

论著 · 临床研究

CYP2C19、PON1 基因多态性与氯吡格雷在 ACS 行 PCI 术后血小板抑制功能的关联分析*

葛高顺,倪二茹,王莹莹,郭奕昌,吴静宜,谢华斌[△]
(厦门大学附属心血管病医院检验科,福建厦门 361004)

摘要:**目的** 探讨 CYP2C19、PON1 基因多态性与氯吡格雷在急性冠脉综合征(ACS)行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后血小板抑制功能的相关性。**方法** 回顾性分析 2016 年 6 月至 2017 年 5 月该院 ACS 行 PCI 患者 636 例,按使用抗血小板药物分为氯吡格雷组(491 例)和替格瑞洛组(145 例)。采用荧光检测仪检测 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3、CYP2C19 * 17、ABCB1、PON1 基因;血栓弹力图仪(TEG)检测服药 24 h 后血小板抑制功能,采用 t 检验和方差分析比较各组血小板抑制率的差异,逻辑回归分析基因型与抗血小板反应性的关联。**结果** 基因型分析显示 CYP2C19 功能缺失型等位基因 * 2、* 3 至少 1 个单核苷酸多态性(SNP)位点突变率分别为 55.6%和 7.2%,功能增强型等位基因 * 17 的突变率为 0.6%。ABCB1 与 PON1 基因位点突变率基本相同,分别为 60.5%和 59.4%。TEG 检测二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板抑制率:替格瑞洛组较氯吡格雷组高,差异有统计学意义($t=5.75, P<0.05$),其中比较两组快代谢型 ADP 抑制率差异无统计学意义($t=1.92, P>0.05$),而中间代谢型与慢代谢型差异有统计学意义($t=5.06, P<0.05; t=2.03, P<0.05$)。逻辑回归分析患者基本临床信息与替格瑞洛组基因多态性对药物 ADP 诱导血小板反应性的影响均无统计学意义($P>0.05$),而氯吡格雷组携带 1 个 CYP2C19 功能缺失型等位基因与 ABCB1 基因对反应性的影响也均无统计学意义($P>0.05$),携带两个 CYP2C19 功能缺失型等位基因或至少携带 1 个 PON1 突变基因对预测低反应性风险差异有统计学意义($OR:6.622, 95\%CI:2.283\sim19.210, P<0.05; OR:2.620, 95\%CI:1.074\sim6.393, P=0.034; OR:3.503, 95\%CI:1.104\sim11.113, P=0.033$)。**结论** 对于 ACS 行 PCI 的患者,检测 CYP2C19 功能缺失型等位基因与 PON1 基因对预测氯吡格雷抗血小板低反应性风险具有重要意义。

关键词:基因多态性; 替格瑞洛; 氯吡格雷; 急性冠脉综合征
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.19.014 **中图法分类号:**R541.4
文章编号:1673-4130(2018)19-2386-05 **文献标识码:**A

Study on the association between CYP2C19, PON1 gene polymorphism and platelet inhibitory of clopidogrel towards post-percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes*
GE Gaoshun, NI Erru, WANG Yingying, GUO Yichang, WU Jingyi, XIE Huabin[△]
(Department of Clinical Laboratory, Cardiovascular Hospitals of Xiamen University, Xiamen, Fujian 361004, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation of CYP2C19, PON1 gene polymorphism and the platelet inhibitory effects of clopidogrel towards PCI in patients with acute coronary syndrome(ACS). **Methods** From June 2016 to May 2017, according to the use of antiplatelet drugs, the selected 636 patients with ACS undergoing PCI were divided into two groups: the clopidogrel group (491) and the ticagrelor group (145). Using the fluorescence detector to detect the genotyping of CYP2C19 * 2, CYP2C19 * 3, CYP2C19 * 17, ABCB1, PON1 gene and the thromboelastography (TEG) to detect the antiplatelet effect after the patients taking pills in 24 h. Adopting the t test and variance analysis to compare the difference on the platelet inhibition rate of each group, taking the logistic regression analysis to analyze the genotype associated with platelet reactivity. **Results** The genotype analysis showed that the mutation rate of the CYP2C19 loss-of-function alleles (* 2, * 3) single nucleotide polymorphism was 55.6% and 7.2%, gain-of-function alleles (* 17) was 0.6%,

* 基金项目:厦门市科技局科技惠民项目(3502Z20174009)。
作者简介:葛高顺,男,主管技师,主要从事临床分子生物学检验研究。 △ 通信作者, E-mail: xmscecl@126.com。
本文引用格式:葛高顺,倪二茹,王莹莹,等. CYP2C19、PON1 基因多态性与氯吡格雷在 ACS 行 PCI 术后血小板抑制功能的关联分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(19): 2386-2390.

the mutation rate of ABCB1 and PON1 gene were almost identical (60.5%, 59.4%). The TEG test indicated that the ticagrelor group about the platelet inhibitory effects via ADP was higher than the clopidogrel group, there was statistical significance ($t=5.75, P<0.05$). Where the extensive metabolizer was not statistical significance between clopidogrel and ticagrelor groups ($t=1.92, P>0.05$), the intermediate metabolizer and poor metabolizer were statistical significance ($t=5.06, P<0.05; t=2.03, P<0.05$). The logic regression analysis demonstrated the basic patients' information and the genetic polymorphism of the ticagrelor group on the platelet reactivity effects were not statistical significance ($P>0.05$), while the clopidogrel group with a CYP2C19 loss-of-function alleles and ABCB1 gene also were not statistical significance ($P>0.05$), carrying two CYP2C19 loss-of-function alleles or at least carrying a mutation PON1 gene were statistical significance to predict a low reactivity ($OR: 6.622, 95\%CI: 2.283-19.210, P<0.05; OR: 2.620, 95\%CI: 1.074-6.393, P=0.034; OR: 3.503, 95\%CI: 1.104-11.113, P=0.033$). **Conclusion** Detected the CYP2C19 loss-of-function alleles and PON1 gene have great significance to predict the low platelet reactivity of clopidogrel in ACS patients undergoing PCI.

Key words: gene polymorphism; ticagrelor; clopidogrel; acute coronary syndrome

急性冠脉综合征(ACS)是一组以冠状动脉粥样硬化性斑块破裂、血栓形成为病理基础的临床综合征,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术是 ACS 的主要治疗方法,但内膜损伤、炎症发病率增加,可促进血栓与支架内再狭窄的形成。血小板激活、聚集与 ACS 的发生和 PCI 术后继发性心血管事件密切相关,因此,ACS 行 PCI 术后抗血小板药物的合理应用与疗效及预后至关重要。

临床实践表明氯吡格雷联合阿司匹林是 ACS 尤其行 PCI 术后预防血栓的金标准,但约 30% 患者服用氯吡格雷时抗血小板反应性低,将引起高风险的出血事件和低风险支架内血栓、心肌梗死^[1]。氯吡格雷为第二代噻吩并吡啶类 P2Y₁₂ 受体拮抗剂,是一种前体药,需经肠道吸收后在肝脏代谢成活性形式才能发挥功能。部分研究发现其个体差异与影响肠道吸收的磷酸腺苷结合盒转运体超家族 B1(ABCB1)、肝细胞内细胞色素 P450 酶系 CYP2C19 和对氧磷酶-1(PON1)等基因多态性有关^[2-4]。而替格瑞洛是一种可逆的、新型口服 P2Y₁₂ 二磷酸腺苷受体的拮抗剂,自身具有活性的药物,但存在一定出血风险。现阶段主要集中于抗血小板药物疗效的研究,对基因多态性与血小板抑制率的研究较少,且结论未一致。本文旨在分析基因多态性对血小板抑制功能的影响,为氯吡格雷的更合理应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月至 2017 年 5 月在厦门大学附属心血管病医院就诊的 ACS 行 PCI 术患者 636 例,年龄 20~80 岁,根据术后使用抗血小板药物分为氯吡格雷组和替格瑞洛组。氯吡格雷组采用术前负荷剂量 300 mg,术后维持剂量每日 75 mg;替格瑞洛组采用术前负荷剂量 180 mg,术后维持剂量每日 90 mg,一日两次,两组患者均服用阿司匹林,术前

负荷剂量 300 mg,术后维持剂量每日 100 mg。氯吡格雷组与替格瑞洛组的平均年龄(60 ± 10)岁,男性比例均超过 75%,饮酒患者约 15%,吸烟患者比例近 50%。两组的基本临床信息,包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、吸烟、饮酒、收缩压、舒张压、三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(GLU)、血小板(PLT)、血小板平均体积(MPV)、大血小板比率(P-LCR)、血小板分布宽度(PDW)的比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。排除标准:(1)年龄小于 20 岁或大于 80 岁;(2)孕妇;(3)病理性出血或有颅内出血史;(4)PCI 禁忌证;(5)抗血小板药物过敏或禁忌证;(6)严重心脏、肝脏、肾脏疾病患者^[5]。

1.2 仪器与试剂 血栓弹力图仪(TEG)为 Haemoscope 公司(美国)产品;全自动生化分析仪 7600 为 Hitachi 公司(日本)产品;TL998A 荧光检测仪为西安天隆科技有限公司产品;测序反应通用试剂盒为北京华夏时代基因科技发展有限公司产品等。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 患者入院空腹 8 h 后采集静脉血进行常规检验科方法检测血常规、HbA1c、GLU、TG、TC 等项目。

1.3.2 基因多态性检测 采集静脉血 2 mL 于乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝真空采血管中,采用低渗氯化铵(NH₄Cl)法使红细胞破裂,收集全血中的白细胞。再将收集的白细胞加样至具有探针的荧光检测试剂中,按操作说明在 TL998A 荧光检测仪上进行检测 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3、CYP2C19 * 17、ABCB1、PON1 基因单核苷酸多态性(SNP)位点。

1.3.3 血小板抑制率检测 PCI 术后维持剂量抗血小板药物进行抗血小板治疗大于 24 h 后,空腹采集静脉血于枸橼酸钠抗凝和肝素抗凝真空采血管,使用

Haemoscope 公司的高岭土(含 1%的 kaolin 液),激活剂 A(含蝮蛇血凝酶和血小板 XⅢa 因子),花生四烯酸(AA)和二磷酸腺苷(ADP)。分别检测高岭土、激活剂 A、激活剂 A 和 AA、激活剂 A 和 ADP 4 个通道的最大幅度(MA)。TEG 软件能通过公式自动计算 AA 或 ADP 诱导的血小板抑制率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用单因素方差分析组间差异性,两组间均数比较用 t 检验。计数资料以百分数表

示,用 χ^2 检验分析差异性。基因多态性与药物抗血小板反应性的关系用逻辑回归分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SNP 基因型分析 CYP2C19 的 *2、*3、*17 突变率分别为 55.6%、7.2%、0.6%,ABCB1、PON1 基因突变率分别为 60.5%、59.4%。替格瑞洛组与氯吡格雷组中 5 种基因 SNP 位点突变率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 SNP 基因型分析结果[n(%)]

基因名称	基因型	总数($n=636$)	氯吡格雷组($n=491$)	替格瑞洛组($n=145$)	χ^2	P
CYP2C19 * 2	GG	282(44.34)	223(45.42)	59(40.69)	1.01	>0.05
	GA	289(45.44)	218(44.40)	71(48.97)	0.01	>0.05
	AA	65(10.22)	50(10.18)	15(10.34)	0.00	>0.05
CYP2C19 * 3	GG	590(92.77)	450(91.65)	140(96.55)	4.01	>0.05
	GA	46(7.23)	41(8.35)	5(3.34)	4.01	>0.05
	AA	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	—	—
CYP2C19 * 17	CC	632(99.37)	488(99.39)	144(99.31)	0.01	>0.05
	CT	4(0.63)	3(0.61)	1(0.69)	0.01	>0.05
	TT	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	—	—
ABCB1	CC	251(39.47)	193(39.31)	58(40.00)	0.02	>0.05
	CT	306(48.11)	236(48.07)	70(48.28)	0.00	>0.05
	TT	79(12.42)	62(12.63)	17(11.72)	0.30	>0.05
PON1	GG	258(40.57)	201(40.94)	57(39.31)	0.12	>0.05
	AA	85(13.36)	63(12.83)	22(15.17)	0.53	>0.05
	GA	293(46.07)	227(46.23)	66(45.52)	0.02	>0.05

注:—表示无数据

2.2 两组药物血小板抑制率 PCI 术后抗血小板治疗大于 24 h 后,采用 TEG 检测血小板抑制率。ADP 抑制率替格瑞洛组高于氯吡格雷组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。根据 CYP2C19 的基因型将其分为 4 种代谢表型,其中超快代谢型替格瑞洛组与氯吡格雷组都只有 1 例,ADP 抑制率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。快代谢型、中间代谢型与慢代谢型替格瑞洛组患者例数分别为 54、74、16,氯吡格雷组为 195、231、64,两组快代谢型 ADP 抑制率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);而比较两组中间代谢型与慢代谢型 ADP 抑制率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。替格瑞洛组内比较快代谢型、中间代谢型与慢代谢型三组组间 ADP 抑制率比较差异均无统计学意义($t=0.78, P > 0.05; t=0.43, P > 0.05; t=0.91, P > 0.05$);氯吡格雷组快代谢型与中间代谢型、慢代谢型 ADP 抑制率比较差异均有统计学意义($t=3.29, P < 0.05; t=3.27, P < 0.05$),中间代谢型与慢代谢型 ADP 抑制率比较差异无统计学意义($t=$

$0.76, P > 0.05$),见表 3。

表 2 两组药物血小板抑制率结果比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	替格瑞洛组	氯吡格雷组	t	P
ADP 抑制率	85.36 $\pm$ 20.31	74.03 $\pm$ 21.89	5.57	<0.05
AA 抑制率	80.92 $\pm$ 24.16	79.91 $\pm$ 22.94	0.46	>0.05

表 3 两组药物 4 种代谢表型 ADP 抑制率结果比较($\bar{x} \pm s, \%$)

代谢类型	替格瑞洛组	氯吡格雷组	t	P
超快代谢型	94.00 $\pm$ 0.00	96.80 $\pm$ 0.00	—	—
快代谢型	84.14 $\pm$ 19.35	78.46 $\pm$ 19.17	1.92	>0.05
中间代谢型	86.94 $\pm$ 20.56	71.56 $\pm$ 23.41	5.06	<0.05
慢代谢型	81.67 $\pm$ 23.32	69.08 $\pm$ 21.86	2.03	<0.05

注:—表示无数据

2.3 SNP 基因多态性与 ADP 诱导抗血小板反应性分析 ADP 诱导抗血小板低反应性一般指 TEG 检测血小板 ADP 抑制率小于 30%,使用逻辑回归分析

患者基本临床信息与替格瑞洛组基因多态性对 ADP 诱导的抗血小板低反应性的影响均无统计学意义 ($P>0.05$)。氯吡格雷组携带 1 个 CYP2C19 功能缺失型等位基因与无论 ABCB1 基因是否突变对反应性的影响差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，而携带两个

CYP2C19 功能缺失型等位基因或至少携带 1 个 PON1 突变基因对预测低反应性风险差异有统计学意义 ($OR: 6.622, 95\%CI: 2.283\sim19.210, P<0.05$; $OR: 2.620, 95\%CI: 1.074\sim6.393, P=0.034$; $OR: 3.503, 95\%CI: 1.104\sim11.113, P=0.033$)，见表 4。

表 4 SNP 基因型与抗血小板反应性的回归分析

变量	低反应性[n(%)]	高反应性[n(%)]	OR(95%CI)	P
携带单个 CYP2C19 功能缺失型等位基因	13(5.6)	218(94.4)	2.368(0.915~6.132)	>0.05
携带两个 CYP2C19 功能缺失型等位基因	4(6.3)	59(93.7)	6.622(2.283~19.210)	<0.05
ABCB1 单个基因突变	13(5.5)	223(94.5)	1.922(0.840~4.397)	>0.05
ABCB1 两个基因突变	2(3.2)	60(96.8)	1.345(0.395~4.577)	>0.05
PON1 单个基因突变	12(5.4)	211(94.6)	2.620(1.074~6.393)	<0.05
PON1 两个基因突变	6(9.5)	57(90.5)	3.503(1.104~11.113)	<0.05

3 讨 论

氯吡格雷作为 PCI 术后预防血栓事件的一线抗血小板药物，但经小肠吸收后 85% 在肝脏经羧酸酯酶代谢失活，15% 经 CYP2C19、CYP2C9、PON1、CYP3A4、CYP2B6 等代谢为活性产物，其活性与多种基因多态性密切相关^[6]。CYP2C19 基因多态性是影响氯吡格雷代谢的最重要因素，2010 年美国食品药品监督管理局建议患者服用氯吡格雷前检测 CYP2C19 基因型，目前，已发现的 CYP2C19 基因突变已超过 20 种^[7]。CYP2C19 基因为野生型时功能正常，CYP2C19 功能缺失型等位基因 CYP2C19 * 2 - * 8 可使 CYP2C19 功能减低或缺失，CYP2C19 * 2 与 CYP2C19 * 3 为最常见的功能缺失型等位基因，而 CYP2C19 * 17 为 CYP2C19 功能增强型等位基因。现资料表明 CYP2C19 基因多态性在不同人种的突变情况存在一定差异，欧美人群较低，亚洲、澳洲人群较高。根据 CYP2C19 的基因型可将其分为以下 4 类代谢表型：携带单个 * 17 等位基因或 * 17 纯合子（即 * 1 / * 17 或 * 17 / * 17）为“超快代谢型”；携带有 2 个 * 1 等位基因（即 * 1 / * 1）的患者称为“快代谢型”；携带有 1 个 * 1 加 * 2 - * 3，或 * 2 加 1 个 * 17 等位基因（即 * 1 / * 2 或 * 1 / * 3 及 * 2 / * 17）的患者称为“中间代谢型”；携带有两个 * 2 - * 3 等位基因（即 * 2 / * 2、* 2 / * 3 或 * 3 / * 3）的患者称为“慢代谢型”^[8]。携带两个功能缺失型等位基因的慢代谢型患者亚洲人所占比例（10%~25%）较白种人与非洲人高^[9]，本研究福建厦门地区患者慢代谢型为 13%，未携带功能缺失型等位基因较至少携带一个功能缺失型等位基因均值高 10%，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。ABCB1 基因在氯吡格雷的肠内代谢中发生重要作用，meta 分析表明 ABCB1 基因多态性是使用氯吡格雷后造成不良心血管事件(MACE)的一个危险因素，但 TT 突变

纯合子较 CC 野生纯合子可减少出血风险。研究发现汉族人群中，ABCB1 基因多态性与高血压、清蛋白大于 35g/L 或全因死亡率患者氯吡格雷低反应性相关，且 CT 与 TT 基因型血小板抑制率大于 CC 基因型^[10]。本研究 ABCB1 基因 SNP 位点突变率为 60.5%，CT 与 TT 基因型患者血小板抑制率均小于 CC 基因型，但 ABCB1 基因是否突变对血小板低反应性的影响均不显著。PON1 是氯吡格雷生物活化的另一种关键酶，近期研究发现氯吡格雷抗血小板的作用主要由 PON1 基因多态性的影响，在血小板高反应性组突变率明显高于正常血小板反应性组，6 个月随访期间主要不良心血管事件的风险也增加^[11-12]。本文 PON1 基因 SNP 位点突变率为 59.4%，至少携带 1 个 PON1 突变基因对预测血小板低反应性风险差异有统计学意义 ($P<0.05$)，与大部分文献报道相符^[4, 11-12]。独立于代谢酶，ACS 患者服用氯吡格雷的抗血小板功能还与 P2RY12 受体等基因型密切相关，此关联对吸烟患者尤为重要^[13]。

本研究发现，患者基本临床信息、携带 1 个 CYP2C19 功能缺失型等位基因和无论 ABCB1 基因是否突变对氯吡格雷抗血小板低反应性的影响均不显著，而携带两个 CYP2C19 功能缺失型等位基因与至少携带 1 个 PON1 突变基因对预测抗血小板低反应性的风险差异有统计学意义 ($P<0.05$)。与现阶段部分研究结果不完全一致，可能原因主要包括厦门地区单个心脏中心 1 年内的数据分析，具有一定地域差异性；636 例数据样本量相对较少，超快代谢型只有 2 例，CYP2C19 * 3 与 CYP2C19 * 17 的突变纯合型均未发现，不具备较好的代表性。然而，氯吡格雷抗血小板反应性低是引起支架内血栓、死亡等心血管事件的常见影响因素，现今主要通过增加剂量、联合用药、更换用药进行治疗。但部分患者使用大剂量氯吡格

雷并不能改善血小板反应性,使用抗血小板三联疗法(西洛他唑、氯吡格雷、阿司匹林),可改善血小板反应性,但对不良心血管事件发生率有待进一步研究^[14-15]。与氯吡格雷相比,替格瑞洛经肠道吸收后主要以活性形式发生反应,可能与 SLCO1B1、CYP3A4、CYP3A5 基因型有关,干扰因素较少,可用于部分氯吡格雷抗血小板低反应性患者^[16-17]。

4 结 论

对 ACS 行 PCI 术后的患者进行 CYP2C19 功能缺失型等位基因与 PON1 基因检测,对预测最广泛应用的药物氯吡格雷的低反应性风险密切相关,可为调整治疗方案提供药物基因组学依据。

参考文献

- [1] KULICZKOWSKI W, WITKOWSKI A, POLONSKI L, et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(4): 426-435.
- [2] ZHAI Y J, HE H R, MA X C, et al. Meta-analysis of effects of ABCB1 polymorphisms on clopidogrel response among patients with coronary artery disease[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(7): 843-854.
- [3] TANGAMORNSUKSAN W, THIANPORN PONG P, MORASUK T, et al. A pharmacokinetic model of drug-drug interaction between clopidogrel and omeprazole at CYP2C19 in humans[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2017, 20(17): 2704-2707.
- [4] 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.
- [5] KIM L K, FELDMAN D N, SWAMINATHAN R V, et al. Rate of percutaneous coronary intervention for the management of acute coronary syndromes and stable coronary artery disease in the United States (2007 to 2011) [J]. *Amer J Cardiol*, 2014, 114(7): 1003-1010.
- [6] SAMARDZIC J, BOZINA N, SKORIC B, et al. CYP2C19 * 2 genotype influence in acute coronary syndrome patients undergoing serial clopidogrel dose tailoring based on platelet function testing: analysis from randomized controlled trial NCT02096419 [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 186(1): 282-285.
- [7] SIM S C, RISINGER C, DAHL M L, et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006,

- 79(1): 103-113.
- [8] SCOTT S A, SANGKUHL 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.
- [9] ALHAZZANI A A, MUNISAMY M, KARUNAKARAN G. Pharmacogenetics of CYP2C19 genetic polymorphism on clopidogrel response in patients with ischemic stroke from Saudi Arabia[J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2017, 22(1): 31-37.
- [10] SU J, YU Q L, ZHU H, et al. The risk of clopidogrel resistance is associated with ABCB1 polymorphisms but not promoter methylation in a Chinese Han population[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174511.
- [11] CHEN Y, HUANG X H, 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.
- [12] LI X Q, ZHANG L N, CHEN X, et al. PON1 Q192R genotype influences clopidogrel responsiveness by relative platelet inhibition instead of on-treatment platelet reactivity[J]. *Thromb Res*, 2013, 132(4): 444-449.
- [13] 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.
- [14] DI SCIASCIO G, PATTI G, PASCERI V, et al. ARMYDA-4 RELOAD investigators: clopidogrel reloading in patients undergoing percutaneous coronary intervention on chronic clopidogrel therapy: results of the ARMYDA-4 RELOAD (antiplatelet therapy for reduction of myocardial damage during angioplasty) randomized trial [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(11): 1337-1343.
- [15] SHIM C Y, YOON S J, PARK S, et al. The clopidogrel resistance can be attenuated with triple antiplatelet therapy in patients undergoing drug-eluting stents implantation[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 134(3): 351-355.
- [16] LI M P, HU Y D, LI H L, et al. No effect of SLCO1B1 and CYP3A4/5 polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor in healthy Chinese male subjects[J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(1): 88-96.
- [17] CANNON C P, HARRINGTON R A, JAMES S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (Plato): a randomised double-blind study [J]. *Lancet*, 2010, 375(9711): 283-293.