

质子泵抑制剂联合氯吡格雷在心血管疾病治疗中的研究进展

马丽群(综述), 谭毅(审校)

作者单位: 532500 广西, 宁明县人民医院内科

作者简介: 马丽群(1965-), 女, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 内科疾病的诊断治疗。E-mail: mlq13142005@163.com

[摘要] 抗血小板药物可有效减少血栓事件的发生, 但增加胃肠道出血风险, 通常加用质子泵抑制剂(PPI)来避免抗血小板药物所导致的黏膜损害。PPI具有与氯吡格雷相同的肝脏的代谢途径, 可能降低氯吡格雷的抗血小板疗效并导致发生不良心血管事件的危险增加。氯吡格雷与PPI联合应用是否影响抗血小板药物治疗效果, 目前对这一现象尚无定论, 该文就氯吡格雷与PPI相互作用的机制和临床研究进展作一综述。

[关键词] 质子泵抑制剂; 氯吡格雷

[中图分类号] R 54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2012)05-0474-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2012.05.32

Advances in clinical research of combined clopidogrel and proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease MA Li-qun, TAN Yi. Department of Internal Medicine, the People's Hospital of Ningming County, Guangxi 532500, China

[Abstract] Antiplatelet agents can effectively decrease the thromboembolic events, but increase the risk of gastrointestinal bleeding due to mucosal damage, therefore antiplatelet agents are commonly used with proton pump inhibitors (PPI) to reduce the risk; as they shared the same metabolic pathway in the liver, recent studies show that treatment with clopidogrel plus PPIs can increase the incidence of adverse cardiovascular events. Despite being controversial, this finding has attracted wide attention from clinicians. This article will review the recent advances in clinical research on the interaction between PPI and clopidogrel.

[Key words] Proton pump inhibitor(PPI); Clopidogrel

接受支架介入治疗的急性冠脉综合征(ACS)患者, 大多需要长期采用抗血小板药物治疗, 如阿司匹林和氯吡格雷, 以抑制血栓的形成。但这两种药物容易导致消化道出血及溃疡, 使用质子泵抑制剂(PPI)可以在减少消化道出血和溃疡方面对患者有利, 因此, PPI与氯吡格雷联用曾被国际权威组织推荐, 但近年来有研究表明, 联合应用氯吡格雷与PPI将显著增加不良心血管事件发生的危险性。关于氯吡格雷与PPI联合应用时是否会降低其抗血小板疗效的争议一直是研究的热点。现对这方面的研究作一综述。

1 药代动力学研究

氯吡格雷是噁吩并吡啶类腺苷二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗剂, 它是一种药物前体, 须在体内经过一系列生物转化形成活性产物而发挥抗血小板作用^[1]。氯吡格雷在体内通过氧化、水解反应后形

成一种硫醇衍生物, 此衍生物与血小板上的ADP受体P2Y₁₂不可逆结合^[2], 从而阻止ADP对腺苷酸环化酶的抑制作用, 促进血管扩张剂刺激磷蛋白(VASP)的磷酸化, 抑制纤维蛋白原受体的活化, 从而起到抑制血小板聚集的作用。这一过程受细胞色素P450同工酶系统的调控, 包括同工酶CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP3A4、CYP2C19, 而CYP2C19在这一过程中起主要作用^[3]。少数氯吡格雷治疗的高危患者CYP2C19功能不足的等位基因和血栓事件存在生物学关系, 这些不同的基因变异可能会阻止氯吡格雷形成完整的代谢活性。《新英格兰医学杂志》上刊登的一项研究^[4]表明, 在5 059例接受基因型分析的ACS病人中, 无论遗传上已确定的代谢表型如何, 与安慰剂相比, 氯吡格雷显著降低主要疗效转归的发生率(异质性检验 $P=0.12$)。在携带功能缺失等位基因杂合子或纯合子的病人与未携带

等位基因的病人中,氯吡格雷降低主要疗效转归发生率的效果相似[在携带者中发生率为:氯吡格雷组 8.0% 对安慰剂组 11.6%,氯吡格雷组的风险比为 0.69,95% 可信区间(CI)为 0.49~0.98;在未携带者中发生率为 9.5% 对 13.0%,风险比为 0.72,95% CI 为 0.59~0.87]。相反,功能获得等位基因携带者从氯吡格雷治疗中获得的与安慰剂相比的益处大于未携带者(在携带者中主要转归发生率为 7.7% 对 13.0%,风险比为 0.55,95% CI 为 0.42~0.73;在未携带者中发生率为 10.0% 对 12.2%,风险比为 0.85,95% CI 为 0.68~1.05,相互作用检验 $P=0.02$)。氯吡格雷经 CYP2C19 等代谢,代谢酶的基因多态性对氯吡格雷的药理学及临床药效学都有影响。CYP2C19 的基因多态性发生率有人群差异,白人约 30%,黑人约 40%,东亚人约 55%。在氯吡格雷治疗者中,携带功能降低 CYP2C19 等位基因的患者,血浆氯吡格雷活性代谢产物水平和血小板抑制作用显著降低,主要不良心血管事件(包括支架置入术后血栓形成)发生率升高。通过检测基因多态性,可识别出这些患者。这种关联在大多数患者中不重要,但是对高危患者,例如接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)具有两种 CYP2C19 等位基因的患者,却很有临床意义。TRITON-TIMI38 研究的数据表明,尽管研究没有显示出 PPI 药物和氯吡格雷之间的总体联系,但是发现 CYP2C19 变异等位基因携带者的心血管死亡和小卒中风险增加了 50%。多种质子泵抑制剂(PPIs)也主要通过 CYP2C19 和 CYP3A4 同工酶在肝脏代谢,PPIs 与氯吡格雷合用时可能会因共同竞争 CYP450 同工酶的相同结合位点而发生药物相互作用,其程度和结果取决于与 CYP450 同工酶相对亲和力的大小。奥美拉唑与兰索拉唑的作用机制、对酶的亲和力相似;埃索美拉唑也主要通过 CYP2C19 代谢,相比于奥美拉唑,埃索美拉唑对氯吡格雷药效作用影响小一些。雷贝拉唑主要代谢途径是经非酶降解,对 CYP450 同工酶的影响较少,但其代谢产物对 CYP2C19 具有较强的亲和力,仍会引起具有临床意义的药物相互作用,若与氯吡格雷联用,影响其代谢转化为活性产物从而影响其药效。泮托拉唑与奥美拉唑有所不同,对 CYP450 酶的亲和力低,特别是对 CYP2C19 的亲和力远低于其它 PPIs。但泮托拉唑因其具有独特的 II 期代谢途径,从而不易发挥药物代谢酶系的竞争性作用^[5,6]。Li 等^[7]比较了目前临床上使用的 5 种 PPI 对 CYP2C19 的抑制能力,结果发现 5 种 PPI 对

CYP2C19 具有竞争性抑制作用,兰索拉唑的抑制能力最大,泮托拉唑和雷贝拉唑的抑制能力最小,而其研究数据也表明,尽管雷贝拉唑经过独有的非酶途径降解,但其降解产物雷贝拉唑硫醚对 CYP2C19 有较强的抑制能力。

2 支持 PPI 与氯吡格雷相互作用的研究

美国心脏病协会和美国心脏病学会均建议心血管支架术后予 APT 治疗^[8]。氯吡格雷和 PPI 合用可以减少消化道出血的风险^[9]。然而,近年有研究^[10]发现 PPI 可能抑制氯吡格雷的抗血小板疗效,给患者带来风险。Gilard 等^[11]做了一项前瞻性随机化安慰剂对照双盲的体外实验,PCI 术后患者,均服用 75 mg/d 阿司匹林和 75 mg/d 氯吡格雷,实验组加用 20 mg/d 奥美拉唑,对照组服用安慰剂,试验第 1 天两组血小板反应指数(PRI)均在 80% 左右,试验第 7 天,实验组的 PRI 明显高于对照组($P<0.01$,分别为 51.4% 和 39.8%),提示奥美拉唑可以明显抑制氯吡格雷的抗血小板作用。然而,该作者同时指出,以上只是体外试验结论,在临床应用中的效果尚需更进一步的研究。2008-11 在 New Orleans 召开的美国心脏病协会会议中,有两项关于 PPI 是否影响氯吡格雷疗效的研究,而这两项研究的结论是完全相反的。其中一项由 Aubert 等^[12]报道,研究行冠脉支架术后 1 年内的患者出现严重心血管不良事件(major adverse cardiac events, MACE)的情况,单独服用氯吡格雷组 9 862 人,氯吡格雷 + PPI 组 4 521 人,结果发现,氯吡格雷 + PPI 组 1 年内 MACE 发生率明显高于单独服用氯吡格雷组(OR 1.86,1.79)。但该研究设计存在问题:氯吡格雷 + PPI 组患者可能存在较高的心血管风险因素,导致该组患者 MACE 发生率高。该研究的作者也表示,这是一项回顾性研究,同时忽视了一些对心血管的高危因素如家族史、吸烟史、血压、血脂等的考虑。另一项研究^[13],其实是对之前的一项随访期间氯吡格雷减少临床事件(the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation, CREDO)大规模研究的回顾性分析,该研究发现,冠状动脉支架术后服用 1 年的氯吡格雷比服用 1 个月效果更好,在之后的进一步分析发现,与单独服用氯吡格雷组相比,合用 PPI 后的患者的病死率和心脑血管疾病发生率无差异。但该项研究设计同样存在上述方面的偏倚。因此上述两项研究的结论因证据不足尚不能改变目前临床治疗指南。另一项回顾性研究^[10],纳入 8 205 例出院后服用氯吡格雷的 ACS 患者。在这些患者

中,63.9%在出院时或随访中医生为其开出了PPI处方。随访结束时,不加用PPI的患者全因死亡或因ACS再入院的联合终点发生率为20.8%,而加用PPI的患者这一比例为29.8%。多变量分析显示,同单用氯吡格雷患者相比,采用氯吡格雷加PPI者,死亡或因ACS再入院联合终点发生危险增加(调整后的比值比为1.25),因ACS复发而入院或血运重建的危险也增加。在氯吡格雷加PPI患者中,60%服用了奥美拉唑,研究者认为,氯吡格雷联用奥美拉唑与不良转归强相关。但同时需注意的,该研究有一定局限性:首先,它是回顾性研究;其次,未考虑CYP多态性,不清楚白人、非裔或亚裔人群的情况有何不同;再次,该研究未进行分层分析,如所纳入人群的生活方式(吸烟、饮酒等)资料不详。因此,不能以此否定PPI,其结果只是给我们提出警示。加拿大一项历时6年、以人群为基础的巢式病例对照研究表明^[14],急性心梗后接受氯吡格雷治疗的患者如同时使用PPI可能会增加再发心梗风险,所有PPI中仅有不抑制CYP2C19的泮托拉唑与再次心梗入院无关。这项研究是国际上第一次大规模的针对多种PPI和氯吡格雷相互作用的临床研究,研究结果发表在《加拿大医学会杂志》上。该研究共纳入13 636例急性心梗后出院并服用氯吡格雷的患者。734例在出院后90 d内再次入院的患者被设为病例组,另外2 057例未再入院的患者为对照。根据年龄、是否在院内接受PCI、出院时间、预期短期内心梗复发的可能性等因素对两组患者进行分层,并根据处方记录确定患者在氯吡格雷治疗期间是否应用过PPI,再将PPI用药暴露时间按当前应用(再入院前30 d内)、近期(再入院前31~90 d内)和远期(再入院前91~180 d)进行分类。进行多变量校正后发现,当前使用PPI的患者90 d内和1年内再次心梗的风险显著较高(校正后OR分别为1.27和1.23)。根据PPI对CYP2C19的抑制情况对结果进一步分层分析发现,不抑制CYP2C19的泮托拉唑与再次心梗入院无关(校正后OR=1.02),而另一些PPI(奥美拉唑、兰索拉唑或雷贝拉唑)使心梗复发的风险显著增加了40%。未发现组胺 H_2 受体拮抗剂与再次心梗相关。未服用氯吡格雷的患者心梗复发风险与PPI暴露状况无关,提示PPI对心梗复发风险的影响是通过与氯吡格雷的相互作用产生的。作者的结论是,对于急性心梗后使用氯吡格雷的患者,合用具有CYP2C19抑制作用的PPI(奥美拉唑、兰索拉唑或雷贝拉唑)可能导致心梗复发风

险增加。考虑到药物间相互作用,接受氯吡格雷治疗的患者应尽可能避免应用泮托拉唑以外的PPI。雷尼替丁等 H_2 受体抑制剂可能是抑酸治疗的替代选择,但如果使用PPI,则泮托拉唑应被优先推荐。Stockl等^[15]纳入了多个国家同时服用氯吡格雷和PPI以及单独服用氯吡格雷的患者进行回顾性队列研究,均为发生心肌梗死或者行冠脉支架置入术后出院的患者,将氯吡格雷联合PPI治疗的患者($n=1\,033$)与有相似冠脉危险因素并单服氯吡格雷的患者进行1:1匹配(使用习惯评分)。观察心梗及行冠脉支架置入术后患者出院后360 d的再住院情况。其中一个亚组分析选用的PPI为最常用的泮托拉唑钠。结果显示,与单独使用氯吡格雷的患者比较,氯吡格雷联合PPI治疗组中心肌梗死患者再住院风险高出93%(调整危险比:1.93;95%CI:1.05~3.54; $P=0.03$),行冠脉支架置入术后患者再住院风险高出64%(调整危险比:1.64;95%CI:1.16~2.32; $P=0.05$)。在联合使用氯吡格雷和泮托拉唑钠的亚组中风险同样增加(调整危险比:1.91;95%CI:1.19~3.06; $P=0.08$)。提示心肌梗死或行冠脉支架置入术后患者当中,联合氯吡格雷和PPI治疗的患者的再住院风险比单用氯吡格雷的患者显著增高。还需前瞻性临床试验和生物化学作用的实验室分析以进一步评估PPI对氯吡格雷的潜在影响。国内也有相关报道。唐栩等^[16]回顾性分析接受PCI术并术后6~12个月内持续服用氯吡格雷+阿司匹林的106名患者联合使用PPIs组的患者,结果提示发生不良心血管事件再次入院的危险性是不联合组的2倍(OR为2.07,95%CI为1.87~2.20)。证明PPI会影响氯吡格雷抗血小板作用,使不良心血管事件发生而再次入院的危险性增加。有学者^[17]对冠心病患者单用氯吡格雷和联合使用氯吡格雷和PPI的安全性(心血管事件、死亡或胃肠道出血等)进行系统评价。检索Cochrane图书馆、PubMed、EMbase、SSCI、VIP、CNKI及CBM数据库,检索时间均从建库至2010-09,共纳入29篇文献,合计142 401例患者。Meta分析结果显示,氯吡格雷与PPI联用有增加心血管事件的风险[RR=1.27,95%CI(1.09~1.47)],同时存在增加心肌梗死[RR=1.45,95%CI(1.20~1.76)]、总病死率[RR=1.23,95%CI(1.06~1.43)]、再次血栓[RR=1.37,95%CI(1.01~1.86)]的风险。此外,两者联用与胃肠道出血风险的关系还不明确[RR=0.84,95%CI(0.47~1.50)],提示氯吡格雷与PPI联用会增

加心血管事件、病死率、心肌梗死及再次血栓的风险,但在降低胃肠道出血方面的作用尚需更多临床研究证实。基于很多文献,2009-11 美国食品和药物管理局(FDA)向医护人员发出警告,关于抗凝药氯吡格雷与用于抑制胃酸的 PPI 奥美拉唑之间相互作用的安全新信息:心脏病发作或卒中的高危患者应用氯吡格雷抗凝,若同时服用奥美拉唑,药效就会降低。

3 不支持 PPI 与氯吡格雷相互作用的研究

迄今唯一一项旨在探讨联合应用 PPI 与氯吡格雷对临床终点事件影响的随机对照试验,氯吡格雷与胃肠道事件优化研究(COSENT)来自 COSENT 的多中心的前瞻性研究的结果,随机入选 3 627 名接受 PCI 的 ACS 患者,均给予双联抗血小板药物治疗(氯吡格雷和阿司匹林),随机分为两组分别给予奥美拉唑和安慰剂,两组中临床心血管终点事件(心血管原因死亡和心肌梗死)无明显差异,COSENT 研究还显示,预防性应用 PPI 可以预防该人群的胃肠道事件的发生^[18]。COSENT 结果仅为初步结果,但因主办方 cogentus 医药公司宣布破产该研究被提早中断,因此该研究随访期较短,在获取更多研究证据之前,我们仍需谨慎对待二者的联用。O'Donoghue^[19]对两个随机试验(PRINCIPLE-TIMI44 和 TRITON-TIMI38)的数据进行了重新分析,特别是对 TRITON-TIMI38 试验调整了可能的混淆因素后,发现应用 PPI 与一级终点事件(包括心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中)之间并没有明显关联,据此得出结论:ACS 患者应用 PPI 并不影响抗血小板聚集治疗的获益。Bhatt^[18]进行了一项研究,入组 3 761 位患者,均给予氯吡格雷和阿司匹林抗血小板治疗,治疗组予奥美拉唑,对照组予安慰剂,奥美拉唑组出现上消化道出血的发生率明显减少($HR = 0.13; 95\% CI: 0.03 \sim 0.56; P = 0.001$),两组的心血管不良事件发生率差异无统计学意义($HR = 0.99; 95\% CI: 0.68 \sim 1.44; P = 0.96$)。蔡军等^[20]研究了奥美拉唑和泮托拉唑对 PCI 术后氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板治疗疗效的影响,发现不同机制 PPI 奥美拉唑与泮托拉唑对 PCI 术后氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板治疗患者的血小板功能无明显影响,不降低对心血管事件的预防效果,同时明显降低患者胃肠出血事件的发生率。

4 临床策略

为减少抗血小板药物对胃肠道的不良影响,美国心脏病学会基金会(ACCF)、美国胃肠病学会

(ACG)及美国心脏学会(AHA)于 2008 年联合发表专家共识^[8],建议对接受抗血小板或(和)非类固醇类抗炎药治疗的患者积极应用 PPI。随着新研究结果的公布,2010-10 ACCF/ACG/AHA 对相关文献进行分析和总结后更新了 2008 年版专家共识^[21]。新共识指出,氯吡格雷是预防动脉粥样硬化性心血管病患者血栓事件的有效药物,与单独使用阿司匹林相比,联合应用氯吡格雷与阿司匹林可进一步降低冠心病患者以及支架置入术后患者的血栓形成事件风险。氯吡格雷与阿司匹林单独或联合应用可增加胃肠道出血风险。胃肠道出血的高危人群包括:曾有胃肠道出血史,高龄,同时接受抗凝剂、类固醇类抗炎药或非甾体抗炎药(NSAID)(包括阿司匹林)治疗,以及幽门螺杆菌感染者。存在上述多种危险因素者的胃肠道出血危险可进一步增高。与单用抗血小板药物相比,加用 PPI 或 H_2 受体拮抗剂可降低上消化道出血危险性,而 PPI 的疗效优于 H_2 受体拮抗剂。对于需要接受抗血小板治疗的患者,建议对曾有胃肠道出血史者预防性应用 PPI,对于存在多种其他出血高危因素者,也可考虑应用 PPI 预防胃肠道出血。对于上消化道出血风险较低者,不建议常规预防性应用 PPI 或 H_2 受体拮抗剂。对于每例患者,均需要谨慎地权衡利弊,评估其心血管获益与胃肠道出血并发症之间的平衡,然后决定是否需要在应用抗血小板的同时预防性应用 PPI。

5 展望

药理学研究显示,同时应用氯吡格雷与 PPI 可降低前者的抗血小板疗效,其中以奥美拉唑对氯吡格雷的影响最为显著。但尚不明确这种影响是否具有重要的临床意义。关于同时应用氯吡格雷与 PPI 是否可增加心血管不良事件的发生率,现有研究未能得出一致性的结论,仍需要进行更多的研究来进一步论证。根据药物基因组学检测或血小板功能测定来评估氯吡格雷与 PPI 之间的相互作用的临床价值尚有待论证。

参考文献

- 1 Small D, Farid NA, Payne CD, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel[J]. J Clin Pharmacol, 2008, 48(4): 475 - 484.
- 2 Savi P, Herbert JM. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y₁₂ adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis [J]. Semin Thromb Hemost, 2005, 31(2): 174 - 183.
- 3 Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel

[J]. CMAJ, 2009,180(7):713-718.

4 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.

5 Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel [J]. Am Heart J, 2009, 157(1):148.

6 谭玲, 吕俊玲. 氯吡格雷与质子泵抑制剂的相互作用研究 [J]. 中国药房, 2010, 21(2):169.

7 Li XO, Andersson TB, Ahlström M, et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, Esomeprazole and Rabeprazole on human cytochrome P450 activities [J]. Drug Metab Dispos, 2004, 32(8):821-827.

8 Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents [J]. Circulation, 2008, 118(18):1894-1909.

9 Ng FH, Lam KF, Wong SY, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy [J]. Digestion, 2008, 77(3-4):173-177.

10 Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome [J]. JAMA, 2009, 301(9):937-944.

11 Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(3):256-260.

12 Aubert RE, Epstein RS, Teagarden JR, et al. Proton pump inhibitors effect on clopidogrel effectiveness: the Clopidogrel Medco Outcomes Study [J]. Circulation, 2008, 118:S815.

13 Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM, et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO Trial [J]. Circulation, 2008, 118:S815.

14 Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel [J]. CMAJ, 2009, 180(7):713-718.

15 Stockl KM, Le L, Zakhargan A, et al. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor [J]. Arch Intern Med, 2010, 170(8):704-710.

16 唐栩, 毕绮丽, 范柳媚. PCI 术后患者联合使用质子泵抑制剂对氯吡格雷疗效的影响 [J]. 中国药房, 2010, 21(32):3029-3031.

17 邝洁云, 谭洁, 邹建军, 等. 氯吡格雷与质子泵抑制剂联用治疗冠心病安全性的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(3):283-291.

18 Bhatt DL, Gyer BL, Coutant CF, et al. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease [J]. N Engl J Med, 2010, 363(20):1909-1917.

19 O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials [J]. Lancet, 2009, 374(9694):989-997.

20 蔡军, 武强, 范利, 等. 不同质子泵抑制剂对冠脉支架植入术后氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板作用的研究 [J]. 中国应用生理学杂志, 2010, 26(3):266-269.

21 Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(24):2051-2066.

[收稿日期 2011-12-05][本文编辑 谭毅 吕文娟]

《中国临床新医学》杂志投稿须知

凡投本刊的稿件, 务请补全以下内容与项目:

1. 中文摘要、关键词(按规范格式书写)。
2. 英文题目, 作者(汉拼), 英文单位名称, 英文摘要和关键词(按规范格式书写)。
3. 论文的统计学处理方法。
4. 单位投稿介绍信。
5. 作者简介(姓名、出生年月、性别、学历、学位、职称、研究方向)。
6. 须寄(送) A4 纸打印稿一份, 并发电子邮件到本编辑部。
6. 第一作者联系地址、邮编、电话和 E-mail。

• 本刊编辑部 •