

·临床研究·

CYP2C19基因多态性与症状性颅内动脉狭窄患者氯吡格雷反应性及早期神经功能恶化的相关性

高晗清, 薛群, 段晓宇, 朱珏华, 方琪
(苏州大学附属第一医院神经内科, 江苏 苏州 215006)

摘要:【目的】探讨CYP2C19基因多态性与症状性颅内动脉狭窄患者氯吡格雷反应性及早期神经功能恶化的相关性。【方法】连续性收集症状性颅内动脉狭窄患者116例,根据是否出现早期神经功能恶化分为恶化组22例与非恶化组94例,记录基线资料,检测CYP2C19基因型,口服氯吡格雷后第8天测定血小板最大聚集率,比较两组CYP2C19基因多态性与氯吡格雷反应性。【结果】恶化组患者合并糖尿病、既往短暂性脑缺血发作(TIA)史明显高于非恶化组($P<0.05$);恶化组CYP2C19*2位点AA基因型、A等位基因频率明显高于非恶化组,GG基因型频率明显低于非恶化组(27.27% vs 2.13%, 50.00% vs 14.84%, 27.27% vs 72.34%) ($P<0.01$);弱代谢型患者血小板最大聚集率明显高于快代谢型、中间代谢型($P<0.01$, $P<0.05$),中间代谢型血小板最大聚集率明显高于快代谢型($P<0.01$);恶化组CYP2C19基因分型快代谢型明显低于非恶化组,弱代谢型明显高于非恶化组(22.73% vs 65.96%, 36.36% vs 5.32%) ($P<0.01$);发生氯吡格雷抵抗59.09%明显高于非恶化组28.72% ($P<0.05$)。【结论】CYP2C19基因多态性与症状性颅内动脉狭窄患者氯吡格雷反应性及早期神经功能恶化有关。

关键词:症状性颅内动脉狭窄;CYP2C19基因;氯吡格雷;基因多态性

中图分类号:R973.2

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2017)06-0854-06

Relationship between Clopidogrel Response, Early Neurological Deterioration and CYP2C19 Gene Polymorphism in Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Stenosis (sICAS) Patients

GAO Han-qing, XUE Qun, DUAN Xiao-yu, ZHU Jue-hua, FANG Qi

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China)

Corresponding to: FANG Qi, E-mail: fangqi008@126.com

Abstract: 【Objective】 To investigate the relationship between clopidogrel response, early neurological deterioration and CYP2C19 gene polymorphism in sICAS patients. 【Methods】 116 sICAS patients were divided into deterioration group and non-deterioration group by whether appear early nervous function deterioration. Record included the baseline data, the genotypes of CYP2C19, platelet maximum aggregation rate after 7 days of given clopidogrel, CYP2C19 genotype and clopidogrel reaction were compared between two groups. 【Results】 The deterioration group combination with diabetes, stroke/TIA were significantly higher than the non-deterioration group ($P<0.05$); The frequency of CYP2C19*2 AA genotype and A allele were significantly higher than those in non-deterioration group. The frequency of GG genotype were significantly lower than non-deterioration group (27.27% vs 2.13%, 50.00% vs 14.84%, 27.27% vs 72.34%) ($P<0.01$); The poor metabolic genotype platelet maximum aggregation rate were significantly higher than that of the fast-metabolic genotype and middle metabolic genotype ($P<0.01$, $P<0.05$), Middle metabolic genotype platelet maximum aggregation rate were significantly higher than fast-metabolic genotype ($P<0.01$); The deterioration group fast-metabolic genotype were significantly lower than non-deterioration group, poor metabolic genotype were significantly higher than non-deterioration

收稿日期:2017-07-06

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81601011)

作者简介:高晗清,硕士,主治医师,研究方向:脑血管病、神经免疫及感染性疾病,E-mail:ghanqing@163.com;方琪,通信作者,博士,主任医师,教授,博士生导师,研究方向:脑血管病、神经遗传及神经肌肉疾病,E-mail:fangqi008@126.com

group (22.73% vs 65.96%, 36.36% vs 5.32%) ($P<0.01$); Clopidogrel resistance rate 59.09% were significantly higher non-deterioration group 28.72% ($P<0.05$). 【Conclusion】 Clopidogrel response and early neurological deterioration in sICAS patients is associated with *CYP2C19* gene polymorphism.

Key word: symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis; *CYP2C19* gene; clopidogrel; gene polymorphism

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(6): 854-859; 885]

症状性动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄 (symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis, sICAS) 是脑卒中重要病因, 具有很高的临床复发率, 且发病时间越短, 复发风险越高^[1]。2012年症状性动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄中国专家共识建议在 sICAS 发病早期, 应尽早启动氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板治疗以减低血栓栓塞导致的早期卒中复发风险^[2]。但是氯吡格雷反应性个体差异很大, 部分患者存在氯吡格雷抵抗。对于氯吡格雷抵抗的患者, 即使及时给予双抗治疗, 也无法获得满意的抗血小板疗效, 极易导致病情恶化^[3]。相关研究表明, *CYP2C19* 基因多态性是影响氯吡格雷疗效的主要因素^[4-5]。本文主要探讨 *CYP2C19* 基因多态性与 sICAS 患者氯吡格雷反应性及早期神经功能恶化的相关性, 旨在为临床治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选择自 2014年6月至2017年1月苏州大学附属第一医院神经内科收治的 sICAS 患者 116 例为研究对象, 男 82 例, 女 34 例; 年龄 40-76 岁, 平均 (60.5±5.0) 岁; 脑梗死 91 例, 短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 25 例。所有患者诊断后给予氯吡格雷 [赛诺菲 (杭州) 制药有限公司, 批准文号: 国药准字 J20130083, 规格 75 mg × 7 片] 75 mg/d 联合阿司匹林 (拜耳医药保健有限公司, 批准文号: 国药准字 J20130078, 规格 100 mg × 30 片) 100 mg/d 抗血小板治疗。本次研究经医院伦理委员会批准, 告知研究事项后, 所有患者均签署知情同意书。根据是否出现早期神经功能恶化 (定义为发病 7 d 内 TIA 进展为脑梗死, 或急性脑梗死出现神经功能缺损症状加重且 NIHSS 评分恶化 ≥ 2 分^[6]) 分为恶化组 22 例与非恶化组 94 例。

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准: ①均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[6]、短暂性脑缺血发作中国专家共识组《短暂性脑缺血发作的中国专家共识更新版 (2011 年)》^[7] 相关急性脑梗死或 TIA 诊断标准; ②经头颅 CTA 或 MRA 证实存在责任侧颅内动脉狭窄, 且狭窄率 ≥ 50%; ③起病时间 < 24 h。

排除标准: ①阿司匹林或氯吡格雷过敏使用禁忌证者; ②接受溶栓治疗者; ③心源性栓塞或 TIA 者; ④美国国立卫生研究院脑卒中量表 (NIHSS) 评分 ≥ 15 分; ⑤脑梗死后出血转化; ⑥严重心功能不全及肝肾功能障碍, 合并严重感染性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤; ⑦血小板计数 < $100 \times 10^9/L$ 或 > $450 \times 10^9/L$; ⑧正在服用抗凝药物。

1.3 方法

1.3.1 临床资料 采集患者年龄、性别、联系方式等一般信息, 脑血管病危险因素包括糖尿病、高血压、高脂血症、既往卒中/TIA 史、吸烟、肥胖等; 住院期间合并用药包括他汀类药物、质子泵抑制剂; 实验室检查包括血常规、血凝常规、血糖、血脂和肝功能等。

1.3.2 *CYP2C19* 基因多态性检测 入院第 2 天采集空腹肘静脉 5 mL, 置于含 EDTA 的抗凝管中, 按照 DNA 提取试剂盒说明提取外周血基因组 DNA。选取 *CYP2C19**2 (rs4244285, c.681G>A) 及 *CYP2C19**3 (rs4986893, c.636G>A) 两个位点进行研究, 通过 PCR 方法扩增 DNA 片段, 采用焦磷酸测序法检测 *CYP2C19* 单核苷酸多态性。*CYP2C19* 基因多态性检测统一由长沙三济生物科技有限公司完成。根据 *CYP2C19* 等位基因携带情况分为三种代谢表型: 快代谢型为 *CYP2C19**1/*1 (636GG/681GG); 中间代谢型为携带有 1 个无功能等位基因者, 即: *CYP2C19**1/*2 (636GG/681GA)、*CYP2C19**1/*3 (636GA/681GG); 弱代谢型为携带有两个及以上无功能等位基因者, 即: *CYP2C19**2/*2 (636GG/681AA)、*CYP2C19**2/*3 (636GA/

681GA)、CYP2C19*3/*3(636AA/681GG)。

1.3.3 血小板聚集功能测定 所有患者口服氯吡格雷后第8天,采集患者空腹外周静脉血2 mL,置于含3.2%枸橼酸钠抗凝管中,使用PL-11血小板功能分析仪(江苏英诺华医疗技术有限公司)测定血小板最大聚集率。血小板聚集功能测定由苏州大学附属第一医院神经内科实验室统一完成。血小板最大聚集率<70%为对氯吡格雷敏感,≥70%为氯吡格雷抵抗。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行统计学分析,年龄、血小板最大聚集率等计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间年龄采用*t*检验,不同CYP2C19基因分型血小板最大聚集率采用单因素方差分析,两两比较采用配对*t*检验;其余计数资料用[n(%)]表示,采

用卡方检验,相关性分析采用Logistic回归分析, $P < 0.05$ 为组间差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

116例sICAS患者中,早期神经功能恶化者22例(18.97%),非恶化者94例(81.03%)。恶化组患者合并糖尿病、既往卒中/TIA史明显高于非恶化组($P < 0.05$);两组年龄、性别、高血压、高脂血症、肥胖、吸烟、使用质子泵抑制剂或他汀类药物比较无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

2.2 CYP2C19基因型分布比较

基因测序法基因分型见图1:GG型,突变位点只有G峰(图1A);AG型,突变位点有G峰与A峰

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between two groups

[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Clinical features	Deterioration group	Non-deterioration group	t/χ^2	P
<i>n</i>	22	94		
Age/years	60.09 ± 4.99	60.63 ± 5.04	0.453	0.524
Gender			1.622	0.075
Male	18(81.82)	64(68.09)		
Female	4(18.18)	30(31.91)		
Diabetes mellitus	10(45.45)	22(23.40)	4.339	0.018
Hypertension	11(50.00)	52(55.32)	0.203	0.652
Hyperlipemia	15(68.18)	56(59.57)	0.556	0.365
Stroke/TIA	8(36.36)	15(15.96)	4.670	0.016
Obesity	5(22.73)	21(22.34)	0.002	0.924
Smoking	13(59.09)	44(46.81)	1.076	0.092
Use of proton pump inhibitors	6(27.27)	15(15.96)	1.540	0.082
Use of statins	20(90.91)	88(93.62)	0.204	0.652

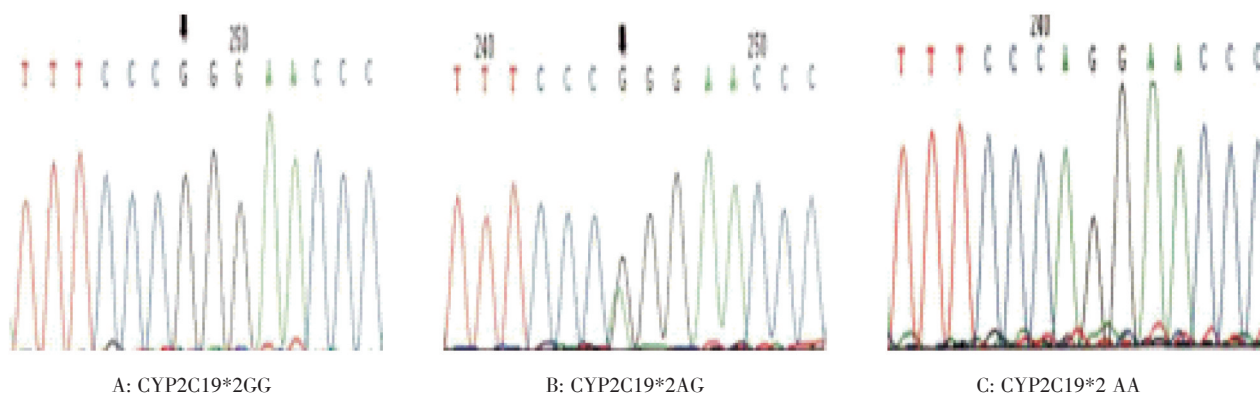


图1 CYP2C19基因型分布

Fig.1 CYP2C19 genotypic distribution

(图1B);AA型,突变位点只有A峰(图1C)。

116例患者中,*CYP2C19**2位点检出基因型GG、GA、AA分别为74例(63.8%)、34例(29.3%)、8例(6.9%),G、A等位基因频率为78.4%、21.6%。*CYP2C19**3位点检出基因型GG、GA、AA分别为105例(90.5%)、10例(8.6%)、1例(0.9%),G、A等位基因频率为94.8%、5.2%。

恶化组*CYP2C19**2位点AA基因型、A等位基因频率明显高于非恶化组,GG基因型频率明显低于非恶化组($P<0.01$);两组*CYP2C19**3位点各基因型及等位基因频率比较无统计学意义($P>0.05$);两组*CYP2C19**2、*CYP2C19**3基因型分布均符合Hardy-Weinberg平衡($P>0.05$),样本具有群体代表性(表2)。

2.3 不同 *CYP2C19*基因分型血小板聚集率比较

116例患者中,正常代谢型67例(57.8%),中间代谢型36例(31.0%),弱代谢型13例(11.2%)。服用氯吡格雷后第8天,快代谢型、中间代谢型、弱代谢型患者血小板最大聚集率分别为(40.5±12.0)%、(70.6±7.0)%、(75.9±8.8)%。三组间比较有统计学意义($F=8.698, P<0.01$),弱代

谢型患者血小板最大聚集率明显高于快代谢型、中间代谢型($t=10.066, 2.198, P<0.01, P<0.05$),中间代谢型血小板最大聚集率明显高于快代谢型($t=13.780, P<0.01$)。

2.4 两组 *CYP2C19*基因分型与氯吡格雷反应性比较

恶化组*CYP2C19*基因分型快代谢型明显低于非恶化组,弱代谢型明显高于非恶化组($P<0.01$);服用氯吡格雷后,恶化组发生氯吡格雷抵抗59.09%明显高于非恶化组28.72%($P<0.05$,表3)。

2.5 相关性分析

将临床资料、*CYP2C19*基因、*CYP2C19*基因分型、氯吡格雷反应性中有统计学意义的因素纳入Logistic回归分析方程,结果表明,既往卒中/TIA史、*CYP2C19**2基因、弱代谢型、氯吡格雷抵抗与症状性颅内动脉狭窄患者早期神经功能恶化明显相关($P<0.05, P<0.01$;表4)。

3 讨论

氯吡格雷是一种噻吩吡啶类的前体药物,口

表2 两组 *CYP2C19*基因型分布比较

Table 2 Comparison of *CYP2C19* genotypic distribution between two groups

Group	N	<i>CYP2C19</i> *2(rs4244285)					<i>CYP2C19</i> *3(rs4986893)				
		Genotype [n(%)]			Allele(%)		Genotype [n(%)]			Allele(%)	
		GG	GA	AA	G	A	GG	GA	AA	G	A
Deterioration	22	6(27.27)	10(45.45)	6(27.27)	50.00	50.00	19(86.36)	3(13.64)	0(0.00)	93.18	6.82
Non-deterioration	94	68(72.34)	24(25.53)	2(2.13)	85.16	14.84	86(91.49)	7(7.45)	1(1.06)	95.24	4.76
χ^2		15.677	3.415	17.555	13.452	0.546	0.867	0.236	0.432		
P		0.000	0.056	0.000	0.000	0.352	0.102	0.627	0.484		

表3 两组患者 *CYP2C19*基因分型及氯吡格雷反应性比较

Table 3 Comparison of *CYP2C19* genotype and clopidogrel reaction between two groups [n(%)]

Goup	N	Genotype			Clopidogrel reaction	
		Fast-metabolic genotype	Middle metabolic genotype	Poor metabolic genotype	Clopidogrel sensitive	Clopidogrel resistance
Deterioration	22	5(22.73)	9(40.91)	8(36.36)	9(40.91)	13(59.09)
Non-deterioration	94	62(65.96)	27(28.72)	5(5.32)	67(71.28)	27(28.72)
χ^2		13.656	1.237	17.266	7.277	
P		0.000	0.092	0.000	0.006	

表4 症状性颅内动脉狭窄患者早期神经功能恶化多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of early neurological deterioration of patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis

Factor	B values	SE values	Wald values	P	OR	95%CI
Stroke/TIA	1.641	0.654	7.145	0.026	4.312	2.332~5.012
CYP2C19*2 gene	2.715	0.568	12.124	0.000	6.878	2.685~10.220
Poor metabolic genotype	3.125	0.445	14.121	0.000	8.685	3.412~15.585
Clopidogrel resistance	2.012	0.610	8.654	0.002	5.652	3.125~6.712

服吸收后需在肝脏内经过以 *CYP2C19* 为主的细胞色素 P450 酶同工酶家族代谢成为活性产物后,才能发挥有效的抗血小板聚集作用^[8]。已有多项研究证实, *CYP2C19* 基因多态性是影响氯吡格雷疗效的主要因素^[4-5]。 *CYP2C19* 基因最常见的突变位点是 *CYP2C19*2* (rs4244285) 及 *CYP2C19*3* (rs4986893)。 *CYP2C19*2*、*3 等位基因可使 *CYP2C19* 酶活性丧失或下降,导致氯吡格雷抗血小板作用减弱^[9]。研究表明,亚洲人群 *CYP2C19*2* 携带率为 30%, *CYP2C19*3* 携带率为 5%~10%^[10-11]。Liu 等^[12]对 145 例冠脉支架术后患者 *CYP2C19*2* 和 *3 位点进行基因分型,报道快代谢型占 39.31%,中间代谢型占 47.59%,弱代谢型占 13.10%。本研究纳入人群中, *CYP2C19*2*、*CYP2C19*3* 位点 A 等位基因频率分别为 21.6%、5.2%;快代谢型占 57.8%,中间代谢型占 31.0%,弱代谢型占 11.2%,与 Liu 等^[12]研究结果相比,快代谢型所占比例较高,而中间代谢型比例较低,可能选取人群不同或入组样本量较小有关。

CYP2C19 基因多态性与服用氯吡格雷后血小板聚集功能密切相关。携带 *CYP2C19*2*、*CYP2C19*3* 等位基因的患者氯吡格雷活性代谢产物含量降低,抗血小板聚集能力下降^[13]。研究显示,服药前、后中间代谢型及慢代谢型患者血小板聚集率的下降程度明显低于快代谢型^[14]。Zou 等^[15]对 617 例患者进行 *CYP2C19* 基因多态性及最大血小板聚集率检测,结果显示 *CYP2C19* 突变杂合型(*1/*2、*1/*3)和突变纯合型(*2/*2、*2/*3、*3/*3)患者的血小板最大聚集率明显高于未突变者。本文研究中,快代谢型、中间代谢型及慢代谢型的血小板最大聚集率依次增高,说明快代谢型对血小板的抑制作用最明显,中间代谢型次之,慢代谢型最差,提示是否携带无功能等位基因

*CYP2C19*2*、*CYP2C19*3* 及携带无功能等位基因的数量与血小板聚集功能关系密切。本研究中,氯吡格雷抵抗发生率为 34.5%,存在氯吡格雷抵抗的 sICAS 患者出现早期神经功能恶化风险明显增高,提示 *CYP2C19* 基因多态性可能通过影响血小板聚集功能,导致 sICAS 患者出现早期神经功能恶化。

相关研究表明, *CYP2C19* 基因多态性与心、脑血管事件的发生密切相关。 *CYP2C19*2* 和 *3 等位基因携带者发生心血管死亡、心肌梗死和脑卒中的风险明显增加^[16-17]。一项来自日本的回顾性研究显示,在服用氯吡格雷的 43 例脑梗死和 TIA 的患者中,11%快代谢型、33.3%中间代谢型、50%弱代谢型患者出现脑血管事件复发^[18]。Jeong 等^[19]研究发现 DWI 显示早期复发的急性脑梗死患者中慢代谢型最多(84.6%),其次为中间代谢型(50.0%)和快代谢型(20.9%), *CYP2C19* 基因型是急性脑卒中早期复发的独立危险因素。本文研究中,恶化组快代谢型明显低于非恶化组,弱代谢型明显高于非恶化组,与既往研究一致。我们还发现, *CYP2C19*2* AA 基因型和 A 等位基因频率在恶化组中明显增高,而 *CYP2C19*3* 在两组间并无差异,提示 *CYP2C19*2* 多态性可能与 sICAS 患者早期神经功能恶化的关系更为密切。

有文献报道, *CYP2C19*2* 等位基因在氯吡格雷反应性差异中影响作用仅占 12%,患者个体因素、血小板聚集率与心血管事件、早期神经功能恶化也均有关联^[20-21]。也就是症状性动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄早期神经功能恶化也是由多因素共同作用的结果,本文将临床资料、 *CYP2C19* 基因、 *CYP2C19* 基因分型、氯吡格雷反应性有统计学意义项目纳入 Logistic 回归分析表明,症状性颅内动脉狭窄患者早期神经功能恶化与既往卒中/TIA

史、*CYP2C19**2基因、*CYP2C19*弱代谢型、氯吡格雷抵抗等明显相关,这也可以从血小板聚集率比较中得到证实(血小板聚集率反映多种因素对神经功能受损影响结果)。

本文研究结果表明,携带 *CYP2C19**2、*3 等位基因的 sICAS 患者血小板聚集率明显增高,早期出现神经功能恶化的风险增加,且与氯吡格雷抵抗明显相关。临床可通过检测 *CYP2C19* 基因多态性,及早识别高危患者,通过增加氯吡格雷剂量或更换药物,改善血小板反应性,减少早期神经功能恶化,进一步改善 sICAS 患者临床预后。

参考文献

- [1] Van den Wijngaard IR, Holswilder G, van Walderveen MA, et al. Treatment and imaging of intracranial atherosclerotic stenosis: Current perspectives and future directions [J]. *Brain Behav*, 2016, 6(11): e00536.
- [2] 董强,黄家星,黄一宁,等. 症状性动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄中国专家共识 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2012, 38(3): 129-145.
Dong Q, Huang JX, Huang YN. Chinese expert consensus on symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis [J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2012, 38(3): 129-145.
- [3] Kass-Hout T, Wimmingham M, Kass-Hout O, et al. Clopidogrel plus aspirin for symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis: A pilot study [J]. *Interv Neurol*, 2016, 5(3-4): 157-164.
- [4] Lee JB, Lee KA, Lee KY. Cytochrome P450 2C19 polymorphism is associated with reduced clopidogrel response in cerebrovascular disease [J]. *Yonsei Med J*, 2011, 52(5): 734-738.
- [5] Bennett D, Yan B. Suboptimal response to clopidogrel: A genetic risk factor for recurrent ischaemic stroke [J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(6): 767-770.
- [6] 中华医学会神经病学分会. 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
The Chinese Medicine Institute of Neurology, Cerebral vascular disease group, Chinese society for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2014 [J]. *Chin J Neur*, 2015, 48(4): 246-257.
- [7] 短暂性脑缺血发作中国专家共识组. 短暂性脑缺血发作的中国专家共识更新版(2011年) [J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(6): 530-533.
Chinese Expert Consensus Group of Transient Ischemic Attack. China expert consensus for transient ischemic attack (2011) [J]. *Chin J Int Med*, 2011, 50(6): 530-533.
- [8] 周燕,何泉. 不同剂量氯吡格雷对急性心肌梗死患者急诊介入术后血小板聚集率和 hs-CRP 水平的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2014, 20(7): 923-925, 929.
Zhou Y, He Q. Effects of different doses clopidogrel on platelet aggregation and hs-CRP levels in patients with acute myocardial infarction after PCI treatment [J]. *J Hainan Med Univ*, 2014, 20(7): 923-925, 929.
- [9] Ju Y, Zhao XQ, Wang CX, et al. Neurological deterioration in the acute phase of minor ischemic stroke is an independent predictor of poor outcomes at 1 year: Results from the China National Stroke Registry (CNSR) [J]. *Chin Med J*, 2013, 126(18): 3411-3416.
- [10] Liu X, Luo Y, Lai Y, et al. Effect of genetic and coexisting polymorphisms on platelet response to clopidogrel in Chinese Han patients with acute coronary syndrome [J]. *J Genet*, 2016, 95(2): 231-237.
- [11] Man M, Farmen M, Dumaul C, et al. Genetic variation in metabolizing enzyme and transporter genes: Comprehensive assessment in 3 major East Asian subpopulations with comparison to Caucasians and Africans [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(8): 929-940.
- [12] Liu T, Yin T, Li Y, et al. *CYP2C19* polymorphisms and coronary heart disease risk factors synergistically impact clopidogrel response variety after percutaneous coronary intervention [J]. *Coron Artery Dis*, 2014, 25(5): 412-420.
- [13] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Genetic variants in ABCB1 and *CYP2C19* and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: A pharmacogenetic analysis [J]. *Lancet*, 2010, 376(7949): 1312-1319.
- [14] 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.
- [15] Zou JJ, Xie HG, Chen SL, et al. Influence of *CYP2C19* loss-of-function variants on the antiplatelet effects and cardiovascular events in clopidogrel-treated Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(4): 771-777.