

ABCB1 基因 3435C>T 单核苷酸多态性 与冠状动脉支架内再狭窄*

蒋智¹ 刘微¹ 贾中申² 梁青龙¹ 王咏梅¹ 冯琳¹
穆庆海¹ 刘然¹ 周松¹ 李天纵¹ 李安洁¹ 韦方¹

[摘要] 目的:探讨多药耐药基因(ABCB1)3435C>T 单核苷酸多态性与冠状动脉(冠脉)药物涂层支架术后支架内再狭窄(in stent restenosis, ISR)的相关性。方法:纳入 2014-01-2017-12 冠脉支架术后的患者 714 例,复查冠脉造影判定 ISR,将患者分为 ISR 组(82 例)和 non-ISR 组(632 例),用 PCR-RFLP 法检测 ABCB1 3435C>T 基因型,并分析其在 ISR 和 non-ISR 组的分布差异,用 Logistic 回归分析方法分析 ISR 的独立危险因素。结果:3435C>T 的 3 种基因型和 T 等位基因分布频率在 ISR 组和 non-ISR 组的差异有统计学意义($P<0.01$),T 等位基因在 non-ISR 组的分布比例高于 ISR 组($P<0.01$)。Logistic 回归分析显示携带 T 等位基因和服用钙通道阻滞剂(CCB)与 ISR 风险降低相关($OR=0.52, 95\%CI:0.297\sim0.904, P=0.021$; $OR=0.47, 95\%CI:0.255\sim0.863, P=0.015$)。在高血压患者亚组分析中,服用 CCB 的 CT/TT 型患者 ISR 发生率显著低于服用 CCB 的 CC 基因型患者(4.8%; 15.8%, $P=0.002$);未服用 CCB 的两组基因型间 ISR 发生率差异无统计学意义。结论:CCB 与携带 ABCB1T 等位基因高血压患者的 ISR 风险相关,机制可能与 T 等位基因降低 P 糖蛋白表达水平和 CCB 抑制 P 糖蛋白活性有关。

[关键词] 冠心病;支架内再狭窄;单核苷酸多态性;人类 ATP 结合盒;钙通道阻滞剂

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.04.008

[中图分类号] R541.7 [文献标志码] A

ABCB1 3435C>T Single Nucleotide Polymorphism is Related to In-Stent Restenosis in Patients with Coronary Artery Disease

JIANG Zhi¹ LIU Wei¹ JIA Zhongshen² LIANG Qinglong¹
WANG Yongmei¹ FENG Lin¹ MU Qinghai¹ LIU Ran¹
ZHOU Song¹ LI Tianzong¹ LI Anjie¹ WEI Fang¹

(¹Department of Cardiology, Guizhou Province People's Hospital, Guiyang, 550002, China; ²Department of Cardiology, Heyuan People's Hospital)

Corresponding author: WEI Fang, E-mail: w13639087323@qq.com

Abstract Objective: To explore the effect of ABCB1 3435C>T single nucleotide polymorphism (SNP) on in-stent restenosis (ISR) in patients after coronary drug-eluting stent (DES) implantation. **Method:** We analyzed data from 714 patients who were implanted with DES from January 2013 to December 2017. ISR was detected by coronary angiography (CAG). The 3435C>T genotypes were identified by PCR-RFLP method and their distribution between ISR and non-ISR group was compared by Chi-square test. A logistic regression model was used to analyze the independent risk factors of ISR. **Result:** The patients were assigned into ISR and non-ISR group by CAG, with 82 and 632 cases respectively. The distribution of the genotypes and T allele frequency showed difference between groups ($P<0.01$). The T allele frequency was higher in non-ISR group than that in ISR group ($P<0.01$). The logistic regression model showed decreased ISR risk by carrying T alleles ($OR=0.52, P=0.021$) and taking CCB ($OR=0.47, P=0.015$). The analysis of genotypesubgroup revealed lower ISR risk in patients taking CCB with CT/TT genotype ($P<0.01$) as compared with CC genotype. However, the ISR risk showed no difference in patients without taking CCB between CT/TT and CC genotype. **Conclusion:** Taking CCBs is correlated with lower ISR risk in hypertension patients with ABCB1 T alleles. The mechanism may associate with inhibition of P-glycoprotein activity by CCB and lower P-glycoprotein expression level in T allele carriers.

Key words coronary artery disease; in-stent restenosis; single nucleotide polymorphism; ATP-binding cassette; calcium channel blocker

* 基金项目:国家自然科学基金地区科学基金(No:81460050),贵州省科技厅贵州省人民医院联合基金课题(黔科合 LS 字 [2016]014),贵州省“千层次”创新性人才培养(No:GZSYQCC[2015]006),国家临床重点专科建设项目(国卫办医函[2013]544 号),贵州省科学技术厅临床研究中心项目(黔科合平台人才[(2017)5405])

¹贵州省人民医院心内科,贵州省心血管病研究所(贵阳,550002)

²河源市人民医院心内科

通信作者:韦方, E-mail: w13639087323@qq.com

冠心病已成为严重危害国人生命健康的头号杀手^[1],药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)的应用开创了冠心病介入治疗的新时代。尽管第2代 DES 已屡经改进,支架内再狭窄(ISR)的3年累积发生率高达15%^[2],由此造成的心血管事件和社会经济负担日益严峻。ISR 机制是支架植入后刺激平滑肌细胞增殖、促进基质分泌导致新生内膜增生^[3]。DES 的涂层药物未能有效抑制血管平滑肌细胞增殖可能是导致 ISR 的重要原因^[4]。

人类 ATP 结合盒(ATP-binding cassette, ABC)转运体家族在动脉粥样硬化病理生理机制中起到重要作用^[5]。ABCB1 基因编码的 P 糖蛋白通过水解 ATP 将底物(药物)转运至细胞外,降低细胞内的药物浓度,导致肿瘤细胞多重耐药^[6]。ABCB1 基因的 3435C>T 位点(rs1045642)单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)影响 P 糖蛋白的表达水平和活性,甚至改变对底物的选择性^[7-8]。

第2代 DES 的药物涂层如西罗莫司、西罗莫司衍生物和紫杉醇均为 P 糖蛋白底物^[9-11]。我们推测 ABCB1 C3435 位点的 SNP 可能会影响涂层药物对血管平滑肌细胞增殖的抑制作用导致不同基因型患者 ISR 发生率不同。目前国际上尚无 3435 位点 SNP 与 ISR 的相关性报道。因此本研究纳入贵州省人民医院心内科确诊冠心病并植入 DES 的患者,通过冠状动脉造影(CAG)评估 ISR,采集外周血对 3435 位点进行基因分型,讨论多种危险因素和 3435C>T 与 ISR 的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究经贵州省人民医院伦理委员会批准后进行。纳入 2014-01—2017-12 于贵州省人民医院心内科确诊冠心病并植入 DES 的患者,于 DES 术后 18 个月内复查 CAG。

1.2 入选与排除标准

1.2.1 入选标准 入选患者的冠心病诊断及 DES 植入指征均符合中国冠心病诊疗指南^[12-13], DES 植入术后 18 个月以内。

1.2.2 排除标准 排除合并严重恶性肿瘤、严重器官功能不全(血液透析患者除外)、严重营养不良、活动性出血、主动脉夹层等的患者,DES 术后超过 18 个月的患者。

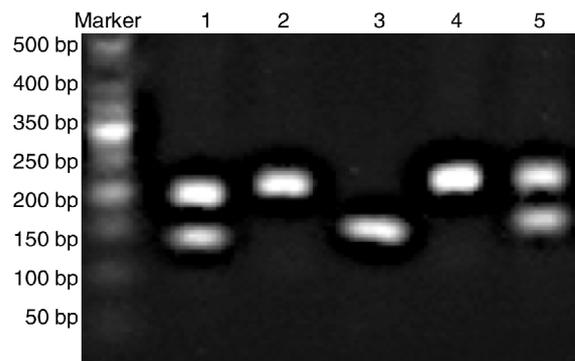
1.3 方法

1.3.1 CAG 用 6F 桡动脉鞘管套装(Terumo,日本)穿刺桡动脉建鞘,成功后予普通肝素 3 000 IU 抗凝,操作 5F Tig 造影导管(Cordis,美国)完成 CAG,血管造影机(西门子,德国),造影剂(碘佛醇,中国)。ISR 定义为 CAG 发现支架内和(或)支架

两端 5 mm 节段内管腔丢失导致管腔狭窄程度 $\geq 50\%$,由 2 位技术员通过定量法判定。所有患者术前签署知情同意书,由我科具备资质的医师完成手术。

1.3.2 DNA 提取 CAG 术中穿刺桡动脉建鞘成功后用 EDTA 抗凝管留取全血 4 ml,用全血基因组 DNA 提取试剂盒(百泰克,中国)提取基因组 DNA。

1.3.3 C3435T 位点的基因型检测 采用 DNA 限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism, RFLP)方法进行基因分型。PCR 用试剂盒(康为世纪,中国),按试剂盒说明书操作,引物(Forward: 5'-TGT TTT CAG CTG CTT GAT GG-3'; Reverse: 5'-AAG GCA TGT ATG TTG GCC TC-3'),反应条件为 94℃,预变性 4 min,之后 94℃ 变性 45 s,62℃ 复性 40 s,72℃ 延伸 45 s,共 30 个循环,最后 72℃ 延伸 5 min。PCR 产物 8 μ l,加 MboI 限制性内切酶(Thermo Scientific,美国)1 μ l,10 \times buffer 2 μ l,纯水 9 μ l,37℃ 酶切 1 h,用 1.2% 琼脂糖加 Goldview II(索宝莱,中国)凝胶电泳,分子 Marker 用 50 bp DNA ladder(天根生物,中国),紫外灯观察结果。PCR 扩增产物 197 bp,经酶切后等位基因 CC 型只有 158 bp 片段,CT 型有 197 和 158 bp 两个片段,TT 型只有 197 bp 片段(图 1)。



Marker 是 DNA 分子量标记,2、4 为 CC 基因型,1、5 为 CT 基因型,3 为 TT 基因型。

图 1 ABCB1 3435C>T PCR-RFLP 电泳图

Figure 1 Electropherogram

1.4 统计学处理

资料收集后用 Excel 建立数据库,根据 CAG 结果将样本分为 ISR 和 non-ISR 组,用 SPSS 23.0 进行统计分析。Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验用拟合优度的 χ^2 检验,检验水准计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料两组比较用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验,对 ISR 危险因素用 logistic 回归分析法(后退法,瓦尔德检验)进行多变量分析($P < 0.2$ 纳入回归模型), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

共纳入患者 714 例,复查 CAG 后分为 ISR 组(82 例)和 non-ISR 组(632 例)。C3435T 基因分型为 CC 型 251 例,CT 型 336 例和 TT 型 127 例。Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验等位基因分布达遗传平衡($\chi^2 = 0.62, P > 0.05$),具有群体代表性。

2.1 一般资料比较

两组患者一般资料见表 1。C3435T 的 3 种基因型和 T 等位基因分布频率在 ISR 组和 non-ISR 组的差异有统计学意义($P = 0.008$),T 等位基因在 non-ISR 组的分布比例高于 ISR 组($P = 0.006$)。两组患者的年龄、性别、体重、吸烟、高血压和服用 P2Y12 受体拮抗剂、抗凝剂、 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂(CCB)等方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。ISR 组多支血管病变、糖尿病和尿毒症的比例高于 non-ISR 组($P < 0.05$)。

表 1 ISR 及 non-ISR 组患者一般资料比较

项目	ISR 组	non-ISR 组	P 值
例	82	632	
男性	62(75.6)	485(76.7)	0.820
年龄/岁	61.3 \pm 7.4	60.6 \pm 8.2	0.443
体重/kg	68.3 \pm 9.9	68.3 \pm 11.1	0.995
急性冠脉综合征	70(85.4)	490(77.5)	0.105
多支血管病变	62(75.6)	383(60.6)	0.008
合并疾病			
高血压	41(50.0)	384(60.8)	0.073
糖尿病	52(63.4)	113(17.9)	0.000
吸烟	15(18.3)	80(12.7)	0.158
血肌酐/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	180.1 \pm 185.9	87.9 \pm 39.4	0.000
血液透析	10(12.2)	2(0.3)	0.000
左室射血分数/%	53.6 \pm 11.2	56.1 \pm 10.1	0.034
服药情况			
阿司匹林	66(80.5)	584(92.4)	0.000
P2Y12 受体拮抗剂	77(93.9)	603(95.4)	0.546
抗凝剂	1(1.2)	20(3.2)	0.327
他汀	52(63.4)	449(71.0)	0.155
ACEI/ARB	26(31.7)	280(44.3)	0.030
β 受体阻滞剂	30(36.6)	271(42.9)	0.278
CCB	24(29.3)	244(38.6)	0.115
ABCB1C3435T 基因型			
CC	40(48.8)	211(33.4)	
CT	35(42.7)	301(47.6)	0.008
TT	7(8.5)	120(19.0)	

2.2 介入手术资料的比较

两组患者 ISR 病变分布血管的差异无统计学意义(表 2),但 ISR 组的复杂病变(B2C)比例较 non-ISR 组高($P = 0.001$),植入支架总长度更长($P < 0.001$),支架直径更小($P < 0.001$)。

2.3 ISR 危险因素的多变量 Logistic 回归分析

将年龄、性别、吸烟等冠心病高危因素及单变量分析中 $P < 0.20$ 的变量纳入 Logistic 回归模型,ISR 的危险因素及风险比值见表 3。糖尿病、复杂

病变(B2C)、血肌酐升高、长支架、支架直径小增加 ISR 风险,服用他汀、CCB 及携带 ABCB1 3435 T 等位基因降低 ISR 风险。

表 2 ISR 及 non-ISR 组患者介入手术资料的比较

项目	ISR 组	non-ISR 组	P 值
例	82	632	
支架术后 CAG 时间/月	10.9 \pm 1.9	11.9 \pm 2.0	0.000
ISR 部位			
左主干	2(2.4)	15(2.4)	0.971
前降支	59(71.9)	427(67.6)	0.423
回旋支	25(30.5)	175(27.7)	0.596
右冠	27(32.9)	205(32.4)	0.929
复杂病变(B2/C)	68(82.9)	406(64.2)	0.001
支架总长度/mm	41.3 \pm 17.6	25.4 \pm 8.3	0.000
支架直径/mm	2.63 \pm 0.22	2.89 \pm 0.45	0.000

2.4 CCB 降低携带 ABCB1 3435 T 等位基因患者的 ISR 风险

Logistic 回归分析显示服用 CCB 降低 ISR 风险($OR = 0.47, 95\% CI: 0.255 \sim 0.863, P = 0.015$)。因服用 CCB 与是否合并高血压,血压控制是否达标有关,对无高血压和高血压亚组进一步分析 CCB、ABCB1 基因型和 ISR 的关系。无高血压亚组 CT/TT 和 CC 基因型患者的 ISR 发生率差异无统计学意义(13.4% : 18.9%, $P > 0.05$)(图 2a)。高血压亚组服用 CCB 的 CT/TT 基因型患者的 ISR 发生率显著低于 CC 基因型患者(4.8% : 15.8%, $P = 0.002$)(图 2b);未服用 CCB 的 CT/TT 和 CC 基因型高血压患者的 ISR 发生率差异无统计学意义(10.9% : 10.6%, $P > 0.05$)。

3 讨论

2016 年我国完成 PCI 已超过 66 万例,年增长率在 15%。第 2 代 DES 术后 1 年 ISR 发生率已低于 5%^[14],但相对庞大的冠心病支架患者,ISR 仍是威胁生命健康、造成严重经济负担的重要原因。

ISR 的重要机制是新生内膜增生,指血管平滑肌细胞增殖和蛋白多糖基质的沉积^[14]。Nakano 等^[4]发现 DES 与裸支架 ISR 的新生内膜组织学特点不同,但平滑肌细胞所占面积分数差异无统计学意义。这提示 DES 的涂层药物未能有效抑制平滑肌细胞增殖可能是导致 ISR 的重要原因。已有报道他汀和 CCB 能抑制支架植入后血管的炎症反应,抑制血管平滑肌细胞增殖,但临床未能证明这些药物降低 ISR 发生率。

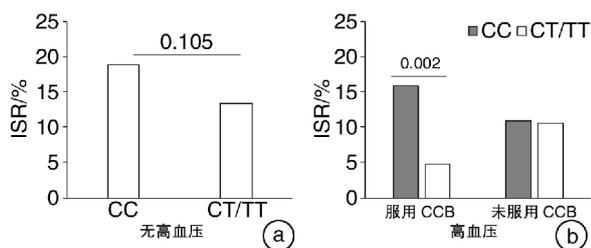
ABCB1 基因编码的 P 糖蛋白水解 ATP 将底物(包括药物)从细胞内转运至细胞外^[6]。DES 的

表3 ISR 危险因素的多变量 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis

项目	风险比值(95%CI)	风险比值(95%CI)
肌酐	1.98(1.10,3.56)	
糖尿病	2.52(1.02,6.24)	
支架长度	1.62(1.08,2.43)	
支架直径	0.33(0.11,0.95)	
复杂病变(B2/C)	1.96(1.01,3.81)	
他汀类药物	0.55(0.31,0.98)	
CCB	0.47(0.25,0.86)	
3435>TT 等位基因	0.52(0.30,0.90)	

校正因素:性别、年龄、ACS、多支血管病变、高血压、糖尿病、吸烟、血肌酐、左室射血分数、阿司匹林、他汀、ACEI/ARB、CCB 和 ABCB1 3435 T 等位基因。



a: 非高血压患者共 289 例,其中 CC 基因型 95 例有 18 例(18.9%)发生 ISR,CT/TT 基因型 194 例有 23 例(13.4%)发生 ISR;b: 高血压患者共 425 例。其中服用 CCB 266 例,CC 基因型 101 例有 16 例(15.8%)发生 ISR,CT/TT 基因型 165 例有 8 例(4.8%)发生 ISR。未服用 CCB 159 例,CC 基因型 55 例有 6 例(10.6%)发生 ISR,CT/TT 基因型 104 例有(10.6%)发生 ISR。

图2 服用 CCB 对不同基因型高血压患者 ISR 的保护作用

Figure 2 Protective effect of CCB on ISR in patients with different genotypes of hypertension

抗增殖涂层药物如西罗莫司、依维莫司、佐他莫司和紫杉醇均为 P 糖蛋白底物,而氨氯地平、硝苯地平、地尔硫草等 CCB 能抑制 P 糖蛋白活性。3435C>T 位于 ABCB1 第 26 号外显子,C>T 为沉默突变,但 T 等位基因会导致 P 糖蛋白表达水平和活性降低,甚至影响 P 糖蛋白对底物的选择性^[9]。本研究通过检测 ABCB1 3435C>T 基因型发现携带 T 等位基因与 ISR 风险降低有关,这提示 CT/TT 型患者可能因 P 糖蛋白的表达水平降低和(或)活性抑制使涂层药物储留在平滑肌细胞内产生较强的抗增殖效应,降低了 ISR 风险。本研究发现 CCB 与高血压患者 ISR 风险降低有关,服用 CCB 的 CT/TT 基因型患者的 ISR 发生率显著低于 CC 基因型。因 CCB 可抑制 P 糖蛋白活性,可能与 T 等位基因产生协同效应降低 ISR 风险,提示 P 糖蛋白

介导的细胞耐药机制可能在 DES 术后 ISR 的机制中起到重要作用。为排除因 ABCB1 3435C>T 基因型和其他 ISR 危险因素具有相关性对研究结果的干扰,我们用 Logistic 回归模型分析,未发现基因型与高血压、糖尿病、血肌酐、冠脉病变复杂程度、支架直径和长度相关。

本研究患者植入支架至复查 CAG 平均 11.8 ± 2.0 月,ISR 发生率为 11.5%,高于其他研究报道的 5%,一是支架术后情况良好的患者因个人意愿和经济情况未被纳入本研究,这部分患者 ISR 发生率较低;二是合并症多、ISR 风险较高的患者因再发心力衰竭、心绞痛住院被纳入研究。因此存在选择偏倚。本研究中氨氯地平、左旋氨氯地平、硝苯地平、地尔硫草的应用达 90%,文献报道上述 CCB 均可抑制 P 糖蛋白活性,但多数患者支架术后有更换 CCB 类型,CCB 剂量也根据血压水平调整,部分患者间断服用,因此未能分析 CCB 类型对 3435C>T 基因型 ISR 风险的影响。最后,本研究样本量较小,研究结果有待更多样本和多中心研究的验证。

本研究首次报道服用 CCB 降低携带 ABCB1 3435 位点 T 等位基因高血压患者的 ISR 风险,可能与 CCB 阻断 P 糖蛋白活性及 T 等位基因降低 P-gp 表达水平有关。ABCB1 介导的多药耐药机制和 P 糖蛋白活性调控可能在 DES 术后 ISR 的机制中起到重要作用。

参考文献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2016》概要[J].中国循环杂志,2017,32(6):521-30.
- [2] 杨珍珍,赵存瑞,张锦,等.从血脂控制状况与支架内再狭窄的相关性看心脏康复管理的重要性[J].临床心血管病杂志,2017,33(7):45-47.
- [3] 孟培娜,钟赞,尤威,等.光学相干断层显像观察强化他汀治疗对支架内新生内膜的影响[J].临床心血管病杂志,2016,32(10):993-997.

主动脉内球囊反搏在冠状动脉搭桥围术期的应用及其并发症情况分析

江雪艳¹ 何毅¹ 姜兆磊¹ 汤敏¹ 刘浩¹ 杨琦¹ 梅举¹

[摘要] 目的:对冠状动脉(冠脉)搭桥手术围术期患者的主动脉内球囊反搏(IABP)的使用情况及其并发症进行总结分析。方法:回顾分析我院心胸外科 2014-01-2017-12 于围术期置入 IABP 的冠脉搭桥患者共 47 例,收集患者临床资料,总结分析其临床使用情况及并发症。结果:47 例患者 IABP 平均置入时间(7.46±4.99) d。置入 IABP 后,患者心功能及血流动力学均有所改善。并发症发生率 48.94%,相关并发症包括:血小板减少 17 例(36.17%),其中严重血小板减少 8 例(17.02%),肠梗阻 7 例(14.89%),肠系膜动脉栓塞并发肠穿孔 2 例(0.04%),下肢动脉栓塞 1 例(0.02%),下肢缺血 3 例(0.06%),消化道出血 1 例(0.02%),穿刺部位假性动脉瘤 1 例(0.02%),弥散性血管内凝血(DIC)4 例(0.09%)。死亡 8 例,病死率 17.02%,其中 3 例死于心功能差、持续低心排;2 例肠穿孔、感染性休克;1 例肝衰竭、DIC;1 例脑出血;1 例肾衰竭、高钾血症。结论:IABP 是冠脉搭桥手术围术期改善心功能的有效辅助办法。并发症发生率较高,其中血小板减少是最常见的并发症。早期拔除是减少并发症的最有效办法。

[关键词] 冠状动脉搭桥;围术期;主动脉内球囊反搏;并发症

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.04.009

[中图分类号] 541.4 [文献标志码] A

Clinical application of intra-aortic balloon pump in perioperative period of coronary artery bypass grafting

JIANG Xueyan HE Yi JIANG Zhaolei TANG Min LIU Hao YANG Qi MEI Ju
(Department of Cardiothoracic Surgery, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200092, China)

Corresponding author: MEI Ju, E-mail: meiju33@xinhumed.com.cn

Abstract Objective: To summarize the use of intra-aortic balloon pump (IABP) and its complications during perioperative coronary artery bypass surgery. **Method:** A retrospective analysis of our hospital from January 2014 to December 2017 in our department of cardiothoracic surgery in IABP perioperative was placed in patients with coronary artery bypass grafting. The clinical data were collected to summarize its clinical use and complications. **Result:** The average IABP placement time of 47 patients was 7.46±3.99 days. After IABP was inserted, the patient's car-

¹上海交通大学附属新华医院心胸外科(上海,200092)
通信作者:梅举, E-mail:meiju33@xinhumed.com.cn

[4] Nakano M, Otsuka F, Yahagi K, et al. Human autopsy study of drug-eluting stents restenosis: histomorphological predictors and neointimal characteristics [J]. Eur Heart J, 2013, 34(42): 3304-3313.

[5] Schumacher T, Benndorf RA. ABC transport proteins in cardiovascular disease—a brief summary [J]. Molecules, 2017, 22(4): 589-589.

[6] Robey RW, Pluchino KM, Hall MD, et al. Revisiting the role of ABC transporters in multidrug-resistant cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(7): 452-464.

[7] Mittal B, Tulsyan S, Mittal R. The effect of ABCB1 polymorphisms on the outcome of breast cancer treatment [J]. Pharmgenomics Pers Med, 2016, 9: 47-58.

[8] Cuppen BVJ, Pardali K, Kraan MC, et al. Polymorphisms in the multidrug-resistance 1 gene related to glucocorticoid response in rheumatoid arthritis treatment [J]. Rheumatol Int, 2017, 37(4): 531-536.

[9] Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim I-W, et al. A "Silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity [J]. Science, 2007, 315(5811): 525-528.

[10] Tang SC, Sparidans RW, Cheung KL, et al. P-Glyco-

protein, CYP3A, and plasma carboxylesterase determine brain and blood disposition of the mTOR inhibitor everolimus (Afinitor) in mice [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(12): 3133-3145.

[11] Zhang J, Wang L, Fai Chan H, et al. Co-delivery of paclitaxel and tetrandrine via iRGD peptide conjugated lipid-polymer hybrid nanoparticles overcome multidrug resistance in cancer cells [J]. Sci Rep, 2017, 7: 46057.

[12] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 2017 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5): 359-376.

[13] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 2015 中国 STEMI 指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 380-393.

[14] 王辉波, 杨简, 杨俊, 等. 紫杉醇与西罗莫司洗脱支架在糖尿病患者冠状动脉介入治疗中的疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(10): 983-988.

(收稿日期: 2018-11-20)