变纯合子和大多数杂合子患者均辨证为气滞血瘀证。**结论** 229 例 ACS 患者 CYP2C19 基因多态性与临床氯吡格雷抵抗关系密切,其发生率与 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 基因突变频次相关。血瘀证(气滞血瘀证、气虚血瘀证、心血瘀阻证)为 ACS 的主要表现证型,且气滞血瘀证型显著高于其余证型。CYP2C19 * 2 基因多态性与中医辨证分型相关,气滞血瘀证患者多数存在 CYP2C19 * 2 基因缺陷。

关键词 CYP2C19 基因多态性;中医证型分布;氯吡格雷抵抗;急性冠脉综合征

Correlation between CYP2C19 Gene Polymorphism with Clopidogrel Resistance and Distribution of Chinese Medicine Syndrome in 229 Acute Coronary Syndrome Patients SHEN Zhi-jie, CHEN Xiao-kang, WANG Ying-jie, GUO Wei, CHEN Tie-jun, and WANG Xiao-long Department of Cardiovascular Disease, Shanghai Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai (201203)

ABSTRACT **Objective** To observe correlation between CYP2C19 * 2/CYP2C19 * 3 gene polymorphism with clopidogrel resistance and distribution of Chinese medicine (CM) syndrome in acute coronary syndrome (ACS) population. **Methods** Peripheral blood was collected from 229 ACS patients from June 2014 to March 2015. DNAs were extracted, amplified, and sequenced. Correlations between CYP2C19 * 2/CYP2C19 * 3 gene polymorphisms and clopidogrel resistance/distribution of CM syndrome were analyzed. Gene frequency and allele frequency were tested using gene counting and one-sample *K-S* test. Correlation between gene types and distribution of CM syndrome was tested by *Pearson* corre-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81573647, No.81403137);上海市科委“科技创新行动计划”资助项目(No.14401972202);上海市科委项目(No.13ZR1462100)

作者单位:上海中医药大学附属曙光医院心血管科(上海 201203)

通讯作者:王肖龙, Tel: 021-20256343, E-mail: wxlqy0214@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2017.03.0291

lation test. Results (1) The CYP2C19 * 2 polymorphism distribution: CYP2C19 * 2 (A/A) (mutant homozygous) 12 cases (5.2%); CYP2C19 * 2 (G/A) (mutant heterozygote) 93 cases (40.6%), and CYP2C19 * 2 (G/G) (normal homozygous) 124 cases (54.2%). The mutant allele frequency was 0.255. (2) The CYP2C19 * 3 polymorphism distribution: CYP2C19 * 3 (A/A) 0 case (0); CYP2C19 * 3 (G/A) 26 cases (11.4%), and CYP2C19 * 3 (G/G) 203 cases (88.6%). The mutant allele frequency was 0.056. (3) Correlation between CYP2C19 gene polymorphism and clopidogrel resistance: Clopidogrel resistance was more liable to occur in mutant homozygous than in mutant heterozygote and normal homozygous ($R=0.30, P<0.01$). Clopidogrel resistance was more liable to occur in mutant heterozygote than in normal homozygous ($R=0.34, P<0.01$). (4) Among the 229 patients, the CM syndrome distribution were distributed as follows. Blockage of Xin vessels syndrome (BXVS, 33 cases, 14.41%); qi deficiency blood stasis syndrome (QDBSS, 51 cases, 22.27%); qi stagnation blood stasis syndrome (QSBSS, 92 cases, 40.18%); phlegm obstructing Xin vessel syndrome (POXVS, 17 cases, 7.42%); yin-cold coagulation syndrome (YCCS, 8 cases, 3.49%); qi-yin deficiency syndrome (QYDS, 13 cases, 5.68%); Xin-Shen yin deficiency syndrome (XSYDS, 5 cases, 2.18%), yang and qi deficiency syndrome (YQDS, 10 cases, 4.37%). (5) CYP2C19 * 2 gene type was significantly correlated with syndrome typing of CM ($R=0.26, P<0.01$). Mutant homozygous and most mutant heterozygote patients were syndrome typed as QDBSS. Conclusions The polymorphism of CYP2C19 was closely correlated with clopidogrel resistance in 229 ACS patients. Its occurrence rate was correlated with CYP2C19 * 2/CYP2C19 * 3 gene mutation frequency. Blood stasis syndrome (QSBSS, QDBSS, BXVS) were main syndromes of ACS. Besides, QSBSS was obviously higher than the rest syndrome types. The polymorphism of CYP2C19 * 2 was correlated with syndrome typing of CM. CYP2C19 * 2 gene defect mostly existed in QSBSS.

KEYWORDS CYP2C19 polymorphism; Chinese medicine syndrome distribution; clopidogrel resistance; acute coronary syndrome

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 作为冠心病的主要危险事件, 是当今危害人类健康的首要疾病之一。据 2005 年统计, 我国每年死于心血管病的人数约为 300 万, 占死亡人数的 45% 左右, 其发病率仍呈逐年上升趋势。氯吡格雷是一种噻吩吡啶类抗血小板药, 因良好的安全性和快速抑制血小板聚集的优点, 被广泛用于心肌梗死、缺血性卒中和周围动脉疾病的二级预防。CURE、PCI-CURE、MATCH、CREDO 等诸多大规模临床研究均证实氯吡格雷在抗血小板方面的作用^[1-4]。然而氯吡格雷的抗血小板聚集作用具有个体差异性。部分患者用药后血小板仍存在较高的反应性, 据文献报道, 约 4% ~ 30% 的患者在体外实验表现出无抑制血小板聚集的作用^[5], 即氯吡格雷抵抗 (clopidogrel resistance, CR)。CYP2C19 酶作为细胞色素 P450 药物代谢酶家族中的重要一员, 是氯吡格雷在体内生物代谢的重要酶, CYP2C19 酶基因多态性的存在与该酶活性密切相关^[6,7]。中医药在对氯吡格雷抵抗治疗方面有一定的优势, 临床研究显示麝香保心丸、通心络胶囊可降低 ACS 患者血浆血小板活化指标, 改善血小板聚集率, 从而减少 CR 的发生^[8,9]。本研究通过检测 ACS

患者 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 两个常见基因位点的多态性, 观察 CYP2C19 多态性与 CR 及中医证型分布的关系, 为对 CR 患者的中医药干预研究提供依据。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 ACS 诊断标准 参照中华医学会心血管病学分会、中华心血管病杂志编辑委员会制定的《不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》^[10]、《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[11]。(1) ST 段抬高性心肌梗死诊断标准: 心肌坏死的生化标记物肌钙蛋白特征性升高和逐渐降低, 或肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 较快升高和降低, 并且伴有以下至少 1 条: ① 缺血症状。② 心电图出现病理性 Q 波。③ 新发生的缺血性心电图改变或左束支传导阻滞。④ 冠状动脉介入诊断方法 (如冠状动脉造影) 证实。(2) 不稳定性心绞痛诊断标准: 符合加拿大心绞痛分级 III ~ IV 级标准 (III 级: 日常体力活动明显受限, 在正常情况下以一般速度平地步行 100 ~ 200 m 或登一层楼梯时可发作心绞痛; IV 级: 轻微活动或休息时即

可以出现心绞痛症状),且必须具有以下至少一个特征。①1个月内原有心绞痛加重和发作频繁(发作频率增加,时间延长,程度加重)。②病程在1个月以内新发生的心绞痛(从无心绞痛,或有心绞痛病史但在半年内未发生心绞痛)。③静息型心绞痛(心绞痛发生在休息或安静状态),发作持续时间相对较长,含硝酸甘油效果欠佳,病程在1个月内。④ST段抬高性心肌梗死48h后休息和小量运动时出现的心绞痛。(3)非ST段抬高性心肌梗死诊断标准:符合不稳定性心绞痛诊断标准,最后一次胸痛发作12h内磷酸肌酸激酶(CK)和CK-MB升高(CK-MB升高 \geq 正常值上限2倍)。

1.2 中医辨证分型标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[12]制定:分为心血瘀阻证、气虚血瘀证、气滞血瘀证、痰阻心脉证、阴寒凝滞证、气阴两虚证、心肾阴虚证、阳气虚衰证。在证候诊断时,具有胸痛、胸闷主症之一,其他症状具有2项及舌脉支持者,即可诊断。ACS患者证候诊断由2位主治中医师根据中医证候独立进行辨证分型,结果取辨证结论一致者;对不一致的辨证再由1位副主任及以上中医师进行辨证,取与前两位辨证一致者的结果得出辨证分型。

1.3 CR诊断标准 (1)采用5 $\mu\text{mol/L}$ 的ADP进行诱导,血小板聚集率的基线值与使用氯吡格雷后的差值 $\leq 10\%$ 或5 $\mu\text{mol/L}$ 的ADP诱导的血小板聚集率 $> 50\%$ ^[13,14]。符合上述任意一条即可判定为CR。

2 纳入与排除标准 纳入标准:年龄28~90岁,符合上述ACS诊断标准,因治疗需要,需服用氯吡格雷的患者。排除标准:(1)合并有重度的心、肺功能不全,重度心律失常的患者;(2)合并有心、肝、脑、肾等多脏器以及造血系统等严重原发病,或患有精神病的患者;(3)妊娠或准备妊娠以及哺乳期的妇女;(4)已知对此类药物过敏以及有严重过敏体质的患者。

3 一般资料 229例均为2014年6月—2015年3月在上海中医药大学附属曙光医院心血管内科诊断为ACS(包括不稳定性心绞痛、ST段抬高性心肌梗死及非ST段抬高性心肌梗死)且服用氯吡格雷的患者。其中男性147例,女性82例,年龄28~89岁,平均(63.69 \pm 11.04)岁。

4 基因组DNA提取及基因多态性检测

4.1 血标本收集 采集患者静脉血2 mL,采用哺乳动物血液基因组DNA提取试剂盒(上海莱枫生

物技术有限公司,批号:DK602)提取患者的基因组DNA,共采集血样229份。

4.2 基因组DNA提取、扩增及测序 采用DNA提取试剂盒进行全血基因组DNA抽提。CYP2C19基因引物根据Hulot JS等^[15]文献设计(表1)。用目的基因对引物处理过的样本DNA进行PCR扩增:PCR体系(50 μL):5 μL PCR buffer,1 μL MgSO₄ (50 mmol/L),1.5 μL dNTP,2 μL 正向引物(10 $\mu\text{mol/L}$),2 μL 反向引物(10 $\mu\text{mol/L}$),1 μL DNA模板,0.5 μL Platinum Pfx (Invitrogen),无菌超纯水37 μL 。PCR反应程序:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性5 min \rightarrow (95 $^{\circ}\text{C}$ 变性30 s \rightarrow 58 $^{\circ}\text{C}$ 退火30 s \rightarrow 68 $^{\circ}\text{C}$ 延伸45 s)共45个循环,最后68 $^{\circ}\text{C}$ 延伸10 min。再进行PCR产物直接测序。

表1 CYP2C19基因引物序列

引物名称	引物序列	产物长度 (bp)
CYP2C19 *2	上游:5'-CAGAGCTTGGCATAATTGTATC-3'	177
	下游:5'-AAATTGTTTCCAATCATTTAGCT-3'	
CYP2C19 *3	上游:5'-GTAACACACAACACTAGTCAATG-3'	161
	下游:5'-ACTTCAGGGCTTGGTCAATA-3'	

5 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行统计学分析,基因型频率和等位基因频率采用基因计数法及单样本K-S检验,对基因型与中医证型分布的关系行Pearson相关性检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 PCR测序结果 CYP2C19 *2是位于第5号外显子上的第681位点的碱基发生了突变(G>A),继而形成了一个异常剪接点;CYP2C19 *3则是位于第4号外显子上的第636位点的碱基发生了突变(G>A),从而提前产生了终止密码。这两种基因突变均能导致CYP2C19基因编码错误,产生无代谢活性的酶。

2 各基因型患者分布情况比较 本研究所纳入的229例患者中,CYP2C19 *2(A/A,突变纯合子)患者12例,占总病例数的5.2%;CYP2C19 *2(G/A,杂合子)患者93例,占总病例数的40.6%;CYP2C19 *2(G/G,正常纯合子)患者124例,占总病例数的54.2%;CYP2C19 *3(A/A)患者为0例;CYP2C19 *3(G/A)患者26例,占总病例数的11.4%;CYP2C19 *3(G/G)患者203例,占总病例数的88.6%。其中,CYP2C19 *2突变等位基因频率为0.255;CYP2C19 *3突变等位基

因频率为 0.056。

3 CYP2C19 基因多态性与 CR 的相关性分析 (表 2、3) CYP2C19 * 2 基因突变纯合子较杂合子及正常纯合子更易出现 CR ($R = 0.30, P < 0.01$); CYP2C19 * 3 基因杂合子与正常纯合子比较, 同样易于出现 CR ($R = 0.34, P < 0.01$)。

表 2 CYP2C19 * 2 基因多态性与 CR 的相关性分析

项目	基因型	CR	
		是	否
CYP2C19 * 2	G/G	26	98
	G/A	42	51
	A/A	10	2

注: $\chi^2 = 27.54, P < 0.01$

表 3 CYP2C19 * 3 基因多态性与 CR 的相关性分析

项目	基因型	CR	
		是	否
CYP2C19 * 3	G/G	78	125
	G/A	22	4
	A/A	0	0

注: $\chi^2 = 19.88, P < 0.01$

4 ACS 患者证型分布 (表 4) 229 例患者中, 心血瘀阻证 33 例 (14.41%), 气虚血瘀证 51 例 (22.27%), 气滞血瘀证 92 例 (40.18%), 痰阻心脉证 17 例 (7.42%), 阴寒凝滞证 8 例 (3.49%), 气阴两虚证 13 例 (5.68%), 心肾阴虚证 5 例 (2.18%), 阳气虚衰证 10 例 (4.37%)。血瘀证 (气滞血瘀证、气虚血瘀证、心血瘀阻证) 为 ACS 的主要表现证型, 且气滞血瘀证型比例明显高于其他证型 ($Z = 4.99, P < 0.01$)。

表 4 ACS 患者中医证型分布

证型	例数	百分比 (%)
心血瘀阻	33	14.41
气虚血瘀	51	22.27
气滞血瘀	92	40.18
痰阻心脉	17	7.42
阴寒凝滞	8	3.49
气阴两虚	13	5.68
心肾阴虚	5	2.18
阳气虚衰	10	4.37

注: $\chi^2 = 218.20, P < 0.01$

5 229 例 ACS 患者中医证型分布与基因多态性的相关性 (表 5) 本研究所纳入的 229 例患者的 CYP2C19 * 2 基因型与中医辨证分型分布呈显著相关性 ($R = 0.260, P < 0.01$)。

表 5 229 例 ACS 患者中医辨证分型分布与 CYP2C19 * 2 基因型的相关性

证型	CYP2C19 * 2		
	A/A	G/A	G/G
心血瘀阻	0	16	17
气虚血瘀	0	28	23
气滞血瘀	12	44	36
痰阻心脉	0	2	15
阴寒凝滞	0	1	7
气阴两虚	0	1	12
心肾阴虚	0	0	5
阳气虚衰	0	1	9

讨 论

有资料表明, PCI 术后患者中仍有较高的心血管事件风险, 术后 6 个月内支架内血栓发生率为 2.49%^[16]。而 CR 的发生与心血管负性事件危险性的增加有密切关系。1% ~ 3% 的患者发生亚急性支架内血栓^[17]。细胞色素 P450 酶系是由一组结构和功能相关的超家族基因 (superfamily gene) 编码的同工酶, 主要存在于人的肝微粒体中。其中细胞色素 P450C19 (CYP2C19) 基因多态性是 CR 的一个重要因素。CYP2C19 是将氯吡格雷代谢为活性产物的关键酶之一, 有众多的突变位点, 其中主要突变位点是 CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3, 学术界已公认 CYP2C19 * 2 基因变异可导致 CR 发生率增加^[18], 而 CYP2C19 * 3 基因变异对于 CR 发生的相关性尚无明确结论。携带 CYP2C19 突变基因的患者, 可能发生 CR, 原因是存在对氯吡格雷的低代谢, 对此, 美国 FDA 于 2010 年针对氯吡格雷专门发出黑框警告。本次研究针对 ACS 患者术后常规应用阿司匹林及氯吡格雷双联抗血小板治疗中可能存在的安全隐患, 共收集 229 例血样进行 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 基因多态性测定。结果提示, CYP2C19 * 2 基因突变频率为 0.255, CYP2C19 * 3 基因突变频率仅为 0.056。其中, CYP2C19 * 2 的突变频率与绝大多数报道相符合, 基本波动在 20% ~ 30% 之间, 尤以亚洲人群多为常见^[7]。而相对 CYP2C19 * 3 的突变频率较低, 本次实验中亦未发现突变纯合子。目前多数学者主张 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 突变患者存在氯吡格雷代谢障碍, 进一步划分为快代谢型、中间代谢型及慢代谢型, 并对慢代谢型的患者提出警示。本研究通过血小板聚集率指标测定明确临床 CR, 与 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 基因突变的“实验性 CR”进行相关性分析, 结果提示, CYP2C19 * 2 突变杂合

子、突变纯合子及 CYP2C19 * 3 突变杂合子较正常纯合子易于出现 CR 现象。基因频次分析进一步验证了 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 的基因缺陷与 CR 存在显著相关性。故而 CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 作为功能缺失等位基因,可以用来解释大多数的 CR 现象。

目前临床上将冠心病分心血瘀阻证、气虚血瘀证、气滞血瘀证等 8 种证型。研究报道,ACS 患者中医证候中实证多见血瘀证,虚证多见气虚证。其中血瘀证在实证里出现的比例达到 90.5%^[19]。本次研究同样证实血瘀证(气滞血瘀证、气虚血瘀证、心血瘀阻证)为 ACS 的主要表现证型,且气滞血瘀证型明显高于其余证型。张娅等^[20]对血瘀证型的冠心病患者随访发现,重度血瘀证与 CYP2C19 * 2 基因突变显著相关且增加 PCI 术后再发心血管事件的风险。本研究中,229 例 ACS 患者证型分布与 CYP2C19 * 2 基因多态性交又检验提示,气滞血瘀证型与 CYP2C19 * 2 基因多态性显著相关,提示 CYP2C19 * 2 突变患者多为气滞血瘀证型。但 CYP2C19 * 3 基因多态性因其突变频率较低,未见其与中医证型明显相关性。后续拟扩大研究样本进一步证实并提供相关理论依据。

研究 CYP2C19 基因多态性对于 ACS 早期 CR 人群的筛查和早期预防具有一定的指导意义。本研究初步证实 CYP2C19 基因多态性通过对氯吡格雷代谢产物的影响进而影响血小板聚集率。因此,临床上应对拟接受氯吡格雷治疗的患者进行早期基因型检测,以指导临床合理化用药和制定个体化治疗方案,解决可能存在 CR 的隐患问题,从而有助于减少主要心血管事件的发生和 PCI 术后支架内血栓的形成,改善患者预后。此外,对于证型分析的研究提示,急性冠脉综合征患者以血瘀证为主导证型,尤其以气滞血瘀型表现最为显著,且气滞血瘀证型与 CYP2C19 * 2 基因缺陷存在一定相关性,故对于 ACS 且中医辨证为气滞血瘀证的患者,有必要进行 CR 的筛查并尽早进行以益气活血药物为主的中西医结合治疗辅助干预。

参 考 文 献

[1] Mehta SR, Yusuf S, Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study Investigators. 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 thienopyridines in vascular disease [J]. Eur Heart J, 2000, 21(24): 2033-2041.

[2] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Clopidogrel

in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study [J]. Lancet, 2001, 358(9281): 527-533.

[3] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2004, 364(9431): 331-337.

[4] Beinart SC, Kolm P, Veledar E, et al. Long-term cost effectiveness of early and sustained dual oral antiplatelet therapy with clopidogrel given for up to one year after percutaneous coronary intervention results: from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(5): 761-769.

[5] Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(8): 1157-1164.

[6] Simon T, Verstuyft C, Pharm D. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events [J]. N Engl J Med, 2009, 360(4): 363-375.

[7] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel [J]. N Engl J Med, 2009, 360(4): 354-362.

[8] 张景, 李云波. 麝香保心丸对急性冠脉综合征患者氯吡格雷抵抗的影响 [J]. 求医问药, 2012, 10(6): 91-92.

[9] 张萍, 白如冰, 马洪山. 通心络胶囊对急性冠脉综合征患者氯吡格雷抵抗的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(9): 1037-1038.

[10] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.

[11] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(8): 675-690.

[12] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 62-69.

[13] 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): 2908-2913.

[14] Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al.

- Resistance to thienopyridines clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003, 59 (3): 295 - 302.
- [15] Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects [J]. *Blood*, 2006, 108 (7): 2244 - 2247.
- [16] 艾辉, 朱小梅, 王春玲, 等. 药物洗脱支架在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者介入术后血栓形成的相关因素分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2009, 23 (6): 557 - 559.
- [17] Steinhubl SR, Berger PD, Mann JT, et al. For the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2002, 288 (19): 2411 - 2420.
- [18] Brand JT, Close SL, Iliurria SD, et al. Cytochrome p450 polymorphisms of CYP2C19 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugre [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5 (12): 2429 - 2436.
- [19] 张小红. 益气活血法治疗气虚血瘀型心绞痛 32 例 [J]. *陕西中医*, 2009, 30 (10): 1279 - 1280.
- [20] 张娅, 陈慧, 李灿东, 等. 冠脉介入术后气虚血瘀证与 CYP2C19 *2 基因多态性的相关性研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26 (11): 2521 - 2524.
- (收稿: 2016 - 01 - 10 修回: 2016 - 11 - 29)

第二届国际抑郁共病暨第十二届中国中西医结合基础理论 学术年会会议纪要

由中国中西医结合学会第七届基础理论专业委员会主办, 南京中医药大学和江苏高校优势学科建设工程(中西医结合)承办的第二届国际抑郁共病暨第十二届中国中西医结合基础理论学术年会于 2016 年 10 月 14—15 日在江苏南京召开。

中国中西医结合学会王文健副会长及南京中医药大学校领导致欢迎词, 黄熙主任委员做了专委会工作报告。复旦大学王文健教授及美国 Johns Hopkins 大学王建教授分别做了关于“精准医学时代的中西医结合”及“ICH or TBI and Depression”的主题报告。总会精神病专业委员会贾竑晓主任委员也进行了专题报告。专委会工作报告突出学术亮点, 着力树立“代表及其学术第一”的观点, 强调中西医结合创新重大突破并超越的潜力, 尝试走符合中国国情逐步接轨国际的年会暨国际会议之路, 为创建知名专委会及年会奠定基础。本次年会创新之处还包括: 年会通知通过微信平台发布; 年会委员与代表建立微信及 qq 群联系; 墙报包含微信二维码促进互动交流等, 学术反响热烈。

本次会议共有来自全国 18 个省市的 127 名代表参会, 接收论文摘要投稿 99 篇, 共评选出 23 篇青年优秀论文, 充分利用已建立的信息平台, 加强合作和创新, 在会议主题及重点方向上做到扬弃, 加强多学科联系, 推动学术繁荣。

(薛梅黄熙整理)