

细胞色素 P450 2C19 基因多态性与急性冠脉综合征患者 PCI 治疗后血小板再活化及预后的关系[△]

刘 震, 李韶南, 罗 义, 李广镰, 陈平安, 雷晓明
(广州市第一人民医院, 广州 510180)

摘要: **目的** 探讨细胞色素 P450 2C19 (CYP2C19) 基因多态性与接受经皮冠状动脉腔内介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗的急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者术后血小板再活化(post-treatment platelet reactivity, HPPR)的关系及其对临床预后的影响。**方法** 选择 2011 年 1 月至 2012 年 6 月在广州市第一人民医院心内科住院, 诊断为 ACS 并接受 PCI 治疗的患者 362 例。于 PCI 治疗后测定 5 $\mu\text{mol/L}$ 腺苷二磷酸(ADP)诱导的血小板聚集率(platelet aggregation ratio, PAR), 以受试者工作曲线(ROC 曲线)确定预测患者术后主要心血管事件(major adverse coronary event, MACE)发生的最佳 PAR 值(44.5%)后将患者分为 HPPR 组(PAR $\geq$ 44.5%)和对照组(PAR < 44.5%)。应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性技术(PCR-RFLP)检测患者 CYP2C19 基因 681(G/A)位点的基因型和等位基因, 观察两组患者 CYP2C19(681G/A)基因型、等位基因分布情况及住院期间与术后 6 个月随访期内 MACE 的发生情况。**结果** HPPR 组 CYP2C19(681AA)基因型及携带 681A 等位基因频率均显著高于对照组, 差异有统计学意义(25.9% vs. 10.4%, $P < 0.01$; 48.7% vs. 24.0%, $P < 0.01$)。HPPR 组明确的支架血栓事件及随访期间 MACE 的发生率均高于对照组, 差异有统计学意义(5.3% vs. 0.8%, $\chi^2 = 7.433$, $P = 0.012$; 14.3% vs. 7.2%, $\chi^2 = 4.563$, $P = 0.047$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示携带 CYP2C19(681A)基因、HPPR 均是 ACS 患者 PCI 治疗后 MACE 发生的独立预测因子($P < 0.05$)。**结论** ACS 患者 CYP2C19 基因 681(G/A)位点单核苷酸多态性与 PCI 治疗后 HPPR 存在相关性; ACS 患者 CYP2C19 基因的突变导致患者对抗血小板治疗的低反应性, 并增加患者 PCI 治疗后血栓事件和 MACE 发生的风险。

关键词: 冠状动脉疾病; 细胞色素 P450; 多态性; 单核苷酸; 血小板反应性; 预后

中图分类号: R541.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2015)01-0032-05

Effects of cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism on high post-treatment platelet reactivity and prognosis in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention

LIU Zhen, LI Shao-nan, LUO Yi, LI Guang-lian, CHEN Ping-an, LEI Xiao-ming

(The First People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510180, China)

Abstract: **Objectives** To investigate the relationship between cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) genetic polymorphism and high post-treatment platelet reactivity (HPPR) in patients with acute coronary syndrome (ACS) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI), and to assess the effect of CYP2C19 genetic polymorphism on the prognosis of patients with ACS. **Methods** Totally 362 patients with ACS undergoing PCI from January 2011 to June 2012 in The First People's Hospital of Guangzhou were enrolled. The 5 $\mu\text{mol/L}$ adenosine diphosphate (ADP)-induced platelet aggregation ratio (PAR) were measured 12-24 hours after PCI. Patients were divided into control group (PAR < 44.5%) and HPPR group (PAR $\geq$ 44.5%) according to the optimal value of PAR (44.5%, confirmed by receiver-operating characteristic curve) for predicting major adverse cardiac events (MACE). Genomic DNA of patients were extracted from whole blood samples and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method was used to genotype the single nucleotide polymorphism of CYP2C19 681G/A. After PCI, patients were followed up for 6 months and MACE (including stent thrombosis events) during the period were recorded. **Results** The frequencies of CYP2C19 and genotype CYP2C19 681AA in HPPR group were significantly higher than those in control group (25.9% vs. 10.4%, $P < 0.01$; 48.7% vs. 24.0%, $P < 0.01$). Incidence rates of stent thrombosis and MACE during follow-up in HPPR group were

[△]基金项目: 广东省科技计划项目(项目编号: 2011B031800113)。

作者简介: 刘震(1971-), 男, 主任医师, 研究方向为高血压、冠心病、心律失常介入治疗。

also significantly higher than those in control group (5.3% vs. 0.8%, $\chi^2=7.433$, $P=0.012$; 14.3% vs. 7.2%, $\chi^2=4.563$, $P=0.047$). Binary Logistic regression analysis indicated that both gene CYP2C19 681A and HPPR were strong independent predictors for MACE in patients with ACS after PCI ($P<0.05$). **Conclusions** Genetic polymorphism of CYP2C19 is associated with HPPR in patients with ACS undergoing PCI. Mutation of CYP2C19 induces the hypoergia to antiplatelet therapy and increases the risk of stent thrombosis and MACE in patients with ACS after PCI.

Key words: coronary artery disease; CYP2C19; polymorphism, mononucleotide; platelet reactivity; prognosis

氯吡格雷联合阿司匹林双联抗血小板治疗,已经成为指南推荐的急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者,尤其是其接受经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗后的标准治疗方案^[1]。研究发现,PCI 治疗后个体对氯吡格雷的抗血小板效应存在明显的差异性,并且这种差异性对患者的预后存在一定的影响^[2]。氯吡格雷低反应性的机制目前仍未阐明,由于氯吡格雷需在肝脏经细胞色素 P450 系统(cytochrome P450, CYP)转化为有活性的代谢产物才能起效,因此,本研究旨在探讨中国汉族 ACS 患者细胞色素 P450 2C19(CYP2C19)基因多态性与 PCI 治疗后抗血小板治疗效应的关系及对临床预后的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2011 年 1 月至 2012 年 6 月在广州市第一人民医院心内科住院,诊断为 ACS 并接受 PCI 治疗的患者 378 例,其中不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)179 例、非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST segment elevated myocardial infarction, NSTEMI)199 例。UAP 和 NSTEMI 的诊断符合 2007 年中华医学会心血管病分会制定的《UAP 和 NSTEMI 诊断与治疗指南》标准^[3]。所有研究对象均排除对阿司匹林和氯吡格雷过敏、术前已使用血小板膜糖蛋白 II b、III a 受体抑制剂(GPI)、需急诊 PCI 治疗的急性 ST 段抬高型心肌梗死、严重肝及肾功能不全、重症感染、血液系统疾病、恶性肿瘤及具有抗血小板治疗禁忌证等。

1.2 方法

患者入院后隔日清晨抽取外周静脉血 3 mL, 乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝后,按照 DNA 提取试剂盒说明书提取基因组 DNA,引物设计:上游引物 5'-CAGACGTTGGCATATTGTATC-3',下游引物 5'-GTAAACACACAACACTAGTCAATG-3'。预变性 94℃ 5 min→94℃变性 30 s→56℃退火 20 s→72℃

延伸 20 s,共 35 个循环,最后 72℃延伸 5 min。聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)产物使用 Sma I 内切酶进行酶切,酶切产物进行普通琼脂凝胶电泳鉴定分析患者 CYP2C19 基因 681G/A 位点的基因型:GG(野生型)、GA、及 AA。所有患者均服用阿司匹林 100 mg/d,若术前已服用氯吡格雷 75 mg/d≥3 d,不给予负荷剂量,若未服用则术前予负荷剂量 300 mg。PCI 治疗遵循指南规范进行,手术均由经验丰富、具有介入手术资格的心血管科医师(PCI 治疗例数大于 50 例/年)实施;PCI 治疗临床成功指征为残余狭窄<10%且前向血流达到心肌梗死溶栓(TIMI)血流 3 级。在 PCI 治疗后 12~24 h 后采患者静脉血 2 mL,应用光比浊法测定 5 μmol/L 腺苷二磷酸(ADP)诱导的血小板聚集率(platelet aggregation ratio, PAR)。若无禁忌证,术后及随访期将规范使用氯吡格雷 75 mg/d、阿司匹林 0.1 g/d 双联抗血小板治疗及继续 β 受体阻断药、他汀类调脂药和血管紧张素转化酶抑制剂等药物治疗。

1.3 随访方法

对入选患者住院期间进行严密观察,出院后通过住院病历记录、门诊及电话每个月随访一次,共 6 个月,记录新发生的主要心血管事件(major adverse cardiac event, MACE)及支架血栓事件,研究终点的 MACE 包括全因死亡、非致死性心肌梗死或再梗死、缺血性心绞痛需再次靶血管血运重建等。根据 2006 年支架血栓定义标准^[4]将支架血栓分为 3 种,包括(1)明确的支架血栓:造影或尸检证实的支架血栓;(2)很可能的支架血栓:PCI 治疗后 30 d 内的急性缺血事件,未得到冠状动脉造影证实;(3)有可能的支架血栓:PCI 治疗后 30 d 以上发生的难以解释的死亡。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, Kolmogorov-Smirnov 方法进行正态分布检验;计数资料采用百分比表示。两组间计量资料的比较采用两独立样本 t 检验,计数

资料采用卡方检验。采用受试者工作特征曲线(receiver-operating characteristic curve, ROC 曲线)计算 ACS 患者 PCI 治疗后 PAR 对术后 MACE 发生的最佳预测值和判断效力评价;采用多因素 Logistic 回归分析年龄、性别、吸烟、原发性高血压(高血压)、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)家族史、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高敏 C 反应蛋白、D-二聚体、使用质子泵抑制剂(PPI)、植入 2 个以上支架、是否携带 CYP2C19 681A 等位基因、血小板再活化(high post-treatment platelet reactivity, HPPR)、左心室射血分数 $\leq 35\%$ 等多个因变量与 ACS 患者术后 MACE 发生的关系。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

共入选 ACS 患者 378 例,随访期失访 10 例,因出血或个人原因停药抗血小板药物 6 例,最终纳入研究 362 例(其中 UAP 172 例, NSTEMI 190 例)。患者 PCI 治疗后住院期间及 6 个月随访期内发生符合研究终点的 MACE 共 34 例,其中死亡 6 例(包括 3 例猝死),非致死性心肌梗死 12 例,缺血性心绞痛发作需再次靶血管血运重建 16 例。将 ACS 患者 PCI 治疗后 PAR 与患者住院期间及术后 6 个月随访期内 MACE 行 ROC 曲线分析,以约登指数最大,即(灵敏度+特异度-1)达到最大所对应的值为 PAR 对 MACE 的最佳诊断阈值,得出预测 MACE 发生的术后最佳 PAR 值为 44.5%(曲线下面积=0.82, 95% CI: 0.75~0.88, $P < 0.01$),见图 1。定义 $PAR \geq 44.5\%$ 为 PCI 治疗后 HPPR,将入选患者分为两组:HPPR 组 ($PAR \geq 44.5\%$) 112 例,男 66 例,女 46 例,年龄(60.69 ± 6.57)岁;对照组 ($PAR < 44.5\%$) 250 例,男 141 例,女 109 例,年龄(60.43 ± 5.49)岁;两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.202$, $P = 0.730$; $t = -0.319$, $P = 0.751$)。两组的临床基线资料比较详见表 1 和表 2。

2.2 两组 CYP2C19 681G/A 等位基因、基因型分布情况比较

HPPR 组 CYP2C19 681AA 基因型及 681A 等位基因携带频率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),详见表 3。

2.3 两组随访期间支架血栓事件和 MACE 发生情况比较

HPPR 组发生明确的支架血栓及 MACE 事件

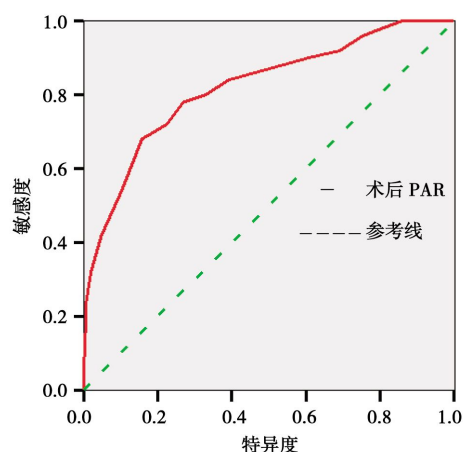


图 1 PCI 治疗后 PAR 对 MACE 预测意义的 ROC 曲线图

表 1 两组计数基线资料比较 [n(%)]

项 目	对照组	HPPR 组	χ^2 值	P 值
n	250	112		
吸烟史	33(13.2)	12(10.7)	0.439	0.606
冠心病家族史	14(5.6)	5(4.5)	0.201	0.801
高血压	87(34.8)	38(33.9)	0.026	0.909
高脂血症	68(27.2)	39(34.8)	2.158	0.170
糖尿病	70(28.0)	34(30.4)	0.210	0.706
急性心肌梗死	120(48.0)	52(46.4)	0.077	0.802
UAP	130(52.0)	60(53.6)		
使用糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂	23(9.2)	6(5.4)	1.550	0.295
多支病变	118(47.2)	48(42.9)	0.588	0.494
B2C 型病变	122(48.8)	57(50.9)	0.136	0.734
应用后扩张	211(84.4)	92(82.1)	0.289	0.645
左主干病变	4(1.6)	1(0.8)	0.284	1.000
慢性闭塞病变	19(7.6)	5(4.5)	1.229	0.362
纽约心脏协会心功能 II 级以上	23(9.2)	12(10.7)	0.203	0.701
完全血运重建	219(87.5)	(88.2)	0.139	0.636
使用质子泵抑制剂	127(50.8)	54(48.2)	0.207	0.733
使用他汀类药物	225(90.0)	104(92.9)	0.762	0.435
应用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂	137(6.8)	58(51.8)	0.283	0.649
应用 β 受体阻断药	213(85.2)	93(83.0)	0.277	0.638
低分子肝素	191(76.4)	82(73.2)	0.423	0.512

表 2 两组计量基线资料比较 [$\bar{x} \pm s$]

项 目	对照组	HPPR 组	t 值	P 值
n	250	112		
体质量指数/ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	25.25 ± 3.18	25.59 ± 3.06	-1.358	0.164
植入药物支架/枚	2.13 ± 0.78	2.25 ± 0.86	-0.564	0.665
支架直径/mm	2.92 ± 0.65	2.90 ± 0.71	1.763	0.572
eGFR / $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$	87.32 ± 9.75	86.98 ± 8.92	1.465	0.438

发生率均高于对照组,差异有统计学意义($5.3\% \text{ vs. } 0.8\%$, $\chi^2 = 7.433$, $P = 0.012$; $14.3\% \text{ vs. } 7.2\%$, $\chi^2 = 4.563$, $P = 0.047$)。

表 3 两组 CYP2C19 681G/A 等位基因、基因型分布情况比较 [n(%)]

组别	n	基因型			等位基因	
		GG	GA	AA	G	A
对照组	250	156(62.2)	68(27.2)	26(10.4)	380(76.0)	120(24.0)
HPPR 组	112	32(28.6)	51(45.5)	29(25.9)	115(51.3)	109(48.7)
χ^2 值		35.46	11.78	14.41	29.312	29.312
P 值		<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析结果

采用多因素 Logistic 回归分析年龄、性别、吸烟、高血压、糖尿病、冠心病家族史、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高敏 C 反应蛋白、D-二聚体、使用质子泵抑制剂、植入 2 枚以上支架、是否携带 CYP2C19 681A 等位基因、HPPR、左心室射血分数 $\leq 35\%$ 等多个因变量与应变量的关系。结果显示,携带 CYP2C19 681A 基因与 HPPR、高龄(≥ 75 岁)、糖尿病、左心室射血分数 $\leq 35\%$ 是 PCI 治疗后 MACE 发生的独立预测因子,详见表 4。

表 4 CYP2C19 基因 681G>A 位点多态性与术后 MACE 的多因素 Logistic 回归分析结果

项目	β	SE	Wald	P 值	RR(95%CI)值
高龄	1.232	0.453	4.332	0.029	1.972(1.251~2.711)
CYP2C19 681A 基因	1.771	0.247	9.153	0.016	3.642(1.633~6.275)
HPPR	2.345	0.215	10.232	0.011	3.642(1.633~6.275)
糖尿病	1.567	0.357	7.453	0.016	2.742(1.486~4.432)
左心室射血分数 $\leq 35\%$	1.153	0.286	4.162	0.045	1.894(1.168~2.375)

3 讨论

近年来,ACS 的发病率呈明显上升趋势,成为危害人民生命健康最严重的心血管急症之一^[5]。PCI 治疗是 ACS 患者最确切有效的治疗方法之一,而氯吡格雷因其强大的抗血小板效应成为目前各指南推荐的用于 ACS 患者,尤其是接受 PCI 治疗后抗血栓治疗的最基本药物之一。Serebruany 等^[6]对接受 PCI 治疗的患者术后进行 PAR 检测,发现部分患者即使术前已规范使用氯吡格雷抗血小板治疗,术后仍出现 HPPR 现象,即对氯吡格雷治疗存在低反应性,而 Angiolillo 等^[7]观察发现,PCI 治疗后出现 HPPR 的患者较容易发生心脏缺血性事件。以往因为对氯吡格雷低反应性的定义、检测方法及入选人群不同,导致各研究报道的氯吡格雷治疗低反应性发生率存在很大差别,因此如何评判患者 PCI 治疗后存在 HPPR 及哪些因素与 HPPR 相关成为关注的重点。

本研究以接受 PCI 治疗的 ACS 患者随访期间心脏缺血事件作为观察指标,通过 ROC 曲线分析确定术后 PAR 对临床缺血事件发生的最佳预测值 $PAR \geq 44.5\%$,并以此定义 HPPR 将入选患者分为 HPPR 组和对照组,结果发现 HPPR 组患者随访期间 MACE 的发生率为 14.3%,虽然低于国外 Sibbing 等^[8]报道的 25.1%,但仍显著高于对照组(7.2%),而明确的支架内血栓事件发生率为 5.3%,亦显著高于对照组(0.8%),表明 ACS 患者接受 PCI 治疗后如果存在 HPPR,即存在对抗血小板治疗的低反应性,将显著增加支架内血栓及术后心脏缺血事件发生的风险。目前,随着介入治疗技术的发展,接受 PCI 治疗的 ACS 患者冠状动脉病变程度亦愈为复杂,高龄、左主干病变、分叉病变、弥漫长病变、多支冠状动脉病变、慢性闭塞病变、钙化病变等复杂病变的介入治疗比例显著提高,若抗血小板治疗方案对患者未能充分起效或效应低下,PCI 治疗后发生急性、亚急性或晚发血栓的风险将显著增加,而一旦血栓事件发生将给患者带来“灾难性”的后果^[9]。因此,对 ACS 患者尤其是接受 PCI 治疗的患者,抗血栓疗效的要求应更为严格。

PCI 治疗后 HPPR 现象的发生与个体对氯吡格雷治疗的反应性存在差异有关。临床观察发现应用标准剂量的氯吡格雷后,仍有 4%~30% 的患者在常规剂量治疗中达不到预期的抗血小板作用,即氯吡格雷低反应或氯吡格雷抵抗。目前,虽然对于氯吡格雷低反应的具体原因暂未清楚,但多个研究均显示个体遗传特性是影响氯吡格雷效应的最关键因素之一^[10]。氯吡格雷本身为无活性的前体药物,需通过肝 CYP 酶降解为活性代谢物——氯吡格雷的硫醇衍生物,才能发挥其抗血小板效应。Frere 等^[11]报道人群中最常见的 CYP2C19 等位基因多态性位点是 CYP2C19 第 5 外显子 681G/A,其位点突变(681G 变为 681A)会导致 CYP 酶活性的减弱或丧失。研究报道 CYP2C19 基因型的多态性影响氯吡格雷的个体反应,而且 CYP2C19 非野生基因型在黄种人群中的比例显著高于白种人群。本研究结果显示,ACS 患者 CYP2C19 基因 681 位点存在 GG、GA、AA 三种基因型,在 HPPR 组患者中 CYP2C19 基因 681AA 型的比例及携带 681A 等位基因频率均显著高于对照组,表明 ACS 患者 CYP2C19 基因 681 位点单核苷酸多态性与 PCI 治疗后 HPPR 可能存在相关性。

目前,一些对于 CYP2C19 基因多态性与接受 PCI 治疗的冠心病患者的预后的研究存在着不同的结论,本研究中多因素 Logistic 回归分析显示携带 CYP2C19 681A 等位基因及 HPPR 均是 ACS 患者 PCI 治疗后 MACE 发生的独立预测因子。Mega 等^[13]报道 CYP2C19 基因 681G/A 位点多态性可使氯吡格雷抗血小板聚集的疗效降低,此外,研究者对 1 477 例接受 PCI 治疗的 ACS 患者进行随访观察,发现 CYP2C19 681A 等位基因携带者支架内血栓形成发生率为非携带者的 3 倍。可见 CYP2C19 基因 681 位点基因型的突变将显著影响 ACS 患者抗血小板治疗的效应,患者 PCI 治疗后容易出现 HPPR 现象,导致支架内血栓事件及心脏缺血事件的发生率增加,影响患者的临床预后。

目前,指南对于氯吡格雷低反应或 HPPR 的患者的处理仍未有统一的方案,将氯吡格雷剂量加倍、改用新型抗血小板药物如替卡格雷、或联合血小板膜糖蛋白 II b、III a 受体拮抗剂均是进一步降低血小板聚集率,增强抗血小板效应的方法。从本研究结果推断,如果能早期检测 ACS 患者 CYP2C19 基因 681G/A 位点单核苷酸多态性及血小板聚集率,及时发现存在 HPPR 高风险患者,并对其实施更具个体化的抗血小板方案治疗,将对降低围术期及术后血栓及缺血事件的发生具有重要的指导意义。但本研究存在样本量较小、对患者随访时间较短及未能动态检测患者血小板聚集率等缺点,其研究结论有待更大型的临床随机对照试验去证实。

参考文献:

- [1] KOLH P, WIJNS W, DANCHIN N, et al. Guidelines on myocardial revascularization[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2010, 38 (Suppl): S1-S52.
- [2] CUISSET T, FRERE C, QUILICI J, et al. High post-treatment platelet reactivity is associated with a high incidence of myonecrosis after stenting for Non-ST elevation acute coronary syndromes[J]. Thromb Haemost, 2007, 97(2): 282-287.
- [3] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.
- [4] MAURI L, HSIEH W H, MASSARO J M, et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents [J]. N Engl J Med, 2007, 356(10): 1020-1029.
- [5] OPAR S P, SHORT M W, JORGENSEN J E, et al. Acute coronary syndrome and cardiac arrest: using simulation to assess resident performance and program outcomes[J]. J Grad Med Educ, 2010, 2(3): 404-409.
- [6] SEREBRUUANY V L, STEINHUBL S R, BERGER P B, et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(2): 246-251.
- [7] ANGIOLILLO D J, ALFONSO F. Platelet function testing and cardiovascular outcomes: steps forward in identifying the best predictive measure[J]. Thromb Haemost, 2007, 98(4): 707-709.
- [8] SIBBING D, BRAUN S, MORATH T, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(10): 849-856.
- [9] SIMON T, VERSTUYFT C, MARY-KRAUSE M, et al. French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events[J]. N Engl J Med, 2009, 360(4): 363-375.
- [10] MEGA J L, CLOSE S L, WIVIOTT S D, et al. Cytochrome p-450 polymorphism and response to clopidogrel[J]. N Engl J Med, 2009, 360(4): 354-362.
- [11] FRERE C, CUISSET T, MORANGE P E, et al. Effect of cytochrome p-450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(8): 1088-1093.
- [12] KUBOTA T, CHIBA K, ISHIZAKI T. Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population[J]. Clin Pharmacol Ther, 1996, 60(6): 661-666.
- [13] MEGA J L, HOCHHOLZER W, FRELINGER A L, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease[J]. JAMA, 2011, 306(20): 2221-2228.

(收稿日期: 2014-07-23)