

# CYP2C19 基因多态性与复方丹参滴丸治疗老年冠状动脉粥样硬化性心脏病临床疗效相关性的研究

郭继红 耿小勇

066000 河北秦皇岛, 华北理工大学秦皇岛分院(郭继红); 050051 河北石家庄, 河北医科大学第三医院心内科

通信作者: 耿小勇, Email: hbsjzgy@icloud.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.06.006

**【摘要】目的** 研究 CYP2C19 基因多态性与复方丹参滴丸治疗老年冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)临床疗效的相关性,为临床合理用药提供理论依据。**方法** 选择河北医科大学第三医院 2015 年 6 月至 2017 年 12 月收治的 206 例老年冠心病患者进行基因型检测分类。所有患者均口服复方丹参滴丸,每次 10 粒、每日 3 次,连续治疗 2 个月。治疗前后均进行血清学指标检测、心电图监测、肝肾功能检测,评价药物疗效和不良反应。**结果** 中代谢型(IM)老年冠心病患者服用复方丹参滴丸 2 个月后疗效较慢代谢型(PM)和快代谢型(EM)显著[临床疗效: 95.6% (87/91) 比 80.5% (33/41)、93.2% (69/74), 心电图疗效: 95.6% (87/91) 比 78.0% (32/41)、94.6% (70/74)], 同时血清三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)含量也较 PM 和 EM 型升高[TG (mmol/L): 1.33±0.52 比 1.33±0.41、1.33±0.27, HDL (mmol/L): 1.58±1.17 比 1.44±0.65、1.38±0.18], 总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)含量均较 PM 和 EM 型降低[TC (mmol/L): 3.48±0.25 比 3.56±0.96、3.51±0.51, LDL (mmol/L): 2.19±0.35 比 2.23±0.49、2.21±0.87, hs-CRP (mg/L): 3.50±1.07 比 3.53±1.51、3.54±2.01]。EM、IM 型不良反应发生率较 PM 型明显降低[6.8% (5/74)、9.9% (9/91) 比 31.7% (13/41)], 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** CYP2C19 基因多态性与老年冠心病关系密切, IM 型老年患者服用复方丹参滴丸疗效显著, 不良反应发生率低。因此老年冠心病患者在临床用药过程中需进行基因检测, 充分考虑 CYP2C19 基因多态性的影响, 采用个性化治疗, 增效减毒。

**【关键词】** 复方丹参滴丸; CYP2C19 基因多态性; 冠心病; 增效减毒

**基金项目:** 河北省医学科学研究重点课题计划(ZD20140004)

## Correlation between CYP2C19 gene polymorphism and clinical efficacy of compound danshen dropping pills in treatment of senile coronary atherosclerotic heart disease

Guo Jihong, Geng Xiaoyong

Qinhuangdao Branch of North China University of Science and Technology, Qinhuangdao 066000, Hebei, China (Guo JH); Department of Cardiology, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei, China (Geng XY)

Corresponding author: Geng Xiaoyong, Email: hbsjzgy@icloud.com

**【Abstract】 Objective** To study the correlation between the polymorphism of CYP2C19 gene and the clinical efficacy of compound Danshen dripping pills in treatment of senile coronary atherosclerotic heart disease (CHD) and to provide theoretical basis for rational drug use. **Methods** Two hundred and six elderly patients with CHD treated in the Third Hospital of Hebei Medical University from June 2015 to December 2017 were screened for genotype detection and classification. All patients were given oral compound Danshen dripping pills, 10 pills each time, 3 times a day, for consecutive 2 months. Serological indexes, electrocardiograph (ECG) monitoring, liver and kidney function testing were performed before and after treatment to evaluate drug efficacy and adverse reactions. **Results** In senile patients with CHD, after taking compound danshen dripping pills for 2 months, the efficacy in patients with intermediate metabolizer (IM) was more significantly effective than the efficacies of the patients with extensive metabolizer (EM) and poor metabolizer (PM) [clinical efficacy: 95.6% (87/91) vs. 80.5% (33/41), 93.2% (69/74), ECG efficacy: 95.6% (87/91) vs. 78.0% (32/41), 94.6% (70/74)], at the same time, the serum levels of triglyceride (TG) and high-density lipoprotein (HDL) in patients with IM were also higher than those in patients with PM and EM [TG (mmol/L): 1.33±0.52 vs. 1.33±0.41, 1.33±0.27, HDL (mmol/L): 1.58±1.17 vs. 1.44±0.65, 1.38±0.18], and the levels of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) were lower than those of PM and EM [TC (mmol/L): 3.48±0.25 vs. 3.56±0.96, 3.51±0.51, LDL (mmol/L): 2.19±0.35 vs. 2.23±0.49, 2.21±0.87, hs-CRP (mg/L): 3.50±1.07 vs. 3.53±1.51, 3.54±2.01]. The incidences of adverse reactions in patients with EM and IM were significantly lower than the incidence of PM [6.8% (5/74), 9.9% (9/91) vs. 31.7% (13/41)], the differences being statistically significant (both  $P < 0.05$ ). **Conclusions** CYP2C19 gene polymorphism is closely related to CHD in elderly, in such patients with IM, after taking compound Danshen dripping pills, the efficacy is significant and has low incidence of adverse reactions. Therefore, in the course of clinical treatment of elderly patients with CHD, genetic testing should be carried out to fully consider the influence of CYP2C19 gene polymorphism on the efficacy of the pill, and adopting personalized therapy can increase efficacy and reduce toxicity.

**【Key words】** Compound danshen dripping pills; CYP2C19 gene polymorphism; Coronary heart disease; Enhancement of efficacy and attenuation of toxicity

**Fund program:** Hebei Province Medical Science Research Key Project Plan (ZD20140004)

冠状动脉(冠脉)粥样硬化性心脏病(冠心病)是粥样硬化导致的冠脉狭窄或闭塞使心肌缺血、缺氧损伤而引发的心脏病,多受遗传和环境因素相互作用的影响,是目前全球发病率和致死率较高的疾病,严重威胁着人类健康<sup>[1]</sup>。根据全球合作研究项目 2017 年报道,全球死于冠心病的患者达到 892 万多例,冠心病已成为全球第一位死亡原因<sup>[2]</sup>。据中国疾病预防控制中心的研究报告显示,目前我国冠心病发病率及致死率逐年增加,预计 2030 年发病患者数将达到 610 万例<sup>[3]</sup>。随着基因组学的快速发展,有研究显示细胞色素氧化酶 P450(CYP)2C19 基因多态性与冠心病的发生有密切关系<sup>[4-6]</sup>。CYP2C19 是 CYP 家族中主要的药物代谢酶,具有遗传多态性,个体间酶活性差异显著,酶活性直接决定药物的代谢速率,因此 CYP2C19 基因多态性直接影响药物的疗效<sup>[7]</sup>。CYP2C19 是人体重要的药物代谢酶之一,其基因多态性不仅影响心血管疾病中氯吡格雷抗血小板的活性,还可以影响花生四烯酸代谢促进冠心病等的发展。中国人群中,尤其是老年患者 CYP2C19 等位基因突变频率较高达 38%,因此针对心血管疾病中药物代谢基因 CYP2C19 的检测对治疗冠心病很有必要<sup>[8]</sup>。有研究显示,复方丹参滴丸可以调血脂,抑制血小板活化和心肌细胞凋亡等,能在临床上很好地发挥预防和治疗冠心病的作用<sup>[9-11]</sup>。本研究采用基因芯片技术检测 CYP2C19 基因多态性,并分析其与复方丹参滴丸治疗老年冠心病疗效的关系,为临床个性化治疗用药提供切实可行的指导意见,以期增强疗效、减少不良反应发生率。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象和临床资料:**选择河北医科大学第三医院心内科 2015 年 6 月至 2017 年 12 月收治的老年冠心病患者 206 例,参照美国心脏病学会(ACC)和美国心脏协会(AHA)制定的冠心病诊断及治疗指南标准<sup>[12]</sup>,必要时通过超声心动图及冠脉造影核查。所有患者对本研究方案均完全同意,并已通过河北医科大学第三医院伦理道德委员会审核。排除精神疾病、恶性肿瘤、免疫相关疾病、严重内科疾病等的患者。206 例患者中男性 130 例,女性 76 例;年龄 65~80 岁,平均(75.1±4.8)岁;病程 3~20 年,平均(11.3±6.7)年。

**1.2 治疗方法:**患者经确诊收治入院后均给予复方丹参滴丸(由天津天士力制药股份有限公司生产,国药准字 Z10950111),每次 10 粒、每日 3 次,连续

治疗 2 个月。

**1.3 基因分型:**采集患者外周静脉血 2 mL,按照试剂盒说明书提取和重化样本 DNA,参照文献<sup>[13]</sup>合成引物序列再进行聚合酶链反应(PCR)扩增。将 CYP2C19 扩增液 1、2 分别加到 0.2 mL 离心管中,每管 19  $\mu$ L,再加入 1  $\mu$ L 反应液 A、5  $\mu$ L 提取好的样本 DNA 溶液,离心 30 s,在 PCR 扩增仪中扩增:50  $^{\circ}$ C 5 min, 94  $^{\circ}$ C 5 min, 94  $^{\circ}$ C 25 s, 48  $^{\circ}$ C 40 s, 72  $^{\circ}$ C 30 s,共 35 个循环;72  $^{\circ}$ C 5 min, 4  $^{\circ}$ C 保存,杂交显色,再将反应液 B 低速离心,从中取 10  $\mu$ L 加入杂交缓冲液试管中混匀,取 180  $\mu$ L 杂交缓冲液,加入 10  $\mu$ L PCR 扩增产物 1 和 10  $\mu$ L 扩增产物 2 混匀,加入反应试管条的预杂交液试管中;取出抗体,按 1:1 的比例加入抗体稀释液,充分混匀,得到抗体使用液,取 200  $\mu$ L 抗体使用液到反应试管条的抗体试管杯中,再加 200  $\mu$ L 显色液到反应试管条的显色试管杯中。把反应试管条放入杂交仪中,运行杂交程序。应用生物芯片识读仪进行图像扫描、数据分析,输出检测结果。

**1.4 观察指标:**详细监测并记录治疗前及治疗后患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、空腹血糖、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、心电图、肝肾功能、血液流变学检查;记录患者心绞痛疼痛部位、发作次数、持续时间;观察血压、心率及药物不良反应。比较不同基因型间复方丹参滴丸治疗后血清 TG、TC、HDL、LDL、hs-CRP 水平及不良反应发生率的差异。

## 1.5 疗效评价标准

**1.5.1 临床疗效评价标准:**显效为患者心绞痛临床症状完全消失或发作次数减少>90%;有效为患者心绞痛症状明显好转或症状发作次数减少 50%~90%;无效为未达到治疗标准,病情没有改善甚至加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times$ 100%。

**1.5.2 心电图疗效评价标准:**显效为心电图 ST 段及 T 波恢复正常;有效为心电图 ST 段低平, T 波倒置有所缓解;无效为心电图 ST 段低平或 T 波倒置无缓解。

**1.6 统计学方法:**使用 SPSS 22.0 统计软件处理数据,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间均数的比较采用方差分析和 *t* 检验;计数资料以例(率)表示,采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1** 206 例样本中不同基因型的检测结果比较(表 1): 共检测出 6 种 CYP2C19 基因型, 分别为: CYP2C19\*1/\*1、CYP2C19\*1/\*2、CYP2C19\*1/\*3、CYP2C19\*2/\*2、CYP2C19\*2/\*3、CYP2C19\*3/\*3, 所占比例为 35.9%、28.6%、15.5%、14.1%、3.4% 和 2.4%; 其中 CYP2C19\*1/\*1 为快代谢型(EM 型), CYP2C19\*1/\*2、CYP2C19\*1/\*3 为中代谢型(IM 型), CYP2C19\*2/\*2、CYP2C19\*2/\*3、CYP2C19\*3/\*3 为慢代谢型(PM 型)。全部冠心病患者中共检测到 EM 型 74 例, IM 型 91 例, PM 型 41 例。不同性别患者的各代谢型基因频率比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

表 1 CYP2C19 基因多态性分布情况

代谢型	药物代谢速度	基因型	性别(例)		基因频率 [%(例)]
			男性	女性	
EM 型	快	*1/*1	43	31	35.9(74)
IM 型	中	*1/*2	37	22	28.6(59)
		*1/*3	19	13	15.5(32)
PM 型	慢	*2/*2	17	12	14.1(29)
	慢	*2/*3	3	4	3.4(7)
	慢	*3/*3	1	4	2.4(5)
合计			120	86	100.0(206)

**2.2** 不同基因型患者治疗后血清脂代谢及炎症相关指标水平的比较(表 2): 复方丹参滴丸治疗 2 个月, IM 型患者血清 TG、HDL 均较 EM 型和 PM 型明显增加, TC、LDL、hs-CRP 较 EM 型和 PM 型明显降低, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。

**2.3** 复方丹参滴丸治疗不同基因型患者临床疗效的比较(表 3): IM 型有效率明显高于 EM 型和 PM 型, 差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。

**2.4** 复方丹参滴丸治疗不同基因型患者心电图疗效比较(表 4): EM 型和 IM 型有效率均明显高于 PM 型, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。

表 2 复方丹参滴丸治疗后不同基因型老年冠心病患者血清脂代谢及炎症相关指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

代谢型和基因型	例数(例)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	hs-CRP (mg/L)
EM 型						
*1/*1	74	1.33 ± 0.27	3.51 ± 0.51	1.38 ± 0.18	2.21 ± 0.87	3.54 ± 2.01
IM 型	91	1.33 ± 0.52 <sup>a</sup>	3.48 ± 0.25 <sup>a</sup>	1.58 ± 1.17 <sup>a</sup>	2.19 ± 0.35 <sup>a</sup>	3.50 ± 1.07 <sup>a</sup>
*1/*2	59	1.33 ± 0.67	3.49 ± 0.97	1.58 ± 1.02	2.19 ± 1.30	3.51 ± 2.38
*1/*3	32	1.32 ± 0.67	3.47 ± 1.21	1.59 ± 1.30	2.18 ± 1.24	3.49 ± 1.94
PM 型	41	1.33 ± 0.41 <sup>b</sup>	3.56 ± 0.96 <sup>b</sup>	1.44 ± 0.65 <sup>ab</sup>	2.23 ± 0.49 <sup>b</sup>	3.53 ± 1.51 <sup>b</sup>
*2/*2	29	1.33 ± 0.51	3.54 ± 2.07	1.44 ± 0.71	2.23 ± 0.98	3.53 ± 2.07
*2/*3	7	1.33 ± 0.61	3.57 ± 1.04	1.43 ± 0.31	2.22 ± 1.36	3.53 ± 2.21
*3/*3	5	1.33 ± 0.37	3.54 ± 1.34	1.45 ± 1.14	2.22 ± 1.54	3.54 ± 1.87

注: 与 EM 型比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 IM 型比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

表 3 复方丹参滴丸治疗不同基因型老年冠心病患者临床疗效的比较

代谢型	基因型	例数(例)	显效 + 有效(例)	无效(例)	有效率(%)	有效率合计 [%(例)]
EM 型	*1/*1	74	69	5	93.2	93.2(69)
IM 型	*1/*2	59	57	2	96.6	95.6(87) <sup>a</sup>
	*1/*3	32	30	2	93.8	
PM 型	*2/*2	29	24	5	82.8	80.5(33) <sup>ab</sup>
	*2/*3	7	6	1	85.7	
	*3/*3	5	3	2	60.0	

表 4 复方丹参滴丸治疗不同基因型老年冠心病患者心电图疗效比较

代谢型	基因型	例数(例)	显效 + 有效(例)	无效(例)	有效率(%)	有效率合计 [%(例)]
EM 型	*1/*1	74	70	4	94.6	94.6(70)
IM 型	*1/*2	59	56	3	94.9	95.6(87)
	*1/*3	32	31	1	96.9	
PM 型	*2/*2	29	23	6	79.3	78.0(32) <sup>ab</sup>
	*2/*3	7	6	1	85.7	
	*3/*3	5	3	2	60.0	

注: 与 EM 型比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 IM 型比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

**2.5** 安全性评价(表 5): 治疗后 EM 型和 IM 型患者不良反应发生率均明显低于 PM 型(均  $P < 0.05$ ), 差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。

表 5 复方丹参滴丸治疗不同基因型老年冠心病患者的不良反应发生率比较

代谢型	基因型	例数(例)	不良反应发生率 [%(例)]	不良反应发生率 合计[%(例)]
EM 型	*1/*1	74	6.8(5)	6.8(5)
IM 型	*1/*2	59	10.2(6)	9.9(9)
	*1/*3	32	9.3(3)	
PM 型	*2/*2	29	24.1(7)	31.7(13)
	*2/*3	7	42.9(3)	
	*3/*3	5	60.0(2)	

## 3 讨论

随着我国人民生活水平的提高, 人口老龄化程度的加剧, 老年冠心病患者逐年增加, 已成为社会性的健康问题。现代医学认为冠心病的发生主要是冠

脉狭窄,内膜受损,血液循环不畅等导致的缺血缺氧性损伤,表现为心绞痛、胸闷等。复方丹参滴丸是基于传统理论结合现代科技研制而成的中药复方制剂,主要成分以丹参为主药,三七为辅药,冰片为佐药,共同发挥活血化瘀、理气安神的功效<sup>[14]</sup>。目前在临床已经广泛用于治疗缺血性心血管系统疾病。

CYP450 是主要存在于肝脏中的药物代谢酶系,其中主要包含 57 个活性基因,58 个假性基因。P450 家族中在药物代谢过程中占主要地位的有 5 种:CYP2A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A5<sup>[15]</sup>。其活性强弱直接决定药物代谢速率的快慢,其中 CYP2C19 和 CYP2C9 作为 CYP450 家族中的重要药物代谢酶,可影响到许多重要临床药物的代谢速率,影响药效,同时可增加潜在的肝肾毒性等不良反应<sup>[16]</sup>。CYP2C19 酶存在于肝微粒体中,位于染色体 10q24,包含 9 个外显子和 5 个内含子。CYP2C19 除了野生型等位基因 CYP2C19\*1 外,还包括两种突变体 CYP2C19\*2 和 CYP2C19\*3。根据不同的基因型,代谢速率不同,将其分为 EM 型(\*1/\*1)、IM 型(\*1/\*2、\*1/\*3)、PM 型(\*2/\*2、\*2/\*3、\*3/\*3)3 种。本研究主要探讨了 CYP2C19 基因多态性对复方丹参滴丸治疗老年冠心病患者疗效的影响。本研究结果表明治疗 2 个月后,IM 型(\*1/\*2、\*1/\*3)疗效较其他类型显著,同时不良反应发生率明显减少。这提示 IM 型老年冠心病患者服用复方丹参滴丸的治疗效果更显著。

本研究显示,复方丹参滴丸治疗老年冠心病患者与 CYP2C19 基因多态性有密切关系。在临床用药过程中需特别注意此类患者,治疗前进行基因检测,进行个性化治疗很有必要。及时检测 CYP2C19 的基因型有助于医师判断患者药物代谢速率,合理用药,进行针对性治疗,以提高疗效,减少不良反应,改善老年患者的生活质量,降低冠心病的病死率,延长患者寿命。

## 参考文献

[1] 曲颖,何瑞,张纯利,等.左卡尼汀联合辛伐他汀治疗老年冠心病合并 2 型糖尿病疗效观察[J].现代仪器与医疗,2014,22(6):24-26,29. DOI: 10.11876/mimt201406009.  
Qu Y, He R, Zhang CL, et al. Clinical efficacy of levocarnitine combined with simvastatin in treatment of elderly patients with coronary heart disease complicated with type 2 diabetes mellitus [J]. Mod Instr Med Treat, 2014, 22 (6): 24-26, 29. DOI: 10.11876/mimt201406009.

[2] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会.冠心病合理用药指南(第 2 版)[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(6):1-130. DOI: 10.12037/YXQY.2018.06-01.  
Expert Committee on Rational Drug Use of the National Health and Family Planning Commission, China Licensed Pharmacist Association. Guidelines for rational medication of coronary heart

disease [J/CD]. Chin J Front Med Sci (Electronic Version), 2018, 10 (6): 1-130. DOI: 10.12037/YXQY.2018.06-01.

[3] Jorsal A, Wiggers H, JJV M. Heart failure: epidemiology, pathophysiology, and management of heart failure in diabetes mellitus [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2018, 47 (1): 117-135. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.10.007.

[4] Bash LD, Selvin E, Steffes M, et al. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [J]. Arch Intern Med, 2008, 168 (22): 2440-2447. DOI: 10.1001/archinte.168.22.2440.

[5] Navarro-González JF, Mora-Fernández C, de Fuentes MM, et al. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. Nat Rev Nephrol, 2011, 7 (6): 327-340. DOI: 10.1038/nrneph.2011.51.

[6] Tan M, Wang Y, Guan K, et al. TGF- $\beta$ , a type beta transforming growth factor (TGF- $\beta$ ) superfamily member, is a p53 target gene that inhibits tumor cell growth via TGF- $\beta$  signaling pathway [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97 (1): 109-114.

[7] Lu S, Nand RA, Yang JS, et al. Pharmacokinetics of CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 substrates in healthy Chinese and European subjects [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2018, 74 (3): 285-296. DOI: 10.1007/s00228-017-2375-3.

[8] 任可,宋耀明,何作云,等.冠心病患者冠状动脉介入治疗后氯吡格雷抵抗的发生率及影响因素[J].第三军医大学学报,2011,33(5):535-539.  
Ren K, Song YM, He ZY, et al. Incidence and influential factors of clopidogrel resistance in coronary heart disease patients who received percutaneous coronary interventions [J]. Acta Acad Med Milit Tert, 2011, 33 (5): 535-539.

[9] 马树礼.复方丹参滴丸联合阿司匹林治疗冠心病患者的临床疗效[J].医疗装备,2018,31(12):98-99. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2376.2018.12.071.  
Ma SL. Clinical efficacy of compound danshen dropping pills combined with aspirin in the treatment of patients with coronary heart disease [J]. Chin J Med Device, 2018, 31 (12): 98-99. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2376.2018.12.071.

[10] 杨佳,羊镇宇. CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗的研究现状[J].临床心血管病杂志,2012,28(3):163-165.  
Yang J, Yang Z. Research status of clopidogrel resistance on CYP2C19 gene polymorphism [J]. J Clin Cardiol, 2012, 28 (3): 163-165.

[11] 袁如玉,李广平.复方丹参滴丸在心血管疾病预防中的多靶点作用[J].中国新药杂志,2009,18(5):337-380.  
Yuan RY, Li GP. The multi-target effect of compound Danshen dropping pills in the prevention and treatment of cardiovascular diseases [J]. Chin J New Drug, 2009, 18 (5): 337-380.

[12] Buccheri D, Chirco PR, Geraci S, et al. Coronary Artery Fistulae: Anatomy, Diagnosis and Management Strategies [J]. Heart Lung Circ, 2018, 27 (8): 940-951. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.07.014.

[13] Grinshtein YI, Kosinova AA, Grinshtein IY, et al. The prognostic value of combinations of genetic polymorphisms in the ITGB3, ITGA2, and CYP2C19\*2 genes in predicting cardiovascular outcomes after coronary bypass grafting [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2018, 22 (4): 259-265. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0177.

[14] 黄兴,寇冠军,王保和.复方丹参滴丸的临床研究进展[J].时珍国医国药,2016,27(5):1187-1190.  
Huang X, Kou GJ, Wang BH. Clinical research progress of compound Danshen dropping pills [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2016, 27 (5): 1187-1190.

[15] 赵阳阳,许智慧,刘妍,等.细胞色素 P450 基因多态性与药物代谢研究进展[J].临床药物治疗杂志,2017,15(4):1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2017.04.001.  
Zhao YY, Xu ZH, Liu Y, et al. Research progress in genetic polymorphism of CYP450 enzymes related to drug metabolism [J]. Clin Med J, 2017, 15 (4): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2017.04.001.

[16] 孙宁宁,庞晓. CYP2C19 基因检测对冠心病患者氯吡格雷治疗的临床意义[J].临床心血管病杂志,2017,33(4):309-313.  
Sun NN, Pang X. Clinical significance of CYP2C19 gene detection in the treatment of clopidogrel in patients with coronary heart disease [J]. J Clin Cardiol, 2017, 33 (4): 309-313.