

## 论著·临床研究

## 脑卒中患者氯吡格雷抵抗与 CYP2C19 基因多态性和 P2Y12 受体的相关性研究\*

杜安妮<sup>1</sup>, 林 牧<sup>2</sup>, 蔡 锐<sup>3△</sup>

(1. 遵义医药高等专科学校药理教研室, 贵州 遵义 563000; 2. 贵州航天医院中心实验室, 贵州 遵义 563000; 3. 遵义市红花岗区人民医院, 贵州 遵义 563000)

**[摘要]** 目的 研究脑卒中患者氯吡格雷抵抗与 CYP2C19 基因多态性和 P2Y12 受体之间相关性。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月于贵州航天医院住院、临床诊断为缺血性脑卒中患者 298 例, 在服用氯吡格雷前检测其 CYP2C19、P2Y12 基因分型, 从中筛选出 CYP2C19 \* 2 (GA 型 + AA 型) 患者, 观察其 P2Y12 不同基因位点 C34T、G52T、i-T774C 在用药前及用药 7 d 后血小板聚集率的差值比较, 分析相关性。结果 CYP2C19 \* 1 / \* 1 基因型患者占比最高 (39.9%), CYP2C19 \* 3 / \* 3 及 CYP2C19 \* 1 / \* 17 基因型患者占比最低 (均为 0.3%), 其中 UM 型 4 例 (1.3%), EM 型 119 例 (39.9%), IM 型 133 例 (44.7%), PM 型 42 例 (14.1%)。CYP2C19 \* 2 患者中 P2Y12 基因多态性 C34T 位点组 CC 型 83 例 (56.5%), CT 型 56 例 (38.1%), TT 型 8 例 (5.4%), G52T 位点组 GG 型 91 例 (62.8%), GT 型 48 例 (33.1%), TT 型 6 例 (4.1%); 服用氯吡格雷前后各基因间血小板聚集率差值比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。CYP2C19 \* 2 患者中 P2Y12 基因多态性 i-T744C 位点组 TT 型 78 例 (52.7%), TC 型 60 例 (40.5%), CC 型 10 例 (6.8%), 服用氯吡格雷前后各基因间血小板聚集率差值比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 脑卒中患者基因分布情况以 EM 和 IM 型为主, P2Y12 受体中 C34T、G52T 位点可能与氯吡格雷抗血小板作用无明显相关性, i-T744C 位点与血小板活性有相关性, 可能是导致脑卒中患者氯吡格雷抵抗的原因之一。

**[关键词]** 氯吡格雷抵抗; CYP2C19; P2Y12 受体; 基因多态性; 缺血性脑卒中

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.03.012

中图分类号: R966; Q786

文章编号: 1009-5519(2023)03-0419-06

文献标识码: A

**Correlation study between clopidogrel resistance and CYP2C19 gene polymorphism,  
P2Y12 receptor in stroke patients\***

DU Anni<sup>1</sup>, LIN Mu<sup>2</sup>, CAI Rui<sup>3△</sup>

(1. Department of Pharmacology, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563000, China;

2. Central Laboratory, Guizhou Aerospace Hospital, Zunyi, Guizhou 563000, China; 3. People's Hospital of Honghuagang District of Zunyi, Zunyi, Guizhou 563000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between clopidogrel resistance and CYP2C19 gene polymorphism, P2Y12 receptor in stroke patients. **Methods** A total of 298 patients hospitalized in Guizhou Aerospace Hospital and clinically diagnosed as ischemic stroke from January 2019 to December 2020 were selected. The genotypes of CYP2C19 and P2Y12 were detected before taking clopidogrel, and the patients with CYP2C19 \* 2 (GA + AA type) were selected. The differentials of platelet aggregation rates of different P2Y12 gene loci C34T, G52T and i-T774C before and seven days after taking clopidogrel were observed, and the correlation was analyzed. **Results** CYP2C19 \* 1 / \* 1 genotype patients accounted for the highest proportion (39.9%), CYP2C19 \* 3 / \* 3 and CYP2C19 \* 1 / \* 17 genotype patients accounted for the lowest proportion (all 0.3%), including four cases of UM type (1.3%), 119 cases of EM type (39.9%), 133 cases of IM type (44.7%) and 42 cases of PM type (14.1%). In the P2Y12 gene polymorphism C34T locus group in CYP2C19 \* 2 patients, there were 83 cases of CC type (56.5%), 56 cases of CT type (38.1%) and 8 cases of

\* 基金项目: 贵州省遵义市科技局资助项目(遵市科合社字[2018]50号)。

作者简介: 杜安妮(1990-), 硕士研究生, 讲师, 主要从事药理学教学及神经药理方向研究。△ 通信作者, E-mail: 275134786@qq.com。

TT type (5.4%). In the G52T locus group, there were 91 cases of GG type (62.8%), 48 cases of GT type (33.1%) and 6 cases of TT type (4.1%). There was no significant difference in platelet aggregation rate between genes before and after taking clopidogrel ( $P > 0.05$ ). In the P2Y12 gene polymorphism i-T744C locus group in CYP2C19 \* 2 patients, there were 78 cases of TT type (52.7%), 60 cases of TC type (40.5%), and 10 cases CC type (6.8%). The difference in platelet aggregation rate between genes before and after taking clopidogrel was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The gene distribution of stroke patients is dominated by EM and IM types. The C34T and G52T locus in the P2Y12 receptor may not be significantly related to the antiplatelet effect of clopidogrel. The i-T774C locus is associated with platelet activity, which may be among the causes of clopidogrel resistance in stroke patients.

**[Key words]** Clopidogrel resistance; CYP2C19; P2Y12 receptor; Polymorphism; Ischemic stroke

脑卒中是临床上较常见的脑血管疾病,多发生于 45 岁以上的中老年人<sup>[1]</sup>,据统计,我国现有 1 100 万例脑卒中患者,每年新发约 200 万例,死亡 150 万例<sup>[2]</sup>。目前,我国老龄化问题日益严重,脑卒中发病率呈逐年攀升趋势<sup>[3]</sup>。在脑卒中治疗过程中,常需要长期服用血小板 P2Y12 受体拮抗剂——氯吡格雷,用于阻碍二磷酸腺苷(ADP)介导的血小板膜糖蛋白(GP) II b/III a 复合物活化及 ADP 与血小板 P2Y12 受体的结合,以达到抑制血小板聚集、改善血流动力学的目的<sup>[4]</sup>。

在使用氯吡格雷治疗过程中,部分患者会表现出低反应、无反应或耐药性的现象,称为氯吡格雷抵抗。在研究氯吡格雷抵抗的各种机制中发现,细胞色素 P450 酶同工酶系统中的 CYP2C19 基因是氯吡格雷代谢过程中的关键酶<sup>[5]</sup>。而 CYP2C19 基因具有高度多态性,根据药物代谢快慢可将 CYP2C19 基因型分为 4 种代谢表型:超快代谢型(UM) \* 17/\* 17、\* 1/\* 17,快代谢型(EM) \* 1/\* 1,中间代谢型(IM) \* 1/\* 2、\* 1/\* 3,慢代谢型(PM) \* 2/\* 2、\* 2/\* 3、\* 3/\* 3<sup>[6]</sup>。有研究发现,CYP2C19 PM 患者不良心脑血管事件的发生率明显高于 EM 患者<sup>[7]</sup>,PM 患者体内氯吡格雷的活性转化率降低,活性代谢产物减少,最终导致药效减弱<sup>[7-8]</sup>。而 UM \* 17 基因在中国人群中突变频率约为 2%<sup>[9]</sup>,该基因型会导致酶活性过度表达,患者在服药后可能会出现氯吡格雷抗血小板疗效增强,进而增加其出血风险。查阅国内外相关文献,普遍认为 CYP2C19 基因第 681 位碱基由 G→A 突变(CYP2C19 \* 2)是影响氯吡格雷抗血小板聚集及疗效的重要因素,个体表现为对氯吡格雷的反应性降低或无反应<sup>[10]</sup>。但仅依据 CYP2C19 基因型来指导临床用药并不一定能达到较为满意的治疗结果。

已有相关研究证实,血小板 P2Y12 受体的基因多态性会影响冠心病患者的发病率。目前,由 ADP 诱导的血小板聚集率检测作为评价氯吡格雷疗效的一

项重要指标。本课题基于前期的研究结果<sup>[11-12]</sup>,通过对 298 例脑卒中患者检测其 CYP2C19、P2Y12 基因分型,分析患者一般资料和高危因素(高血压、糖尿病、高血脂等),从中筛选出 CYP2C19 \* 2 患者,观察其 P2Y12 不同基因位点 C34T、G52T、i-T774C 在用药前后血小板聚集率的差值比较,旨在研究 CYP2C19、P2Y12 基因多态性与氯吡格雷抵抗之间是否存在相关性,结合血小板聚集率检测,为个体化用药提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月于贵州航天医院住院、临床诊断为缺血性脑卒中的患者 298 例,其中男 210 例,女 88 例;年龄 40 ~ 85 岁,平均(65.0 ± 9.8)岁。入选患者均排除对氯吡格雷和阿司匹林过敏或不耐受,符合美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS) ≥ 3 分,并在开展研究前签署知情同意书。

**1.2 药品、试剂及设备** 硫酸氯吡格雷片(商品名:波立维,杭州赛诺菲制药有限公司,每片 75 mg),拜阿司匹林肠溶片(德国拜耳有限公司,每片 100 mg);ADP(美国 Sigma 公司),血液基因组 DNA 提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司),人类 CYP2C19 基因检测试剂盒(武汉友芝友医疗科技有限公司),C34T、G52T、i-T774C 各基因型引物(上海生工生物工程股份有限公司合成);7500 型 real time Quantitative-PCR 仪(美国 ABI 公司),普利生 LBY-NJ4 血小板聚集率测试仪(北京普利生仪器有限公司)。

## 1.3 实验方法

**1.3.1 CYP2C19 基因型检测** PCR 检测法:抽取患者服药前当天的空腹静脉血 2 mL 于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,4 °C 冰箱内保存;采用血液基因组 DNA 提取试剂盒提取入选患者 DNA 样本,取 2 μLDNA 溶液,分别在紫外分光光度计 260、280 nm 处测定 DNA 溶液光密度(OD)值,估算 DNA 的纯度与

浓度。所提取的 DNA OD260/OD280 比值均达到 1.8~2.0,说明 DNA 浓度达到标准,-20 °C 保存并于 24 h 内检测;取 2 μL DNA 样本加入分装好的 CYP2C19 基因检测 PCR 反应管中,按要求上机检测 (AB 7500)。CYP2C19 基因型分为野生型 \*1/\*1,突变杂合型 \*1/\*2、\*1/\*3、\*1/\*17,突变纯合型 \*2/\*2、\*3/\*3、\*2/\*3、\*17/\*17。所有患者在治疗前先接受基因多态性检测,后首剂给予氯吡格雷负荷剂量 300 mg 每天 1 次,之后长期给予氯吡格雷 75 mg 每天 1 次<sup>[13]</sup>。本研究中所有分子生物学实验均在贵州航天医院中心实验室使用相关科研设备完成。

**1.3.2 患者一般资料及高危因素相关性分析** 对研究中患者的性别、年龄、血糖、血压、低密度脂蛋白 (LDL-C)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC) 等指标进行检测,根据不同代谢表型患者进行分组,研究其相关性。

**1.3.3 P2Y12 基因多态性检测** C34T、G52T、i-T774C 各基因型参考相关文献<sup>[14]</sup>,使用 Primer3 软件设计扩增引物和延伸引物并合成。外显子 C34T 引物:上游 5'-GAAATGCAAGCCGTCGAGAA-3',下游 5'-AGTGTAGAGCAGTGGGAAGA-3'。P2Y12 外显子 G52T 引物设计:上游 5'-AAGATGAGAAACCTCAACTTTTAG-3',下游 5'-AACAGGACAGTGTAGAGCAGTG-3'。内含子 i-T774C 引物:上游 5'-TTTGGGGAATTTAAGTGCTAC-3',下游 5'-CCACAATAGGCAGCTATAATG-3'。

**1.3.4 血小板聚集率检测** 抽取 CYP2C19 \*2 基因型患者发病当天及服药 7 d 后血液样本,以 5 μmmol/L ADP 为诱导剂,采用光度比浊法 (TPA) 检测血小板聚集率。氯吡格雷反应变异性参照 ANGIOLIL-LOD 等<sup>[15]</sup> 提出的定义,以血小板聚集率与基线水平差值小于或等于 10% 作为氯吡格雷抵抗的标准。当血小板聚集率与基线水平差值 (服用氯吡格雷前血小板聚集率-服药后血小板聚集率) < 10% 认为氯吡格雷无反应,10%~<30% 为低反应,≥30% 视为正常反应<sup>[16]</sup>。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据处理与统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验群体代表性,2 组间比较采用 *t* 检验;计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验。采用基因型频率计算等位基因频率。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 CYP2C19 基因型和代谢表型分布情况** 入选的脑卒中患者中以 CYP2C19 \*1/\*1 基因型发生率

最高(39.9%),CYP2C19 \*3/\*3 及 CYP2C19 \*1/\*17 基因型发生率最低(均为 0.3%)。具体结果见表 1。

表 1 CYP2C19 基因型和代谢表型分布情况 [n(%),n=298]

基因型	分布情况	代谢表型
*1/*17	1(0.3)	UM
*17/*17	3(1.0)	UM
*1/*1	119(39.9)	EM
*1/*2(681GA)	114(38.3)	IM
*1/*3	19(6.4)	IM
*2/*2(681AA)	28(9.4)	PM
*2/*3(681GA)	13(4.4)	PM
*3/*3	1(0.3)	PM

**2.2 不同代谢表型患者基本资料及高危因素分析** 4 种代谢表型的患者在年龄、性别及合并高血压、糖尿病、高血脂等高危因素间均未见明显差异,见表 2。

表 2 不同代谢表型患者基本资料及高危因素分析[n(%)]

项目	UM (n=4)	EM (n=119)	IM (n=133)	PM (n=42)
基因资料				
年龄(岁)				
<60	0	31(26.1)	34(25.6)	11(26.2)
60~75	3(75.0)	65(54.6)	80(60.1)	22(52.4)
>75	1(25.0)	23(19.3)	19(14.3)	9(21.4)
性别				
男	1(25.0)	87(73.1)	94(70.7)	28(66.7)
女	3(75.0)	32(26.9)	39(29.3)	14(33.3)
高危因素				
高血压	2(50.0)	73(61.3)	86(64.7)	25(59.5)
糖尿病	1(25.0)	47(39.5)	50(37.6)	14(33.3)
LDL-C	2(50.0)	35(29.4)	42(31.6)	18(42.9)
TC	1(25.0)	33(27.7)	47(35.3)	15(35.7)
TG	1(25.0)	18(15.1)	43(32.3)	17(40.5)

**2.3 298 例患者 P2Y12 受体基因型分布情况**

**2.3.1 C34T 位点组** 共成功分型出 281 例,其中 CC 型 166 例,CT 型 96 例,TT 型 19 例,基因型频率分别为 59.1%、34.2%、6.8%,其中 C 等位基因为 76.2%,T 等位基因为 23.8%。

**2.3.2 G52T 位点组** 共成功分型出 267 例,其中 GG 型 162 例,GT 型 88 例,TT 型 17 例,基因型频率分别为 60.7%、33.0% 及 6.4%,其中 G 等位基因为

77.2%, T 等位基因为 22.9%。

**2.3.3 i-T744C 位点组** 共成功分型出 277 例, 其中 TT 型 156 例, TC 型 109 例, CC 型 12 例, 基因型频率分别为 56.3%、39.4% 及 4.3%, 其中 T 等位基因为 76.0%, C 等位基因为 24.0%。采用  $\chi^2$  检验判断各等位基因和基因型频率符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,  $P > 0.05$  表示病例来自群体符合遗传平衡, 表明样本具有一定的群体代表性。

**2.4 155 例 CYP2C19 \* 2 (GA 型 + AA 型) 患者 P2Y12 基因多态性对氯吡格雷抵抗的影响分析**

**2.4.1 C34T 位点组** 共成功分型出 147 例, 其中 CC 型 83 例, CT 型 56 例, TT 型 8 例, 基因型频率分别为 56.5%、38.1%、5.4%, 其中 C 等位基因为 75.5%, T 等位基因为 24.5%。测定服用氯吡格雷前

后各基因间血小板聚集率差值比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

**2.4.2 G52T 位点组** 共成功分型出 145 例, 其中 GG 型 91 例, GT 型 48 例, TT 型 6 例, 基因型频率分别为 62.8%、33.1%、4.1%, 其中 G 等位基因为 79.3%, T 等位基因为 20.7%。测定服用氯吡格雷前后各基因间血小板聚集率差值比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 4。

**2.4.3 i-T744C 位点组** 共成功分型出 148 例, 其中 TT 型 78 例, TC 型 60 例, CC 型 10 例, 基因型频率分别为 52.7%、40.5%、6.8%, 其中 T 等位基因为 73.0%, C 等位基因为 27.0%。测定服用氯吡格雷前后各基因间血小板聚集率差值比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 3 P2Y12 受体 C34T 位点各基因型分布与血小板聚集率差值比较

项目	CC	CT	TT	t	P
患者总数[n=281, n(%)]	166(59.1)	96(34.2)	19(6.7)	—	—
CYP2C19 * 2 型[n=147, n(%)]	83(56.5)	56(38.1)	8(5.4)	—	—
服药前后血小板聚集率差值( $\bar{x} \pm s$ , %)	13.5 ± 12.6	13.8 ± 10.7	7.1 ± 6.0	2.204	0.113

注: —表示无此项; 服药前后血小板聚集率差值: CC 与 CT,  $P = 0.667$ ; CC 与 TT,  $P = 0.039$ ; CT 与 TT,  $P = 0.042$ 。

表 4 P2Y12 受体 G52T 位点各基因型分布与血小板聚集率差值比较

项目	GG	GT	TT	t	P
患者总数[n=267, n(%)]	162(60.7)	88(32.9)	17(6.4)	—	—
CYP2C19 * 2 型[n=145, n(%)]	91(62.8)	48(33.1)	6(4.1)	—	—
服药前后血小板聚集率差值( $\bar{x} \pm s$ , %)	13.7 ± 11.4	12.5 ± 11.5	12.7 ± 12.0	0.330	0.721

注: —表示无此项; 服药前后血小板聚集率差值: GG 与 GT,  $P = 0.529$ ; GG 与 TT,  $P = 0.594$ ; GT 与 TT,  $P = 0.724$ 。

表 5 P2Y12 受体 i-T744C 位点各基因型分布与血小板聚集率差值比较

项目	TT	TC	CC	t	P
患者总数[n=277, n(%)]	156(56.3)	109(39.4)	12(4.3)	—	—
CYP2C19 * 2 型[n=148, n(%)]	78(52.7)	60(40.5)	10(6.8)	—	—
服药前后血小板聚集率差值( $\bar{x} \pm s$ , %)	16.6 ± 10.1	14.5 ± 13.6	2.8 ± 1.7	3.670	0.028

注: —表示无此项; 服药前后血小板聚集率差值: TT 与 TC,  $P = 0.489$ ; TC 与 CC,  $P = 0.026$ ; CC 与 TT,  $P = 0.009$ 。

### 3 讨 论

氯吡格雷作为临床常用的抗血小板聚集药物, 其疗效受 CYP2C19 基因多态性影响, 超过 60.6% 的中国患者携带 CYP2C19 \* 2、\* 3 等位基因缺失 (LOF), 而只有携带 2 个 CYP2C19 LOF (PM) 的患者预后情况不良<sup>[17-18]</sup>。一项关于东亚人群的研究中发现, CYP2C19 \* 2、\* 3 等位基因携带者均出现血小板较高聚集性, 并可能降低氯吡格雷的治疗效果<sup>[19]</sup>。既往相关研究显示, 携带 CYP2C19 \* 2 或 \* 3 等位基因患者在氯吡格雷治疗中不能有效预防脑卒中的复发<sup>[20]</sup>。本研究共 298 例脑卒中患者, 以 CYP2C19 \* 1 / \* 1 基

因型发生率最高, CYP2C19 \* 3 / \* 3 及 CYP2C19 \* 1 / \* 17 基因型发生率最低。根据代谢表型分为: UM 型 4 例、EM 型 119 例、IM 型 133 例、PM 型 42 例, 故遵义市脑卒中患者基因分布情况以 EM 型和 IM 型为主。

既往研究关于 CYP2C19 基因型与年龄、性别、合并糖尿病等基础疾病之间的相关性存有争议<sup>[21-22]</sup>, 本研究中关于 CYP2C19 各基因型与患者年龄、性别、合并高血压、糖尿病、高血脂等高危因素间均未见明显差异, 推断可能与收集样本量较小有关。在后续的研究中, 可通过扩大样本量, 纳入如民族<sup>[23]</sup>等因素综合

分析。

迄今为止,关于 P2Y<sub>12</sub> 基因多态性与脑卒中的研究仍较缺乏,并且 P2Y<sub>12</sub> 受体基因多态性对氯吡格雷的疗效影响及不良反应发生率仍存在较多争议,所以,P2Y<sub>12</sub> 受体与心脑血管等疾病发生、发展的相关性成为研究热点<sup>[24-25]</sup>。本研究选取 CYP2C19 \* 2 患者分析 P2Y<sub>12</sub> 基因多态性与氯吡格雷抵抗之间相关性<sup>[26]</sup>,结果证实 P2Y<sub>12</sub> 受体中 C34T、G52T 基因位点可能与氯吡格雷抗血小板作用无明显相关性,该结果与既往研究结果相符<sup>[27]</sup>。i-T744C 位点与血小板活性有相关性,可能是导致氯吡格雷抵抗的原因之一,该结果与陈昕滕等<sup>[14]</sup>研究中缺血性脑卒中患者发生氯吡格雷抵抗的结果相一致。但还需要进一步的前沿性试验予以论证,也可作为今后研究的一个重点方向。相关研究表明,携带 PM 基因患者的血小板抑制率 < IM 基因患者的血小板抑制率 < EM 基因患者的血小板抑制率<sup>[28]</sup>。本研究中由于样本量不足、未对所选患者进行长期的追踪随访,故不能确证 CYP2C19 基因多态性与血小板聚集率的必然联系,后续则需要结合临床实际用药情况来设计更大规模、随机性的试验予以论证。

综上所述,在条件允许的情况下,临床上对患者进行基因型的检测显得十分必要,以此来克服氯吡格雷在 CYP2C19 LOF 患者中药效明显降低的现象。对于脑卒中患者可以采用联合用药或使用其他新型抗血小板药物(如替格瑞洛、普拉格雷、坎格瑞洛、西洛地唑等),这对防止患者病情进一步加重、改善预后等方面具有指导意义。另一方面,可通过患者门诊复诊、再次入院及电话等方式开展随访,收集使用药物的主要不良反应发生情况。这样既可以及时调整更有效的用药方案,也有利于降低心脑血管不良事件的发生率,对抗血小板治疗管理及个体化用药均具有非常重要的研究意义。

#### 参考文献

- [1] 王木琼. 脑卒中用药护理安全隐患分析与防范对策[J]. 按摩与康复医学, 2020, 11(1): 81-83.
- [2] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: Results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [3] 徐海忠, 陆凌燕, 詹朝伟. 老年脑卒中恢复期患者中药用药价值与教育管理效果[J]. 中医药管理杂志, 2019, 27(11): 164-165.
- [4] 苏微微, 饶世俊, 潘丹, 等. 氯吡格雷联合阿托伐他汀治疗老年急性脑梗死的临床观察[J]. 老年医学与保健, 2020, 26(6): 1033-1036.
- [5] 郁金凤. CYP2C19 基因多态性与急性脑梗死患者中氯吡格雷抗血小板效果的分析[J]. 当代医学, 2021, 27(14): 90-93.
- [6] SCOTT S A, SANGKUHL K, STEIN C M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 up-date[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(3): 317-323.
- [7] TAN D, AW J, WINTHER M, et al. CYP2C19 phenotype in South-East Asian acute coronary syndrome patients and impact on major adverse cardiovascular events[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(1): 52-58.
- [8] FENG W Y, PERA C, KATHLEEN A, et al. Potential clinical relevance of differences in allele frequencies found within very important pharmacogenes between Hmong and East Asian populations[J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40(2): 142-152.
- [9] 吴晓峰. CYP2C19 \* 2 和 CYP2C19 \* 17 基因多态性与冠状动脉介入治疗后病人氯吡格雷反应性的关联分析[J]. 安徽医药, 2019, 23(4): 679-682.
- [10] 洪丹丹. 细胞色素 P450 酶(CYP2C19 与 CYP3A5) 基因多态性对氯吡格雷治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病患者疗效的影响[D]. 福州: 福建医科大学, 2009.
- [11] 林牧, 韩晓静, 唐竹, 等. 遵义地区人群 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷的疗效研究[J]. 吉林医学, 2018, 39(2): 211-214.
- [12] 林牧, 马庆庆, 唐一锋, 等. 遵义地区缺血性脑卒中患者 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷疗效之间的关系[J]. 中国临床药学杂志, 2018, 27(1): 24-27.
- [13] LIU G, YANG S, CHEN S, et al. The correlation between recurrent risk and CYP2C19 gene polymorphisms in patients with ischemic stroke treated with clopidogrel for prevention[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(11): 19143.
- [14] 陈昕滕, 金晶, 黄民, 等. CYP2C19、P2Y<sub>12</sub> 基因多态性与缺血性脑卒中患者氯吡格雷抵抗的相关性研究[J]. 中国药师, 2014, 17(6): 885-888.
- [15] ANGIOLILLOD J, FERNANDEZ-ORTIZ A,

BERNARDO E, et al. High clopidogrel loading dose during coronary stenting effects on drug response and interindividual variability[J]. Eur Heart J, 2004, 25(21):1903-1910.

[16] STOCKNER T, MULLEN A, MACMILLAN F. Investigating the dynamic nature of the ABC transporters: ABCB1 and Mdr1 as examples for the potential synergies of MD theory and EPR applications [J]. Biochem Soc Trans, 2015, 43(5):1023-1032.

[17] WU H, QIAN J, SUN A, 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.

[18] 徐化洁, 赵昕, 吴鸿谊, 等. CYP2C19 基因多态性影响稳定型冠心病患者氯吡格雷治疗后血小板 P2Y12 受体信号通路的分子机制[J]. 复旦学报(医学版), 2017, 44(4):410-416.

[19] JINNAI T, HORIUCHI H, MAKIYAMA T, et al. Impact of CYP2C19 polymorphisms on the antiplatelet effect of clopidogrel in an actual clinical setting in Japan[J]. Circ J, 2009, 73(8):1498-1503.

[20] SUN W, LI Y, LI J, et al. Variant recurrent risk among stroke patients with different CYP2C19 phenotypes and treated with clopidogrel[J]. Platelets, 2015, 26(6):558-562.

[21] 张闻多, 张永勇, 季福绥. 不同氯吡格雷代谢人群在急性冠脉综合征患者中的分布特点[J]. 中国医刊, 2014, 49(6):41-44.

[22] HOKIMOTO S, TABATA N, AKASAKA T, et al. Gender differences in impact of CYP2C19 polymorphism on development of coronary artery disease[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2015, 65(2):148-152.

[23] 袁双丽, 袁圆, 安晓婕, 等. 新疆地区冠心病患者氯吡格雷吸收与代谢相关基因 CYP2C19、ABCB1、PON1 的多态性分布研究[J]. 中国药房, 2021, 32(19):2388-2393.

[24] 唐晓芳, 何晨, 袁晋青, 等. 血小板膜受体 P2Y12 基因多态性(C34T 和 G52T)与冠心病患者介入术后服用氯吡格雷临床预后的相关性研究[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2011, 5(5):1283-1288.

[25] 李志强, 张建平, 路文革. 氯吡格雷抵抗的基因多态性研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(24):114-116.

[26] 王建军. 血小板 P2Y12 受体基因(C34T、G52T、i T744C)多态性对冠心病患者氯吡格雷抵抗的影响[D]. 福州:福建医科大学, 2009.

[27] 曹继宗. 急性脑梗死患者 P2Y12 和 CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷抗血小板作用的影响[D]. 河南:郑州大学, 2019.

[28] 王娜娜, 骆嵩, 李理, 等. 急性脑梗死患者 CYP2C19 基因多态性及其与病情关系分析[J]. 山东医药, 2021, 61(27):6-9.

(收稿日期:2022-09-01 修回日期:2022-12-31)

(上接第 418 页)

[9] 田雨同, 张艳, 李宏洁, 等. 河南省医养结合养老机构入住老人未满足需求现状及其影响因素[J]. 医学与社会, 2020, 33(6):9-13.

[10] 胡筱蕾, 王皓翔, 王家骥. 新形势下以全科医学理念为基础的老年人群医养结合的思考[J]. 中华全科医学, 2020, 18(11):1797-1800.

[11] 田雨同, 张艳, 王荣华, 等. 基于福利多元理论的医养结合养老服务的发展现状[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(8):1773-1777.

[12] 谢穗雅, 邓素玲, 沈海靓. “互联网+医养结合”管理模式在社区老年慢性病人中的应用[J]. 护理实践与研究, 2020, 17(10):120-122.

[13] 景秀雯. 济南市养老机构运行现状及入住满意度分析[D]. 济南:山东大学, 2020.

[14] 胡筱蕾, 王皓翔, 王家骥. 新形势下以全科医学理念为基础的老年人群医养结合的思考[J]. 中华全科医学, 2020, 18(11):1797-1800.

(收稿日期:2022-10-17 修回日期:2022-12-31)