

• 临床基础 •

基于 CYP2C19 基因多态性探究氯吡格雷联合依达拉奉对急性脑梗死患者神经功能的影响

吴雪婷^{1,2}, 陈世春², 吴志东³, 谢保城^{2*}

1. 深圳大学总医院 药学部, 广东 深圳 5180551

2. 南方医科大学附属东莞医院 (东莞市人民医院) 药学部, 广东 东莞 523059

3. 南方医科大学附属东莞医院 (东莞市人民医院) 神经内科, 广东 东莞 523059

摘要: **目的** 基于 CYP2C19 基因多态性探究氯吡格雷联合依达拉奉对急性脑梗死患者神经功能的影响。**方法** 通过真实世界研究方法, 于 2019 年 1 月—2020 年 7 月在东莞市人民医院收集氯吡格雷联合依达拉奉注射液治疗的急性脑梗死患者。采用实时荧光定量 PCR 法检测患者的 CYP2C19 基因型, 根据基因型将患者分为快代谢型组、中间代谢型组和慢代谢型组。通过神经功能损伤评分量表 (NIHSS) 评价患者急性脑梗死的神经功能。**结果** 270 例急性脑梗死患者中快代谢型 (CYP2C19*1/*1) 患者 102 例, 占 37.78%; 中间代谢型 (CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3、CYP2C19*2/*17、CYP2C19*3/*17) 患者 140 例, 占 51.85%; 慢代谢型 (CYP2C19*2/*2、CYP2C19*3/*3、CYP2C19*2/*3) 患者 28 例, 占 10.37%。快代谢型、中间代谢型患者治疗后的 NIHSS 评分显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。慢代谢型没有统计学意义。进一步分析发现, 与慢代谢型患者相比, 快代谢型、中间代谢型患者治疗前后的 NIHSS 评分显著下降, 差值有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** CYP2C19 基因多态性在氯吡格雷联合依达拉奉治疗急性脑梗死患者的神经功能影响具有差异。快代谢型和中间代谢型患者神经功能显著改善, 慢代谢型患者没有显著性差异, 建议结合临床情况, 及时调整治疗方案。

关键词: 氯吡格雷; 依达拉奉; 急性脑梗死; CYP2C19 基因多态性

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)04-0750-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.04.011

Effect of clopidogrel combined with edaravone on neurological function in patients with acute cerebral infarction based on CYP2C19 gene polymorphism

WU Xue-ting^{1,2}, CHEN Shi-chun², WU Zhi-dong³, XIE Bao-cheng²

1. Department of Pharmacy, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen 518055, China

2. Department of Pharmacy, Affiliated Dongguan Hospital, Southern Medical University, Dongguan 523059, China

3. Department of Neurology, Affiliated Dongguan Hospital, Southern Medical University, Dongguan 523059, China

Abstract: Objective To explore the neurological function of CYP2C19 gene polymorphism in clopidogrel combined with edaravone in treatment of patients with acute cerebral infarction. **Methods** Patients with acute cerebral infarction in Dongguan People's Hospital treated with clopidogrel combined with edaravone were collected from January 2019 to July 2020 in a real-world study. The CYP2C19 genotype of the patients was detected by Real-time Fluorescence Quantitative PCR, and the patients were divided into extensive metabolizers group, intermediate metabolizer group, and poor metabolizer group according to the genotype. The neurological function of acute cerebral infarction was evaluated by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). **Results** A total of 270 patients with acute cerebral infarction treated with clopidogrel combined with edaravone injection were collected, of which 102 patients with extensive metabolizers group (CYP2C19*1/*1) accounted for 37.78%. There were 140 patients with intermediate metabolizer group (CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3, CYP2C19*2/*17, and CYP2C19*3/*17), accounting for 51.85%. There were 28 patients with poor

收稿日期: 2022-01-13

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目 (B2020086); 广东省医院药学研究基金 (澳美基金) 资助项目 (2021A08)

作者简介: 吴雪婷, 副主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 1476735875@qq.com

*通信作者: 谢保城, 药师, 研究方向为医院药学。E-mail: 1417649203@qq.com

metabolizer group (CYP2C19*2/*2, CYP2C19*3/*3, and CYP2C19*2/*3), accounting for 10.37%. The NIHSS scores of patients in extensive metabolizers and intermediate metabolizer treated with clopidogrel combined with edaravone were significantly decreased, and the difference were statistically significant ($P < 0.05$). Poor metabolizer group was not statistically significant. Compared with patients in poor metabolizer group, NIHSS scores of patients in extensive metabolizers and intermediate metabolizer group were decreased, with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** The effect of CYP2C19 gene polymorphisms on neurological function in patients with acute cerebral infarction treated with clopidogrel combined with edaravone is different. The neurological function of patients with extensive metabolizers and intermediate metabolizer were significantly decreased, and there was no significant difference in patients with poor metabolizer group. It is recommended to adjust the treatment plan in time according to the clinical situation.

Key words: clopidogrel; edaravone; acute cerebral infarction; CYP2C19 gene polymorphism

急性脑梗死是一种具有发病率高、致残率高、致死率高的脑血管疾病^[1]。目前,临床上治疗急性脑梗死主要的治疗措施是抗血小板药物和溶栓药物^[2]。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》指出对于不符合溶栓适应证且无禁忌证的脑梗死患者应在发病后尽早给予阿司匹林,对于不能耐受阿司匹林者可选用氯吡格雷进行抗血小板治疗^[3]。但有时单靠抗血小板或抗凝治疗不能阻止脑梗死病情的进展。依达拉奉注射液对脑缺血患者具有神经保护作用,可以安全地用于治疗脑缺血、慢性神经退行性疾病和其他与缺血再灌注相关的疾病^[4]。近年来临床研究表明,氯吡格雷联合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死可缓解神经功能缺损,提高患者的日常生活能力,改善凝血功能^[5-6]。但部分患者对抗血小板药物的效应有差异性,有一定比例的患者在接受常规剂量治疗后发生氯吡格雷抵抗的情况。研究发现氯吡格雷代谢相关基因 CYP2C19 多态性是引起抵抗的主要原因,携带 CYP2C19 基因型不同,患者服用氯吡格雷疗效有一定的个体差异^[7-8]。目前关于 CYP2C19 基因多态性是否会影响氯吡格雷联合依达拉奉治疗急性脑梗死患者的临床疗效仍有待进一步探究。因此,本研究将收集的急性脑梗死患者根据 CYP2C19 基因多态性分组,探究氯吡格雷联合依达拉奉对急性脑梗死患者神经功能的影响,为开展个体化精准治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 一般临床资料

采用真实世界研究方法,于 2019 年 1 月—2020 年 7 月在东莞市人民医院收集氯吡格雷联合依达拉奉注射液治疗的 270 例急性脑梗死患者的病历资料。纳入研究的患者经《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》、CT 或 MRI 确诊为急性脑梗死患者。其中男性 184 例,女性 86 例;年龄 30~87 岁,平均年龄 (61.97 ± 11.57) 岁;基础疾病高血压、糖尿

病分别为 215、94 例。

纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》对急性脑梗死的诊断标准;(2)年龄在 19~80 周岁,患者的性别不限;(3)能独立或在帮助下记录病情并能完成随访的病例。

排除标准:(1)合并帕金森、癫痫、严重痴呆、精神疾病的患者;(2)患者本人或家属不配合的病例;(3)资料不完整的患者;(4)小于 18 岁患者;(5)患者入场时已经昏迷;(6)存在依达拉奉和氯吡格雷治疗的禁忌症,包括严重的肝肾功能不全;(7)患者有严重的合并症,如心脏病、恶性肿瘤或颅内出血等;(8)患者存在严重的感染或自身免疫性疾病;(9)患者有严重的神经系统疾病,美国国立卫生研究院卒中量表(NHSS)评分 ≥ 23 。

1.2 研究方法

基于真实世界研究方法,采用前瞻性队列研究将氯吡格雷联合依达拉奉注射液作为暴露因素,将接受治疗的急性脑梗死患者作为研究对象。符合急性脑梗死诊断标准的患者纳入后制定病例采集表,采集人口学资料和各种病史资料。

1.3 治疗方法

患者口服硫酸氢氯吡格雷片[赛诺菲(杭州)制药有限公司生产,规格 75 mg/片,批号 9A530、9A608、9A669],75 mg/次,1 次/d。患者静脉滴注依达拉奉注射液(国药集团国瑞药业有限公司生产,规格 20 mL:30 mg,产品批号 1910134、1911142、1911150),30 mg 加入 100 mL 生理盐水中充分稀释,30 min 内滴完,2 次/d。两组患者平均疗程为 10 d。

1.4 观察指标

采用 NHSS 评分评定患者神经功能。NHSS 量表总分为 42 分,评分越低则神经功能越好。NIHSS 量表包括意识水平(0~7 分)、凝视(0~2 分)、视野(0~3 分)、面瘫(0~3 分)、上、下肢运动(左

右侧 0~4 分)、肢体共济失调(0~2 分)、语言(0~3 分)、感觉(0~2 分)、构音障碍(0~2 分)、忽视(0~2 分)共 11 个方面^[9-10]。

1.5 基因检测

静脉采血 2 mL 加入 EDTA 抗凝管,采集后充分混匀,避免溶血或凝血,标本采集后保存。按照试剂盒操作方法将 DNA 提取纯化。采用人类 CYP2C19 基因检测试剂盒(武汉友芝友医疗科技股份有限公司,批号 20200112、20200212)进行检测,最后使用 ABI7500 实时荧光定量 PCR 仪(美国应用生物系统公司)进行基因表达量检测分析。实验中检测的基因型有 CYP2C19*1/*1、CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3、CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*、CYP2C19*3/*3、CYP2C19*17/*17、CYP2C19*1/*17、CYP2C19*2/*17、CYP2C19*3/*17。根据不同基因型编码的酶对氯吡格雷的药动学特性分为:CYP2C19*17/*17、CYP2C19*1/*17 为超快代谢型;CYP2C19*1/*1 为快代谢型;CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3、CYP2C19*2/*17、CYP2C19*3/*17 为中间代谢型;CYP2C19*2/*2、CYP2C19*3/*3、CYP2C19*2/*3 为慢代谢型。

1.6 统计学处理

调查结果审核后双重输入 Excel 表格后,数据资料采用 SPSS 17.0 进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料采用率或构成比,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 患者基线特征分析

本研究共纳入 270 例急性脑梗死患者。根据

CYP2C19 基因多态性分为快代谢型组、中间代谢型组、慢代谢型组。分别对患者性别、年龄、身高、体质量等人口学特征数据、患者的吸烟史、饮酒史、高血压和糖尿病等临床特征因素以及入组的急性脑梗死患者 NIHSS 评分进行了统计分析,发现各组间均没有统计学差异,见表 1。

2.2 患者 CYP2C19 基因型的检测

对 270 例患者不同的 CYP2C19 基因型进行了基因检测,其中快代谢型(CYP2C19*1/*1)患者 102 例,占 37.78%;中间代谢型(CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3、CYP2C19*2/*17、CYP2C19*3/*17)患者 140 例,占 51.85%;慢代谢型(CYP2C19*2/*2、CYP2C19*3/*3、CYP2C19*2/*3)患者 28 例,占 10.37%,见表 2。

2.3 患者治疗前后 NIHSS 评分差异

270 例氯吡格雷联合依达拉奉注射液治疗的急性脑梗死患者根据 CYP2C19 基因多态性分为快代谢型组、中间代谢型组和慢代谢型组,实验对各组氯吡格雷联合依达拉奉注射液治疗前后的 NIHSS 评分进行统计分析,见表 3。结果发现快代谢型、中间代谢型患者治疗后的 NIHSS 评分显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。慢代谢型没有统计学意义。进一步分析发现,与慢代谢型患者相比,快代谢型、中间代谢型患者的治疗前后的 NIHSS 评分差值显著下降,差值有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

《中国脑梗死中西医结合诊治指南》指出,急性缺血或再灌注后细胞损伤的患者使用依达拉奉能够改善患者的预后^[11]。《中国急性缺血性脑卒中诊治

表 1 研究对象的基线特征
Table 1 Baseline characteristics of subjects

项目	快代谢型 (n=102)	中间代谢型 (n=140)	慢代谢型 (n=28)	P 值
男性/例 (占比/%)	68 (66.67)	100 (71.42)	16 (57.14)	0.309
年龄/岁 ($\bar{x} \pm s$)	63.48 $\pm$ 11.50	61.44 $\pm$ 11.71	59.14 $\pm$ 10.23	0.148
体质量/kg ($\bar{x} \pm s$)	63.22 $\pm$ 11.37	65.40 $\pm$ 11.46	65.18 $\pm$ 14.16	0.073
身高/cm ($\bar{x} \pm s$)	161.90 $\pm$ 8.05	163.04 $\pm$ 8.04	161.46 $\pm$ 9.07	0.196
吸烟史/例 (占比/%)	40 (39.21)	61 (43.57)	7 (25.00)	0.184
饮酒史/例 (占比/%)	12 (11.76)	14 (10.00)	3 (10.74)	0.909
高血压/例 (占比/%)	78 (76.47)	113 (80.71)	24 (85.71)	0.506
糖尿病/例 (占比/%)	35 (34.31)	46 (32.85)	13 (46.43)	0.386
NIHSS 评分 ($\bar{x} \pm s$)	3.64 $\pm$ 2.96	3.72 $\pm$ 3.37	2.57 $\pm$ 2.19	0.199

表 2 CYP2C19 的基因型和代谢表型分布

Table 2 Distribution of genotypes and metabolic phenotypes of CYP2C19

基因型	代谢表型	n/例	各基因型占比/%
*1/*1	快代谢型	102	37.78
*1/*2	中间代谢型	131	48.52
*1/*3	中间代谢型	9	3.33
*2/*2	慢代谢型	21	7.78
*2/*3	慢代谢型	7	2.59
*3/*3	慢代谢型	0	0
*2/*17	中间代谢型	0	0
*3/*17	中间代谢型	0	0
合计		270	100

表 3 各组患者治疗前后 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on NIHSS scores between groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NIHSS 评分
快代谢型	102	治疗前	3.64 ± 2.96
		治疗后	1.95 ± 1.97▲
		差值	-1.69 ± 2.46*
中间代谢型	140	治疗前	3.72 ± 3.37
		治疗后	2.09 ± 2.64▲
		差值	-1.63 ± 2.66*
慢代谢型	28	治疗前	2.57 ± 2.19
		治疗后	1.96 ± 1.93
		差值	-0.60 ± 1.29

与同组治疗前比较: ▲ $P < 0.05$; 与慢代谢型组比较: * $P < 0.05$ ▲ $P < 0.05$ vs same group before treatment; * $P < 0.05$ vs poor metabolizer group

指南 2010》指出,依达拉奉注射液可以改善急性脑梗死患者的功能^[3],同时该指南指出对于不符合溶栓适应证且无禁忌证的脑梗死患者应在发病后尽早给予阿司匹林,阿司匹林不能耐受,则可选用氯吡格雷进行抗血小板治疗。脑梗死的治疗指南建议抗血小板治疗可用于非心脏栓塞性中风的二级预防,包括氯吡格雷和阿司匹林在内的几种抗血小板药物被广泛用于治疗脑梗死。因此采用氯吡格雷联合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死具有指南依据。2011 年美国国立卫生研究院临床药物基因组学实施联盟颁布细胞色素 CYP2C19 基因型和氯吡格雷治疗的临床药理学实施联合会指南中表明 CYP2C19 检测的潜在好处是可以识别出在氯吡格

雷治疗期间具有较高不良心血管事件风险相关基因型的患者,并可以制定替代的抗血小板策略^[12]。美国食品药品监督管理局在氯吡格雷处方信息上附加“黑格标签”,提示慢代谢型患者的氯吡格雷抵抗风险上升,CYP2C19 基因型检测结果可作为医生调整治疗策略的参考标准^[13]。

本研究共对 270 例患者不同的 CYP2C19 基因型进行了基因检测,其中快代谢型患者 102 例,占 37.78%,中间代谢型患者 140 例,占 51.85%,慢代谢型患者 28 例,占 10.37%。林静等^[14]对广东省佛山地区人群 CYP2C19 基因多态性分析结果为快代谢型(42.13%)、中间代谢型(45.60%)和慢代谢型(12.27%),陈焕新等^[15]对天津地区冠心病患者氯吡格雷代谢相关 CYP2C19 基因多态性分析结果为快代谢型(41.9%)、中间代谢型(42.9%)和慢代谢型(13.2%),赵连爽等^[16]对沈阳地区冠心病患者氯吡格雷药物代谢相关 CYP2C19 基因多态性分布分析结果为快代谢型(39.1%)、中间代谢型(47.4%)和慢代谢型(13.6%),本研究在快代谢型、中间代谢型和慢代谢型分布频率上与这些文献报道基本是一致的。有研究证实,CYP2C19*2 或 CYP2C19*3 位点突变体其终产物均为无催化活性的酶蛋白,降低了对经其代谢底物药物的能力,会影响临床治疗效果^[12]。在接受氯吡格雷治疗的患者中,功能降低的 CYP2C19 等位基因携带者的氯吡格雷活性代谢物水平显著低于非携带者,而氯吡格雷的活性代谢产物水平降低,血小板抑制作用降低、包括支架血栓形成在内的主要不良心血管事件发生率更高^[12]。Mega 等^[17]测试了 162 名健康受试者的 CYP 基因的功能性遗传变异以及活性药物代谢物的血浆浓度与血小板抑制之间的关联。结果发现,在接受氯吡格雷治疗的健康受试者中,至少 1 种 CYP2C19 降低功能等位基因的携带者(约占研究人群的 30%)的血浆中的活性代谢产物相对减少了 32.4%,同时血小板抑制作用的降低以及包括支架血栓形成在内的主要不良心血管事件发生率显著增加。1 项重要的荟萃分析了 9 685 名患者进行了经皮冠状动脉介入治疗的患者为 91.3%,患有急性冠状动脉综合征的患者为 54.5%,在接受氯吡格雷治疗的经皮冠状动脉介入治疗的患者中,即使携带 1 个功能降低的 CYP2C19 等位基因似乎也与严重不良心血管事件尤其是支架内血栓形成的风险显著增加有关^[18]。本研究纳入 270 例氯吡格雷联合依达拉奉注射液治

疗急性脑梗死患者, 根据 CYP2C19 基因多态性分为快代谢型组、中间代谢型组和慢代谢型组, 并且对各组氯吡格雷联合依达拉奉注射液治疗前后的 NIHSS 评分进行了统计分析。结果发现快代谢型、中间代谢型患者在治疗后的 NIHSS 评分显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而慢代谢型没有统计学意义。进一步统计分析发现, 与慢代谢型的患者相比, 快代谢型、中间代谢型组患者的 NIHSS 评分显著下降, 差值有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果表明, 慢代谢型急性脑梗死患者采用氯吡格雷联合依达拉奉注射液进行治疗时, 要及时调整氯吡格雷的给药剂量或更换其他抗血小板药物从而为患者制定个体化的抗血小板治疗方案。

综上所述, 本研究发现 CYP2C19 基因多态性在氯吡格雷联合依达拉奉对急性脑梗死患者的神经功能影响具有差异, 快代谢型和中间代谢型患者神经功能显著改善, 慢代谢型患者没有显著性差异, 建议结合临床情况, 及时调整治疗方案。通过检测 CYP2C19 基因型评估其氯吡格雷抵抗风险, 及时调整氯吡格雷的给药剂量或更换其他抗血小板药物, 为患者制定个体化的抗血小板治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Shen B, Liu Q, Gu Y, *et al.* Efficacy and safety evaluation on arterial thrombolysis in treating acute cerebral infarction [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73(2): 297-304.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. *中国全科医学*, 2011, 14(35): 4013-4017.
- [4] Ren Y, Wei B, Song X, *et al.* Edaravone's free radical scavenging mechanisms of neuroprotection against cerebral ischemia: review of the literature [J]. *Int J Neurosci*, 2015, 125(8): 555-565.
- [5] 彭俊平. 依达拉奉联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的疗效观察和安全性分析 [J]. *中国医学创新*, 2018, 15(22): 52-55.
- [6] 孙鹏. 依达拉奉联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的临床观察及安全性评价 [J]. *药品评价*, 2018, 15(5): 62-64.
- [7] Van Booven D, Marsh S, Mcleod H, *et al.* Cytochrome P450 2C9-CYP2C9 [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20(4): 277-281.
- [8] Brown S, Pereira N. Pharmacogenomic impact of CYP2C19 variation on clopidogrel therapy in precision cardiovascular medicine [J]. *J Personalized Med*, 2018, 8(1): 8.
- [9] Brott T, Adams H J, Olinger C P, *et al.* Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale [J]. *Stroke*, 1989, 20(7): 864-870.
- [10] 侯东哲, 张颖, 巫嘉陵, 等. 中文版美国国立卫生院脑卒中量表的可信度与效度研究 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2012, 34(5): 372-374.
- [11] 高长玉, 吴成翰, 赵建国, 等. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017) [J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(2): 136-144.
- [12] Scott S A, Sangkuhl K, Stein C M, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(3): 317-323.
- [13] Holmes D J, Dehmer G J, Kaul S, *et al.* ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: Approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(4): 321-341.
- [14] 林静, 杨洁飞, 梁权辉, 等. 广东佛山地区人群 CYP2C19 基因多态性及氯吡格雷药效反应的影响因素分析 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2019, 11(1): 6-10.
- [15] 陈焕新, 林文华, 侯海涛, 等. 天津地区冠心病患者氯吡格雷代谢相关 CYP2C19 基因多态性分布及临床意义 [J]. *天津科技*, 2018, 45(9): 106-108.
- [16] 赵连爽, 杨紫伟, 代娣, 等. 沈阳地区冠心病患者氯吡格雷药物代谢相关 CYP2C19 基因多态性分布分析 [J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(6): 754-755.
- [17] 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.
- [18] Mega J L, Simon T, Collet J P, *et al.* Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: A meta-analysis [J]. *JAMA*, 2010, 304(16): 1821-1830.

【责任编辑 解学星】