

塞来昔布放射增敏作用及其机制的研究进展

肖华光¹, 成浩^{2*}, 李超, 王倩, 李朝雄

(南华大学附属郴州医院肿瘤内科, 湖南郴州 423000)

摘要:塞来昔布是环氧化酶-2(COX-2)抑制剂。因发现其在肿瘤发生发展过程中具有一定的作用受到关注。近年来报道,塞来昔布既具有抗肿瘤作用,又可以增强肿瘤对放射治疗的敏感性。它能够通过调控细胞周期、抑制COX-2、VEGFmRNA、MMPs的表达、阻断PI3K/Akt信号通路、下调Bcl-2蛋白的表达等方式增加放射线对肿瘤细胞的杀伤能力。其作用还具有药物浓度及放射剂量的依赖性,因此具有较强的放疗增敏作用。本文将对塞来昔布的放射增敏作用及其机制进行综述。

关键词: 塞来昔布; 环氧化酶; 放射增敏; 增敏机制

中图分类号:R730 **文献标识码:**A

塞来昔布(celecoxib)可以特异性抑制环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2),其在肿瘤防治中被广泛关注,来自于环氧化酶(COX)过度表达于多数肿瘤中。近年来研究表明,COX-2在结直肠癌、肺癌、胃癌、食道癌、乳腺癌、宫颈癌、鼻咽癌等恶性肿瘤中高表达,并与预后密切相关^[1-5]。一些国内外研究表明,COX-2抑制剂具有抗肿瘤的作用,可抑制肿瘤细胞的生长及诱导肿瘤细胞凋亡。目前从一些研究中发现其具有放射增敏作用,因此其在肿瘤防治中备受瞩目。而且放疗不仅对肿瘤细胞有杀伤作用,而且对正常细胞也有杀伤作用。因此,需要使用塞来昔布来增强肿瘤细胞的放射敏感性。现将其放疗增敏作用及其机制予以综述。

1 细胞周期调控

细胞周期(cell cycle)也称细胞增殖周期,是指细胞从上次分裂结束,到下次分裂结束,直至整个过程的结束。它可分为间期和分裂期(M期)两个阶段,每个阶段又可分为几个时期:1)G₁期(first gap DNA合成前期)从前一次分裂完成到DNA开始合成的时期,此期是子细胞生长的主要阶段,主要进行RNA和蛋白质(酶)的合成,为DNA的复制准备材料。根据时间顺序和生化条件,G₁期又可分为G₁

早期(G₁A态)和G₁晚期(G₁B态),在G₁早期和G₁晚期之间有一个限制点,影响细胞运行在G₁期内;该期细胞生化活动非常活跃,为S期的DNA复制作准备。细胞进入G₁期后,并不是毫无例外地都进入下一期继续增殖,在此期可能会出现三种不同前景的细胞:①继续增殖细胞或周期性细胞:即在细胞周期中连续运转的细胞。这类细胞能及时从G₁期进入S期,并保持旺盛的分裂能力。例如消化道上皮细胞、胚胎发育的早期细胞及骨髓细胞等;②暂不增殖细胞、G₀期细胞或休眠细胞:此类细胞暂时脱离细胞周期或较长时间地停留在G₁期,不越过R点,处于暂不增殖状态。G₀期细胞代谢水平低,但并未丧失增殖能力,在适当条件下,可以恢复到增殖状态。例如肝、肾实质细胞及血液中的淋巴细胞等;③不再增殖细胞、不育细胞或终端分化细胞:这类细胞已丧失增殖能力,不再增殖,始终停留在G₁期,它们的形态结构与功能已高度分化,直到衰老、死亡。例如神经元细胞、肌细胞及哺乳动物成熟的红细胞等。2)S期(synthesis DNA合成期),此期主要是DNA复制、组蛋白及非组蛋白的合成。DNA复制所需的酶都在该期合成。3)G₂期(second gap DNA合成后期)是有丝分裂的准备期。在此期,细胞经过S期,DNA复制完成,主要是合成RNA和蛋白质,包括微管蛋白和促成成熟因子等。4)分裂期(M期):M期在细胞周期中所占时间最短,但细胞形态结构变化最大。此期的主要特点是染色质螺旋化为染色体,有丝分裂器形成,核仁和核膜的消失和重建,染色体均等地分到两个子细胞中。肿瘤的本质在于分

收稿日期:2016-11-17;修回日期:2017-05-30

基金项目:湖南省卫生厅技术项目(湘卫科教发[2013]5号)

* 通讯作者, E-mail: sschenhao2002@163.com.

化细胞的生长和分裂失控,脱离了衰老和死亡的正常途径,并具有三个显著的特征:无限增殖、接触抑制现象丧失和迁移性。塞来昔布能抑制肿瘤细胞增殖,关键在于使肿瘤 S 期细胞减少,细胞增殖停滞在 G₂/M、G₀~G₁ 期,尤以 G₂/M 期最为敏感。王中焕等^[6]研究发现用塞来昔布作用于人肝癌细胞株 Huh7 细胞后,其周期时相发生了显著变化,G₀/G₁ 期细胞比例增加,S 期细胞减少,抑制 DNA 合成,使细胞凋亡率增加,从而与抑制细胞亚致死性损伤性修复有关,可以提示塞来昔布有 G₀/G₁ 期阻滞及促进细胞凋亡作用。杨雪等^[7]研究表明胃癌细胞株 BGC-823 被不同浓度的塞来昔布作用后,随着塞来昔布浓度不断增加,G₁ 期细胞数逐渐增多,S 期细胞逐渐减少,同时细胞周期调控基因 p21 的表达也通过 PCR 检测得到逐渐增强,表明塞来昔布通过上调 p21 的表达来抑制细胞的增殖及致癌作用。陈剑等^[8]研究表明,无论是放射线照射还是塞来昔布,均可引起人乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-231 这两种细胞 G₁ 期阻滞,G₂/M 期细胞比例增高;虽然放疗在人乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-231 这两种细胞中均可引起较高的 G₁ 期阻滞,但是塞来昔布和放疗联合作用使细胞阻滞于 G₂/M 期,并诱导其细胞凋亡,这些起着主要作用。由于 G₂/M 期细胞对于放疗敏感性的研究来说,比其他周期的细胞高,所以这可能是塞来昔布提高细胞放疗敏感性的基本机制。因此,在肿瘤细胞增殖过程中起着决定性作用是在细胞周期 S 期。

2 抑制 COX-2(环氧化酶-2)、VEGFm-RNA(血管内皮生长因子受体 mRNA)及 MMPs(基质金属蛋白酶)的表达

环氧化酶(cyclooxygenase, COX)是产生多种酶的前列腺素酶,催化花生四烯酸转化为前列腺素类(PGs)以及血栓烷类(TXs)的关键酶,其重要产物包括 TXA₂、PGE₂ 及 PGI₂,它受各种炎症介质和细胞因子调节,PG 是炎症反应中一类很强的炎症介质,是以特异性方式产生,并通过 G 蛋白偶联的信号膜受体、核受体、过氧化物酶体增殖物激活受体来发挥作用。迄今为止,已知的 COX 具有两种同工型(COX-1 及 COX-2)。COX-1 在大多数组成型表达的组织中合成具有正常生理功能及维持体内平衡的前

列腺素,而相反,在大多数正常组织中没有检测到 COX-2;COX-2 是一种诱导酶,其受多种因素调节,包括细胞因子、生长因子和肿瘤启动子。COX-2 为诱导表达,通常由各种刺激(促炎症因子、生长因子、细胞因子和致癌基因)诱导产生,并高度表达于多种恶性肿瘤中,其调节基因与癌细胞中的各种细胞内过程包括能量代谢、血管生成、缺氧调节和细胞周期调节相关,所以说 COX-2 与肿瘤的发生、发展息息相关^[9],COX-2 和 VEGF-C 的表达水平已被证明与肿瘤发展和淋巴结转移密切相关。塞来昔布是一种特异性高的选择性 COX-2 抑制剂,它用于抗肿瘤是通过阻滞肿瘤细胞周期、抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、阻断肿瘤介导的免疫抑制表达、抑制肿瘤新血管生成等方面来体现的^[10-11]。放疗是 COX-2 表达的促进因素,放疗在杀灭肿瘤细胞的同时,也诱导肿瘤细胞 COX-2 的高表达,而 PGE₂ 作为 COX-2 的主要产物,其被证实为是对抗放射性损伤的细胞保护剂。COX-2 催化花生四烯酸合成 PGE₂,其表达于结肠腺瘤及腺癌组织,而这些腺癌组织源于各自器官如乳腺、肺、前列腺、宫颈等组织的新生血管内皮中。此外,高水平的前列腺素 E₂(PGE₂),主要是 COX-2 的产物,在许多肿瘤组织中可检测到,但不存在于正常组织中,PGE₂ 可刺激新生毛细血管生成,通过促进肿瘤生长、细胞运动及抑制凋亡等多方面的机制来完成;或使肿瘤细胞基质分解酶的活性增加,增强癌细胞的侵袭能力^[12-13]。因此,COX-2 及其基因产物已被认为是塞来昔布作为放疗增敏剂的重要靶点;放疗可作为诱导肿瘤的保护机制,使肿瘤细胞放疗敏感性得以降低。有研究报道:塞来昔布的放疗增敏作用均显示出浓度依赖性效应。研究还发现,塞来昔布可增强放射线对肿瘤的作用,具体的机制可以从以下几方面论述:(1)降低细胞内前列腺素 E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)的水平;(2)放射保护性的去除;(3)抑制细胞增殖以及促进凋亡;(4)使放射线敏感的细胞周期受到阻滞^[14];(5)抑制 DNA 损伤的修复^[15];(6)抗血管生成。塞来昔布可以增强鼻咽癌、肝癌^[6]及其他肿瘤细胞的放疗敏感性。放疗还可以诱发实体肿瘤分泌 VEGF,并促进新生血管生成产生放射耐受性,而塞来昔布能够减少 VEGF 的表达来抑制血管生成及肿瘤细胞的增殖主要是通过抑制 PGE₂。据报道,塞来昔布组 VEGF 的表达明显低于对照组,表明塞来昔布可以抑制肿瘤新生血管形成,使肿瘤细胞得不

到充足的营养,从而诱导肿瘤细胞凋亡。抑制肿瘤新生血管生成可以使放疗后的肿瘤细胞生长受到抑制。肿瘤细胞放疗耐受的原因是肿瘤侵犯周围组织,并出现了远处转移。总之,塞来昔布能减少 COX-2 和 VEGF-C 蛋白的表达,而放疗可使这两种蛋白质的表达增加,因此,以减少 COX-2 蛋白的表达来发挥塞来昔布的放射增敏作用。研究发现, MMP 及 TIMP 在细胞外基质的降解中起着重要作用,并且降解细胞外基质与肿瘤血管生成和浸润、侵袭息息相关。放疗可使肺癌细胞及支气管上皮细胞 MMP-2 mRNA 的表达和 MMP-2 的活性增加。既往研究发现,选择性 COX-2 抑制剂可以使胰腺癌新生血管生成受到抑制,同时也可以使很多肿瘤细胞的侵袭转移受到抑制,提示选择性 COX-2 抑制剂可能通过抑制新生血管生成、阻止细胞侵袭来发挥其放射增敏作用,但其具体机制仍然不清楚。临床研究发现,与正常尿 MMP 水平相比,前列腺癌放疗的患者尿 MMP 水平预后较差^[16],这表明 MMP 的增加可能与肿瘤细胞对放射治疗的耐受性有关。Li 等^[17]研究结果证实,放疗可增加鼻咽癌细胞中 MMP-9 的合成和分泌,但也显著影响着 MMP-2 的合成和分泌,塞来昔布可以体外抑制 MMP-2 和 MMP-9 酶原的分泌,活性成分的增加也可显著抑制鼻咽癌细胞新生血管形成和细胞浸润;提示塞来昔布间接发挥放射增敏作用的原因是:(1)抑制鼻咽癌的新生血管生成;(2)抑制鼻咽癌细胞的侵袭。总之,COX-2 的选择性抑制与增强肿瘤的辐射敏感性相关,而不明显增加辐射对正常组织的影响,其不但可以增强放疗对肿瘤细胞生长的抑制作用,而且还可以起到放疗增敏作用,其机制包含了诱导细胞凋亡、抑制肿瘤新生血管生成及肿瘤细胞侵袭等多方面的因素。

3 阻断 PI3K/Akt 信号通路

放射线作用于肿瘤细胞后,肿瘤细胞内就会发生一连串的生化反应,使其受损的结构和功能得到修复,使肿瘤细胞的克隆衍生能力得以恢复,甚至增强其增殖能力,从而使肿瘤细胞产生辐射耐受,抑制肿瘤细胞凋亡或死亡。而细胞的信号转导通路在上述过程中占据着重要的作用。PI3K/Akt 信号转导通路是细胞信号转导中重要的信号转导通路,不仅在细胞代谢及细胞周期调控中,而且还在血管生成

方面起着重要的作用^[18]。Akt,也称蛋白激酶 B (protein kinase B,PKB),是 PI3K/Akt 信号转导通路的核心,是磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase,PI3K)下游最主要的作用靶点,活化的 Akt 可以激活或抑制其下游的靶蛋白 Bad、Caspase9、NF- κ B、mTOR、Par-4、P21 等,并通过磷酸化诱导肿瘤细胞增殖,从而使细胞存活^[19]。Liu 等^[20]研究表明,塞来昔布能够抑制 COX-2,从而抑制 Akt 磷酸化。在单纯放疗组中 pAkt 蛋白表达增加,表明照射后 Akt 磷酸化可能是放射线损伤的早期反应之一,这也可能是肿瘤细胞产生放射线耐受的重要原因。塞来昔布联合放疗组 pAkt 蛋白低于单纯放疗组,说明塞来昔布能够损害电离辐射,从而抑制放射线诱导 Akt 磷酸化的作用,增强其放射敏感性。因此,肿瘤细胞 PI3K/Akt 信号转导通路的扩增可增强各种肿瘤的放射抗性;PI3K/Akt 信号转导通路能够被塞来昔布所抑制,进一步提高了肿瘤细胞的放射敏感性。

4 调控 Bcl-2 蛋白、ATM 蛋白及 EGFR (表皮生长因子)

Bcl-2 蛋白是 bcl-2 原癌基因的编码产物,是由 229 个氨基酸组成的膜蛋白,是细胞存活的促进因子,属膜整合蛋白,分子量为 26 kDa,主要分布于线粒体膜、内质网膜、核膜等处,也广泛存在于造血细胞、上皮细胞、淋巴细胞、神经细胞及多种癌细胞中。Bcl-2 蛋白家族是 25 种 Bcl-2 家族成员中的特殊家族,是第一个被确认有抑制细胞凋亡作用的基因,其由两部分组成:促进细胞凋亡基因,如 Bad、Bid、Bax;抑制细胞凋亡基因,如 Bcl-2、Bcl-x、Bcl-w。其中,Bcl-2 可以阻止细胞色素 c 从线粒体进入到细胞质,从而抑制细胞凋亡。Liu 等^[20]研究表明,塞来昔布可通过下调鼻咽癌 HONE-1 细胞 Bcl-2 蛋白的表达,使肿瘤细胞凋亡被抑制,进一步增加鼻咽癌细胞放疗的耐受性。据研究显示,COX-2 的表达与 p53 浓度的增加呈正相关,为了保护细胞免受 p53 的影响,可通过抗凋亡 bcl-2 来增加 COX-2 的表达,从而抑制细胞凋亡。因此,抗凋亡 bcl-2 蛋白可以进一步研究:塞来昔布通过下调 Bcl 蛋白的表达来抑制其他肿瘤细胞凋亡。在肿瘤细胞 DNA 损伤的传导通路中,ATM 蛋白起着中枢调控作用,通过多种信号转导,调节肿瘤细胞 DNA 损伤,并与肿瘤细胞的放射敏感性调节相关。据报道,在脑胶质瘤的放疗过

程中,COX-2 抑制剂塞来昔布可通过对 ATM 蛋白的反义 RNA 调控,抑制 ATM 蛋白的表达,对脑胶质瘤的放疗起着增敏作用。EGFR 是细胞膜酪氨酸激酶生长因子受体,不仅在肿瘤形成和侵袭性生长的过程中起到主要促进作用,同时也与肿瘤放射敏感性相关。EGFR(表皮生长因子受体)的过度表达会增加肿瘤细胞放疗的抗拒性,同时其表达水平也与肿瘤放疗的预后相关;治疗前,通过对 EGFR 表达程度的检测,可以更好地预测肿瘤对放疗的效果。同时,肿瘤细胞 EGFR 表达越高,提示肿瘤的放疗敏感性越低。有报道显示,40%~70%的恶性脑胶质瘤的发病通常存在 EGFR 的扩增和突变,50%多形性胶质母细胞瘤中存在 EGFR 扩增,但较少见于低级别胶质瘤中。根据多项研究发现 EGFR 的表达与肿瘤细胞放疗抗性呈正相关,可通过治疗前的 EGFR 检测更好地预测肿瘤对放疗的影响。据报道,在 EGFR 过度表达的组织中,放射线能导致 EGFR 磷酸化,增加蛋白激酶活性,与放疗后肿瘤细胞再增殖相关,但 EGFR 低表达的正常组织中,却没有或仅有相反的作用。因此,在恶性脑胶质瘤的放疗过程中,塞来昔布可以抑制 ATM 蛋白和 EGFR 的表达,以达到增加胶质瘤的放射敏感性,同时也增加胶质瘤细胞放疗后的凋亡率,故可用作恶性脑胶质瘤的治疗。

5 小结与展望

肿瘤的放疗是治疗癌症的重要手段。目前放疗的主要关注是增强肿瘤细胞的放射敏感性,而不妨碍正常细胞活性;单独的放疗,不仅对肿瘤细胞有很强的杀伤作用,也对正常细胞有杀伤作用,目前极需发现、研制并使用安全高效的放疗增敏剂,减少放射治疗的剂量,从而减少正常组织的损伤程度,并将会大大提高肿瘤的治疗效果。COX-2 抑制剂塞来昔布就是其中的一种,在细胞实验及动物试验中显示了放疗增敏的效果,并探讨出放疗增敏可能的机制,需要进一步对塞来昔布放疗增敏作用的机制来进行细胞实验及临床试验验证,有望应用于临床。

参考文献:

[1] Abla Sayed M, Ayesha U, Saleh Nasser A, et al. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in colorectal adenocarcinoma: an immunohistochemical and histopathological study [J]. *Apjcp*,

2014, 15(16):6787-6790.

- [2] Cornett A L, Lutz C S. Regulation of COX-2 expression by miR-146a in lung cancer cells. [J]. *Rna-a Publication of the Rna Society*, 2014, 20(9):1419-1430.
- [3] Zhai YC, Bin D, Wei WQ, et al. Overexpression of phospholipase A2 group IIA in esophageal squamous cell carcinoma and association with cyclooxygenase-2 expression [J]. *Apjcp*, 2014, 15(21):9417-9421.
- [4] Nurul Akmar M, Laimeng L, Nik Raihan N M. Cyclooxygenase-2 expression in invasive breast carcinomas of no special type and correlation with pathological profiles suggest a role in tumorigenesis rather than cancer progression [J]. *Apjcp*, 2015, 16(4):1553-1558.
- [5] Shi D B, Xiao X S, Tian Y, et al. Activating enhancer-binding protein-2 α induces cyclooxygenase-2 expression and promotes nasopharyngeal carcinoma growth. [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(7):5005-5021.
- [6] 王中煊, 楚建军, 张福正, 等. 塞来昔布对人肝癌细胞增殖抑制及放疗增敏作用 [J]. *实用癌症杂志*, 2012, 27(1):15-17.
- [7] 杨雪, 楚建军, 沈玲, 等. 塞来昔布对胃癌 BGC-823 细胞的放疗增敏作用 [J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(4):689-692.
- [8] 陈剑, 周俊东, 王洪林, 等. 塞来昔布对不同激素受体乳腺癌细胞的放疗增敏作用的机制研究 [J]. *中华临床医师杂志*, 2013, 7(14):6505-6508.
- [9] 梁彩霞, 江丹贤, 庞雅君, 等. 塞来昔布对女性常见恶性肿瘤细胞株的放疗增敏作用 [J]. *实用临床医药杂志*, 2014, 18(3):72-76.
- [10] Atari-hajipirloo S, Nikanar S, Heydari A, et al. The effect of celecoxib and its combination with imatinib on human HT-29 colorectal cancer cells: Involvement of COX-2, Caspase-3, VEGF and NF- κ B genes expression. [J]. *Cell Mol Biol(Noisy-le-grand)*, 2016, 62(2):68-74.
- [11] Xu HB, Shen FM, Lv QZ, et al. Celecoxib enhanced the cytotoxic effect of cisplatin in chemo-resistant gastric cancer xenograft mouse models through a cyclooxygenase-2-dependent manner [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 77(6):1-8.
- [12] Chellhom M, Hausteim M, Frank M, et al. Celecoxib increases lung cancer cell lysis by lymphokine-activated killer cells via upregulation of ICAM-1 [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(36):39342-39356.
- [13] Afsharimani B, Cabot PJ, Parat MO. Effect of lysine antifibrinolytics and cyclooxygenase inhibitors on the proteolytic profile of breast cancer cells interacting with macrophages or endothelial cells [J]. *Br J Anaesth*, 2014, 113

- (1):22-31.
- [14] Zhang SX, Qiu QH, Chen WB, et al. Celecoxib enhances radiosensitivity via induction of G-M phase arrest and apoptosis in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(5):1484-1497.
- [15] Pal I, Dey KK, Chaurasia M, et al. Cooperative effect of BI-69A11 and celecoxib enhances radiosensitization by modulating DNA damage repair in colon carcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2015, 27(41):5497-5510.
- [16] Takahashi R, Amano H, Satoh T, et al. Roles of microsomal prostaglandin E synthase-1 in lung metastasis formation in prostate cancer RM9 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2014, 68(1):71-77.
- [17] Li WW, Long GX, Liu DB, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib suppresses invasion and migration of nasopharyngeal carcinoma cell lines through a decrease in matrix metalloproteinase-2 and -9 activity [J]. *Pharmazie*, 2014, 69(2):132-137.
- [18] Liu DB, Hu GY, Long GX, et al. Celecoxib induces apoptosis and cell-cycle arrest in nasopharyngeal carcinoma cell lines via inhibition of STAT3 phosphorylation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(5):682-690.
- [19] Meng Z, Gan YH. Activating PTEN by COX-2 inhibitors antagonizes radiation-induced AKT activation contributing to radiosensitization [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(2):198-204.
- [20] Liu DB, Long GX, Mei Q, et al. Anticancer effects of celecoxib through inhibition of STAT3 phosphorylation and AKT phosphorylation in nasopharyngeal carcinoma cell lines [J]. *Pharmazie*, 2014, 69(5):358-361.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第 421 页)

- [2] Paré G, Mehta SR, Yusuf S, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(18):1704-1714.
- [3] Han Y, Lv HH, Liu X, et al. Influence of genetic polymorphisms on clopidogrel response and clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke CYP2C19 genotype on clopidogrel response [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(9):692-697.
- [4] Saab YB, Zeenny R, Ramadan WH. Optimizing clopidogrel dose response: a new clinical algorithm comprising CYP2C19 pharmacogenetics and drug interactions [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11:1421-1427.
- [5] Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(3):317-323.
- [6] 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.
- [7] Horenstein RB, Madabushi R, Zineh I, et al. Effectiveness of clopidogrel dose escalation to normalize active metabolite exposure and antiplatelet effects in CYP2C19 poor metabolizers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(8):865-873.
- [8] 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.
- [9] Zhang HZ, Kim MH, Guo LZ, et al. CYP2C19 but not CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, PON1 or P2Y12 genetic polymorphism impacts antiplatelet response after clopidogrel in Koreans [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2017, 28(1):56-61.

(本文编辑:蒋湘莲)