

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2019)27-08-0708-05

# CYP2C19 基因多态性与山西汉族冠心病及其类型的相关性

卫刚刚<sup>1</sup>, 边云飞<sup>2</sup>, 李瑾<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学, 2. 山西医科大学第二医院心血管内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 冠心病; CYP2C19 基因多态性; 山西汉族人群

[摘要] 目的 探讨 CYP2C19 基因多态性与山西汉族人群冠心病及其类型的关系。方法 回顾性收集 2017 年 1 月至 2018 年 6 月于山西医科大学第二医院心内科住院的来自山西各地无血缘关系的汉族患者 693 例, 根据冠状动脉造影结果、临床表现、心电图、心肌损伤标志物结果, 分为冠心病组 478 例(包括稳定型心绞痛 50 例, 不稳定型心绞痛 157 例, 急性心肌梗死 271 例), 无冠状动脉病变组(对照组)215 例, 进行 CYP2C19 基因型检测, 分析基因型与等位基因在两组间及冠心病不同类型间分布有无差异。结果 冠心病组 CYP2C19\*1/\*2 基因型分布频率高于对照组, 差异有统计学意义( $P=0.002$ ); 冠心病组 CYP2C19\*2 等位基因分布频率高于对照组, 差异有统计学意义( $P=0.011$ ); 对照组及冠心病三种不同类型间基因型、等位基因分布频率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。Logistic 回归结果显示: 排除性别、年龄、糖尿病、吸烟史、高血压等因素的影响后, 携带有 CYP2C19\*1/\*2 基因型者患冠心病的风险增加( $OR=1.838$ , 95% CI 1.252~2.698)。结论 CYP2C19 基因多态性是山西汉族冠心病发生的危险因素, 但与冠心病的不同类型无相关性。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

## Association of CYP2C19 gene polymorphism with coronary heart disease and its types in Shanxi Han population

WEI Ganggang<sup>1</sup>, BIAN Yunfei<sup>2</sup>, LI Jin<sup>2</sup>

(1. Shanxi Medical University, 2. Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] coronary heart disease; CYP2C19 gene polymorphism; Shanxi Han population

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association of CYP2C19 gene polymorphism with coronary heart disease (CHD) and its types in Shanxi Han population. **Methods** 693 unrelated Han patients from Shanxi province were randomly collected from January 2017 to June 2018. According to the results of coronary angiography, clinical manifestations, electrocardiogram and myocardial injury markers, 478 cases were classified as CHD group (including 50 cases of stable angina pectoris, 157 cases of unstable angina pectoris, 271 cases of acute myocardial infarction), and 215 cases without coronary artery disease were classified as control group. Then, CYP2C19 genotypes were detected and the difference of genotype and allele distribution were observed and compared between the two groups. **Results** The frequency of CYP2C19\*1/\*2 genotype distribution in CHD group was higher than that in control group ( $P=0.002$ ). The frequency of CYP2C19\*2 allele distribution was higher in CHD group than that in control group ( $P=0.011$ ). There was no significant difference in the frequency of genotype and allele distribution between the control group and three different types of CHD ( $P>0.05$ ). Moreover, the Logistic regression analysis showed that the CYP2C19\*1/\*2 genotype was associated with the increased risk of CHD ( $OR=1.838$ , 95% CI 1.252~2.698), when factors such as sex, age, diabetes, smoking history, hypertension were excluded. **Conclusion** CYP2C19 gene polymorphism is a risk factor for CHD in Shanxi Han population, but it is not associated with different types of CHD.

随着近年来经济和社会水平迅速提高、人们生活方式和饮食结构的变化, 冠心病 (coronary

heart disease, CHD) 患病率呈明显上升趋势, 严重危害人类健康<sup>[1]</sup>。临床上主要分为稳定型心绞痛

[收稿日期] 2019-01-21

[修回日期] 2019-04-04

[作者简介] 卫刚刚, 硕士研究生, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 295184288@qq.com。通信作者李瑾, 硕士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病的基础与临床, E-mail 为 lijn2016@163.com。

(stable angina pectoris, SAP)、不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)、非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)、ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI),后两者合称为急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)。近年来越来越多的课题致力于研究冠心病的危险因素<sup>[2]</sup>,目前已有国内外研究证实 CYP2C19 基因多态性与冠心病的发生、发展有着密切联系<sup>[3-5]</sup>,其不仅与不同药物的代谢有关,还与某些肿瘤的易感性有关。本研究旨在讨论 CYP2C19 基因多态性与山西汉族冠心病及其不同类型间的相关性。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

回顾性收集 2017 年 1 月至 2018 年 6 月于山西医科大学第二医院心内科住院的来自山西各地无血缘关系的汉族患者 693 例,根据冠状动脉造影结果、临床表现、心电图、心肌损伤标志物结果,分为冠心病组 478 例(包括稳定型心绞痛 50 例,不稳定型心绞痛 157 例,急性心肌梗死 271 例)和无冠状动脉病变组(对照组)215 例。

### 1.2 纳入标准

(1)冠心病的诊断及分类符合世界卫生组织(world health organization, WHO)关于冠心病的命名和诊断标准;(2)入院后研究对象均常规行冠状动脉造影检查,冠心病组为结果证实有一支或多支主要血管狭窄,并且其狭窄程度大于 50%,对照组为冠状动脉造影证实冠状动脉无病变。

### 1.3 排除标准

(1)患有严重瓣膜病、先天性心脏病、心肌炎等严重心脏器质性疾病;(2)患有肝炎、结核、梅毒、艾滋等传染病史;(3)患有严重肝、肾、凝血功能异常者;(4)各种恶性肿瘤晚期及严重结缔组织疾病。

### 1.4 资料收集

记录所有研究对象的基础资料包括:姓名、性别、年龄、个人史、既往史、家族史以及实验室检查[包括血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)等],上述指标均由我院中心实验室 BeckmanLX20 全自动生化分析仪测定。

### 1.5 CYP2C19 基因多态性检测

(1)主要仪器及试剂:CYP2C19 基因检测试剂

盒、核酸提取试剂盒、免疫显色试剂、全自动杂交仪 BR-526-24、生物芯片识读仪 BE2.0 均购自上海百傲科技股份有限公司;离心机 G16 购自北京白洋离心机厂;基因扩增仪 TC-XP 购自杭州博日科技。(2)方法:所有研究对象入院后第 2 天均抽取静脉血,利用基因芯片法检测患者血清 DNA 中 CYP2C19 的基因类型,分析基因多态性与冠心病及其常见类型的相关性。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS22.0 数据统计软件进行分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两样本间均数的比较采用独立样本  $t$  检验,多样本间均数比较采用方差分析;计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验。采用 Logistic 回归分析冠心病的影响因素。用 Hardy-Weinberg 平衡检验样本的群体代表性。设置检验水准  $\alpha = 0.05$  (多组间两两比较时  $\alpha$  需校正)。

## 2 结果

### 2.1 冠心病组与对照组基础资料的比较

冠心病组男性比例高于对照组( $P < 0.05$ );冠心病组的高血压、吸烟史、糖尿病比例高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),饮酒史、年龄、TC、TG、LDL 等变量两组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ;表 1)。

表 1. 两组基础资料比较

Table 1. Comparison of basic data between the two groups

基础资料	冠心病组 ( $n=478$ )	对照组 ( $n=215$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	60.66 $\pm$ 12.75	59.36 $\pm$ 11.41	1.284	0.199
男性[例(%)]	346(72.4)	105(48.8)	36.183	<0.001
高血压[例(%)]	277(57.9)	95(44.2)	11.299	0.001
糖尿病[例(%)]	132(27.6)	28(13.0)	17.782	<0.001
吸烟史[例(%)]	238(49.8)	67(31.2)	20.883	<0.001
饮酒史[例(%)]	101(21.1)	42(19.6)	0.204	0.686
TG(mmol/L)	1.86 $\pm$ 1.51	1.68 $\pm$ 1.04	1.578	0.115
TC(mmol/L)	4.22 $\pm$ 1.03	4.11 $\pm$ 1.08	1.117	0.264
LDL(mmol/L)	2.30 $\pm$ 0.93	2.20 $\pm$ 0.74	1.569	0.117

### 2.2 Hardy-Weinberg 平衡检验

研究对象共 693 例,均来自山西各地区,各样本间均无血缘关系。所选样本针对 CYP2C19 多态性及等位基因多态性进行检测,两组均大于 0.05,符

合 Hardy-Weinberg 平衡检验,表明该样本代表性较好(表 2)。

表 2. 冠心病组与对照组 CYP2C19 基因型 Hardy-Weinberg 平衡检验

Table 2. Hardy-Weinberg balance test of CYP2C19 genotype between coronary heart disease group and control group

基因型	冠心病组(例)		对照组(例)	
	实际	理论	实际	理论
CYP2C19*1/*1	168	182	100	99
CYP2C19*1/*2	230	197	76	77
CYP2C19*1/*3	26	29	15	18
CYP2C19*2/*2	37	53	16	15
CYP2C19*2/*3	15	15	6	5
CYP2C19*3/*3	2	2	2	1
$\chi^2$ 值	6.427		0.884	
P 值	0.265		0.990	

## 2.3 冠心病组与对照组 CYP2C19 基因型及等位基因分布频率

经检验发现,CYP2C19 不同基因型在两组间分布不同,差异有统计学意义( $P=0.028$ );进一步进行两两检验发现,冠心病组 CYP2C19\*1/\*2 基因型分布频率高于对照组,差异有统计学意义( $P=0.002$ )。对两组等位基因的分布频率进行比较,发现 CYP2C19 不同等位基因在两组间分布不同,差异有统计学意义( $P=0.034$ );进一步进行两两检验,发现冠心病组 CYP2C19\*2 等位基因分布频率高于对照组( $P=0.011$ ),差异有统计学意义(表 3)。

## 2.4 冠心病不同类型患者基因型和等位基因比较

(1)冠心病不同类型患者基因型分布均以 CYP2C19\*1/\*1、CYP2C19\*1/\*2 为主,但三种不同类型及对对照组间基因型分布频率无统计学差异( $P>0.05$ );(2)冠心病三种不同类型患者等位基因分布均以 CYP2C19\*1、CYP2C19\*2 为主,但三种不同类型及对对照组间等位基因分布频率无统计学差异( $P>0.05$ ;表 4)。

表 3. 两组基因型及等位基因分布频率比较

Table 3. Comparison of frequencies of genotypes and alleles between two groups

分 组	CYP2C19 基因型[例(%)]						CYP2C19 等位基因[例(%)]		
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3	*1	*2	*3
冠心病组	168(35.1)	230(48.1) <sup>a</sup>	26(5.4)	37(7.7)	15(3.1)	2(0.4)	592(61.9)	319(33.3) <sup>b</sup>	45(4.7)
对照组	100(46.5)	76(35.3)	15(7.0)	16(7.4)	6(2.8)	2(0.9)	291(67.6)	114(26.5)	25(5.8)
$\chi^2$ 值	12.083						6.722		
P 值	0.028						0.034		

a 为  $P=0.002$ (校正  $\alpha=0.003$ ),与对照组比较;b 为  $P=0.011$ (校正  $\alpha=0.012$ ),与对照组比较。

表 4. 冠心病不同类型患者基因型和等位基因分布频率比较

Table 4. Comparison of frequencies of genotypes and alleles in patients with different coronary heart disease

分 组	CYP2C19 基因型[例(%)]						CYP2C19 等位基因[例(%)]		
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3	*1	*2	*3
对照组	100(46.5)	76(35.3)	15(7.0)	16(7.4)	6(2.8)	2(0.9)	291(67.6)	114(26.5)	25(5.8)
SAP 组	14(28.0)	28(56.0)	2(4.0)	5(10.0)	1(0.2)	0(0.0)	58(58.0)	39(39.0)	3(3.0)
UAP 组	51(32.5)	84(53.5)	6(3.8)	10(6.4)	5(3.2)	1(0.6)	192(61.1)	109(34.7)	13(4.2)
AMI 组	103(38.0)	118(43.5)	18(6.6)	22(8.0)	9(3.3)	1(0.3)	342(63.0)	171(31.5)	29(5.3)
$\chi^2$ 值	19.152						10.103		
P 值	0.207						0.120		

## 2.5 冠心病影响因素的多因素非条件 Logistic 回归分析

将冠心病作为因变量,年龄、性别、高血压、糖

尿病、吸烟史、饮酒史、TC、TG、LDL、CYP2C19 基因型作为自变量(具体赋值见表 5),采用 Logistic 逐步回归分析,剔除界值  $\alpha_{\text{入}}=0.05$ , $\alpha_{\text{出}}=0.10$ ,模型似然

比  $\chi^2=98.170, P<0.001$ , 包含有 6 个自变量的模型具有显著性, 除了性别、年龄、糖尿病、吸烟史、高血压等传统因素外, 携带有 CYP2C19\*1/\*2 基因型的研究对象, 患冠心病的危险性明显增加 (OR 值为 1.838), 即携带有 CYP2C19\*1/\*2 基因型的研究对象患冠心病的风险是携带有 CYP2C19\*1/\*1 基因型研究对象的 1.838 倍 (表 6)。

表 5. 自变量赋值

Table 5. Independent variable assignment

变量	赋值
性别	X1 女=0, 男=1
高血压病史	X2 无=0, 有=1
糖尿病病史	X3 无=0, 有=1
吸烟史	X4 无=0, 有=1
饮酒史	X5 无=0, 有=1
基因型	X6 CYP2C19*1/*1=1, CYP2C19*1/*2=2, CYP2C19*1/*3=3, CYP2C19*2/*2=4, CYP2C19*2/*3=5, CYP2C19*3/*3=6
TC	X7 实际取值 (mmol/L)
LDL	X8 实际取值 (mmol/L)
TG	X9 实际取值 (mmol/L)
年龄	X10 实际取值 (岁)

表 6. 冠心病影响因素的多因素非条件 Logistic 回归分析结果

Table 6. Multivariate Logistic regression analysis of the risk factors of coronary heart disease

危险因素	$\beta$	SE	Wald	P	OR	95% CI
性别	1.050	0.218	23.191	<0.001	2.856	1.863 ~ 4.378
年龄	0.015	0.008	3.950	0.047	1.015	1.001 ~ 1.030
糖尿病	0.954	0.246	15.010	<0.001	2.595	1.602 ~ 4.204
吸烟史	0.869	0.251	11.955	0.001	2.385	1.457 ~ 3.903
高血压	0.455	0.183	6.176	0.013	1.577	1.101 ~ 2.258
基因型			12.882	0.025		
CYP2C19*1/*1 (对照)						
CYP2C19*1/*2	0.609	0.196	9.641	0.002	1.838	1.252 ~ 2.698
CYP2C19*1/*3	-0.260	0.382	0.462	0.497	0.771	0.365 ~ 1.631
CYP2C19*2/*2	0.343	0.349	0.967	0.326	1.409	0.711 ~ 2.790
CYP2C19*3/*3	-0.702	1.130	0.386	0.535	0.496	0.054 ~ 4.541
CYP2C19*2/*3	0.535	0.538	0.987	0.320	1.707	0.595 ~ 4.899

谢型 (CYP2C19\*1/\*2、\*1/\*3) 和弱代谢型 (CYP2C19\*2/\*2、\*2/\*3、\*3/\*3)。研究表明<sup>[13-15]</sup>, CYP2C19\*2、CYP2C19\*3 等位基因功能性缺失, 从而使得导致一系列的表达产物改变如: 酶的功能活性下降、表氧二十碳三烯酸水平下降, 从而激活炎症反应、微循环

### 3 讨论

基因多态性是指一个生物群体中, 同时和经常存在两种或多种不连续的变异型或基因型或等位基因, 主要分为: DNA 片段长度多态性、DNA 重复序列多态性和单核苷酸多态性。近年来, 基因多态性与冠心病的关系研究越来越多<sup>[6-7]</sup>, 其中 CYP2C19 基因多态性属于单核苷酸多态性, 研究证实, 其不仅与抗血小板聚集药物如氯吡格雷、质子泵抑制剂如奥美拉唑、抗抑郁药如西酞普兰、镇定催眠药如地西泮、抗真菌药如伏立康唑、磺脲类降糖药如格列喹酮等药物的代谢<sup>[8-9]</sup>有关, 还与膀胱癌、肝癌、肺癌等肿瘤的易感性<sup>[10-11]</sup>相关, 除此之外其基因多态性还与冠心病的发生发展有着密切的联系<sup>[3-5]</sup>。CYP2C19 基因多态性主要源于碱基的突变, 其等位基因多达 35 个, CYP2C19\*1 为野生型等位基因, 在东亚地区 CYP2C19\*2、CYP2C19\*3 为最常见的基因突变类型<sup>[12]</sup>, 其余等位基因如 CYP2C19\*4、CYP2C19\*5、CYP2C19\*6、CYP2C19\*7 等在我国较为罕见, 因此我国常见的等位基因为 CYP2C19\*1、CYP2C19\*2、CYP2C19\*3。同时根据药物代谢能力不同, 将其分为强代谢型 (CYP2C19\*1/\*1)、中间代

发生障碍, 从而导致冠心病的发生率增加。Collet 等<sup>[16]</sup>研究认为携带 CYP2C19\*2 等位基因是心血管事件的独立危险因素, Chen 等<sup>[17]</sup>研究也证实 CYP2C19\*2 可能通过增加血小板聚集率从而增加冠心病的发生率。



本研究对山西地区 478 例冠心病患者和对照组 215 例患者进行 CYP2C19 基因多态性研究。结果发现冠心病组与对照组基因型均以 CYP2C19 \* 1/\* 1、CYP2C19 \* 1/\* 2 为主, CYP2C19 \* 3/\* 3 最少, 并且冠心病组 \* 1/\* 2 基因型分布频率高于对照组 ( $P=0.002$ ); 此结果与张立国等<sup>[18]</sup> 研究相似, 其研究认为 CYP2C19 \* 1/\* 2、CYP2C19 \* 1/\* 3 基因突变患者患冠心病的风险增加, 但是本次研究未发现 CYP2C19 \* 1/\* 3 与冠心病之间有关系, 可能与山西、云南之间种族、地域的差异有关。本研究还发现, 冠心病组 CYP2C19 \* 2 等位基因分布频率高于对照组 ( $P=0.011$ ), 提示山西汉族地区携带该 CYP2C19 \* 2 等位基因的人群更易患冠心病。此外, 本研究还发现, 不同冠心病类型间基因型和等位基因分布频率差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 说明山西汉族地区 CYP2C19 基因型和等位基因与冠心病基本类型间无相关性。

本研究通过 Logistic 回归分析冠心病影响因素, 结果显示性别、年龄、糖尿病、吸烟史、高血压、CYP2C19 \* 1/\* 2 患者患冠心病的风险增加, 传统危险因素甘油三酯、低密度脂蛋白在单因素、多因素分析中均无意义, 可能与部分收集样本间服用他汀类调脂药物有关。年龄间的差异在单因素分析中无统计学意义, 在多因素 Logistic 回归分析中变得有意义, 可能与混杂因素有关, 增加样本量可减少该混杂因素, 可能使两者结果一致。

综上所述, CYP2C19 \* 1/\* 2 基因型、CYP2C19 \* 2 等位基因可增加山西汉族人群冠心病的风险, 其机制与基因突变后导致的一系列表达改变有关, 但是其基因多态性与冠心病的不同类型间无关联, 其机制有待进一步考证。本研究提示对于冠心病及其高危患者进行 CYP2C19 基因检测是十分必要的, 其不仅与冠心病患者服用氯吡格雷的剂量有关, 而且与冠心病的发生、发展有关, 有着重要的临床意义。

#### [参考文献]

- [1] Bittner DO, Klinghammer L, Marwan M, et al. Influence of cardiovascular risk factors on the prevalence of coronary atherosclerosis in patients with angiographically normal coronary arteries [J]. Acad Radiol, 2017, 24(5): 580-586.
- [2] 李小雷, 杨惠月, 尚东升, 等. 绝经前女性冠心病患者临床危险因素分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(5): 500-504.
- [3] Ye H, Zhou A, Hong Q, et al. Association of seven thrombotic

pathway gene CpG-SNPs with coronary heart disease [J]. Biomed Pharmacother, 2015, 72: 98-102.

- [4] Polonikov A, Kharchenko A, Bykanova M, et al. Polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 and risk of coronary heart disease in Russian population [J]. Gene, 2017, 627: 451-459.
- [5] Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) [J]. Genet Med, 2017, 19(2): 215-223.
- [6] 卫娜, 李俊男, 任俊峰, 等. 肿瘤坏死因子受体 2 基因多态性与冠心病分型的相关性分析 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(7): 625-630.
- [7] 刘小艳, 刘涛. 同型半胱氨酸及其代谢酶基因多态性与冠心病的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(1): 55-59.
- [8] Knauer MJ, Diamandis EP, Hulot JS, et al. Clopidogrel and CYP2C19: pharmacogenetic testing ready for clinical prime time? [J]. Clin Chem, 2015, 61(10): 1235-1240.
- [9] Lin R, Zhang L, Zhang P, et al. Influence of CYP2C19 loss-of-function variants on the metabolism of clopidogrel in patients from north-western China [J]. J Clin Pharm Ther, 2015, 40(3): 308-314.
- [10] 王阳, 张志贤, 常福厚, 等. CYP2C19 基因多态性与肝癌易感性关系的研究 [J]. 中南药学, 2012, 10(7): 481-485.
- [11] 金欣, 左向华, 薛剑, 等. 细胞色素 P450 2C19 基因多态性与肺癌遗传易感性 [J]. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(5): 564-567.
- [12] 张爱玲, 胡欣, 杨莉萍, 等. 亚洲健康人群 CYP2C19 基因型发生率的合并分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(4): 427-434.
- [13] Hokimoto S, Tabata N, Akasaka T, et al. Gender differences in impact of CYP2C19 polymorphism on development of coronary artery disease [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2015, 65(2): 148-152.
- [14] Ellinsworth DC, Sandow SL, Shukla N, et al. Endothelium-derived hyperpolarization and coronary vasodilation: diverse and integrated roles of epoxyeicosatrienoic acids, hydrogen peroxide, and gap junctions [J]. Microcirculation, 2016, 23(1): 15-32.
- [15] Oni-Orisan A, Edin ML, Lee JA, et al. Cytochrome P450-derived epoxyeicosatrienoic acids and coronary artery disease in humans: a targeted metabolomics study [J]. J Lipid Res, 2016, 57(1): 109-119.
- [16] 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.
- [17] Chen Y, Huang X, Tang Y, et al. Both PON1 Q192R and CYP2C19 \* 2 influence platelet response to clopidogrel and ischemic events in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(6): 9266-9274.
- [18] 张立国, 喻卓. CYP2C19 基因多态性与云南汉族人群冠心病的相关性研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(14): 1597-1600.

(此文编辑 许雪梅)