

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.25.007

湖北十堰行 PCI 冠心病患者 CYP2C19 基因多态性分布研究*

王红梅¹, 李斌², 武伦¹, 余飞¹, 陈琴华^{1△}

(湖北医药学院附属东风医院:1 实验中心;2. 妇产科,湖北十堰 442000)

[摘要] **目的** 研究十堰地区行 PCI 冠心病患者 CYP2C19 基因型的分布情况。**方法** 选取 2016 年 9 月至 2017 年 8 月在该院心血管内科住院明确诊断为冠心病,行冠状动脉支架术(PCI)并使用氯吡格雷进行抗血小板治疗的患者 226 例。采用荧光定量 PCR 方法检测氯吡格雷代谢相关的酶 CYP2C19 *1、*2、*3、*17 等位基因。**结果** 患者 CYP2C19 基因多态性分布由多到少分别为 *1/*17、*17/*17、*1/*1、*1/*2、*1/*3、*2/*17、*3/*17、*2/*2、*2/*3、*3/*3,分别占 48.5%、33.8%、7.6%、4.6%、2.3%、0.8%、0.8%、0.8%、0.8%、0;不同性别 CYP2C19 基因型分布差异无统计学意义($P=0.793$);氯吡格雷超快、快、中、慢代谢型分别占 1.8%、49.6%、37.6%、11.1%,不同代谢型中性别、年龄段分布差异无统计学意义($P=0.553$ 、 $P=0.677$)。**结论** 十堰地区氯吡格雷代谢相关的酶 CYP2C19 基因型以 *1/*17 为主,进行治疗时要重视该酶的基因分型。

[关键词] 冠心病;介入治疗;氯吡格雷;CYP2C19;基因多态性**[中图分类号]** R541.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)25-3269-04

Distribution of CYP2C19 gene polymorphism in coronary artery disease patients with PCI in Shiyan area of Hubei*

WANG Hongmei¹, LI Bin², WU Lun¹, YU Fei¹, CHEN Qinhu^{1△}

(1. Experiment Center;2. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

[Abstract] **Objective** To study the distribution of CYP2C19 genotypes in coronary artery disease patients with percutaneous coronary intervention (PCI) in Shiyan area. **Methods** A total of 226 coronary artery disease inpatients with PCI and clopidogrel antiplatelet therapy in the cardiology department of this hospital from September 2016 to August 2017 were selected. The realtime fluorescence quantitative PCR was used to detect the clopidogrel metabolism related enzymes CYP2C19 *1, *2, *3, *17 alleles. **Results** The distribution of CYP2C19 gene polymorphism among PCI patients in Shiyan area from more to less was *1/*17, *17/*17, *1/*1, *1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17, *2/*2, *2/*3 and *3/*3 respectively, accounting for 48.5%, 33.8%, 7.6%, 4.6%, 2.3%, 0.8%, 0.8%, 0.8%, 0.8% and 0 of the total number of patients; there was no statistically significant difference in CYP2C19 genotype distribution between different genders ($P=0.793$). Clopidogrel metabolic types of UM, EM, IM and PM accounted for 1.8%, 49.6%, 37.6% and 11.1% respectively, the distributions of different metabolic types had no statistically significant difference between genders and among age groups ($P=0.553$, $P=0.677$). **Conclusion** In Shiyan area, the clopidogrel metabolism related enzyme CYP2C19 genotypes is mainly *1/*17, conducting the treatment should pay attention to the genotype of this enzyme.

[Key words] coronary disease; intervention therapy; clopidogrel; CYP2C19; gene polymorphisms

支架内血栓是行冠状动脉支架术(PCI)患者术后严重的并发症之一^[1],为了降低支架内血栓形成,目前临床上使用最广泛的药物是氯吡格雷。氯吡格雷

本身无活性,在细胞色素 P450 酶(CYP450)的作用下转化为有活性的物质,发挥抗血小板作用,降低 PCI 术后患者不良心血管事件的发生率^[2]。但研究表明,

* 基金项目:湖北省教育厅中青年人才项目(Q20162113);湖北省卫生和计划生育委员会指导性项目(WJ2017F082);十堰市科学技术研究与开发项目(17K74);十堰市科学技术研究与开发项目(16Y54)。 作者简介:王红梅(1983—),主管技师,硕士,主要从事遗传学研究。 △ 通信作者,E-mail:cqh77@163.com。

遗传因素造成氯吡格雷抗血小板作用存在明显个体差异性^[3]。细胞色素 P450C19 酶 (CYP2C19) 是 CYP450 酶系的一种同工酶,是氯吡格雷代谢为活性产物的关键酶,而 CYP2C19 存在基因多态性,影响氯吡格雷活性转化能力从而对其疗效产生影响^[4]。2010 年 3 月美国食品药品监督管理局在氯吡格雷说明书中给予黑框警告,建议使用氯吡格雷之前,应当对患者进行氯吡格雷代谢酶 CYP2C19 基因型检测。对于 CYP2C19 功能缺失等位基因(慢代谢型)患者应考虑改用其他抗血小板治疗策略。本研究采用荧光定量 PCR 方法对十堰地区 226 例氯吡格雷治疗的行 PCI 冠心病患者进行 CYP2C19 基因位点分型,以期为临床提供个体化用药依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 9 月至 2017 年 8 月在本院心内科住院确诊为冠心病,已行 PCI,并且使用氯吡格雷进行抗血小板治疗的患者 226 例进行 CYP2C19 基因多态性检测。所纳入的对象均签署知情同意书自愿参加本调查研究。

1.2 仪器与试剂 全血基因组 DNA 提取试剂盒(武汉海吉力生物科技有限公司)包括 Proteinase K,裂解液 BL,洗涤液 BW1,洗涤液 BW2,洗脱液 BE。CYP2C19 基因检测试剂盒(武汉海吉力生物科技有限公司),由 6 联 PCR 反应条(ZC)和阳性对照(ZC)组

成,其中 6 联 PCR 条的组成见表 1。荧光定量 PCR 仪(宏石 SLAN-48P),干式恒温器,离心机,涡旋振荡器。

表 1 6 联 PCR 条的组成

管号	检测位点	荧光信号
①	CYP2C19 * 2G	FAM,VIC
②	CYP2C19 * 2A	FAM,VIC
③	CYP2C19 * 3G	FAM,VIC
④	CYP2C19 * 3A	FAM,VIC
⑤	CYP2C19 * 17C	FAM,VIC
⑥	CYP2C19 * 17A	FAM,VIC

1.3 方法

1.3.1 DNA 提取与 PCR 扩增 患者均抽取 EDTA 抗凝的静脉血 2 mL,按照全血基因组 DNA 提取试剂盒说明书操作提取基因组 DNA。取包含 40 ng DNA 的提取液,加入 PCR 扩增体系,扩增条件为:95 °C 5 min;95 °C 5 s,58 °C 30 s,10 个循环;95 °C 5 s,58 °C 30 s,72 °C 30 s (收集荧光),35 个循环。

1.3.2 结果判定 分别选择 1,2 号管,3,4 号管,5,6 号管,根据 FAM 信号 ΔCt 值分别判断检测样本 CYP2C19 * 2,CYP2C19 * 3,CYP2C19 * 17 的基因多态性,其中 VIC 作为内控信号,见图 1、表 2、表 3。

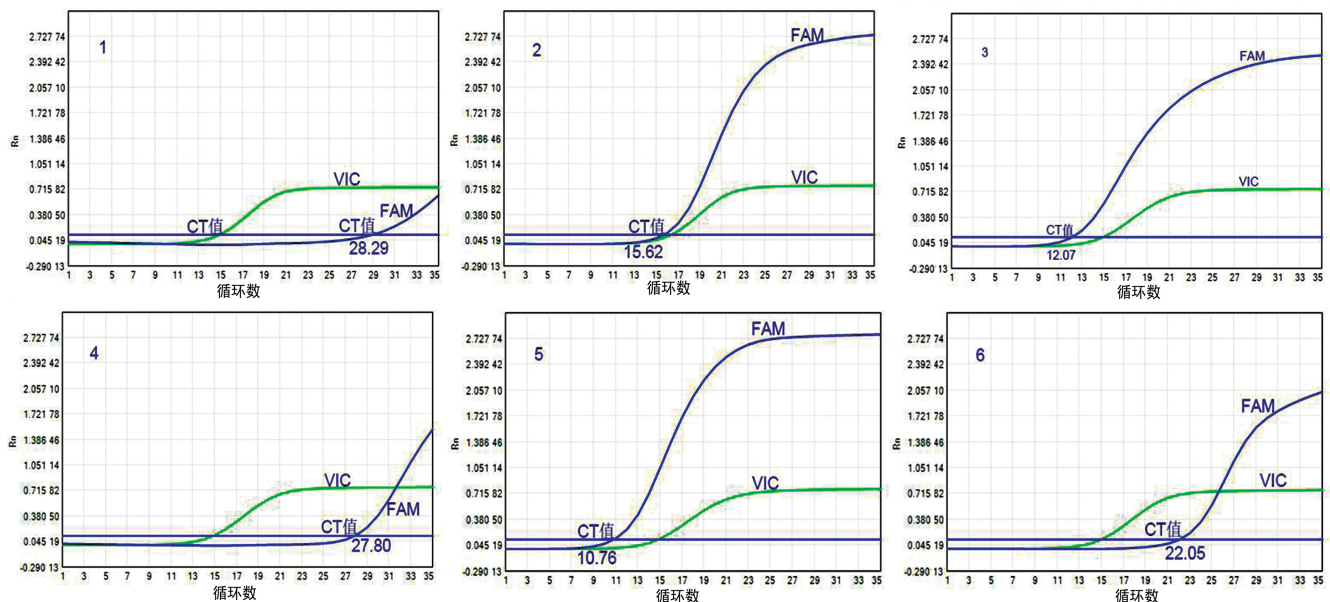


图 1 CYP2C1 各检测位点的扩增曲线图

表 2 CYP2C1 基因多态性检测结果判定

管号	检测位点	纯野生型	纯突变型	杂合型
①	CYP2C19 * 2G	$\Delta Ct = ② - ① > 2.5$	$\Delta Ct = ① - ② > 2.5$	$\Delta Ct = ① - ② > 2.5$
②	CYP2C19 * 2A	GG	AA	GA

续表 2 CYP2C1 基因多态性检测结果判定

管号	检测位点	纯野生型	纯突变型	杂合型
③	CYP2C19 * 3G	$\Delta Ct = ④ - ③ > 2.5$	$\Delta Ct = ③ - ④ > 2.5$	$\Delta Ct = ③ - ④ > 2.5$
④	CYP2C19 * 3A	GG	AA	AA
⑤	CYP2C19 * 17C	$\Delta Ct = ⑥ - ⑤ > 2.5$	$\Delta Ct = ⑤ - ⑥ > 2.5$	$\Delta Ct = ⑤ - ⑥ > 2.5$
⑥	CYP2C19 * 17A	CC	TT	CT

表 3 CYP2C19 基因型的判定

第一孔	第二孔	第三孔	第四孔	第五孔	第六孔	基因型
+	-	+	-	+	-	* 1 / * 1
+	+	+	-	+	-	* 1 / * 2
+	-	+	+	+	-	* 1 / * 3
-	+	+	-	+	-	* 2 / * 2
+	-	-	+	+	-	* 3 / * 3
- / +	+	- / +	+	+	-	* 2 / * 3
+	-	+	-	+	+	* 1 / * 17
+	-	+	-	-	+	* 17 / * 17

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 4 CYP2C19 基因型在不同性别中的分布[n(%)]

性别	n	* 1 / * 17	* 17 / * 17	* 1 / * 1	* 1 / * 2	* 1 / * 3	* 2 / * 17	* 3 / * 17	* 2 / * 2	* 2 / * 3	* 3 / * 3
男	148	1(0.7)	1(0.7)	71(48.0)	51(34.5)	7(4.7)	1(0.7)	1(0.7)	12(8.0)	3(2.0)	0
女	78	1(1.3)	1(1.3)	40(51.3)	22(28.2)	2(2.6)	2(2.6)	0	9(11.5)	1(1.3)	0
合计	226	2(0.9)	2(0.9)	111(49.1)	73(32.3)	9(4.0)	3(1.3)	1(0.4)	21(9.3)	4(1.8)	0

表 5 氯吡格雷代谢型在不同性别中的分布[n(%)]

性别	n	UM	EM	IM	PM
男	148	2(1.4)	71(48.0)	60(40.5)	15(10.1)
女	78	2(2.6)	41(52.3)	25(32.1)	10(12.8)
合计	226	4(1.8)	112(49.6)	85(37.6)	25(11.1)

2.3 不同年龄段患者氯吡格雷代谢型分布频率比较 将 226 例患者分为 4 个年龄段,各年龄段各代谢型所占比例差异无统计学意义($P = 0.677$),见表 6。

表 6 不同年龄段患者氯吡格雷代谢型分布[n(%)]

年龄段	UM	EM	IM	PM
≤40 岁	0	1(50.0)	1(50.0)	0
>40~60 岁	0	35(51.2)	28(41.2)	5(7.4)
>60~80 岁	4(2.7)	73(49.3)	53(35.8)	18(12.2)
>80 岁	0	3(37.5)	3(37.5)	2(25.0)

3 讨论

氯吡格雷是一种噻吩并吡啶类衍生物,是一种血

2 结果

2.1 CYP2C19 基因型分布 226 例患者中 CYP2C19 基因型分布由多到少分别为 * 1 / * 17、* 17 / * 17、* 1 / * 1、* 1 / * 2、* 1 / * 3、* 2 / * 17、* 3 / * 17、* 2 / * 2、* 2 / * 3、* 3 / * 3,构成比例为 48.5%、33.8%、7.6%、4.6%、2.3%、0.8%、0.8%、0.8%、0.8%、0。各基因型中男女所占比例差异无统计学意义($P = 0.793$),见表 4。

2.2 氯吡格雷代谢型分布 226 例患者中,超快代谢型(UM)4 例(1.8%),快代谢型(EM)112 例(49.6%),中代谢型(IM)85 例(37.6%),慢代谢型(PM)25 例(11.1%)。4 种代谢型中男女所占比例差异无统计学意义($P = 0.553$),见表 5。

小板 P2Y12 受体抑制剂,经过肝脏中 CYP2C19 酶的氧化、水解后转化为有活性的代谢产物,不可逆地抑制 ADP 与血小板表面 ADP 受体 P2Y12 选择性结合及继发的 ADP 介导的糖蛋白(GP) II b / III a 复合物的活化而抑制血小板的聚集,发挥抗血小板作用^[5]。CYP2C19 基因编码的酶参与氧化与水解所占比重为 45%和 20%^[6],影响氯吡格雷的抗血小板功能。

CYP2C19 基因存在多态性,其主要基因型为 10 种,分别为 CYP2C19 * 1 / * 17、* 17 / * 17、* 1 / * 1、* 1 / * 2、* 1 / * 3、* 2 / * 17、* 3 / * 17、* 2 / * 2、* 2 / * 3、* 3 / * 3。其中 CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 是功能缺失的等位基因,CYP2C19 * 17 是功能增强的等位基因。根据对药物代谢速率的不同,可将个体分为 UM(* 1 / * 17、* 17 / * 17),EM(* 1 / * 1),IM(* 1 / * 2、* 1 / * 3、* 2 / * 17、* 3 / * 17),PM(* 2 / * 2、* 2 / * 3、* 3 / * 3)。本研究 226 例患者中检测到 10 种基因型分布结果:UM 型 4 例(1.8%),EM 型 112 例(49.6%),IM 型 85 例(37.6%),PM 型 25 例(11.1%)。与华仙丽等^[7]报道相符。CYP2C19 * 1、

* 2、* 3 及 * 17 等位基因的发生频率分别为 60.9%、31.6%、4.4% 和 3.1%。与李振等^[8]报道基本一致。为氯吡格雷的临床应用提供了一定的理论依据。

目前对 CYP2C19 基因型与氯吡格雷的抗血小板功能之间关系的认识还存在争议。WANG 等^[9]研究支持对亚洲人群进行 CYP2C19 基因检测。国内外相关指南建议在氯吡格雷低反应的患者中进行 CYP2C19 基因测定,以决定抗血小板药物治疗的选择^[10]。有研究表明至少携带 1 个 CYP2C19 功能丧失基因的患者^[11-12],在氯吡格雷治疗过程中发生心血管疾病的风险增加;携带有 1 个 CYP2C19 功能丧失基因的冠状动脉疾病的患者,氯吡格雷的用量是没有此基因变异患者的 3 倍。MCDONOUGH 等^[13]研究表明相对于快代谢和超快代谢(* 17),CYP2C19 * 2 等位基因使卒中的风险明显增加。SUN 等^[14]研究表明持发型缺血性卒中患者服用氯吡格雷 3 个月后,携带有 CYP2C19 * 2 或 CYP2C19 * 3 等位基因的患者发生心血管事件的风险较大。而 DOLL 等^[15]研究结果显示用氯吡格雷治疗心血管疾病过程中,其疗效与 CYP2C19 的快、慢代谢型没有关系,不支持对此类患者进行常规的 CYP2C19 基因检测。BAUER 等^[16]对 15 项关于 CYP2C19 基因多态性与不良心血管事件相关性的研究进行 Meta 分析显示,CYP2C19 基因多态性与支架内血栓不存在相联性。同时 AMIN 等^[17]指出基于 CYP2C19 基因型的氯吡格雷临床个体化治疗有一定的局限性。此外相关研究表明体质量指数,抗高血压类药物,吸烟及血糖代谢都对氯吡格雷生物活性产生影响^[18-21]。

随着世界医疗领域的不断发展,精准医学的提出和发展是必然产物,将为患者提供更加个性化的治疗方案,更好地提高患者的健康水平。随着人类基因组计划的完成,个体化用药的重要性越来越受到重视。

参考文献

[1] ROBERTS E B, PERRY R, BOOTH J, et al. Adverse events following percutaneous and surgical coronary revascularisation: analysis of non-mace outcomes in the stent or surgery (sos) trial[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 202(10): 7-12.

[2] OH P C, AHN T, KIM D W, et al. Comparative effect on platelet function of a fixed-dose aspirin and clopidogrel combination versus separate formulations in patients with coronary artery disease: A phase IV, Multicenter, Prospective, 4-week non-inferiority trial[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 202(6): 331-335.

[3] GIUSTI B, GORI A M, MARCUCCI R, et al. Current status of clopidogrel pharmacogenomics [J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(15): 1671-1674.

[4] CHAN S L, SAMARANAYAKE N, ROSS C J, et al. Ge-

netic diversity of variants involved in drug response and metabolism in Srilankan populations; implications for clinical implementation of pharmacogenomics [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2016, 26(1): 28-39.

[5] GAZOULI G. Genetics in Anti-Platelet Treatment [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(29): 4506-4511.

[6] KAZUI M, NISHIYA Y, ISHIZUKA T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(1): 92-99.

[7] 华仙丽, 梁爱芬, 雷亚利. 广东东莞地区心血管疾病患者 CYP2C19 基因多态性分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(3): 606-608.

[8] 李振, 罗建章, 刘雯, 等. 新疆喀什地区汉族与维吾尔族心脑血管疾病患者 CYP2C19 基因多态性分析 [J]. *山东医药*, 2014, 54(23): 20-22.

[9] WANG Y, ZHAO X, LIN J, et al. Association between CYP2C19 loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient Ischemic attack [J]. *JAMA*, 2016, 316(1): 70-78.

[10] WRIGHT R S, ANDERSON J L, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the Guide-lines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(19): 1920-1959.

[11] MEGA J L, CLOSE S L, WIVIOTT S D, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(4): 354-362.

[12] MEGA J L, HOCHHOLZER W, FRELINGER A L, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease [J]. *JAMA*, 2011, 306(20): 2221-2228.

[13] MCDONOUGH C W, MCCLURE L A, MITCHELL B D, et al. CYP2C19 metabolizer status and clopidogrel efficacy in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(6): e001652.

[14] 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.

[15] DOLL J A, NEELY M L, ROE M T, et al. Impact of CYP2C19 metabolizer status on patients with ACS Treated with Prasugrel Versus Clopidogrel [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(8): 936-947. (下转第 3276 页)

化心理指导;同时,将社会支持贯穿于整个孕产阶段,帮助其逐渐适应角色转换,提高自尊心、自信心,正确认识产后生活,防治产后抑郁。国家层面对妇幼保健领域可给予更多的政策及经济支持,逐步实现孕产保健服务的全面覆盖。同时加强产后抑郁的研究并提出相关干预措施,为今后各地区干预研究的实施奠定理论基础,为预防并减少产后抑郁的发生提供保障。

参考文献

- [1] O'HARA M W, MCCABE J E. Postpartum depression: current status and future directions[J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2013, 9: 379-407.
- [2] LARA M A, NAVARRO C, NAVARRETE L. Outcome results of a psycho-educational intervention in pregnancy to prevent PPD: a randomized control trial[J]. *J Affect Disord*, 2010, 122(1/2): 109-117.
- [3] 李华. 社会心理支持系统对产后抑郁的影响[J]. *四川精神卫生*, 2015, 28(2): 169-171.
- [4] 何葵, 陈勇华, 阳湘文. 产后抑郁对低龄初产妇的母亲角色适应及婴儿体格和行为发育的影响分析[J]. *吉林医学*, 2015, 36(8): 1665-1666.
- [5] 朱光影. NICU 早产儿母亲焦虑抑郁状况及相关因素研究[D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [6] 任婷, 陈洁, 王循红, 等. 以家庭为中心的产科优质护理对产后抑郁的影响[J]. *中华全科医学*, 2015, 13(3): 479-481.
- [7] 李成, 于秀荣. NICU 住院早产儿母亲产后抑郁真实体验的质性研究[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(16): 2513-2516.
- [8] COX J L, HOLDEN J M, SAGOVSKY R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale[J]. *Br J Psychiatry*, 1987, 150(8): 782-786.
- [9] 郭秀静, 王玉琼, 刘樱, 等. 爱丁堡产后抑郁量表在孕晚期妇女产前抑郁筛查中的临界值研究[J]. *中华护理杂志*, 2009, 44(9): 808-810.

- [10] VALLE R S, KING M. Existential-phenomenological alternatives for psychology manage[M]. New York: Oxford University Press, 1978: 48-71.
- [11] 叶庆红, 陈志斌, 唐锴. 产后抑郁症的研究进展[J]. *海南医学*, 2016, 27(20): 3376-3378.
- [12] 宋玉萍, 李宛谕. 社会支持与产前情绪对产妇产后抑郁的影响[J]. *中国健康心理学杂志*, 2014, 22(6): 909-911.
- [13] 王丽丽. 孕妇产后抑郁的影响因素及干预效果分析[J]. *中国农村卫生*, 2016(10): 67-68.
- [14] HAGA F M, LYNNE A, SLINNING K, et al. A qualitative study of depressive symptoms and well-being among first-time mothers[J]. *Scand J Caring Sci*, 2012, 26(3): 458-466.
- [15] 莫卫荣. 穴位按摩对产褥期产妇负性情绪及乳房胀痛的改善作用[J]. *中西医结合护理(中英文)*, 2017, 3(5): 80-82.
- [16] 彭玉凤. 音乐疗法配合心理激励对初产妇心理和分娩结局的影响[J]. *中国健康心理学杂志*, 2017, 25(7): 1086-1089.
- [17] 周松珠, 杨群燕. 香薰调息疗法对剖宫产术后疼痛和负性情绪的影响[J]. *中国乡村医药*, 2015, 22(16): 37-38.
- [18] 朱春香. 产后抑郁相关危险因素及护理研究进展[J]. *上海护理*, 2014, 14(2): 70-74.
- [19] 李俊博. 预防产后抑郁的小组工作介入实践[D]. 长春: 长春工业大学, 2017.
- [20] 刘慎梅, 胡艳芳. 产后抑郁现状及其影响因素调查分析[J]. *中国临床护理*, 2015, 7(4): 281-283.
- [21] 朱洪英. 浅谈无痛分娩健康教育[J]. *求医问药(学术版)*, 2012, 10(2): 224.
- [22] YIMGANG D P, WANG Y, PAIK G, et al. Civil unrest in the context of chronic community violence: impact on maternal depressive symptoms[J]. *Am J Public Health*, 2017, 107(9): 1455-1462.

(收稿日期: 2018-03-18 修回日期: 2018-05-26)

(上接第 3272 页)

- [16] BAUER T, BOUMAN H J, VAN WERKUM J W, et al. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2011, 343(7819): d4588.
- [17] AMIN A M, SHEAU CHIN L, MOHAMED NOOR D A, et al. The effect of CYP2C19 genetic polymorphism and non-genetic factors on clopidogrel platelets inhibition in East Asian coronary artery disease patients[J]. *Thromb Res*, 2017, 158: 22-24.
- [18] PANKERT M, QUILICI J, LOUNDOU A D, et al. Impact of obesity and the metabolic syndrome on response to clopidogrel or prasugrel and bleeding risk in patients treated after coronary stenting[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(1): 54-59.
- [19] HARMSZE A M, ROBIJNS K, VAN WERKUM J W, et

al. The use of amlodipine, but not of P-glycoprotein inhibiting Calcium Channel blockers is associated with clopidogrel poor-response[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(5): 920-925.

- [20] BLIDEN K P, DICHIARA J, LAWAL L, et al. The association of cigarette smoking with enhanced platelet inhibition by clopidogrel[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(7): 531-533.
- [21] CARRERAS E T, HOCHHOLZER W, FRELINGER A L 3rd, et al. Diabetes mellitus, CYP2C19 genotype, and response to escalating doses of clopidogrel. Insights from the ELEVATE-TIMI 56 Trial[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116(1): 69-77.

(收稿日期: 2018-03-20 修回日期: 2018-05-08)