

影响氯吡格雷疗效的基因多态性研究进展

肖飞燕^a, 张伟^a, 周宏灏^a, 周淦^{a,b*} (中南大学湘雅医院, a.临床药理研究所; b.药物临床试验机构, 长沙 410008)

摘要: 氯吡格雷是临床上常用的抗血小板药物, 它通过不可逆地结合于 P2Y₁₂ 受体血小板上, 从而减少了二磷酸腺苷介导的血小板聚集。虽然氯吡格雷疗效显著, 但是存在明显的个体差异。了解可能引起氯吡格雷个体差异的因素从而提高氯吡格雷的疗效, 降低不良心血管事件的发现, 是目前临床工作者关心的问题。本文综述了影响氯吡格雷药动学和药效学的基因多态性, 旨在为氯吡格雷临床个体化给药提供一定的参考依据。

关键词: 氯吡格雷; 基因多态性; 药动学; 药效学

中图分类号: R968

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2016)03-0375-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.03.029

Progress of Genetic Polymorphisms Affecting the Efficacy of Clopidogrel

XIAO Feiyan^a, ZHANG Wei^a, ZHOU Honghao^a, ZHOU Gan^{a,b*} (Xiangya Hospital, Central South University, a.Department of Clinical Pharmacology; b.National Institution of Drug Clinical Trial, Changsha 410008, China)

ABSTRACT: Clopidogrel is a commonly antiplatelet drug used in clinically, reducing the adenosine diphosphate (ADP)-mediated platelet aggregation by binding to the platelet P2Y₁₂ receptor irreversibly. Although clopidogrel has significant effect, there are obvious individual differences. Learning the factors that may cause clopidogrel individual differences to improve the effect of clopidogrel is an issue that clinicians concerns, thus to reduce adverse cardiovascular events. This paper reviews the impact of genetic polymorphisms to clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics, and aims to provide a reference for individual dose of clopidogrel in clinically.

KEY WORDS: clopidogrel; gene polymorphism; pharmacokinetics; pharmacodynamics

抗血小板治疗是预防心血管疾病患者缺血事件的重要手段, 特别是那些接受经皮冠状动脉介入手术(percutaneous coronary intervention, PCI)的患者。氯吡格雷是临床上常用的抗血小板药物, 多与阿司匹林及质子泵抑制剂等药物合用, 但药物合用对各自药物代谢的影响尚不十分明确。虽然氯吡格雷疗效显著, 但是存在明显的个体差异。影响氯吡格雷个体差异的因素主要包括遗传因素、性别、年龄、合并疾病及合并用药等, 其中最主要的因素为遗传因素。本文综述了影响氯吡格雷体内代谢相关的基因多态性, 旨在为氯吡格雷临床个体化给药提供一定的参考依据。

1 氯吡格雷的体内代谢

氯吡格雷是一种前药, 通过酶促反应生成硫醇代谢物而发挥临床疗效^[1], 前期的体外实验已经证实氯吡格雷的生物活化需要几种 CYP450 酶的催化^[2-3], 分 2 步进行, 首先代谢为中间代谢产

物 2-氧代-氯吡格雷, 随后再代谢为硫醇代谢物立体异构体, 只有 H₄ 在体内有活性^[4]。H₄ 形成主要依靠于 CYP2C19 的代谢, CYP3A4 也发挥一定的作用^[2]。在大规模临床试验中, 发现有将近 20% 的患者仍有复发心血管事件的风险^[5], 大量的研究显示 CYP2C19 的基因多态性与氯吡格雷抗血小板反应的差异性有关, 已经确定功能缺失的 CYP2C19*2 或 CYP2C19*3 的单核苷酸多态性与较低的血小板抑制相关, 从而增加心血管事件的发生风险^[6-7]。氯吡格雷体内代谢通路见图 1。

2 药动学相关基因多态性

影响口服药物药动学主要通过影响药物的吸收、代谢和转运过程, 参与药动学过程的基因发生遗传变异有可能会影响靶部位活性药物浓度差异从而导致药物疗效的个体差异, 相关基因主要包括影响药物吸收的 ABCB1 和影响代谢过程的肝药酶代谢酶基因。氯吡格雷为口服药物, 经十二

基金项目: 国家自然科学基金(81522048, 81573511); 国家高技术研究发展计划(863计划, 2012AA02A518)

作者简介: 肖飞燕, 女, 硕士生 Tel: 13873116305 E-mail: xiaofy2016@163.com *通信作者: 周淦, 男, 博士, 副教授 Tel: 13975896424 E-mail: zhougan77@163.com

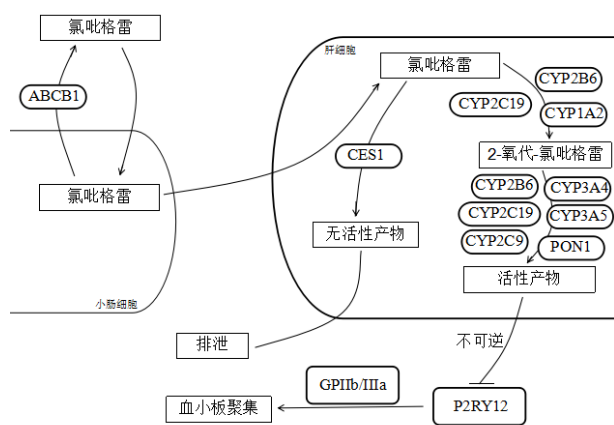


图 1 氯吡格雷体内代谢通路

Fig. 1 Metabolism pathways of clopidogrel *in vivo*

表 1 药动力学相关基因多态性

Tab. 1 Gene polymorphisms related to pharmacokinetic

基因	单核苷酸突变(rs 号)	碱基变化	氨基酸变化	突变类型	等位基因频率(MAF 值)	药效影响
CYP2C19	rs4244285	G>A	脯氨酸>脯氨酸	同义	0.221	降低
CYP2C19	rs4986893	G>A	色氨酸>终止密码子	终止	0.014	降低
CYP2C19	rs12248560	C>T	无	5'UTR	0.153	提高
CYP3A4	rs2242480	C>T	无	内含子	0.422	降低
CYP3A5	rs776746	A>G	无	内含子	0.379	降低
PON1	rs662	A>G	谷氨酰胺>精氨酸	错义	0.457	降低
ABCB1	rs1045642	T>C	异亮氨酸>异亮氨酸	同义	0.395	降低
CES1	rs121912777	G>A	甘氨酸>谷氨酸	错义	<0.001	提高

2.1 CYP2C19 基因多态性

体外实验证明有多种 CYP 亚型酶催化氯吡格雷生成活性代谢产物，CYP2C19 是其中一种重要的催化酶。在目前已经发现的 CYP2C19 的 25 个突变等位基因中，至少有 10 个造成了酶活性改变。其中弱代谢型以 CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 变异为主，分别使酶失去催化活性和活性降低。CYP2C19*17 突变显著升高了 CYP2C19 的转录活性，是一种超快速代谢的基因表型。

目前已经有多个研究显示 CYP2C19 基因型与氯吡格雷抗血小板作用以及服用氯吡格雷患者临床不良反应之间的联系^[8]，充分说明了 CYP2C19 基因型对临床氯吡格雷用药有指导意义。FDA 曾在 2010 年发出警告称氯吡格雷对代谢功能缺失人群效果减弱，因此必须在药品标签上添加黑框警告，着重强调 CYP2C19 基因型对氯吡格雷药动学、药效学以及临床反应的影响。但另一方面，美国心脏病学会专家小组指出，在西方国家，研究发现

指肠部位吸收，P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)是氯吡格雷吸收过程中的主要屏障。氯吡格雷吸收进入体循环后，大约有 92% 的药物会被肝羧酸酯酶 CES1 代谢成无活性的酸代谢产物，剩余的药物首先经过肝细胞色素 P450 酶生成中间代谢产物，参与代谢的酶有 CYP1A2、CYP2B6 和 CYP2C19。中间代谢产物一部分经过酯酶水解为无活性产物，剩余的经过 P450 酶二次代谢生成活性代谢产物，参与代谢的酶有 CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4/5 和 PON1。现研究报道最多的是与吸收相关的 ABCB1 基因多态性和参与代谢的 CYP450 各亚型酶基因多态性。近年来研究的与药动力学相关的重要的基因多态性见表 1。

CYP2C19 多态性与心血管事件并无显著联系^[9-10]。

CYP2C19 多态性对氯吡格雷的影响还存在争议性，但 CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 是亚洲人群中 2 个主要的有意义的基因突变，突变率远高于白种人群^[11-12]，并且与心血管风险的增加相关性比较强。Han 等^[13]在中国急性缺血性中风患者人群中，每天服用氯吡格雷 75 mg 的维持剂量，研究了 CYP2C19 基因多态性与血小板活性、临床终点事件的关系，结果发现 CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 与氯吡格雷的反应性显著相关，所以研究该基因多态性对中国患者服用氯吡格雷个体差异的影响还是很有必要。

2.2 CYP3A4/5、CYP2C9、CYP2B6 和 CYP1A2 基因多态性

人体内 CYP3A 主要是 CYP3A4 和 CYP3A5，CYP3A 参与代谢了人体内 50%~60% 药物。Mukherjee 等^[14]研究发现，在急性冠脉综合征的患者中，CYP3A4 对氯吡格雷疗效的影响，可能只在

体外起作用,而非临床上的影响因素。但随后 Angiolillo 等^[15]报道了 CYP3A4 IVS10+12G>A 多态性减弱了氯吡格雷抗血小板作用,推测 CYP3A4 的遗传多态性可能会影响氯吡格雷的个体反应。Lau 等^[16]用 CYP3A4 的激活剂在患者和受试者之间展开了临床试验,发现圣约翰草(CYP3A4 激活剂)能降低血小板的聚集率并增强 CYP3A4 的活性,为氯吡格雷抵抗患者的治疗提供新的选择。

Kim 等^[17]在健康受试者中进行试验,发现 CYP3A5 的多态性会影响氯吡格雷的抗血小板效应,但作用及其微弱。Priyadharsini 等^[18]在泰米尔人中研究了 CYP3A5*3 多态性与氯吡格雷抵抗的关系,发现 CYP3A5*3 G 等位基因会使氯吡格雷抵抗的风险增加。Arya 等^[19]在印第安冠心病患者中发现 CYP3A5*3 会减弱氯吡格雷抗血小板作用。Sun 等^[20]也发现 CYP3A5 会影响氯吡格雷的疗效。尽管 CYP3A4/5 参与了氯吡格雷活性产物的代谢,具有功能意义的基因多态性有可能导致氯吡格雷反应的个体差异,但是较多文献并没有发现遗传变异与氯吡格雷疗效之间的联系。

CYP2C9、CYP2B6 和 CYP1A2 也参与催化氯吡格雷生成活性产物。Brandt 等^[21]首次报道了携带 CYP2C9 功能缺失的等位基因的患者会降低氯吡格雷在体内活性产物的生成。Harmsze 等^[22]在随后的研究中证实了 CYP2C9*3 在氯吡格雷治疗 PCI 术后的患者中有很重要的影响。目前对 CYP1A2 进行的研究比较少, Park 等^[23]的研究曾指出,在吸烟群体中氯吡格雷的反应性比较高,可能与 CYP1A2 的作用有关。

2.3 PON1 基因多态性

PON1 酶是氯吡格雷代谢过程中的关键酶,控制着 2-O-氯吡格雷生成活性产物,其活性改变势必会造成氯吡格雷药效差异。Bouman 等^[24]证实,其 Q192R 基因多态性是造成氯吡格雷活性产物代谢差异的主要因素,随后 Hulot 等^[25]、Lewis 等^[26]的研究结果显示, PON1 Q192R 基因多态性并不影响 PCI 术后服用氯吡格雷患者的血小板 ADP 聚集率,也并未发现 PON1 Q192R 与患者体内氯吡格雷药动学和药效学相关。而在最新研究报道中, Chen 等^[27]以中国人群作为研究对象,发现 PON1 Q192R 与高血小板反应性相关,并且会增加中国 PCI 术后患者缺血事件发生的概率,心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发

生也增高。

PON1 基因多态性对氯吡格雷疗效的影响还存在争议,可能与研究人群、随访时间、观察指标都有关系,虽然并不完全显示 PON1 与氯吡格雷疗效相关,但它仍是需要研究的对象,通过对不同人群进行研究,发现对临床有普遍实际意义的位点。

2.4 ABCB1 基因多态性

ABCB1 编码的 P-gp 可将氯吡格雷泵出细胞外,抑制吸收,降低其生物利用度,故 ABCB1 在氯吡格雷的肠道吸收中发挥着重要的作用。Taubert 等^[28]首先报道了 ABCB1 遗传变异与氯吡格雷药动学之间的联系,并发现在 Caco-2 细胞中氯吡格雷为肠道转运体 P-gp 的底物, P-gp 是由多药耐药基因(multiple drug resistance, MDR)编码的一种 ATP 依赖性的跨膜蛋白,可主动将口服药物泵出细胞外,抑制药物的吸收,使药物生物利用度降低。该研究的对象为 60 位 PCI 术后的冠心病患者,将患者随机分成 3 组,分别服用 300, 600, 900 mg 负荷剂量,根据 MDR1 3435T 进行分型,结果发现 300 mg 和 600 mg 剂量组均发现携带突变纯合子的患者体内氯吡格雷及其代谢产物浓度(C_{max} 和 AUC)显著低于野生型和突变杂合子型的相应浓度,表明 ABCB1 C3435T 基因多态性影响了氯吡格雷的药动学和抗血小板作用。Mega 等^[29]对 2 932 名 PCI 术后的急性冠脉综合征患者进行了研究,结果发现服用氯吡格雷的患者, ABCB1 3435 TT 降低血小板的抑制率并增加复发性缺血事件的发生机率。在健康受试者中发现, 3435 TT 相对于 CT/CC 患者能显著地降低最大血小板聚集值,证实了 ABCB1 C3435T 基因多态性会影响氯吡格雷的药效学和药动学参数。Zhang 等^[30]对中国人群进行了研究,随访 12 个月,发现 467 例服用氯吡格雷的 PCI 术后的 ST-段抬高心肌梗死患者 rs1045642 (ABCB1)与高出血风险相关。在前人的基础上, Wang 等^[31]证实了 ABCB1 C3435T 基因多态性与氯吡格雷抗血小板活性有关, Calderón-Cruz 等^[32]进一步证实了 ABCB1 3435 TT 与氯吡格雷的低反应性有关。

目前单一 C3435T 位点多态性对氯吡格雷疗效的影响还存在分歧,对氯吡格雷个体差异的原因还应深入研究,以发现 ABCB1 上其他位点的基因多态性对氯吡格雷疗效的影响,并研究不同单

倍型是否对氯吡格雷疗效构成影响。

2.5 CES1 基因多态性

CES1 是将氯吡格雷转化为非活性产物主要的羧酸酯酶, Tang 等^[33]提出体内大约有 85% 的氯吡格雷会被 CES1 转变为非活性产物, Lewis 等^[34]的研究首次阐明 CES1 的基因多态性是影响氯吡格雷疗效的决定性因素,发现 CES1 G143E 突变体携带者体内氯吡格雷活性代谢产物明显高于野生型患者,并有很好的疗效,之后以 ADP 诱导血小板聚集率以及心血管终点事件作为评价指标,在 350 名氯吡格雷治疗的患者中进行了验证,结果一致。Zhu 等^[35]也对 G143E 和 D260fs 进行了验证,得出了与前人一致的结果,提出 CES1 的基因突变可以作为预测氯吡格雷的生物靶标,并用于临床指导氯吡格雷用药剂量。Tarkiainen 等^[36]发现 CES1 c.428G>A 能增加氯吡格雷活性代谢产物的浓度。Xie 等^[37]的研究指出 CES1A2-816C 与服用氯吡格雷后血小板活性降低有关。

CES1 作为影响氯吡格雷吸收的重要因素,它的突变会引起氯吡格雷浓度的极大变化,也对临床用药有很重要的指导价值,发现新的 CES1 的突变能更好地解决临床上氯吡格雷抵抗的问题,目前发现的 CES1 突变位点尚少,这能成为未来工作的研究方向。

3 药效学相关基因多态性

3.1 P2Y12 基因多态性

氯吡格雷在体内被代谢成活性代谢产物后,通过与 ADP 表面受体 P2RY12 不可逆结合,从而抑制血小板的聚集,发挥药物疗效。Fontana 等^[38]在白种健康人群中发现, P2Y12 基因的 H2 单倍型健康受试者人群中 ADP 诱导的血小板聚集率明显升高,且血小板内 cAMP 浓度明显降低。Zoheir 等^[39]在 40 名急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者和 40 名健康受试者的后续试

验中发现 P2Y12 T744C 的 C 等位基因携带者会增强血小板对 ADP 的反应性。Malek 等^[40]在 ACS 患者中对影响氯吡格雷抗血小板活性的基因多态性进行研究,结果表明 P2Y12 T744C 和 CYP2C19*2 突变等位基因携带者血小板活性抑制率较低,然而单独 P2Y12 T744C 基因多态性与血小板抑制率并没有关联。Tang 等^[41]在中国人群中对 CYP2C19 G681A 和 P2Y12 C34T 的研究中也发现,不同基因多态性的共同作用影响氯吡格雷的反应活性。

然而 Sun 等^[20]对 CYP3A5、CYP2C19 和 P2Y12 进行研究发现, P2Y12 基因多态性并不影响氯吡格雷的疗效。Siasos 等^[42]研究发现 P2Y12 C34T 基因突变不影响冠心病患者动脉壁的属性,预示着氯吡格雷治疗冠心病可能并非通过 P2Y12 受体通路,而是直接依赖 NO 刺激血管舒张。这意味着虽然 P2Y12 的基因多态性在氯吡格雷的疗效中发挥着重要的作用,但还有待更深入的研究。

3.2 GpIIb/IIIa 基因多态性

在血栓形成过程中,血小板首先在血管壁损伤部位黏附、激活,然后通过纤维蛋白原与血小板 GPIIb/IIIa 受体结合,使相邻的血小板连在一起,这是血小板聚集的共同最后通路。Galasso 等^[43]在 400 名冠心病患者和 100 名健康受试者中进行研究,结果表明 GPIIIa PLA2 与 MACE 发生相关。Martinez-Quintana 等^[44]对 285 名男性和 71 名女性心梗患者进行了 60 个月的随访,发现 GPIIIa No-a1a1 基因型的患者发生心血管事件的风险会增加 2 倍。然而 Rebrova 等^[45]的研究并未发现 GPIIIa 多态性与氯吡格雷抵抗之间有关系。目前,对 GpIIb/IIIa 复合体基因多态性研究的还太少,且并未发现有意义的突变^[46-47],未来有望发现新的有效的位点,为患者治疗提供新的药物靶点。与氯吡格雷药效学相关的重要的基因多态性见表 2。

表 2 药效学相关基因多态性

Tab. 2 Gene polymorphisms related to pharmacodynamics

基因	单核苷酸突变(rs 号)	碱基变化	氨基酸变化	突变类型	等位基因频率(MAF 值)	药效影响
P2Y12	rs2046934	C>T	无	内含子	0.132	降低
ITGA2B	rs5911	T>G	异亮氨酸>丝氨酸	错义	0.400	提高
ITGB3	rs4642	A>G	谷氨酸>谷氨酸	同义	0.287	无影响
ITGB3	rs4634	G>A	精氨酸>精氨酸	同义	0.287	无影响
ITGB3	rs5918	T>C	亮氨酸>脯氨酸	错义	0.089	无影响

4 结语

本文综述了影响氯吡格雷药动学和药效学的相关基因多态性,从近几年的研究成果中发现影响氯吡格雷疗效的基因多态性主要是 CYP2C19,其他相关基因多态性也发挥了作用。其中部分基因多态性种族差异比较明显,今后应该对多民族进行研究,对于氯吡格雷抵抗的患者应该根据需要进行换用其他药物,或者通过药物联用以减少不良反应的发生。鉴于遗传因素对药物的影响较大,基于基因型的药物治疗将是未来临床用药的倾向。

REFERENCES

- [1] FRERE C, CUISSET T, MORANGE P E, et al. Effect of cytochrome p450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(8): 1088-1093.
- [2] KAZUI M, NISHIYA Y, ISHIZUKA T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(1): 92-99.
- [3] DANSETTE P M, THÉBAULT S, BERTHO G, et al. Formation and fate of a sulfenic acid intermediate in the metabolic activation of the antithrombotic prodrug prasugrel [J]. *Chem Res Toxicol*, 2010, 23(7): 1268-1274.
- [4] TUFFAL G, ROY S, LAVISSE M, et al. An improved method for specific and quantitative determination of the clopidogrel active metabolite isomers in human plasma [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 105(4): 696-705.
- [5] SNOEP J D, HOVENS M M, EIKENBOOM J C, et al. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am Heart J*, 2007, 154(2): 221-231.
- [6] MEGA J L, CLOSE S L, WIVIOTT S D, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(4): 354-362.
- [7] 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): 363-375.
- [8] MAO L, JIAN C, CHANGZHI L, et al. Cytochrome CYP2C19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: a meta-analysis based on 23,035 subjects [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013, 106(10): 517-527.
- [9] PARÉ G, MEHTA S R, YUSUF S, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(18): 1704-1714.
- [10] WALLENTIN L, JAMES S, STOREY R F, 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): 1320-1328.
- [11] LIANG Z Y, HAN Y L, ZHANG X L, et al. The impact of gene polymorphism and high on-treatment platelet reactivity on clinical follow-up: outcomes in patients with acute coronary syndrome after drug-eluting stent implantation [J]. *EuroIntervention*, 2013, 9(3): 316-327.
- [12] JANG J S, CHO K I, JIN H Y, et al. Meta-analysis of cytochrome P450 2C19 polymorphism and risk of adverse clinical outcomes among coronary artery disease patients of different ethnic groups treated with clopidogrel [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(4): 502-508.
- [13] HAN Y, LV H H, 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.
- [14] MUKHERJEE D, KLINE-ROGERS E, FANG J, et al. Lack of clopidogrel-CYP3A4 statin interaction in patients with acute coronary syndrome [J]. *Heart*, 2005, 91(1): 23-26.
- [15] ANGIOLILLO D J, FERNANDEZ-ORTIZ A, BERNARDO E, et al. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(8): 1895-1900.
- [16] LAU W C, WELCH T D, SHIELDS T, et al. The effect of St John's Wort on the pharmacodynamic response of clopidogrel in hyporesponsive volunteers and patients: increased platelet inhibition by enhancement of CYP3A4 metabolic activity [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 57(1): 86-93.
- [17] KIM K A, PARK P W, PARK J Y. Effect of CYP3A5*3 genotype on the pharmacokinetics and antiplatelet effect of clopidogrel in healthy subjects [J]. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008, 64(6): 589-597.
- [18] PRIYADHARSINI R, SHEWADE D G, SUBRAJA K, et al. Single nucleotide polymorphism of CYP3A5*3 contributes to clopidogrel resistance in coronary artery disease patients among Tamilian population [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(11): 7265-7271.
- [19] ARYA V, MAHAJAN P, SARAF A, et al. Association of CYP2C19, CYP3A5 and GP1Ib/IIIa gene polymorphisms with Aspirin and Clopidogrel Resistance in a cohort of Indian patients with Coronary Artery Disease [J]. *Int J Lab Hematol*. 2015, 37(6):809-818.
- [20] SUN B, LI J, DONG M, et al. Diversity of platelet function and genetic polymorphism in clopidogrel-treated Chinese patients [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(1): 1434-1442.
- [21] BRANDT J T, CLOSE S L, ITURRIA S J, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(12): 2429-2436.
- [22] HARMSZE A, VAN WERKUM J W, BOUMAN H J, et al. Besides CYP2C19*2, the variant allele CYP2C9*3 is associated with higher on-clopidogrel platelet reactivity in patients on dual antiplatelet therapy undergoing elective coronary stent implantation [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20(1): 18-25.
- [23] PARK K W, PARK J J, JEON K H, et al. Enhanced clopidogrel responsiveness in smokers: smokers' paradox is dependent on cytochrome P450 CYP1A2 status [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(3): 665-671.
- [24] BOUMAN H J, SCHÖMIG E, VAN WERKUM J W, et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy [J]. *Nat Med*, 2011, 17(1): 110-116.
- [25] HULOT J S, COLLET J P, CAYLA G, et al. CYP2C19 but

- not PON1 genetic variants influence clopidogrel pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical efficacy in post-myocardial infarction patients [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4(5): 422-428.
- [26] LEWIS J P, FISCH A S, RYAN K, et al. Paraoxonase 1 (PON1) gene variants are not associated with clopidogrel response [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 90(4): 568-574.
- [27] CHEN Y, HUANG X, TANG Y, et al. Both PON1 Q192R and CYP2C19*2 influence platelet response to clopidogrel and ischemic events in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(6): 9266-9274.
- [28] TAUBERT D, VON BECKERATH N, GRIMBERG G, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 80(5): 486-501.
- [29] MEGA J L, CLOSE S L, WIVIOTT S D, 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): 1312-1319.
- [30] ZHANG J H, TANG X F, ZHANG Y, et al. Relationship between ABCB1 polymorphisms, thromboelastography and risk of bleeding events in clopidogrel-treated patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. *Thromb Res*, 2014, 134(5): 970-975.
- [31] WANG X Q, SHEN C L, WANG B N, et al. Genetic polymorphisms of CYP2C19 2 and ABCB1 C3435T affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel in 401 patients with acute coronary syndrome [J]. *Gene*, 2015, 558(2): 200-207.
- [32] CALDERÓN-CRUZ B, RODRÍGUEZ-GALVÁN K, MANZO-FRANCISCO L A, et al. C3435T polymorphism of the ABCB1 gene is associated with poor clopidogrel responsiveness in a Mexican population undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Thromb Res*, 2015, 136(5): 894-898.
- [33] TANG M, MUKUNDAN M, YANG J, et al. Antiplatelet agents aspirin and clopidogrel are hydrolyzed by distinct carboxylesterases, and clopidogrel is transesterified in the presence of ethyl alcohol [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 319(3): 1467-1476.
- [34] LEWIS J P, HORENSTEIN R B, RYAN K, et al. The functional G143E variant of carboxylesterase 1 is associated with increased clopidogrel active metabolite levels and greater clopidogrel response [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23(1): 1-8.
- [35] ZHU H J, WANG X, GAWRONSKI B E, et al. Carboxylesterase 1 as a determinant of clopidogrel metabolism and activation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 344(3): 665-672.
- [36] TARKIAINEN E K, HOLMBERG M T, TORNIO A, et al. Carboxylesterase 1 c.428G>A single nucleotide variation increases the antiplatelet effects of clopidogrel by reducing its hydrolysis in humans [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97(6): 650-658.
- [37] XIE C, DING X, GAO J, et al. The effects of CES1A2 A(-816)C and CYP2C19 loss-of-function polymorphisms on clopidogrel response variability among Chinese patients with coronary heart disease [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2014, 24(4): 204-210.
- [38] FONTANA P, DUPONT A, GANDRILLE S, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects [J]. *Circulation*, 2003, 108(8): 989-995.
- [39] ZOHEIR N, ABD ELHAMID S, ABULATA N, et al. P2Y12 receptor gene polymorphism and antiplatelet effect of clopidogrel in patients with coronary artery disease after coronary stenting [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2013, 24(5): 525-531.
- [40] MALEK L A, KISIEL B, SPIEWAK M, et al. Coexisting polymorphisms of P2Y12 and CYP2C19 genes as a risk factor for persistent platelet activation with clopidogrel [J]. *Circ J*, 2008, 72(7): 1165-1169.
- [41] TANG X F, ZHANG J H, WANG J, et al. Effects of coexisting polymorphisms of CYP2C19 and P2Y12 on clopidogrel responsiveness and clinical outcome in patients with acute coronary syndromes undergoing stent-based coronary intervention [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2013, 126(6): 1069-1075.
- [42] SIASOS G, KIOUFIS S, OIKONOMOU E, et al. Impact of C34T P2Y12 genotype on endothelial function and arterial stiffness in patients after percutaneous coronary intervention receiving clopidogrel [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177(3): 1073-1075.
- [43] GALASSO G, SANTULLI G, PISCIONE F, et al. The GPIIIA PLA2 polymorphism is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2010, 10: 41. Doi: 10.1186/1471-2261-10-41
- [44] MARTINEZ-QUINTANA E, CHIRINO R, NIETO-LAGO V, et al. Prognostic value of ACE I/D, AT1R A1166C, PAI-1 4G/5G and GPIIIa a1/a2 polymorphisms in myocardial infarction [J]. *Cardiol J*, 2014, 21(3): 229-237.
- [45] REBROVA T, MUSLIMOVA E F, AFANAS'EV S A, et al. Resistance to clopidogrel and polymorphism of P2RY12 and GPIIIA genes in patients with chronic coronary heart disease [J]. *Klin Med(Mosk)*, 2013, 91(8): 29-31.
- [46] LI M P, XIONG Y, XU A, et al. Association of platelet ITGA2B and ITGB3 polymorphisms with ex vivo antiplatelet effect of ticagrelor in healthy Chinese male subjects [J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(3): 263-271.
- [47] LIU M, XIAO F Y, WANG X F, et al. Gene polymorphisms, drug combination and clinical factors affecting the efficacy of clopidogrel and related distributions of genotypes [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学)*, 2015, 20(8): 915-922.

收稿日期: 2015-11-27