

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.28.004

# 细胞色素 CYP2C19 \* 2 基因多态性对冠心病氯吡格雷服用者预后影响的 Meta 分析\*

刘茂<sup>1</sup>, 陈剑<sup>1</sup>, 钟桃娟<sup>2</sup>, 柯剑婷<sup>3</sup>, 唐文仪<sup>1</sup>, 黄丹<sup>1</sup>, 伍卫<sup>1△</sup>

(1. 中山大学附属第五医院心内科, 广东珠海 519000; 2. 澳门镜湖医院心内科, 澳门 999078; 3. 中山大学附属第五医院肾内科, 广东珠海 519000)

**摘要:**目的 系统评价细胞色素 CYP2C19 \* 2 基因多态性对服用氯吡格雷的冠心病患者的临床预后影响。方法 通过检索 Pubmed、EMBASE、Scopus、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、万方数字化期刊全文数据库中公开发表的相关文献,由 2 名研究者独立筛选和评价,利用 RevMan5.1 软件进行统计学分析。结果 参考 16 篇文献,共计 14 674 例受试者。与 CYP2C19 \* 2 基因非携带者相比,携带者发生不良心血管事件( $OR=1.58, 95\%CI:1.19\sim2.10$ )、支架内血栓形成( $OR=2.92, 95\%CI:2.10\sim4.08$ )、心肌梗死( $OR=1.62, 95\%CI:1.35\sim1.95$ )、脑卒中( $OR=2.12, 95\%CI:1.34\sim3.36$ )的风险较高( $P<0.01$ ),再次接受血运重建术的比例较高( $OR=1.27, 95\%CI:1.03\sim1.57, P<0.01$ );二者出现死亡或出血的发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 CYP2C19 \* 2 基因多态性与服用氯吡格雷的冠心病患者的临床预后相关,CYP2C19 \* 2 基因携带者患心血管疾病的风险更高。

**关键词:**药用制剂;冠心病;细胞色素 C 类;基因;多态现象

中图分类号:R541.4

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)28-3708-05

## Association between CYP2C19 \* 2 polymorphism and clinical prognosis in coronary artery disease patients treated with clopidogrel: a Meta-analysis\*

Liu Mao<sup>1</sup>, Chen Jian<sup>1</sup>, Zhong Taojuan<sup>2</sup>, Ke Jianting<sup>3</sup>, Tang Wenyi<sup>1</sup>, Huang Dan<sup>1</sup>, Wu Wei<sup>1△</sup>

(1. Department of Cardiology, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Zhuhai, Guangdong 519000, China; 2. Department of Cardiology, Kiang Wu Hospital, Macau 999078, China; 3. Department of Nephrology, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Zhuhai, Guangdong 519000, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the impact of cytochrome CYP2C19 \* 2 polymorphism on clinical prognosis of coronary artery disease patients treated with clopidogrel. **Methods** Articles reporting the association between CYP2C19 \* 2 polymorphism and clinical prognosis in clopidogrel-treated patients were selected from Pubmed, EMBASE, Scopus, Cochrane Library, SinoMed and Wan Fang Digital Journal Database. Literature review and data extraction were completed by two investigators independently. All statistical tests were performed with RevMan5.1. **Results** Sixteen researches with 14 674 participants were included. CYP2C19 \* 2 carriers presented an increased risk of adverse cardiovascular events ( $OR=2.92, 95\%CI:2.10-4.08$ ), myocardial infarction ( $OR=1.62, 95\%CI:1.35-1.95$ ), stroke ( $OR=2.12, 95\%CI:1.34-3.36, P<0.01$ ) and revascularization ( $OR=1.27, 95\%CI:1.03-1.57, P<0.01$ ) than non-carriers. No significant differences were found in mortality and risk of bleeding between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** CYP2C19 \* 2 polymorphism is associated with the clinical prognosis of coronary artery disease patients treated with clopidogrel. CYP2C19 \* 2 carriers have an increased risk of adverse cardiovascular events.

**Key words:** pharmaceutical preparations; coronary artery disease; cytochromes C; gene; polymorphism

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)作为冠心病治疗的重要手段之一,已在全国各地医院蓬勃开展。为预防 PCI 术后支架内血栓形成,双联抗血小板治疗(氯吡格雷联合阿司匹林)是当前推荐的首选方案<sup>[1-2]</sup>。然而,有 4%~30% 的患者存在不同程度的氯吡格雷抵抗现象<sup>[3-4]</sup>,其不良临床事件发生率较氯吡格雷敏感者升高<sup>[5]</sup>。这种对氯吡格雷反应差异性的机制尚不明确。一些研究发现 CYP2C19 基因多态性是导致该现象的重要原因<sup>[6]</sup>,其中备受关注的是 CYP2C19 基因第 681 位碱基发生 G>A 突变(CYP2C19 \* 2),其突变型患者(\*2/\*1 或 \*2/\*2)较野生型(\*1/\*1)更易发生不良心血管事件。但也有一些研究认为其关系并不显著<sup>[7-8]</sup>。为此,本文纳入近年国内外相关文献,行

Meta 分析,系统评价 CYP2C19 \* 2 基因多态性对冠心病氯吡格雷服用者预后的影响,为临床抗血小板方案的选择提供客观依据。

### 1 资料与方法

**1.1 检索策略** 采用计算机检索 Pubmed、EMBASE、Scopus、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、万方数字化期刊全文数据库,时间设定为建库起始至 2013 年 2 月。联合使用下列检索词:(1)英文检索词:clopidogrel、P450 2C19、CYP2C19、coronary heart disease、coronary artery disease、polymorphism、PCI;(2)中文检索词:冠状动脉粥样硬化性心脏病/冠心病、支架植入术、氯吡格雷、P450 2C19、CYP2C19、基因多态性。对相关文献的参考文献行二次检索以减少漏检。

表 1 入选研究的基本特征

研究	地区	研究类型	平均年龄 (岁)	样本量(突变型/野生型,n/n)	氯吡格雷剂量[负荷量 (mg),维持量(mg/d)]	随访时间 (月)	观察终点	NOS 评分 (分)
Sawada 等 <sup>[16]</sup> 2011	日本	队列研究	69.6	42/58	300,75	18.2	支架内血栓形成、死亡、心肌梗死、血管再通术	7
Simon 等 <sup>[13]</sup> 2009	法国	队列研究	66.2	617/1 561	300~900,75	12.0	死亡、非致命性心肌梗死、脑卒中	8
Sibbing 等 <sup>[14]</sup> 2009	德国	队列研究	66.5	680/1 805	600,75	1.0	支架内血栓形成	8
Malek 等 <sup>[7]</sup> 2008	波兰	队列研究	60.0	21/84	300/600,75	12.0	死亡、心肌梗死	8
Peng 等 <sup>[17]</sup> 2013	中国	队列研究	64.9	271/235	300,75	12.0	非致命性心肌梗死、死亡、脑卒中、血管再通术	9
Trenk 等 <sup>[8]</sup> 2008	德国	队列研究	66.3	245/552	600,75	12.0	死亡、非致命性心肌梗死	9
Tang 等 <sup>[12]</sup> 2012	中国	队列研究	58.9	384/286	300,75	12.0	心源性死亡、心肌梗死、血管再通术、支架内血栓形成	9
Bouman 等 <sup>[22]</sup> 2011	德国	队列研究	61.2	37/75	600,75	18.0	支架内血栓形成	9
Giusti 等 <sup>[20]</sup> 2009	意大利	队列研究	—	247/525	600,75	6.0	支架内血栓形成	9
Collet 等 <sup>[21]</sup> 2009	法国	队列研究	40.1	73/186	NA,75	>48.0	死亡、非致命性心肌梗死、血管再通术	9
Shuldiner 等 <sup>[15]</sup> 2009	美国	队列研究	65.1	67/158	600/300,75	12.0	心肌梗死、脑卒中、支架内血栓形成、死亡	9
Tiroch 等 <sup>[11]</sup> 2010	德国	队列研究	64.8	248/680	600,75	12.0	血管再通术、死亡、心肌梗死	9
Mega 等 <sup>[5]</sup> 2009	美国、欧洲	RCT 事后分析	60.1	395/1 064	300,75	15.0	心源性死亡、心肌梗死、脑卒中	9
唐晓芳等 <sup>[10]</sup> 2011	中国	队列研究	58.0	137/130	300,75	12.0	死亡、心绞痛再发、心肌梗死、血管再通术、支架内血栓形成	9
Luo 等 <sup>[19]</sup> 2011	中国	队列研究	70.8	802/936	300,75	6.0	支架内血栓形成、死亡、心肌梗死、脑卒中、出血事件	9
Oh 等 <sup>[18]</sup> 2011	韩国	队列研究	60.8	1 011/1 135	300/600,75	12.0	死亡、非致命性心肌梗死、支架内血栓形成、血管再通术	9

—:此项无数据。

检索语音限制为英文和中文。

**1.2 纳入与排除标准** 纳入标准:(1)对比 CYP2C19 \* 2 携带者 (\* 2 / \* 1 或 \* 2 / \* 2) 及非携带者 (\* 1 / \* 1) 预后差异的队列研究或随机对照实验(RCT)事后分析研究;(2)研究对象为单独使用氯吡格雷或联用阿司匹林抗血小板治疗的冠心病患者;(3)有较长时间的随访,并详细记录了各组患者不良心血管事件发生情况,其中包括心肌梗死、死亡、支架内血栓形成、紧急血运重建术、靶血管血运重建术、靶病变血管重建、脑卒中。排除标准:病例报告、会议摘要、综述、药物试验、中文或英文以外其他语言、无法获取全文或数据不完整的文献。

**1.3 资料提取及质量评价** 由 2 名研究者独立筛选和阅读文献,并提取资料,遇到不一致时,通过讨论解决。质量评价采用队列研究的 Newcastle-Ottawa 质量评估量表(NOS)<sup>[9]</sup>。依据 NOS 评价标准,每项研究最高可得 9 分。

**1.4 统计学处理** 采用 RevMan5.1 软件进行统计分析,利用 Cochrane Q 检验及 I<sup>2</sup> 评价各研究的异质性:当 I<sup>2</sup> ≤ 50% 时表示各研究之间无异质性,采用固定效应模型进行分析;当 I<sup>2</sup> > 50% 时表示各研究之间存在异质性,采用随机效应模型。利用漏斗图评价发表偏倚。由于原始数据为计数资料,统计指标采用 OR 及 95% CI。除 Cochrane Q 检验采用 P < 0.1 为差异有统计学意义外,其余均以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 检索结果** 共检索到国内外文献 1 026 篇,剔除重复、阅读文题后,粗筛纳入 82 篇,阅读摘要及全文后,最终共有 16 篇文献<sup>[5,7-8,10-22]</sup>、9 487 名受试者纳入,见表 1。其中,英文 15 篇<sup>[5,7-8,11-22]</sup>,中文 1 篇<sup>[10]</sup>,均获取全文。文献<sup>[10]</sup>和<sup>[12]</sup>虽源自同一单位,但研究时间与对象并不重叠,因此视为两项独立的研究。

**2.2 纳入文献质量评价** 根据 NOS 评价标准,计算每篇文献 NOS 评分,见表 1。纳入文献 NOS 评分为 7~9 分,故其总体质量较高。比较 CYP2C19 \* 2 携带者与非携带者不良心血管

事件时, I<sup>2</sup> = 66%, P < 0.01, 故选择随机效应模型进行合并分析,其余指标的比较均选择固定效应模型(I<sup>2</sup> ≤ 50%)。利用入选研究绘制出漏斗图,其图形较对称,似漏斗样,可认为本研究的偏倚较小,见图 1。

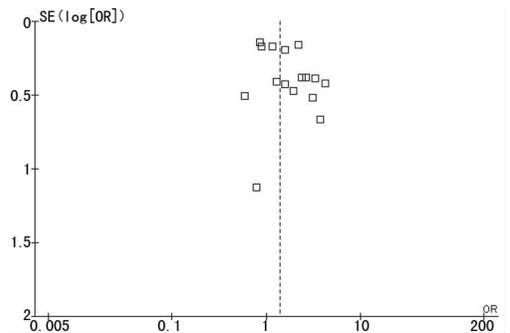


图 1 入选研究漏斗图

**2.3 CYP2C19 \* 2 基因多态性与不良心血管事件的关系** 本研究中,不良心血管事件包括心肌梗死、死亡、支架内血栓形成、紧急血运重建术、靶血管血运重建术、靶病变血管重建、脑卒中。共有 15 篇文献<sup>[5,7-8,10-18,20-22]</sup> 报道不良心血管事件总人数,另 1 篇<sup>[19]</sup> 则只能提取单一不良心血管事件的人数。结果显示,与非携带者相比,CYP2C19 \* 2 携带者发生不良心血管事件的风险较高(OR = 1.58, 95% CI: 1.19~2.10),差异有统计学意义(P < 0.01)。按研究人群的种族差异分为欧美、亚洲两个亚组,结果提示 2 组文献之间存在异质性(I<sup>2</sup> = 70%, P < 0.01),欧美人群 CYP2C19 \* 2 携带者(28.2%)低于亚洲人群(49.0%);欧美人群冠心病氯吡格雷服用者中,CYP2C19 \* 2 携带者与非携带者不良心血管事件发生风险差异无统计学意义(P = 0.05),而亚洲人群中,携带者发生不良心血管事件的风险是非携带者的 2.31 倍(OR = 2.31, 95% CI: 1.53~3.48),差异有统计学意义(P < 0.01),见图 2。

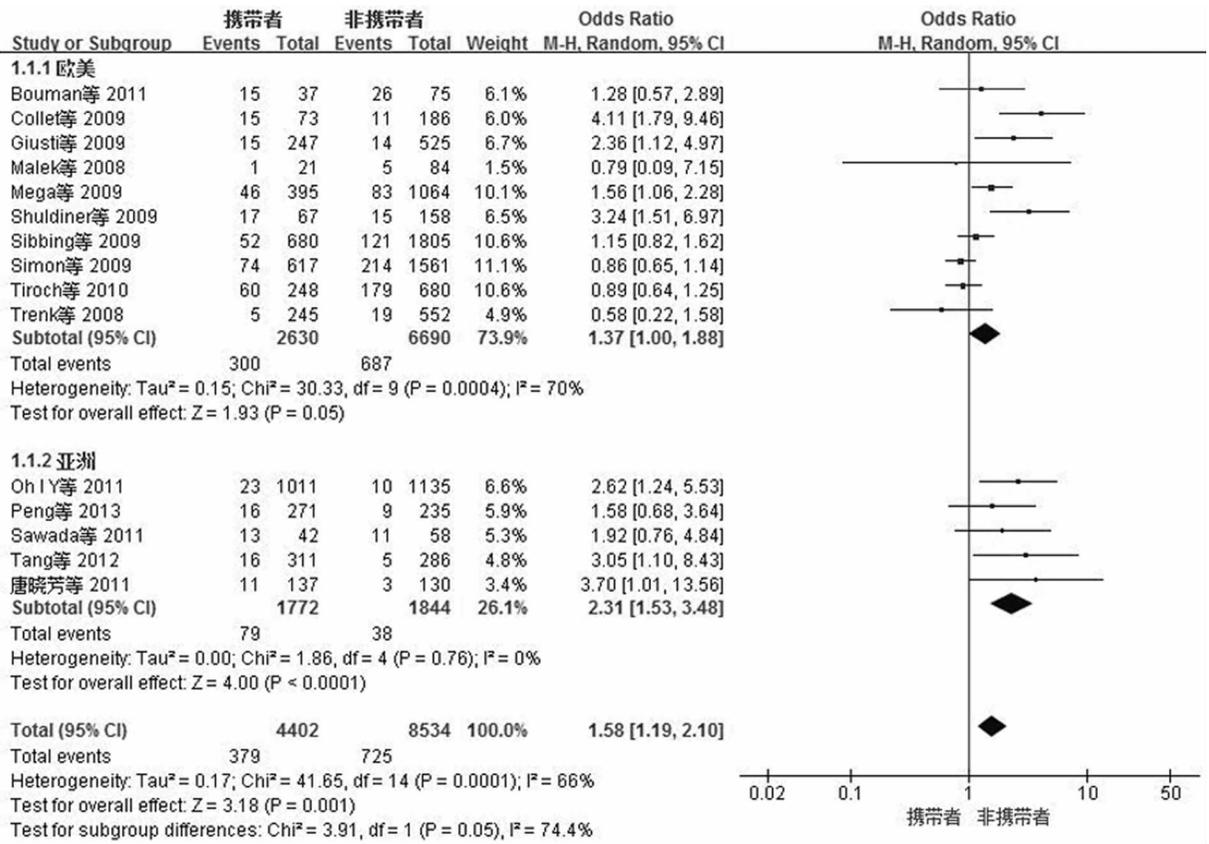


图2 CYP2C19 \* 2 携带者与非携带者不良心血管事件发生风险的森林图

**2.4 CYP2C19 \* 2 基因多态性与支架内血栓形成的关系** 共 10 篇文献<sup>[5,7,10-11,14,18-22]</sup>报道了 PCI 术后支架内血栓形成情况。异质性检验提示  $I^2 = 12\%$ , 故采用固定效应模型。CYP2C19 \* 2 携带者发生支架内血栓形的风险是非携带者的 2.92 倍(95%CI: 2.10~4.08), 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

**2.5 CYP2C19 \* 2 基因多态性与心肌梗死的关系** 共有 9 篇文献<sup>[5,7,10-11,14,16,18-19,21]</sup>、9 487 例受试者纳入。 $I^2 = 46\%$ , 采用固定效应模型。结果显示, CYP2C19 \* 2 携带者比非携带者发生心肌梗死的风险更高(OR = 1.62, 95%CI: 1.35~1.95), 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

**2.6 CYP2C19 \* 2 基因多态性与其他不良事件的关系** 分别有 11 篇<sup>[5,7,10-11,14,16-21]</sup>、6 篇<sup>[10-11,16-18,21]</sup>、4 篇<sup>[5,11,14,19]</sup>、3 篇<sup>[5,12,19]</sup>文献报道了冠心病氯吡格雷服用者 CYP2C19 \* 2 基因多态性与死亡率、行血运重建术(包括紧急血运重建术、靶血管血运重建术、靶病变血管重建)、脑卒中、出血事件的关系。CYP2C19 \* 2 携带者发生脑卒中的风险( $P < 0.01$ )及其再次行血运重建术的比例( $P < 0.01$ )比非携带者要高, 差异有统计学意义。而二者出现死亡或出血事件的风险差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 2。

表2 CYP2C19 \* 2 携带者与非携带者发生不良事件风险的 Meta 分析

不良事件	文献数(n)	病例数(n)	I <sup>2</sup> (%)	效应模型	OR	95%CI	P
死亡率	11	10 765	45	固定模型	1.09	0.78~1.52	0.610
脑卒中	4	6 610	49	固定模型	2.12	1.34~3.36	0.001
血运重建术	6	4 206	23	固定模型	1.27	1.03~1.57	0.002
出血事件	3	3 789	0	固定模型	0.94	0.67~1.32	0.720

### 3 讨 论

氯吡格雷是 1 种噻吩吡啶类抗血小板药物, 其本身为无活性的药物前体, 口服氯吡格雷后, 大约 50% 被胃肠道吸收, 其中, 大约 85% 被水解为无活性的羧酸衍生物, 余下 15% 在肝脏经细胞色素酶 P450 系统代谢。首先, 氯吡格雷的噻吩环被氧化为 2-氧-氯吡格雷, 后者在进一步氧化过程中打开噻吩环, 然后形成一个羧基和一个巯基(氯吡格雷发挥作用的活性部位)。活化的氯吡格雷可与血小板表面二磷酸腺苷(ADP) P2Y<sub>12</sub> 受

体不可逆结合, 阻断 ADP 对腺苷环化酶的抑制作用, 从而抑制血小板聚集<sup>[3]</sup>。但对于不同个体, 氯吡格雷的抗血小板效果存在一定差异。大约 4%~30% 的氯吡格雷服用者表现出氯吡格雷抵抗现象<sup>[23]</sup>, 这些患者发生不良心血管事件的风险可能增加。

近年研究表明, CYP2C19 基因多态性, 尤其 CYP2C19 \* 2 基因与氯吡格雷抵抗现象相关<sup>[5,21]</sup>, 且该基因多态性普遍存在于各种族人群, 在白种人中约 30%, 黄种人约 55%, 黑人约

40%<sup>[2,24]</sup>。CYP2C19 基因位于人类染色体 10q24.1~q24.3 区,包含 9 个外显子。CYP2C19 \* 2 是指该基因第 5 外显子第 681 位碱基发生 G>A 突变<sup>[25]</sup>,其突变可导致肝脏对氯吡格雷的转化代谢能力减弱。Collet 等<sup>[21]</sup>纳入 259 例心肌梗死患者,其中 CYP2C19 \* 2 携带者 73 例,非携带者 186 例,两组的基线资料平衡,每 6 个月随访一次,结果发现,携带者较非携带者发生支架内血栓形成及主要终点事件(包括死亡、心肌梗死、紧急冠状动脉血运重建术)的风险明显增高。Sawada 等<sup>[16]</sup>及 Oh 等<sup>[18]</sup>均有类似发现。本研究显示,CYP2C19 \* 2 携带者发生不良心血管事件的风险较非携带者高,与既往 Hulot 等<sup>[9]</sup>、Jin 等<sup>[26]</sup>的报道相似。但是,与之前的系统评价相比,本研究具有以下特点:首先,本研究的评价指标更为全面。除上述结局指标外,本文还评价了 CYP2C19 \* 2 基因多态性与脑卒中、血运重建术(包括紧急血运重建术、靶血管血运重建术、靶病变血管重建)及出血事件的关系。与非携带者比较,CYP2C19 \* 2 携带者再次接受血运重建术的比例较高,但其发生死亡或出血事件的风险并未增加或降低,表明其增加心血管不良事件的同时并未改变最终死亡风险;其次,本文突出研究 CYP2C19 \* 2 基因多态性与冠心病氯吡格雷服用者预后的关系,对入选研究的病例进行提取,仅选择 CYP2C19 \* 2 携带者及非携带者组患者,不纳入其他基因型的数据,使本研究之数据更加精确;再者,本文纳入新近发表的文献,内容更全面,剪表剪性强;同时,本研究还发现,欧美人群 CYP2C19 \* 2 携带率明显低于亚洲人群,与既往报道相似<sup>[24]</sup>;欧美组文献之间尚存在异质性,而亚洲组则无,考虑本研究的异质性可能来源于种族差异。欧美人群 CYP2C19 \* 2 携带者与非携带者发生不良心血管事件的风险差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但亚洲人群中,携带者发生不良心血管事件的风险是非携带者的 2.31 倍。可见,CYP2C19 \* 2 基因多态性显著影响亚洲地区冠心病氯吡格雷服用者的临床疗效,值得临床医师高度重视。

同时,本研究具有一些局限性:首先,文献语言限制为中文和英文,其他语种的文献未被纳入,也没纳入未发表的文献,导致了发表偏倚及限制语种偏倚的产生;其次,各文献的研究对象不尽相同,年龄、性别构成也有一定差异,基因检测技术亦存在差别,均可导致一定的偏倚风险。

综上,CYP2C19 \* 2 基因多态性与冠心病氯吡格雷服用者预后相关,CYP2C19 \* 2 携带者发生不良心血管事件的风险更高,在亚洲人群更为显著。因此,建议有条件的医院可检测患者 CYP2C19 基因突变情况,以评估其氯吡格雷抵抗风险,从而为患者制定个体化的抗血小板治疗方案;新药方面,例如替卡格雷<sup>[27]</sup>不需要经过肝脏 P450 酶系统代谢,从而避免由之导致的疗效减低,对于氯吡格雷抵抗者无疑是一大福音。

#### 参考文献:

[1] Kushner FG, Hand M, Smith SJ, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 54(23):2205-2241.

[2] 柳亚敏,刘乃丰. 氯吡格雷反应变异性的临床及基因学研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(8):759-762.

[3] Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel - Clinical implications, management, and future perspectives[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(14):1505-1516.

[4] 徐长松,肖峰,尚进,等. 奥美拉唑对氯吡格雷的脑梗死二级预防作用的影响[J]. 重庆医学, 2011, 40(25):2567-2568.

[5] Miao J, Liu R, Li Z. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel[J]. N Engl J Med, 2009, 360(21):2250-2251.

[6] Harmsze AM, van Werkum JW, Ten Berg JM, et al. CYP2C19 \* 2 and CYP2C9 \* 3 alleles are associated with stent thrombosis: a case-control study[J]. Eur Heart J, 2010, 31(24):3046-3053.

[7] Malek LA, Kisiel B, Spiewak M, et al. Coexisting polymorphisms of P2Y12 and CYP2C19 genes as a risk factor for persistent platelet activation with clopidogrel[J]. Circ J, 2008, 72(7):1165-1169.

[8] Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(20):1925-1934.

[9] Hulot JS, Collet JP, Silvain J, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19 \* 2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(2):134-143.

[10] 唐晓芳,何晨,袁晋青,等. 细胞色素 P4502C19 基因多态性对介入术后服用氯吡格雷冠心病患者临床预后的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7):617-620.

[11] Tiroch KA, Sibbing D, Koch W, et al. Protective effect of the CYP2C19 \* 17 polymorphism with increased activation of clopidogrel on cardiovascular events[J]. Am Heart J, 2010, 160(3):506-512.

[12] Tang XF, Wang J, Zhang JH, et al. Effect of the CYP2C19 \* 2 and \* 3 genotypes, ABCB1 C3435T and PON1 Q192R alleles on the pharmacodynamics and adverse clinical events of clopidogrel in Chinese people after percutaneous coronary intervention[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 69(5):1103-1112.

[13] 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.

[14] Sibbing D, Stegherr J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention[J]. Eur Heart J, 2009, 30(8):916-922.

[15] Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy[J]. JA-

MA, 2009, 302(8): 849-857.

- [16] Sawada T, Shinke T, Shite J, et al. Impact of cytochrome P450 2C19 \* 2 polymorphism on intra-stent thrombus after drug-eluting stent implantation in Japanese patients receiving clopidogrel[J]. *Circ J*, 2011, 75(1): 99-105.
- [17] Peng Y, Chen M, Liu XJ, et al. The CYP2C19 genotype does not impact the long-term prognosis of patients with coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 227(1): 106-111.
- [18] Oh IY, Park KW, Kang SH, et al. Association of cytochrome P450 2C19 \* 2 polymorphism with clopidogrel response variability and cardiovascular events in Koreans treated with drug-eluting stents[J]. *Heart*, 2012, 98(2): 139-144.
- [19] Luo Y, Zhao YT, Verdo A, et al. Relationship between cytochrome P450 2C19 \* 2 polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention in Chinese patients receiving clopidogrel[J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(5): 2012-2019.
- [20] Giusti B, Gori AM, Marcucci R, et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(6): 806-811.
- [21] Collet JP, Hulot JS, Pena AA, et al. Cytochrome P450

2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study[J]. *Lancet*, 2009, 373(9660): 309-317.

- [22] Bouman HJ, Schömig E, van Werkum JW, et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy[J]. *Nat Med*, 2011, 17(1): 110-116.
- [23] Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(8): 1157-1164.
- [24] Desta Z, Zhao X, Shin JG, et al. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(12): 913-958.
- [25] 魏伟, 方玲, 王柠, 等. 福建汉族氯吡格雷药物代谢相关基因 CYP2C19 的多态性分布研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2012, 29(4): 420-425.
- [26] Jin B, Ni HC, Shen W, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism is associated with poor clinical outcomes in coronary artery disease patients treated with clopidogrel[J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(3): 1697-1702.
- [27] Juneja S, Gupta K, Kaushal S. Ticagrelor: an emerging oral antiplatelet agent[J]. *J Pharmacol Pharmacother*, 2013, 4(1): 78-80.

(收稿日期: 2014-06-13 修回日期: 2014-07-16)

(上接第 3707 页)

*Surg*. 2013, 48(4): 806-812.

- [3] de la Portilla F, López-Alonso M. Endosonography of the anal canal: findings in children[J]. *Dis Colon Rectum*, 2009, 52(4): 711-714.
- [4] Rehman Y, Stensrud KJ, Mørkrid L, et al. Endosonographic evaluation of anal sphincters in healthy children[J]. *J Pediatr Surg*, 2011, 46(8): 1587-1592.
- [5] 侯翔宇, 王凌云, 王维林, 等. 功能性便秘患儿肛门内括约肌检测的临床检测的临床意义[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2011, 14(10): 753-755.
- [6] 王慧贞, 李正. 肛门成形术后肛门功能评定标准的初步意见[J]. *中华小儿外科杂志*, 1985, 6(2): 116-118.
- [7] Nielsen MB, Hauge C, Rasmussen OO, et al. Anal sphincter size measured by endosonography in healthy volunteers. Effect of age, sex and parity[J]. *Acta Radiol*, 1992, 33(5): 453-456.
- [8] 夏立建, 刘爱武, 于振海. 肛管直肠癌术前分期与治疗选择[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 30-31.
- [9] Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues[J]. *Ultrasonic Imaging*, 1991, 13(2): 111-134.
- [10] Allgayer H, Ignee A, Dietrich CF. Endosonographic elastography of the anal sphincter in patients with fecal incontinence[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(1): 30-38.

[11] Caldaro T, Romeo E, De Angelis P, et al. Three-dimensional endoanal ultrasound and anorectal manometry in children with anorectal malformations: new discoveries[J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47(5): 956-963.

- [12] Keshtgar AS, Athanasakos E, Clayden GS, et al. Evaluation of outcome of anorectal anomaly in childhood: the role of anorectal manometry and endosonography[J]. *Pediatr Surg Int*, 2008, 24(8): 885-892.
- [13] 孙小兵, 李殿国, 王若义, 等. 肛管内超声对排粪失禁患儿肛管括约肌受损程度的评价[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(3): 250-253.
- [14] Thoua NM, Schizas A, Forbes A, et al. Internal anal sphincter atrophy in patients with systemic sclerosis[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2011, 50(9): 1596-1602.
- [15] Martínez-Vilalta M, Maestre Y, Royo I, et al. Does correlation exist between anorectal manometry and endoanal ultrasound findings in healthy subjects according to age? [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2011, 103(6): 304-309.
- [16] Regadas FS, Murad-Regadas SM, Lima DM, et al. Anal canal anatomy showed by three-dimensional anorectal ultrasonography[J]. *Surg Endosc*, 2007, 21(12): 2207-2211.

(收稿日期: 2014-05-09 修回日期: 2014-06-17)