

• 综 述 •

CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷代谢的影响

刘欣 吉维忠

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)04-0475-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.04.031

缺血性心脏病、脑卒中、下呼吸道感染、慢性阻塞性肺病是世界范围内的主要健康问题。据世界卫生组织(WHO) 2015 统计,全球约有 1750 万人死于心血管疾病,占总死亡人数的 31%。氯吡格雷作为抗血小板聚集药物已广泛应用于临床心血管疾病患者的二级预防及治疗。研究发现 CYP2C19 基因具有遗传多态现象,其不同表型对氯吡格雷药物代谢具有重要影响,甚至发生氯吡格雷抵抗,从而增加患者再发心血管事件的概率。本研究对 CYP2C19 基因多态性及 CYP2C19 主要多态性位点对氯吡格雷代谢的影响作一综述。

1 CYP2C19 基因多态性

1.1 CYP2C19 基因

CYP2C19 基因位于 10 号染色体(10q 24.1-q 24.3),包括 9 个外显子和 8 个内含子,cDNA 全长 1.94 kb,其中编码区 1.473 kb,共编码 490 个氨基酸。NCBI 数据库中 CYP2C19 Gene ID 为 1557,该基因只有 1 个转录本,对应的 mRNA 序列登陆号分别为 NM_00769.2。目前 NCBI db-SNP 数据库中收录人类该基因 cSNP 位点数为 444 个。CYP2C19 被认为是 CYP450(cytochrome P450)基因家族中最具有遗传多态性特点的基因之一^[1],目前有超过 34 个 CYP2C19 等位基因被发现,主要包括 CYP2C19 * 2、* 3、* 6、* 7、* 8、* 9、* 17、* 18、* 23、* 24 等。Chaudhry 等^[2]通过对携带 cyp2c19 * 2 等位基因的黑人进行转录组测序分析(RNA-seq)发现了 1 个新等位基因 CYP2C19 * 35,该突变发生在基因位点的 2 号内含子区,并改变了随后的 mRNA 阅读框架,提前产生终止密码子,生成 1 个截断的无功能蛋白质。

1.2 CYP2C19 主要 SNP 位点

CYP2C19 * 1 为野生基因型(wild type,wt),CYP2C19 * 2、* 3、* 17 为最常见的突变等位基因,占有已发现 CYP2C19 变异的 98%。其中 CYP2C19 * 2、* 3 为功能降低或缺失的等位基因,CYP2C19 * 2,681G>A(rs4244285),又称 m1 突变,表现为 CYP2C19 cDNA 第 5 外显子发生碱基突变,形成 1 个异常拼接位点,造成转录时外显子 5'端的前 40bp 碱基片段(643~682bp)发生缺失,使蛋白质的合成过

早终止,合成了 1 个含 234 个氨基酸,缺失血红素结合位点的无功能蛋白质。CYP2C19 * 3 等位基因,636G>A(rs4986893),称 m2 突变,由 cDNA 第 4 外显子发生碱基突变,色氨酸密码子变成终止密码子导致蛋白质合成提前终止,合成了含前 4 个外显子编码,由 211 个氨基酸组成无催化活性的蛋白质。CYP2C19 * 17 为目前仅发现的功能增强型等位基因,CYP2C19 * 17 等位基因,-806C>T(rs12248560),是位于 CYP2C19 基因 5'启动子区的单核苷酸位点突变。研究表明,由于碱基 C 突变可使 CYP2C19 基因的转录速率加快,CYP2C19 酶产物增多,导致该酶作用底物代谢加速^[3]。其它 CYP2C19 等位基因如 * 6、* 7、* 8、* 9、* 15、* 18 只在中国人、哥伦比亚人、阿拉伯人、韩国人等的研究中被发现,其频率分布明显较低^[4]。

1.3 CYP2C19 等位基因频率分布

家系研究表明,CYP2C19 等位基因均为常染色体隐性遗传,且该等位基因在不同人群分布频率上具有明显差异。既往研究表明 CYP2C19 * 2 在亚洲人发生频率为 30%~35%,高于非洲黑人的 17%~20%和白种人的 13%~18%;CYP2C19 * 3 在亚洲人发生频率为 5%~10%,高于非洲黑人的 1%和白种人 1%;CYP2C19 * 17 在白种人、非洲人发生频率为 18%,显著高于亚洲人的 2%^[5]。Fricke 等^[4]纳入 138 份原始文献 52181 例健康志愿者,对 CYP2C19 等位基因频率分布合并分析得出相似结论,即 CYP2C19 * 2 等位基因分布频率主要在大洋洲人(61.30%),其次是亚洲人(30.30%),相比较非洲黑人(15.48%)、欧洲白种人(13.07%)和美洲白种人(13.01%)高;CYP2C19 * 3 分布频率同样在大洋洲人(14.42%)、亚洲人(6.89%)较高;CYP2C19 * 17 分布频率在欧洲白人(26.48%)和中东人(24.87%)较非洲黑人(17.71%)、亚洲人(0.96%)高,并分析大洋洲国家(澳大利亚、新西兰等)人群 CYP2C19 * 2、* 3 等位基因频率分布较高可能是由于遗传漂变导致的。

2 CYP2C19 对代谢的影响

2.1 CYP2C19 在体内的作用

CYP2C19 又称 S-美芬妥英羟化酶,最早是 Wrighton 等在肝脏中分离出来,是 CYP450 第二亚家族(CYP2C)酶系中重要的药物代谢酶。CYP450 是一种以血红素为辅基的 B 族细胞色素超家族蛋白酶,主要存在于肝脏,少量分布于肾、脑、肺、胃肠道、胎盘等组织中,该酶被连二亚硫酸钠还原后可与一氧化碳结合,形成的复合物在 450 nm 处有最大吸收

峰,故命名为细胞色素 P450,并主要参与内源性(甾体激素、胆固醇、脂肪酸等)、外源性(药物、环境致癌物等)化合物在体内的 I 相代谢反应^[6]。CYP2C19 作为该超家族重要成员之一,主要代谢作用是减少某些外源性化合物的毒性,但也可将某些化合物代谢为毒性更强的化合物,可导致肿瘤等不良反应。该酶不仅参与 S-美芬妥英的羟化,同时很多临床药物都可作为它的底物。有研究表明 CYP2C19 参与了 10% 临床药物的代谢^[7]。

2.2 CYP2C19 不同表型对代谢的影响

目前主要采用美芬妥英、奥美拉唑作为探针药物^[8],并根据 CYP2C19 对底物代谢能力不同可分为超强代谢型(ultrarapid metabolizer, UM)、强代谢型(extensive metabolism, EM)、中间代谢型(Intermediate metabolizers, IM)、弱代谢型(poor metabolizer, PM) 4 种表型。超强代谢者(UMs)为携带 * 17 等位基因的纯合子或杂合子(* 17/* 17、wt/* 17),强代谢者(EMs)为携带可编码正常代谢酶活性 * 1 的纯合子(wt/wt),中代谢者(IMs)为携带 1 个野生型基因和 1 个弱代谢等位基因(wt/* 2、wt/* 3),弱代谢者(PMs)为携带 2 个弱代谢等位基因的纯合子或杂合子(* 2/* 2、* 3/* 3、* 2/* 3)^[1]。有研究表明,CYP2C19 的遗传多态性是引起同一药物在不同人群表现出不同药物效应差异的主要原因之一,如发现 PMs 服用抗抑郁药阿米替林后副作用发生率明显增加^[9],服用抗癫痫药苯妥英钠后的 PMs 可出现神经毒性,UMs 对华法林对映异构体的清除率高,并影响该抗凝药的国际化比值(INR)^[10],有报道称氯吡格雷和钙通道阻滞剂对 PMs 的降压效果具有协同作用,这可能是由于 CYP2C19 * 2 等位基因表现出的弱代谢影响了醛固酮的对这两种药物间代谢的调节作用^[11]。有研究表明 CYP2C19 在血管内皮细胞中表达,可将花生四烯酸(AA)代谢为具有生物活性的环氧二十碳三烯酸(EETs),从而在调节血管张力方面发挥作用^[12]。目前研究发现参与 AA 代谢的环氧化酶系包括 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2C19 等,EETs 具有扩张血管、抑制炎症反应、防止血管内皮损伤等作用^[13],而 CYP2C19 基因 * 2、* 3 的突变可导致 EETs 的生成减少,有研究表明这可能会增加血管发生动脉粥样硬化的风险^[14-15]。另有报道称 UMs 可更多几率表现出抑郁^[16],并在最近的一项转基因小鼠模型中得到证实,即 UM 可影响大脑的发育和情感行为^[17];Penas-Lledo 等^[18]同样证实了同时携带 CYP2D6 与 CYP2C19 超强代谢型突变基因的人群更易表现出自杀企图。由此可见,CYP2C19 基因多态性不仅影响外源性药物代谢,同样会影响内源性化合物代谢的平衡。

3 CYP2C19 对氯吡格雷代谢的影响

3.1 氯吡格雷在体内作用机制

氯吡格雷是第二代噻吩并吡啶类药物,需经过生物转化成活性代谢产物发挥抗血小板聚集作用^[19]。氯吡格雷经小肠吸收,受质子泵 P-糖蛋白(ABCB1 基因调控)影响。约 85% 氯吡格雷前体在肝脏经羧酸酯酶(CES1 基因调控)催化成无活性的代谢产物,15% 经 CYP450 酶系(CYP1A2、

CYP2B6、CYP3A4/5、CYP2C19、PON1 等基因调控)不同比例催化,经两步代谢转化成一种具有抗血小板聚集活性的硫醇衍生物,该活性产物的吩环被裂解形成羧基和疏基,疏基与二磷酸腺苷(ADP)竞争结合,阻断 ADP 结合血小板表面受体 P2Y₁₂;同时也可阻断 ADP 对腺苷酸环化酶(AC)的抑制作用,促进环磷酸腺苷(cAMP)依赖舒血管物质刺激磷酸蛋白(VASP)的磷酸化,通过以上过程抑制了纤维蛋白原受体 GPII b/III a 复合物的活化,从而抑制血小板的活化和聚集。此外,氯吡格雷还可以通过修饰血小板受体,降低血小板寿命和抑制其它激动剂诱导血小板聚集,进一步发挥抗凝作用。药物代谢动力学研究表明,氯吡格雷 75 mg 维持剂量 3~7 d 或 300 mg 负荷剂量 24 h 即可达稳态血药浓度,此时血小板抑制率为 40%~60%。

3.2 氯吡格雷抵抗

许多文献已证实氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance, CR)存在^[20-21],但目前国内外尚无统一定义,临床研究中多采用经验性定义的标准,通常认为患者长期经过有效剂量氯吡格雷治疗仍然发生不良血管事件,这种患者对氯吡格雷表现为低反应或无反应性称氯吡格雷抵抗。药效学则通过实验室对 ADP 诱导的血小板聚集率检测来评价氯吡格雷抗血小板聚集效果。目前血小板聚集功能检测方法包括光比浊法(LTA)、快速血小板功能分析仪(VerifyNow)、血栓弹力图(TEG)、流式细胞术血管扩张刺激磷酸蛋白(VASP)测定等。其中 LTA 被认为是金标准,LTA 与 VerifyNow 检测目前应用最为广泛^[22]。国内外文献多采用 Muller^[23]定义,将基线值与用药后(给予 600 mg 氯吡格雷负荷剂量后 4 h)ADP 诱导的血小板聚集率的绝对差值≤10% 定义为氯吡格雷抵抗,10%~30% 为药物反应不完全,>30% 为反应良好。在临床治疗中 CR 发生率约为 25%^[24],其机制尚不明确。Nguyen 等^[25]认为 CR 产生主要可能由于内外两方面因素,即内因主要为遗传差异,表现为基因多态性、血小板激活途径等;外因包括患者年龄、吸烟、用药依从性、药物剂量、药物吸收、药物间相互作用等因素。近期有研究表明体重指数、糖尿病和高尿酸血症同样与 CR 的发生密切相关^[26]。Shuldiner 等^[27]通过对 429 例健康白种人进行全基因组关联分析(GWAS)得出结论认为,CYP2C19 基因多态性与 CR 发生密切相关。且大量文献^[28-29]进一步证实了 CYP2C19 基因多态性是 CR 的独立预测因素。

3.3 CYP2C19 主要 SNP 位点对氯吡格雷代谢影响

3.3.1 CYP2C19 * 2、* 3 对氯吡格雷代谢的影响

国内外大量文献已报道了 CYP2C19 * 2、* 3 等位基因的携带者可降低对氯吡格雷的反应性,可导致 CR 的发生,增大了缺血性心血管事件发生率。Tsantes 等^[30]通过对 95 例氯吡格雷治疗的冠心病患者分别进行 LTA、VASP 检测,发现 CYP2C19 * 2 携带者的二磷酸腺苷诱导的血小板聚集率较其他患者显著增高,即 CYP2C19 * 2 多态性对氯吡格雷治疗具有低反应性;Saydam 等^[31]研究 347 例 PCI 术后土耳其患者口服标准计量氯吡格雷治疗(75 mg/d)疗效,同样发现携带 CYP2C19 * 2 患者表现出氯吡格雷的低反应性;Chen 等^[28]通过对 654 例中国冠心病患者进行 12 个月随访

观察发现,纯合子 CYP2C19 * 2 / * 2 基因型患者发生终点事件的比例较非 CYP2C19 * 2 携带者高(12.28% vs 3.27%; $HR = 5.191$; 95% $CI = 1.936 \sim 13.917$),而 CYP2C19 * 1 / * 2 基因型患者相比非 CYP2C19 * 2 携带者,发生终点事件无明显差异(4.12% vs 3.27%; $HR = 1.208$; 95% $CI = 0.517 \sim 2.822$),结论认为纯合子 CYP2C19 * 2 / * 2 基因型是冠心病患者双联抗血小板聚集治疗中出现心血管事件的独立预测因素。Liu 等^[32]通过对 105 例 PCI 患者进行氯吡格雷负荷剂量前后血小板最大聚集率检测发现,CYP2C19 * 3 携带者较野生基因型血小板聚集率上升,氯吡格雷抑制血小板聚集功能下降;Wang 等^[33]对 321 例缺血性脑卒中患者的队列研究得出相似结论,即携带 CYP2C19 * 2、* 3 的弱代谢型患者在双联抗血小板聚集治疗中再发心血管事件风险较高。但也有不同报道,如 Nagashima 等^[34]认为 CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷反应性仍具有不确定性,甚至认为氯吡格雷药物代谢不良反应与是否携带 CYP2C19 突变基因无关。

3.3.2 CYP2C19 * 17 对氯吡格雷代谢的影响

研究表明 CYP2C19 * 17 携带者与野生基因型相比具有氯吡格雷强反应性,可降低心血管事件的发生率,但出血风险会明显增加。Sibbing 等^[3]通过对 1524 例 PCI 患者研究发现,CYP2C19 * 17 携带者较其它基因型可明显降低 ADP 诱导的血小板聚集率,同时可增加出血风险,而对支架后血栓形成无明显保护作用。Pedersen 等^[7]得出相似结论,即 CYP2C19 * 17 可增强氯吡格雷对血小板聚集的抑制作用,但研究发现氯吡格雷活性代谢物衍生物(CAMD)较其它基因型无明显差异。谢婧等^[35]以心血管事件、支架后血栓和出血性事件为观察指标,通过对 6 篇文献的 12116 例患者 Meta 分析认为,CYP2C19 * 17 携带者较其它基因型心血管事件发生风险降低($OR = 0.85$; 95% $CI = 0.73 \sim 0.99$),出血事件风险增加($OR = 1.25$; 95% $CI = 1.05 \sim 1.50$)且 CYP2C19 * 17 多态性与支架后血栓发生不相关($OR = 1.07$; 95% $CI = 0.47 \sim 2.41$)。可见 CYP2C19 * 17 多态性在心血管疾病治疗方面具有两重性。

4 结束语

随着人类基因组单体型图计划进展与分子生物学诊断技术创新,临床上可以从 CYP2C19 基因组学水平开展 SNP 分析,实现个体化治疗,提高治疗效果。CYP2C19 作为重要的药物代谢酶,目前已证实 CYP2C19 不同等位基因与氯吡格雷治疗后抗血小板聚集反应多样性相关,即 CYP2C19 * 2、* 3 可降低氯吡格雷反应性,CYP2C19 * 17 可增强氯吡格雷反应性,甚至增加出血风险;目前研究尚不能完全阐述氯吡格雷抵抗的发生机制,临床也缺乏基于 CYP2C19 不同代谢表型指导氯吡格雷用药指南;CYP2C19 遗传多态性影响人体内源性物质代谢需要进一步研究论证;CYP2C19 * 2 在亚洲人群发生频率较高,应用氯吡格雷抗血小板聚集治疗时临床医生应积极进行该基因的检测以指导用药。另外,需要更加精确、经济、快速的分子诊断技术,推进基因检测的普及。基于精准医疗模式的现代分子诊断技术将是现代医学发展的重要组成部分。

参 考 文 献

- [1] Jarrar M, Behl S, Manyam G, et al. Cytochrome allelic variants and clopidogrel metabolism in cardiovascular diseases therapy [J]. Mol Biol Rep, 2016, 43(6): 473-484.
- [2] Chaudhry AS, Prasad B, Shirasaka Y, et al. The CYP2C19 intron 2 branch point SNP is the ancestral polymorphism contributing to the poor metabolizer phenotype in livers with CYP2C19 * 35 and CYP2C19 * 2 alleles [J]. Drug Metab Dispos, 2015, 43(8): 1226-1235.
- [3] Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19 * 17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement [J]. Circulation, 2010, 121(4): 512-518.
- [4] Fricke-Galindo I, Cespedes-Garro C, Rodrigues-Soares F, et al. Interethnic variation of CYP2C19 alleles, 'predicted' phenotypes and 'measured' metabolic phenotypes across world populations [J]. Pharmacogenomics Journal, 2016, 16(2): 113-123.
- [5] Ned MR. Genetic testing for CYP450 polymorphisms to predict response to clopidogrel: current evidence and test availability. Application: pharmacogenomics [J]. PLoS Curr, 2010, 2(20): 1180.
- [6] Ma TK, Lam YY, Tan VP, et al. Impact of genetic and acquired alteration in cytochrome P450 system on pharmacologic and clinical response to clopidogrel [J]. Pharmacol Ther, 2010, 125(2): 249-259.
- [7] Pedersen RS, Nielsen F, Stage TB, et al. CYP2C19 * 17 increases clopidogrel-mediated platelet inhibition but does not alter the pharmacokinetics of the active metabolite of clopidogrel [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2014, 41(11): 870-878.
- [8] De Andres F, Sosa-Macias M, Llerena A. A rapid and simple LC-MS/MS method for the simultaneous evaluation of CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 hydroxylation capacity [J]. Bioanalysis, 2014, 6(5): 683-696.
- [9] Dorado P, Lopez-Torres E, Penas-Lledo E, et al. Neurological toxicity after phenytoin infusion in a pediatric patient with epilepsy: influence of CYP2C9, CYP2C19 and ABCB1 genetic polymorphisms [J]. Pharmacogenomics Journal, 2013, 13(4): 359-361.
- [10] Chang M, Soderberg MM, Scordo MG, et al. CYP2C19 * 17 affects R-warfarin plasma clearance and warfarin INR/dose ratio in patients on stable warfarin maintenance therapy [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2015, 71(4): 433-439.
- [11] Stathopoulou MG, Monteiro P, Shahabi P, et al. Newly identified synergy between clopidogrel and calcium-channel blockers for blood pressure regulation possibly involves CYP2C19 rs4244285 [J]. Int J Cardiol, 2013, 168(3): 3057-3058.
- [12] Medhora M, Dhanasekaran A, Gruenloh SK, et al. Emerging mechanisms for growth and protection of the vasculature by cytochrome P450-derived products of arachidonic acid and other eicosanoids [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2007, 82(1/4, SI): 19-29.
- [13] Shahabi P, Siest G, Meyer UA, et al. Human cytochrome P450 epoxigenases: variability in expression and role in inflammation-related disorders [J]. Pharmacol Ther, 2014, 144(2): 134-161.

- [14] 谷树珍,李新,孙岩,等. CYP2C19 基因多态性与中国汉族人群缺血性脑卒中的发病有关[A]. 中华医学会、中华医学学会神经病学分会. 中国脑血管病大会 2014 论文汇编[C]. 中华医学学会、中华医学学会神经病学分会, 2014; 2.
- [15] Hokimoto S, Tabata N, Akasaka T, et al. Gender differences in impact of CYP2C19 polymorphism on development of coronary artery disease[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65 (2): 148-152.
- [16] Sim SC, Kacevska M, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes: a recent update on clinical implications and endogenous effects[J]. *Pharmacogenomics J*, 2013, 13(1): 1-11.
- [17] Persson A, Sim SC, Viriding S, et al. Decreased hippocampal volume and increased anxiety in a transgenic mouse model expressing the human CYP2C19 gene[J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(6): 733-741.
- [18] Penas-Lledo E, Guillaume S, Naranjo M, et al. A combined high CYP2D6-CYP2C19 metabolic capacity is associated with the severity of suicide attempt as measured by objective circumstances[J]. *Pharmacogenomics Journal*, 2015, 15(2): 172-176.
- [19] 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.
- [20] Qureshi Z, Hobson AR. Clopidogrel "resistance": where are we now? [J]. *Cardiovasc Ther*, 2013, 31(1): 3-11.
- [21] Cuisset T, Cayla G, Silvain J. Clopidogrel resistance: what's new? [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2010, 103(6/7): 349-353.
- [22] 孙弋, 华尉利, 杨劲. 血小板功能检测指标的研究进展及其在新药研发中的应用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(16): 1531-1536.
- [23] Müller I, Besta F, Schulz C, et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement[J]. *Thromb Haemost*, 2003, 89(5): 783-787.
- [24] Siller-Matula JM, Trenk D, Schror K, et al. Response variability to P2Y₁₂ receptor inhibitors: expectations and reality[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(11): 1111-1128.
- [25] Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: A review of the evidence[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(8): 1157-1164.
- [26] Wu ZK, Wang JJ, Wang T, et al. Clopidogrel resistance response in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome: the role of hyperglycemia and obesity[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12(4): 378-382.
- [27] 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]. *JAMA*, 2009, 302(8): 849-857.
- [28] Chen M, Liu XJ, Yan SD, et al. Association between cytochrome P450 2C19 polymorphism and clinical outcomes in Chinese patients with coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(1): 168-171.
- [29] Jia DM, Chen ZB, Zhang MJ, et al. CYP2C19 polymorphisms and antiplatelet effects of clopidogrel in acute ischemic stroke in China[J]. *Stroke*, 2013, 44(6): 1717-1719.
- [30] Tsantes AE, Ikonomidis I, Papadakis I, et al. Impact of the proton pump inhibitors and CYP2C19 * 2 polymorphism on platelet response to clopidogrel as assessed by four platelet function assays[J]. *Thromb Res*, 2013, 132(2): e105-e111.
- [31] Saydam F, Degirmenci i, Birdane A, et al. The CYP2C19 * 2 and CYP2C19 * 17 polymorphisms play a vital role in clopidogrel responsiveness after percutaneous coronary intervention: a pharmacogenomics study [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2017, 121(1): 29-36.
- [32] Liu Y, Liu N, Li W, et al. Relationship of CYP2C19 * 2 and CYP2C19 * 3 gene polymorphism with clopidogrel response variability and recurrent cardiovascular events in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Pharmacology*, 2013, 91(3/4): 165-172.
- [33] Wang Y, Cai H, Zhou G, et al. Effect of CYP2C19 * 2 and * 3 on clinical outcome in ischemic stroke patients treated with clopidogrel[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 369(369): 216-219.
- [34] Nagashima Z, Tsukahara K, Morita S, et al. Platelet reactivity in the early and late phases of acute coronary syndromes according to cytochrome P450 2C19 phenotypes[J]. *J Cardiol*, 2013, 62(3): 158-164.
- [35] 谢婧, 胡欣, 杨莉萍. CYP2C19 * 17 多态性对氯吡格雷临床疗效影响的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(3): 271-276.

(2017-12-13 收稿)