·临床研究·

中国汉族老年急性冠脉综合征患者氯吡格雷抗血小板治疗反应性的药物基因组学相关分析

张蓝宁，郑小琴，徐　斌，杨　洁，王红娟，张玉霄，卢才义*，尹　彤*

（解放军总医院老年心血管病研究所，北京　100853）

【摘　要】目的　探讨影响中国汉族老年急性冠脉综合征患者氯吡格雷抗血小板反应性的药物基因组学关联因素。**方法**　严格按照病例纳入和排除标准，连续募集2011年9月1日至2012年9月1日期间，在解放军总医院住院诊断为急性冠脉综合征的60岁以上患者，并给予常规氯吡格雷和阿司匹林双联抗血小板治疗。采用光密度比浊法检测患者服用稳定剂量氯吡格雷后第5日的腺苷二磷酸（ADP）诱导的血小板聚集率。采用SnapShot基因分型法检测氯吡格雷的代谢和作用通路上的候选相关基因变异型（包括PON1Q192R，CYP2C19*2，CYP2C19*3，CYP2C19*17以及ABCB1 C3435T）。**结果**　在246例符合入选标准的老年急性冠脉综合征患者中，单因素相关分析显示，在候选的氯吡格雷代谢和作用相关基因变异型中，仅有CYP2C19*2基因型与氯吡格雷稳定治疗后的血小板反应性显著相关（$P = 0.001$），其中CYP2C19*2携带者口服稳定剂量氯吡格雷第5日时ADP诱导的血小板聚集率（46.1% ± 21.25%）显著高于非携带者（39.38% ± 19.44%，$P < 0.001$）。利用多元逐步回归分析，经校正年龄、性别、体质量指数、合并疾病和合并用药等临床环境相关因素后，CYP2C19*2仍与患者稳定剂量治疗下的血小板聚集率密切相关，它能够解释22.2%的氯吡格雷抗血小板反应性个体间变异（$P = 0.001$）。**结论**　CYP2C19*2是影响中国汉族老年急性冠脉综合征患者氯吡格雷抗血小板反应性的主要药物基因组学相关因素。

【关键词】老年人；急性冠脉综合征；氯吡格雷；抗血小板反应性；药物基因组学

【中图分类号】 R972; R968　　**【文献标识码】** A　　**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2012.00233

Pharmacogenomic analysis of clopidogrel antiplatelet reactivity in Chinese Han elderly patients with acute coronary syndrome

ZHANG Lanning, ZHENG Xiaoqin, XU Bin, YANG Jie, WANG Hongjuan, ZHANG Yuxiao, LU Caiyi*, YIN Tong*

(Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective　To study the pharmacogenomic-associated factors of clopidogrel antiplatelet reactivity in Han Chinese elderly patients with acute coronary syndrome(ACS). **Methods**　During September 1st, 2011 to September 1st, 2012, ACS patients over 60 years were continuously enrolled from hospitalized patients in Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, following strict inclusion criteria. All of the enrolled patients were prescribed with normal dose of aspirin and clopidogrel. The adenosine diphosphate (ADP)-induced platelet aggregation rate on the 5th day was determined by light transmission aggregation (LTA). SnapShot method was applied to detect candidate gene variants, which related with clopidogrel metabolism and activity (including PON1 Q129R, CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 and ABCB1 C3435T). **Results**　In the total 246 enrolled ACS patients, univariate analysis showed that only CYP2C19*2 variant was significantly related with ADP-induced platelet aggregation rate after stable clopidogrel treatment ($P = 0.001$). The CYP2C19*2 carriers showed an obviously higher platelet aggregation rate compared with the non-carriers [(46.1 ± 21.25)% *vs* (39.38 ± 19.44)%, $P < 0.001$]. After adjusting the impact of age, gender, body mass index, comorbidities, concomitant medications and so on, stepwise multiple regression showed that CYP2C19*2 was still significantly related with ADP-induced platelet aggregation rate after stable clopidogrel treatment, which could explain 22.2% variance of clopidogrel antiplatelet reactivity variance ($P = 0.001$). **Conclusion**　CYP2C19*2 is the major pharmacogenomic determinant which affects clopidogrel antiplatelet reactivity in Chinese Han elderly patients with acute coronary syndrome.

收稿日期：2012-11-08；**修回日期：**2012-12-03

基金项目：国家自然科学基金面上项目（30971259; 30570736/C03030201）；解放军总医院科技创新苗圃基金”（09KMM23）

通讯作者：卢才义，Tel: 010-55499239, E-mail: cylu2000@sina.com.cn；尹　彤，Tel: 010-66936782, E-mail: yintong2000@yahoo.com

【Key words】 elderly; acute coronary syndrome; clopidogrel; antiplatelet reactivity; pharmacogenomics

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China(30971259, 30570736/C03030201), *and Innovative Foundation of Scientific and Technological Research of Young Talents of Chinese PLA General Hospital* (09KMM23).

氯吡格雷联合阿司匹林双联抗血小板治疗已成为急性冠脉综合征（acute coronary syndrome，ACS）和经皮冠状动脉介入术（percutaneous coronary intervention，PCI）后患者预防再发缺血事件的经典治疗方案[1]。但氯吡格雷抗血小板反应性存在明显的个体差异，足量氯吡格雷治疗下，仍有15%的高危ACS患者遭遇缺血事件，近30%的患者存在明显的疗效差异[2,3]。大量文献报道，影响氯吡格雷抗血小板效应的因素包括遗传学因素、临床因素和病理生理学因素[3,4]。最新研究提示，氯吡格雷抗血小板反应性存在较为显著的年龄相关性[5]，老年患者因基础疾病复杂、药物代谢功能下降[6]，其氯吡格雷抗血小板反应性较年轻人存在一定差异，但目前相关研究并不多见，中国老年患者中相关研究报道更为少见。因此，本研究着重探讨老年ACS患者氯吡格雷抗血小板反应性和和氯吡格雷药物代谢关联因素间的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究采用队列研究，研究时间从2011年9月1日至2012年9月1日。按照纳入标准从在解放军总医院老年心血管病研究所住院治疗的患者录入病例，要求纳入对象为汉族、60岁以上且诊断为ACS。入选标准：（1）60岁以上，性别不限；（2）诊断为ACS患者，包括不稳定型心绞痛、非ST段抬高型心肌梗死以及ST段抬高型心肌梗死；（3）入选前均未服用过氯吡格雷或噻氯匹啶，未使用静脉肝素；（4）自愿参加本研究并已签署书面知情同意书。排除标准：（1）已知双联抗血小板治疗禁忌证患者；（2）有慢性炎症性疾病者；（3）服用甾体或非甾体抗炎药者；（4）有活动性出血、出血体质、有出血倾向者以及血液疾病患者；（5）近一个月内有深部穿刺及大手术病史（含眼科或脑科手术）；（6）可疑的主动脉夹层、心包炎和亚急性细菌性心内膜炎；（7）已知对研究药物或器械过敏者（普通肝素、阿司匹林、氯吡格雷、不锈钢、造影剂等）或过敏体质者；（8）研究者认为不适合参加本研究的任何情况。共纳入246例，男140例，女106例，年龄60～92岁，平均年龄（70.55 ± 6.98）岁。

1.2 采血时机

患者入院后给予标准双联抗血小板治疗（氯吡格雷75mg+阿司匹林100mg/d），口服稳定剂量（75mg/d）氯吡格雷，第5日清晨抽取外周静脉血5ml检测腺苷二磷酸（adenosine diphosphate，ADP）诱导的血小板聚集率。同时留取5ml外周静脉血置于EDTA抗凝管中，–20℃冻存，以备提取DNA和进行氯吡格雷药物代谢相关基因分型。如遇住院期间合并使用替罗非班的患者则在停用替罗非班18h后取血[7]。

1.3 血小板聚集率的测定

采用光密度比浊法（light transmission aggregation，LTA）检测ADP（5μmol/L）诱导下的血小板聚集率。研究组严格控制检测条件，所有血样均在抽取后2h内检测，所有样品均由专人统一检测。（1）标本收集：用3.8%枸橼酸钠抗凝的真空采血管从肘前静脉抽取5ml静脉血，混匀。采血要熟练，尽量一针见血。混匀时手法要轻柔，不可剧烈晃动。（2）富血小板血浆的制备：上述标本于25℃～32℃以1000r/min离心10min，待离心机自然停止后取出（如出现溶血现象应重新采血），离心不要中断。小心吸取上层血浆即为富血小板血浆，移至另一塑料试管并做标志，注意勿吸入白细胞及红细胞，放置30min后再进行检测。（3）贫血小板血浆的制备：制备富血小板血浆吸除上层血浆后的余下标本以3000r/min离心5min，再吸取上层血浆即为贫血小板血浆。血小板数为100/L～200/L。（4）用全自动血液细胞分析仪计数血小板，用贫血小板血浆调整富血小板血浆，检测ADP诱导下的血小板聚集率。

1.4 DNA提取和基因分型

采用全自动磁珠核酸蛋白提取仪（Smart Lab Assist-32）提取DNA。采用SNaPshot法进行基因分型。该技术是基于荧光标记单碱基延伸原理的分型技术，在一个含有测序酶、四种荧光标记ddNTP、紧临多态位点5′端的不同长度延伸引物和PCR产物模板的反应体系中，引物延伸一个碱基即终止，经ABI测序仪检测后，根据峰的移动位置确定该延伸

产物对应的SNP位点，根据峰的颜色可得知掺入的碱基种类，从而确定该样本的基因型。研究组通过NCBI数据库、Hapmap数据库以及相关文献报道确定检测以下5个候选基因位点：PON1Q192R（rs662），CYP2C19*2（rs4244285），CYP2C19*3（rs4986893），CYP2C19*17（rs12248560）以及ABCB1 C3435T（rs1045642）。

1.5 统计学处理

采用SPSS16.0软件和Origin制图软件，对研究对象进行一般人口学、既往病史、行为因素等环境因素的一般性描述，计量资料以均数±标准差、计数资料以百分率表示，对不符合正态分布的连续变量进行log转换。分类变量用χ^2检验，连续变量用Kolmogorov-Smirnov检验正态分布。用Students′ *t*检验或单因素方差分析检验连续变量。二分类或多分类数据用Fisher′s精确检验和χ^2检验。应用Pearson相关模型和多元逐步回归模型进行关联性分析。Pearson相关系数*r*和逐步回归*t*值描述相关的强弱程度。应用χ^2检验法对各基因型的分布是否符合Hardy-Weinberg平衡进行检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况

符合纳入标准患者的临床信息、生理病理指标以及相关药物治疗情况见表1。

2.2 基因型频率、等位基因频率及Hardy-Weinberg平衡检验

本研究采用SnapShot法共检测5个SNP位点，分别是CYP2C19*2、CYP2C19*3、CYP2C19*17、PON1Q192R和ABCB1C3435T（表2）。根据文献报道将CYP2C19*2和CYP2C19*3统称为功能缺失型等位基因变异型，CYP2C19*17为功能获得性等位基因变异型。在246名患者中，50.41%的患者携带至少一个CYP2C19*2等位基因型，其中携带一个CYP2C19*2基因型的患者占41.87%。有22名患者携带CYP2C19*1/*3基因型（8.94%），未发现CYP2C19*3/*3基因型携带者。携带至少一个功能缺失型等位基因（CYP2C19*2和/或CYP2C19*3）的患者占59.35%。246名患者中，携带CYP2C19*17基因型的患者占1.22%，未发现同时携带CYP2C19*2或CYP2C19*3和CYP2C19*17的患者。上述CYP2C19变异型，以及PON1Q192R和ABCB1C343的分布均与HapMap中国人群中的基因型数据相一致。所有位点检测结果均符合Hardy-Weinberg平衡（$P > 0.05$；表2）。

2.3 不同基因型患者的氯吡格雷抗血小板治疗反应性

将所有患者按照携带0个、1个和2个变异基因型分类，比较携带不同变异基因型患者间的氯吡格雷抗血小板反应性（图1）。246名患者平均血小板聚集率为43.09%±20.69%。携带两个CYP2C19*2等位基因的患者口服稳定剂量氯吡格雷第5日的血小板聚集率（54.5%±20.89%）显著高于非携带者（38.97%±17.96%，$P = 0.0016$），CYP2C19*2携带者（纯合子或杂合子）口服稳定剂量氯吡格雷第5日时ADP诱导的血小板聚集率（46.1%±21.25%）显著高于非携带者（38.97%±17.96%，$P = 0.001$）。CYP2C19*3携带者的血小板聚集率和非携带者之间差异无统计学意义。246名患者中，仅3例（1.22%）CYP2C19*17携带者，携带者和非携带者间血小板聚集率差异亦无统计学意义。PON1Q192R和ABCB1C3435T变异型等位基因携带者的氯吡格雷抗血小板反应性与非携带者之间差异不存在统计学意义（分别$P = 0.91$，$P = 0.80$；图1）。

表1 患者临床特征

Table 1 General characteristics of subjects ($n = 246$)

临床特征	统计值
年龄(岁，$\bar{x} \pm s$)	70.55±6.98
男性[*n*(%)]	140(56.9)
体质量指数(kg/m^2，$\bar{x} \pm s$)	24.85±3.43
收缩压(mmHg，$\bar{x} \pm s$)	143.54±26.78
舒张压(mmHg，$\bar{x} \pm s$)	82.14±18.62
高血压[*n*(%)]	186(75.6)
总胆固醇(mmol/L，$\bar{x} \pm s$)	4.16±0.92
甘油三酯(mmol/L，$\bar{x} \pm s$)	1.47±0.87
低密度脂蛋白(mmol/L，$\bar{x} \pm s$)	2.43±0.79
高密度脂蛋白(mmol/L，$\bar{x} \pm s$)	1.13±0.29
高脂血症[*n*(%)]	127(51.62)
糖尿病[*n*(%)]	84(31.15)
肌酐(μmol/L，$\bar{x} \pm s$)	80.30±34.47
白细胞计数[$\times 10^9$/L，中位数]	6.41
血小板计数($\times 10^9$/L，$\bar{x} \pm s$)	195.00±57.29
吸烟[*n*(%)]	86(34.96)
他汀[*n*(%)]	229(93.09)
β受体阻滞剂[*n*(%)]	151(61.38)
ACEI或ARB[*n*(%)]	113(45.93)
利尿剂[*n*(%)]	62(25.2)
硝酸酯类[*n*(%)]	217(88.21)
奥美拉唑[*n*(%)]	14(5.69)
钙离子阻滞剂[*n*(%)]	131(53.25)
阿司匹林[*n*(%)]	226(91.87)
替罗非班[*n*(%)]	50(20.36)
地高辛[*n*(%)]	23(9.35)

注：ACEI：血管紧张素转换酶抑制剂；ARB：血管紧张素受体拮抗剂。1mmHg=0.133kPa

表2 代谢候选相关基因的单核苷酸多态性的分布

Table 2 Distribution of single nucleotide polymorphism of candidate genes

SNP	基因型	*n*(%)	最小等位基因频率(%)	Hardy-Weinberg平衡*P*值
CYP2C19*2 (rs4244285)	*2/*2(AA)	21(8.54)	29.0	0.91
	*1/*2(GA)	103(41.87)		
	*1/*1(GG)	122(49.59)		
CYP2C19*3 (rs4986893)	*3/*3(AA)	0(0.00)	4.0	0.46
	*1/*3(GA)	22(8.94)		
	*1/*1(GG)	224(91.06)		
CYP2C19*17 (rs12248560)	*17/*17(TT)	0(0.00)	0.6	0.92
	*1/*17(CT)	3(1.22)		
	*1/*1 (CC)	243(98.78)		
PON1Q192R (rs662)	AA	34(13.82)	39	0.41
	AG	123(50)		
	GG	89(36.18)		
ABCB1C3435T （rs1045642）	TT	46(18.7)	42	0.60
	TC	116(47.15)		
	CC	84(34.15)		

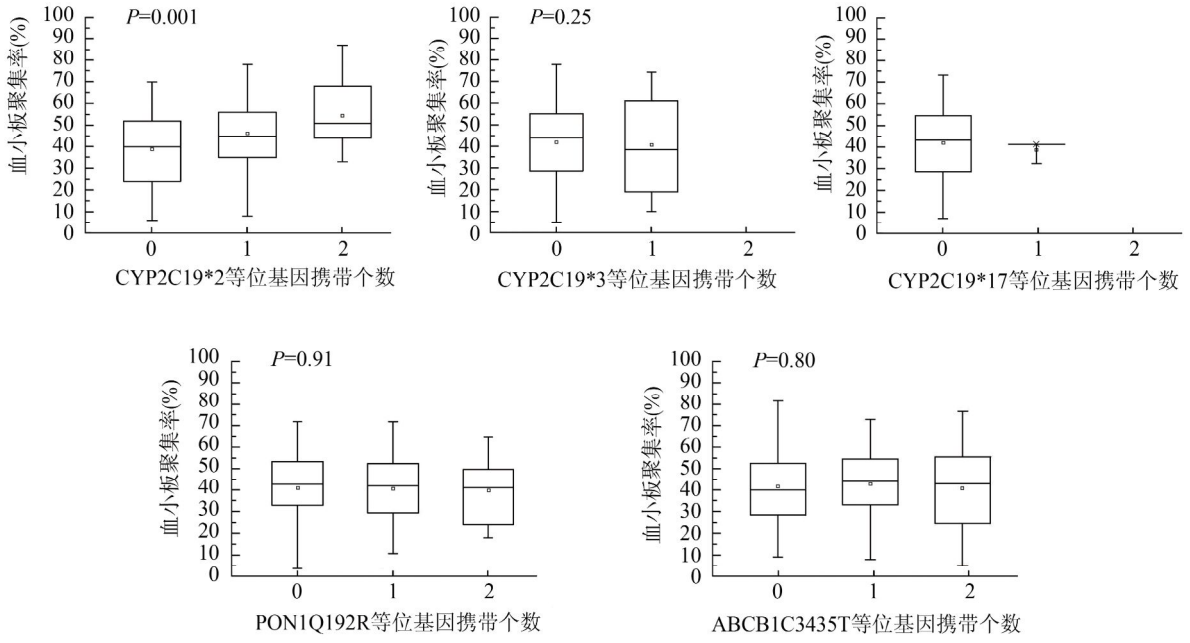

图1 候选基因变异型与氯吡格雷抗血小板反应性的相关分析

Figure 1 Correlation analysis of polymorphism of candidate genes with clopidogrel antiplatelet reactivity

2.4 基因多态性与氯吡格雷抗血小板治疗反应性的相关性分析

用Pearson相关分析氯吡格雷血小板聚集率与年龄、性别、体质量指数、病理生理指标以及治疗用药情况之间的相关关系（表3）。单因素分析发现，携带CYP2C19*2等位基因与患者的血小板聚集率呈正相关（$r = 0.23$，$P = 0.0001$）。携带CYP2C19功能缺失型等位基因（包括CYP2C19*1/*2，*2/*2，*2/*3，*1/*3以及*3/*3）与稳定剂量治疗下的高血小板聚集率相关（$r = 0.18$，$P = 0.006$）。服用质子泵抑制剂与稳定剂量治疗下的高血小板聚集率呈正相关（$r = 0.01$，$P = 0.05$；表3)。

采用多元逐步回归方程对上述候选因素进行多元回归分析，经校正年龄、性别、体质量指数、合并疾病和合并用药等临床环境相关因素后，CYP2C19*2仍与患者稳定剂量治疗下的血小板聚集率密切相关（$P = 0.001$；表3），该基因型能够解释22.2%（R = 0.222）的血小板聚集率的个体间差异。回归方程为Y =（6.74X + 40.17）%（X为携带CYP2C19*2基因型的个数；表4）。

表3 氯吡格雷抗血小板反应性的关联因素分析

Table 3 Correlation and regression analysis of factors relevent to clopidogrel antiplatelet reactivity

候选因素	单因素相关分析		多元逐步回归分析	
	*r*值	*P*值	*t*	*P*值
性别	0.10	0.11	1.44	0.15
年龄[2]	−0.02	0.78	0.09	0.99
体质量指数	0.12	0.07	1.63	0.10
Log10TG	−0.04	0.56	−0.79	0.43
Log10HDL-C	0.04	0.50	0.64	0.52
PPI	0.01	0.05	−1.93	0.06
钙拮抗剂	−0.009	0.89	−0.15	0.89
替罗非班	0.04	0.53	0.74	0.46
他汀	−0.02	0.78	−0.47	0.64
肌酐	0.003	0.96	0.08	0.93
糖尿病	0.02	0.77	−0.35	0.73
吸烟	0.03	0.60	0.45	0.65
CYP2C19*2	0.23	0.0001	3.48	0.001
CYP2C19*3	−0.096	0.29	−0.88	0.38
CYP2C19功能缺失型等位基因	0.18	0.006	−1.14	0.26
PON1Q192R	−0.05	0.42	−0.75	0.45
ABCB1	0.03	0.66	0.09	0.93

注: TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; PPI: 质子泵抑制剂。CYP2C19*17携带者的例数较少(*n*=3), 故未进行相关性分析

表4 逐步回归方程回归系数的估计和检验结果

Table 4 Results of stepwise regression analysis

变量	回归系数		标准回归系数b’	*t*	*R*	R^2	*P*值
	b	S_b					
常数项	40.17	1.66		24.22			0.000
CYP2C19*2	6.74	1.94	0.22	3.48	0.22	0.045	0.001

3 讨 论

近年来，冠心病的发病率呈逐年上升趋势，氯吡格雷已经广泛应用于ACS和PCI治疗后的抗血小板治疗[8,9]。氯吡格雷抗血小板反应性差异不仅给患者带来生命危险，而且给社会和个人造成沉重的经济负担。

目前研究表明，影响氯吡格雷抗血小板反应性的因素很多,包括遗传学因素(代谢相关基因变异)、临床因素（年龄、性别、体质量指数、吸烟、饮食、药物相互作用等）和病理生理因素（糖尿病、高脂血症）等[10,11]。众多证据表明，CYP2C19在氯吡格雷活化过程中起主导作用[12]，CYP2C19的功能缺失性等位基因变异型与个体间氯吡格雷反应性的差异显著相关[13,14]。但目前关于氯吡格雷药物基因组学的大型临床研究多数在西方人群中进行[15]，尚缺乏中国人群中氯吡格雷药物基因组学研究数据。除此之外，老年ACS患者发病隐蔽、病情重、基础疾病多、合并症病情复杂、用药种类多、药物代谢功能减退。研究发现，氯吡格雷抗血小板反应性存在较为显著的年龄相关性[5,6]，老年人群接受氯吡格雷治疗后有较高的血小板聚集率，且存在显著的个体间差异[5,6]。氯吡格雷药物基因组学相关因素是否在老年ACS患者的氯吡格雷治疗反应性个体间的差异中发挥作用尚未见研究报道。

本研究探讨了老年汉族ACS患者氯吡格雷抗血小板反应性的药物基因组学相关因素。结果发现，携带CYP2C19功能缺失型等位基因的ACS患者口服氯吡格雷抗血小板效果不理想，其中CYP2C19*2功能缺失型等位基因与氯吡格雷抗血小板反应性降低密切相关。这一结果与目前大型临床试验结果一致，提示临床需根据患者个体差异，积极调整抗血小板药物治疗，以减少ACS患者恶性心血管缺血事件的再发率。

本文纳入60岁以上的中国老年患者，在病例选取上具有一定的特异性。汉族老年ACS患者CYP2C19*2功能缺失型等位基因与氯吡格雷抗血小板反应性降低密切相关。除了药物基因组学影响因素外，我们还需慎重考虑老年患者的基础疾病、病理生理特点，合并用药等影响因素。本研究发现，经校正年龄、性别、体质量指数、合并疾病和合并用药等临床环境相关因素后，CYP2C19*2仍与老年

ACS患者氯吡格雷稳定剂量治疗下的血小板聚集率密切相关。因此，本研究为应用药物基因组学指导老年ACS患者的氯吡格雷抗血小板治疗方案提供了依据。有必要进行大规模的临床试验，深入研究应用药物基因组学指导氯吡格雷抗血小板治疗为老年ACS患者带来的获益。

总之，本研究发现，CYP2C19*2是影响中国汉族老年ACS患者的氯吡格雷抗血小板反应性的主要药物基因组学相关因素。携带该基因变异型的患者口服氯吡格雷抗血小板效果可能不理想，临床有必要根据患者的个体遗传特征，积极调整抗血小板药物治疗，以减少老年患者恶性心血管事件的发生。

【参考文献】

[1] Paré G, Mehta SR, Yusuf S, *et al*. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment[J]. N Engl J Med, 2010, 363(18): 1704-1714.

[2] Zabalza M, Subirana I, Sala J, *et al*. Meta-analyses of the association between cytochrome CYP2C19 loss-and gain-of-function polymorphisms and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel[J]. Heart, 2012, 98(2): 100-108.

[3] Kolandaivelu K, Bhatt DL. Overcoming 'resistance' to antiplatelet therapy: targeting the issue of nonadherence[J]. Nat Rev Cardiol, 2010, 7(8): 461-467.

[4] Holmes MV, Perel P, Shah T, *et al*. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2011, 306(24): 2704-2714.

[5] Ancrenaz V, Daali Y, Fontana P, *et al*. Impact of genetic polymorphisms and drug-drug interactions on clopidogrel and prasugrel response variability[J]. Curr Drug Metab, 2010, 11(8): 667-677.

[6] Tanaka E. *In vivo* age-related changes in hepatic drug-oxidizing capacity in humans[J]. J Clin Pharm Ther, 1998, 23(4): 247-255.

[7] Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, *et a1*. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(10): 1820-1826.

[8] Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, *et al*. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy[J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 90(2): 328-332.

[9] Cuisset T, Morange PE, Alessi MC. *et al*. Recent advances in the pharmacogenetics of clopidogrel[J]. Hum Genet, 2012, 131(5): 653-664.

[10] Sibbing D, Steinhubl SR, Schulz S, *et al*. Platelet aggregation and its association with stent thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients: initial evidence of a therapeutic window[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(4): 317-318.

[11] Gurbel PA, Antonino MJ, Tantry US. Recent developments in clopidogrel pharmacology and their relation to clinical outcomes[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2009, 5(8): 989-1004.

[12] Sibbing D, Schulz S, Braun S, *et al*. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(2): 250-256.

[13] Gurbel PA, Tantry US, Shuldiner AR, *et al*. Genotyping: one piece of the puzzle to personalize antiplatelet therapy[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(2): 112-116.

[14] Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, *et al*. Adenosine diphosphate-inducible platelet reactivity shows a pronounced age dependency in the initial phase of antiplatelet therapy with clopidogrel[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(1): 37-42.

[15] Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, *et al*. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2011, 343: d4588.

（编辑：王雪萍）