

# 急性心肌梗死患者 CYP2C19 基因多态性分布及 氯吡格雷治疗对 PCI 术后不良心血管事件 和再狭窄的影响

徐伟千<sup>1</sup> 岑锦明<sup>1</sup> 符岳<sup>1</sup> 姜骏<sup>1</sup> 霍健杨<sup>1</sup> 刘宏锋<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:检测急性心肌梗死患者 CYP2C19 基因多态性分布情况,并分析氯吡格雷治疗对 PCI 术后不良心血管事件和再狭窄的影响。方法:选取我院 2018-01—2019-06 期间收治的 214 例行 PCI 术的急性心梗患者作为研究对象。所有患者 PCI 术后均给予阿司匹林和氯吡格雷治疗,采用 PCR 测定患者全血 CYP2C19 基因分布,比较患者 CYP2C19 基因型特征,分析其与发生心血管不良事件及再狭窄的关系。结果:214 例患者 CYP2C19 \* 1、\* 2、\* 3 等位基因分布频率分别为 66.36%、29.21%及 4.43%;快代谢型的频率为 44.86%,中代谢型的频率为 42.99%,慢代谢型的频率为 12.15%。其中,发生心血管不良事件组患者快代谢基因型出现的频率为 9.76%,中代谢型基因出现的频率为 53.65%,慢代谢基因型出现频率为 36.59%( $P < 0.05$ );且发生心血管不良事件 \* 1 等位基因出现频率为 36.59%,显著低于未发生组( $P < 0.05$ ),而 \* 2 等位基因及 \* 3 等位基因出现频率分别为 51.22%及 12.19%,均显著高于未发生组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。单因素分析发现患者再狭窄与氯吡格雷抵抗有关( $P < 0.05$ )。结论:急性心梗患者 PCI 术后发生心血管不良事件患者 CYP2C19 基因突变率较高,主要以中代谢及慢代谢基因型为主,且患者 CYP2C19 \* 2 和 CYP2C19 \* 3 基因突变是导致预后发生不良心血管事件及再狭窄的重要原因。

**[关键词]** 急性,心肌梗死;CYP2C19 基因多态性;氯吡格雷;不良心血管事件;再狭窄

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2020.04.010

**[中图分类号]** R542.2 **[文献标志码]** A

## The distribution of CYP2C19 gene polymorphism in patients with acute myocardial infarction and the effect of clopidogrel therapy on adverse cardiovascular events and restenosis after PCI

XU Weigan CEN Jinming FU Yue JIANG Jun Huo Jianyang LIU Hongfeng

(Department of Emergency, the First People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong, 528000, China)

Corresponding author: JIANG Jun, E-mail: jiangjungd@163.com

**Abstract Objective:** To detect the distribution of CYP2C19 gene polymorphism in patients with acute myocardial infarction and analyze the effect of clopidogrel treatment on adverse cardiovascular events and restenosis after PCI. **Method:** A total of 214 patients with acute myocardial infarction underwent PCI in our hospital were selected as the study subjects from January 2018 to June 2019. All patients were treated with aspirin and clopidogrel after PCI. PCR was used to determine the distribution of CYP2C19 gene in the whole blood of the patients. The genotype characteristics of CYP2C19 of patients were compared, and the relationship between the CYP2C19 gene and the occurrence of cardiovascular adverse events and restenosis was also analyzed. **Result:** The distribution frequencies of CYP2C19 \* 1, \* 2 and \* 3 alleles were 66.36%, 29.21% and 4.43%, respectively. The frequency of fast metabolic type was 44.86%, the medium metabolic type was 42.99%, and the slow metabolic type was 12.15%. The frequency of fast metabolic genotypes, medium metabolic genotypes and slow metabolic genotypes in patients with cardiovascular adverse events were 9.76%, 53.65% and 36.59% ( $P < 0.05$ ). Moreover, the occurrence frequency of allele \* 1 of cardiovascular adverse events was 36.59%, significantly lower than that of allele \* 1 of the non-occurrence group ( $P < 0.05$ ), and the occurrence frequency of allele \* 2 and \* 3 of cardiovascular adverse events were 51.22% and 12.19%, respectively, which significantly higher than that of the non-occurrence group ( $P < 0.05$ ). Single factor analysis found that the restenosis was associated with the clopidogrel resistance ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The mutation rate of CYP2C19 gene in patients with acute myocardial infarction who

<sup>1</sup>佛山市第一人民医院急诊科(广东佛山,528000)  
通信作者:姜骏,E-mail:jiangjungd@163.com

had cardiovascular adverse events after PCI was high, which the main genotypes were the the middle and slow metabolic genotypes. Meanwhile, the mutation of CYP2C19 \* 2 and CYP2C19 \* 3 genes was the important cause of adverse cardiovascular events and restenosis in patients with acute myocardial infarction.

**Key words** acute myocardial infarction; CYP2C19 gene polymorphism; clopidogrel; adverse cardiovascular events; restenosis

随着居民饮食结构的变化和我国老龄化进程的发展,急性心梗发病率逐年上升;临床上常采取经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary interventions, PCI)治疗急性心梗,PCI可使血管再通,心肌血流恢复,有效改善心功能,促进预后。然而,临床实践发现 PCI 术后约有 10%~30% 的患者会发生心血管不良事件,如血栓形成、再次心梗及再狭窄等<sup>[1-2]</sup>。氯吡格雷是临床常用的抗血小板药物,其与阿司匹林双联应用抗血小板治疗可有效降低 PCI 术后不良心血管事件。研究发现患者服用常规剂量氯吡格雷后抗血小板聚集作用有明显的个体差异,这是因为存在氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance, CR)导致部分患者预后不佳,从而无法达到预期治疗效果<sup>[3-4]</sup>。氯吡格雷是噻吩并吡啶类的前体药物,其在机体内须通过肝脏 P450 酶代谢后才能发挥生理活性,即抑制二磷酸腺苷与血小板受体结合,产生抗血小板聚集作用<sup>[3,5]</sup>。CYP2C19 位于 10 号染色体 10q24.2 上,是 P450 重要组成部分,其基因多态性可间接影响氯吡格雷抗血小板聚集作用<sup>[6-8]</sup>。因此,探究 CYP2C19 基因多态性分布对指导氯吡格雷治疗心梗 PCI 术后个体化治疗具有重要意义。本研究检测了急性心梗患者 CYP2C19 基因多态性分布情况,分析氯吡格雷治疗对急性心肌梗死 PCI 术后不良心血管事件和再狭窄的影响,为临床提供指导意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取我院心内科 2018-01—2019-06 期间收治的 214 例行 PCI 术的急性心梗患者作为研究对象。其中,男 128 例,女 86 例;年龄 52~74 岁,平均年龄(62.45±8.96)岁。研究对象纳入标准<sup>[5-6]</sup>:①经冠脉造影确诊为急性心梗者;②已行 PCI 术,且给予阿司匹林和氯吡格雷抗血小板治疗;③临床资料完整者。排除标准:①对阿司匹林或氯吡格雷过敏者;②合并其他恶性肿瘤或自身免疫性疾病;③合并血液系统疾病,凝血功能有障碍或肝肾功能异常者;④近期有其他外科手术史者。本研究通过医院医学伦理委员会审查同意,且患者签署知情同意后展开。

### 1.2 用药及随访

所有患者入院前均未服用过氯吡格雷,行 PCI

术后第 1 天给予 300 mg 氯吡格雷,此后每天 75 mg/次,连续服用 12 个月。同时,电话或门诊随访 12 个月,记录半年内心脑血管事件发生情况,包括心源性死亡、再发心肌梗死、支架内血栓再形成、靶病变血管再狭窄、脑卒中、再发心绞痛及出血。其中,半年内复查冠状动脉造影若发现支架植入段及支架边缘 5 mm 内管腔丢失 $\geq 50\%$ 则为再狭窄<sup>[9-10]</sup>。

### 1.3 基因型检测

**1.3.1 全血采集及 DNA 提取、测定** 清晨空腹抽取患者静脉血(2 mL),EDTA 抗凝试管抗凝(多次颠倒摇匀)后立即送至实验室检测。根据 DNA 试剂盒(上海百奥科技有限公司)说明书,严格遵守操作步骤提取 DNA。提取 DNA 后进行浓度和纯度测定,浓度 $> 20 \text{ ng}/\mu\text{L}$ ,且 OD260/OD280 值在 1.7~1.9 之间方可进行后续检测。将样品 DNA 浓度调节至 50 ng/ $\mu\text{L}$ 后冻存于 $-20^\circ\text{C}$ 备用。

**1.3.2 PCR 扩增** 根据 CYP2C19 基因检测试剂盒说明操作,准备好扩增液后于扩增管中加入 1  $\mu\text{L}$  PCR 扩增酶液和 5  $\mu\text{L}$  制备好的样品 DNA 溶液,充分震荡混匀后瞬时离心,放置 PCR 仪中进行扩增。扩增反应条件如下:首先, $50^\circ\text{C}$  5 min; $94^\circ\text{C}$  5 min;然后进行 35 个  $94^\circ\text{C}$  25 s, $48^\circ\text{C}$  40 s, $72^\circ\text{C}$  30 s 循环;最后  $72^\circ\text{C}$  5 min,并取出扩增产物, $4^\circ\text{C}$  保存备用。

**1.3.3 杂交显色** 采用基因芯片技术,应用显色杂交试剂盒(上海百奥科技有限公司)测定 CYP2C19 \* 1、\* 2、\* 3 等位基因。根据说明书将杂交完成的芯片放入仪器,并启动系统进行扫描分析。

### 1.4 血小板聚集功能测定

所有患者 PCI 术后空腹抽取静脉血 4 mL,2 h 内应用 TEG 凝血分析仪测定血小板聚集功能。记录凝血分析仪上血凝块的最大强度振幅(MA),其会受血小板和纤维蛋白影响,因此采用以下公式计算血小板聚集抑制率:血小板聚集抑制率(%)=(MAADP-MAFibrin)/(MAThrombin-MAFibrin) $\times 100\%$ 。根据血小板抑制率评估患者氯吡格雷抵抗情况(血小板聚集抑制率 $< 30\%$ 即为氯吡格雷抵抗)<sup>[7]</sup>。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行处理, 计量资料结果采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间差异采用独立样本  $t$  检验分析。计数资料则以例数/百分比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用单因素分析评估影响患者 PCI 术后发生再狭窄的相关因素。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CYP2C19 基因多态性分布

214 例患者 CYP2C19 \* 1、\* 2、\* 3 等位基因分布频率分别为 66.36%、29.21% 及 4.43%。\* 1/\* 1 基因型的频率为 44.86%, \* 1/\* 2 和 \* 1/\* 3 基因型的频率分别为 36.45% 和 6.54%, \* 2/\* 2、\* 2/\* 3 及 \* 3/\* 3 基因型的频率分别为 10.28%、1.40% 及 0.47%。其中, 96 例为快代谢型(EM)、92 例为中间代谢型(IM)、26 例是慢代谢型(PM), 快代谢型的频率为 44.86%, 中代谢型的频率为 42.99%, 慢代谢型的频率为 12.15%。见表 1。

### 2.2 心血管事件发生情况评估

随访 1 年发现, 共有 41 例患者发生了心血管不良事件; 其中, 发生心源性死亡 1 例、再发心肌梗死 3 例、支架内血栓再形成 13 例、靶病变血管再狭窄 8 例、脑卒中 4 例、再发心绞痛 10 例及出血 2 例。见表 2。

### 2.3 发生和未发生心血管不良事件患者 CYP2C19 基因多态性比较

发生心血管不良事件组患者 CYP2C19 基因型 \* 1/\* 1 出现的频率为 9.76%, 基因型 \* 1/\* 2 及 \* 1/\* 3 出现的频率分别为 39.02% 及 14.63%, 基

因型 \* 2/\* 2、\* 2/\* 3 及 \* 3/\* 3 出现频率分别为 29.27%、4.88% 及 2.44%, 与未发生组比较基因型分布情况差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。发生心血管不良事件患者 \* 1 等位基因出现频率为 36.59%, 显著低于未发生组 \* 1 等位基因, \* 2 等位基因及 \* 3 等位基因出现频率分别为 51.22% 及 12.19%, 明显高于未发生组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 CYP2C19 基因多态性分布

等位基因	百分比 / %	基因型	例数	百分比 / %	基因分型
* 1	66.36	* 1/* 1	96	44.86	EM
* 2	29.21	* 1/* 2	78	36.45	IM
* 3	4.43	* 1/* 3	14	6.54	IM
		* 2/* 2	22	10.28	PM
		* 2/* 3	3	1.40	PM
		* 3/* 3	1	0.47	PM

表 2 心血管不良事件发生情况

心血管不良事件	例数	百分比 / %
心源性死亡	1	0.48
再发心肌梗死	3	1.40
支架内血栓再形成	13	6.07
靶病变血管再狭窄	8	3.74
脑卒中	4	1.86
再发心绞痛	10	4.67
出血	2	0.93
合计	41	19.16

表 3 发生和未发生心血管不良事件患者 CYP2C19 基因多态性比较

分组	基因型						等位基因 / %		
	* 1/* 1	* 1/* 2	* 1/* 3	* 2/* 2	* 2/* 3	* 3/* 3	* 1	* 2	* 3
发生组	4(9.76)	16(39.02)	6(14.63)	12(29.27)	2(4.88)	1(2.44)	36.59	51.22	12.19
未发生组	92(53.18)	62(35.83)	8(4.62)	10(5.78)	1(0.58)	0(0.00)	73.41	23.99	2.60
$\chi^2$	45.478						26.902		
$P$	<0.001						<0.001		

### 2.4 PCI 术后再狭窄的影响因素分析

根据心血管事件评估结果发现, 分为再狭窄组和无再狭窄组, 21 例患者发生率再狭窄。一般资料见表 4, 单因素分析发现患者再狭窄与氯吡格雷抵抗有关( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

心脏病患者 PCI 术后, 常常服用氯吡格雷、阿司匹林等抗血小板药物预防不良心血管疾病如支架内血栓形成或再狭窄的发生。氯吡格雷作为无活性的前体药物, 在肝脏 P450 酶作用下氧化代谢

为具有活性的代谢产物,才能发挥抗血小板聚集的作用;但临床实践发现,氯吡格雷具有显著个体性差异,少数患者由于产生氯吡格雷抵抗导致临床疗效不佳<sup>[8]</sup>。既往研究报道,基因的多态性是引起酶活性个体差异的重要因素,其中 CYP2C19 酶作为 P450 酶重要组成部分,通过二硫键连接到血小板表面二磷酸腺苷受体 P2Y<sub>12</sub> 上,抑制二磷酸腺苷受体依赖性的血小板糖蛋白 II b/III a 复合物的形成,实现抑制血小板聚集的目的<sup>[9-10]</sup>。因此,氯吡格雷抵抗与 CYP2C19 酶基因多态性密切相关,从而影响不良心血管事件的发生。CYP2C19 基因多态性及等位基因频率的差异对心肌梗死 PCI 术后预后的影响如何鲜见报道。因此,本文率先分析了急性心梗患者 CYP2C19 基因多态性分布情况,分析其在氯吡格雷治疗对急性心肌梗死 PCI 术后不良心血管事件和再狭窄的影响,为临床急性心肌梗死 PCI 术后的诊疗及预防提供参考。

表 4 血管再狭窄和无再狭窄患者单因素比较 例

因素	再狭窄组 (n=21)	无再狭窄组 (n=193)	$\chi^2$	P
男/女	14/7	114/79	0.455	0.500
吸烟	13	108	0.273	0.602
糖尿病	10	99	0.102	0.749
高血压	15	126	0.318	0.573
高血脂	8	58	0.574	0.448
氯吡格雷抵抗	8	19	13.710	<0.001

Hwang 等<sup>[11]</sup>研究发现亚洲人群中,CYP2C19 基因突变的类型主要 CYP2C19 \* 2 和 CYP2C19 \* 3。本文结果显示,CYP2C19 \* 1、\* 2、\* 3 等位基因分布频率分别为 66.36%、29.21%及 4.43%,这和梁茜等<sup>[12]</sup>研究结果有一定的差异,这可能与纳入研究样本数有限相关,后续研究可进一步扩大样本量再分析。根据 CYP2C19 代谢能力的不同,CYP2C19 基因型可分为快代谢型(EM)、中间代谢型(IM)和慢代谢型(PM);其中快代谢型 EM 为携带正常代谢酶活性 \* 1 的纯合子(\* 1/\* 1),而中间代谢型 IM 为携带 1 个正常野生基因和 1 个突变基因,如 \* 1/\* 2,\* 1/\* 3 两种基因型,弱代谢型 PM 则携带 2 个突变基因,如 \* 2/\* 2,\* 2/\* 3,\* 3/\* 3 三种基因型<sup>[6]</sup>。本文结果显示,患者快代谢型的频率为 44.86%,中代谢型的频率为 42.99%,慢代谢型的频率为 12.15%。其中发生心血管不良事件组患者快代谢基因型出现的频率为

9.76%,中代谢型基因出现的频率为 53.65%,慢代谢基因型出现频率为 36.59%( $P < 0.001$ )。这说明发生不良血管事件患者主要在中代谢及慢代谢基因型中,快代谢基因型中预后较好。分析其原因,CYP2C19 不同的代谢类型会直接影响氯吡格雷代谢,中代谢型和慢代谢型患者,导致氯吡格雷生物利用度下降,减少机体氯吡格雷活性代谢产物,使得血小板抑制作用显著下降,进而导致不良心血管事件及支架再狭窄发生率升高<sup>[13]</sup>。

Simon 等<sup>[14]</sup>报道的携带 2 个 CYP2C19 功能缺失等位基因的患者比非携带者发生心血管事件的风险高 3.58 倍,说明 CYP2C19 基因变异是 PCI 术后使用氯吡格雷治疗发生不良血管事件的主要原因。为了进一步分析等位基因与预后不良相关性,本文分析了发生不良血管事件患者 \* 1 等位基因,\* 2 等位基因及 \* 3 等位基因的频率。结果显示,发生心血管不良事件组患者 \* 1 等位基因出现频率为 36.59%,显著低于未发生组 \* 1 等位基因( $P < 0.001$ );\* 2 等位基因及 \* 3 等位基因出现频率分别为 51.22%及 12.19%,均明显高于未发生组 \* 2 等位基因及 \* 3 等位基因( $P < 0.05$ )。说明 CYP2C19 \* 2 基因型及 CYP2C19 \* 3 基因型患者更容易出现不良心血管事件。这与刘雯等<sup>[15]</sup>的研究一致,提示急性心肌梗死患者 PCI 术后氯吡格雷治疗 CYP2C19 基因多态性与预后密切相关。此外,本研究单因素分析发现氯吡格雷抵抗是影响患者发生再狭窄的重要因素( $P < 0.05$ ),这是因为患者 CYP2C19 基因突变,\* 2 等位基因及 \* 3 等位基因比例增加,导致氯吡格雷代谢变慢,药物抗血小板聚集效果不佳,再狭窄随之发生。

综上所述,急性心肌梗死患者 PCI 术后氯吡格雷治疗患者 CYP2C19 基因突变率较高,其中不良血管事件及再狭窄主要发生在中代谢及慢代谢基因型人群中,且 CYP2C19 \* 2 和 CYP2C19 \* 3 基因型患者是不良心血管事件及再狭窄发生的高危人群。CYP2C19 基因检测对临床治疗方案的拟定具有重要指导意义,有利于临床定制个体化抗血小板聚集治疗方案,以减少预后不良事件的发生。

#### 参考文献

- [1] Cassese S,Byrne RA,Tada T,et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography [J]. Heart, 2014,100(2):153-159.
- [2] 杨利萍,谢婧,刘媛,等. CYP2C19 \* 2、\* 3 基因多态性与氯吡格雷临床疗效相关性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2012,12(9):1063-1070.



- [3] 尹兆强,冯雪亮,苑昭奖,等.严重腹腔感染患者血清炎症指标表达水平与病情严重程度的相关性分析[J].疑难病杂志,2018,17(06):576-579.
- [4] Andrés F. Cardona-Cardona. Severe abdominal pain in a patient with Zika infection: A case in Risaralda, Colombia[J]. J Infect Public Health, 2019, 23(5): 58-83.
- [5] Yao Z, Tian W, Xu X, et al. An innovative method for placing a double-lumen irrigation-suction tube in the management of abdominal infection: A case report [J]. Medicine, 2018, 97(9): e0048.
- [6] 杜超,傅强,巩传勇,等.肺泡巨噬细胞吞噬功能对腹腔感染致 ARDS 患者预后的影响:一项多中心研究[J].中华危重病急救医学,2019,31(4):444-448.
- [7] Wang YG, Wu JS, Jiang B, et al. Treatment Experience of Severe Abdominal Infection after Orthotopic Liver Transplantation[J]. West Indian Med J, 2015, 64(3):218-222.
- [8] Lan P, Wang SJ, Shi QC, et al. Comparison of the predictive value of scoring systems on the prognosis of cirrhotic patients with suspected infection[J]. Medicine, 2018, 97(28): e11421.
- [9] 杨彦平,李玉骞,龙乾发,等. PICCO 在重型颅脑损伤患者容量管理中的临床应用价值研究[J].现代生物医学进展,2017(32):6275-6278.
- [10] 纪宗淑,刘海燕,杨启纲.左室每搏做功指数在危重患者 PiCCO 监测中的意义[J].临床急诊杂志,2017, 18(8):604-607.
- [11] 纪宗淑,刘海燕,周敏,等. PiCCO 监测左心做功在感染性休克救治中的意义[J].中国急救医学,2016, 36(12):1124-1129.
- [12] 董庆华,汤展宏,秦学斌. PICCO 检测在肺心病合并心源性休克中的应用价值分析[J].重庆医学,2017, 46(23):3229-3230.
- [13] 滕玥,潘淑敏,侯明晓,等. PICCO 监测在创伤性急性呼吸窘迫综合征治疗中的应用研究[J].临床急诊杂志,2013, 14(11):514-517.
- [14] 陈刚,郭小芙.血管外肺水指数在感染性休克患者预后评估中的应用价值[J].实用临床医药杂志,2016, 20(5):107-108.
- [15] 崔利丹,金志鹏,成怡冰,等. PiCCO 在高频通气治疗儿童急性呼吸窘迫综合征中的应用[J].重庆医学, 2017,46(19):2694-2696.

(收稿日期:2019-09-03)

(上接第 307 页)

- [3] Aggarwal M, Aggarwal B, RAo J, et al. Integrative medicine for cardiovascular disease and prevention [J]. Med Clin North Am, 2017, 101(5): 895-923.
- [4] 王涛,李承宗,王来成,等.冠脉介入术患者 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷应用后心血管事件的相关性研究[J].药学与临床研究,2018,26(4):265-268.
- [5] 王慧娟,吴金虎,陈永刚,等. CYP2C19 基因多态性分布及不同治疗方案对心血管不良事件的影响[J].中国医院药学杂志,2019,39(19):1946-1949.
- [6] 刘丽媚,李雪峰,李存仁,等.冠状动脉支架内再狭窄患者的氯吡格雷抵抗及 CYP2C19 基因多态性分析[J].中国医药导报,2016,13(21):50-53.
- [7] Bliden KP, Di Chiara 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):657-666.
- [8] 苏强,杨思芸,唐志立,等.川东北 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷治疗后再发心血管事件相关性研究[J].四川医学,2016,37(5):494-497.
- [9] Zhong Z, Hou J, Li B, et al. Analysis of CYP2C19 genetic polymorphism in a large ethnic hakka population in southern China[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 6186-6192.
- [10] 张昌琳,朱宁.细胞色素 P450 2C19 多态性与对氯吡格雷的反应性研究进展[J].心血管病学进展,2011, 32(6):858-862.
- [11] Hwang SJ, Jeong YH, Kim IS, et al. The cytochrome 2C19 \* 2 and \* 3 alleles attenuate response to clopidogrel similarly in East Asian patients undergoing elective percutaneous coronary intervention [J]. Thromb Res, 2011, 127(1):23-28.
- [12] 梁茜,杨希立,张健瑜,等. CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷治疗后心血管事件发生关系的研究[J].实用医学杂志,2013,29(23):3883-3884.
- [13] 乔斌,汪明,陈振,等.湖北地区心血管疾病患者 CYP2C19 基因多态性分布情况及临床意义[J].职业与健康,2018,34(14):1939-1941.
- [14] 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.
- [15] 刘雯,苗佳. CYP2C19 基因多态性与个体化治疗的研究进展[J].华西医学,2014,29(12):2382-6.

(收稿日期:2020-03-19)