

· 论 著 ·

# CYP2C19 基因联合血小板功能检测指导 复杂 PCI 术后的抗血小板疗效

于建才, 彭万忠, 刘永兴, 姜洋, 刘娟, 徐泽升

沧州市中心医院心内科, 河北 沧州 061000

**摘要:** **目的** 探讨 CYP2C19 基因联合血小板功能检测(PFT)指导复杂经皮冠状动脉介入术(PCI)术后抗血小板治疗的应用及其疗效。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月因复杂冠状动脉(冠脉)病变于沧州市中心医院行 PCI 的患者 136 例进行前瞻性研究,按随机数字表法分为观察组及对照组各 68 例。PCI 术前两组均口服阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗,且已达到各 300 mg 剂量。PCI 术后,观察组根据 CYP2C19 基因检测区分不同代谢型,将中间代谢型进行 PFT 后的低反应患者以及慢代谢型视为氯吡格雷抵抗,对其双联抗血小板中的氯吡格雷调整为替格瑞洛;对照组仍用阿司匹林和氯吡格雷。观察 PCI 术后 4 周血清心肌肌钙蛋白(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平,并统计 PCI 术后 1、12 个月主要不良心血管事件(MACE)及出血事件。**结果** 术后 4 周观察组血清 cTnI、hs-CRP 及 CK-MB 水平均低于对照组( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。术后 1 个月,观察组和对照组 MACE 总发生率比较,差异无统计学意义(2.94% vs 5.88%, $P>0.05$ );术后 12 个月,观察组 MACE 总发生率显著低于对照组(8.82% vs 23.53%, $P<0.05$ )。观察组和对照组出血总发生率比较差异无统计学意义(10.29% vs 8.82%, $P>0.05$ )。**结论** CYP2C19 基因联合 PFT 在指导复杂 PCI 术后抗血小板治疗 1 个月内能改善心肌损伤及炎性指标,并能降低术后 12 个月内 MACE,且不增加总体出血风险。

**关键词:** CYP2C19 基因;血小板功能检测;慢代谢型;中间代谢型;氯吡格雷抵抗;复杂经皮冠状动脉介入术;抗血小板治疗

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2022)10-1344-05

## CYP2C19 gene combined with platelet function test for guiding the antiplatelet therapy after complex PCI

YU Jian-cai, PENG Wan-zhong, LIU Yong-xing, JIANG Yang, LIU Juan, XU Ze-sheng

Department of Cardiology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

Corresponding author: XU Ze-sheng, E-mail: cz-xzs@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the antiplatelet effect of CYP2C19 gene combined with platelet function test(PFT) after complex percutaneous coronary intervention(PCI). **Methods** A total of 136 patients with complex coronary artery lesions underwent PCI in Cangzhou Central Hospital from January 2019 to January 2021 were selected for prospective research, and were randomly divided into observation group and control group ( $n = 68$ , each). Before PCI, aspirin combined with clopidogrel was given in both groups, and the dosage reached 300 mg each. After PCI, in observation group, different metabolic types were distinguished according to the detection of CYP2C19 gene; the patients with low response after PFT of the intermediate metabolic type and the patients with gene slow metabolic type were considered to be clopidogrel resistance, and the clopidogrel in the dual antiplatelet was adjusted to ticagrelor. In control group, aspirin and clopidogrel were still used. At 4 weeks after PCI, the serum levels of cardiac troponin I(cTnI), creatine kinase MB isoenzyme(CK-MB) and high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) were detected, and the major adverse cardiovascular events(MACE) and the bleeding events were observed at 1 month and 12 months after PCI. **Results**

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.10.003

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20200176)

通信作者: 徐泽升, E-mail: cz-xzs@163.com

出版日期: 2022-10-20

The serum levels of cTnI, hs-CRP and CK-MB in observation group were significantly lower than those in control group ( $P<0.05, P<0.01$ ). At 1 month after surgery, there was no significant difference in the total incidence of MACE between observation group and control group (2.94% vs 5.88%,  $P>0.05$ ), however, at 12 months after surgery that in observation group was significantly lower compared with control group (8.82% vs 23.53%,  $P<0.05$ ). There was no statistical difference in the total incidence of bleeding between observation group and control group (10.29% vs 8.82%,  $P>0.05$ ). **Conclusion** CYP2C19 gene combined with PFT can improve myocardial injury and inflammatory indexes within 1 month through guiding antiplatelet therapy after complex PCI, and reduce MACE within 12 months after operation without increasing the bleeding risk.

**Keywords:** CYP2C19 gene; Platelet function test; Slow metabolic type; Intermediate metabolic type; Clopidogrel resistance; Complex percutaneous coronary intervention; Antiplatelet therapy

**Fund program:** Medical Science Research Project of Hebei Province in 2020(20200176)

随着近年来经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)技术的提高,接受复杂 PCI 治疗患者逐年增加。由于复杂冠状动脉(冠脉)病变部位特殊,PCI 术式复杂,急性冠脉血栓形成几率增加,具有较高的缺血性不良心血管事件风险<sup>[1]</sup>。有研究认为,复杂 PCI 术后患者在标准剂量治疗后无法达到预期的抗血小板治疗效果,称为氯吡格雷抵抗,与 CYP2C19 基因多态性密切相关<sup>[2-3]</sup>。血小板功能检测(platelet function testing, PFT)可以反映 PCI 术后患者血小板聚集功能的抑制程度,有助于评估患者对于抗血小板药物的反应性<sup>[4]</sup>。本研究将两者结合起来综合指导抗血小板药物的选择,评估复杂 PCI 术后抗血小板疗效,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 本前瞻性研究经医院伦理委员会审核通过(批件号:2019-007-01),并已完成国家临床研究注册(注册号:ChiCTR100043438),经患者知情同意后开展。抽取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月于沧州市中心医院心内科行复杂 PCI[包括冠状动脉慢性闭塞病变(chronic total coronary occlusion, CTO)<sup>[5]</sup>,钙化病变,左主干病变,分叉病变,三支病变,支架总长度>60 mm 的病变,单次需植入 3 枚支架以上的病变]的冠心病患者,共 136 例。按随机数字表法分为观察组及对照组,各 68 例,对照组患者予以阿司匹林(100 mg/次,1 次/d)联合氯吡格雷(75 mg/次,1 次/d)双联抗血小板治疗。观察组患者根据血栓弹力图、CYP2C19 基因多态性检测结果调整抗血小板药物治疗方案。两组基线资料和临床资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

**1.2 纳入与排除标准** 纳入标准:(1)受试者诊断为冠心病;(2)具备行复杂 PCI 手术指征;(3)同

意 PCI 术后 12 个月规范的抗血小板治疗;(4)临床病历资料完整且配合随访者;(5)愿意加入本研究。排除标准:(1)对阿司匹林、氯吡格雷及替格瑞洛过敏者;(2)肝肾功能不全者;(3)合并免疫性疾病、凝血功能异常者;(4)恶性肿瘤,预期寿命不足 1 年者;(5)失访或患者与家属不配合者。

**1.3 基因和 PFT 检测方法** 观察组:沧州市中心医院中心实验室一名检验医师检测 CYP2C19 基因多态性,另一名检验医师录入检测结果,实验室负责抽查检验结果真实性,根据等位基因功能缺失之间的差异,依据 2013 临床药物基因组学实施联盟(CPIC)指南<sup>[6]</sup>,分为慢代谢基因型 \* 2/\* 2(636GG/681AA)、\* 2/\* 3(636GA/681GA)和 \* 3/\* 3(636AA/681GG);中间代谢型 \* 1/\* 2(636GG/681GA)、\* 1/\* 3(636GA/681GG);快代谢基因型 \* 1/\* 1(681GG/636GG);其中含 \* 2、\* 3 的中间代谢型、慢代谢型认为是氯吡格雷抵抗。

PCI 术后第 1 天清晨空腹采血进行 CYP2C19 基因多态性检测,送至该院中心实验室,6 h 后结果回报。中间代谢型患者术后 5 d 进行 PFT 检测,清晨抽取静脉血 3 ml 送检中心实验室,120 min 内完成血栓弹力图检测。运用 TEG 软件计算出血小板抑制率,以<50%定义为氯吡格雷低反应(clopidogrel low reaction, LCR),≥50%定义为氯吡格雷正常反应(clopidogrel normal reaction, NCR)。

**1.4 治疗方法** PCI 术前两组均口服阿司匹林(100 mg/片,德国拜尔公司)联合氯吡格雷(75 mg/片,法国赛诺菲公司)抗血小板治疗,且已达到各 300 mg 剂量。PCI 术后根据分组情况不同,口服相应的双联抗血小板方案。对照组:始终口服阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板方案(阿司匹林 100 mg/次,1 次/d;氯吡格雷 75 mg/次,1 次/d)达 12 个月。观察组:根据 CYP2C19 基因型将患者分为快代谢型

(超快代谢型和快代谢型)、中间代谢型和慢代谢型三组。快代谢型患者继续口服阿司匹林及氯吡格雷;慢代谢型患者调整为阿司匹林联合替格瑞洛 DAPT 方案(阿司匹林 100 mg/次,1 次/d;替格瑞洛 90 mg/片,英国阿斯利康公司,90 mg/次,2 次/d);中间代谢型患者根据术后 5 d 血栓弹力图检测结果,LCR 组患者调整为阿司匹林联合替格瑞洛,而 NCR 组患者继续口服阿司匹林联合氯吡格雷方案。

表 1 两组基线资料和临床资料 (n=68)

Tab. 1 Comparison of baseline data and clinical date between the two groups (n=68)

项目	观察组	对照组	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	68.59±8.50	66.68±7.57	1.386	0.168
男[例(%)]	36(52.9)	38(54.4)	0.253	0.253
体重(kg, $\bar{x}\pm s$ )	69.50±8.83	68.29±9.05	0.786	0.433
BMI( $\bar{x}\pm s$ )	25.06±2.07	24.93±2.15	0.345	0.730
吸烟史[例(%)]	14(32.3)	15(33.0)	0.044	0.834
饮酒史[例(%)]	10(21.0)	11(22.7)	0.056	0.812
既往史[例(%)]				
高血压病	18(27.2)	20(24.7)	0.036	0.850
2 型糖尿病	17(25.6)	14(26.8)	0.163	0.686
脑梗死	14(15.9)	13(14.4)	0.046	0.830
血液检查( $\bar{x}\pm s$ )				
WBC( $10^9/L$ )	7.47±1.64	7.35±1.70	0.437	0.663
血红蛋白( $10^9/L$ )	128.35±9.05	131.71±13.38	1.712	0.090
PLT( $10^9/L$ )	211.97±60.23	213.69±64.98	0.160	0.873
ALT(U/L)	30.76±6.07	32.34±9.96	1.112	0.268
AST(U/L)	33.21±8.51	31.07±9.53	1.376	0.171
肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	91.09±17.08	87.66±17.04	1.171	0.244
尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )	360.31±57.58	368.25±97.14	0.580	0.563
HbA1c(% , $\bar{x}\pm s$ )	5.71±0.82	5.77±0.64	0.420	0.675
总胆固醇( $\mu\text{mol/L}$ )	4.74±0.56	4.82±0.39	1.030	0.305
三酰甘油( $\mu\text{mol/L}$ )	1.82±0.48	1.77±0.27	0.862	0.391
HDL-C( $\mu\text{mol/L}$ )	1.25±0.37	1.16±0.24	1.743	0.084
LDL-C( $\mu\text{mol/L}$ )	3.64±0.24	3.73±0.39	1.670	0.097
心脏功能( $\bar{x}\pm s$ )				
LVEDD(mm)	48.25±4.42	49.34±5.12	1.327	0.187
LVEF(%)	55.03±5.01	53.84±3.47	1.612	0.110
临床用药[例(%)]				
ACEI/ARB	61(90.3)	55(80.9)	2.110	0.146
他汀类	67(91.8)	68(90.7)	2.156	0.128
$\beta$ 受体阻滞剂	60(90.7)	57(83.8)	0.551	0.630
钙离子拮抗剂	12(17.6)	15(22.1)	0.416	0.519
质子泵抑制剂	66(97.1)	62(91.2)	2.125	0.145
手术情况[例(%)]				
IVUS 使用	30(44.1)	32(47.1)	0.248	0.248
PCI 即刻成功	60(88.2)	61(89.7)	0.541	0.541
冠脉病变[例(%)]				
CTO 病变	6(8.8)	6(8.8)	0	1.000
钙化病变	15(22.1)	14(20.6)	0.044	0.834
左主干病变	10(14.7)	11(16.2)	0.056	0.812
分叉病变	13(19.1)	14(20.6)	0.046	0.830
三支病变	13(19.1)	11(16.2)	0.202	0.653
支架总长度>60 mm 的病变	10(14.7)	12(17.6)	0.217	0.641
单次需植入>3 枚支架病变	6(8.8)	5(7.4)	0.099	0.753

注:糖化血红蛋白(HbA1c);高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);左室舒张末内径(LVEDD);左室射血分数(LVEF);血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂(ACEI/ARB);血管内超声(IVUS)。因同一患者可有不止一种复杂病变,故表中冠脉病变合计例数大于 68 例。

1.5 观察指标 (1) 术后血清心肌肌钙蛋白(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平:术后 4 周,抽取患者清晨空腹静脉血 5 ml,3 500 r/min,离心半径 3 cm,离心 10 min 收集血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清 cTnI、CK-MB 及 hs-CRP 水平(上海纪宁生物科技)。(2) 术后 1 个月、12 个月主要不良心血管事件(MACE):术后随访 12 个月,对两组非致死性心肌梗死(RNMI)再发入院、支架内血栓形成,非预期的靶血管再次血运重建(TVR)、心源性死亡及缺血性脑卒中发生情况进行统计。(3) 出血事件:统计两组随访期间出血发生情况,包括轻度出血、中度出血及重度出血<sup>[5]</sup>。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据统计。计数资料以例(%)表示,组间比较行 $\chi^2$ 检验、校正 $\chi^2$ 检验或确切概率检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行成组 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 观察组 CYP2C19 基因多态性和血小板弹力图检测结果及指导抗血小板治疗调整 观察组 68 例进行了 CYP2C19 基因型分组,具体分组及分布见表 2。中间代谢型组再进行 PFT 检测,其中 LCR 组 16 例、NCR 9 例。

2.2 术后血清 cTnI、CK-MB 及 hs-CRP 水平比较 观察组术后 4 周血清 cTnI、hs-CRP 及 CK-MB 水平均低于对照组( $P<0.05, P<0.01$ )。见表 3。

2.3 两组患者术后 1 个月、12 个月 MACE 比较 术后 1 个月,观察组和对照组 MACE 总发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );术后 12 个月,观察组 MACE 总发生率显著低于对照组( $P<0.05$ )。见表 4。

2.4 两组患者出血事件比较 两组出血总发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 5。

表 2 观察组 68 例患者 CYP2C19 基因检测结果及代谢分型  
Tab. 2 CYP2C19 gene detection results and metabolic typing of 68 patients in observation group

代谢型	例数	CYP2C19 基因型	例	百分比(%)
快代谢型				
快代谢型	15	*1/*1	15	22.1
超快代谢型	11	*1/*17	11	16.2
中间代谢型	25	*1/*3	6	8.8
		*1/*2	9	13.2
		*2/*17	6	8.8
		*3/*17	4	5.9
慢代谢型	17	*2/*2	6	8.8
		*3/*3	8	11.8
		*2/*3	3	4.4

**表3** 两组 PCI 术后 4 周 cTnI、CK-MB 及 hs-CRP 水平 ( $n=68, \bar{x} \pm s$ )**Tab. 3** Levels of cTnI, CK-MB and hs-CRP between two groups at 4 weeks after PCI ( $n=68, \bar{x} \pm s$ )

组别	cTnI (ng/ml)	hs-CRP (mg/L)	CK-MB (u/L)
观察组	0.03±0.02	5.26±1.07	22.41±4.35
对照组	0.06±0.01	8.35±1.47	28.91±4.50
<i>t</i> 值	2.580	14.042	8.558
<i>P</i> 值	0.012	<0.001	<0.001

**表4** 两组术后 1、12 个月 MACE 发生率 ( $n=68, \text{例}$ )**Tab. 4** Incidences of MACE at 1-month and 12-month after operation in two groups ( $n=68, \text{case}$ )

组别	心源性死亡	RNMI再发入院	ST	非预期TVR	缺血性脑卒中	MACE总发生[例(%)]
术后 1 月						
观察组	0	1	0	1	0	2(2.94)
对照组	0	1	1	1	1	4(5.88)
$\chi^2$ 值		0.507		0.507		0.174
<i>P</i> 值		0.476	1.000	0.476	1.000	0.676
术后 12 月						
观察组	1	2	1	1	1	6(8.82)
对照组	2	4	4	4	2	16(23.53)
$\chi^2$ 值	0	0.174	0.831	0.831	0	5.423
<i>P</i> 值	1.000	0.676	0.362	0.362	1.000	0.020

注:ST 表示支架内血栓形成。

**表5** 两组出血事件发生率 ( $n=68, \text{例}$ )**Tab. 5** Incidence of bleeding events in two groups ( $n=68, \text{case}$ )

组别	轻度出血	中度出血	重度出血	出血总发生[例(%)]
观察组	5	1	1	7(10.29)
对照组	3	2	1	6(8.82)
$\chi^2$ 值	0.133	0	0.507	0.850
<i>P</i> 值	0.716	1.000	0.476	0.771

### 3 讨论

复杂 PCI 作为一种针对特殊冠脉病变者改善心肌血流灌注的重要手段,基于其病变部位的特殊会发生复杂的血液流变学反应,机体内的凝血系统及血小板被激活,发挥其黏附和聚集的作用,术后预后较差<sup>[7-9]</sup>。阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗可明显降低 PCI 术后心血管不良事件,如心源性死亡、心肌梗死和缺血性卒中的发生率,然而,许多临床研究发现有 5%~28% 的患者予以常规剂量氯吡格雷后出现氯吡格雷低反应或无反应<sup>[10-11]</sup>。有学者指出,PCI 术后 1 年的氯吡格雷无反应或低反应者,发生支架内血栓、再发心肌梗死、心源性死亡、缺血性卒中等 MACE 的发生率为 5%~15%,而复杂冠脉病变 PCI 术后 1 年内 MACE 事件发生率更是高达 10.4%~

19.7%,严重影响临床结局<sup>[12]</sup>。因此针对人群中不同的氯吡格雷反应选择有效的抗血小板治疗方案尤为重要<sup>[13]</sup>。

CYP2C19 酶药物代谢的速度表现型具有明显的个体差异性,由此可以预估氯吡格雷等药物的最终抗栓治疗效果,该基因的突变多数可以降低药物代谢所需关键酶的生物活性,进而出现较严重程度的药物抵抗<sup>[14]</sup>。针对复杂高危冠心病患者临床治疗选择 PCI,术后予以 CYP2C19 基因检测意义重大,可高效识别可能发生的心血管事件高风险基因分型,指导抗血小板用药策略,对改善预后有积极作用<sup>[15]</sup>。本研究在氯吡格雷基因检测的基础上联合 PFT 共同指导氯吡格雷在 PCI 术后人群中的使用,根据结果调整抗血小板治疗方案,与常规治疗相比,观察组患者术后 12 个月的 MACE 总发生率显著降低,与新近的研究结果一致<sup>[16]</sup>。同时 cTnI、CK-MB 及 hs-CRP 水平作为冠心病严重程度预后评估指标,观察组较常规组具有明显改善,与李兴等<sup>[17]</sup> 研究结果类似,这也表明,利用 CYP2C19 基因联合 PFT,指导 PCI 术后抗血小板治疗,对于患者心肌损伤恢复具有改善作用。此外,本研究发现,PCI 术后抗血小板治疗 12 个月内,观察组患者总体出血事件并不多于对照组,不增加出血风险。

综上所述,CYP2C19 基因联合 PFT 在指导复杂 PCI 术后抗血小板治疗过程中有助于患者心肌损伤恢复,且能降低短期(1 年内)患者 MACE,不增加出血事件风险。

利益冲突 无

### 参考文献

- [1] 刘大一,黎辉,梁玲,等. VerifyNow 指导小剂量替格瑞洛在急性心肌梗死 PCI 术后安全性研究[J]. 中国临床研究, 2020, 33(4): 465-468.  
Liu DY, Li H, Liang L, et al. Safety of VerifyNow in the guidance of low dose ticagrelor after PCI in patients with acute myocardial infarction[J]. Chin J Clin Res, 2020, 33(4): 465-468.
- [2] 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.  
Yu JF. Analysis of CYP2C19 gene polymorphism and antiplatelet effect of clopidogrel in patients with acute cerebral infarction[J]. Contemp Med, 2021, 27(14): 90-93.
- [3] Lamberts V, Baele P, Kahn D, et al. Dyspnea or cheyne-stokes respiration associated with ticagrelor? [J]. Sleep Med, 2018, 43: 4-6.
- [4] 张义,王万虹,崔文,等. 3.0T 磁共振延迟强化技术检测存活心肌评估 CTO-PCI 术后心功能恢复情况[J]. 中国临床研究, 2021, 34

- (3):299-303.  
Zhang Y, Wang WH, Cui W, et al. 3.0T MR delayed-enhancement technique detecting viable myocardium for evaluation of cardiac function recovery after CTO-PCI[J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(3): 299-303.
- [5] 李世英,柳景华.欧美出血学术研究会(BARC)关于出血的统一定义[J].中国介入心脏病学杂志,2012,20(4):231-234.  
Li SY, Liu JH. The unified definition of hemorrhage by the European and American Bleeding Academic Research Association (BARC)[J]. Chin J Interv Cardiol, 2012, 20(4): 231-234.
- [6] 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.
- [7] Akram N, Mustafa G, Hanif AA, et al. Cytochrome2C19and paraoxonase-I polymorphisms and clopidogrel resistancein ischemic heart disease patients[J]. Per Med, 2019 Oct 8. Epub ahead of print.
- [8] 黄鑫.基因和血小板功能检测应用于双抗个体化用药研究[D].成都:电子科技大学,2018.  
Huang X. Study on the application of gene and platelet function detection for individualized dual antiplatelet therapy [D]. Chengdu: University of Electronic Science and Technology of China, 2018.
- [9] 郭国锋.基因及血小板检测指导 ACS 患者 PCI 术后双抗升级治疗的疗效分析[D].广州:广州医科大学,2020.  
Guo GF. Analysis the effect of gene and platelet testing guide dual anti-upgrade therapy after PCI in patients with ACS [D]. Guangzhou: Guangzhou Medical University, 2020.
- [10] 付贺飞.CYP2C19 基因失功能变异和 P2Y12 基因 H2 单体型与缺血性脑卒中患者血小板高反应性及临床结局的关系[D].沈阳:中国医科大学,2020.  
Fu HF. Association of CYP2C19 gene loss-of-function variants and P2Y12 gene H2 haplotype with high on-treatment platelet reactivity and clinical outcome in ischemic stroke[D]. Shenyang: China Medical University, 2020.
- [11] Sun Y, Li CZ, Zhang LN, et al. Clinical outcomes after ticagrelor and clopidogrel in Chinese post-stented patients[J]. Atherosclerosis, 2019, 290: 52-58.
- [12] 苏强,唐春梅,梁婧,等.携带 CYP2C19LOF 等位基因 ACS 患者 PCI 术后抗血小板疗效观察[J].热带医学杂志,2021,21(7): 860-864.
- Su Q, Tang CM, Liang J, et al. Effect of antiplatelet therapy on patients with ACS carrying CYP2C19LOF allele after PCI[J]. J Trop Med, 2021, 21(7): 860-864.
- [13] 张晓星.冠状动脉介入术患者服用氯吡格雷剂量、基因多态性、血小板聚集率和临床预后的关联性研究[D].北京:北京协和医学院,2014.  
Zhang XX. Relationship of the clopidogrel dose, single nucleotide polymorphism, platelet aggregation, and clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the RDPAC study [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2014.
- [14] Liu M, Chen J, Liu CZ, et al. Cytochrome CYP2C19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: a meta-analysis based on 23, 035 subjects[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2013, 106(10): 517-527.
- [15] 马筱洁,张天一,史清海.CYP2C19 基因引导的个性化抗血小板治疗在经皮冠状动脉介入术后的应用 Meta 分析[J].国际检验医学杂志,2021,42(22):2695-2700.  
Ma XJ, Zhang TY, Shi QH. Individualized anti-platelet therapy under the guidance of CYP2C19 genotype in patients with percutaneous coronary intervention(Meta-analysis) [J]. Int J Lab Med, 2021, 42(22): 2695-2700.
- [16] 金莞,杨魁,江佳,等.CYP2C19 基因导向的抗血小板药物治疗方案在急性冠状动脉综合征患者中的经济学评价[J].中国医院药学杂志,2022,42(2):147-152.  
Jin W, Yang K, Jiang J, et al. Economic evaluation of CYP2C19 genetic test guiding antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome [J]. Chin J Hosp Pharm, 2022, 42(2): 147-152.
- [17] 李兴,卢姿瑾,王晓冬,等.CYP2C19 基因多态性联合血小板功能检测指导 PCI 术后患者抗血小板药物选择的效果观察[J].首都医科大学学报,2020,41(6):960-964.  
Li X, Lu ZJ, Wang XD, et al. Anti-platelet strategies in patients with percutaneous coronary intervention based on CYP2C19 gene polymorphism and platelet function[J]. J Cap Med Univ, 2020, 41(6): 960-964.

收稿日期:2022-03-31 修回日期:2022-06-13 编辑:王国品