



CYP2C19、ABCB1和PON1基因多态性对ACS病人PCI术后氯吡格雷治疗的影响

后世翔, 方存明, 栾家杰, 王敏

引用本文:

后世翔, 方存明, 栾家杰, 等. CYP2C19、ABCB1和PON1基因多态性对ACS病人PCI术后氯吡格雷治疗的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(5): 606–610.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.05.012>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

[CYP2C19*2、*3无功能型等位基因对汉族与维吾尔族患者经皮冠状动脉支架植入术后使用氯吡格雷的疗效影响](#)

Effect of the CYP2 C19 *2, *3 non-functional allele on the curative effect of clopidogrel after PCI in Han and Uygur patients

蚌埠医学院学报. 2016, 41(12): 1619–1622,1625 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.12.026>

[氯吡格雷治疗急性脑梗死病人CYP2C19基因多态性检测的临床意义](#)

Clinical significance of the detection of CYP2 C19 gene polymorphism in acute cerebral infarction patients treated with clopidogrel

蚌埠医学院学报. 2018, 43(9): 1136–1139 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.09.005>

[CYP2C19基因多态性与不同类型急性冠脉综合征的关系](#)

The relationship between CYP2 C19 gene polymorphisms and different types of acute coronary syndromes

蚌埠医学院学报. 2019, 44(2): 154–157 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.02.004>

[替格瑞洛与氯吡格雷对急性冠状动脉综合征患者血小板聚集的对比分析](#)

Effect of ticagrelor and clopidogrel on the platelet aggregation in patients with acute coronary syndrome

蚌埠医学院学报. 2016, 41(6): 733–735,738 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.06.009>

[急性ST段抬高型心肌梗死PCI术后使用双倍剂量氯吡格雷的效果观察](#)

Effect of double-dose clopidogrel on the acute ST-segment elevation myocardial infarction patients after PCI

蚌埠医学院学报. 2016, 41(2): 217–219 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.02.026>

[文章编号] 1000-2200(2021)05-0606-05

· 临床医学 ·

CYP2C19、ABCB1 和 PON1 基因多态性 对 ACS 病人 PCI 术后氯吡格雷治疗的影响

后世翔¹, 方存明², 栾家杰³, 王 敏¹

[摘要] **目的:** 研究 CYP2C19、ABCB1 和 PON1 基因多态性对急性冠状动脉综合征(ACS)病人经皮冠状动脉介入术(PCI)后氯吡格雷治疗的影响。**方法:** 选取 PCI 术后服用阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗的 ACS 病人 196 例, 根据病人 CYP2C19、ABCB1、PON1 基因检测结果, 分为正常组 172 例和慢代谢组 24 例, 分别给予常规治疗和替格瑞洛替代对照治疗。所有病人连续服用药物 5 d 后测定血小板聚集率, 并对病人进行 1 年临床随访, 记录主要心血管不良事件, 比较病人血小板聚集率和临床终点事件。**结果:** PON1、CYP2C19、ABCB1 不同分型病人血小板聚集率间差异均有统计学意义($P < 0.01$)。随访 1 年, PON1、CYP2C19、ABCB1 不同分型病人临床终点事件间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。正常组病人随访心血管不良事件 16 例, 严重出血事件 4 例, 而慢代谢组均无心血管不良事件及严重出血事件发生, 但 2 组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** CYP2C19、ABCB1 和 PON1 基因多态性与冠心病病人 PCI 术后氯吡格雷抵抗有一定关系, 慢代谢病人应用替格瑞洛可能具有较好临床效果。

[关键词] 急性冠状动脉综合征; 经皮冠状动脉介入术; 氯吡格雷; CYP2C19; 三磷酸腺苷黏合转运体 B1; 对氧磷酶 1

[中图分类号] R 541.4 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.05.012

Effect of the CYP2C19, ABCB1 and PON1 gene polymorphisms on the clopidogrel in the treatment of ACS after PCI

HOU Shi-xiang¹, FANG Cun-ming², LUAN Jia-jie³, WANG Min¹

(1. Department of Pharmacy, 2. Department of Cardiology, Xuancheng People's Hospital of Anhui, Xuancheng Anhui 242000;

3. Department of Pharmacy, Yijishan Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Wuhu Anhui 242001, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of the gene polymorphisms of CYP2C19, ABCB1 and PON1 on clopidogrel in the treatment of acute coronary syndromes(ACS) after percutaneous coronary intervention. **Methods:** A total of 98 patients treated with dual antiplatelet therapy of aspirin and clopidogrel after PCI were divided into the normal group(172 cases) and slow metabolism group(24 cases) according to the gene detection of CYP2C19, ABCB1 and PON1. The normal group and slow metabolism group were given the routine treatment and ticagrelor instead of control treatment, respectively. The platelet aggregation rates in two groups were measured after 5 days of continuous treatment, and the patients were followed up for 1 year. The major cardiovascular adverse events were recorded in two groups, and the platelet aggregation rates and clinical endpoint events were compared between two groups. **Results:** The differences of the platelet aggregation rates among the patients with different types of PON1, CYP2C19, ABCB1 were statistically significant($P < 0.01$). After 1 year of following up, the differences of the clinical endpoint events among the patients with different types of PON1, CYP2C19, ABCB1 were not statistically significant($P > 0.05$). There were 16 cases with adverse cardiovascular events and 4 cases with severe bleeding events in the normal group, while there was not adverse cardiovascular events or severe bleeding events in the slow metabolic group, and the difference of which was not statistically significant($P > 0.05$). **Conclusions:** The polymorphisms of CYP2C19, ABCB1 and PON1 genes are associated with clopidogrel resistance in CHD patients after PCI. Ticagrelor may have better clinical effects in patients with slow metabolism.

[Key words] acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention; Clopidogrel; CYP2C19. adenosine triphosphate binds to transporter B1; paraoxonase-1

[收稿日期] 2020-08-22 [修回日期] 2021-03-11

[基金项目] 安徽省 2016 年度第一批科技项目(1604a0802097); 医学科技发展基金项目(TB206003)(北京康盟慈善基金会)

[作者单位] 安徽省宣城市人民医院 1. 药理学, 2. 心内科, 242000; 3. 皖南医学院附属弋矶山医院 药剂科, 安徽 芜湖 242001

[作者简介] 后世翔(1988-), 男, 硕士, 主管药师。

急性冠状动脉综合征(ACS)是一组严重威胁人类生命健康的临床综合征, 具有高致残性和死亡性, 而其中血小板的聚集在疾病的演变过程中发挥关键作用。ACS 病人行经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术是挽救病人的常规方法, 术后需要使用双联抗血小板(阿司匹林+氯吡格雷)治疗^[1]。然而, 由于氯吡格雷对

血小板抑制作用存在较大的个体差异,抗血小板治疗仍存在一定风险,导致部分病人按照标准剂量规律服用氯吡格雷,仍出现抗栓治疗效果欠佳,不仅增加药物的不良反应风险,而且增加病人的主要心血管不良事件的发生率。目前认为氯吡格雷抵抗是导致病人出现心血管不良事件的主要原因。这种抵抗机制可能与病人依从性差、药物剂量不足、基因多态性、血小板激活替代途径有关。最新研究^[2]也证实,基因多态性影响了氯吡格雷的抗血小板作用。

氯吡格雷为无活性的前体药物,其在肠道中转运受到三磷酸腺苷黏合转运体 B1 (adenosine triphosphate binding cassette B1, ABCB1) 调控,在生物转化过程中,细胞色素 P450C19 和对氧磷酶 1 (paraoxonase-1, PON1) 起关键作用。CYP2C19、ABCB1、PON1 基因上的重要位点突变是引起氯吡格雷疗效差异的重要因素^[3-4]。CYP2C19 * 2 和 * 3 为功能缺陷基因,若发生突变,氯吡格雷在体内活化速率将会减慢、活性代谢产物减少,降低其抗血小板作用^[5]。研究^[6]发现,ABCB1 (3435C > T) 基因多态性与 ACS 病人 PCI 术后死亡、心肌梗死、急性脑梗塞等相关心脑血管风险紧密相关。PON1 AA 野生纯合型较 GG 突变纯合型病人对氧磷酶活性较低,产生支架内血栓风险高^[7]。然而目前有关 CYP2C19、ABCB1、PON1 基因多态性与氯吡格雷抵抗的关系探讨研究较少,缺乏大样本、多中心的临床研究。基于此,本研究从实验室检查、基因多态性分布、血小板聚集率以及主要临床终点事件发生情况四个方面来探讨 ACS 病人氯吡格雷抗血小板疗效与其基因多态性之间的相关性。现作报道。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2018 年 1 月至 2019 年 1 月宣城市人民医院心内科招募的行 PCI 术的 ACS 病人 196 例。根据基因检测结果,分为正常组 172 例和慢代谢 24 例组。其中正常组为未携带风险基因,即 CYP2C19 * 1 * 1、ABCB1 (3435C > T) CC/CT、PON1 GG。中度风险,即携带风险基因的杂合子型 CYP2C19 * 2 或 * 3 杂合子,或 PON1 GA,或 ABCB1 (3435C > T) TT;慢代谢组为携带风险基因的纯合子型, CYP2C19 * 2 或 * 3 纯合子,或 CYP2C19 * 2/* 3 或 PON1576 AA 及 ABCB1 (3435C > T) TT。

纳入标准:(1) 年龄 > 18 岁;(2) 明确诊断为 ACS,包括急性 ST/非 ST 段抬高型心肌梗死和不稳定性心绞痛;(3) 手术前给予病人负荷剂量阿司匹

林(300 mg)和氯吡格雷(300 mg),术后按照标准剂量阿司匹林 100 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d 抗血小板治疗。

排除标准:(1) 既往有过药物过敏史(阿司匹林或氯吡格雷);(2) 患有血液系统疾病(出血性疾病或存在出血倾向);(3) 严重肝肾功能障碍病人;(4) 正在使用抗凝药的病人;(5) 病人拟近期行外科手术或者有抗血小板治疗的相关禁忌证;(6) 严重心力衰竭(NYHA IV 级)或重度贫血(血红蛋白 < 60 g/L)的病人;(7) 妊娠期和哺乳期妇女。本研究方案经医院伦理委员会批准,并取得病人或家属书面知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 正常组病人采用氯吡格雷 75 mg/d + 阿司匹林 100 mg/d 维持剂量,慢代谢组病人采用替格瑞洛 180 mg/d + 阿司匹林 100 mg/d 维持剂量。2 组病人均依据自身并发症及具体临床症状,按照临床诊疗指南给予病人他汀类药物、硝酸酯类、 β 受体阻滞剂等以及高血压、糖尿病等其他对症治疗。比较 2 组病人服药 > 5 d 后二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集率,以及病人术后随访 1 年的主要心血管不良事件和出血事件的发生概率。

1.2.2 CYP2C19、ABCB1 和 PON1 基因型检测 取病人静脉血 2 mL 置于抗凝管中,使用荧光检测仪(西安天隆科技有限公司,TL998A 型)进行基因型检测。氯化铵溶液与灭菌注射用水按照 1:9 比例稀释成 1X 氯化铵稀释液;取 200 μ L 混匀的血液标本加入 1 000 μ L 氯化铵稀释液中,上下颠倒,室温静置 15 min;样本放入离心机,3 000 r/min 离心 5 min;吸除离心管中淡黄色上清液,离心管底部得到绿豆大小的富集;加入 20 μ L 耀金保反复吹打白细胞沉淀,使其充分混匀,室温静置 30 min,得到白细胞检测样品;吸取 2.0 μ L 检测样品加入相应耀金分中,快速离心使样品充分混匀,置入荧光检测仪;采用荧光检测系统自动判读荧光信号值,获取荧光曲线图,进行 CYP2C19、ABCB1、PON1 基因分型。本实验室在上海临检中心做室间以及室内质控,每批次试剂均做阳性质控。

1.2.3 血小板聚集率测定 病人入院后接受负荷剂量阿司匹林和氯吡格雷,连续服用药物 \geq 5 d,采用血小板聚集分析仪(北京世帝科学仪器公司, LG-PABER-I 型)测定血小板聚集率,按照产品说明书进行。采集静脉血,混匀充分。在 800 r/min 条件下离心 5 min,制备富含血小板的血浆,将已经吸取

富含血小板后的血浆再经 5 000 r/min 离心 10 min, 制备贫血小板血浆。以贫血小板血浆为空白参照, 将 ADP 诱导剂加入富含血小板的血浆, 测定经 ADP 诱导的血小板聚集率。

1.2.4 临床随访及观察终点 于病人出院后 12 个月, 通过门诊、住院以及电话方式对病人进行随访。随访主要临床终点事件为主要心血管不良反应和出血事件。主要心血管不良反应包括急性脑梗塞、复发心绞痛导致住院、急性心肌梗死、和心血管相关死亡。出血主要包括皮肤及黏膜出血、消化系统出血、脑出血等。

1.3 统计学方法 采用 t 检验、方差分析、 q 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2 组病人一般资料比较 2 组病人年龄、性别、吸烟、饮酒、合并症(高血压、脑梗死、高血脂症、糖尿病)、生化指标(血小板计数、血红蛋白、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、肌酐、空腹血糖、纤维蛋白原)差异均无统计学意义($P > 0.05$), 合并用药(他汀类、ACEI/ARB、硝酸酯类)差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$)(见表 1)。

表 1 2 组病人一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	年龄/岁	男	女	吸烟	饮酒	合并症				合并用药			
							高血压	脑梗死	高血脂症	糖尿病	他汀类	β 受体阻剂	ACEI/ARB	硝酸酯类
正常组	172	65.53 \pm 10.84	129	43	82(47.6)	96(55.8)	100(58.1)	26(15.1)	6(3.4)	46(26.7)	68(39.5)	18(10.4)	26(15.1)	28(16.2)
慢代谢组	24	65.41 \pm 9.02	14	10	10(41.6)	10(41.6)	18(75.0)	6(25.0)	0(0.0)	6(25.0)	24(100.0)	8(33.3)	14(58.3)	8(33.3)
t	—	0.05	0.09*	0.31*	1.70*	2.50*	1.51*	0.86*	0.03*	30.92*	9.57*	24.22*	4.09*	
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	

分组	n	血小板计数/ ($\times 10^9/L$)	血红蛋白/ (g/L)	总胆固醇/ (mmol/L)	三酰甘油/ (mmol/L)	低密度脂蛋白/ (mmol/L)	肌酐/ ($\mu\text{mol/L}$)	空腹血糖/ (mmol/L)	纤维蛋白原/ (g/L)
正常组	172	171.44 \pm 154.53	131.31 \pm 13.52	4.84 \pm 5.45	1.45 \pm 0.83	2.55 \pm 0.97	81.02 \pm 27.43	6.07 \pm 1.60	3.45 \pm 1.78
慢代谢组	24	177.83 \pm 58.95	127.91 \pm 16.63	3.96 \pm 0.89	1.38 \pm 0.73	2.61 \pm 0.84	81.39 \pm 19.41	5.82 \pm 1.94	3.05 \pm 1.13
t	—	0.20	1.12	0.79	0.39	0.29	0.06	0.70	1.07
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

* 示 χ^2 值

2.2 不同基因型病人血小板聚集率比较 PON1、CYP2C19、ABCB1 不同分型病人血小板聚集率间差异均有统计学意义($P < 0.01$)(见表 2)。

表 2 不同基因型血小板聚集率比较($\bar{x} \pm s; \%$)

基因型	n	血小板聚集率	F	P	MS _{组内}
PON1					
GG(1)	98	42.55 \pm 5.57			
GA(2)	76	44.83 \pm 3.00*	33.91	<0.01	22.430
AA(3)	22	51.70 \pm 5.54**			
CYP2C19					
*1/*1(1)	74	41.70 \pm 5.61			
*1/*2, *1/*3, *2/*17(2)	102	45.06 \pm 3.43*	32.93	<0.01	21.62
*2/*2, *2/*3, *3/*3(3)	20	50.88 \pm 6.01**			
ABCB1					
CC(1)	66	42.80 \pm 5.03			
CT(2)	110	44.30 \pm 4.61	20.43	<0.01	24.506
TT(3)	20	50.85 \pm 6.36**			

q 检验: 与(1)比较 * $P < 0.05$; 与(2)比较 # $P < 0.05$

2.3 不同基因型病人临床终点事件比较 196 例病人随访期间内, 发生心脑血管缺血事件共 16 例。

但不同基因分型病人心脑血管缺血事件发生率间差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 3)。

2.4 2 组病人主要心血管不良事件比较 196 例病人共发生主要心血管不良事件 16 例, 严重出血 4 例, 其中慢代谢组均无心血管不良事件及严重出血事件发生, 但 2 组病人主要心血管不良事件及严重出血发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 4)。

3 讨论

ACS 病人 PCI 术后抗栓治疗是保证病人治疗效果的关键因素, 而其中氯吡格雷联合阿司匹林是临床广泛应用的抗栓治疗药物。氯吡格雷通过抑制血小板聚集来预防支架内血栓形成、降低远期心血管事件的发生风险。氯吡格雷作为前体药物, 需通过 CYP 系统经生物转化成硫醇衍生物, 从而发挥抗血小板作用^[8]。CYP2C19 酶是氯吡格雷的重要代谢酶^[9], 国内外均有研究^[10-11]显示 CYP2C19 基因多态性可能影响氯吡格雷的抗血小板作用。CYP2C19

基因多态性主要有两类突变引起,一类是功能缺陷基因,可导致酶活性降低,如 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 等,另一类是功能增强基因,可增强酶的活性,如 CYP2C19 * 17。研究^[12]显示,CYC2C19 * 2 和 * 3 是中国人常见的 2 种突变基因型,发生率分别为 30% 和 5%。我们的研究结果显示,196 例病人中,CYP2C19 * 1/* 1 病人 74 例,CYP2C19 * 1/* 2 病人 80 例,CYP2C19 * 1/* 3 病人 18 例,CYP2C19 * 2/* 2 病人 16 例,CYP2C19 * 2/* 3 病人 4 例,结果基本与相关报道一致。CYP2C19 * 2 与 CYP2C19 * 3 等位基因的缺失可使肝脏对氯吡格雷的代谢减弱,这也解释了部分病人服用标准剂量的氯吡格雷后仍发生不良临床事件的现象。有研究^[13]显示,CYC2C19 * 2 基因突变使得氯吡格雷代谢减慢,导致病人服药后出现血小板抑制减少,增加了血栓形成风险。一项大型的 PLATO 的遗传试验也得到类似的研究结果,即携带有 CYP2C19 * 2 或 * 3 等位基因的病人,发生氯吡格雷抵抗的风险较

大,而使用替格瑞洛抗血栓治疗,可有效避免因这种基因突变带来的风险^[14]。

表 3 不同基因分型病人临床终点事件比较[n;百分率(%)]

基因型	n	主要心血管不良事件	χ^2	P
PON1				
GG	98	8(8.2)	0.03 Δ	>0.05
GA	76	6(7.9)		
AA	22	2(9.1)		
CYC2C19				
* 1/* 1	74	10(13.5)	5.31 Δ	>0.05
* 1/* 2、* 1/* 3、* 2/* 17	102	6(5.8)		
* 2/* 2、* 2/* 3、* 3/* 3	20	0(0.0)		
ABCB1				
CC	66	6(9.0)	0.28 Δ	>0.05
CT	110	8(7.2)		
TT	20	2(10.0)		

Δ 示校正 χ^2 值

表 4 主要心血管不良事件比较[n;百分率(%)]

分组	n	主要心血管不良事件			总发生率	严重出血
		急性脑卒中	复发心绞痛导致住院	急性心肌梗死		
正常组	172	6(3.4)	8(4.6)	2(1.1)	16(9.2)	4(2.3)
慢代谢组	24	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
χ^2	—	0.09 Δ	0.29 Δ	0.31 Δ	1.35 Δ	0.00 Δ
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Δ 示校正 χ^2 值

CYP2C19 * 17 等位基因是一种功能获得型等位基因,CYP2C19 * 17 基因突变频率较低,其基因变异与转录活性相关,可导致 CYP2C19 底物的广泛代谢,从而血小板对氯吡格雷治疗的反应增强^[15]。这种反应的增强一方面使得氯吡格雷活化代谢产物水平明显升高,血小板抑制程度更高,血栓形成风险较小,另一方面血小板抑制作用带来的出血风险亦会增加。对于韩国人群的研究^[16]也显示,CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 等位基因突变相对频繁,而 CYP2C19 * 17 的频率非常低。本研究中共 8 例病人 CYP2C19 * 17 位点发生杂合突变,但无一例纯合突变。

PON1 是氯吡格雷在肝脏内第二步活化过程的关键酶,其中 PON1 Q192R 位点研究较多,但目前结果也存在较大争议^[17-18]。本研究中共 8 例病人 CYP2C19 * 17 位点发生杂合突变,但无一例纯合突变。

人高。ABCB1 为编码 P-糖蛋白的重要蛋白,一项 Meta 荟萃结果表明,在使用氯吡格雷高剂量(300 mg/d)病人中,ABCB1 C3435T 多态性可能是发生主要不良心血管事件的危险因素,并且与 ABCB1 (3435C > T)CC 野生纯合型相比,TT 突变纯合型降低了出血的结果^[19]。但是有关 ABCB1 研究尚无较为确定的结论,亦有研究发现携带 CC 型等位基因病人,其主要心血管不良事件发生率更高。本研究虽显示 ABCB1 (3435C > T)基因 TT 型血小板聚集率明显高于野生纯合型 CC 型,但结果未能发现 ABCB1 (3435C > T)基因多态性和临床终点事件的相关性。

替格瑞洛是一种新型血小板 P2Y12 受体的拮抗剂,其通过可逆性与 P2Y12 受体结合,从而抑制 ADP 诱导的血小板活化,发挥抗血栓作用^[20]。一项 10 285 例 ACS 病人的研究^[14]显示,对于任何 CYP2C19 基因型,替格瑞洛在减少主要心血管临床终点事件的发生率方面都优于氯吡格雷;而常规的

氯吡格雷治疗组,携带了 CYP2C19 * 2 或 * 3 等位基因突变的病人与野生型相比,随访期内的临床终点事件发生率明显增高,同时伴随出血风险的增加。本研究显示,慢代谢组使用替格瑞洛的替代治疗方案,随访 1 年内未发生主要临床终点事件。提示针对慢代谢型病人,使用替格瑞洛可能会取得更优的临床效果。

本研究不足之处是研究总样本量较少,临床随访时间还较短,还需要更多样本以及其他多中心临床机构来评价 CYP2C19、ABCB1 和 PON1 基因多态性和氯吡格雷抗血小板治疗的有效性和安全性。

[参 考 文 献]

- [1] ZHANG L, CHEN Y, JIN Y, *et al.* Genetic determinants of high on-treatment platelet reactivity in clopidogrel treated Chinese patients[J]. *Thromb Res*, 2013, 132(1):81.
- [2] CEDILLO-SALAZAR FR, MARTÍNEZ-JACOBO L, PÉREZ-PÁRAMO YX, *et al.* Association of CYP2C19 * 2 polymorphism with clopidogrel resistance among patients with high cardiovascular risk in Northeastern Mexico [J]. *Arch Cardiol Meéx*, 2019, 89(4):324.
- [3] MARCHINI JF, PINTO MR, NOVAES GC, *et al.* Decreased platelet responsiveness to clopidogrel correlates with CYP2C19 and PON1 polymorphisms in atherosclerotic patients[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(1):e5660.
- [4] SIMON T, VERSTUYFT C, MARY-KRAUSE M, *et al.* Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(4):363.
- [5] COSTACH II, RUSU C, IVANOV I, *et al.* Clopidogrel resistance-risk factor in patients with acute coronary syndromes [J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2012, 116(2):383.
- [6] MEGA JL, CLOSE SL, WIVIOTT SD, *et al.* Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial; a pharmacogenetic analysis[J]. *Lancet*, 2010, 376(9749):1312.
- [7] BLIDEN KP, DICHIARA J, TANTRY US, *et al.* Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention; is the current antiplatelet therapy adequate? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(6):657.
- [8] KUO CH, LIU CJ, YANG CC, *et al.* A rapid and accurate method to evaluate helicobacter pylori infection, clarithromycin resistance and CYP2C19 genotypes simultaneously from gastric juice [J]. *Medicine*, 2016, 95(21):3458.

- [9] JIA DM, CHEN ZB, ZHANG MJ, *et al.* CYP2C19 polymorphisms and antiplatelet effects of clopidogrel in acute ischemic stroke in China[J]. *Stroke*, 2013, 44(6):1717.
- [10] 倪贵华, 赵卫东, 田向阳, 等. CYP2C19 和 ABCB1 基因多态性对脑梗死患者的氯吡格雷反应性和血管性事件的影响[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(7):526.
- [11] LAMOUREUX F, DUFLOT T, WOILLARD JB, *et al.* Impact of CYP2C19 genetic polymorphisms on voriconazole dosing and exposure in adult patients with invasive fungal infections [J]. *Int Jantimicrob Ag*, 2016, 47(2):124.
- [12] ZHOU SF, LIU JP, CHOWBAY B, *et al.* Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact[J]. *Drug Metab Rev*, 2009, 41(2):89.
- [13] HULOT JS, BURRA A, VILLARD E, *et al.* Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects[J]. *Blood*, 2006, 108(7):2244.
- [14] WALLENTIN L, JAMES S, STOREY RF, *et al.* Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes; a genetic substudy of the PLATO trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9749):1320.
- [15] SIBBING D, KOCH W, GEBHARD D, *et al.* Cytochrome 2C19 * 17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement[J]. *Circulation*, 2010, 121(4):512.
- [16] KIM KA, SONG WK, KIM KR, *et al.* Assessment of CYP2C19 genetic polymorphisms in a Korean population using a simultaneous multiplex pyrosequencing method to simultaneously detect the CYP2C19 * 2, CYP2C19 * 3, and CYP2C19 * 17 alleles[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2010, 35(6):697.
- [17] TSELEPIS AD, TSOUMANI ME, KALANTZI KI, *et al.* Influence of high-density lipoprotein and paraoxonase-1 on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes receiving clopidogrel therapy[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(12):2371.
- [18] MARTÍNEZ-QUINTANA E, RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ F, MEDINA-GIL JM, *et al.* Paraoxonase 1 (Q192R) gene polymorphism, coronary heart disease and the risk of a new acute coronary event[J]. *Clin Investig Arterioscler*, 2017, 29(1):1.
- [19] SU J, XU J, LI X, *et al.* ABCB1 C3435T polymorphism and response to clopidogrel treatment in coronary artery disease (CAD) patients: a Meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e46366.
- [20] 时元宝, 李磊, 程鹏, 等. 替格瑞洛对急性冠脉综合征经皮冠状动脉介入治疗围术期血小板聚集率的影响[J]. *安徽医药*, 2017, 21(9):1673.

(本文编辑 卢玉清)