

中国服用氯吡格雷冠心病患者 CYP2C19 基因多态性与血小板聚集抑制率相关性研究的系统评价

谢诚, 丁肖梁, 杭永付, 缪丽燕* (苏州大学附属第一医院药学部, 江苏 苏州 215006)

摘要: 目的 系统评价服用氯吡格雷的中国冠心病患者其 CYP2C19 基因多态性与血栓弹力图(thromboelastography, TEG)检测的血小板聚集抑制率之间的相关性。方法 检索英文数据库 PubMed、Embase、Cochrane 图书馆和中文数据库中国知网(CNKI)、维普期刊资源整合服务平台(CQVIP)、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献库(CBM), 获得服用氯吡格雷且同时行 CYP2C19 基因多态性和 TEG 检测的中国冠心病患者资料。采用 RevMan 5.3 软件对患者 CYP2C19 基因多态性和 TEG 检测的血小板聚集抑制率及氯吡格雷抵抗率进行 meta 分析。结果 最终纳入 25 篇文献共计 4 967 例患者。Meta 分析显示, 快代谢型患者的血小板聚集抑制率显著高于中间代谢型[MD=9.17, 95%CI(3.68, 14.65), $P=0.001$]和弱代谢型[MD=20.63, 95%CI(11.32, 29.94), $P<0.0001$], 且中间代谢型显著高于弱代谢型[MD=11.63, 95%CI(5.60, 17.67), $P=0.0002$]。与此同时, 快代谢型患者氯吡格雷抵抗的发生风险显著低于中间代谢型[RR=0.60, 95%CI(0.53, 0.67), $P<0.0001$]和弱代谢型[RR=0.36, 95%CI(0.28, 0.47), $P<0.0001$], 且中间代谢型显著低于弱代谢型[RR=0.59, 95%CI(0.48, 0.73), $P<0.0001$]。结论 服用氯吡格雷的中国冠心病患者其 CYP2C19 基因多态性与 TEG 检测的血小板聚集抑制率之间存在明显的相关性, 但临床在制定决策时仍应结合患者具体病情对其 CYP2C19 基因型和(或)血小板聚集抑制率做出正确解读。

关键词: 中国; 冠心病; 氯吡格雷; CYP2C19; 血栓弹力图; 血小板聚集抑制率; 抵抗; 系统评价

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)07-0851-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.07.015

引用本文: 谢诚, 丁肖梁, 杭永付, 等. 中国服用氯吡格雷冠心病患者 CYP2C19 基因多态性与血小板聚集抑制率相关性研究的系统评价[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(7): 851-857.

Systematic Review of the Relationship Between CYP2C19 Gene Polymorphism and Platelet Aggregation Inhibition Rate in Chinese Patients Taking Clopidogrel for Coronary Artery Disease

XIE Cheng, DING Xiaoliang, HANG Yongfu, MIAO Liyan* (Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically evaluate the correlation between CYP2C19 gene polymorphism and platelet aggregation inhibition rate detected by thromboelastography in Chinese patients taking clopidogrel for coronary artery disease. **METHODS** Databases of PubMed, Embase, Cochrane's Library, CNKI, CQVIP, Wanfang and CBM were systematically searched for Chinese patients taking clopidogrel and simultaneously with CYP2C19 gene polymorphism and detected by thromboelastography. Meta-analyses of CYP2C19 gene polymorphism and platelet inhibition rate and the rate of clopidogrel resistance were performed with RevMan 5.3. **RESULTS** Twenty-five articles involving 4 967 patients were included for meta-analyses. For the platelet aggregation inhibition rate, extensive metabolizer was significant higher than intermediate metabolizer[MD=9.17, 95%CI(3.68, 14.65), $P=0.001$] and poor metabolizer[MD=20.63, 95%CI(11.32, 29.94), $P<0.0001$], and intermediate metabolizer was significant higher than poor metabolizer[MD=11.63, 95%CI(5.60, 17.67), $P=0.0002$]. Meanwhile, for the rate of clopidogrel resistance, extensive metabolizer was significant lower than intermediate metabolizer[RR=0.60, 95%CI(0.53, 0.67), $P<0.0001$] and poor metabolizer[RR=0.36, 95%CI(0.28, 0.47), $P<0.0001$], and intermediate metabolizer was significant lower than poor metabolizer[RR=0.59, 95%CI(0.48, 0.73), $P<0.0001$]. **CONCLUSION** Although there is a significant correlation between the CYP2C19 gene polymorphism and the platelet aggregation inhibition rate detected by thromboelastography in Chinese patients taking clopidogrel for coronary artery disease, clinicians shall make the right

基金项目: 国家临床重点专科(临床药学)建设项目[卫生部部属(管)医疗机构临床学科重点项目建设专项资金](国卫办医函[2018]292号)

作者简介: 谢诚, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: (0512)67781403 E-mail: xiecheng_1999@163.com *通信作者: 缪丽燕, 女, 博导, 主任药师 Tel: (0512)67780040 E-mail: miaolysuzhou@163.com

interpretation with the CYP2C19 gene polymorphism and(or) the platelet aggregation inhibition rate, and clinical decision shall be made in combination with patient's specific conditions.

KEYWORDS: Chinese; coronary artery disease; clopidogrel; CYP2C19; thromboelastography; platelet aggregation inhibition rate; resistance; systematic review

氯吡格雷作为一种二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)受体拮抗剂目前已广泛用于冠心病(coronary artery disease, CHD)的二级预防^[1], 但不同患者对氯吡格雷表现出明显的个体差异^[2], 即便遵照指南推荐用药仍有约 1/3 的患者因存在血小板高反应性(high on-treatment platelet reactivity, HTPR)成为再发主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)的高危人群^[3]。虽然欧美指南^[4-5]均不建议进行 CYP2C19 基因型检测和血小板功能检测, 但由于东方人群中 CYP2C19 弱代谢型的发生频率远高于欧美人群^[6], 因此我国 2014 年发布的《抗血小板药物治疗反应多样性临床检测和处理的专家建议》^[7]和 2018 年发布的《血小板功能检测在急性冠脉综合征患者抗血小板治疗中的应用专家共识》^[8]均建议对于缺血高风险或治疗策略调整者可进行 CYP2C19 基因型检测和(或)血小板功能检测。然而, 有部分国外学者发现, CYP2C19 基因多态性与血小板聚集抑制率及发生抵抗并不存在相关性^[9-10], 且国内相关研究也并未得出一致结论。为此, 本研究拟对服用氯吡格雷的中国 CHD 患者的 CYP2C19 基因多态性与血栓弹力图(thromboelastography, TEG)检测的血小板聚集抑制率之间的相关性进行系统评价, 以期临床制定决策提供证据和参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的临床病例对照研究, 语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 服用氯吡格雷的中国 CHD 患者, 且均进行 CYP2C19 基因多态性和 TEG 检测, 并根据 CYP2C19 基因型分为快代谢型(extensive metabolizer, EM)[即未携带 CYP2C19 功能缺失(loss-of-function, LOF)等位基因(*CYP2C19* *1/*1)]、中间代谢型(intermediate metabolizer, IM)[即携带 1 个 LOF 等位基因(*CYP2C19* *1/*2 或 *1/*3)]和弱代谢型(poor metabolizer, PM)[即携带 2 个 LOF 等位基因(*CYP2C19* *2/*2 或 *3/*3 或 *2/*3)]。

1.1.3 结局指标 比较不同 CYP2C19 基因型患者

TEG 检测的血小板聚集抑制率和(或)抵抗率。

1.1.4 排除标准 服用除氯吡格雷以外的 ADP 受体拮抗剂; 采用 TEG 以外的方法检测血小板聚集抑制率; 系统评价或个案报道; 未提供具体数据。

1.2 检索策略

英文文献检索 PubMed、Embase 和 Cochrane 图书馆数据库, 检索式为“Clopidogrel” AND “CYP2C19” AND “Thromboelastography”; 中文文献检索中国知网(CNKI)、维普期刊资源整合服务平台(CQVIP)、万方数据知识服务平台和中国生物医学文献库(CBM), 检索式为“氯吡格雷”和“CYP2C19”和“血栓弹力图”。所有数据库检索时间均从建库至 2018 年 12 月。

1.3 资料提取

由 2 名研究者按上述纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧, 通过讨论或者与第 3 名研究者协商解决。首先阅读题目和摘要排除不相关文献, 并对排除理由进行归类, 对于可能纳入的文献通过阅读全文后再进行资料提取。提取内容主要包括: 第一作者、发表年代、样本量、基因型、血小板聚集抑制率和氯吡格雷抵抗率等。

1.4 质量评价

采用纽卡斯尔-渥太华量表(The Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[11]分别从研究人群选择、组间可比性和暴露因素测量 3 个方面对文献进行质量评价。总分为 9 分, 得分 ≥ 6 分为高质量研究。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。计数资料采用相对危险度(risk ratio, *RR*)表示效应量, 计量资料采用加权均数差(mean difference, *MD*)表示效应量, 各效应量区间估计采用 95%置信区间(*CI*)。采用 I^2 检验对纳入研究进行异质性检验, 若各研究间无统计学异质性($P \geq 0.05$, $I^2 \leq 50\%$), 采用固定效应模型合并效应量; 反之, 则采用随机效应模型合并效应量。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。敏感性分析通过依次剔除单个文献后观察最终结果和异质性是否发生变化。

2 结果

2.1 文献检索结果

共获得文献 126 篇,通过去除重复文献、阅读题目和摘要后排除与本研究明显无关的文献共计 68 篇,对剩下的 58 篇文献进一步查看全文,最终纳入 25 篇文献^[12-36]。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究基本信息

共纳入 25 篇文献^[12-36]合计 4 967 例患者,其中 2 篇文献^[15,18]仅报道了血小板聚集抑制率,15 篇文献^[12-13,21-24,26-28,30-35]仅报道了氯吡格雷抵抗率,8 篇文献^[14,16-17,19-20,25,29,36]同时报道了血小板聚集抑制率和氯吡格雷抵抗率。氯吡格雷抵抗定义为血小板聚集抑制率<20%的有 4 篇^[13,21,23,30],<30%的有 14 篇^[12,16-17,19-20,24-27,32-36],<50%的有 5 篇^[14,22,28-29,31]。NOS 评分为 7 分的有 17 篇^[12-17,20-27,30-32],8 分的有 8 篇^[18-19,28-29,33-36]。纳入研究基本特征见表 1。

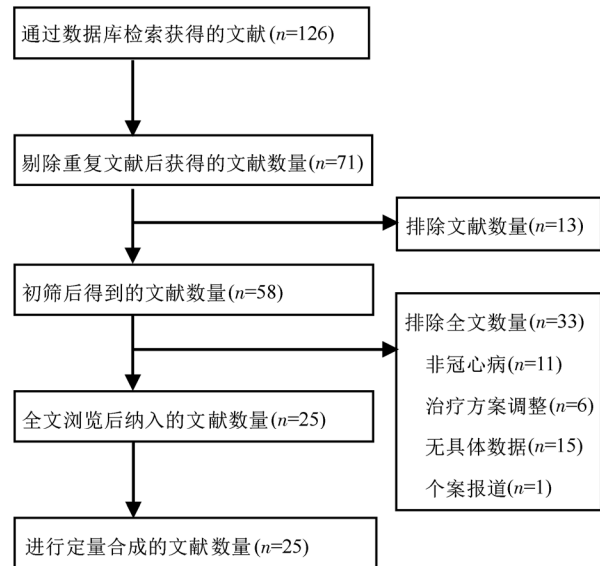


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Study selection process

表 1 纳入研究基本特征

Tab. 1 Main characteristics of included studies

作者	发表年份	例数	CYP2C19 基因型 (EM/IM/PM)	指标	氯吡格雷抵抗截断点	NOS 评分
Wu, et al ^[12]	2012	233	84/112/37	氯吡格雷抵抗率	<30%	7
冯端浩, 等 ^[13]	2012	127	53/60/14	氯吡格雷抵抗率	<20%	7
董堵堃, 等 ^[14]	2013	70	28/35/7	血小板聚集抑制率、氯吡格雷抵抗率	<50%	7
吴小利, 等 ^[15]	2014	104	45/47/12	血小板聚集抑制率	NA	7
Liu, et al ^[16]	2015	116	48/66/2	血小板聚集抑制率、氯吡格雷抵抗率	<30%	7
魏欣, 等 ^[17]	2015	110	59/33/18	血小板聚集抑制率、氯吡格雷抵抗率	<30%	7
姜阳, 等 ^[18]	2015	102	44/44/14	血小板聚集抑制率	NA	8
胡瑛, 等 ^[19]	2015	280	103/165/12	血小板聚集抑制率、氯吡格雷抵抗率	<30%	8
孙亚勤, 等 ^[20]	2015	200	90/87/23	血小板聚集抑制率、氯吡格雷抵抗率	<30%	7
付东亮, 等 ^[21]	2015	500	210/224/66	氯吡格雷抵抗率	<20%	7
周超飞, 等 ^[22]	2016	300	115/157/28	氯吡格雷抵抗率	<50%	7
陈虹, 等 ^[23]	2016	283	106/128/49	氯吡格雷抵抗率	<20%	7
段明勤, 等 ^[24]	2016	230	128/66/36	氯吡格雷抵抗率	<30%	7
孙迪迪, 等 ^[25]	2016	73	26/35/12	血小板聚集抑制率、氯吡格雷抵抗率	<30%	7
马硝惟, 等 ^[26]	2016	299	112/150/37	氯吡格雷抵抗率	<30%	7
Nie, et al ^[27]	2017	180	77/77/26	氯吡格雷抵抗率	<30%	7
庄金龙, 等 ^[28]	2017	210	94/91/25	氯吡格雷抵抗率	<50%	8
李厚敏, 等 ^[29]	2017	123	55/51/17	血小板聚集抑制率、氯吡格雷抵抗率	<50%	8
裴斐, 等 ^[30]	2017	100	58/26/16	氯吡格雷抵抗率	<20%	7
梁欣, 等 ^[31]	2017	175	63/94/18	氯吡格雷抵抗率	<50%	7
李广华, 等 ^[32]	2017	425	187/188/50	氯吡格雷抵抗率	<30%	7
Zhuo, et al ^[33]	2018	101	38/53/10	氯吡格雷抵抗率	<30%	8
王豪, 等 ^[34]	2018	404	184/183/37	氯吡格雷抵抗率	<30%	8
崔永亮, 等 ^[35]	2018	124	44/56/24	氯吡格雷抵抗率	<30%	8
孟哲, 等 ^[36]	2018	98	35/56/7	血小板聚集抑制率、氯吡格雷抵抗率	<30%	8

注: NA—原始文献未提及。

Note: NA—not mentioned in the original literature.

2.3 血小板聚集抑制率

2.3.1 EM 与 IM 共纳入 10 篇文献^[14-20,25,29,36] 合计 1 152 例患者, 各研究间有统计学异质性 ($P<0.05$, $I^2=89\%$), 采用随机效应模型合并效应量进行分析, meta 分析结果显示, EM 患者的血小板聚集抑制率显著高于 IM 患者 [$MD=9.17$, $95\%CI(3.68, 14.65)$, $P=0.001$], 结果见图 2。

2.3.2 EM 与 PM 共纳入 10 篇文献^[14-20,25,29,36] 合计 658 例患者, 各研究间有统计学异质性 ($P<0.05$, $I^2=92\%$), 采用随机效应模型合并效应量进行分析, meta 分析结果显示, EM 患者的血小板聚集抑制率显著高于 PM 患者 [$MD=20.63$, $95\%CI(11.32, 29.94)$, $P<0.000 1$], 结果见图 3。

2.3.3 IM 与 PM 共纳入 10 篇文献^[14-20,25,29,36] 合计 744 例患者, 各研究间有统计学异质性 ($P<0.05$, $I^2=79\%$), 采用随机效应模型合并效应量进行分析, meta 分析结果显示 IM 患者的血小板聚集抑制率显著高于 PM 患者 [$MD=11.63$, $95\%CI(5.60, 17.67)$, $P=0.000 2$], 结果见图 4。

2.4 氯吡格雷抵抗

由于不同研究对于氯吡格雷抵抗截断点的定义存在差异, 故同时分别对血小板聚集抑制率

$<20\%$, $<30\%$ 和 $<50\%$ 的原始研究进行亚组分析。

2.4.1 EM 与 IM 共纳入 23 篇文献^[12-14,16-17,19-36] 合计 4 099 例患者, 各研究间有统计学异质性 ($P<0.05$, $I^2=49\%$), 采用随机效应模型合并效应量进行分析, meta 分析结果显示, EM 患者氯吡格雷抵抗的发生风险显著低于 IM 患者 [$RR=0.60$, $95\%CI(0.53, 0.67)$, $P<0.000 01$], 亚组分析结果见表 2。

2.4.2 EM 与 PM 共纳入 23 篇文献^[12-14,16-17,19-36] 合计 2 520 例患者, 各研究间有统计学异质性 ($P<0.05$, $I^2=72\%$), 采用随机效应模型合并效应量进行分析, meta 分析结果显示, EM 患者氯吡格雷抵抗的发生风险显著低于 PM 患者 [$RR=0.36$, $95\%CI(0.28, 0.47)$, $P<0.000 01$], 亚组分析结果见表 2。

2.4.3 IM 与 PM 共纳入 23 篇文献^[12-14,16-17,19-36] 合计 2 710 例患者, 各研究间有统计学异质性 ($P<0.05$, $I^2=72\%$), 采用随机效应模型合并效应量进行分析, meta 分析结果显示, IM 患者氯吡格雷抵抗的发生风险显著低于 PM 患者 [$RR=0.59$, $95\%CI(0.48, 0.73)$, $P<0.000 01$], 亚组分析结果见表 2。

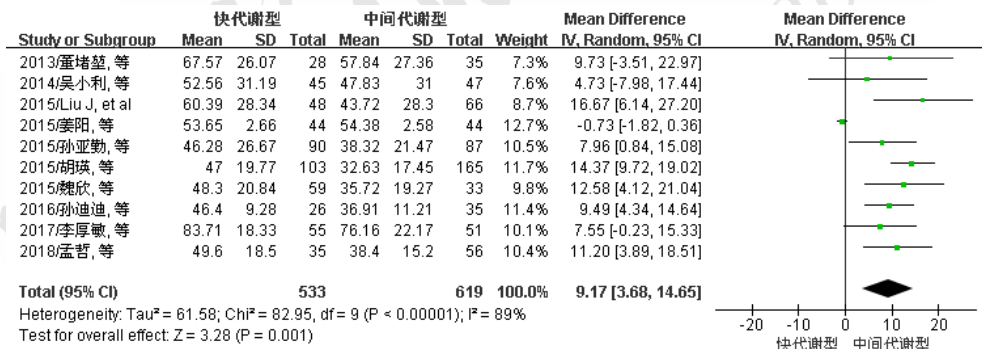


图 2 快代谢型与中间代谢型患者血小板聚集抑制率的 meta 分析

Fig. 2 Meta-analysis of platelet aggregation inhibition rate in extensive metabolizer and intermediate metabolizer patients

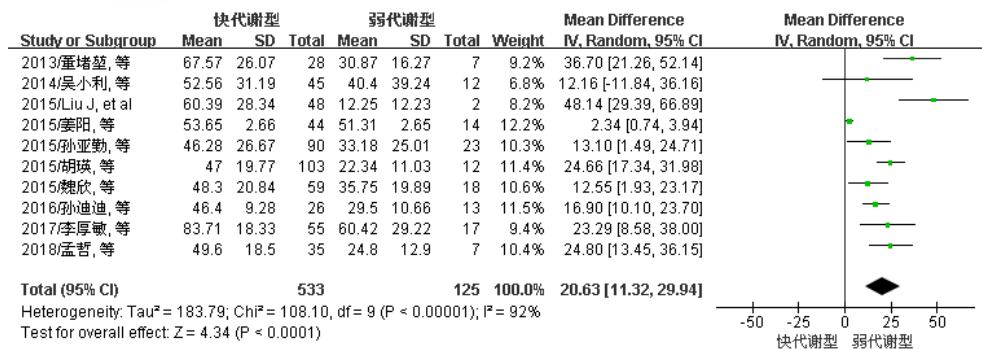


图 3 快代谢型与弱代谢型患者血小板聚集抑制率的 meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis of platelet aggregation inhibition rate in extensive metabolizer and poor metabolizer patients

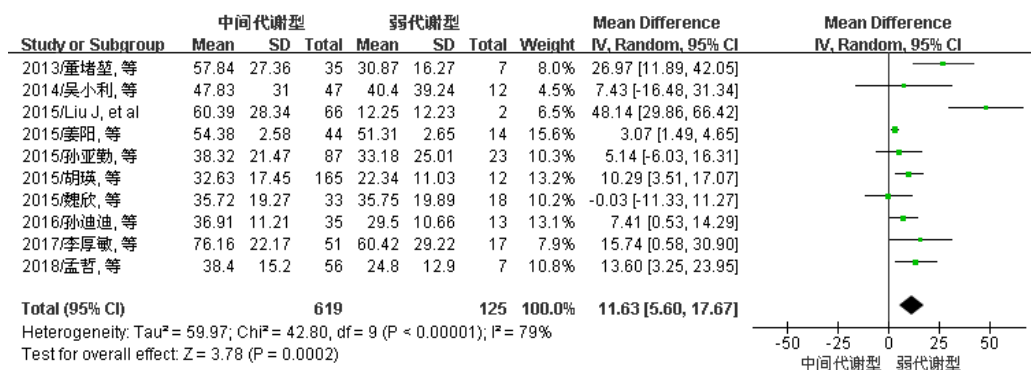


图4 中间代谢型与弱代谢型患者血小板聚集抑制率的 meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of platelet aggregation inhibition rate in intermediate metabolizer and poor metabolizer patients

表2 不同代谢型患者氯吡格雷抵抗发生风险的 meta 分析[RR, (95%CI), P]

Tab. 2 Meta-analysis of the risk of clopidogrel resistance in patients with different metabolites [RR, (95% CI), P]

亚组分析	EM 与 IM	EM 与 PM	IM 与 PM
血小板聚集抑制率<20%	0.70, (0.49, 0.99), 0.04	0.28, (0.12, 0.67), 0.004	0.40, (0.20, 0.80), 0.01
血小板聚集抑制率<30%	0.59, (0.47, 0.75), <0.000 01	0.44, (0.31, 0.62), <0.000 01	0.74, (0.58, 0.93), 0.001
血小板聚集抑制率<50%	0.58, (0.37, 0.91), 0.000 2	0.25, (0.14, 0.42), <0.000 01	0.44, (0.27, 0.70), 0.000 5

2.5 敏感性分析

通过逐一剔除单篇文献后再重新计算 MD 和 RR 效应值,结果显示上述效应值均未出现明显的统计学差异,故考虑结果稳定可信。

3 讨论

血小板活化是 CHD 发病的关键,故抗血小板治疗是贯穿其二级预防的重要组成部分。目前对于服用氯吡格雷的患者是否需要行 CYP2C19 基因型检测和血小板功能检测还存在较大争议,主要是基于上述检测结果进行治疗方案调整的随机对照试验并未得出一致结果^[37]。而与此同时,上述 2 种检测手段分别代表的是氯吡格雷的活化代谢率和血小板聚集抑制率,就实验室检测方法本身而言,是否具有相关性也尚不明确。本研究结果显示,对于服用氯吡格雷的 EM 患者其血小板聚集抑制率显著高于 IM 和 PM,而其发生氯吡格雷抵抗的风险则显著低于 IM 和 PM,且 IM 和 PM 之间亦具有显著性差异。

众多的临床研究数据显示,在抗血小板治疗过程中 HTPR 与临床缺血事件的再发生密切相关,HTPR 患者早期和晚期支架内血栓风险分别是非 HTPR 患者的 3.0 倍和 2.49 倍^[38-39]。因此,血小板功能检测可以了解个体对抗血小板药物的反应性,帮助临床制定抗血小板治疗策略,提高治疗的有效性和安全性^[40]。虽然光学血小板聚集度监测(light transmission aggregometry, LTA)作为最经

典的检测方法被认为是评价血小板功能的“金标准”,但 LTA 法主要反映的是血小板的聚集功能,而 TEG 则可完整地模拟血小板在整个凝血过程的作用,且有研究显示,其检测结果与 LTA 法有很好的相关性^[41]。与此同时,氯吡格雷作为前体药物需经肝脏 P450 酶系代谢成为活性代谢产物后才发挥抗血小板作用。研究已证实 CYP2C19 基因型变异是影响其抗血小板治疗效果进而导致再发 MACE 的一个重要危险因素,其中 CYP2C19*2 会导致无功能蛋白产生, CYP2C19*3 则导致不成熟密码子生成,两者可解释约 12%的归因效应^[42]。有文献指出^[43],对于进行血小板功能检测的患者可在充分评估其他影响因素后进行 CYP2C19 基因型检测,有助于判断患者是否需要调整治疗方案。

尽管本研究共纳入了 25 篇文献,合计 4 967 例患者,结果提示 CYP2C19 基因多态性与 TEG 检测的血小板聚集抑制率之间存在极显著的相关性,但仍存在一定的缺陷:①单个研究的样本量普遍较少;②不同研究对于氯吡格雷抵抗设置的截断点存在差异;③多数研究未观察患者的临床预后。基于上述原因,临床在制定决策时仍应结合患者具体病情对其 CYP2C19 基因型和(或)TEG 检测的血小板聚集抑制率做出正确解读,而两者对患者长期预后的影响还有待于大规模的临床试验加以进一步研究。

REFERENCES

- [1] 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[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(6): 19-108.
- [2] MICHELSON A D, BHATT D L. How I use laboratory monitoring of antiplatelet therapy [J]. *Blood*, 2017, 130(6): 713-721.
- [3] BREET N J, VAN WERKUM J W, BOUMAN H J, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation [J]. *JAMA*, 2010, 303(8): 754-762.
- [4] AMSTERDAM E A, WENGER N K, BRINDIS R G, et al. 2014 *AHA/ACC* guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(24): e139-e228.
- [5] AUTHORS/TASK FORCE MEMBERS, WINDECKER S, KOLH P, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: The task force on myocardial revascularization of the European society of cardiology (ESC) and the European association for cardio-thoracic surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European association of percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(37): 2541-2619.
- [6] SCOTT S A, SANGKULH K, STEIN C M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(3): 317-323.
- [7] 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. 抗血小板药物治疗反应多样性临床检测和处理的中国专家建议[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(12): 986-991.
- [8] 世界华人检验与病理医师协会, 中国医师协会检验医师分会心血管检验医学专业委员会. 血小板功能检测在急性冠脉综合征患者抗血小板治疗中的应用专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(22): 1743-1751.
- [9] BAUER T, BOUMAN H J, VAN WERKUM J W, et al. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: Systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2011(343): d4588.
- [10] FIFI J T, BROCKINGTON C, NARANG J, et al. Clopidogrel resistance is associated with thromboembolic complications in patients undergoing neurovascular stenting [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34(4): 716-720.
- [11] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [12] WU H Y, QIAN J Y, SUN A J, et al. Association of CYP2C19 genotype with periprocedural myocardial infarction after uneventful stent implantation in Chinese patients receiving clopidogrel pretreatment [J]. *Circ J*, 2012, 76(12): 2773-2778.
- [13] FENG D H, LIU Z, ZHAO G R, et al. A preliminary study on the relationship between genetic polymorphism of CYP2C19 and standard dosages of clopidogrel after percutaneous coronary intervention on cardiovascular events [J]. *Pharm J Chin PLA(解放军药学报)*, 2012, 28(6): 487-490.
- [14] DONG D K, MENG S, CHEN J W, et al. Value of CYP2C19 genotype predicted by thromboelastography in guiding clopidogrel treatment following percutaneous coronary intervention [J]. *Acad J Second Mil Med Univ(第二军医大学学报)*, 2013, 34(7): 732-737.
- [15] WU X L, LI J, XIANG D J, et al. Influence of CYP2C19 and P2Y hotspot mutations on high platelet reactivity in patients with clopidogrel intake [J]. *Chin J Lab Med(中华检验医学杂志)*, 2014, 37(3): 198-202.
- [16] LIU J, NIE X Y, ZHANG Y, et al. CYP2C19*2 and other allelic variants affecting platelet response to clopidogrel tested by thrombelastography in patients with acute coronary syndrome [J]. *Chin Med J*, 2015, 128(16): 2183-2188.
- [17] WEI X, DU F H. Relationship between polymorphism of cytochrome P450 2C19 and clinical response to clopidogrel [J]. *Clin Med China(中国综合临床)*, 2015, 31(8): 711-715.
- [18] JIANG Y, DONG P, WANG L Z, et al. The study of CYP2C19 gene polymorphisms screening in evaluation of antiplatelet therapy after PCI in acute coronary syndrome [J]. *Mol Cardiol China(中国分子心脏病学杂志)*, 2015, 15(3): 1308-1310.
- [19] HU Y, TAN H, CHEN Y J, et al. Relationship of CYP2C19 gene polymorphisms, clopidogrel resistance and prognosis in patients with coronary heart disease after PCI [J]. *Mol Cardiol China(中国分子心脏病学杂志)*, 2015, 15(2): 1250-1255.
- [20] SUN Y Q, YANG S L, YANG Y. Correlation between clopidogrel low response and CYP2C19 gene polymorphism in CAD patients after PCI [J]. *Med J Chin People's Armed Police Forces(武警医学)*, 2015, 26(6): 580-583, 586.
- [21] FU D L, LIU X F, PENG W H, et al. Correlation study between CYP2C19 genotype and platelet inhibition rate in patients taking clopidogrel with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention [J]. *Chin J Cardiovasc Med(中国心血管杂志)*, 2015, 20(6): 434-437.
- [22] ZHOU C F, REN Y H, SONG Y Q, et al. Relationship between ATP-binding cassette subfamily B member 1 and cytochrome P450 2C19 polymorphisms and the effect of clopidogrel post percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome [J]. *Chin J Cardiol(中华心血管病杂志)*, 2016, 44(4): 309-314.
- [23] CHEN H, CHEN H. Correlation study of CYP2C19 genotypes on peri-procedural myocardial infarction in patients with percutaneous coronary intervention [J]. *Chin Circ J(中国循环杂志)*, 2016, 31(8): 742-745.
- [24] DUAN M Q, HUANG G R, CAO X C, et al. Association of CYP2C19 gene polymorphism with the efficacy of clopidogrel in elderly patients undergone percutaneous coronary intervention [J]. *Chin J Geriatr(中华老年医学杂志)*, 2016, 35(9): 948-950.
- [25] SUN D D, YUAN D D, ZHAO Y J, et al. Relationship between CYP2C19 gene polymorphisms and clopidogrel resistance in patients after PCI [J]. *Eval Anal Drug - Use Hosp China(中国医院用药评价与分析)*, 2016, 16(9): 1175-1177.
- [26] MA X W, GU Z C, SHEN L, et al. The association of genetic polymorphism with clopidogrel resistance among patients after percutaneous coronary intervention [J]. *Chin J Lab Med(中华检验医学杂志)*, 2016, 39(9): 678-684.
- [27] NIE X Y, LI J L, ZHANG Y, et al. Haplotype of platelet receptor P2RY12 gene is associated with residual clopidogrel on-treatment platelet reactivity [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2017, 18(1): 37-47.
- [28] ZHUANG J L, DENG J X, CHEN J S, et al. Association between CYP2C19 gene polymorphism and platelet inhibition rate in patients undergoing PCI surgery [J]. *Chin J Cardiovasc Res(中国心血管病研究)*, 2017, 15(6): 518-522, back page 1.

- [29] LI H M, FENG Y X, HUANG Y L, et al. The relationship of CYP2C19 gene polymorphism with clopidogrel responsiveness and the level of EETs in patients with acute coronary syndrome [J]. J Pract Med(实用医学杂志), 2017, 33(6): 912-916.
- [30] PEI F, HAN Y. Association between clopidogrel gene polymorphism and thromboembolism [J]. Clin Med J(临床药物治疗杂志), 2017, 15(9): 21-23.
- [31] LIANG X, CHEN S C, XIA B B, et al. Study on the association between cytochrome P450 2C19, PON₁ and ABCB1 gene polymorphism and clopidogrel resistance [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2017, 33(7): 585-588.
- [32] LI G H, LI Y H, FAN X B, et al. Comparatively study on the thromboelastography and light transmission aggregometry for platelet aggregation in acute coronary syndrome patients after percutaneous coronary intervention under antiplatelet therapy [J]. J Clin Transfus Lab Med(临床输血与检验), 2017, 19(1): 59-63.
- [33] ZHUO Z L, XIAN H P, LONG Y, et al. Association between CYP2C19 and ABCB1 polymorphisms and clopidogrel resistance in clopidogrel-treated Chinese patients [J]. Anatol J Cardiol, 2018, 19(2): 123-129.
- [34] WANG H, ZHANG X, ZHU J F, et al. Correlations of CYP2C19 gene polymorphism with platelet inhibition rate and clopidogrel low responsiveness [J]. J Pract Med(实用医学杂志), 2018, 34(1): 128-131.
- [35] 崔永亮, 苗立夫, 李健, 等. 冠心病介入术后患者 CYP2C19 基因多态性与血小板抑制率的关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(4): 461-463.
- [36] MENG Z, WANG L L, LI L. Administration of clopidogrel in patients after percutaneous coronary intervention [J]. Chin J Geriatr(中华老年医学杂志), 2018, 37(1): 15-18.
- [37] XIE C, DING X L, HANG Y F, et al. Efficacy and safety of individualized antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A meta-analysis [J]. China Pharm(中国药房), 2019, 30(3): 397-402.
- [38] STONE G W, WITZENBICHLER B, WEISZ G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): A prospective multicentre registry study [J]. Lancet, 2013, 382(9892): 614-623.
- [39] PRICE M J, ANGIOLILLO D J, TEIRSTEIN P S, et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: A time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y₁₂ assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial [J]. Circulation, 2011, 124(10): 1132-1137.
- [40] CECCHI E, MARCUCCI R, CHIOSTRI M, et al. Dual antiplatelet therapy tailored on platelet function test after coronary stent implantation: A real-world experience [J]. Intern Emerg Med, 2015, 10(7): 805-814.
- [41] HOBSON A R, AGARWALA R A, SWALLOW R A, et al. Thrombelastography: current clinical applications and its potential role in interventional cardiology [J]. Platelets, 2006, 17(8): 509-518.
- [42] SHULDINER A R, O'CONNELL J R, BLIDEN K P, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy [J]. JAMA, 2009, 302(8): 849-857.
- [43] FRANCHI F, ANGIOLILLO D J. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome [J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(1): 30-47.

收稿日期: 2019-05-08

(本文责编: 李艳芳)