

# 冠心病患者中 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗及预后相关性研究进展

杨春光,任淑珍

(阜阳市第二人民医院药学部,安徽 阜阳 236000)

**摘要:**氯吡格雷是一种临床疗效良好的抗血小板药物,能够显著降低冠心病患者特别是血管支架术后患者的主要不良心血管事件的风险,然而在实际临床应用过程中,部分患者却存在着不同程度的氯吡格雷抵抗现象。氯吡格雷抵抗受多种因素影响,而 CYP2C19 基因多态性是其最重要的内部因素,合并用药是其主要临床因素之一。该研究对冠心病患者在介入治疗后服用氯吡格雷或合并质子泵抑制剂用药后,发生不良预后是否与 CYP2C19 基因多态性相关的研究现状进行综述,旨在对氯吡格雷在临床个体化给药方案提供一定的相关参考依据。

**关键词:**CYP2C19 基因多态性;氯吡格雷抵抗;个体化给药

**doi:**10.3969/j.issn.1009-6469.2016.10.002

## Research progress in the correlation between CYP2C19 gene polymorphism and clopidogrel resistance and prognosis in patients with coronary heart disease

YANG Chunguang, REN Shuzhen

(Department of Pharmacy, The Second People's Hospital of Fuyang, Fuyang Anhui 236000, China)

**Abstract:** Clopidogrel is an effectively-prescribed antiplatelet medication, which can reduce the risk of major adverse cardiovascular event in coronary heart disease patients especially those undergoing percutaneous coronary intervention. However some sufferers had clopidogrel resistance. Researches suggest that clopidogrel resistance is influenced by many factors, CYP2C19 gene polymorphism being the most important internal factors and drug combination one of the major clinical factors. While studying coronary heart disease patients taking clopidogrel or merging of proton pump inhibitors after interventional therapy, we review the relationship between poor prognosis and CYP2C19 gene polymorphisms. After this discussion, the guiding reference is used for individualized drug administration.

**Key words:** CYP2C19 gene polymorphism; Clopidogrel resistance; Individualized drug administration

冠心病是由冠状动脉粥样硬化而造成血管腔狭窄,冠脉循环障碍,是心肌损害的一种常见心脏病。随着近年来生活水平不断的提高,高脂高糖等营养不均衡摄入、运动减少等一系列因素导致冠心病发病率和死亡率呈逐年增加的趋势。而目前治

疗冠心病的主要手段就是经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI),但是在实际的临床治疗过程中却存在一定的局限性,如急性或亚急性血栓形成、冠脉支架内再狭窄等,常导致病人死亡或心肌梗死<sup>[1]</sup>,还会引起中风或肾坏

[35] Muller C. New ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Swiss Med Wkly*, 2012, 142(3):13514.

[36] 宁博,杨朝群. 心肌肌钙蛋白 T 在放射性心肌损伤监测中的价值[J]. *医学综述*, 2011, 17(5):655-658.

[37] Fu W, Yang Y, Li X, et al. Dosimetric effects of patient rotational setup errors on prostate IMRT treatments [J]. *Phys Med Biol*, 2006, 51(20):5321-5331.

[38] Stewart FA. Mechanisms and dose-response relationships for radiation induced cardiovascular disease [J]. *Ann ICRP*, 2012, 41(3/4):72-79.

[39] 吕鹏,臧爱民. 血清肌钙蛋白 I 在放射性心脏损伤中的变化及

右丙亚胺对其影响[J]. *长治医学院学报*, 2013, 27(2):94-96.

[40] 王子文,郭爱云,郭晓明,等. 血活素防治放射性心脏损伤的临床对比研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2001, 21(4):249.

[41] 董六一,范一菲,邵旭,等. 牡荆素对大鼠心肌缺血再灌注损伤诱导细胞凋亡的影响[J]. *中成药*, 2011, 33(6):1041-1044.

[42] 俸艳英,阳志军. 乳腺癌辅助放射治疗致心电图异常分析[J]. *广西医科大学学报*, 2014, 31(3):451-453.

[43] Sridharan V, Tripathi P, Sharma S, et al. Effects of late administration of pentoxifylline and tocotrienols in an image-guided rat model of localized heart irradiation [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(7):1371-1381.

(收稿日期:2016-02-23,修回日期:2016-07-13)

死<sup>[2]</sup>,带来严重的临床后果。因此,氯吡格雷作为其中抗血小板治疗的作用是 PCI 不可或缺的重要环节。

氯吡格雷是一种经典的抗血小板药物,与阿司匹林联合作为双重抗血小板治疗是 PCI 患者的标准方案,能明显降低 PCI 术后主要不良心脏事件且再出血的发生率<sup>[3]</sup>。但在研究和临床实践中发现,氯吡格雷在冠心病患者群体中的抗血小板作用会经常表现出很大的个体差异,有些患者对氯吡格雷的抗血小板作用出现低反应甚至毫无应答,此种现象被称作氯吡格雷抵抗(CR)。CYP2C19 是细胞色素 P450 药物代谢酶系中的重要成员,氯吡格雷在体内参与生物代谢的过程中,CYP2C19 是重要的酶,该酶活性又恰恰和 CYP2C19 基因多态性的存在有着非常紧密的关系<sup>[4]</sup>。近年来,在氯吡格雷临床用药的过程中,CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗及临床终点事件的关系日渐成为研究的热点<sup>[5]</sup>,本研究将对其研究现状作一综述。

## 1 氯吡格雷的临床应用

氯吡格雷属于噻吩吡啶类抗血小板药物,本身无生物学活性,在口服经肠道吸收后,仅有 15% 的氯吡格雷会通过肝脏细胞色素 P450 (CYP) 介导的途径代谢,转化为活性代谢物(硫醇衍生物,血中还检测不到这种代谢产物)后,与血小板表面 P2Y<sub>12</sub> 受体结合,进而促进舒血管物质刺激磷酸蛋白(VASP)的磷酸化,抑制纤维蛋白受体(GP II b/III a)活化以及继发的二磷酸腺苷(ADP)介导的 GP II b/III a 复合物的活化,继而发挥其抑制血小板聚集的作用。除此以外氯吡格雷的抗血小板作用还存在着时间和剂量依赖性<sup>[6]</sup>。

在抗血小板治疗过程中,氯吡格雷有 20 多年稳定的临床使用史。临床研究<sup>[7]</sup>显示对于不稳定心绞痛进行介入的患者,术后长期的氯吡格雷单用或与阿司匹林联合使用可预防支架血栓的发生。然而,在临床实际工作中,氯吡格雷的抗血小板作用并不能使所有患者受益,部分冠心病患者对氯吡格雷的心血管保护作用存在着抵抗,CR 可独立预测使用氯吡格雷患者的心血管不良临床事件及血栓。

## 2 氯吡格雷抵抗与血小板功能检测

虽然临床发现并已经证实了 CR 存在,但对它的定义在国际上仍缺乏公认的一致性的标准。实验室主要利用血小板聚集率<sup>[8]</sup>或 VASP 磷酸化水平<sup>[9]</sup>等以此评估抵抗的程度。根据有关文献报告<sup>[10-11]</sup>,在氯吡格雷临床用药的过程中,CR 发生

率差别较大,大约在 11% ~ 44% 不等,可能是由于检测方法、研究的样本数量不同、研究的患者个体差异等导致。与阿司匹林抵抗相似,CR 可能会引起严重的问题。Vadász 等<sup>[12]</sup>系统的探讨 CR 现象在临床实践中的意义,发现心血管不良事件的发生和氯吡格雷抵抗的程度具有一定的相关性。Liu 等<sup>[13]</sup>对 863 例 PCI 患者进行了 CR 与临床预后关系的临床观察。研究表明:CR 患者的临床缺血事件发生率高于正常反应者 10 倍,其发生主要不良心血管事件(MACE)的风险是正常反应者的 8 倍。因此,可以认为 CR 患者代表了一组高危患者,并具有较高的终点事件发生率。

CR 患者出现血栓,提示血小板活性依然存在,因此对其进行血小板功能检测显得尤为重要。目前血小板功能检测方法主要包括:流式细胞仪检测 P2Y<sub>12</sub> 特异的血管舒张剂刺激的磷酸蛋白(VASP)、WBA、床旁应用的 P2Y<sub>12</sub> 受体反应单位测定(VerifyNow)及基因检测、ADP 诱导的血小板聚集[采用透光率集合度测定(LTA)、流式细胞仪、血栓弹力图]以及 PFA-100 和 PlaCor PRT<sup>[14]</sup>。这些检测方法中,大多不仅临床预测价值不高而且距临床大规模应用还有明显的差距:LTA 法太繁杂、TEG 法太费时且只能粗略估测、VASP 检测价格太高。VerifyNow 虽然方便易用,但在国内尚未开展,却很有发展前景。VerifyNow-P2Y<sub>12</sub> 是一种快速可靠灵敏的分析仪,适合大规模临床样本的研究,可用于检测氯吡格雷以及其他 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂的效应,且结果很可靠<sup>[15]</sup>。至少目前有 7 项单中心观察性研究(超过 3 000 例患者)可以显示,通过 VerifyNow 功能检测可用于预测 PCI 术后的不良心血管事件<sup>[16]</sup>。对 10 ~ 15 家美国和欧洲的医院进行一项大规模的前瞻性研究<sup>[17]</sup>,采用 VerifyNow 观察 8 583 名药物洗脱支架术后氯吡格雷与阿司匹林的双重治疗的患者,结果发现:VerifyNow 系统测定血小板反应性高的患者,支架内血栓形成率和总体心血管事件明显升高。因此对于氯吡格雷临床及研究,VerifyNow 检测是非常重要的,可作为常规项目参考。2012 年 SFDA 批准进入我国临床使用,而临床医师在氯吡格雷用药前通过检测血小板功能,尽早发现低反应患者,从而进一步调整治疗方案,可以达到较好的临床效果。

而 2013 年的经导管心血管治疗(TCT)年会发布的 Ranslate-POPS 研究结果显示:对急性心梗患者进行 VerifyNow 血小板功能检测,其结果有助于调整治疗方案但对临床疗效影响并不显著。可能是

由于 VerifyNow 检测只能从一个侧面反应部分血小板功能,小样本临床事件对预测血栓能力较差,影响 CR 的因素较为复杂。

### 3 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷

**3.1 CYP2C19 基因多态性** 氯吡格雷在肝脏内主要有两次代谢过程,细胞色素 P450 2C19,1A2,2B6 和 3A4/5 都参与其中,而 CYP2C19 正是决定氯吡格雷代谢最重要的酶。因此从遗传学角度分析,CYP2C19 基因多态性可决定氯吡格雷代谢障碍<sup>[18]</sup>。

CYP2C19 基因位于 10 号染色体 q24.1-q24.3,编码 CYP2C19 酶,全长 90.2 kb。现已发现 CYP2C19 \* 1 ~ CYP2C19 \* 25 等 25 个等位基因,其中有 23 个等位基因编码蛋白,CYP2C19 \* 1 是编码正常酶活性的基因。根据 CYP2C19 基因系列中是否含有无功能的等位基因如 \* 2、\* 3,可以将其代谢类型具体划分如下:如果两个等位基因都正常(\* 1/\* 1),则为快代谢型(EM);若只含有一个无功能的等位基因(\* 1/\* 2,\* 1/\* 3)则为中间代谢型;如果两个等位基因均为无功能的等位基因(\* 2/\* 2,\* 3/\* 3,\* 2/\* 3)即为慢代谢型(PM),对于氯吡格雷也可以说是 CR<sup>[19]</sup>。

有研究表明<sup>[20]</sup>,CYP2C19 基因多态性存在着个体及种族差异。CYP2C19 在同一剂量不同个体间活性存在着二态性分布,从而产生了血药浓度的个体差异。对于种族差异,约有 3%~5% 的高加索人存在 PM,非洲人也有类似比例,然而亚洲人却高达 15%~20%。亚洲人群中,CYP2C19 基因突变类型有 99% 以上为 CYP2C19 \* 2 和 CYP2C19 \* 3 等位基因,而对于 CR 患者的 CYP2C19 突变的等位基因也主要是这两种等位基因<sup>[21-22]</sup>。

**3.2 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷** CYP2C19 的变异不仅与氯吡格雷的药动力学、药效学变化有关,而且与血小板活性密切相关。Mega 等<sup>[23]</sup>分析数个研究结果,选取 9 685 例急性冠脉综合征患者进行 PCI,发现与野生型携带者相比,而且无论给予何种剂量,携带 1 种或 2 种 CYP2C19 变异等位基因的受试者活性代谢物的浓度更低,且在弱代谢、中间代谢、强代谢和超强代谢者中存在明显的梯度效应。总之 CYP2C19 的变异对氯吡格雷的体内代谢产生影响且 PM 人群的氯吡格雷代谢明显慢于中间代谢型和 EM 人群。氯吡格雷在肝脏内代谢后,CYP2C19 基因的变异对氯吡格雷的抗凝作用产生了影响,EM 人群的氯吡格雷的抗血小板作用明显低于中间代谢型和 PM 人群,且其血浆清除率与血小板抑制率存在正相关性<sup>[24]</sup>。上述研究从药效学

和药动学角度证明了 CYP2C19 基因多态性可能是 CR 的重要预测因子。

在氯吡格雷临床应用过程中,CYP2C19 变异与其存在的关系,EXCELSIOR 研究<sup>[25]</sup>进一步表明:在 802 例接受冠状动脉支架置入术的患者中,CYP2C19 变异与年龄、糖尿病、体质量指数(BMI)是氯吡格雷低反应的独立预测因素,其中 CYP2C19 变异最为重要。携带 CYP2C19 变异基因的患者可以通过剂量调节氯吡格雷的临床反应。411 例 ACS 患者临床研究<sup>[26]</sup>显示,在给予 600 mg 的氯吡格雷后患者出现血小板高反应性,调整其负荷剂量后,携带 CYP2C19 变异等位基因的患者血小板反应性降低。Jessica Mega 和 Marc Sabatine 两人 TRITON-TIMI 项目中发现携带 CYP2C19 \* 2 或 \* 3 突变基因的患者发生不良事件的风险要明显大于非携带者<sup>[27]</sup>。随后两人主持一项 Meta 分析,对 9 685 例涉及血管支架术的患者进行研究,结果发现携带一个或一个以上 CYP2C19 \* 2 或 \* 3 突变位点的患者发生第一类心血管不良事件的概率明显大于非携带患者,而携带此类基因突变的患者发生第二类心血管不良事件的概率则更高<sup>[23]</sup>。

随后越来越多的人参与到这个问题的探索中,大型临床研究证实 CYP2C19 变异是使用氯吡格雷治疗后产生支架血栓的主要作用之一,也是 PCI 术后氯吡格雷治疗心血管不良事件发生的独立预测指标<sup>[28]</sup>。然而在 2010 年欧洲心脏病年会上,CURE ACTIVE A 遗传亚组分析<sup>[29]</sup>认为:氯吡格雷治疗的临床获益在不同 CYP2C19 基因型分布患者间是毫无差别的,而氯吡格雷与安慰剂治疗组的出血风险对比结果中发现,与基因型无关。随后进行的系统性荟萃分析<sup>[30]</sup>表明氯吡格雷在部分患者因基因型不同,但不会出现疗效降低。CYP2C19 基因多态性的存在对氯吡格雷临床疗效无明显或一致性的影响,据此,并不建议根据 CYP2C19 基因型进行个体化抗血小板治疗。这可能由于种族差异、剂量选取或亚型分析中可能会存在统计学错误等综合因素造成的,关于氯吡格雷效应在基因差异中的重要性仍需重视。基因检测技术可作为早期筛查及精准治疗氯吡格雷抵抗的有效手段,为临床制定个体化抗血小板治疗方案提供依据。

针对因氯吡格雷在体内代谢不良而导致一系列心血管不良事件的发生,美国食品药品监督管理局(FDA)对其药品说明书先后做了三次修改,并在 2010 年 3 月 12 日特别增加了“黑框警告”。(1)CR 患者在服用氯吡格雷时,因其在体内不能有效地代

谢为有药理作用的活性产物,从而使降低药效;(2)临床医师在开取氯吡格雷时,针对部分患者可能会出现氯吡格雷代谢不良而导致发生心血管不良事件,可对 CYP2C19 基因进行检测以进行判定;(3)对存在 CR 的患者,需调整治疗方案,采取相应的改善抗血小板治疗措施,如增加氯吡格雷剂量或者加用或改用其他抗血小板药物。在 2010 年 6 月,美国心脏病学会基金会 (ACCF)/美国心脏学会 (AHA) 专家小组在此基础上发表了相关报告。2013 年的临床药理学实施联盟 (CPIC) 指南<sup>[31]</sup>指出 CYP2C19 基因型指导氯吡格雷定向抗血小板治疗的可行性及重要意义,提出了和“黑框警告”相类似的观点,同时也强调了需注意平衡出血和缺血风险。

#### 4 CYP2C19 基因型与氯吡格雷-质子泵抑制剂

在抗血小板治疗患者中,存在着一定的消化道出血风险,因此加用质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs) 几乎已成为临床常规,但急性冠脉综合征患者于氯吡格雷的联用会增加心血管事件发生的风险。这引发了对氯吡格雷与 PPIs 间相互作用的更多思考。

在体外研究中,氯吡格雷发挥抗血小板作用主要通过被 CYP2C19 酶氧化为活性物,而大部分 PPIs 主要代谢酶也是 CYP2C19,两者药物体内生物代谢的过程中会产生药物相互干涉<sup>[32]</sup>。药理学研究表明,同时使用氯吡格雷和 PPIs 可降低前者的抗血小板疗效,其影响强弱依次顺序为:兰索拉唑 > 奥美拉唑 = 埃索美拉唑 > 雷贝拉唑 > 泮托拉唑,其中,泮托拉唑的作用最弱<sup>[33]</sup>,但目前尚不明确这种影响是否具有重要的临床意义。

对于氯吡格雷与 PPIs 相互之间的作用,是否与 CYP2C19 有关? Nishino 等<sup>[34]</sup>选取健康受试者,对比奥美拉唑、兰索拉唑和雷贝拉唑与氯吡格雷联用,结果发现:CYP2C19 对奥美拉唑和雷贝拉唑对氯吡格雷影响变异大,但总体并没有显著降低其临床效应。Hulot 等<sup>[35]</sup>在氯吡格雷治疗患者中进行 CYP2C19 \* 2 等位基因和 PPIs 应用及心血管结果之间相关性的荟萃分析,在近 12 000 例受试者中,CYP2C19 \* 2 等位基因携带者与非携带者相比, MACE、死亡率、支架血栓的比值比 (OR) 为 1.29、1.79、3.45;而且 42% 受试者使用 PPIs 与非使用者相比, MACE、死亡率的 OR 为 1.41、1.18,结果显示氯吡格雷与质子泵抑制剂联合治疗时, CYP2C19 \* 2 等位基因的患者发生心血管风险及死亡率较高。

国家食品药品监督管理总局于 2013 年 5 月发布药品不良反应信息通报提示警惕质子泵抑制剂

与氯吡格雷的相互作用,而美国和加拿大相关部门已经修改了氯吡格雷的药物使用说明书,特别提出:使用氯吡格雷的患者,如果必须使用 PPI 的情况下,则应考虑选择不会产生强烈相互作用的药物,例如泮托拉唑。因此在联合用药之前进行 CYP2C19 基因检测显得尤为必要。

#### 5 新的抗血小板药物与氯吡格雷

2009 年和 2011 年,美国食品药品监督管理局 (FDA) 分别批准两种新的抗血小板药物上市:普拉格雷和替格瑞洛,2015 年 6 月坎格雷洛相继上市,标志着抗血小板治疗进入一个新的领域。从临床用药实践结果分析,普拉格雷和替格瑞洛最大的临床价值在于起效快、作用强、受代谢影响较小。给药后 30 min,普拉格雷和替格瑞洛就已经起效,氯吡格雷在 2~4 h 才能起效,而坎格雷洛的静脉应用可在 1~2 min 内迅速起效,明显优于其他的抗血小板口服药物。在体内代谢的过程中,普拉格雷只受 CYP2C19 的一次代谢影响,而替格瑞洛、坎格雷洛为活性药物,可不受肝药酶代谢影响而直接起效,相比之下,氯吡格雷则需经过两次 CYP2C19 代谢后才能变成相应的活性产物并发挥药理作用。

有研究显示<sup>[36]</sup> 13 608 例接受 PCI 的 ACS 患者抗血小板的大规模随机双盲多中心试验,比较普拉格雷和氯吡格雷的疗效,结果表明:在接受 PCI 的患者能迅速从普拉格雷治疗中获益,尤其糖尿病患者,且降低不良心血管事件的发生,但严重出血率大大增加,安全性较差。因此,现行欧洲心脏病学会 (ESC) 非 ST 段抬高性 ACS 治疗指南也认为<sup>[37]</sup>,普拉格雷比较适用于已知冠状动脉解剖且将转而接受 PCI 的患者,同时注意用药时出血风险。2015 年 TCT 会议公布的 RECLOSE-3 临床试验<sup>[38]</sup>显示:对于 CR 患者,相比氯吡格雷的初始剂量,普拉格雷可更好的抑制血小板聚集并且减少心梗及支架血栓的发生率。

2012 年 Roe 等<sup>[39]</sup>报告的 TRILOGY ACS 试验结果显示:在 2~5 年随访期间,普拉格雷对 75 岁以下患者的疗效对比氯吡格雷差异无统计学意义,但在其开始治疗 1 年以后能显著减少心血管不良事件,主要出血事件也被消除,安全性令人欣慰。因为普拉格雷价格较高,可选药物——替格瑞洛, PLATO 试验<sup>[40]</sup>的一项预设亚组分析在初始未接受有创治疗的非 ST 段抬高性 ACS 患者中比较了替卡瑞洛与氯吡格雷,结果发现,这一人群与 TRILOGY ACS 受试者十分相似。这项亚组分析结果还表明,替卡瑞洛的临床疗效明显优于氯吡格雷,与 PLATO

试验的总体结果基本一致。

对于系有冠状动脉疾病(CAD)的患者,可选择静脉制剂坎格雷洛,起效迅速,作用时间短。CHAMPION PHOENIX 大型随机临床试验<sup>[41]</sup>显示:11 145 例来自全球各地的接受 PCI 患者,与氯吡格雷相比,坎格雷洛的临床安全性和有效性更为优越,降低患者缺血发生率但其出血风险不会增加。此外在此基础的临床试验结果为:相比于氯吡格雷,坎格雷洛更能降低 PCI 相关的严重并发症风险,例如心肌梗死和支架内血栓<sup>[42-43]</sup>。2015 年 TCT 会议讨论表明:对于 ST 段抬高的 STEMI 患者,与普拉格雷和替格瑞洛相比,坎格雷洛的抗血小板聚集作用更为显著,心血管不良事件等发生率较低,可作为 STEMI 患者的首选。但其出血率较氯吡格雷高,服用此药时要注意出血的不良反应。

总之,新型 ADP 受体拮抗剂在疗效上与氯吡格雷相比具有一定的优势,为冠心病患者抗血小板治疗提供了新的选择;但出血的风险明显增加,安全性不足。在平衡出血与血栓方面,不管是普拉格雷、替格瑞洛还是坎格雷洛都缺乏前瞻性研究的数据、循证医学证据,需要更多的临床相关研究来进一步证实。因此到目前为止氯吡格雷的重要地位是不可取代的,仍是主流应用。

## 6 结语

抗血小板药氯吡格雷作为一种疗效良好的处方药,对于 ACS 以及接受 PCI 治疗的患者极为重要。但是,患者对其反应存在个体差异。这种差异虽然受到环境、医学和遗传学等诸多因素影响,结合血小板功能检测并同时进行 CYP2C19 基因检测,可以指导医师对临床实际用药方案做出改变。反应个体差异也受合并用药的影响,PPIs 与氯吡格雷联用与不良后果之间的关联现在尚不清楚,需要更多的临床相关研究进行进一步的论证。因此很有必要设计更为前瞻、全面、严格、细分的研究方案,来寻找综合的考量指标以解决氯吡格雷反应的可变性。

## 参考文献

[1] Rao SV, Hess CN, Dai D, et al. Temporal trends in percutaneous coronary intervention outcomes among older patients in the United States[J]. *Am Heart J*, 2013, 166(2): 273-281.

[2] Werner N, Bauer T, Hochadel M, et al. Incidence and clinical impact of stroke complicating percutaneous coronary intervention: Results of the Euro Heart Survey Percutaneous Coronary Interventions Registry[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6(4): 362-369.

[3] Park MW, Jeong SH, Her SH, et al. Comparison of clinical efficacy

and safety of clopidogrel resinate with clopidogrel bisulfate in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, 27(5): 441-449.

[4] Saeed LH, Mayet AY. Genotype-phenotype analysis of CYP2C19 in healthy Saudi individuals and its potential clinical implication in drug therapy[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(11): 1497-1502.

[5] Bokeriya OL, Kudzoeva ZF, Shvarts VA, et al. The possibility of selecting optimal antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease in terms of CYP2C19 polymorphism[J]. *Ter Arkh*, 2016, 88(5): 47-54.

[6] 白莹, 朱俊. 急性冠脉综合征患者氯吡格雷代谢基因多态性与抗血小板功能的注册研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2014: 1-107.

[7] Karathanos A, Geisler T. Monitoring aspirin and clopidogrel response: testing controversies and recommendations[J]. *Mol Diagn Ther*, 2013, 17(3): 123-137.

[8] Gurbel PA, Bliden KP, Antonino MJ, et al. Time dependence of clopidogrel loading effect: platelet activation versus platelet aggregation[J]. *Thromb Res*, 2012, 129(1): 1-2.

[9] van Werkum JW, Bouman HJ, Breet NJ, et al. The Cone-and-Plate (let) analyzer is not suitable to monitor clopidogrel therapy: a comparison with the flowcytometric VASP assay and optical aggregometry[J]. *Thromb Res*, 2011, 126(1): 44-49.

[10] Nordeen JD, Patel AV, Darracott RM, et al. Clopidogrel resistance by P2Y12 platelet function testing in patients undergoing neuroendovascular procedures: Incidence of ischemic and hemorrhagic complications[J]. *J Vasc Interv Neurol*, 2013, 6(1): 26-34.

[11] 李广华, 罗燕飞, 罗盈, 等. 流式细胞术检测 VASP 的磷酸化程度可监测氯吡格雷抵抗[J]. *南方医科大学学报*, 2014, 34(3): 434-437.

[12] Vadász D, Sztrika LK, Sas K, et al. Aspirin and clopidogrel resistance: possible mechanisms and clinical relevance[J]. *Ideggyogy Sz*, 2012, 65(11/12): 377-385.

[13] Yi X, Lin J, Zhou Q, et al. Clopidogrel resistance increases rate of recurrent stroke and other vascular events in Chinese population[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(5): 1222-1228.

[14] 王婧, 袁晋青. 血小板功能检测与临床应用研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2012, 33(6): 709-714.

[15] Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, 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.

[16] Legrand V, Cuisset T, Chenu P, et al. Platelet reactivity and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: the stent thrombosis In Belgium (STIB) trial[J]. *EuroIntervention*, 2014, 10(2): 204-211.

[17] Stone GW, Witzencbichler 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.

[18] Liu R, Zhou ZY, Chen YB, et al. Associations of CYP3A4, NR112, CYP2C19 and P2RY12 polymorphisms with clopidogrel resistance

- in Chinese patients with ischemic stroke[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016.
- [19] Han Y, Lv HH, 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.
- [20] Hasan MS, Basri HB, Hin LP, et al. Genetic polymorphisms and drug interactions leading to clopidogrel resistance; why the Asian population requires special attention[J]. *Int J Neurosci*, 2013, 123(3):143-154.
- [21] 卢凤民, 佟子连, 毛用敏, 等. 奥美拉唑对氯吡格雷抗血小板作用的影响及 CYP2C19 基因多态性的作用[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2012, 29(4):478-481.
- [22] Knauer MJ, Diamandis EP, Hulot JS, et al. Clopidogrel and CYP2C19: pharmacogenetic testing ready for clinical prime time? [J]. *Clin Chem*, 2015, 61(10):1235-1240.
- [23] Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2011, 304(16):1821-1830.
- [24] 谢诚, 丁肖梁, 薛领, 等. 急性冠脉综合征患者氯吡格雷群体药动学-药效学结合模型研究[J]. *药学报*, 2014, 10(3):79-86.
- [25] Gremmel T, Kopp CW, Seidinger DD, et al. Differential impact of cytochrome 2C19 allelic variants on clopidogrel-mediated platelet inhibition determined by five different platelet function tests[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 166(1):126-131.
- [26] Lee CW, Ahn JM, Park DW, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation; a randomized, controlled trial (DES-LATE) [J]. *Circulation*, 2014, 129(3):304-312.
- [27] 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*, 2011, 376(9749):1312-1319.
- [28] Liu XQ, Lin S, Qiu LL, et al. Association of the use of amlodipine with clopidogrel response in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Pharmazie*, 2014, 69(11):814-817.
- [29] Pare G, Mehta SR, Yusuf S, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(18):1704-1714.
- [30] Tim B, Heleen JB, Jochem WW, et al. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2011, 4(343):d4588.
- [31] Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(3):317-323.
- [32] Toth PP, Armani A. Thienopyridine therapy and risk for cardiovascular events in secondary prevention [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 11(5):364-370.
- [33] Kwan J, Htun WW, Huang Y, et al. Effect of proton pump inhibitors on platelet inhibition activity of clopidogrel in Chinese patients with percutaneous coronary intervention [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2011, 7:399-404.
- [34] Nishino M, Sugimoto M, Kodaira C, et al. Preventive effects of lansoprazole and famotidine on gastric mucosal injury induced by low-dose aspirin in *Helicobacter pylori*-negative healthy volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51(7):1079-1086.
- [35] Hulot JS, Collet JP, Silvain J, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19 \*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(2):134-143.
- [36] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2014, 357(20):2001-2015.
- [37] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(23):2999-3054.
- [38] Valenti R, Marcucci R, Comito V, et al. Prasugrel in clopidogrel nonresponders undergoing percutaneous coronary intervention; The RECLOSE-3 Study (Responsiveness to Clopidogrel and Stent Thrombosis) [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(12):1563-1570.
- [39] Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(14):1297-1309.
- [40] James S, Akerblom A, Cannon CP, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial [J]. *Am Heart J*, 2013, 157(4):599-605.
- [41] Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(14):1303-1313.
- [42] Storey RF, Sinha A. Cangrelor for the management and prevention of arterial thrombosis [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 8:1-9.
- [43] Cavender MA, Bhatt DL, Stone GW, et al. Consistent Reduction in Periprocedural Myocardial Infarction With Cangrelor as Assessed by Multiple Definitions: Findings From CHAMPION PHOENIX (Cangrelor Versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition) [J]. *Circulation*, 2016, 134(10):723-733.