

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00732

· 论 著 ·

血栓弹力图预测 *CYP2C19* 基因型对指导经皮冠状动脉介入术后氯吡格雷治疗的价值

董璿堃, 孟舒*, 陈俊文, 孙英刚, 沈成兴

上海交通大学医学院附属新华医院心血管内科, 上海 200092

[摘要] **目的** 研究血栓弹力图对细胞色素 P450 系统药物代谢酶 *CYP2C19* 基因型的预测作用及对经皮冠状动脉介入术(PCI)后氯吡格雷治疗的指导价值。**方法** 选择 2012 年 1 月至 2012 年 8 月于我科行 PCI 治疗的冠心病患者 70 例,均给予阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板药物治疗。根据对二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集抑制率的测定结果分为氯吡格雷抵抗组和氯吡格雷敏感组。检测 70 例患者 *CYP2C19* 的基因型;根据不同等位基因功能缺失,分为快代谢基因型(*1/*1)、中间代谢基因型(*1/*2, *1/*3)和慢代谢基因型(*2/*2, *2/*3, *3/*3)。比较氯吡格雷抵抗组和氯吡格雷敏感组患者的一般临床资料、生化指标和 *CYP2C19* 基因型的差异,多因素 logistic 回归分析氯吡格雷抵抗的危险因素。利用受试者工作曲线(ROC)检验血小板聚集抑制率预测 *CYP2C19* 基因型的效力。**结果** 氯吡格雷抵抗组(31 例)和氯吡格雷敏感组(39 例)高密度脂蛋白水平、*CYP2C19* 基因型的差异均有统计学意义($P<0.05$)。逐步向前 logistic 回归分析结果显示 *CYP2C19* 慢代谢基因型和高密度脂蛋白水平降低为氯吡格雷抵抗的独立危险因素($P<0.05$)。利用血小板聚集抑制率预测 *CYP2C19* 基因型的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.847(95% CI: 0.729~0.965, $P=0.003$),提示效力较好;当血小板聚集抑制率取最佳临界值(39.45%)时,诊断 *CYP2C19* 基因型为慢代谢型的敏感性为 85.7%,特异性为 77.8%,阳性预测值为 30%,阴性预测值为 98%。**结论** 携带 *CYP2C19* 慢代谢基因型和高密度脂蛋白水平降低是导致氯吡格雷抵抗的独立危险因素。当血小板聚集抑制率小于 39.45%时,应对患者做 *CYP2C19* 基因型的检测,以调整治疗方案。

[关键词] 血栓弹力图;氯吡格雷;*CYP2C19*;经皮冠状动脉介入术**[中图分类号]** R 541.4**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2013)07-0732-06

Value of *CYP2C19* genotype predicted by thromboelastography in guiding clopidogrel treatment following percutaneous coronary intervention

DONG Jin-kun, MENG Shu*, CHEN Jun-wen, SUN Ying-gang, SHEN Cheng-xing

Department of Cardiology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] **Objective** To investigate the role of thromboelastography (TEG) in predicting cytochrome P450 2C19 (*CYP2C19*) genotype and its value in guiding clopidogrel treatment following percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** From January 2012 to August 2012, 70 patients with coronary artery disease undergoing PCI were enrolled and treated with aspirin and clopidogrel. They were divided into clopidogrel resistance (CR) group and clopidogrel sensitive (CS) group according to adenosine diphosphate (ADP)-induced platelet aggregation inhibition rate. Genotyping of *CYP2C19* in the 70 patients was classified as: extensive metabolizers (*1/*1), intermediate metabolizers (*1/*2, *1/*3) and poor metabolizers(*2/*2, *2/*3, *3/*3). The clinical data, biochemical parameters, and *CYP2C19* genotypes were compared between two groups. The independent risk factors of CR were analyzed by multiple logistic regression analysis. A receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the efficacy of ADP-induced platelet aggregation inhibition rate in predicting the genotype of *CYP2C19*. **Results** High-density lipoprotein and genotypes of *CYP2C19* were significantly different between the CR group ($n=31$) and CS group ($n=39$) ($P<0.05$). Stepwise forward multiple logistic regression analysis found that *CYP2C19* poor metabolizers and lower HDL level were independent risk factors for CR ($P<0.05$). The results of ROC curve demonstrated a satisfactory predictive value for ADP-induced platelet aggregation inhibition rate, with the area under the curve (AUC) being 0.847 (95% CI: 0.729-0.965, $P=0.003$). When the ADP-induced platelet aggregation inhibition rate was at the optimal cut-off value (39.45%), the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value in diagnosing the poor metabolizers

[收稿日期] 2013-03-11**[接受日期]** 2013-06-06**[作者简介]** 董璿堃, 硕士, 住院医师. E-mail: dongjinkun2010@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-25077305, E-mail: msdoctor@sohu.com

of CYP2C19 were 85.7%, 77.8%, 30% and 98%, respectively. **Conclusion** CYP2C19 poor metabolizers and lower HDL level are selected as the independent risk factors of CR. When the ADP-induced platelet aggregation inhibition rate is lower than 39.45%, the genotypes of CYP2C19 should be detected to adjust the treatment.

[Key words] thromboelastography; clopidogrel; CYP2C19; percutaneous coronary intervention

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(7): 732-737]

氯吡格雷目前已经广泛应用于经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后的抗血小板治疗^[1]。但是仍有少数患者发生支架内血栓,这可能与氯吡格雷抵抗有关^[2]。氯吡格雷抵抗的原因目前尚不完全清楚,研究发现多种因素发挥了重要作用,包括服药的依从性、生物利用度、基因多态性、药物相互作用等,其中基因多态性导致药物代谢酶 CYP2C19 失活是一个重要因素^[3]。CYP2C19 作为细胞色素 P450 系统药物代谢酶家族中的一员,是氯吡格雷在体内生物代谢的重要酶。CYP2C19 基因多态性的存在与该酶活性密切相关^[4-5],因此 CYP2C19 基因型检测对于指导抗血小板药物个体化治疗具有重要意义,但是该方法目前尚未在临床上普及。

血栓弹力图(thromboelastography, TEG)可以对血液中的凝血、血小板聚集、纤溶等变化进行全过程动态监测,在冠心病抗栓治疗、评估血小板活性和观察抗血小板聚集效果等方面起着不可替代的作用。Hobson 等^[6]通过改良的 TEG 描记法,可在 15 min 内评估患者对阿司匹林及氯吡格雷的反应性,从而指导患者 PCI 术后的抗血小板治疗。Cotton 等^[7]证实 TEG 与流式细胞仪及血小板功能分析仪检测的血小板聚集功能结果之间具有较好的相关性。本研究旨在探讨 TEG 测定的血小板聚集抑制率能否对 CYP2C19 基因型进行预测并指导氯吡格雷的临床治疗。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选择 2012 年 1 月至 8 月在上海交通大学医学院附属新华医院心血管内科接受择期 PCI 治疗的冠心病患者 70 例。排除标准:(1)血小板计数 $>450 \times 10^9/L$ 或 $<100 \times 10^9/L$;(2)术前 2 周使用华法林钠等影响血小板聚集抑制的药物;(3)48 h 内发生急性心肌梗死;(4)存在阿司匹林或氯吡格雷使用禁忌证;(5)各种血液系统疾病、出血性疾病或出血倾向;(6)伴有严重肝、肾功能损害或恶性肿瘤;(7)入院前服用过他汀类药物。

1.2 药物治疗方法 所有患者术前均给予双联抗

血小板药物治疗,服用阿司匹林 100 mg/d(拜耳医药保健有限公司,批号:BJ06105)和氯吡格雷 75 mg/d(赛诺菲安万特制药有限公司,批号:J20040006),连续使用 4 d 以上或于术前至少 6 h 服用负荷剂量阿司匹林 300 mg 和氯吡格雷 300 mg,术后常规服用阿司匹林 100 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d。所有入选患者同时服用瑞舒伐他汀 10 mg/d(阿斯利康制药,批号 H20080240),均未使用质子泵抑制剂类药物,并签署知情同意书。

1.3 血小板聚集功能测定 使用 5000 型 TEG 凝血分析仪(美国 Haemoscope 公司),试剂包括高岭土(含 1% Kadin 液)、激活剂、花生四烯酸(arachidonic acid, AA)和二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)。所有患者于 PCI 术后 3 d 晨起时空腹抽取静脉血,置于含 3.13%枸橼酸钠和肝素钾的采血管内,2 h 内应用 TEG 凝血分析仪进行检查。TEG 检查中最大幅度(MA)为描计图上的最大幅度,表示正在形成的血凝块的最大强度或硬度,主要受血小板和纤维蛋白原两个因素的影响。根据样本血中加入的激活剂的不同,MA 又分为 MA_{Thrombin}、MA_{ADP}和 MA_{Fibrin}。MA_{Thrombin}显示全部的凝血酶和纤维蛋白原,MA_{ADP}表示部分血小板即未被 ADP 抑制剂抑制的血小板和全部纤维蛋白原组成的 MA,MA_{Fibrin}只显示纤维蛋白原。通过公式计算血小板聚集抑制率:抑制率(%) = $(MA_{ADP} - MA_{Fibrin}) / (MA_{Thrombin} - MA_{Fibrin}) \times 100\%$ 。根据血小板聚集抑制率将患者分为氯吡格雷敏感组(血小板聚集抑制率 $\geq 50\%$)和氯吡格雷抵抗组(血小板聚集抑制率 $< 50\%$)^[8]。

1.4 CYP2C19 基因多态性检测 静脉采血 2 mL,加至 EDTA 抗凝管中,并充分混匀,-20℃保存直至送检。抽提血液样本 DNA,进行 PCR 扩增和杂交,得到检测结果。本研究主要检测人基因组 CYP2C19 基因两个位点:即 * 2G681A 和 * 3G636A,其基因型分为:野生型(* 1/* 1)、突变杂合型(* 1/* 2, * 1/* 3)和突变纯合型(* 2/* 2, * 2/* 3, * 3/* 3)。不同基因型的人群间氯吡格雷的药物代谢动力学特征存在较大的差异,其中携带野生型基因(* 1/* 1)归为快代谢型,突变杂合型

(* 1 / * 2 , * 1 / * 3) 为中间代谢型,突变纯合型 (* 2 / * 2 , * 2 / * 3 , * 3 / * 3) 为慢代谢型^[9]。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件完成统计学分析。对所有变量进行正态分布检验,单因素分析中满足正态分布的定量变量采用 *t* 检验,不满足正态分布的定量变量采用 Mann-Whitney *U* 检验,所有定性变量均采用 Pearson χ^2 检验;采用多因素 logistic 回归分析氯吡格雷抵抗的独立危险因素;利用受试者工作特征 (ROC) 曲线检验血小板聚集抑制率预测 CYP2C19 基因型的效力。检验水平(α)为 0.05。

2 结 果

2.1 一般临床资料及生化指标 70 例接受 PCI 治

疗的冠心病患者中,男 46 例 (65.71%),女 24 例 (34.29%),年龄 47~86 岁,平均年龄 (70.09±10.62) 岁。氯吡格雷抵抗组 31 例 (44.29%),血小板聚集抑制率为 (31.92±12.43)%;氯吡格雷敏感组 39 例 (55.71%),血小板聚集抑制率为 (80.59±14.05)%。

由表 1 可见,两组患者在性别构成、年龄、体质指数 (BMI)、吸烟史、糖尿病史、高血压史及 Syntax 评分方面差异无统计学意义,在 CYP2C19 基因型分布上差异有统计学意义 ($P=0.019$);两组间高密度脂蛋白 (HDL) 水平差异有统计学意义 ($P=0.026$),其余生化指标未见明显差异。

表 1 氯吡格雷抵抗组与氯吡格雷敏感组一般临床资料及生化指标比较

Tab 1 Clinical data and biochemical parameters in clopidogrel resistance group and clopidogrel sensitive group

Index	Clopidogrel resistance group (N=31)	Clopidogrel sensitive group (N=39)	P
Male <i>n</i> (%)	17(54.84)	29(74.36)	0.128
Age (year), $\bar{x}\pm s$	71.42±10.43	69.03±10.78	0.353
Body mass index (kg·m ⁻²), $\bar{x}\pm s$	23.89±3.55	23.88±2.70	0.989
Smoking history <i>n</i> (%)	13(41.94)	21(53.85)	0.347
Diabetes mellitus history <i>n</i> (%)	6(19.35)	12(30.77)	0.410
Hypertension history <i>n</i> (%)	22(70.97)	28(71.79)	1.000
Syntax score $\bar{x}\pm s$	23.65±7.62	22.32±6.65	0.441
Genotyping of CYP2C19 <i>n</i> (%)			0.019
Extensive metabolizers	8(25.81)	20(51.28)	
Intermediate metabolizers	17(54.84)	18(46.15)	
Poor metabolizers	6(19.35)	1(2.56)	
cTnI ρ_B /(ng·mL ⁻¹), median (range)	0.01(0.00-23.51)	0.01(0.00-35.48)	0.353
CKMB z_B /(U·L ⁻¹), median (range)	15.00(6.00-72.00)	14.00(6.00-44.00)	0.565
proBNP ρ_B /(pg·mL ⁻¹), median (range)	271.50(24.69-7 065.00)	102.30(29.52-12 967.00)	0.123
Cholesterol c_B /(mmol·L ⁻¹), $\bar{x}\pm s$	4.08±0.90	3.80±0.76	0.155
HDL c_B /(mmol·L ⁻¹), $\bar{x}\pm s$	1.20±0.22	1.32±0.24	0.026
LDL c_B /(mmol·L ⁻¹), $\bar{x}\pm s$	2.47±0.70	2.33±0.60	0.383
Fasting glucose c_B /(mmol·L ⁻¹), median (range)	5.18(3.90-15.60)	5.60(4.18-13.50)	0.335
ALT z_B /(U·L ⁻¹), median (range)	18.00(7.00-206.00)	18.00(10.00-153.00)	0.407
AST z_B /(U·L ⁻¹), median (range)	20.00(10.00-83.00)	18.00(11.00-403.00)	0.467
Cr c_B /(μmol·L ⁻¹), $\bar{x}\pm s$	69.49±22.44	74.49±22.22	0.355
BUN c_B /(mmol·L ⁻¹), $\bar{x}\pm s$	5.42±1.97	5.54±1.67	0.767
Albumin ρ_B /(g·L ⁻¹), $\bar{x}\pm s$	37.51±2.74	37.57±2.67	0.926

cTnI: Cardiac troponin I; CKMB: Creatine kinase MB; proBNP: pro-B-type natriuretic peptide; HDL: High-density lipoprotein; LDL: Low-density lipoprotein; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; Cr: Creatinine; BUN: Blood urea nitrogen

2.2 不同基因型之间血小板聚集抑制率比较 70 例患者中,检测出 CYP2C19 基因型为慢代谢基因型 7 例 (10%),中间代谢基因型 35 例 (50%),快代谢基因型 28 例 (40%)。快代谢型血小板聚集抑制率为

(67.57±26.07)%,中间代谢型血小板聚集抑制率为 (57.84±27.36)%,慢代谢型血小板聚集抑制率为 (30.87±16.27)%,快代谢型与慢代谢型 ($P=0.001$)、中间代谢型与慢代谢型 ($P=0.015$) 之间血

小板聚集抑制率差异有统计学意义。

2.3 氯吡格雷抵抗危险因素分析 为消除混杂因素影响,采用全变量多因素 logistic 回归分析各临床因素与氯吡格雷抵抗的关系,发现 CYP2C19 慢代谢基因型、BMI 和血清 HDL 水平与氯吡格雷抵抗相关($P<0.05$,表 2),提示 CYP2C19 慢代谢基因型和 BMI 升高为氯吡格雷抵抗的危险因素,而 HDL 水平升高为保护因素。进一步采用逐步向前法 logistic 回归分析,发现 CYP2C19 慢代谢基因型、HDL 水平降低是发生氯吡格雷抵抗的独立危险因素($P<0.05$,表 3),提示 CYP2C19 慢代谢基因型为氯吡格雷抵抗的危险因素,而 HDL 水平升高为保护因素。

表 2 全变量多因素 logistic 回归分析结果

Tab 2 Results of multiple logistic regression analysis

Variable	OR	95% CI	P value
Genotyping of CYP2C19	7.779	(1.398,43.297)	0.019
Gender	0.223	(0.016,3.026)	0.259
Age	1.061	(0.936,1.204)	0.354
Body mass index	1.486	(1.044,2.114)	0.028
Hypertension history	1.179	(0.154,9.031)	0.874
Diabetes mellitus history	1.050	(0.124,8.899)	0.965
Smoking history	7.897	(0.734,84.913)	0.088
cTnI	1.039	(0.748,1.445)	0.819
CKMB	1.158	(0.951,1.410)	0.144
proBNP	1.001	(1.000,1.002)	0.117
Cholesterol	4.456	(0.131,152.040)	0.407
HDL	0.691	(0.027,0.954)	0.034
LDL	0.199	(0.003,13.232)	0.451
Fasting glucose	0.752	(0.453,1.247)	0.270
ALT	1.043	(0.974,1.117)	0.226
AST	0.903	(0.807,1.010)	0.075
Cr	0.939	(0.874,1.009)	0.084
BUN	1.097	(0.592,2.032)	0.768
Syntax score	1.043	(0.932,1.168)	0.463
Albumin	0.853	(0.575,1.265)	0.428

cTnI: Cardiac troponin I; CKMB: Creatine kinase MB; proBNP: pro-B-type natriuretic peptide; HDL: High-density lipoprotein; LDL: Low-density lipoprotein; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; Cr: Creatinine; BUN: Blood urea nitrogen

2.4 血小板聚集抑制率预测 CYP2C19 基因型的效力 利用血小板聚集抑制率预测 CYP2C19 基因型的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.847(95% CI: 0.729~0.965, $P=0.003$),提示效力较好(图 1)。根据 ROC 曲线计算出血小板聚集抑制率的最佳预测临界值(cut-off value)为 39.45%。利用最佳临

界值进行诊断试验,诊断 CYP2C19 基因型为慢代谢的敏感性为 85.7%,特异性为 77.8%,阳性预测值为 30%,阴性预测值为 98%。提示当患者血小板聚集抑制率大于 39.45%时,其基因型为非慢代谢型(快代谢型+中间代谢型)的可能性高达 98%。

表 3 非条件逐步向前多因素 logistic 回归分析结果

Tab 3 Results of stepwise forward multiple logistic regression analysis

Variable	OR	95% CI	P value
Genotyping of CYP2C19	2.843	(1.129,7.159)	0.027
HDL	0.519	(0.016,0.091)	0.046

HDL: High-density lipoprotein

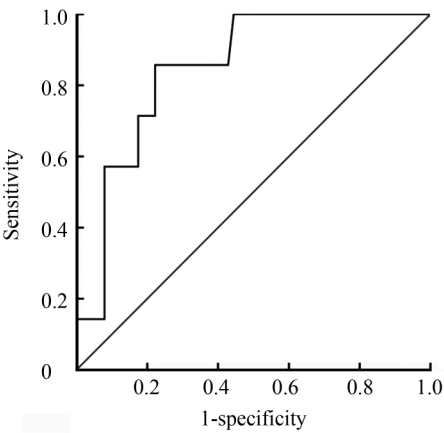


图 1 ROC 曲线检测血小板聚集抑制率预测 CYP2C19 基因型的效力

Fig 1 ROC curve of adenosine diphosphate-induced platelet aggregation inhibition rate for predicting CYP2C19 genotype

The AUC is 0.847(95% CI: 0.729-0.965, $P=0.003$), with the optimal cut-off value being 39.45%

3 讨论

氯吡格雷抵抗与联合应用某些药物相关,Neubauer 等^[10]发现脂溶性他汀(阿托伐他汀和辛伐他汀)均抑制氯吡格雷的抗血小板作用;质子泵抑制剂(PPI)与氯吡格雷联合使用可能会降低氯吡格雷的抗血小板活性,导致氯吡格雷抵抗^[11]。因此本研究中,所有入选患者均服用瑞舒伐他汀,均未使用质子泵抑制剂类药物,以减少对研究结果的干扰。

在 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗的研

究中,TRITON-TIMI38 试验表明在接受氯吡格雷治疗的受试者中,携带至少一个功能缺失的 CYP2C19 等位基因(*2,*3,*4或*5)的受试者血浆中检测到的有效氯吡格雷浓度与无此基因携带者相比下降 32.4%($P<0.001$);在抑制血小板聚集方面,携带有功能缺失的 CYP2C19 等位基因者较无此基因型者下降 9%($P<0.001$)^[5]。Trenk 等^[12]一项纳入 797 例行 PCI 的患者,其中 552 例(69.3%)患者是 CYP2C19 野生纯合型(*1/*1),245 例(30.7%)携带至少一个*2 突变基因,在基线水平两种基因型血小板残留率无明显差异;氯吡格雷首次剂量 600 mg,以后 75 mg/d 维持,随访 1 年,CYP2C19 *2 基因携带者残余血小板聚集率明显高于野生纯合型($P<0.001$)。本研究发现 CYP2C19 慢代谢基因型(*2/*2,*2/*3,*3/*3)与快代谢型(*1/*1)和中间代谢型(*1/*2,*1/*3)相比,血小板聚集抑制率明显降低($P<0.05$);多因素 logistic 回归分析提示,CYP2C19 慢代谢基因型是导致氯吡格雷抵抗的危险因素,由此表明携带有慢代谢型基因的患者更易发生氯吡格雷抵抗。

本研究进一步利用 ROC 曲线检验血小板聚集抑制率预测 CYP2C19 基因型的效力,结果显示 AUC 为 0.847,提示效力较好;当血小板聚集抑制率取最佳临界值(39.45%)时,诊断 CYP2C19 基因型为慢代谢型的敏感性为 85.7%,特异性为 77.8%,阳性预测值为 30%,阴性预测值 98%,提示当血小板聚集抑制率大于 39.45%时,其基因型为非慢代谢型(快代谢型+中间代谢型)的可能性高达 98%。因此当患者血小板聚集抑制率小于 39.45%时,需要对患者 CYP2C19 基因型进行检测,以调整临床治疗策略。如果检测出 CYP2C19 基因型为非慢代谢基因型(快代谢型+中间代谢型),就需要进一步分析患者产生氯吡格雷抵抗的原因(例如服药的依从性,是否使用促进氯吡格雷抵抗的药物等),从而采取相应的对策。如果检测出 CYP2C19 基因型为慢代谢基因型,建议使用新型的抗血小板药物,例如替卡格雷。替卡格雷可逆性地与 P2Y₁₂受体结合而发挥抑制血小板聚集作用^[13],且不需要经过肝脏代谢酶的代谢激活,可以产生持续的抑制血小板聚集作用而不受药物相互作用和细胞色素 P450 系统药物代谢酶的影响^[14]。

Schäfer 等^[15]研究发现较低的 HDL 水平和高血脂可能与氯吡格雷疗效减弱有关。高血脂常伴随血小板膜胆固醇含量的增多,富含胆固醇的血小板对 ADP 是高反应性的^[16-17]。Calkin 等^[18]进一步研究证明重组高密度脂蛋白(reconstituted high-density lipoprotein,rHDL)通过减少血小板膜胆固醇的含量可以有效抑制糖尿病患者血小板的活性。本研究亦发现 HDL 水平在氯吡格雷抵抗组与氯吡格雷敏感组有差异($P<0.05$),并且在氯吡格雷抵抗组水平较低,通过多因素 logistic 回归分析提示 HDL 水平降低是氯吡格雷抵抗的危险因素。

Angiolillo 等^[19]观察了 48 例 PCI 术后的患者,发现服用负荷剂量 300 mg 氯吡格雷后,与 BMI<25 kg/m²的患者相比,BMI>25 kg/m²的患者血小板聚集率基线值和服药后 24 h 血小板聚集率均显著升高,而血小板聚集抑制率显著降低,PCI 术后 4 h 和 6 个月缺血事件明显增加,因此提出对 BMI>25 kg/m²的患者需要更大的氯吡格雷负荷剂量才能在早期达到有效抑制血小板聚集的目的,建议根据 BMI 调整负荷剂量。本研究通过全变量多因素 logistic 回归分析发现 BMI 升高也是氯吡格雷抵抗的独立危险因素($OR=1.486,P=0.028$),但是进一步采用逐步向前 logistic 回归分析将 BMI 剔除。究其原因,可能有如下几点:(1)BMI 和氯吡格雷抵抗之间存在相关性,但关联性较低;(2)研究样本量过小。因此通过增加样本量可能将获得更加可靠的结果。

综上所述,利用血栓弹力图能够对细胞色素 P450 系统药物代谢酶 CYP2C19 基因型进行预测,从而进一步指导抗血小板的个体化治疗。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Smith S C Jr,Feldman T E,Hirshfeld J W Jr,Jacobs A K,Kern M J,King S B 3rd,et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force On Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to update the 2001 guidelines for percutaneous coronary intervention)[J]. J Am Coll Cardiol,2006,47:e1-e121.

- [2] Tolleson T R, Newby L K, Harrington R A, Bhapkar M V, Verheugt F W, Berger P B, et al. Frequency of stent thrombosis after acute coronary syndromes (from the SYMPHONY and 2nd SYMPHONY trials) [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92: 330-333.
- [3] Fifi J T, Brockington C, Narang J, Leesch W, Ewing S L, Bennet H, et al. Clopidogrel resistance is associated with thromboembolic complications in patients undergoing neurovascular stenting [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34: 716-720.
- [4] Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 363-375.
- [5] Mega J L, Close S L, Wiviott S D, Shen L, Hockett R D, Brandt J T, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 354-362.
- [6] Hobson A R, Petley G W, Dawkins K D, Curzen N. A novel fifteen minute test for assessment of individual time-dependent clotting responses to aspirin and clopidogrel using modified thrombelastography [J]. *Platelets*, 2007, 18: 497-505.
- [7] Cotton J M, Worrall A M, Hobson A R, Smallwood A, Amoah V, Dunmore S, et al. Individualised assessment of response to clopidogrel in patients presenting with acute coronary syndromes; a role for short thrombelastography? [J]. *Cardiovasc Ther*, 2010, 28: 139-146.
- [8] 杨敏, 唐熠达, 陈珏, 卢统庆, 宁珍, 袁晋青, 等. 冠脉介入术后亚急性支架内血栓形成 1 例报告兼谈血栓弹力图的应用 [J]. *中国实用内科杂志*, 2010, 30: 1041-1042.
- [9] Chen B L, Zhang W, Li Q, Li Y L, He Y J, Fan L, et al. Inhibition of ADP-induced platelet aggregation by clopidogrel is related to CYP2C19 genetic polymorphisms [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2008, 35: 904-908.
- [10] Neubauer H, Günesdogan B, Hanefeld C, Spiecker M, Mügge A. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function; a flow cytometry study [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24: 1744-1749.
- [11] O'Donoghue M L, Braunwald E, Antman E M, Murphy S A, Bates E R, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor; an analysis of two randomised trials [J]. *Lancet*, 2009, 374: 989-997.
- [12] Trenk D, Hochholzer W, Fromm M F, Chialda L E, Pahl A, Valina C M, 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: 1925-1934.
- [13] VAN Giezen J J, Nilsson L, Berntsson P, Wissing B M, Giordanetto F, Tomlinson W, et al. Ticagrelor binds to human P2Y₁₂ independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 7: 1556-1565.
- [14] Storey R F, Melissa Thornton S, Lawrance R, Husted S, Wickens M, Emanuelsson H, et al. Ticagrelor yields consistent dose-dependent inhibition of ADP-induced platelet aggregation in patients with atherosclerotic disease regardless of genotypic variations in P2RY12, P2RY1, and ITGB3 [J]. *Platelets*, 2009, 20: 341-348.
- [15] Schäfer A, Weinberger S, Flierl U, Eigenthaler M, Störk S, Walter U, et al. ADP-induced platelet aggregation frequently fails to detect impaired clopidogrel-responsiveness in patients with coronary artery disease compared to a P2Y₁₂ specific assay [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 100: 618-625.
- [16] Shattil S J, Anaya-Galindo R, Bennett J, Colman R W, Cooper R A. Platelet hypersensitivity induced by cholesterol incorporation [J]. *J Clin Invest*, 1975, 55: 636-643.
- [17] Shattil S J, Bennett J S, Colman R W, Cooper R A. Abnormalities of cholesterol-phospholipid composition in platelets and low-density lipoproteins of human hyperbetalipoproteinemia [J]. *Lab Clin Med*, 1977, 89: 341-353.
- [18] Calkin A C, Drew B G, Ono A, Duffy S J, Gordon M V, Schoenwaelder S M, et al. Reconstituted high-density lipoprotein attenuates platelet function in individuals with type 2 diabetes mellitus by promoting cholesterol efflux [J]. *Circulation*, 2009, 120: 2095-2104.
- [19] Angiolillo D J, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Barrera Ramírez C, Sabaté M, Fernandez C, et al. Platelet aggregation according to body mass index in patients undergoing coronary stenting; should clopidogrel loading-dose be weight adjusted? [J]. *J Invasive Cardiol*, 2004, 16: 169-174.