

· 临床研究 ·

老年冠状动脉支架植入术后患者 CYP2C19 基因 681G > A 单核苷酸多态性与氯吡格雷抵抗的相关性

梁振洋, 韩雅玲*, 张效林, 李 毅, 闫承慧, 刘少伟

(沈阳军区总医院心内科, 沈阳 110840)

【摘要】目的 拟通过该项研究, 探讨在中国汉族老年冠心病患者植入药物洗脱支架后, CYP2C19 基因 681G>A 位点单核苷酸多态性与氯吡格雷抵抗(CR)之间的关系。**方法** 2010年6月至2011年4月, 连续入选在沈阳军区总医院心血管内科住院治疗并成功接受经皮冠状动脉药物洗脱支架植入术的老年(年龄 ≥ 60 岁)冠心病患者614例。所有入选患者全部接受双联抗血小板治疗(氯吡格雷+阿司匹林), 均给予负荷剂量氯吡格雷 600 mg 及阿司匹林 300mg, 并于服药 24h 后采静脉血测定 20 μ mol/L 的 ADP 诱导的残余血小板聚集率(RPA)。定义 RPA $\geq 70\%$ 为 CR, RPA $<70\%$ 为氯吡格雷非抵抗(NCR)。使用酚-氯仿法提取全血中白细胞基因组 DNA 标本, 并通过聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)方法测定 CYP2C19 基因 681G>A 位点单核苷酸多态类型。**结果** 在所有入选的 614 例老年冠心病患者中, CR 的发生率为 20.5% (126 例), NCR 为 79.5% (488 例)。CYP2C19 基因 681G>A 多态位点的三种基因型(GG, GA, AA)的频率, 在 CR 组中分别为 32.6%、47.6%和 19.8%, 在 NCR 组中分别为 47.9%、45.1%和 7.0%。其中, AA 型纯合子在 CR 组中的频率显著高于 NCR 组(OR=3.03, 95% CI: 1.889~5.784, $P = 0.003$)。A 等位基因的携带者较 G 等位基因携带者更易发生 CR (OR=1.85, 95% CI: 1.392~2.459, $P = 0.002$)。**结论** 在中国汉族老年冠心病患者中, CYP2C19 基因 681G>A 位点单核苷酸多态性与氯吡格雷抵抗的发生存在相关性, 其 A 等位基因可能是氯吡格雷抵抗的遗传易感因素之一。

【关键词】 老年人; 氯吡格雷抵抗; 基因多态性; CYP2C19

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00152

Relation of cytochrome P450 2C19 gene 681G>A single nucleotide polymorphism to clopidogrel resistance after PCI in Chinese elderly patients

LIANG Zhenyang, HAN Yaling*, ZHANG Xiaolin, LI Yi, YAN Chenghui, LIU Shaowei

(Department of Cardiology, Shenyang General Hospital, Shenyang Military Command, Shenyang 110840, China)

【Abstract】 Objective We sought to determine the association between the single nucleotide polymorphism of cytochrome P450 2C19(CYP2C19) 681G>A and the occurrence of clopidogrel resistance (CR) in Chinese elderly patients. **Methods** Totally 614 hospitalized patients (aged over 60 years) in Shenyang General Hospital between June 2010 and April 2011 were enrolled. These patients underwent successful percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents and received treatment with dual antiplatelet regimen (aspirin plus clopidogrel). All enrolled patients were given a loading dose of 600mg clopidogrel and 300mg aspirin. Twenty-four hours later, blood samples were collected and 20 μ mol/L ADP-induced platelet aggregation ratio (PAR) was assessed. The maximum residual platelet aggregation (RPA) $\geq 70\%$ was defined as CR, and the RPA $<70\%$ as non-CR (NCR). Genomic DNA was extracted from whole blood samples according to standard protocols, the single nucleotide polymorphism of the CYP2C19 681G>A was genotyped by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) in all cases. **Results** CR was found in 126 cases (20.5%). CYP2C19 681G>A polymorphism was observed in this population group. The frequencies of the three kinds of genotypes (GG, GA, AA) in CR group and NCR group were 32.6%, 47.6%, 19.8% and 47.9%, 45.0%, 7.0%, respectively. The frequency of AA genotype was significantly higher in NCR group than in CR group (OR=3.03, 95% CI: 1.889~5.784, $P=0.003$). The A allele carriers were more likely to develop CR compared with that of G allele carriers (OR=1.85, 95%

收稿日期: 2012-01-04; 修回日期: 2012-03-27

基金项目: 国家“十二五”科技支撑计划项目(2011BAI11B07); 全军医学科学技术研究“十一五”计划课题项目(06G021); 国家自然科学基金青年基金项目(81100135)

通讯作者: 韩雅玲, Tel: 024-28851122, E-mail: hanyaling@263.net

CI: 1.392–2.459, $P=0.002$). **Conclusion** CYP2C19 681G/A polymorphism is associated with the risk of CR, and the A allele carriers may be a possible genetic susceptibility factor for elderly patients with CR.

【Key words】 elderly; clopidogrel resistance; polymorphism; CYP2C19

This work was supported by the National Technology Support Program During the 12th 5-Year (2011BAI11B07); the Military Medical Science and Technique Foundation of China During the 11th 5-Year Plan Period (06G021) and the National Young Science Foundation of China (81100135)

氯吡格雷可以明显地降低急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 和经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI) 术后患者各类缺血事件的发生率^[1-3], 但由于个体对氯吡格雷治疗的反应性不一致, 有一部分 PCI 术后的患者在氯吡格雷规范剂量的治疗过程中, 仍发生了较为严重的血栓事件, 此临床现象被称为氯吡格雷抵抗 (clopidogrel resistance, CR)^[4]。据国外文献报道, CR 的发生率多在 4%~30% 之间^[5,6]。而且, CR 患者的主要心脏不良事件 (major adverse cardiac events, MACE) 发生率可高达 40%, 明显高于非 CR 者, 在所有发生 MACE 的患者中, CR 患者约占 80%^[7]。氯吡格雷本身不具有生物学活性, 需经肝细胞色素 P450 酶系的代谢后, 方能具有抑制血小板活化和聚集的生物学活性, 近期研究表明, CYP2C19 基因^[8-14]的多态性可能是影响氯吡格雷抗血小板作用的重要因素之一。

因此, 评估 CYP2C19 基因单核苷酸多态性与老年冠心病患者 PCI 术后 CR 发生的相关关系, 可为 CR 的早期诊断和防治提供循证医学依据, 对指导老年冠心病患者 PCI 术后氯吡格雷个体化用药、降低缺血事件再发风险及改善患者的远期预后, 具有非常重要的意义。本研究拟通过探讨在中国汉族老年冠心病患者群中 CYP2C19 基因多态性与 CR 发生的相关关系, 以期为临床早期预测及提早干预血栓事件的发生提供分子遗传学依据。

1 对象与方法

1.1 对象

2010 年 6 月至 2011 年 4 月, 本研究共连续入选 614 例在沈阳军区总医院心血管内科住院治疗的老年冠心病患者。入选标准为: (1) 年龄 ≥ 60 岁; (2) 经冠状动脉造影确诊为冠心病 (包括不稳定性心绞痛、非 ST 段抬高型心肌梗死及 ST 段抬高型心肌梗死); (3) 接受双联标准抗栓治疗的患者, 志愿参加, 并签署知情同意书。排除标准为: (1) 对阿司匹林或氯吡格雷过敏或不能耐受者; (2) 半年内

有中风或内脏出血性疾病病史者; (3) 严重肝脏疾患和 (或) 凝血功能异常者; (4) 具有抗血小板治疗禁忌证或近期拟行手术者; (5) 合并其他终末期疾病者。

1.2 药物治疗方案

所有入选病例口服阿司匹林负荷量 300 mg 及氯吡格雷负荷量 600 mg, 血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂、肝素及低分子肝素由医师根据临床需要应用。

1.3 血小板聚集率的测定及相关定义

所有入选病例确定已口服 300mg 阿司匹林+600 mg 氯吡格雷 24h 后, 采血 5~10ml, 收集于含乙二胺四乙酸二钠 (EDTA- Na_2) 的抗凝管中, 30 min 内送至沈阳军区总医院心血管内科实验室, 测定血小板聚集率。光学比浊法测定 20 $\mu\text{mol/L}$ ADP 诱导的最大残余血小板聚集率^[15] (residual platelet agglutination, RPA) 作为评价血小板活化的指标。以光学比浊法浓度为 20 $\mu\text{mol/L}$ 的 ADP 诱导的 RPA $\geq 70\%$, 定义为 CR; RPA $< 70\%$ 则为 NCR^[16-19]。

1.4 人血白细胞基因组 DNA 提取及目的片段的扩增

采用 TIANamp 血液白细胞基因组 DNA 提取试剂盒抽提基因组 DNA, 引物: F: 5'-CCTATGCTATC-ATCTCCAAA-3', R: 5'-TACGCAAGCAGTCACATA-AC-3', 预变性 94℃ 4min, (变性 94℃ 30s-退火 54℃ 30s-延伸 72℃ 40s) 共 30 个循环-终延伸 72℃ 7min-保存于 4℃。

1.5 酶切检测 rs4424285 位点 SNP 基因型

扩增 CYP2C19 681G>A 单核苷酸多态位点, 用内切酶 Sma I (NEB 公司) 于 37℃ 酶切消化 3 h 后, 2% 琼脂糖凝胶电泳鉴定酶切产物 (图 1)。同时, 随机选取 60 例 PCR 扩增产物以 2% 琼脂糖凝胶电泳检样后, 送至上海生工生物公司进行焦磷酸测序复检 (图 2)。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学分析。计量

资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用两样本 t 检验 (计量资料) 和 χ^2 检验 (计数资料) 比较 CR 组和 NCR 组间人口学及临床资料之间差异的关联强度。基因型频率和等位基因频率在 CR 组和 NCR 组之间的差异用 χ^2 检验, OR 值和 95%可信区间 (95% CI) 表示基因与氯吡格雷抵抗的关联强度。多项影响因素进行分析时, 使用多元 logistic 回归进行校正。

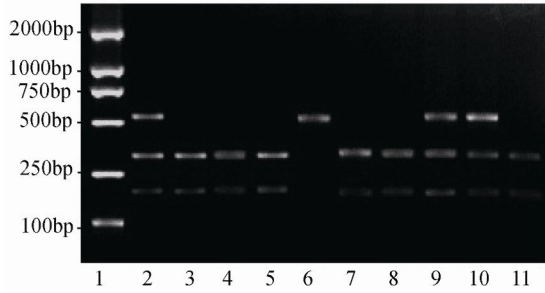


图1 CYP2C19基因681G>A位点PCR产物酶切电泳结果
Figure 1 Enzyme digestion of PCR products of CYP2C19 gene 681G>A locus
1: DL 2000marker; 2, 9,10: GA 型杂合子; 3,4,5,7,8,11: GG 型纯合子; 6: AA 型纯合子

2 结果

2.1 两组基线临床资料比较

614 例研究对象 20 μ mol/L 的 ADP 诱导的 RPA $\geq$ 70% 的病例共有 126 例, 即 CR 组为 126 例, 其余对象为非氯吡格雷抵抗 (non-clopidogrel resistance, NCR) 组, 共 488 例, CR 总体发生率为 20.5%。两组研究对象的基线临床资料如表 1 所示。两组间患者的性别、年龄、体

质量指数 (body mass index, BMI) 等一般资料差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。常规实验室检查结果及临床药物治疗差异也无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表1 研究对象的基线临床资料

Table 1 Baseline demographic and clinical characteristics of the study cohort

项目	N CR 组 (n = 488)	CR 组 (n = 126)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	69.3 $\pm$ 10.7	70.1 $\pm$ 10.4	0.093
女性[n(%)]	105 (21.5)	27 (21.7)	0.969
吸烟史[n(%)]	55 (11.3)	12 (9.2)	0.398
高血压[n(%)]	392 (80.3)	109 (86.6)	0.123
糖尿病[n(%)]	103 (21.2)	41 (32.3)	0.059
TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.2 $\pm$ 1.2	5.1 $\pm$ 1.1	0.387
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	27.4 $\pm$ 3.8	28.3 $\pm$ 3.9	0.231
血小板 (10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	219 $\pm$ 55	211 $\pm$ 53	0.074
阿司匹林[n(%)]	488 (100.0)	126 (100.0)	1.000
β -阻滞剂[n(%)]	339 (69.5)	85 (67.7)	0.631
ACEI[n(%)]	199 (40.7)	59 (46.5)	0.140
ARB[n(%)]	78 (15.9)	18 (14.3)	0.583
他汀类调脂药[n(%)]	272 (55.7)	74 (59.0)	0.402
PPI[n(%)]	44(9.0)	13(10.3)	0.472
陈旧性 MI[n(%)]	112 (23.0)	30 (23.5)	0.880
左室功能受损[n(%)]	165 (33.9)	50 (39.6)	0.138
CCS 心绞痛分级 III or IV [n(%)]	125 (25.7)	27 (21.2)	0.189
多支血管 PCI[n(%)]	118 (24.1)	24 (19.4)	0.159

NCR: RPA < 70%,非氯吡格雷抵抗; CR:RPA $\geq$ 70%,氯吡格雷抵抗;TC: 总胆固醇; BMI: 体质量指数; ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体拮抗剂; PPI: 质子泵抑制剂; MI: 心肌梗死; CCS: 加拿大心血管学会; PCI: 经皮冠状动脉介入治疗。所有 P 值均使用多元 logistic 回归进行校正

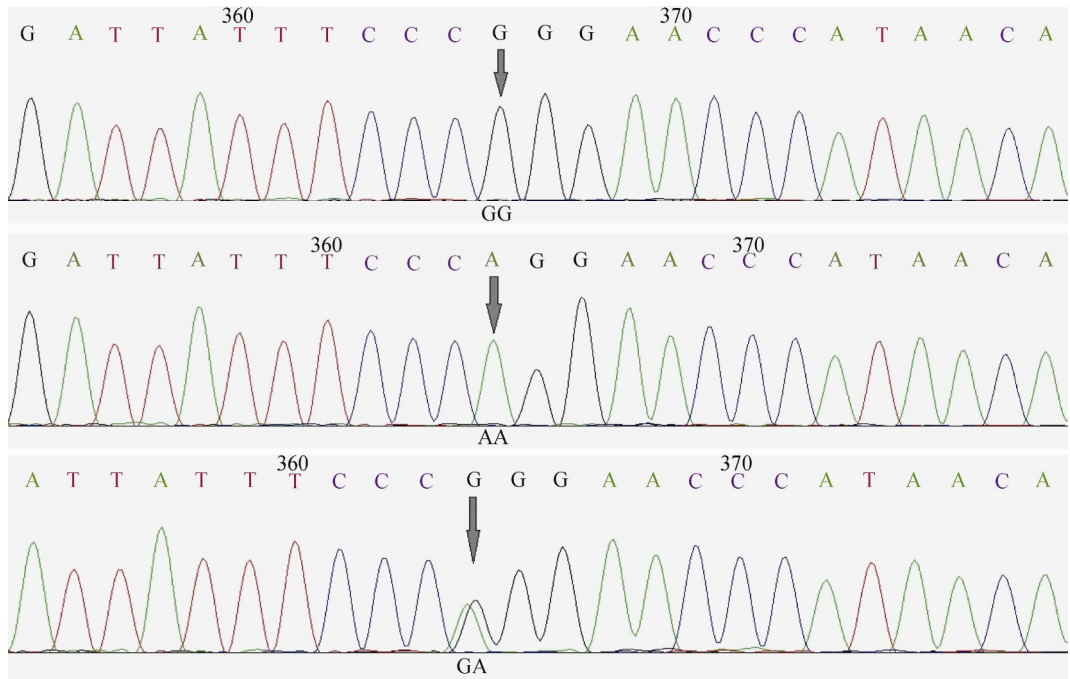


图2 CYP2C19 681G>A基因型测序结果鉴定
Figure 2 CYP2C19 681G>A polymorphism genotyping

2.2 Hardy - Weinberg 平衡检验

采用 χ^2 检验计算 CYP2C19 基因各标签 SNP 基因型的观察频率相对于理论频数的偏离后, 结果显示, CYP2C19 基因 9 个标签 SNP 的基因型在 CR 组和 NCR 组均符合遗传学 Hardy-Weinberg 平衡(P 均 > 0.05), 提示所入选的研究对象具有良好的群体代表性。

2.3 CYP2C19 681G>A 等位基因及基因型在 CR 组与 NCR 组间的分布

运用多元 logistic 回归校正了性别、年龄、BMI、吸烟、高血压、糖尿病、血总胆固醇、血小板计数、血肌酐、血糖、左室射血分数、他汀类调脂药、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin converting enzyme inhibitor/ angiotensin receptors blocker, ACEI/ARB)、质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)之后结果显示, CYP2C19 681G>A 多态位点 AA 基因型及 A 等位基因分布频率在 CR 组与 NCR 组之间差异具有统计学意义 ($P=0.003$, $P=0.002$; 表 2)。

3 讨 论

对于冠状动脉介入治疗术后的患者, 阿司匹林与氯吡格雷联合应用的双联抗血小板治疗仍是目前抗栓治疗的基石。但在临床实际工作中, 由于不同个体对抗栓治疗的反应性存在较大差异, 故现行治疗指南推荐的抗栓药物治疗剂量并不适合用于所有患者。而对于发生 CR 的患者, 为降低血栓事件的再发风险, 增加氯吡格雷剂量以及合用其他作用机制不同的抗血小板药物是目前较为被认可的方法。近年研究表明, 采用上述方法可以在一定程度上改善患者对抗血小板治疗的反应性, 但对于所有发生 CR 的患者均给予长期高维持剂量的氯吡格雷无疑会增加其经济负担及出血事件的风险, 所以, 理想的抗栓治疗方案应该是个体化的、有针对性的治疗。由于 CR 常为多因素所导致, 包括可逆性因素(治疗依从性差、药物相互作用等) 以及不可逆因素(基因多态性), 故而在纠正了可逆性因素后, 有些 CR 患者会得到较明显的改善, 并不需要长期高维持剂

量的服用氯吡格雷。但对于存在不可逆因素的血栓高危患者, 酌情给予个体化的高维持剂量的抗栓治疗是有必要的。此外, 由于冠心病的老龄化趋势, 老年患者日益增多, 强化抗栓治疗不但加重其经济负担, 其出血风险较年轻患者亦明显增加, 因此, 在中国汉族老年人群中, 系统性地探讨 CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷疗效的影响, 具有较为重要的临床意义。

CYP2C19 基因位于染色体 10q24.1-q24.3, 全长约 90.2kb, 9 个外显子, 含有 38 个 SNP 位点。Mega 等^[11]的研究证实 CYP2C19 基因 681G>A 位点多态性可能使氯吡格雷抗血小板聚集的疗效降低, 并间接提示了 CYP2C19 基因多态性可能影响了相关肝酶的活性, 继而对氯吡格雷的生物学代谢产生了作用。Mega 等进一步研究证实^[20], 携带 CYP2C19 基因 681G>A 位点 A 等位基因的患者接受 225 mg/d 氯吡格雷的维持剂量, 方可以达到非携带者 75 mg/d 氯吡格雷的相近的血小板抑制率, 而携带 AA 型纯合子的患者即使每天接受高达 300 mg 氯吡格雷的维持剂量仍然不能达到理想的血小板抑制率。上述研究对象均为高加索人群, 在亚洲人种中 CYP2C19 编码的酶蛋白里, CYP2C19 基因 681G>A 位点的突变亦可导致酶蛋白的功能缺陷, 其突变型纯合子氯吡格雷疗效低反应的发生率约 13%~23%^[21], 且明显高于高加索人种的 1%~3%。在我们的研究中, 所有入选的病例均为中国汉族老年冠心病患者, 在治疗期间所给予的治疗方案均为严格遵循治疗指南所进行, 故而可能影响氯吡格雷疗效的可逆性因素(治疗依从性差、药物相互作用等) 已尽量降至最低, 我们的研究结果发现在中国汉族老年冠心病患者中, CR 的发生率为 20.5%, 携带 CYP2C19 基因 681G>A 单核苷酸多态位点 A 等位基因的患者发生 CR 的风险明显高于非携带者($OR=1.85$, 95% CI: 1.392~2.459, $P=0.002$)。而携带 AA 型纯合子的患者, 发生 CR 的风险较其他患者(GG 型纯合子及 GA 型杂合子) 高约 3 倍($OR=3.03$, 95% CI: 1.889~5.784, $P=0.003$)。本研究通过较大样本的关联研究分析, 首次初步阐明了中国老年冠心病患者 CR 发生与 CYP2C19 基因单核苷酸多态性的相关关系。

表 2 CYP2C19 681G>A 等位基因及基因型在 CR 及 NCR 两组间的分布
Table 2 CYP2C19 681G>A allele and genotype between CR and NCR groups

组别	基因型			等位基因	
	GG	GA	AA	G	A
NCR 组	234(47.9)	220(45.1)	34(7.0)*	688(70.5)	288(29.5)*
CR 组	41(32.6)	60(47.6)	25(19.8)	142(56.3)	110(43.7)

注: OR, 95% CI 和 P 值为多元 logistic 回归校正了性别、年龄、BMI、吸烟、高血压、糖尿病、总胆固醇、血小板计数、血肌酐、左室射血分数、他汀类调脂药、 β 受体阻滞剂、ACEI/ARB、PPI 之后所得。与 CR 组比较, * $P < 0.05$

在本研究中,我们将PPI纳为研究因素之一,但在CR及NCR两组间未发现明显差异,即PPI与CR的发生无明显相关关系。当前学术界对于PPI是否增加CR的发生风险,尚无定论,多个临床大型试验^[22-24]亦得出了不相一致的结论,该问题还需要进行深入探讨和研究。同时,我们的研究是回顾性分析,故不能排除标本选择或其他可能因素通过肝脏对氯吡格雷的代谢产生影响,还需要进行一项注册的前瞻性研究及功能学方面实验,进一步地深入研究探讨。

目前多数大型医院已开展多种测定血小板聚集功能的方法,检测CYP2C19基因的芯片也已开始应用于临床检验,相信通过更为广泛地开展血小板聚集功能的测定及应用药物遗传学分析方法,必会使心血管病患者的抗血小板治疗更为个体化,使其疗效更为确切。相信在不久的将来,由基因导向的个体化药物治疗必会在临床实践中起到关键性的作用,造福于血栓性疾病的患者。

【参考文献】

- [1] Gerschutz GP, Bhatt DL. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) study: to what extent should the results be generalizable[J]? Am Heart J, 2003, 145(4): 595-601.
- [2] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2002, 288(19): 2411-2420.
- [3] A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee[J]. Lancet, 1996, 348(9038): 1329-1339.
- [4] Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(8): 1157-1164.
- [5] 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.
- [6] Jaremo P, Lindahl TL, Fransson SG, et al. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel[J]. J Intern Med, 2002, 252(3): 233-238.
- [7] Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(1): 27-33.
- [8] Taubert D, Bouman HJ, van Werkum JW. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel[J]. N Engl J Med, 2009, 360(21): 2249-2250.
- [9] Sibbing D, Stegherr J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention[J]. Eur Heart J, 2009, 30(8): 916-922.
- [10] Ramaraj R. Cytochrome P450 2C19 polymorphism and clopidogrel after MI[J]. Lancet, 2009, 373(9670): 1172-1173.
- [11] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes [J]. Circulation, 2009, 119(19): 2553-2560.
- [12] 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.
- [13] Trenk D, Hochholzer W, Fromm ME, 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.
- [14] 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): 1165-1169.
- [15] Efeoglu C, Akcay YD, Erturk S. A modified method for preparing platelet-rich plasma: an experimental study[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2004, 62(11): 1403-1407.
- [16] Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. High post-treatment platelet reactivity is associated with a high incidence of myonecrosis after stenting for non-ST elevation acute coronary syndromes[J]. Thromb Haemost, 2007, 97(2): 282-287.
- [17] Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(3): 542-549.
- [18] Frere C, Cuisset T, Morange PE, et al. Effect of cytochrome p450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(8): 1088-1093.
- [19] Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(24): 2312-2317.
- [20] Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease[J]. JAMA, 2011, 306(20): 2221-2228.
- [21] Lee JM, Park S, Shin DJ, et al. Relation of genetic polymorphisms in the cytochrome P450 gene with

- clopidogrel resistance after drug-eluting stent implantation in Koreans[J]. Am J Cardiol, 2009, 104(1): 46-51.
- [22] Calderon Hernanz B, Pintero Blanco M, Puigventos Latorre F, et al. Controversy regarding the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors (PPI)[J]. Farm Hosp, 2009, 33(6): 339-340.
- [23] Kenngott S, Olze R, Kollmer M, et al. Clopidogrel and proton pump inhibitor (PPI) interaction: separate intake and a non-omeprazole PPI the solution[J]? Eur J Med Res, 2010, 15(5): 220-224.
- [24] Sada S, Costantino G. The prophylactic use of a proton pump inhibitor (PPI) in patients treated with clopidogrel and aspirin for an acute coronary syndrome or placement of a coronary stent reduces the rate of upper gastrointestinal bleeding with no apparent increase in cardiovascular events[J]. Intern Emerg Med, 2011, 6(2): 159-160.
- (编辑: 周宇红)

· 消 息 ·

《老年心脏病学杂志(英文版)》征稿启事

《老年心脏病学杂志(英文版)》(*Journal of Geriatric Cardiology*, JGC, ISSN 1671-5141/CN 11-5329/R) 是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所和中国科技出版传媒股份有限公司主办的国际性医学学术期刊。本刊由王士雯院士创办于 2004 年, 目前编委会由分布在 35 个国家的 350 多位心血管专家组成。本刊是我国第一本也是唯一的反映老年心脏病学这一新兴学科的英文期刊, 致力于国际老年心脏病学交流, 特别是将国内老年心脏病学及相关领域的学术进展介绍给国外同行。开设的栏目有述评、综述、临床和基础研究论著、病例报告等。

为了更好地促进老年医学学科的发展, 加强心血管病学的学术交流, 现诚向我国和世界各地专家、学者征集优秀稿件, 我们的优势:

快速评审: 所有来稿均可在一个月内得到审稿意见, 已评审通过的稿件可立即在线优先出版。

评审专家阵容强大: 我们有来自世界各地的 360 名心血管领域专家为我们审稿, 能保证每篇稿件的审稿质量, 即使您的文章经评审后不能在本杂志上发表, 详尽的评审意见也会为您的研究起到非常好的促进作用。

文章可见度高: 本刊目前被许多国际著名医学数据库收录, 比如 PubMed、Scopus、EMBase、DOAJ 等, 并已于 2011 年 11 月被 SCIE 收录, 是我国心脏病学第一个被 SCIE 收录的医学学术期刊。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号, 解放军总医院老年心血管病研究所

100088 北京市西城区德胜门外大街 83 号德胜国际中心 B 座 301 室, 中国科技出版传媒股份有限公司

联系人: 李来福

电话: 010-66936756; 010-59790736-8056

传真: 010-59790736-8092

电子邮箱: jgc@mail.sciencep.com; lilifu@mail.sciencep.com; journalgc@126.com

在线投稿: <http://www.jgc301.com/ch/index.aspx>