

## 基因多态性对替格瑞洛出血不良反应的影响

谢小云<sup>1</sup>, 黄爱文<sup>1\*</sup>, 李莉<sup>2</sup>, 江彦<sup>1</sup>, 蔡佳松<sup>1</sup>

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院 临床药学科, 福建 福州 350025

2. 滕州市中心人民医院, 山东 滕州 277599

**摘要:** **目的** 在急性冠脉综合征 (ACS) 患者中开展替格瑞洛的药物基因组学研究, 以期发现能预测替格瑞洛出血不良反应个体差异的遗传学因素。 **方法** 对中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院 2018 年收治的 75 例本地区汉族符合入排标准的 ACS 患者, 进行 *SLCO1B1*、*UGT2B7*、*P2Y12*、*PEAR1*、*ITGA2B*、*ITGB3* 的单核苷酸多态性检测, 同时收集并记录患者的性别、年龄、体质指数 (BMI)、合并症、患病类型、吸烟状况、饮酒状况、生化指标以及最大血小板聚集率及出血事件。通过二元 Logistic 回归分析法分析替格瑞洛出血不良反应与基因多态性的相关性。 **结果** 二元 Logistic 回归分析结果表明, *SLCO1B1* rs4149056、*PEAR1* rs12407843、*PEAR1* rs77235035 与替格瑞洛出血风险显著相关, 而调整混杂因素后的分析结果显示上述基因型与替格瑞洛出血不良反应没有显著相关性, 均不能作为预测替格瑞洛出血不良反应的独立遗传因素 ( $P > 0.05$ )。 **结论** 未发现替格瑞洛转运受体、作用靶点以及血小板膜受体相关的基因单核苷酸多态性与替格瑞洛导致的出血不良反应有显著相关性。

**关键词:** 急性冠脉综合征; 替格瑞洛; 基因多态性; 出血不良反应; Logistic 回归分析

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 04-0850-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.04.020

## Effect of drug gene polymorphism on adverse reactions of ticagrelor hemorrhage

XIE Xiaoyun<sup>1</sup>, HUANG Aiwen<sup>1</sup>, LI Li<sup>2</sup>, JIANG Yan<sup>1</sup>, CAI Jiasong<sup>1</sup>

1. Clinical Pharmacy Department, The 900th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese PLA, Fuzhou 350025, China

2. Tengzhou Central People's Hospital, Tengzhou 277599, China

**Abstract: Objective** To develop a pharmacogenomics study of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome (ACS) to identify the genetic factors that can predict individual differences in adverse reactions of ticagrelor hemorrhage. **Methods** 75 ACS patients of Chinese Han in The 900th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese PLA in 2018 who met the entry criteria were recruited. The patient was tested for the single nucleotide polymorphisms of *SLCO1B1*、*UGT2B7*、*P2Y12*、*PEAR1*、*ITGA2B*、*ITGB3*. Gender, age, BMI, complication, disease type, smoking status, drinking status, biochemical index and adverse reactions of hemorrhage of patient were collected and recorded. The correlation between adverse reactions of ticagrelor hemorrhage and gene polymorphism was analyzed by Binary Logistic Regression. **Results** The results of Binary Logistic Regression analysis showed that *SLCO1B1* rs4149056、*PEAR1* rs12407843 and *PEAR1* rs77235035 were significantly correlated with the risk of ticagrelor hemorrhage, while the results of adjusted confounding factors showed that the above genotypes were not significantly correlated with the adverse reactions of ticagrelor hemorrhage, and could not be used as independent genetic factors to predict the adverse reactions of ticagrelor hemorrhage ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** There was no significant correlation between single nucleotide polymorphisms of genes associated with ticagrelor transporters, targets, and platelet membrane receptors and adverse reactions of hemorrhage caused by ticagrelor.

**Key words:** acute coronary syndrome; ticagrelor; gene polymorphisms; adverse reactions of hemorrhage; Binary Logistic Regression analysis

收稿日期: 2022-11-02

基金项目: 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院课题-军民融合临床研究专项(2018J03)

第一作者: 谢小云(1982—), 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: bluesky95952002@163.com

\*通信作者: 黄爱文(1983—), 女, 博士, 副主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: hawen83@sina.com

目前我国临床上普遍使用的口服抗血小板药物包括阿司匹林、双嘧达莫、氯吡格雷和替格瑞洛等,氯吡格雷和替格瑞洛通过抑制血小板表面的P2Y<sub>12</sub> ADP受体发挥作用,替格瑞洛作为近年来国内外相关指南推荐的急性冠脉综合征(ACS)抗血小板治疗一线用药,可与阿司匹林联用,首选治疗非ST段抬高型ACS<sup>[1-5]</sup>。但有研究表明替格瑞洛用于非冠状动脉搭桥术患者主要出血的发生率显著高于氯吡格雷<sup>[6]</sup>。

替格瑞洛虽不受CYP2C19基因多态性影响,但文献报道与替格瑞洛转运受体、作用靶点以及血小板膜受体相关的基因多态性(如SLCO1B1、UGT2B7、P2Y<sub>12</sub>、PEAR1、ITGA2B、ITGB3等基因多态性)可能会影响其某些药动学参数以及药效。替格瑞洛导致的出血反应是否与基因多态性存在相关性仍未可知。本研究收集ACS患者病例,通过全外显子测序法发现与替格瑞洛有关的转运蛋白、作用靶点以及血小板膜表面受体相关编码基因的多态性,分析基因多态性与替格瑞洛出血不良反应的相关性,为替格瑞洛的临床个体化用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年3月—2018年12月于中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院接受替格瑞洛常规治疗的75例ACS患者为研究对象,其中男63例,女12例;平均年龄(60.37±11.70)岁。本研究经中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院医学伦理委员会批准(SC-2017-08)。所有患者或家属均签订知情同意书。

### 1.2 纳排标准

**1.2.1 纳入标准** ①根据《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)》<sup>[4]</sup>诊断为ACS的患者;②年龄≥18周岁,男女不限;③入院后常规接受替格瑞洛抗血小板治疗至少7 d;出院后连续服用至少1个月;④签署知情同意书。

**1.2.2 排除标准** ①免疫缺陷性疾病病史,包括HIV检查结果阳性;②乙肝表面抗原(HBsAg)或丙肝检查结果阳性;③长期使用CYP3A诱导剂、治疗窗狭窄的CYP3A底物、CYP3A抑制剂;④肝功能异常和肾功能异常;⑤收缩压>180 mm Hg(1 mm Hg=133 Pa)或舒张压>110 mm Hg;⑥存在以下情况:如1个月内进行过手术,患有中重度肝病、活动性出血,既往颅内出血史,过去6个月内消化道出血,

超敏反应等。

### 1.3 治疗方法

常规接受阿司匹林每次100 mg、每天1次及替格瑞洛每次90 mg、每天2次双联抗血小板治疗(DAPT),其中行冠状动脉介入治疗术的患者术后DAPT至少维持1年。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 出血事件** 本研究采用欧洲出血学术联盟(BRAC)<sup>[7]</sup>制定的出血定义来描述并记录患者的出血事件。对所有入组的患者进行定期随访,分别记录患者服药1、6个月内的出血事件。

**1.4.2 基因检测** 通过全外显子测序法检测SLCO1B1、UGT2B7、P2Y<sub>12</sub>、PEAR1、ITGA2B、ITGB3的基因多态性。

**1.4.3 临床资料记录** ①一般资料:性别、年龄、身高、体质量、体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史等;②患病类型:ST段抬高型ACS、非ST段抬高型ACS;③合并疾病:高血压、糖尿病、高脂血症等;④生化指标:血红蛋白含量、血小板计数、凝血四项、血脂等;⑤联合用药:他汀类、β-受体拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂、质子泵抑制剂等。

### 1.5 统计学分析

数据统计分析使用SPSS 24.0软件;计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料数据用百分比表示;采用二元Logistic回归法估计一般临床因素、SNPs各基因型与替格瑞洛出血风险的相关性;采用多因素二元Logistic回归法预测导致替格瑞洛出血不良反应的独立遗传变量。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料的二元Logistic回归分析

75例入组患者中出现出血事件的有27例,无出血事件的48例。根据出血事件发生与否将入组患者分为出血组和未出血组,对两组患者的性别、年龄、BMI、合并症(高血压、糖尿病、高脂血症)、患病类型、吸烟状况、饮酒状况、生化指标(血小板计数、凝血指标)以及最大血小板聚集率等基线资料进行二元Logistic回归分析,求得比值比(OR值)与95%置信区间(95%CI)值,具体结果见表1。所有患者出血事件均是出院后6个月内发生的,并且通过随访可知,所有患者发生的出血反应均属于BRAC定义的1型出血:包括牙龈出血、鼻子出血、眼球血丝、皮下瘀斑等。

表1中的数据表明,入组患者基础的临床特征

表1 临床因素与出血风险之间的单因素二元 Logistic 回归分析

Table 1 Univariate binary Logistic regression analysis of relationship between clinical factors and hemorrhage risk

| 临床因素                                 | 归类                     | 出血组( $n=27$ ) | 未出血组( $n=48$ ) | $P$   | OR(95%CI)          |
|--------------------------------------|------------------------|---------------|----------------|-------|--------------------|
| 年龄/例                                 | >65岁                   | 7             | 23             | 0.066 | 0.380(0.136~1.066) |
|                                      | ≤65岁                   | 20            | 25             |       |                    |
| 性别/例                                 | 女                      | 4             | 8              | 0.834 | 0.870(0.236~3.207) |
|                                      | 男                      | 23            | 40             |       |                    |
| BMI/例                                | ≥24 kg·m <sup>-2</sup> | 16            | 27             | 0.800 | 1.131(0.435~2.944) |
|                                      | <24 kg·m <sup>-2</sup> | 11            | 21             |       |                    |
| 吸烟/例                                 | 是                      | 15            | 28             | 0.815 | 0.893(0.345~2.312) |
|                                      | 否                      | 12            | 20             |       |                    |
| 饮酒/例                                 | 是                      | 11            | 23             | 0.549 | 0.747(0.288~1.940) |
|                                      | 否                      | 16            | 25             |       |                    |
| 高血压/例                                | 是                      | 14            | 27             | 0.713 | 0.838(0.325~2.157) |
|                                      | 否                      | 13            | 21             |       |                    |
| 糖尿病/例                                | 是                      | 6             | 18             | 0.173 | 0.476(0.162~1.401) |
|                                      | 否                      | 21            | 30             |       |                    |
| 高脂血症/例                               | 是                      | 15            | 25             | 0.772 | 1.150(0.446~2.965) |
|                                      | 否                      | 12            | 23             |       |                    |
| ACS类型/例                              | 非ST段抬高型ACS             | 15            | 31             | 0.442 | 1.459(0.557~3.819) |
|                                      | ST段抬高型ACS              | 12            | 17             |       |                    |
| 血小板计数/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ ) |                        | 245.07±81.42  | 221.43±51.37   | 0.134 | 1.006(0.998~1.013) |
| 凝血酶原时间(PT)/s                         |                        | 11.35±0.61    | 11.11±1.77     | 0.515 | 1.159(0.743~1.808) |
| 凝血酶时间(TT)/s                          |                        | 17.96±1.62    | 18.13±1.72     | 0.682 | 0.941(0.704~1.258) |
| 活化部分凝血活酶时间(APTT)/s                   |                        | 28.33±3.27    | 28.11±4.49     | 0.821 | 1.014(0.898~1.145) |
| 国际标准化比值                              |                        | 0.99±0.51     | 0.99±0.65      | 0.867 | 1.951(0.001~4934)  |
| 最大血小板聚集率/%                           |                        | 10.14±6.79    | 8.80±6.07      | 0.377 | 1.034(0.960~1.115) |

对患者服用替格瑞洛后导致的小出血反应(BARC 1型出血)均没有显著影响( $P>0.05$ )。但是年龄超过65岁的患者服用替格瑞洛后的出血风险比年龄≤65岁患者的出血风险有减小的趋势[ $P=0.066$ , OR(95% CI):0.380(0.136~1.066)]。

## 2.2 单核苷酸多态性(SNP)位点筛选

根据文献报道确定与替格瑞洛有关的转运蛋白、作用靶点以及血小板膜受体的编码基因(具体基因包括 *SLCO1B1*、*UGT2B7*、*P2RY12*、*PEAR1*、*ITGA2B*、*ITGB3*)，在每例入组患者全外显子测序的结果中筛选出以上相关编码基因上所有的外显子突变位点以及调控区域(UTR)突变位点。本研究共筛选出 rs2306283、rs4149056、rs2291075、rs12233719、rs6785930、rs12407843、rs77235035、rs11264580、rs6671392、rs3737224、rs822441、rs822441、rs11264581、rs12137505、rs5626093、rs5911、rs5919和rs15908共18个突变位点，全部突

变均发生在外显子区域。

## 2.3 基因多态性的二元 Logistic 回归分析

运用单因素二元 Logistic 回归分析研究 SNPs 各基因型与替格瑞洛出血风险的关系。结果表明，18个候选的 SNPs 中 *SLCO1B1* rs4149056、*PEAR1* rs12407843、*PEAR1* rs77235035 与替格瑞洛出血风险显著相关( $P<0.05$ )，见表2。其余候选的 SNPs 与替格瑞洛出血风险无显著相关性( $P>0.05$ )。

## 2.4 替格瑞洛出血风险的独立因素预测

将 *PEAR1* rs12407843 A 等位基因、*PEAR1* rs77235035 A 等位基因、*SLCO1B1* rs4149056 TC 基因型以及年龄作为独立变量纳入多因素二元 Logistic 回归分析模型中，分析结果见表3。*PEAR1* rs77235035 A 等位基因、*PEAR1* rs12407843 A 等位基因以及 *SLCO1B1* rs4149056 TC 基因型对替格瑞洛出血不良反应的影响依次增强( $|b|$ :0.181<0.859<1.433)，但是三者调整后的 OR 值没有统计学意

表2 有差异性的候选SNPs与出血风险之间的单因素二元 Logistic 回归分析

Table 2 Univariate binary Logistic regression analysis between differential candidate SNPs and hemorrhage risk

| 基因             | 基因型     | 出血组( $n=27$ ) | 未出血组( $n=48$ ) | OR(95%CI)           | $P$    |
|----------------|---------|---------------|----------------|---------------------|--------|
| <i>SLCO1B1</i> | TT/例    | 20            | 45             |                     |        |
| rs4149056      | TC/例    | 7             | 3              | 5.250(1.230~22.414) | 0.025* |
| <i>PEAR1</i>   | GG/例    | 7             | 25             |                     |        |
| rs12407843     | GA/例    | 17            | 19             | 3.915(1.103~9.254)  | 0.032* |
|                | AA/例    | 3             | 4              | 2.679(0.482~14.893) | 0.260  |
|                | GA+AA/例 | 20            | 23             | 3.106(0.233~6.111)  | 0.031* |
|                | AA/例    | 3             | 4              |                     |        |
|                | GA/例    | 17            | 19             | 1.193(1.108~8.702)  | 0.832  |
| <i>PEAR1</i>   | CC/例    | 7             | 24             |                     |        |
| rs77235035     | CA/例    | 17            | 19             | 3.068(1.056~8.910)  | 0.039* |
|                | AA/例    | 3             | 5              | 2.057(0.391~10.826) | 0.395  |
|                | CA+AA/例 | 20            | 24             | 2.857(1.020~8.003)  | 0.046* |
|                | AA/例    | 3             | 5              |                     |        |
|                | CA/例    | 17            | 19             | 1.491(0.309~7.195)  | 0.619  |

\* $P<0.05$ 

表3 基于4个变量的替格瑞洛出血风险的多因素二元 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate binary Logistic regression analysis of hemorrhage risk of ticagrelor based on four variables

| 变量                          | b      | Wald $\chi^2$ | $P$   | OR <sup>a</sup> (95%CI <sup>a</sup> ) |
|-----------------------------|--------|---------------|-------|---------------------------------------|
| <i>PEAR1</i> rs12407843 A   | 0.859  | 0.668         | 0.414 | 2.361(0.301~18.516)                   |
| <i>PEAR1</i> rs77235035 A   | 0.181  | 0.029         | 0.864 | 1.199(0.150~9.553)                    |
| <i>SLCO1B1</i> rs4149056 TC | 1.433  | 3.323         | 0.068 | 4.191(0.898~19.566)                   |
| 年龄(>65岁)                    | -0.600 | 0.561         | 0.285 | 0.549(0.183~1.647)                    |

<sup>a</sup>调整混杂因素<sup>a</sup>adjustment of confounding factors

义( $P>0.05$ )。故 *PEAR1* rs77235035 A 等位基因、*PEAR1* rs12407843 A 等位基因以及 *SLCO1B1* rs4149056 TC 基因型与替格瑞洛出血不良反应没有显著相关性,均不能作为预测替格瑞洛出血不良反应的独立遗传因素。

### 3 讨论

我国相关专家共识指出可以预测抗血小板治疗出血的因素一般包括高龄、女性、低体质量、高血压、糖尿病、心力衰竭、慢性肾脏病、血小板减少症、既往出血病史、抗血小板高反应性等<sup>[8]</sup>。本研究数据表明入组患者的年龄、性别、BMI、高血压、糖尿病等均不会显著增加替格瑞洛的出血风险。

PLATO 研究表明不论患者使用的抗血小板药物是替格瑞洛还是氯吡格雷,患者1年内出血事件发生率是随着年龄的增加而增长的,年龄超过65岁后替格瑞洛导致的出血发生率增长速度逐渐减慢<sup>[9]</sup>。但是本研究数据表明超过65岁患者的出血

风险似乎比没有超过65岁患者的出血风险低( $P=0.066$ , OR:0.380, 95%CI:0.136~1.066)。这一结果与 PLATO 研究结果不相符,可能造成这一结果的原因是本研究样本量小,超过65岁的患者例数所占比例小;另外随访过程发现与年轻患者相比,部分年龄偏大的患者不能很好留意用药后的一些身体反应。虽然本研究结果表明超过65岁患者的出血风险可能更低,但是其OR值没有统计学意义。所以本研究并不能确定超过65岁患者替格瑞洛出血发生率。

本研究结果显示患者的最大血小板聚集率不能预测替格瑞洛的出血风险( $P=0.377$ , OR:1.034, 95%CI:0.960~1.115)。这一结果与我国相关共识的专家观点相一致,共识指出由光学透射比浊法测得的结果只能预测血栓风险的高低,并没有证据表明较低的光学透射比浊法结果与出血事件相关<sup>[10]</sup>。

PEAR1 是存在于血小板膜上的受体,该基因突

变可能会影响血小板的功能。Hu等<sup>[11]</sup>研究表明 *PEAR1* 基因多态性与ADP的血小板聚集性相关, *PEAR1* GG型是ADP血小板聚集的危险因素。Yao等<sup>[12]</sup>研究表明在服用氯吡格雷的中国冠心病患者中, *PEAR1* rs57731889 TT纯合基因突变体是血小板低反应性的独立预测因子, 而 *PEAR1* rs41273215 T等位基因突变体则是血小板高反应性的独立预测因子。Li等<sup>[13]</sup>研究表明在中国人群中 rs12041331 突变基因与阿司匹林的临床结局没有相关性。此外, 马良鹏等<sup>[14]</sup>研究表明 *PEAR1* rs12041331 位点的基因多态性分布具有性别、地区及种族差异。

关于替格瑞洛体外抗血小板效果与 *PEAR1* 基因多态性相关性研究中, Li等<sup>[15]</sup>在196名健康男性志愿者中发现与 *PEAR1* rs12041331 G等位基因携带者相比, 携带 *PEAR1* rs12041331 AA基因型者替格瑞洛的体外抗血小板效果更好。研究还发现 *PEAR1* rs12566888 TT基因型的志愿者基线血小板聚集值偏低<sup>[15]</sup>。上述研究是在健康志愿者中进行的。本研究结果表明, 在ACS患者中 *PEAR1* rs12407843 GA型、*PEAR1* rs77235035 CA型的出血风险显著高于野生纯合子, 而与突变纯合型患者相比出血风险却没有显著差异。考虑到野生纯合型患者人数较少, 故将突变杂合型与突变纯合型患者合并后与野生纯合子的出血风险进行比较分析, 结果表明 *PEAR1* rs77235035 A等位基因、*PEAR1* rs12407843 A等位基因并不能作为预测患者出血风险的独立因素。

*SLCO1B1* 属于跨膜蛋白转运受体, 参与许多内源性物质及药物在肝脏内的转运与吸收。Varenhorst等<sup>[16]</sup>采用全基因组关联分析(GWAS)发现 *SLCO1B1* rs113681054、*SLCO1B1* rs4149056可以增加替格瑞洛及其活性产物AR-C124910XX的血浆水平。Li等<sup>[17]</sup>在中国健康年轻男性志愿者中进行的关于替格瑞洛药物基因组学的研究发现 *SLCO1B1* rs113681054 以及 *SLCO1B1*\*5 rs4149056 这2个SNPs对替格瑞洛的药动学参数有一定的影响, 但对其药效影响不显著。因此, *SLCO1B1* 常见的突变体是否会间接影响中国ACS患者体内替格瑞洛的转运及出血不良反应值得进一步研究。

本研究结果表明 *SLCO1B1* rs4149056 TC型的出血风险显著高于野生纯合子, 但也不是预测出血风险的独立因素。 *SLCO1B1* rs4149056 可能会影响替格瑞洛的转运, 但与替格瑞洛出血的关系尚不明确, 还需要进一步探究。

本研究尚不能确定候选SNPs与替格瑞洛导致的出血不良反应显著相关。但截止研究完成, 本研究仅对患者进行6个月的随访, 加之样本量小, 仅发现了一些极其轻微的出血事件, 对于其他类型的出血事件以及主要心血管不良事件的随访还需要更长的时间。本研究只是对其关系的一个初步探索, 未来还需进一步完善试验设计, 在更大的样本群体及更长的时间段内进行进一步探索研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Valgimigli M, Bueno H, Byrne R A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. Eur Heart J, 2018, 39(3): 213-260.
- [2] Levine G N, Bates E R, Bittl J A, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2016, 152(5): 1243-1275.
- [3] 中国医师协会急诊分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019) [J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(4): 253-262. Chinese Medical Doctor Association Emergency Branch. Guidelines for rapid Emergency Diagnosis and Treatment of acute coronary syndrome [J]. Journal of Clinical Emergency (2019) [J]. Chin J Cardiol, 2019, 20(4): 253-262.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019) [J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10): 766-783. Cardiovascular Society of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiovascular Diseases. 2019 Chinese Society of Cardiology (CSC) guidelines for the diagnosis and management of patients with ST segment elevation myocardial infarction [J]. Chin J Cardiol, 2019, 47(10): 766-783.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非ST段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016) [J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5): 359-376. Cardiovascular Society of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiovascular Diseases. Guidelines for diagnosis and treatment of non-

- ST segment elevation acute coronary syndrome (2016) [J]. Chin J Cardiol, 2017, 45(5): 359-376.
- [6] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2009, 361(11): 1045-1057.
- [7] Bleeding Academic Research Consortium. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials [J]. Circulation, 2011, 123(23): 2736-2747.
- [8] 中华医师协会心血管内科医师分会, 中华医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华医学会内镜学分会, 等. 急性冠状动脉综合征抗栓治疗合并出血防治多学科专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2016, 55(10): 813-824.
- Cardiovascular Physicians Branch of Chinese Medical Association, Professional Committee of Thrombosis Prevention and treatment of Cardiovascular Physicians Branch of Chinese Medical Association, Endoscopy Branch of Chinese Medical Association, et al. Multi-disciplinary expert consensus on antithrombotic treatment of acute coronary syndrome complicated with hemorrhage [J]. Chin J Int Med, 2016, 55(10): 813-824.
- [9] Husted S, James S, Becker R C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: A substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2012, 5(5): 680-688.
- [10] 世界华人检验与病理医师协会, 中国医师协会检验医师分会心血管检验医学专业委员会. 血小板功能检测在急性冠脉综合征患者抗血小板治疗中的应用专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(22): 1743-1751.
- World Association of Chinese Laboratory and Pathologists, Professional Committee of Cardiovascular Laboratory Medicine, Laboratory Physicians Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on the application of platelet function detection in antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome [J]. Nat Med J China, 2018, 98(22): 1743-1751.
- [11] Hu X Y, Liu C X, Zhang M Y, et al. Impact of the *PEAR1* polymorphism on clinical outcomes in Chinese patients receiving dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention [J]. Pharmacogenomics, 2022, 23(11): 639-648.
- [12] Yao Y, Tang X F, Zhang J H, et al. Association of *PEAR1* genetic variants with platelet reactivity in response to dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in the Chinese patient population after percutaneous coronary intervention [J]. Thromb Res, 2016, 141: 28-34.
- [13] Li C Z, Zhang L N, Wang H R, et al. Gene variants in responsiveness to clopidogrel have no impact on clinical outcomes in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention - A multicenter study [J]. Int J Cardiol, 2017, 240: 360-366.
- [14] 马良鹏, 梅明, 刘剑敏, 等. 武汉汉族人群阿司匹林抵抗易感基因血管内皮聚集受体-1 rs12041331 位点多态性分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(8): 947-949.
- Ma L P, Mei M, Liu J M, et al. Research on the aspirin resistance susceptibility gene platelet endothelial aggregation receptor 1 rs12041331 polymorphism among the Hans in Wuhan [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(8): 947-949.
- [15] Li M P, Hu Y D, Wen Z P, et al. Association of *PEAR1* rs12041331 polymorphism and pharmacodynamics of ticagrelor in healthy Chinese volunteers [J]. Xenobiotica, 2017, 47(12): 1130-1138.
- [16] Varenhorst C, Eriksson N, Johansson Å, et al. Effect of genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcomes [J]. Eur Heart J, 2015, 36(29): 1901-1912.
- [17] Li M P, Hu Y D, Li H L, et al. No effect of *SLCO1B1* and *CYP3A4/5* polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor in healthy Chinese male subjects [J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(1): 88-96.

[责任编辑 刘东博]