

医学
拾萃

IMPROVE REVIEW

血栓弹力图篇

Thromboelastography

二〇二〇年四月刊

April, 2020

Article Reading Guidance
文献导读

Article Abstract Collection
文献摘要

Featured Article
文献精读

Original Article Reading
文献原文

IMPROVE 陽普醫療
IMPROVE MEDICAL

医学
拾萃

CONTENTS

 Article Reading Guidance
文献导读 | p01

 Article Abstract Collection
文献摘要 | p11

 Featured Article
文献精读 | p26

 Original Article Reading
文献原文 | p33

主编 邓冠华 博士
Chief Editor Dr. Guanhua Deng

联合主编 朱勇 博士
Co-Editor-in-Chief Dr. Yong Zhu

执行主编 高树勇
Executive Editor Shuyong Gao

专刊编辑 李小林 博士 孙其岭 博士 杨艳 博士
Special Editor Dr. Jerry Li Dr. Qiling Sun Dr. Yan Yang

田艳丽 博士 罗江兰
Dr. Yanli Tian Jianglan Luo

审核编辑 吴涛明
Audit Editor Taoming Wu

协作单位 阳普学院
Partnership Improve College

广东省医用材料血液相容性研究企业重点实验室
Guangdong Enterprise Key Laboratory of
Blood Compatibility of Medical Materials

美国吉迪思诊断有限公司
GIMDx, Inc.

联系方式 yxsc@improve-medical.com
Contact Us

 **陽普醫療**
IMPROVE IMPROVE MEDICAL



电子文献



Article Reading Guidance

文献导读

抗血小板药物被广泛应用于心脑血管疾病的治疗，然而，已有充分的证据提示，不同个体之间的药物反应性有显著差异，因此未来实施个性化抗血小板治疗策略将是必然趋势。导致抗血小板药物个体化差异的因素有很多种，其中最重要的原因之一是血小板基因多态性的存在。血栓弹力图作为一种新型的血液检测技术，其在抗血小板药物监测方面的贡献越来越受到重视。本文将详细探讨血栓弹力图作为抗血小板药物疗效监测工具时，其与血小板基因多态性的关联。

血栓弹力图检测与血小板基因多态性的关联

心脑血管病已成为我国居民首位死亡原因，且以冠心病和缺血性脑血管病为主。经皮冠状动脉介入治疗和神经介入分别是治疗冠心病和缺血性脑血管病的一种重要手段，能够显著地降低疾病的致残、病死及卒中复发率。抗血小板药物治疗是预防支架内血栓形成的重要方法，也是保证介入治疗安全性和有效性的基础。依据 CURE、CREDO 等多个大规模临床试验结果，阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗方案已经被欧美心血管病指南定为冠心病，尤其是急性冠脉综合征（Acute coronary syndrome, ACS）抗血栓治疗的标准推荐方案。但是由于患者间存在较大个体差异，即使接受规范的抗血小板治疗，部分患者仍会发生血栓事件，即抗血小板药物抵抗。抗血小板药物抵抗的发生是多因素的，主要包括药物的生物学特性，多通路的血小板活化，受体的基因多态性以及药物之间的相互作用。其中，由血小板基因多态性引起的药物抵抗得到了研究人员的广泛关注。血栓弹力图由于其能够迅速、准确地对血小板活性和聚集能力做出准确评价，同时可以筛查个体对抗血小板药物的敏感性，因此为更好地指导临床诊疗提供了新坐标。

1. 血小板在血栓形成中的作用

在血栓形成过程中，血小板起着非常关键的作用。血小板在血栓形成过程中要经历 5 个阶段，即粘附、初次聚集、变形、释放和二次聚集，其主要作用机制如下：当血管内皮细胞损伤时，在血管性血友病（VonWillebrand, vW）因子的介导下，血小板迅速通过血小板膜糖蛋白 I（Glycoprotein I, GPI）与血管内皮暴露的胶原发生粘附。粘附一旦发生了，血小板的聚集过程也随即发生^[1]。当聚集刚开始的时候，血小板由圆形变成球形，并伸出一些类似小刺的伪足；同时血小板脱

粒，即原来贮存在致密颗粒中的二磷酸腺苷（Adenosine diphosphate, ADP）、5-羟色胺等活性物质被释放（如下图 1、2）。暴露的胶原、ADP 的释放以及凝血过程形成的凝血酶等物质，又能进一步地作为诱导物质，刺激血小板发生大量的二次聚集^[2]。当血小板聚集成止血栓时，凝血过程已在局部进行，血小板已暴露大量磷脂表面，为因子 X 和凝血酶原的激活提供了极为有利的条件。血小板聚集后，其 α-颗粒中的各种血小板因子释放出来，促进血纤维的形成和增多，并网罗其它血细胞形成凝块^[3]。

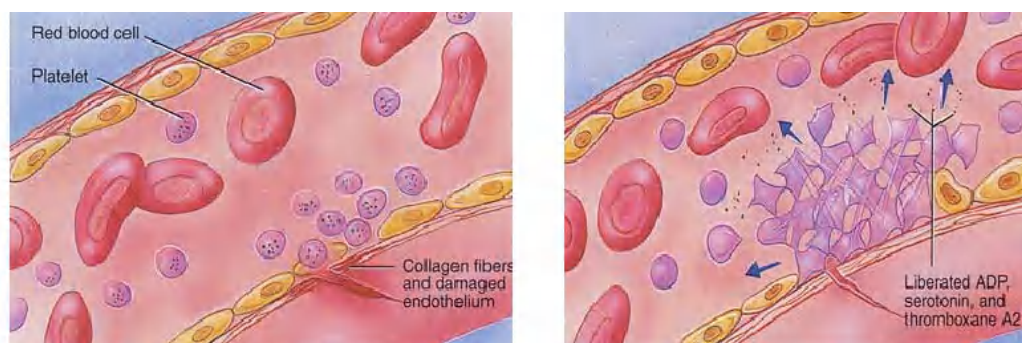


图 1. 血小板的粘附、初次聚集、变形和释放



图 2. 血小板的活化变形

在上述过程中，血小板的聚集功能非常重要。在血小板聚集过程中，胶原、5-羟色胺、ADP、肾上腺素、凝血酶和血栓素 A₂ (Thromboxane A₂, TXA₂) (由花生四烯酸产生) 均可作为诱导剂，诱导血小板的聚集。它们主要是和血小板上相应的受体进行结合，启动血小板胞内信号传导，最终使胞内环磷酸腺苷 (Cyclic Adenosine monophosphate, cAMP) 浓度下降，胞内钙离子浓度上升，血小板膜糖蛋白 (Glycoprotein, GP) IIb/IIIa 发生变构，并在钙离子的作用下暴露纤维蛋白原受体，从而使其与相邻血小板结合并聚集成团^[4]。

其中，二磷酸腺苷 (ADP) 途径和花生四烯酸 (Arachidonic acid, AA) 途径是两条重要的血小板聚集途径。在 ADP 途径中，血小板致密颗粒中的 ADP 释放后，与血小板表面 ADP 受体结合，引起血小板的大量聚集。ADP 受体是一种嘌呤受体，它是噻吡啶类药物的作用靶点，有 P₂Y₁、P₂Y₁₂ 两种亚型，其中 P₂Y₁₂ 受体在血小板活化中更重要；在 AA 途径中，AA 以磷脂的形式存在于细胞膜中，当血小板被表面激活时，血小板细胞内的磷脂酶 A₂ 也被激活。在磷脂酶 A₂ 的催化作用下，AA 从质膜的磷脂中分离出来。AA 在血小板的环氧酶 (Cyclooxygenase, COX) 作用下，产生前列腺素 G₂ (Prostaglandin G₂, PGG₂) 和前列腺素 H₂ (Prostaglandin H₂, PGH₂)，其中 PGH₂ 在血栓素合成酶的

催化作用下，形成大量 TXA₂^[5]。TXA₂ 使血小板内 cAMP 减少，是血小板强聚集剂，能够活化血小板，使其释放和聚集^[6]。



2. 常用的抗血小板药物

目前临床上常用的抗血小板药物主要作用靶点在于血小板聚集过程的各个环节。常见的抗血小板药物为环氧酶抑制剂、ADP 受体拮抗剂、血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂，以及提高 cAMP 药物等 (如图 1)。

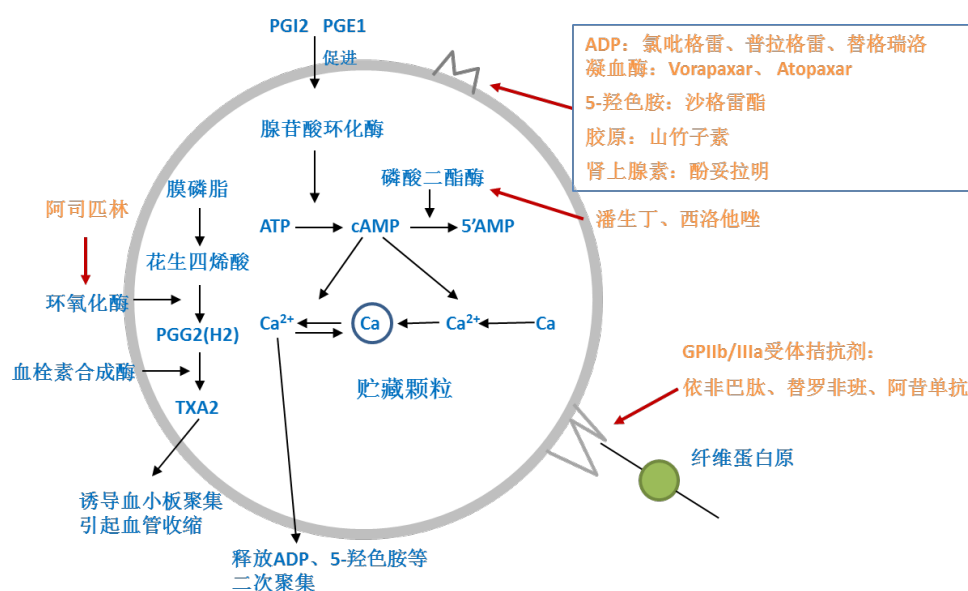


图3. 临床上常用的抗血小板药物

2.1 环氧化酶抑制剂

在抑制 AA 途径中，临床上常用的抗血小板药物是阿司匹林。阿司匹林是最早使用的口服抗血小板药物，目前仍作为基础治疗药物被广泛使用，具有经济、高效的特点。阿司匹林的作用机制是与血小板的环氧化酶活性位点发生共价键性乙酰化，使得血小板环氧化酶活性受到抑制，从而减少 TXA2 的产生^[7]。到目前为止，大量循证医学已证实阿司匹林可减少约 25% 的心脑血管事件，是冠心病和脑血管一级预防和二级预防的最有效的药物之一^[8]。它不仅可以减少心血管病病死率，预防心肌梗死、脑卒中或血管阻塞性疾病的发生，还有助于维持血管外科手术或血管介入治疗后的血管畅通，尤其是对有动脉血栓的高危患者更有效^[9,10]。

2.2 ADP 受体拮抗剂

2.2.1 氯吡格雷

氯吡格雷是目前临床上最为常见的一种噻吩吡啶类受体拮抗剂。氯吡格雷是一种前体药物，药物本身在体外并不具有活性。口服在小肠通过 P-糖蛋白主动转运后吸收，进入体循环后主要在肝脏代谢，其中约 85% 的药物经过羧酸酯酶代谢成无活性物质而排出体外，余下的 15% 药物在肝脏中经细胞色素氧化酶 P450 (Cytochrome P450, CYP450) 系统经过两步氧化还原反应转变为含巯基的活性代谢产物，该活性代谢产物可高度选择性、不可逆地与血小板膜表面的 ADP 受体结合，从而发挥抑制血小板聚集的作用。氯吡格雷的口服吸收受到 ABCB (MDR1) 基因编码的 P-糖蛋白调控，酯酶代谢主要受

由 CES1 基因编码的羧酸酯酶调控，氧化反应由 P450 系统调控，起主要作用的是 CYP2C19、CYP3A4、PON1 等。经多个大规模临床试验证实，氯吡格雷在急性冠脉综合征 (Acute coronary syndrome, ACS) 及经皮冠状动脉介入治疗 (Percutaneous coronary intervention, PCI) 围术期具有良好的疗效和安全性，在欧美已相继进入多个临床用药指南^[11]。

在上述过程中，氯吡格雷被 CYP 450 酶系催化的过程分为两步：第一步是将氯吡格雷氧化成 2-氧基-氯吡格雷，其催化酶主要包括 CYP2C19、CYP1A2 和 CYP2B6，第二步是经过 CYP2C19、CYP3A4、CYP2C9、CYP2B6 等催化作用，将第一步得到的产物水解成具有药理活性的硫醇衍生物 R-130964。在两步代谢中，CYP2C19 的作用分别占 45% 和 20%。由此可以看出，CYP2C19 的活性对氯吡格雷的代谢过程有着重要的影响^[12]。

2.2.2 替格瑞洛

替格瑞洛是一种新型的口服抗血小板药物，于 2010 年开始正式上市，具有口服吸收活性，无需经过肝脏酶系生物转化。其通过直接、可逆地作用于 P2Y12 受体而发挥抑制血小板相互聚集的效果。与氯吡格雷相比，具有起效迅速，个体疗效差异更加一致的优点，并且终止用药后可以在短时间内恢复血小板活性和功能^[13]。

2.2.3 普拉格雷

普拉格雷和氯吡格雷一样，也是一种前体药物。它同样需

要经过细胞色素 P450 酶代谢形成活性代谢产物, 然后可选择性地、不可逆地与 P2Y₁₂ 受体结合^[14]。然而不同之处在于氯吡格雷的代谢主要依赖 CYP2C19 的活性, 而普拉格雷在体内代谢的主要催化酶是 CYP3A4 和 CYP2B6, 且普拉格雷体内活性代谢产物的浓度较氯吡格雷更高, 因此起效更快。更为重要的是, CYP450 基因的多态性以及质子泵抑制剂都不会影响普拉格雷的体内代谢过程^[15]。

2.3 血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂

该类药物通过与血小板膜上 GPIIb/IIIa 受体结合, 从而使受体不能与纤维蛋白原结合, 最终抑制血小板聚集。由于血小板 GPIIb/IIIa 受体和纤维蛋白原结合是血小板聚集的必经途径, 因此血小板 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂可以有效地抑制血小板聚集。目前已通过美国 FDA 认证的三种血小板 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂分别是阿昔单抗、依替巴肽、替罗非班, 其均属于静脉注射剂。

2.4 其它的抗血小板药物

西洛他唑是一种新型的抗血小板治疗药物, 能通过抑制磷酸二酯酶活性, 使 cAMP 浓度增加, 从而抑制血小板的聚集^[16]。除此之外, 其它的抗血小板药物还包括胶原受体拮抗剂山竹子素、5-羟色胺受体拮抗剂沙格雷酯等。

3. 药物抵抗及基因多态性

在上述抗血小板药物中, 环氧合酶抑制剂和 ADP 受体抑制剂被广泛应用于各种抗栓治疗中。其中, 阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗方案已经被欧美心血管病指南定为冠心病, 尤其是急性冠脉综合征 (Acute coronary syndrome, ACS) 抗血栓治疗的标准推荐方案^[17]。双联抗血小板治疗的机制在于: 阿司匹林和氯吡格雷具有不同的作用位点, 其中阿司匹林通过抑制血小板代谢过程中的环氧合酶发挥抗血小板作用, 氯吡格雷则选择性及特异性干扰二磷酸腺苷(ADP)介导的血小板活化。研究证实, 虽然阿司匹林对氯吡格雷抑制血小板聚集的作用没有影响, 但氯吡格雷却增强了阿司匹林抑制血小板聚集的作用, 因此, 两药具有协同作用^[18]。但是由于患者间存在较大个体差异, 即使接受规范的抗血小板治疗, 部分患者仍会发生血栓事件, 即抗血小板药物抵抗。目前, 对抗血小板药物抵抗的研究工作都集中在阿司匹林和氯吡格雷上。

3.1 阿司匹林抵抗与基因多态性的关系

虽然阿司匹林的抗血小板作用得到广泛认可, 但是在服用阿司匹林的冠心病患者中仍然有心血管事件的发生^[19]。荟萃分析显示, 与非耐药患者相比, 阿司匹林耐药患者的死亡、心肌梗死或脑血管事件的风险显著增加^[20]。有研究表明^[21,22], 在

已经接受阿司匹林治疗的患者中, 约 30% ~ 40% 会有卒中复发的风险; 且在心血管疾病患者中, 阿司匹林抵抗 (Aspirin resistance, AR) 发生率为 5.5% ~ 60%。

通过研究发现, 可能导致 AR 的因素主要包括以下几个方面: (1) 参与血小板聚集的酶的遗传变异, 如血小板糖蛋白受体 (GPIa 和 GPIb) 和环氧合酶 (COX-1)。(2) 临床观察: 患者的依从性差, 用药剂量、疗程不足以及药物之间的相互制约 (如非甾体类抗炎药, 其可竞争性地结合 COX-1) 都是造成阿司匹林抵抗的重要原因。(3) 细胞因素, 包括: COX-1 抑制不足, 过度表达 COX-2 mRNA, 红细胞诱导的血小板激活^[23,24]。其中基因多态性被认为是导致患者出现 AR 的主要因素之一。目前报道较多的有 COX-1 基因多态性、GPIIb/IIIa 受体复合物的基因多态性等。



3.11 环氧合酶的基因多态性

环氧合酶 (COX) 是催化 AA 生成 TXA₂ 的关键酶, 在体内以两种同工酶的形式存在: COX-1 与 COX-2, 两者均可作用于 AA 产生 TXA₂。其中, COX-1 是结构酶, 正常生理情况下即存在, 可在多数细胞和组织中表达, 主要介导生理性前列腺素类物质形成, 具有调节血小板功能活性和调控凝血功能^[25]。而 COX-2 是诱导酶, 可在血管内皮细胞、平滑肌细胞和血小板中有不同程度的表达, 但半衰期较短。正常情况下, 在多数组织内检测不到 COX-2 的 mRNA 和蛋白质。其主要存在于炎症部位, 促使炎性前列腺素类物质的合成, 可引起炎症反应。血小板中的 COX-1 可以被阿司匹林不可逆地乙酰化, 从而抑制血小板聚集。与 COX-1 相比, 阿司匹林抑制血小板中可被诱导表达的 COX-2 的作用要弱 170 倍^[26], COX-2 略有增加, 阿司匹林就不能完全抑制血栓素的生成, 因此小剂量阿司匹林不足以抑制 COX-2^[27]。而在炎症刺激下, 血小板表达 COX-2 的能力可提高一倍, 因此 COX-2 的存在可能是患者发生阿司匹林抵抗的一个重要原因。

目前, COX-1 基因存在 20 多个变异体, 大多数变异体并不常见, 且几乎都是同义的, 也就是说 COX-1 可能是高度保守的蛋白^[28]。关于 COX-1 基因多态性与阿司匹林疗效的关

系, 学者们做了大量的研究工作。MAREE 等^[29]通过研究 COX-1 五种常见的基因型, 即 A-842G, C22T (R8W)、G128A(Q41Q)、C644A (G213G) 和 C714A (L237M), 对 AA 诱导的血小板聚集和血栓素的产生的影响时发现, -842G 等位基因似乎对阿司匹林耐药单倍型有显著贡献, 其能够使 AA 诱导的血小板聚集增强, 且能使 TXA₂ 的生成增多。序列分析表明, A-842G 是 COX 的启动子变异体, 其与信号肽变异体 C50T(P17L)存在着连锁不平衡现象。有趣的是, 这一研究结果和 Ulrich 等的研究一致。Ulrich 等^[30]发现常见的 P17P (C50C) 基因型携带患者在服用阿司匹林之后患结肠腺瘤的可能性比不服用阿司匹林患者要小, 即在 P17P 基因型携带者能够明显的增强阿司匹林效应。除了启动子变异体 A-842G 和信号肽变异体 C50T(P17L), Agúndez 等^[31]在一篇综述中报道, 欧洲受试者阿司匹林耐药的主要 COX-1 靶点是 rs3842787 和 rs5789, 非洲受试者的主要 COX-1 靶点是 rs3842789 和 rs3842792, 而中国受试者的主要 COX-1 靶点是 rs1330344。rs1330344 的频率很高, 其等位基因-1676G 的发生频率为 0.40。

除此之外, 有研究表明 COX-2 (rs20417) 也和阿司匹林抵抗有关^[32]。但是针对这一结论, 研究结果是不一致的。Xingyang Yi 等^[33]认为 COX-2 (rs20417) 与阿司匹林的低反应性无关。另外, 有多篇文献^[21,34]报道 COX-2 G765C 与阿司匹林抵抗无关。



3.12 其他相关基因的多态性

由于药物的协同作用, 国内外的文献表明, 阿司匹林抵抗还和 GPIa、GPIIb^[21]、P2Y₁₂、P2Y₁^[35]和 GPIIb/IIIa 等基因的多态性相关。但是关于这些基因的多态性和 AR 的联系, 很多文献的研究结果是彼此间相互矛盾的。如一些研究^[35,36]表明 GPIIb/IIIa 变异体与阿司匹林抵抗有关, 但在其他的研究^[37]中尚未发现这种关联。这些有争议的结果反映了遗传因素促成阿司匹林抵抗机制的复杂性, 且由于文献缺乏一致性的研究结果, 使得很难定义这些基因变异对阿司匹林反应的影响。

3.2 氯吡格雷抵抗与基因多态性的关系

由于氯吡格雷代谢的复杂性, 使得氯吡格雷抵抗 (Clopidogrel resistance, CR) 同样是当今临床医师面临的焦点和难点^[38]。研究显示, 4% ~ 30% 的患者接受常规剂量的氯吡格雷治疗后, 出现 CR^[39]。CR 的影响因素很多, 可分为外在因素和内在因素: 外在因素包括患者服用的氯吡格雷剂量不足、部分国产剂型氯吡格雷生物利用度低、患者服药依从性差、药物间相互作用 (如质子泵抑制剂竞争抑制氯吡格雷与细胞色素 P450 结合) 等; 内在因素包括氯吡格雷吸收代谢过程相关的基因多态性、氯吡格雷作用受体 P2Y₁₂ 的基因多态性、二磷酸腺苷释放增加以及血小板激活的其他途径 (比如炎症因子、肾上腺素、胶原、凝血酶诱导) 等。其中, 基因多态性被认为是引起临床 CR 最重要的因素^[40]。

通过对文献的整理和分析发现, 目前研究最多的是 CYP2C19 基因多态性和 CR 的关系。这是因为 CYP2C19 基因参与了氯吡格雷在肝脏中的代谢活化过程, 在形成中间代谢产物过程中有 45% 是由 CYP2C19 基因编码的蛋白质介导的, 在形成最终活性代谢产物的过程中有 20% 是由 CYP2C19 基因编码的蛋白质介导的, 因此, 该基因在氯吡格雷体内代谢过程中发挥了重要的作用。CYP2C19 基因存在单核苷酸多态性现象, 其突变位点有很多, 目前已经发现的等位基因至少有 35 个。CYP2C19 基因多态性在不同人种分布差异较大, CYP2C19 的 *1、*2、*3 和 *17 在不同的人群中所占的比例比较稳定并且较高。而酶的活性及表达受突变等位基因的影响, 其中 CYP2C19*1 为编码正常酶活性的基因, CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 为最常见的功能缺失等位基因 (弱代谢), CYP2C19*17 为功能增强等位基因。大量的研究表明, 在亚裔人群中, 能造成细胞色素 P450 酶活性下降或者失活的等位基因有两型, 一种是 CYP2C19*2 型, 一种是 CYP2C19*3 型, 这两种等位基因的变异均会造成氯吡格雷的疗效下降, 导致血栓事件增加^[41-49]。只有少数的临床研究表明 CYP2C19 基因型的变异不影响氯吡格雷的临床疗效^[50], 通过分析原因发现其反映的是基因和非基因等综合因素对氯吡格雷生物激活及药物反应的影响, 而 CYP2C19 基因型多态性仅仅是影响因素之一。

另一方面, P2Y₁₂ 受体是血小板激活途径中至关重要的要素, P2Y₁₂ 基因多态性和 CR 的相关性也是学者们研究的热点。有研究表明 rs6785930 C > T 和 rs6809699 G > T 与氯吡格雷抵抗及一些不良事件的发生有关^[51]。此外, 在研究 P2Y₁₂ 多态性对氯吡格雷和血栓性疾病反应中, 出现了相互矛盾的研究结果。Fontana 及其同事^[52]认为, ADP 诱导的血小板聚集与健康受试者 P2Y₁₂ 的单倍型有关, H2 单倍型的携带者和抑

制血小板功能无关。而 Staritz 等^[53]研究表明纯合子 H2 基因型和氯吡格雷抵抗有关。不仅如此, Zoheir 和同事^[38]发现 rs2046934 T > C 多态性与 ADP 引起的小血小板活化反应增加有关联。相反, Ulehlova 等^[39]发现 rs2046934 T > C 和 rs6785930 C > T 的突变状态与 75mg 氯吡格雷抗血小板治疗的反应之间没有显著的相关性。因此, P2Y₁₂ 基因多态性与 CR 的相关性是充满争议的, 有待进一步的研究。

除此之外, 氯吡格雷吸收代谢过程相关的基因, 如 ABCB1、CES1、CYP3A、PON1 等, 这些基因的多态性也被少数学者们研究, 但是大部分的研究工作都没有很好的一致性, 研究结果的不一致以及论证的不足使得我们得不到确切的结论。

综上所述, 目前, 关于 AR 药物基因组学的研究相对较少, 不同的基因多态性是否与之相关还存在争论。从当前的证据来看, 没有公认的基因位点变异与阿司匹林抵抗相关; 氯吡格雷抵抗客观存在, 临床研究和指南均支持 CYP2C19 弱代谢与氯吡格雷抵抗有关。



4. 基因检测和血栓弹力图在抗栓治疗中的应用

针对临床上抗血小板药物抵抗这一现象的日趋深入, 个体化抗栓治疗是非常必要的。而要查明个体差异的原因、做到个体化用药, 就需要进行血小板功能检测, 从而尝试指导患者抗血小板药物的合理选择。

4.1 基因检测在抗栓治疗中的应用

目前 CYP2C19 基因多态性已经得到分子诊断学证实。CYP2C19 基因型检测的潜在好处在于, 当考虑在 ACS/PCI 术后患者使用与氯吡格雷治疗时, 可以识别心血管事件风险较高的基因型, 并考虑采用其他抗血小板治疗策略。然而, 尽管有许多证据表明 CYP2C19 功能缺失基因型增加 ACS/PCI 术后使用与氯吡格雷治疗的患者出现不良心血管事件风险, 但还缺乏随机临床试验证明 CYP2C19 基因型检测可以提高临床效果。有公司已经开发了一些床边基因型检测系统, 现在一些

医学研究中心已经把它应用早期基因型检测系统到临床中。值得注意的是, 这些个体化用药建议主要用于 ACS/PCI 患者。目前还没有数据支持 CYP2C19 基因型检测用于其他场合的用药指导。另外, 目前没有数据支持 CYP2C19 基因型检测用于儿科的氯吡格雷用药指导。然而, 没有理由怀疑在儿童中 CYP2C19 突变等位基因对氯吡格雷代谢的影响会与成人不同。

然而基于基因型进行氯吡格雷处方的临床证据还没有完全建立, 是否运用 CYP2C19 的基因检测和采取调整的治疗方案需要综合考虑。且已有文献^[54,55]表明, 临床上氯吡格雷抗血小板作用受诸多因素影响, 一种 CYP2C1 功能缺失等位基因的携带状态仅能解释约 12% 的氯吡格雷治疗反应。因此, 要想对抗血小板药物的疗效进行全面监测, 血栓弹力图等血小板功能检测方法必不可少。

4.2 血栓弹力图在抗栓治疗中的应用

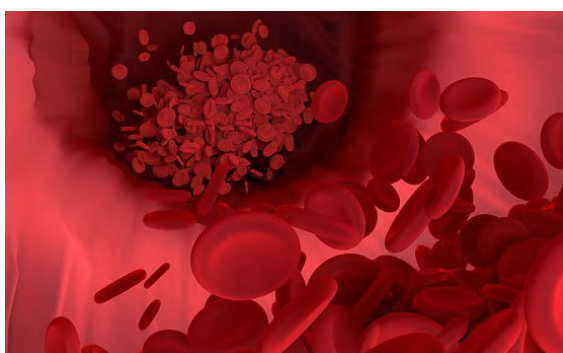
血栓弹力图 (thromboelastogram, TEG) 是一种利用物理感应的原理监测血液凝固动态变化 (包括纤维蛋白的形成速度, 溶解状态和凝块的坚固性、弹力度) 的新型血小板功能测定方法^[56]。TEG 在检测时主要利用不同激活剂或诱导剂, 如高岭土、花生四烯酸、二磷酸腺苷等实现凝血系统的激活, 血液样本在凝固和溶解的过程中, 通过感应阻力大小的不同可以反映出血凝块强度的变化, 此信息反映至绘图纸上即可构成特定的 TEG 曲线。通过多个参数对曲线进行定量分析, 可对血小板、纤维蛋白原以及凝血因子的活性和功能做出准确判断。有研究显示, 在血栓弹力图检测指导下的抗血小板药物调整能够有效改善冠心病患者的远期预后, 实现临床效益最大化^[57,58]。

血栓弹力图配套有七种检测试剂盒, 其中血小板图试剂盒有三种, 即 AA 血小板图试剂盒、ADP 血小板图试剂盒和 AA & ADP 血小板图试剂盒。它们通过用诱导剂花生四烯酸 (AA) 或/和磷酸二酯酶 (ADP) 激活血小板, 使其发生聚集, 在临床上可以分别对阿司匹林和氯吡格雷或替格瑞洛的血小板抑制作用做出快速分析和准确检测, TEG 这种个性化的作用机制能够明确地对抗血小板药物“抵抗”做出区分, 对采取针对性的个体化抗血小板治疗具有重要的临床指导意义。

TEG 有两个重要的参数可以用于临床抗栓效果的评价。一方面, 在 TEG 检测过程中, 诱导剂 AA 和 ADP 介导的血小板聚集在凝血级联反应中所发挥的作用可以通过公式分别被量化: 血小板聚集抑制率 = $[1 - (\text{MA}_{\text{AA}}/\text{ADP} - \text{MA}_{\text{fibrin}})] / (\text{MA}_{\text{thrombin}} - \text{MA}_{\text{fibrin}}] \times 100\%$, 即可直接得到抗血小板药物阿司匹林与氯吡格雷或替格瑞洛对血小板聚集率的影响

[59]。若用 2 $\mu\text{mol/L}$ ADP 诱导, 血小板聚集率 $> 70\%$, 即抑制率 $\leq 30\%$, 则称氯吡格雷抵抗; 若用 1 mmol/L AA 诱导, 血小板聚集率 $> 70\%$, 即抑制率 $\leq 50\%$, 则称阿司匹林抵抗[60]。另一方面, TEG 所描记的最大振幅(Maximum amplitude, MA)可以预测临床缺血事件的发生, 如 MAADP $> 47 \text{ mm}$ 对于长期缺血事件的发生具有较好的预测价值, 显著优于其他检测方法; 而 MAADP $< 31 \text{ mm}$ 具有预测出血事件的预测价值。

综上所述, TEG 不仅具有评估抗血小板药物疗效的功能, 还具有预测临床缺血事件发生的优势, 是一项具有较大临床意义和研究前景的检测项目。



5. 总结与展望

通过对文献的整体分析表明, 只有 CYP2C19 弱代谢与氯吡格雷抵抗有明确的相关性。而对于其它基因多态性与阿司匹林抵抗或氯吡格雷抵抗的关系没有呈现出明显的趋势, 且有的研究结果甚至是相互矛盾的。产生这些有争议的研究结果的潜在原因可能在于样本量差别悬殊、受试人群的不同、研究设计中对混杂因素的控制不同以及受试人群本身因素的复杂性等。

CYP2C19 基因多态性只能解释约 12% 的氯吡格雷治疗反应, 它并不是 CR 的唯一决定因素。因此在预测价值方面, 单纯的基因分型检测无法替代血小板抑制率检测。目前多家国内外权威机构建议: 不推荐对所有的冠心病患者进行常规的基因检测。但是由于 CYP2C19 基因型检测可以识别心血管事件风险较高的基因型, 因此可作为辅助手段联合血栓弹力图的检测对临床用药进行调整。

血栓弹力图不仅具有评估抗血小板药物疗效的功能, 还具有预测临床缺血事件发生的优势, 目前已有大量的文献报道其可以对冠心病患者进行临床抗血小板药物调整, 从而显著降低患者的心血管疾病发生风险, 血栓弹力图指导下的个体化抗血小板治疗对防治心血管疾病患者的心脏不良事件具有极其重要的临床意义。另一方面, 还需进一步深入研究基因多态性和抗

血小板治疗间的关系, 以减少不良心血管反应的发生, 由此可为心血管疾病的防治提供新途径, 为患者的个体化治疗提供美好的前景。此外, 还需要探索血栓弹力图检测和氯吡格雷相关基因型测定联合应用来指导个体化的抗栓治疗, 以使个体化抗血小板治疗朝着更精确、便捷、规范、多功能的方向发展, 从而更好指导临床疾病的诊治, 降低心血管血栓事件的发生率。

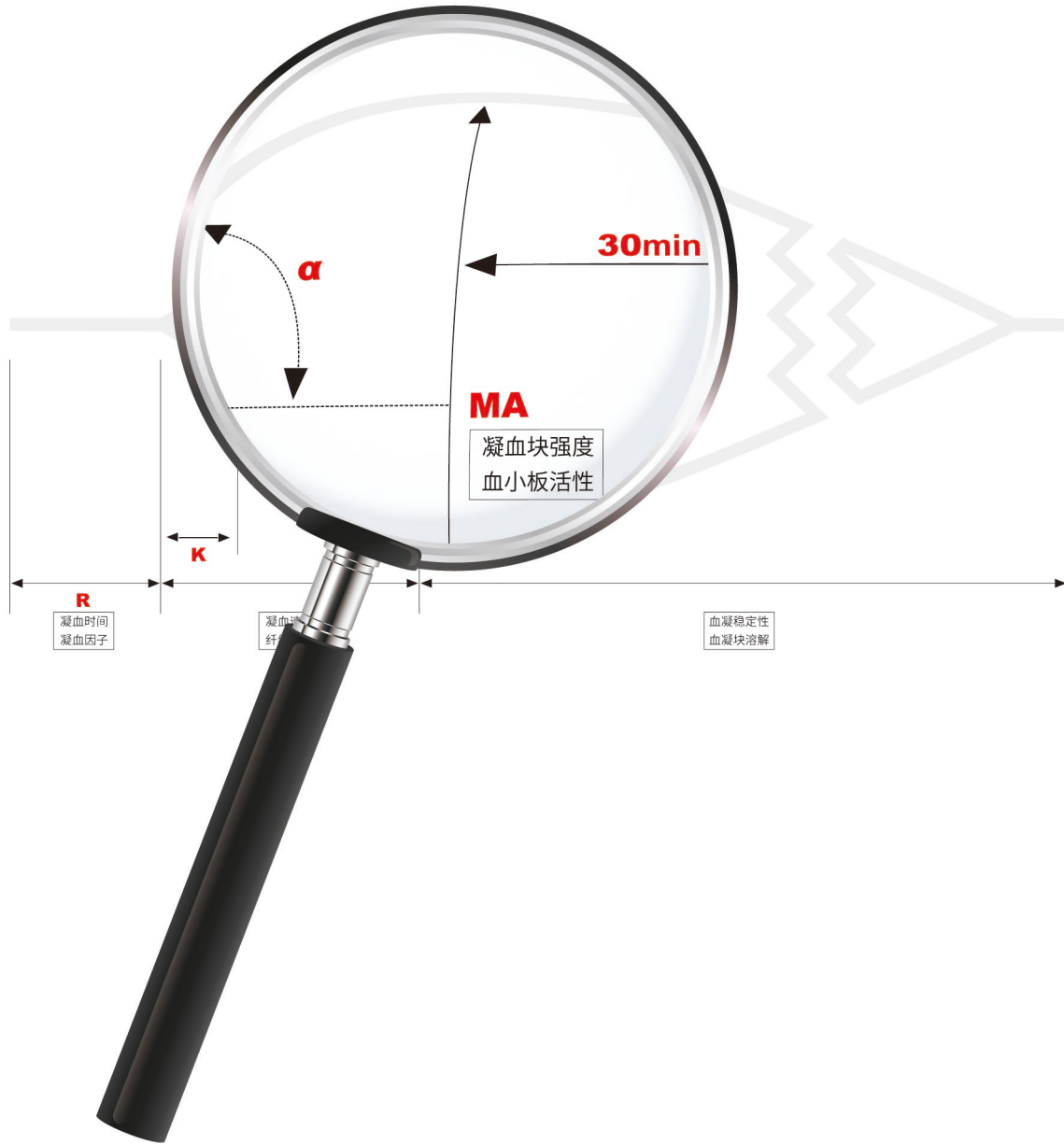
参考文献

1. Ibanez B, Vilahur G, Badimon J J. Pharmacology of thienopyridines: rationale for dual pathway inhibition[J]. European Heart Journal Supplements. 2006, 8(suppl_G): G3-G9.
2. Gawaz M. Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischemic myocardium[J]. Cardiovascular Research. 2004, 61(3): 498-511.
3. 张智明. 凝血酶的研究进展[J]. 海峡药学. 2006, 18(6): 1-3.
4. Nakahata N. Thromboxane A2: Physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology[J]. Pharmacology & Therapeutics. 2008, 118(1): 18-35.
5. Kaur B, Kaur M, Kaur N, et al. Engineered Substrate for Cyclooxygenase-2: A Pentapeptide Isoconformational to Arachidonic Acid for Managing Inflammation[J]. Journal of Medicinal Chemistry. 2019, 62(13): 6363-6376.
6. Grosser T, Fries S, Lawson J A, et al. Drug Resistance and Pseudoresistance[J]. Circulation. 2013, 127(3): 377-385.
7. Altman R, Luciani H L, Muntaner J, et al. The antithrombotic profile of aspirin. Aspirin resistance, or simply failure?[J]. Thrombosis journal. 2004, 2(1): 1.
8. Mason P J, Jacobs A K, Freedman J E. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease[J]. Journal of the American College of Cardiology. 2005, 46(6): 986-993.
9. Omari M A, Khader Y, Al-Azzam S I, et al. Knowledge, attitudes and current practice of Jordanian family physicians about prescribing aspirin in primary and secondary prevention of vascular diseases: a self-reported survey[J]. European Journal of Cardiovascular Nursing. 2010, 11(1): 9-13.
10. Schnell O, Erbach M, Hummel M. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease in diabetes with aspirin[J]. Diabetes and Vascular Disease Research. 2012, 9(4): 245-255.
11. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization[J]. EuroIntervention. 2015, 10(9): 1024-1094.
12. 刘颖. 噻吩并吡啶类 ADP 受体拮抗剂的研究[D]. 天津大学, 2013.
13. Lombo B, Díez J G. Ticagrelor: the evidence for its clinical potential as an oral antiplatelet treatment for the reduction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndromes[J]. Core evidence. 2011, 6: 31-42.
14. 王文王晓峰陈乃宏. 1 抗血小板聚集药物的机制研究进展_王晓峰[J]. 中国康复理论与实践. 2010, 16(10): 954-957.

15. Montalescot G, Wiviott S D, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial[J]. *The Lancet*. 2009, 373(9665): 723-731.
16. Omi H, Okayama N, Shimizu M, et al. Cilostazol inhibits high glucose-mediated endothelial-neutrophil adhesion by decreasing adhesion molecule expression via NO production [J]. *Microvascular Research*. 2004, 68(2): 119-125.
17. Yusuf S Z F M S. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation[J]. *N Engl J Med*. 2001, 345(7): 494-502.
18. Hobson A R, Qureshi Z, Banks P, et al. Effects of clopidogrel on "aspirin specific" pathways of platelet inhibition[J]. *Platelets*. 2009, 20(6): 386-390.
19. Larisa H. Cavallari P, Kathryn M. Momary P. Genomics and the Efficacy of Aspirin in the Treatment of Cerebrovascular Disease[J]. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2009, 11: 191-200.
20. Krasopoulos G, Brister S J, Beattie W S, et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*. 2008, 336(7637): 195-198.
21. AlAzzam S I, Alzoubi K H, Khabour O F, et al. The contribution of platelet glycoproteins (GPIa C807T and GPIIb C-5T) and cyclooxygenase 2 (COX-2G-765C) polymorphisms to platelet response in patients treated with aspirin[J]. *Gene*. 2013, 526(2): 118-121.
22. Alberts M J, Bergman D L, Molner E, et al. Antiplatelet Effect of Aspirin in Patients With Cerebrovascular Disease [J]. *Stroke*. 2004, 35(1): 175-178.
23. Braunwald E, Angiolillo D, Bates E, et al. Investigating the Mechanisms of Hyporesponse to Antiplatelet Approaches[J]. *Clinical Cardiology*. 2008, 31(S1): 121-127.
24. Bhatt D L. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity**Editorials published in the Journal of the American College of Cardiology reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College of Cardiology.[J]. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004, 43(6): 1127-1129.
25. Collaboration A T. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [J]. *BMJ*. 2002, 324(7329): 71-86.
26. Michos E D, Ardehali R, Blumenthal R S, et al. Aspirin and Clopidogrel Resistance-Reply-I[J]. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006, 81(7): 990.
27. Patrignani P. Aspirin insensitive eicosanoid biosynthesis in cardiovascular disease[J]. *Thrombosis Research*. 2003, 110(5-6): 281-286.
28. Ulrich C M, Bigler J, Sibert J, et al. Cyclooxygenase 1(COX1) polymorphisms in African-American and caucasian populations[J]. *Human Mutation*. 2002, 20(5): 409-410.
29. A. O. Maree R J C A, Fitzgerald D C S A. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005, 3(10): 2340-2345.
30. Ulrich C M, Bigler J, Sparks R, et al. Polymorphisms in PTGS1 (=COX-1) and Risk of Colorectal Polyps[J]. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2004, 13(5): 889.
31. Agúndez Ja M C P D, Carballo M T M G E. Pharmacogenomics in aspirin intolerance[J]. *Curr Drug Metab*. 2009, 10: 998-1008.
32. Sharma V, Kaul S, Al-Hazzani A, et al. Association of COX-2 rs20417 with aspirin resistance[J]. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2013, 35(1): 95-99.
33. Yi X, Wang C, Zhou Q, et al. Interaction among COX-2, P2Y1 and GPIIa gene variants is associated with aspirin resistance and early neurological deterioration in Chinese stroke patients[J]. *BMC Neurology*. 2017, 17(1).
34. Yi X, Zhou Q, Lin J, et al. Platelet Response to Aspirin in Chinese Stroke Patients is Independent of Genetic Polymorphisms of COX-1 C50T and COX-2 G765C[J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2013, 20(1): 65-72.
35. Goodman T, Ferro A, Sharma P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review[J]. *Br J Clin Pharmacol*. 2008, 66(2): 222-232.
36. Sirotkina O V, Khaspekova S G, Zabolina A M, et al. Effects of platelet glycoprotein IIb-IIIa number and glycoprotein IIIa Leu33Pro polymorphism on platelet aggregation and sensitivity to glycoprotein IIb-IIIa antagonists[J]. *Platelets*. 2009, 18(7): 506-514.
37. Frey U H, Aral N, Müller N, et al. Cooperative effect of GNB3 825C>T and GPIIIa PI(A) polymorphisms in enhanced platelet aggregation[J]. *Thrombosis Research*. 2003, 109(5-6): 279-286.
38. Zhengming Chen L J. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial[J]. *The Lancet*. 2005, 366(9497): 1607-1621.
39. Rui L Z Z Y. Associations of CYP3A4, NR1I2, CYP2C19 and P2RY12 polymorphisms with clopidogrel resistance in Chinese patients with ischemic stroke[J]. *中国药理学报:英文版*. 2016, 37(7): 882-888.
40. Aradi D, Komócsi A. Platelet function monitoring in patients on clopidogrel: What should we learn from GRAVITAS?[J]. *Platelets*. 2011, 23(3): 167-176.
41. Hawn M T, Graham L A, Richman J S, et al. Risk of Major Adverse Cardiac Events Following Noncardiac Surgery in Patients With Coronary Stents[J]. *JAMA*. 2013, 310(14): 1462.
42. Xie X, Ma Y, Yang Y, et al. CYP2C19 phenotype, stent thrombosis, myocardial infarction, and mortality in patients with coronary stent placement in a Chinese population[J]. *PLoS one*. 2013, 8(3): e59344.
43. Rehman K U, Akhtar T, Sabar M F, et al. Allele frequency distribution of CYP2C19*2 allelic variants associated with clopidogrel resistance in cardiac patients[J]. *Exp Ther Med*. 2015, 10(1): 309-315.
44. Li X, Wang Z, Wang Q, et al. Clopidogrel-associated genetic variants on inhibition of platelet activity and clinical outcome for acute coronary syndrome patients[J]. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2019, 124(1): 84-93.
45. Dong P, Yang X, Bian S. Genetic Polymorphism of CYP2C19 and Inhibitory Effects of Ticagrelor and Clopidogrel Towards Post-Percutaneous Coronary Intervention (PCI) Platelet Aggregation in Patients with Acute Coronary Syndromes[J]. *Medical Science Monitor*. 2016, 22: 4929-4936.

46. Jian L X N Y. CYP2C19*2 and Other Allelic Variants Affecting Platelet Response to Clopidogrel Tested by Thrombelastography in Patients with Acute Coronary Syndrome[J]. 中华医学杂志:英文版. 2015(16): 2183-2188.
47. Hou X, Han W, Gan Q, et al. CYP2C19 and ABCB1 genetic polymorphisms correlate with the recurrence of ischemic cardiovascular adverse events after clopidogrel treatment[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2018, 32(5): e22369.
48. Tang X, Wang J, Zhang J, et al. Effect of the CYP2C19*2 and *3 genotypes, ABCB1 C3435T and PON1 Q192R alleles on the pharmacodynamics and adverse clinical events of clopidogrel in Chinese people after percutaneous coronary intervention[J]. European Journal of Clinical Pharmacology. 2013, 69(5): 1103-1112.
49. Guo B, Tan Q, Guo D, et al. Patients carrying CYP2C19 loss of function alleles have a reduced response to clopidogrel therapy and a greater risk of in-stent restenosis after endovascular treatment of lower extremity peripheral arterial disease[J]. Journal of Vascular Surgery. 2014, 60(4): 993-1001.
50. Jolanta M Siller-Matula J K A B. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical profile of novel antiplatelet drugs targeting vascular diseases bph_555 502..517[J]. Br J Pharmacol. 2015, 159(3): 502-517.
51. Li M, Wang H, Xuan L, et al. Associations between P2RY12 gene polymorphisms and risks of clopidogrel resistance and adverse cardiovascular events after PCI in patients with acute coronary syndrome[J]. Medicine. 2017, 96(14): e6553.
52. Fontana P, Dupont A, Gandrille S, et al. Adenosine Diphosphate-Induced Platelet Aggregation Is Associated With P2Y12 Gene Sequence Variations in Healthy Subjects[J]. Circulation. 2003, 108(8): 989-995.
53. Staritz P, Kurz K, Stoll M, et al. Platelet reactivity and clopidogrel resistance are associated with the H2 haplotype of the P2Y12-ADP receptor gene[J]. International Journal of Cardiology. 2009, 133(3): 341-345.
54. 崔永亮, 苗立夫, 李健, 等. 冠心病介入术后病人 CYP2C19 基因多态性与血小板抑制率的关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病. 2018, 16(4): 461-463.
55. Shuldiner A R, O Connell J R, Bliden K P, 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.
56. Bischof D, DALBERT S, ZOLLINGER A, et al. Thrombelastography in the surgical patient[J]. Minerva Anesthesiol. 2010, 76(2): 131-137.
57. Bonello L, CamoinJau L, Arques S, et al. Adjusted Clopidogrel Loading Doses According to Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein Phosphorylation Index Decrease Rate of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Clopidogrel Resistance[J]. Journal of the American College of Cardiology. 2008, 51(14): 1404-1411.
58. Bonello L, Camoin-Jau L, Armero S, et al. Tailored Clopidogrel Loading Dose According to Platelet Reactivity Monitoring to Prevent Acute and Subacute Stent Thrombosis[J]. The American Journal of Cardiology. 2009, 103(1): 5-10.
59. 张蓝宁, 白洁, 李玉茹, 等. 血栓弹力图法和光密度比浊法对双联抗血小板治疗患者的血小板聚集率检测的比较[J]. 中华老年多器官疾病杂志. 2013, 12(1): 25-28.
60. Aradi D, Storey R F, Komócsi A, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. European Heart Journal. 2014, 35(4): 209-215.

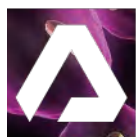




阳普医疗ImproClot®血栓弹力图仪, 数据胜于雄辩!



阳普医疗ImproClot® 血栓弹力图仪



Article Abstract Collection

文献摘要

血小板基因多态性是导致抗血小板药物个体化差异的重要原因之一。血栓弹力图作为一种新型的抗血小板药物疗效监测工具，其检测结果会与血小板的基因多态性存在一定的关联。以下是近几件发表的与血小板基因多态性及血栓弹力图应用相关联的参考文献。

参考文献摘要翻译

1. Ni W, He J, Wang H, et al. Association of Platelet Membrane Glycoprotein HPA-2a/b, GP VI T13254C, and GP Iba VNTR Polymorphisms with Risk of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis [J]. BioMed Research International. 2017, 2017: 1-8.

摘要

背景和目标：最近，关于血小板膜糖蛋白（HPA-2a/b、GP-VI-T13254C 和 GP-Iba-VNTR）多态性与冠心病（CAD）的关系，已有争议结果的报道。我们进行了这项荟萃分析，以进一步评估血小板膜糖蛋白多态性与冠心病的风险。

方法：在 Embase、Cochrane 图书馆、PubMed 和中国生物医学文献数据库（CBM）进行了系统的电子文献检索。使用 Cochrane 软件包 Review Manager 5.2 和 Stata 12.0 软件包进行分析。

结果：荟萃分析包括 29 篇全文文章。基于随机效应 meta 分析，发现 HPA-2a/b 多态性与 CAD 有显著相关性（等位基因模型：优势比 = 1.43，95%可信区间 = 1.07 ~ 1.91；显性遗传模型：优势比 = 1.57，95%可信区间 = 1.08 ~ 2.28）。我们的研究表明，无论是在随机效应模型还是在固定效应模型中，GP-VI-T13254C 多态性与 CAD 没有相关性。此外，没有证据表明 GP-Iba-VNTR 多态性与任何遗传分析模型中的 CAD 相关。

结论：HPA-2a/b 多态性与冠心病危险性、HPA-2b 等位

基因和 HPA-2ab + HPA-2bb 基因型显著相关可能增加冠心病的风险。没有证据表明 GP-VI-T13254C 和 GP-Iba-VNTR 的多态性与 CAD 有关。



2. Liu R, Zhou Z Y, Chen Y B, et al. Associations of CYP3A4, NR1I2, CYP2C19 and P2RY12 polymorphisms with clopidogrel resistance in Chinese patients with ischemic stroke[J]. Acta Pharmacol Sin. 2016, 37(7): 882-888.

摘要

目的：抗血小板药物氯吡格雷耐药（CR）在亚洲人群中发病率较高。由于氯吡格雷是一种前药，编码其生物转化酶的基因多态性可能是主要的影响因素。本研究旨在探讨中国缺血性脑卒中患者 CYP3A4、NR1I2、CYP2C19 和 P2RY12 基因多态性与 CR 的关系。

方法：收集 191 例缺血性脑卒中患者。患者接受氯吡格雷治疗至少 5 天。透射比浊法测定血小板功能。对 SNPs NR1I2 (rs13059232)、CYP3A4(*)1G

(rs2242480)、CYP2C19(*)2 (rs4244285) 和 P2RY12 (rs2046934) 进行基因分型。

结果：该人群 CR 率为 36%。CYP2C19(*)2 变异是 CR [(*)2/(*)2 + wt/(*)2 与 wt/wt 或：2.366, 95%CI: 1.180 ~ 4.741, $p = 0.014$] 的危险因素，而 CYP3A4(*)1G 变异对 CR [(*)1/(*)1 与 (*)1G/(*)1G + (*)1/(*)1G 或：2.360, 95%CI: 1.247 ~ 4.468, $p = 0.008$] 有保护作用。NR1I2 (rs13059232) 多态性与 CR 中度相关 (CC vs. TT + TC, OR: 0.533, 95%CI: 0.286 ~ 0.991, $p = 0.046$)。P2RY12 (rs2046934) 中的 C 等位基因被预测为 CR 的保护因子 (CC+TC vs. TT, OR 0.407, 95%CI: 0.191 ~ 0.867, $p = 0.018$)。此外，高血压与 CR 之间存在相关性 ($p = 0.022$)。

结论：CYP2C19(*)2 等位基因和高血压患者在抗血栓形成治疗中有较高的危险性。CYP3A4(*)1G 等位基因、P2RY12 (rs2046934) C 等位基因和 NR1I2 (rs13059232) CC 基因型可能是缺血性脑卒中患者氯吡格雷抵抗的保护因子，研究的相关 SNPs 可能有助于预测中国缺血性脑卒中患者氯吡格雷抵抗。



3. Li X, Wang Z, Wang Q, et al. Clopidogrel-associated genetic variants on inhibition of platelet activity and clinical outcome for acute coronary syndrome patients[J]. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2019, 124(1): 84-93.

摘要

急性冠状动脉综合征 (ACS) 已成为世界范围内死亡率较高的重要疾病。联合抗血小板治疗 (阿司匹林和 P2Y12 拮抗剂) 是预防 ACS 患者经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后再梗死的常用方法。氯吡格雷是一种 P2Y12 拮抗剂，在抑制血小板聚集 (IPA) 中起重要作用。然而，它是一种需要细胞色素 P450 (CYP450) 生物转化

的前体药物。本研究的目的是揭示氯吡格雷相关基因变异对 ACS 患者血小板活性抑制和临床结果的影响。本研究收集了 196 例氯吡格雷代谢基因多态性患者的抗血小板作用和心血管事件。约 2 mL 静脉血样本用于基因型检测，另外 4 mL 收集血小板反应性与血栓弹力图结果。主要临床终点被定义为心血管死亡率和靶向血管病变血管重建的结合点。根据 IPA 结果，治疗中高血小板反应性 (HPR) 的患病率为 17.3%，大多数患者 (82.7%) 获得了正常的治疗血小板反应性 (NPR)。HPR 组的体重指数 (BMI) 明显较高，而花生四烯酸 (AA) 诱导的 IPA 则较低 ($p < 0.05$)。糖蛋白 (GP) IIb/ IIIa 拮抗剂治疗增加 IPA ($p < 0.05$)。随着 CYP2C19*2、*3 和对氧磷酶 1 (PON1) Q192R (LOF) 等位基因的存在，ADP 诱导的 IPA 效应降低 ($p < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示，阿司匹林抵抗 (AA 诱导的 IPA $< 50\%$) 有更大的发生主要心血管不良事件 (MACE) 的风险 (OR = 3.817; 95%CI: 1.672 ~ 8.700; $p = 0.002$)。CYP2C19*2LOF 等位基因与 PCI 术后 1 年发生 MACE 的高风险相关 (OR = 2.571; 95%CI: 1.143 ~ 5.780; $p = 0.030$)。ACS 患者中，CYP2C19*2 和对氧磷酶 1 (PON1) Q192R (LOF) 等位基因是 HPR 的主要驱动因素。

4. Cedillo-Salazar F R, Martínez-Jacobo L, Pérez-Páramo Y G, et al. Association of CYP2C19*2 polymorphism with clopidogrel resistance among patients with high cardiovascular risk in Northeastern Mexico[J]. *Archivos de Cardiología de México*. 2019, 89(4).

摘要

目的：口服抗血小板药物是现代药物治疗心血管动脉粥样硬化性血栓性疾病的关键。氯吡格雷 (CLO) 是预防动脉粥样硬化血栓形成的主要药物。然而，在 CLO 反应中有相当大的个体间差异，导致治疗不理想，并且在一些患者中增加了复发不良反应的风险。据报道，酶 CYP2C19 是一种 CYP 亚型，能激活 CLO 的活性代谢产物。CYP2C19 基因中的一些单核苷酸多态性被认为是损害 CLO 药理学反应的强预测因子。至少有 16 个变异与 CYP2C19 活性的变化有关。

方法：在墨西哥东北地区，共有 102 名心血管疾病高危人群，每天维持 75 mg CLO 口服。用 VerifyNow P2Y12 法测定血小板反应性，实时聚合酶链反应鉴定

CYP2C19*2 的存在。

结果：根据星号等位基因命名法，将患者分为正常代谢者（G/G）、中间代谢者（G/A）和不良代谢者（A/A）。CYP2C19*2 的表型频率分别为 74.5%（G/G）、21.6%（G/A）和 3.9%（A/A）。具有 A 等位基因的受试者呈现 ≥ 235 个 P2Y₁₂ 反应单元水平，将他们分类为代谢不良者。CYP2C19*2 多态性在墨西哥患者中的存在与 CLO 有效性降低有关。

结论：CYP2C19*2 等位基因的存在与 CLO 抗血小板作用的抵抗有关（ $p = 0.003$ ）。



5. Hou X, Han W, Gan Q, et al. CYP2C19 and ABCB1 genetic polymorphisms correlate with the recurrence of ischemic cardiovascular adverse events after clopidogrel treatment[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2018, 32(5): e22369.

摘要

背景：本研究探讨 CYP2C19 和 ABCB1 基因多态性与氯吡格雷治疗冠心病患者缺血性心血管不良事件的复发之间的相关性。

方法：对 168 例经皮冠状动脉介入治疗（PCI）并接受氯吡格雷治疗的冠心病患者进行回顾性分析。采用双抗血小板治疗 2 年。采用血栓弹力图检测凝血效果。用聚合酶链反应（PCR）检测 CYP2C19 和 ABCB1 3435CT 基因多态性。随访 1 年，记录植入药物洗脱支架后心血管不良事件的发生率。

结果：随访结果显示，高血小板反应性（HPR）患者经 PCI 术和氯吡格雷治疗后心血管不良事件复发率较高。基因多态性检测结果表明，CYP2C19*3 患者 HPR 的发生率明显增高，而 CYP2C19*2 和 ABCB1 3435CT 与 HPR 的发生率无明显相关性。多变量 logistic 回归分析表明，CYP2C19*3 可能是 PCI 术后 HPR 的独立预测因子。此外，CYP2C19*3 和 PCI 术后 HPR 可作为心血管

不良事件的独立预测因子。

结论：CYP2C19*3 多态性可能是氯吡格雷治疗后 HPR 和缺血性心血管不良事件的重要预测因素。

6. Liu X U, Luo Y U, Lai Y, et al. Effect of genetic and coexisting polymorphisms on platelet response to clopidogrel in Chinese Han patients with acute coronary syndrome[J]. Journal of Genetics. 2016, 95(2): 231-237.

摘要

CYP2C19 多态性与血小板对氯吡格雷的反应有关。这项研究的目的是评估中国汉族人群先前确定的多态性对氯吡格雷反应的影响。2012 年 9 月至 2013 年 6 月，共有 222 名接受氯吡格雷治疗的经皮冠状动脉介入治疗的急性冠状动脉综合征患者入选。用 Verify Now P2Y₁₂ 系统测定所有患者的残余血小板聚集率。对 9 个基因中的 16 个单核苷酸多态性进行了基因分型，包括 CYP2C19、ABCB1 和 PON1。在本研究中，CYP2C19*2 和 CYP2C19*17 分别与氯吡格雷治疗后的高血小板聚集率和低血小板聚集率密切相关（ $p < 0.001$ ）。与非携带者相比，具有 CYP2C19*2 等位基因的患者在治疗中血小板反应性高的风险更高（校正 OR，5.434；95%CI，1.918 ~ 15.399， $p = 0.01$ ）。CYP2B6*9（rs8192719）和 P2Y₁₂（rs2046934）共存以及 CYP2B6*1B（rs7254579）和 P2Y₁₂（rs2046934）共存也与氯吡格雷反应不良有关。CYP2C19*3 等多态性与血小板聚集无明显关系。总之，CYP2C19*2，CYP2C19*17 共存的 CYP2B6*9（rs8192719）和 P2Y₁₂（rs2046934）和 CYP2B6*1B（rs7254579）和 P2Y₁₂（rs2046934）共存被认为与氯吡格雷治疗对中国汉族患者的反应有关。



7. Liu J, Nie X Y, Zhang Y, et al. CYP2C19*2 and Other Allelic Variants Affecting Platelet Response to Clopidogrel Tested by Thrombelastography in Patients with Acute Coronary SyndromeJ. 中华医学杂志: 英文版. 2015(16): 2183-2188.

摘要

背景: 研究中国急性冠状动脉综合征 (ACS) 患者血浆 CYP2C19 基因多态性与血栓弹力图检测氯吡格雷反应的关系。

方法: 对确诊为 ACS 的患者进行前瞻性筛查, 采用氯吡格雷和阿司匹林双重抗血小板治疗。对 116 例患者进行了 CYP2C19 功能丧失 (LOF) 和功能增强 (GOF) 基因型、血栓弹力图二磷酸腺苷 (ADP) 通道血小板抑制率 (PIR) 检测及 3 个月主要心血管不良事件和缺血性事件发生率的评估。

结果: ADP 通道中血栓弹力图定义的 PIR < 30% 的高血小板反应率 (HTPR) 为 32.76% (38/116)。根据正常野生型、CYP2C19*2 和 *3 个 LOF 等位基因和 *17 个 GOF 等位基因, 将患者分为 3 种代谢表型: 广泛代谢型 (EMs) 占 41.38%, 中间代谢型 (IMs) 占 56.90%, 不良代谢型 (PMs) 占 1.72%。入选患者中, *2、*3、*17 等位基因携带者分别占 31.47%、5.17% 和 0.43%。不同基因型间 HTPR 发生率差异显著, EMs、IMs 和 PMs 的 HTPR 发生率分别为 18.75%、41.54% 和 100.00%。随访 3 个月, 发生 18 例 (17.24%) 缺血性事件, HTPR 组与非高治疗血小板反应性组的缺血性事件有显著性差异。

结论: 遗传性 CYP2C19 多态性与氯吡格雷患者入院后抗血小板活性低下有关, 可能增加 ACS 患者缺血事件的发生率。



8. Sun B, Li J, Dong M, et al. Diversity of platelet function and genetic polymorphism in clopidogrel-treated Chinese patients[J]. Genet Mol Res. 2015, 14(1): 1434-1442.

摘要

本文研究了中国人民解放军总医院 118 例冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗后细胞色素 P450 酶基因多态性与氯吡格雷治疗结果的相关性。根据经皮冠状动脉介入术后 6 个月内缺血事件的复发情况, 将患者分为缺血事件复发组 (IERG) 和非 IERG 组 (NIERG)。缺血发生率为 26.27%。血栓弹力图血小板图检测结果显示, 与 NIERG 相比, IERG 中 ADP 诱导的血小板抑制率明显降低 ($31.33 \pm 24.91\%$ vs. $54.68 \pm 26.63\%$, $p < 0.05$)。携带突变等位基因 CYP3A5*3 ($41.98 \pm 29.33\%$ vs. $52.89 \pm 26.49\%$)、CYP2C19*2 ($43.15 \pm 27.97\%$ vs. $55.89 \pm 26.71\%$) 和 P2Y12*1 ($38.74 \pm 24.36\%$ vs. $52.19 \pm 28.58\%$) 的患者血小板抑制率低于携带野生型等位基因的患者。突变等位基因 CYP3A5*3 和 CYP2C19*2 的患者缺血事件复发率明显高于 G/G 基因型患者, 而 T/T 基因型患者与 P2Y12*1 的 C 等位基因患者之间无显著差异。因此, 在氯吡格雷的疗效变异中起着重要作用的是 CYP3A5*3 和 2C19*2 共存的多态性, 而不是 P2Y12*1。

9. Mansur A D P, Roggerio A, Takada J Y, et al. Gene mutations of platelet glycoproteins and response to tirofiban in acute coronary syndrome[J]. Sao Paulo Medical Journal. 2016, 134(3): 199-204.

摘要

背景和目的: 在不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗前使用糖蛋白抑制剂 (阿昔单抗、依替比肽和替罗非班)。其中, 替罗非班的效果最差。我们假设对替罗非班的反应可能与糖蛋白基因突变有关。本前瞻性研究在圣保罗大学心脏研究所 (InCor) 急诊室进行。

方法: 对 50 例经皮冠状动脉介入治疗患者 (不稳定型心绞痛 17 例 (34%) 和非 ST 段抬高型心肌梗死 33 例 (66%)) 的 4 种糖蛋白突变与替罗非班的疗效和血小板聚集反应进行分析。用 Born 法分析血小板聚集。分别于替罗非班输注前和输注后 1 小时取血。选择糖蛋白 Ia (807C/T)、Ib (Thr/Met)、IIb (Ile/Ser) 和 IIIa

(PIA) 突变。

结果：两组高血压、血脂异常、糖尿病、吸烟、既往冠心病、脑卒中发生率相似。突变型糖蛋白 IIIa 基因型给药前血小板聚集率低于野生型（分别为 $41.0\% \pm 22.1\%$ 和 $55.9\% \pm 20.8\%$ ； $p = 0.035$ ）。突变型糖蛋白 IIIa 基因型与血小板抑制率中度相关（ $r = -0.31$ ； $p = 0.030$ ）。服用替罗非班后，血小板糖蛋白 Ia、Ib、IIb 和 IIIa 突变不影响血小板聚集抑制程度和院内死亡率。

结论：不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死患者血清糖蛋白 Ia、Ib、IIb 和 IIIa 的突变不影响替罗非班诱导的血小板聚集。



10. Tang X, Wang J, Zhang J, et al. Effect of the CYP2C19*2 and *3 genotypes, ABCB1 C3435T and PON1 Q192R alleles on the pharmacodynamics and adverse clinical events of clopidogrel in Chinese people after percutaneous coronary intervention[J]. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2013, 69(5): 1103-1112.

摘要

目的：中国人细胞色素 P450 2C19（CYP2C19）功能缺失等位基因携带者多于白种人。ATP 结合盒 B 亚家族载体 1（ABCB1）和对氧磷酶 1（PON1）变异对经皮冠状动脉介入治疗后中国患者血小板反应性和氯吡格雷治疗的临床结果的影响尚未报道。本研究的目的是研究 CYP2C19、ABCB1 和 PON1 变异株对这些患者的氯吡格雷药效学和临床结果的影响。

方法：对 670 例经皮冠状动脉介入术后患者进行单中心登记。氯吡格雷的抗血小板作用用血栓弹力图评价，用连接酶检测反应检测 CYP2C19、ABCB1 和 PON1 基因型。主要临床终点包括心血管死亡、非致命性心肌梗死、靶血管重建和支架血栓形成。次要临床终点是心肌梗死出血的溶栓治疗。随访 12 个月。

结果：CYP2C19 等位基因缺失频率较高（57.3%）。随着 CYP2C19 功能缺失等位基因的数量增加，氯吡格雷和复合缺血事件低反应的风险增加。然而，在 ABCB1 和 PON1 基因型组中，氯吡格雷的药效学和临床结果没有显著差异；在 CYP2C19、ABCB1 和 PON1 基因型组中，出血没有显著差异。

结论：CYP2C19 功能缺失等位基因对氯吡格雷的药效学和复合缺血事件具有基因剂量效应。ABCB1 和 PON1 基因型均不显著影响氯吡格雷的抗血小板作用和临床疗效。



11. Mirzaev K B, Samsonova K I, Potapov P P, et al. Genotyping and phenotyping CYP3A4\CYP3A5: no association with antiplatelet effect of clopidogrel[J]. *Molecular Biology Reports*. 2019, 46(4): 4195-4199.

摘要

这项研究的目的是确定 CYP3A 亚家族同工酶（CYP3A4*22 和 CYP3A5*3 的等位基因变体）多态性对接受了经皮冠状动脉介入治疗（PCI）的急性冠脉综合征（ACS）患者的氯吡格雷疗效的影响。在 VerifyNow P2Y12 测试系统上，对 81 位年龄在 37 ~ 91 岁进行了 PCI 的 ACS 患者进行血小板测定。CYP3A4/5 的活性表示为皮质醇浓度与使用高效液相色谱法进行的 6 β -羟基皮质醇浓度之比。通过使用实时聚合酶链反应进行基因分型。CYP3A5 基因的 rs 776746 频率如下：77（95.1%）-CC，4（4.9%）-CT；CYP3A4 的 rs 35599367 基因座的等位基因频率如下：78（96.3%）-GG，3（3.7%）-AG。较小的 T 和 G 等位基因与氯吡格雷耐药的基因型差异无统计学意义（OR 3.53；95%CI 0.46 ~ 26.94； $p = 0.233$ 和 $p = 0.443$ ）。氯吡格雷抵抗组与正常血小板反应性组之间的代谢关系（6 β -羟基皮质醇/皮质醇）平均水平无统计学差异：3.3 $\pm$ 2.8 vs. 3.2 $\pm$ 3.2； $p = 0.947$ 。因此，该模型中 CYP3A4/5 活性与血小板聚集率无关。CYP3A4/CYP3A5 的基因型和表型不能

预测氯吡格雷的抗血小板作用。需要更广泛的研究来确定它们的临床相关性。

12. Li Q, Chen B, Ozdemir V, et al. Li Q, Chen B, Ozdemir V, et al. Frequency of genetic polymorphisms of COX1, GPIIIa and P2Y1 in a Chinese population and association with attenuated response to aspirin[J]. *Pharmacogenomics*. 2007, 8(6):577-586.

摘要

背景：阿司匹林是经常用于预防心肌梗塞、中风和心血管死亡的药物。但是，可能多达 45% 的人会受到阿司匹林耐药性的影响。目前关于遗传因素在不同人群中对阿司匹林产生抗药性或增强反应的作用知之甚少。

方法：在来自中国大陆的非吸烟、无药物史的健康志愿者 ($n = 323$; 年龄: 22.1 ± 2.0 岁) (平均 $\pm$ 标准偏差) 中，我们确定了环氧合酶 1 (COX1) 多态性的频率。

(A-842G 和 C50T)，糖蛋白 IIIa (GPIIIa) (PLA1/A2) 和嘌呤能受体 P2Y (P2Y1) (C893T 和 A1622G) 基因。选择这些候选基因是基于它们对血小板生理学和阿司匹林作用方式的影响。从上述大型研究样本中识别出的四组 P2Y1 基因型分层健康志愿者 (总共 $n = 24$) 预期每天接受 100 mg 口服阿司匹林，共 7 天。我们测量了阿司匹林治疗前后血小板聚集的变化。作为参考组，前瞻性阿司匹林试验的 24 位受试者中有 6 位的 P2Y1 CT893/AG1622 基因型在中国人群中显示为低频率 ($< 7\%$)。

结果：在来自中国大陆的样本中未观察到 COX1 A-842G, C50T 和 GPIIIa PLA1/A2 基因多态性。P2Y1 893T 和 1622G 的等位基因频率分别为 3.5% 和 30.6%。在本研究中观察到的 P2Y1 A1622G 多态性的杂合性不同于白种人。中国人显示出 1622G 等位基因的频率更高。阿司匹林治疗后，与 CC893/GG1622 (68.2) 相比，P2Y1 CT893/AG1622 基因型组中花生四烯酸诱导的血小板聚集的净减少明显更大 ($83.4 \pm 3.7\%$, 阿司匹林的净减少以基线的百分比表示)。 $\pm 13.5\%$, CC893/AG1622 ($68.9 \pm 9.6\%$) 和 CC893/AA1622 ($65.1 \pm 9.1\%$) 基因型组 (分别为 $p = 0.012$ 、 0.025 和 0.004 ; 统计功效 = 77%)。在 CC893/GG1622, CC893/G1622 和 CC893/AA1622 基因型之间，阿司匹林的抗血小板作用没有显著差异 ($p > 0.05$)。

结论：COX1 A-842G, C50T 和 GPIIIa PLA1/A2 多态性在中国很少见。与以前在高加索人群中的研究相比，这些候选功能多态性不太可能是中国人阿司匹林药效学的重要贡献者。重要的是，在健康的中国志愿者中，在阿司匹林治疗期间，P2Y1 893CC 基因型的出现似乎赋予抗血小板作用减弱。这些数据共同强调了人口间变异性在临床药物遗传学研究中的重要性，并为进一步长期研究具有心血管风险的患者进行阿司匹林反应和 P2Y1 遗传变异提供了基础。



13. Fan L, Cao J, Liu L, et al. Frequency, Risk Factors, Prognosis, and Genetic Polymorphism of the Cyclooxygenase-1 Gene for Aspirin Resistance in Elderly Chinese Patients with Cardiovascular Disease[J]. *Gerontology*. 2013, 59(2): 122-131

摘要

背景：心血管疾病 (CVD) 是全世界老年患者死亡的重要原因。CVD 中普遍存在阿司匹林耐药性。

目的：老年心血管疾病患者中尚未报道阿司匹林耐药性的环氧合酶-1 (COX-1) 基因的频率、危险因素、预后和遗传多态性。因此，我们进行了这项研究，以评估中国老年 CVD 患者与阿司匹林耐药性的环氧合酶-1 (COX-1) 基因的关联。

方法：纳入 341 名在 1 个月内每天接受阿司匹林治疗 (≥ 75 mg) 的中国 CVD 老年患者。使用花生四烯酸 (AA) 作为刺激剂，通过透光聚集法 (LTA) 和血栓弹力图血小板作图分析 (TEG) 测量血小板聚集。中位随访时间为 1.8 年。

结果：进行中位随访后，与非耐药患者相比，接受 LTAAA + TEGAA 治疗的阿司匹林耐药患者的复合终点风险更高 (23.7 vs. 9.2% , $p = 0.025$)。此外，Cox 比例风险回归模型表明，阿司匹林抵抗力和脑血管疾病与主要不良长期预后相关 (阿司匹林抵抗力的 $HR = 2.31$,

95%CI 1.11 ~ 4.81, $p = 0.026$)。COX-1 rs1330344 (-1676 A/G) 的变异 G 等位基因显著增加了 LTAAA + TEGAA 定义的阿司匹林耐药性风险 (OR = 1.82, 95%CI 1.13 ~ 2.92, $p = 0.01$)。

结论: LTAAA + TEGAA 评估的阿司匹林耐药性与中国老年 CVD 患者不良临床事件风险增加相关。COX-1 rs1330344 的变异 G 等位基因与 LTAAA + TEGAA 定义的阿司匹林耐药性显著相关。



14. Li M, Tang J, Wen Z, et al. Influence of P2Y12 polymorphisms on platelet activity but not ex-vivo antiplatelet effect of ticagrelor in healthy Chinese male subjects[J]. Blood Coagulation & Fibrinolysis. 2015, 26(8): 874-881.

摘要

血小板的激活涉及到一系列信号传导, 包括由内而外的相关受体介导的信号传导途径。替格瑞洛是第一个可逆的 P2Y12 受体拮抗剂, 具有快速的抗血小板作用。考虑到血小板聚集因人而异, P2Y12 和随后的信号分子 (例如 G 蛋白 β_3 亚基 (GNB3)) 的遗传多态性被认为会影响替格瑞洛的抗血小板作用。这项研究的目的是确定中国健康受试者中 P2Y12 和 GNB3 基因的遗传多态性是否会影响到替格瑞洛的体外抗血小板活性。总共招募了 196 名健康的中国男性。分别在基线和富血小板血浆分别与 15 和 50 $\mu\text{mol/L}$ 替格瑞洛孵育后, 通过透光率聚集法测定 ADP 诱导的血小板聚集。通过 PCR 直接测序对 P2Y12 中的 9 个单核苷酸多态性 (SNP) 和 GNB3 rs5443 多态性进行基因分型。推断 P2Y12 单倍型。P2Y12 SNP 的常见等位基因 (rs1907637, rs2046934 和 rs6809699) 和 rs6787801 TC 杂合子的基线血小板聚集增加 (所有 p 均 < 0.05)。单倍型分析的结果与单个 SNP 的结果一致。替格瑞洛在 15 和 50 $\mu\text{mol/L}$ 的浓度下均显著降低 ADP 诱导的血小板聚集 (分别为 $p < 0.05$)。P2Y12 的单个 SNP 或单倍型都不

会影响替格瑞洛对血小板聚集的体外抑制作用。P2Y12 和 GNB3 多态性对中国健康男性受试者中替格瑞洛的体外抗血小板活性没有影响。

15. Yi X, Wang C, Zhou Q, et al. Interaction among COX-2, P2Y1 and GPIIb gene variants is associated with aspirin resistance and early neurological deterioration in Chinese stroke patients[J]. BMC Neurology. 2017, 17(1).

摘要

背景: 遗传变异对阿司匹林抗性 (AR) 的影响仍存在争议。我们试图评估急性缺血性中风 (IS) 患者的遗传变异与 AR 和早期临床结果的关联。

方法: 共有 850 例急性 IS 患者入组。在阿司匹林治疗 7 ~ 10 天之前和之后测量血小板聚集。使用基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱法确定了 COX-1, COX-2, GPIIb, GPIIIa, P2Y1 和 P2Y12 的 14 个变体的序列。使用广义多因素降维 (GMDR) 分析基因与基因的相互作用。主要结果是入院后 10 天内的早期神经系统恶化 (END)。次要结果是入院后 10 天内的早期复发性缺血性卒中 (ERIS), 心肌梗死 (MI) 和死亡的综合结果。

结果: 175 例 (20.6%) 的 AR 患者, 45 例 (5.3%) 的阿司匹林半耐药, 121 例 (14.2%) 的 END 发生, 17 例 (0.2%) 的 ERIS, 2 例 (0.2%) 的死亡, 6 例 (0.7%) 有心梗。单基因座分析表明仅 rs1371097 与 AR 相关。然而, GMDR 分析表明, 以下三组基因-基因相互作用与 AR 显著相关: rs20417CC/rs1371097TT/rs2317676GG; rs20417CC/rs1371097TT/rs2317676GG; rs20417CC/rs1371097CT/rs2317676AG。AR 或高风险互动基因型患者中 END 的发生频率更高。此外, AR 和高危互动基因型分别与 END 相关。

结论: IS 患者对阿司匹林和 END 的敏感性可能是多因素的, 并且与单基因多态性没有显著相关性。组合分析可能有助于进一步了解 AR 的遗传风险。



16. Dong P, Yang X, Bian S. Genetic Polymorphism of CYP2C19 and Inhibitory Effects of Ticagrelor and Clopidogrel Towards Post-Percutaneous Coronary Intervention (PCI) Platelet Aggregation in Patients with Acute Coronary Syndromes[J]. Medical Science Monitor. 2016, 22: 4929-4936.

摘要

背景：本研究的目的是观察 CYP2C19 基因多态性对替格瑞洛 (Tic) 和氯吡格雷 (Clo) 对经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 血小板聚集 (IPA) 和主要心血管事件 (MACE) 的抑制作用在患有急性冠脉综合征 (ACS) 患者中影响。

材料与方法：从 2013 年 8 月至 2014 年 3 月，选择 166 例行 PCI 的 ACS 患者。将患者随机分为 Tic 组和 Clo 组。服用药后 1 周通过血栓弹力图 (TEG) 检测到 IPA。CYP2C19 基因的基因型通过基因序列检测分析来确定。随访 1 个月，观察 MACE。

结果：与 Tic 组相比，Clo 组的总 IPA 明显增加 ($p < 0.05$)。与 Tic 组的 3 个亚组相比，Clo 组的 3 个亚组的 IPA 均显著增加 ($p < 0.05$)。Clo 和 Tic 组之间的 MACE 没有显著差异 ($p > 0.05$)。Tic 组的 3 个亚组之间 MACE 差异无统计学意义 ($p > 0.05$)。Clo 组低代谢亚组的 MACE 明显高于 Clo 组的快速代谢亚组和中等代谢亚组 ($p < 0.05$)。Clo 组的快速代谢亚组和中等代谢亚组之间的 MACE 无显著性差异 ($p > 0.05$)。与 Clo 组低代谢亚组相比，Tic 组低代谢亚组的 MACE 显著降低 ($p < 0.05$)。

结论：在接受 PCI 的 ACS 患者中，替格瑞洛用于抑制血小板聚集的作用优于氯吡格雷。

17. Li M, Hu Y, Li H, 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.

摘要

替格瑞洛是一种直接作用的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂。它被 CYP3A4 和 CYP3A5 迅速吸收并部分代谢为活性代谢物 AR-C124910XX。据报道三个基因位点 (SLCO1B1, CYP3A4 和 UGT2B7) 影响替格瑞洛的药代动力学。本

研究旨在探讨 SLCO1B1 和 CYP3A4/5 基因多态性对替格瑞洛在中国健康男性志愿者中的药代动力学和药效学的可能影响。参加替格瑞洛的药物遗传学研究的 18 名健康男性志愿者的基因型为 SLCO1B1 rs113681054, SLCO1B1*5 (rs4149056), CYP3A4*1G (rs2242480) 和 CYP3A5*3 (rs776746)。所有受试者均接受单剂量的 180 mg 替格瑞洛治疗，然后在 0 至 48 h 范围内收集一系列血液样本。用高效液相色谱-串联质谱法测定替卡格雷和 AR-C124910XX 的血浆浓度。评估血小板聚集 (IPA) 的抑制作用，并计算 IPA 时间效应曲线 (AUEC) 下的面积作为药效学参数。在两个基因的基因型之间的替格瑞洛药代动力学上没有观察到显著差异。候选单核苷酸多态性 (SNP) 的基因型之间的 AUEC 没有显著差异。我们的数据表明在健康的中国志愿者中 SLCO1B1 和 CYP3A4/5 中的常见遗传变异可能对替格瑞洛的药代动力学和药效学没有影响。



18. Gurbel P A, Bergmeijer T O, Tantry U S, et al. The effect of CYP2C19 gene polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel 5-mg, prasugrel 10-mg and clopidogrel 75-mg in patients with coronary artery disease[J]. Thrombosis and haemostasis. 2014, 112(3): 589.

摘要

CYP2C19 基因型已显示对 75 mg 的氯吡格雷有影响，但普拉格雷 10 mg 不受影响。在这里，我们使用来自两项在稳定冠状动脉疾病 (CAD) 中进行的 PK/PD 研究的数据评估了 CYP2C19 代谢状态对普拉格雷 5 mg、10 mg 和氯吡格雷 75 mg 的药代动力学 (PK) 和药效学 (PD) 反应的影响。患者 (GENERATIONS 和 FEATHER)。活性代谢物浓度 (曲线下面积, AUC [0-tlast])，通过光透射聚集法测定的最大血小板聚集 (MPA)，血管扩张剂刺激的磷蛋白血小板反应性指数和 VerifyNow P2Y₁₂-血小板反应单位 (VN-PRU) 为通

过 CYP2C19 预测表型进行分析（广泛代谢者 [EM; N = 154], * 2- * 8 个非携带者, 减少的代谢者 [RM; N = 41], * 2- * 8 个携带者/* 17 个非携带者）。普拉格雷 5 mg（几何平均 EM/RM 比 1.00, 95%CI: 0.86 ~ 1.17, $p > 0.99$ ）和 10 mg（EM/RM 比 0.97, 95%CI: 0.85 ~ 1.12, $p = 0.71$ ）的 AUC（0-tlast）不受代谢状态的影响, 但是在接受氯吡格雷 75 mg 的 RM 中较低（1.37, 95%CI: 1.14, 1.65, $p < 0.001$ ）。CYP2C19 代谢状态对普拉格雷 5 mg 或普拉格雷 10 mg 的 MPA 和 VN-PRU 的血小板反应性没有显著影响, 但对于 75 mg 的氯吡格雷, 在减少的代谢剂中, 血小板反应性显著更高（所有方法 $p < 0.01$ ）。普拉格雷 10 mg 的抗血小板作用比氯吡格雷 75 mg 的抗血小板作用更好（所有比较, $p < 0.001$ ）。在 RM 中, 普拉格雷 5 mg 的抗血小板作用比氯吡格雷 75 mg 的抗血小板作用更大（所有 $p < 0.001$ ），而在 EM 中所有抗血小板作用相似（所有 $p \geq 0.37$ ）。与氯吡格雷相反, 普拉格雷活性代谢物 PK 不受 CYP2C19 基因型的影响。与氯吡格雷 75 mg 相比, 普拉格雷 10 mg 的抗血小板作用更大, 与代谢物状态无关, 而对于 RM 而言普拉格雷 5 mg 的抗血小板作用更大, 对于 EM 则更是如此。



19. Al-Azzam S I, Alzoubi K H, Khabour O F, et al. The contribution of platelet glycoproteins (GPIa C807T and GPIIb C-5T) and cyclooxygenase 2 (COX-2G-765C) polymorphisms to platelet response in patients treated with aspirin[J]. *Gene*. 2013, 526(2): 118-121.

摘要

目的：阿司匹林是一种抗血小板药, 通常用于治疗中风和心肌梗塞的高风险患者。但是, 关于阿司匹林对血小板功能的抑制作用的个体差异已有充分的文献记载。在这项研究中, 研究了阿司匹林治疗的患者血小板糖蛋白

(GPIa C807T 和 GPIIb C-5T) 和环氧合酶 2 (COX-2G-765C) 多态性与抗血小板反应之间的相关性。

方法：阿司匹林作为抗血小板药的约旦成年患者（n = 584）参加了该研究。使用 MultiplateAnalyzer® 系统测量血小板聚集反应。聚合酶链反应-限制性片段长度多态性测定法（PCR-RFLP）用于所检查的多态性的基因分型。

结果：在 15.8% 的患者中发现阿司匹林耐药。对阿司匹林的反应与 GPIIb C-5T 多态性显著相关（ $p < 0.05$ ）。但是, GPIa C807T 和 COX-2G-765C 的多态性与阿司匹林耐药性无关（ $p > 0.05$ ）。

结论：约旦人口中相当一部分人对阿司匹林的抗血小板作用有抗性, 这可能与 GPIIb C-5T 多态性有关。



20. Guo B, Tan Q, Guo D, et al. Patients carrying CYP2C19 loss of function alleles have a reduced response to clopidogrel therapy and a greater risk of in-stent restenosis after endovascular treatment of lower extremity peripheral arterial disease[J]. *Journal of Vascular Surgery*. 2014, 60(4): 993-1001.

摘要

目的：本研究评估细胞色素 P450 (CYP) 2C19 基因型与氯吡格雷治疗的抗血小板作用之间的关系, 并研究基因分型是否可以预测下肢外周动脉疾病血管内治疗 (ET) 后发生缺血事件的风险。

方法：从 2011 年 1 月至 2012 年 7 月, 在前瞻性的数据库中纳入了 120 例连续性股浅表动脉闭塞性动脉硬化患者 [跨大西洋跨动脉疾病管理跨界共识 (TASC II) A-C]。在 TaqMan (Life Technologies, Grand Island, NY) 的 CYP2C19 单核苷酸多态性和氯吡格雷反应的血栓弹性成像之前, 患者每天至少接受 75 mg 氯吡格雷和

100 mg 阿司匹林治疗至少 5 天。随后进行了 ET, 并在 ET 后 1、3、6 和 12 个月进行随访评估, 包括双工超声成像和踝臂指数评估。在随访期间, 通过超声成像, 计算机断层血管造影或数字减影血管造影评估支架的通畅性。

结果: 总共进行了 74 次 ET 手术。入组患者中有五十名 (41.7%) 完成了随访检查, 并被纳入分析。平均随访时间为 9.8 ± 2.1 个月 (1 ~ 30 个月)。至少一个 CYP2C19 功能丧失 (LOF) 等位基因的携带者对氯吡格雷的药效学响应减弱 (无和具有 LOF 等位基因的患者分别为 51.6 ± 20.1 和 39.8 ± 15.2 ; $p = 0.022$)。与没有任何 LOF 等位基因的患者相比, 一个 LOF 等位基因的携带者缺血事件的发生率增加 (分别为 59.0% 和 20.8%; $p = 0.008$)。与没有 LOF 等位基因的患者相比, 具有两个 LOF 等位基因的患者这种趋势更为明显 (100% vs. 20.8% 缺血事件; $p = 0.0002$)。12 个月时的累计原发通畅率为 56.0%, 各组之间存在显著差异 (无 LOF 和有 LOF 等位基因的患者分别为 73.1% 和 34.6%; $p = 0.006$)。CYP2C19 LOF 携带者状态与主要终点发生率升高相关 ($p = 0.007$)。根据他们的二磷酸腺苷诱导的血小板聚集, 具有高血小板反应性的患者发生缺血事件的风险显著更高 ($p = 0.012$)。CYP2C19 基因型分类 (调整的危险比, 2.688; 95% 的置信区间, 1.366 ~ 5.288; $p = 0.004$) 和吸烟史 (调整的危险比, 2.430; 95% 的置信区间, 1.024 ~ 5.765; $p = 0.044$) 是缺血事件的独立危险因素。

结论: CYP2C19 LOF 等位基因与氯吡格雷治疗后血小板反应减少有关。接受氯吡格雷治疗的携带 CYP2C19 LOF 等位基因的患者可能在 ET 后有预后不良情况。

21. Zhang Z, Chen M, Zhang L, et al. The impact of cytochrome 450 and Paraoxonase polymorphisms on clopidogrel resistance and major adverse cardiac events in coronary heart disease patients after percutaneous coronary intervention[J]. BMC Pharmacology and Toxicology. 2020, 21(1).

摘要

背景: 氯吡格雷是一种无活性前药, 它被细胞色素 450 和对氧磷酶-1 (PON-1) 催化成活性形式。编码这些酶的基因多态性会影响氯吡格雷的疗效。本研究的主要目的是探讨中国浙江省中部金华地区 CYP2C19*2、CYP2C19*3 和 PON-1Q192R 多态性与氯吡格雷抵抗和

主要心脏不良事件的关系。

方法: 本研究共纳入了 160 例经皮冠状动脉介入治疗的冠心病患者, 随访时间为 1 年。这些患者在负荷剂量为 300 mg 后, 同时服用阿司匹林 100 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d。用血小板聚集器测量 ADP 诱导的血小板聚集率。使用 Sanger 测序法在所有患者中确定 CYP2C19*2、CYP2C19*3、PON-1Q192R 的基因型, 并收集了各种临床数据。

结果: CYP2C19*2、CYP2C19*3 和 PON-1Q192R 纯合突变基因型的频率在非应答者中明显低于应答者。在所有变量之后, 通过调整 ORs, CYP2C19*2 [46.65 (95%CI, 1.77 ~ 25.04; $p = 0.005$)]、CYP2C19*3 [2.74 (95%CI, 3.11 ~ 166.27; $p = 0.002$)] 和 PON-1Q192R [5.69 (95%CI, 1.06 ~ 30.47; $p = 0.042$)] 分别增加了氯吡格雷抵抗的风险。在 12 个月的随访中, CYP2C19*1/*2、*1/*3、*2/*2、*2/*3 的主要不良心脏事件 (MACE) 的发生率显著高于无突变体基因型 (分别为 18/40 vs. 2/63、3/9 vs. 2/63、11/6 vs. 2/63、7/1 vs. 2/63)。PON-1Q192R 突变等位基因与 MACE 之间无显著相关性。

结论: 我们的研究首次报道了中国浙江省中部金华人群的 CYP2C19 和 PON-1 基因多态性。CYP2C19*2 或*3 突变等位基因的携带显著降低了血小板对氯吡格雷的反应并增加了 MACE 发生的风险。携带 PON-1 突变体等位基因也显著降低了血小板对氯吡格雷的反应, 但在随访 1 年后不会增加主要的不良心脏事件。



22. Zhang J, Tang X, Zhang Y, et al. Relationship Between ABCB1 Polymorphisms, Thromboelastography and Risk of Bleeding Events in Clopidogrel-Treated Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction[J]. Thrombosis Research. 2014, 134(5): 970-975.

摘要

目的：本研究旨在探讨氯吡格雷治疗 ST 抬高型心肌梗死（STEMI）患者的 ABCB1 多态性与血栓弹力图（TEG）对出血风险的预测价值。

方法：纳入了 467 例接受经皮冠状动脉介入治疗（PCI）的 STEMI 患者。通过连接酶检测反应，检测出选自 ABCB1 基因和 CYP2C19*2、*3、*17 的 20 个标签单核苷酸多态性（SNP）。通过 TEG 评估血小板反应性，并随访期为 12 个月。

结果：通过受试者操作特征曲线分析，ADP 抑制的 TEG 血小板图测定值对出血学术联盟定义（BARC） $\geq 3b$ 的出血事件具有最佳预测值，曲线下面积（AUC）为 0.707（95%CI 0.662 ~ 0.749， $p = 0.009$ ；临界值 $> 93.4\%$ ）。ADP 抑制也可以预测 AUC 为 0.594（95%CI 0.546 ~ 0.640， $p = 0.05$ ；临界值 $> 92.5\%$ ）的出血事件（BARC ≥ 3 ）。在对已确定的出血危险因素（包括功能 CYP2C19*17 等位基因的增加、年龄、女性性别、肾功能）进行调整后，多变量 logistic 回归模型显示 ADP 抑制 $> 92.5\%$ （OR 2.247，95%CI 1.082 ~ 4.665， $p = 0.03$ ），rs1045642（OR 2.943，95%CI 1.195 ~ 7.247， $p = 0.019$ ）和 rs7779562（OR 0.453，95%CI 0.219 ~ 0.936， $p = 0.032$ ）的携带是 BARC ≥ 3 出血的独立预测因子。这些关联在第二批 504 名 STEMI 患者中得到了验证。

结论：在 PCI 后接受氯吡格雷治疗的 STEMI 患者中，ABCB1 标签 SNP rs1045642 与较高的出血风险相关，而 rs7779562 与较低的出血风险相关，并且 TEG 中 ADP 抑制具有出血的预测价值。



23. Janicsek I, Sipeky C, Bene J, et al. Significant interethnic differences in functional variants of PON1 and P2RY12 genes in Roma and Hungarian population samples[J]. *Molecular Biology Reports*. 2015, 42(1): 227-232.

摘要

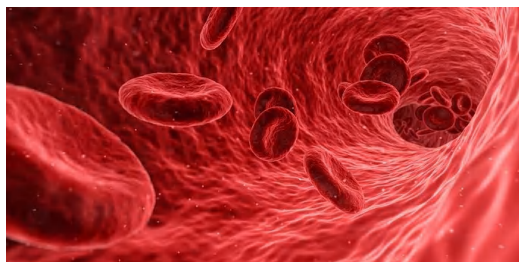
氯吡格雷抗血小板治疗是全世界患者最常见的治疗方法之一。然而，由于个体差异，氯吡格雷的临床疗效和毒性在每个患者中并不恒定。有几个因素促成了个体间的差异，如特定受体和酶基因的单核苷酸多态性。PON1（对氧磷酶 1）在氯吡格雷的生物活性中发挥重要作用。该基因的单核苷酸多态性降低了对氧磷酶的活性，导致氯吡格雷效应不充分。P2RY12（嘌呤能受体 P2Y₁₂，G 蛋白偶联，12）基因编码一种受体，该受体位于血小板表面，在 ADP 诱导的血小板聚集中起作用。在这项研究中，我们 PCR-RFLP 方法研究了从匈牙利罗姆人和匈牙利人收集的样本中 PON1 基因的 2 个功能性单核苷酸多态性（rs662 和 rs854560）和 P2RY12 基因的 3 个变异体（rs2046934、rs6798347、rs6801273）。对于 PON1 变异体，我们发现罗姆人组的 R 等位基因频率明显低于匈牙利人（0.249 vs. 0.318； $p < 0.001$ ）。相比之下，罗姆人的等位基因频率明显高于匈牙利人（0.332 vs. 0.290； $p < 0.05$ ）。对于 3 个 P2RY12 变异体，我们只能在 rs2046934 中发现显著差异：匈牙利人的 CC 基因型频率比罗姆人高 7 倍（1.4% vs. 0.2%； $p < 0.05$ ）。这里提供的数据代表了罗姆人独特的遗传特征，而其他人群没有这方面的报道。



24. Kaur H, Corscadden K, Ware J, et al. Thrombocytopathy leading to impaired in vivo haemostasis and thrombosis in platelet type von Willebrand disease[J]. *Thrombosis and haemostasis*. 2017, 117(3): 543.

摘要

由于高反应性 GPIIb/IIIa 引起的血小板缺陷导致血管性血友病因子 (VWF) 相互作用增强, 与直觉相反地导致出血而非血栓形成。血小板/VWF 清除率的历史解释不能解释止血功能受损的机制, 特别是考虑到报道的血小板与纤维蛋白原结合不良。本研究旨在评估具有高反应性 GPIIb/IIIa 的血小板的缺陷及其对体内血栓形成受损的贡献。使用 PT-VWD 小鼠模型, 将来自 hTgG233V 的血小板与对照 hTgWT 小鼠进行比较。使用流式细胞术评估 P-选择素和膜联蛋白 V 评估血小板的促凝能力。通过全血血小板聚集对 ADP、胶原蛋白和凝血酶的反应进行测试。使用激光损伤血栓形成模型的血块动力学和使用 6B4 的体内 GPIIb/IIIa 抑制作用, 并评估了单克隆抗体。凝血酶诱导的血小板 P-选择素和 PS 暴露在 hTgG233V 中与 hTgWT 相比显著降低, 与未刺激的血小板相比无显著差异。与 hTgWT 血小板相比, hTgG233V 血小板对胶原蛋白的反应正常, 对 ADP 和凝血酶的反应延迟。与 hTgWT 小鼠相比, 激光损伤显示 hTgG233V 体内血栓形成明显受损。浊度测定的体外凝块形成有明显的滞后, 但使用血栓弹力图 (TEG) 没有观察到凝血酶生成的损害。GPIIb/IIIa 的体内抑制促进了新的不稳定凝块的形成, 但没有改善滞后。我们得出结论, 具有高反应性 GPIIb/IIIa 的血小板具有复杂的内在缺陷, 超出了先前描述的机制。通过 GPIIb/IIIa 的异常信号和使用抑制剂的潜在治疗需要进一步研究。



25. Peace A J, Mangiacapra F, Bailleul E, et al. $\alpha 2A$ -Adrenergic Receptor Polymorphism Potentiates Platelet Reactivity in Patients With Stable Coronary Artery Disease Carrying the Cytochrome P450 2C19*2 Genetic Variant[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014, 34(6): 1314-1319.

摘要

目的: 血小板 $\alpha 2A$ 肾上腺素能受体在交感神经刺激下介

导血小板聚集。 $\alpha 2A$ 受体基因的 6.3-kb 变异体与健康志愿者肾上腺素诱导的血小板聚集增加有关。细胞色素 P450 2C19*2 (CYP2C19*2) 功能丧失等位基因影响 P2Y₁₂ 介导的血小板抑制, 从而影响主要心血管不良事件的发生率。我们评估了稳定型心绞痛患者阿司匹林和氯吡格雷 (双重抗血小板治疗) 中 6.3-kb $\alpha 2A$ 受体基因变异体对血小板聚集的影响及其与 CYP2C19*2 功能丧失等位基因的相互作用。

方法: 通过 Multiplate Analyzer 在聚集单位中评估了 5 种剂量递增的肾上腺素的聚集 (从 0.156 到 10 $\mu\text{mol/L}$), 在经皮血管重建之前, 通过 P2Y₁₂ 反应性单位测定了血小板反应性, 并通过 VerifyNow P2Y₁₂ 测定了抑制率。用 TaqMan 药物代谢试验分析基因多态性。在 141 例患者中, 除 10 $\mu\text{mol/L}$ ($p = 0.077$) 外, 在所有肾上腺素剂量下, 6.3-kb 载体 (52 例) 的聚集率均高于野生型 (89 例)。6.3-kb $\alpha 2A$ 受体载体的抑制率较低 ($p = 0.048$)。CYP2C19*2 等位基因携带者的抑制百分率较低 ($p = 0.005$), P2Y₁₂ 反应单位较高 ($p = 0.012$)。与野生型或单独突变相比, 在 6.3-kb $\alpha 2A$ -AR 变异体和 CYP2C19*2 等位基因的携带者中观察到较高的 P2Y₁₂ 反应性单位 ($p = 0.037$) 和较低的抑制百分比 ($p = 0.009$)。

结论: 6.3-kb $\alpha 2A$ -AR 变体与血小板对肾上腺素的反应性增加有关, 并与 CYP2C19*2 功能丧失等位基因一起对稳定抗心绞痛双联抗血小板治疗患者的 P2Y₁₂ 介导的血小板反应产生加性作用。

26. Tang N, Yin S, Sun Z, et al. The relationship between on-clopidogrel platelet reactivity, genotype, and post-percutaneous coronary intervention outcomes in Chinese patients[J]. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2015, 75(3): 223-229.

摘要

背景: 氯吡格雷对血小板的高反应性反映了对氯吡格雷的不良反应, 并与缺血事件有关, 这归因于多种因素, 例如人口统计学、临床特征和 CYP2C19 的多态性。目前在中国有一些监测氯吡格雷血小板反应性的新血小板测定法, 但它们与 CYP2C19 基因型和经皮冠状动脉介入治疗后结果的相关性尚待阐明。

方法: 前瞻性纳入接受氯吡格雷和阿司匹林治疗的急性

冠状动脉综合征（ACS）患者。CYP2C19 功能丧失基因型，通过光透射聚集法测定的二磷酸腺苷诱导的最大血小板聚集率（MPA ADP），通过血栓弹性描记术测定的 ADP 诱导的血小板纤维蛋白凝块强度（MA ADP），血小板反应性指数（PRI）通过血管扩张剂刺激的磷酸白磷酸化（VASP）进行的测量，以及 178 例患者中 6 个月主要不良心血管事件（MACE）的发生情况进行了评估。

结果：MPA ADP > 46.0%、MA ADP > 47 mm 和 PRI > 50.0% 定义高血小板反应性的治疗中患病率分别为 27.0%、24.2% 和 61.2%。根据 CYP2C19 基因型，ADP 特异性测定（VASP PRI）有所不同，具有显著的基因剂量效应（PMs > IMs > EMs, $p < 0.05$ ）。多变量分析显示 6 个月时 MPA ADP > 46.0% 和 MA ADP > 47 mm 是 MACE 的独立预测因子。

结论：*2 和/或*3 等位基因的 CYP2C19 功能缺失基因型在中国人群中非常普遍，并与较高的残余血小板反应性有关。MPA ADP 或 MA ADP 定义的高治疗血小板反应性预示着冠状动脉介入治疗的急性冠脉综合征患者发生急性冠脉综合征的风险增加。

27. Zhang S, Zhu J, Li H, et al. Study of the Association of PEAR1, P2Y12, and UGT2A1 Polymorphisms with Platelet Reactivity in Response to Dual Antiplatelet Therapy in Chinese Patients[J]. *Cardiology*. 2018, 140(1): 21-29.

摘要

目的：人们认为遗传变异可导致个体血小板功能的显著个体差异，因此迫切需要鉴定可用于预测治疗反应的遗传标记。我们的研究调查了 PEAR1、P2Y12 和 UGT2A1 基因多态性是否与中国急性冠脉综合征患者双重抗血小板治疗反应的血小板反应性相关。

方法：治疗后血小板凝集抑制（IPA）< 30% 的患者被归为高血小板反应性（HPR）组。IPA > 30% 的患者被分类为正常血小板反应性（NPR）组。通过血栓弹力图（TEG）血小板作图测定法测量 ADP 诱导的血小板聚集。使用 Mass-ARRAY 平台对 PEAR1、P2Y12 和 UGT2A1 的 13 个单核苷酸多态性（SNP）进行基因分型。

结果：通过单变量分析，七个 SNP 与 ADP 诱导的血小板聚集显著相关。rs12041331 的主要等位基因 G、

rs2644592 的次要等位基因 G、rs11264580 的次要等位基因 C 和 rs11249454 的次要等位基因 C 与 HPR 显著相关，而 rs57731889 的次要等位基因 T、rs16863356 的次要等位基因 A 和 rs7634096 的次要等位基因 T 与 NPR 显著相关。在我们的研究中，患有复发性缺血事件的患者平均 IPA 显著低于没有复发事件的患者（ $p = 0.048$ ）。

结论：我们的发现表明，PEAR1、P2Y12 和 UGT2A1 遗传变异可能是潜在的生物标志物，可用于指导氯吡格雷和阿司匹林在中国患者中的临床应用。

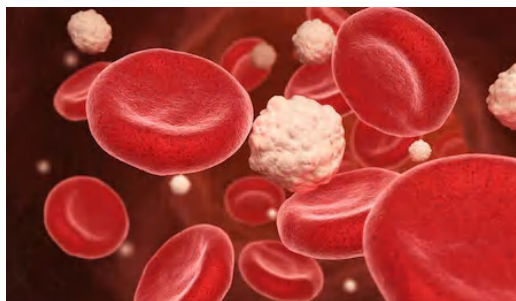


28. Derle E, öcal R, Kibaroglu S, et al. Aspirin resistance in cerebrovascular disease and the role of glycoprotein IIIa polymorphism in Turkish stroke patients[J]. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2016, 27(2): 169-175.

摘要

阿司匹林抵抗发生在 5% ~ 45% 的高危患者中，其发展机制各不相同。本研究旨在确定血管危险因素患者阿司匹林抵抗、阿司匹林剂量、阿司匹林类型和糖蛋白 IIIa P1A1/A2 多态性之间的关系。前瞻性纳入了 208 名（75 名有症状患者，133 名无症状患者）使用阿司匹林进行一级或二级预防的血管风险因素患者。根据卒中时阿司匹林的使用情况，症状组进一步分为两组。阿司匹林抵抗通过 PFA-100 系统（胶原/肾上腺素盒）测定，糖蛋白 IIIa P1A1/A2 多态性通过聚合酶链反应测定。阿司匹林抵抗的总患病率为 32.2%。阿司匹林抵抗患者的平均年龄明显高于没有抵抗的患者（ $p = 0.009$ ）。阿司匹林治疗组中有症状和无症状的阿司匹林抵抗患病率相似。发现使用 100 mg 肠溶制剂时耐药率最高（39.3%）。增加阿司匹林剂量和/或转向未包衣制剂导致阿司匹林敏感性变化 36% ~ 60%。重复测量显示，在先前测量中对阿司匹林敏感的患者中，有 14% 出现阿司匹林抵抗。糖蛋白

IIIaP1A1/A2 多态性、阿司匹林抵抗与动脉粥样硬化血栓性卒中的发生无显著相关性。阿司匹林的作用会随着时间、剂量和所用制剂的类型而改变。糖蛋白 IIIa P1A1/A2 多态性、阿司匹林抵抗和动脉粥样硬化血栓性卒中的发生之间没有关系。



29. **Calderón-Cruz B, Rodríguez-Galván K, Manzo-Francisco LA, et al. C3435T polymorphism of the ABCB1 gene is associated with poor clopidogrel responsiveness in a Mexican population undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Thrombosis Research. 2015, 136(5): 894-898.**

摘要

背景：氯吡格雷是一种前药，其肠道吸收受到 ABCB1 基因编码的 P 糖蛋白的限制。它通过 CYP 基因编码的细胞色素 P450 酶进行肝代谢，产生拮抗 P2Y₁₂ 血小板受体的活性代谢物。由于多态性，一些患者表现出较差的氯吡格雷反应性，导致血栓形成事件。本研究的目的是确定经皮冠状动脉介入治疗（PCI）患者中氯吡格雷反应不良与 ABCB1、CYP 和 P2RY₁₂ 基因多态性之间的关系。

方法和结果：该研究纳入了 276 例接受 PCI 的患者。使用 10 μMADP 在富血小板血浆中通过光学聚集法测定氯吡格雷的反应性。表现出高于 70% 的血小板凝集反应的患者被归类为不良反应者。通过实时 PCR 分析遗传多态性。22.1% 的患者对氯吡格雷的反应较差。ABCB1 基因的 C3435T 多态性的 TT 基因型和奥美拉唑的使用分别与氯吡格雷反应性差有关（分别为 Exp (β) 2.73, $p = 0.009$ 和 Exp (β) 3.86, $p = 0.04$ ）。

结论：氯吡格雷反应性差与 ABCB1 基因 C3435T 多态性的 TT 基因型有关。

30. **Wurtz M, Nissen P H, Grove E L, et al. Genetic determinants of on-aspirin platelet reactivity: focus on the influence of PEAR1[J]. PLoS One. 2014, 9(10): e111816.**

摘要

背景：阿司匹林治疗期间血小板聚集显示出相当大的个体间变异性。可能存在遗传病因学，但尚不清楚遗传多态性在多大程度上决定阿司匹林治疗个体的血小板聚集。

目的：鉴定阿司匹林治疗过程中影响血小板聚集的血小板相关单核苷酸多态性（SNP）。此外，我们探讨了环氧合酶-1 活性和血小板活化的变化程度在何种程度上可以解释这种影响。

方法：我们纳入了 985 例稳定的冠状动脉疾病的丹麦患者，接受了阿司匹林 75 毫克/天的单抗治疗。使用基于标准 PCR 的方法（TaqMan）对患者的血小板相关基因中的 16 种常见 SNP 进行基因分型。使用 Multiplate Analyzer（激动剂：花生四烯酸和胶原蛋白）和 VerifyNow 阿司匹林通过全血凝集法评估血小板凝集。测量血清血栓素 B₂ 以确认阿司匹林的依从性，并将其用作环氧合酶-1 活性的标记。可溶性 P-选择蛋白用作血小板活化的标志物。在调整后的分析中比较了不同基因型的血小板聚集、环氧合酶-1 活性和血小板活化。

结果：血小板内皮聚集受体 1（PEAR1）基因中 rs12041331 SNP 的 A 等位基因与血小板聚集减少和血小板活化增加有关，但与环氧合酶-1 活性无关。血小板聚集不受所分析的其他 SNP 的影响。

结论：PEAR1（rs12041331）中的常见遗传变异可重复性影响阿司匹林治疗的冠心病患者的血小板聚集。确切的生物学机制仍然难以捉摸，但是这种多态性的影响可能与血小板活化的改变有关。此外，先前建议影响阿司匹林功效的 14 个 SNP 与阿司匹林上的血小板聚集无关。



阳普医疗ImproClot®血栓弹力图仪
呵护你的健康!



阳普医疗ImproClot® 血栓弹力图仪



本期文献精读主要介绍血栓弹力图与氯吡格雷治疗心肌梗死中 ABCB1 基因多态性及出血风险之间的关系。本文作者通过实验证实，在 PCI 术后接受氯吡格雷治疗的 STEMI 患者中，ABCB1 基因中的 SNP 可能对出血有影响，而 TEG 检测中的 ADP 抑制率可预测出血风险。此结论在临床上有一定的参考价值。

氯吡格雷治疗 ST 段抬高型心肌梗死患者中 ABCB1 基因多态性、血栓弹力图检测与出血事件风险之间的关系

摘要

目的：本研究旨在探讨氯吡格雷治疗 ST 抬高型心肌梗死（STEMI）患者的 ABCB1 多态性与血栓弹力图（TEG）对出血风险的预测价值。

方法：纳入了 467 例接受经皮冠状动脉介入治疗（PCI）的 STEMI 患者。通过连接酶检测反应，检测出选自 ABCB1 基因和 CYP2C19*2、*3、*17 的 20 个标记单核苷酸多态性（SNP）。通过 TEG 评估血小板反应性，并随访期为 12 个月。

结果：通过受试者操作特征曲线分析，ADP 抑制率的 TEG 血小板图测定值对出血学术联盟定义（BARC） ≥ 3 的出血事件具有最佳预测值，曲线下面积（AUC）为 0.707（95%CI 0.662 ~ 0.749， $p = 0.009$ ；临界值 $> 93.4\%$ ）。ADP 抑制率也可以预测 AUC 为 0.594（95%CI 0.546 ~ 0.640， $p = 0.05$ ；临界值 $> 92.5\%$ ）的出血事件（BARC ≥ 3 ）。在对已确定的出血危险因素（包括功能 CYP2C19*17 等位基因的增加、年龄、女性、肾功能）进行调整后，多多变量 logistic 回归模型显示 ADP 抑制率 $> 92.5\%$ （OR 2.247，95%CI 1.082 ~ 4.665， $p = 0.03$ ），rs1045642（OR 2.943，95%CI 1.195 ~ 7.247， $p = 0.019$ ）和 rs7779562（OR 0.453，95%CI 0.219 ~ 0.936， $p = 0.032$ ）的携带是 BARC ≥ 3 出血的独立预测因子。这些关联在第二批 504 名 STEMI 患者中得到了验证。

结论：在 PCI 后接受氯吡格雷治疗的 STEMI 患者中，ABCB1 标记 SNP rs1045642 与较高的出血风险相关，而 rs7779562 与较低的出血风险相关，并且 TEG 中 ADP 抑制率具有出血的预测价值。

介绍

腺苷二磷酸（ADP）受体阻滞剂氯吡格雷通常用于预防 ST 段抬高型心肌梗死（STEMI）患者的心血管事件，尤其是接受经皮冠状动脉介入治疗的患者^[1,2]。尽管现在已经有了抗血小板药物的新标准，如普拉格雷和替卡格雷，氯吡格雷仍然是许多国家最常用的处方药之一。然而，在接受该药物治疗的患者中，氯吡格雷药效学反应的个体间差异是普遍的^[3]。对 ADP 的血小板反应性（PR）高的患者更有可能发生缺血性事

件，而对 ADP 的 PR 较低的患者可能会增加出血事件的风险^[4]。尽管机制尚未完全阐明，但据报道许多因素与氯吡格雷反应的可变性有关。基因多态性在氯吡格雷代谢中发挥重要作用，对接受氯吡格雷治疗的患者的预后有非常大的影响^[5-7]。

氯吡格雷是一种非活性前药，需要肠吸收，随后通过细胞色素 P450 酶转化为活性代谢物。我们最近观察到，负责氯吡格雷代谢的 CYP2C19 功能丧失（LOF）等位基因对中国人经

皮冠状动脉介入治疗后氯吡格雷的药效学和复合缺血事件有基因剂量效应^[8]。至于氯吡格雷的吸收,涉及的关键药物转运蛋白是肠屏障中的 P-糖蛋白,该蛋白由 ABCB1 (ATP 结合盒,亚家族 B,成员 1,也称为 MDR1) 基因编码^[9]。P-糖蛋白是一种依赖 ATP 的外排泵,通过细胞外膜和细胞内膜运输各种分子。肠上皮细胞上 P-糖蛋白表达或功能的增加会影响其底物药物如氯吡格雷的生物利用度。ABCB1 基因对氯吡格雷反应的贡献仍然很有意义。超过 50 个单核苷酸多态性 (SNP) 存在于 ABCB1 基因的编码区,这可能导致功能改变^[10]。目前大多数研究集中在该基因的同义 SNP C 3435T (RS 1045642) 上。先前的研究表明,微小的 T 等位基因导致 P-糖蛋白功能的改变,从而影响氯吡格雷的吸收^[11]。

抗血小板效果可以通过临床结果和实验室血小板功能测试来评估。尽管从大量研究中积累的数据强调了作为缺血事件的一个预后危险因素的高治疗前 PR 对 ADP 的重要性,但是治疗中 PR 和出血事件之间的联系尚不清楚^[4]。因此,我们有兴趣探索血栓弹力图 (TEG) 结果和出血事件之间的潜在联系。同时,关于 ABCB1 基因与氯吡格雷反应相关的流行病学证据在很大程度上是不一致的^[12-14]。和众多将 ABCB1 多态性与缺血事件风险增加联系起来的研究相比,关于 ABCB1 基因与出血事件之间的关系的证据较少。我们以前发现 ABCB1 C3435T 和出血事件之间有显著关联。为了进一步研究其他 ABCB1 多态性与出血和缺血事件风险的关系,我们分析了接受氯吡格雷治疗的中国 STEMI 患者 ABCB1 基因的标记单核苷酸多态性,并评估了在 CYP2C19 状态下 ABCB1 多态性的相关性,以揭示 ABCB1 基因变异与临床结果的独立关系。在这里,我们证明了在 PCI 后接受氯吡格雷治疗的 STEMI 患者中,ABCB1 标记 SNP rs1045642 与较高的出血风险相关,而 rs7779562 与较低的出血风险相关,而 TEG 中 ADP 的抑制具有出血风险的预测价值。

方法

研究人群

在 2011 年 1 月至 2012 年 7 月之间,我们的前瞻性,随机,单中心研究共纳入 467 名 STEMI 患者。纳入标准为:年龄 > 18 岁;PCI 预后正常;PCI 后可随访 > 1 年。排除的主要标准是血流动力学不稳定、活动性出血和出血性血液透析、口服抗凝治疗、使用除标准双重抗血小板治疗以外的强化抗血小板药、抗血小板治疗禁忌症、预期寿命 < 1 年的非心脏疾病或无能力遵守协议的患者。机构审查委员会批准了研究方案,并向患者提供了书面知情同意书,并同意进行 TEG 检测和基因型确定。该研究符合《赫尔辛基宣言》中概述的原则。

研究设计

所有患者均在 PCI 前均接受阿司匹林和负荷剂量为 300 毫克的氯吡格雷的预处理,随后终生维持剂量为 100 毫克/天的阿司匹林和 75 毫克/天的氯吡格雷,持续 1 年。PCI 的决定是基于冠状动脉造影的结果,所有的介入治疗都是根据当前的标准指南进行的。支架类型由操作者选择,如果需要糖蛋白 IIb/IIIa 受体抑制剂 (GPI),则使用替罗非班。所有患者在血管造影前开始使用低分子量肝素 (依诺肝素) 或普通肝素进行抗凝治疗。

标记 SNP 的选择

使用成对标记方法,借助于标记 SPN 的在线软件 (http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-perl/gbrowse/hapmap27_B36/#search) 从 HapMap CHB 数据库 (HapMap Data Rel 27 PhaseII + III, Feb09, on NCBI B36 assembly, dbSNP b126) 中选择标记 SPN。选定的标记 SNP 从上游 5000 bp 到下游 5000 bp 覆盖了完整的 ABCB1 区域。常见变异被定义为次要等位基因频率 (MAF) 大于 0.05,连锁不平衡 (LD) 测量 r^2 阈值为 0.8。已鉴定出 20 个标记 SPN,在整个 ABCB1 基因上捕获了 86% 的 SPN。在分析之前,由于研究人群中与 Hardy-Weinberg 平衡存在显著偏差,因此排除了一个 SNP rs2032582 标记 ($p < 0.001$)。在所有其他已登记的标记 SNP 中均未检测到此类偏差。

基因分析

根据盐析方案从外周全血样品中提取基因组 DNA。使用连接酶检测反应 (LDR) 和商业可用的检测系统 (ABI3130XL DNA 分析仪系统; Applied Biosystems, 美国)。对随机重复样本 ($n = 21$) 进行重复基因型,并使用测序技术确保质量控制。基于已知的 CYP2C19 基因变异与氯吡格雷治疗患者的药理学反应和不良结局的关联,我们评估了 LOF 等位基因 CYP2C19*2 (rs4244285, c.681G > A) 和 CYP2C19*3 (rs4986893, c.636G > A), 以及功能增益 (GOF) 等位基因 CYP2C19*17 (rs12248560, g.-808C > T), 以显示 ABCB1 多态性与临床的关系。

血栓弹力图血小板图分析

患者服用氯吡格雷后至少 6 小时,在装有 3.2%柠檬酸三钠和肝素锂的真空管中采集血液。将真空管装满,倒置三到五次,以确保抗凝剂完全混合。改良的 TEG[®]使用四个通道来检测花生四烯酸 (AA) 和二磷酸腺苷 (ADP) 激活剂的抗血小板治疗效果。这种方法的详细描述已在上文提及^[15]。TEG 分析仪 (Haemonetics Corp, Braintree, MA) 和自动化分析软件用于测量物理性质。氯吡格雷抑制血小板的百分比计算为 ADP 刺激

的血小板对最大凝块强度的贡献 (ADP 抑制率): $100 - 100 \times [(\text{MA}_{\text{ADP}} - \text{MA}_{\text{FIBRIN}}) / (\text{MA}_{\text{THROMBIN}} - \text{MA}_{\text{FIBRIN}})]$, 其中 MA_{ADP} 是 ADP 诱导的凝块强度 (氯吡格雷效应的测量), $\text{MA}_{\text{FIBRIN}}$ 是激活剂诱导的凝块强度 (纤维蛋白贡献的测量), $\text{MA}_{\text{THROMBIN}}$ 是凝血酶诱导的凝块强度 (最大凝块强度)。研究终点和定义本研究的主要临床安全性终点是主要出血事件的发生率。主要出血事件根据出血学术研究会定义 (BARC) 标准进行量化, 包括分析中的类型 3 和 5。BARC 3 出血包括 3a, 3b 和 3c。BARC 3a 被定义为显性出血加上血红蛋白下降 $3 \sim 5$ 克/毫升伴有显性出血的任何输血。BARC 3b 被定义为显性出血加上血红蛋白下降 ≥ 5 g/dL、心脏压塞、需要外科手术控制的出血 (不包括牙齿/鼻腔/皮肤/痔疮) 或需要静脉注射血管活性药物的出血。BARC 3c 定义为颅内出血, 经尸检或影像学或腰椎穿刺证实的亚类, 或损害视力的眼内出血。BARC 5 出血被定义为可能或明确的致命出血^[16]。本研究的主要临床疗效终点是心血管死亡、非致死性心肌梗死、非计划靶血管重建 (TVR) 和支架血栓形成 (ST) 的综合结果。MI 是根据通用定义来确定的^[1]。在 12 个月的随访期内, 非计划 TVR 被定义为在同一冠状动脉血管内治疗腔内狭窄 (血管造影结果 $> 75\%$) 所需的介入治疗 (外科手术或经皮), 该治疗在指标程序中进行, 在目标病变范围内或范围外^[17]。根据学术研究联合会的定义, 将 ST 定义为确定的 ST。复合性缺血事件表明心血管死亡、非致命性 MI、计划外 TVR 和 ST 的复合性。两位独立的医生在查阅原始文件后对实验室数据不了解, 并裁定事件。

统计分析

样本量的计算是基于我们之前的研究, 其中包括了与选择性标准和治疗策略的对比。先前的研究显示 rs1045642 等位基因携带和 $\text{BARC} \geq 3$ 次出血之间有显著相关性 ($p = 0.023$)。因此, 我们假设 rs1045642 等位基因携带者的数量是野生型纯合子的两倍。本研究是基于优势原理设计的, 以获得 80% 的功率来观察 rs1045642 等位基因携带者中 $\text{BARC} \geq 3$ 次出血的发生率, 野生型纯合子中为 10.5% 和 3%。因此, 总共需要 416 名病人。为了弥补后续的损失, 我们招募了大约 450 人 (统计软件: PASS 11. NCSS, LLC. 美国犹他州凯斯维尔)。

连续变量表示为平均值 $\pm$ 标准差 (SD), 并在适当时使用 t 检验, Mann-Whitney U 检验或单向方差分析 (ANOVA) 进行比较。分类变量表示为频率和百分比, 并与卡方检验 (χ^2) 或 Fisher 精确检验进行比较。在变量之间的显著差异通过方差分析检验得到证实后, 通过 Newman-Keuls 检验对多个比较子进行组间事后比较。在三个模型 (共显性、显性和隐性) 下, 分析所有登记的 SPN 与不良事件之间的关系。受试者操作特征曲线 (ROC) 分析用于确定与缺血或出血事件相关的

TEG 参数的最佳鉴别水平 (MedCalc 软件, 比利时马里亚尔克)。临床随访在第一次心血管事件的第一天进行审查, 这与临床终点相对应。对于无临床事件的受试者, 临床随访在服用氯吡格雷的第 12 个月或停止服用氯吡格雷的第 12 个月进行审查。多变量 logistic 回归模型用于检验 ABCB1 标记 SPN 携带与 $\text{BARC} \geq 3$ 次出血事件的 ADP 抑制率值 $> 92.5\%$ 的独立关联。对以下风险因素进行了调整: GOF CYP2C19*17 等位基因状态、年龄、性别、体重指数 (BMI)、肾功能 (血清肌酐)、高血压、高胆固醇血症、糖尿病、质子泵抑制剂的使用、替罗非班的使用。对包含在多变量模型中的每个变量进行优势比 (OR) 和相应的 95% 置信区间进行估计。我们使用 SHEsis 软件平台 (<http://analysis.bio-x.cn/myAnalysis.php>) 对 ABCB1 基因多态性进行单体型重建分析^[19]。所有统计分析均采用 18.0 版本的 SPSS 软件进行, 双尾概率值 < 0.05 被认为是显著的。

为了验证 TEG 的遗传关联和预测价值, 我们在 2012 年 7 月至 2013 年 4 月的第二项研究中, 基于相同的纳入和排除标准, 招募了另一组 504 名 STEMI 患者。第二项研究方案与第一项研究基本相同。在第二组中复制了逻辑回归模型。



结果

研究人群

可用于遗传分析的样本来自 452 名 STEMI 患者 (图 1)。所有患者均来自中国汉族人群。平均年龄为 59 ± 12 岁, 其中男性 360 例 (79.6%)。PCI 全部使用药物洗脱支架。rs1045642 基因型组之间的基线人口统计、临床表现和治疗得到了很好的平衡 (表 1)。rs2235047、rs7779562 和 rs7802783 基因型组之间的基线特征也是平衡的。

在一年的随访中, 发生了 26 起缺血事件 (5.8%), 包括 11 起 (2.4%) 心血管死亡、3 起 (0.7%) 非致死性心肌梗死、7 起 (1.5%) TVR 和 5 起 (1.1%) ST。总共发生了 43 起 $\text{BARC} \geq 3$ 的出血事件 (9.5%), 包括 11 起 (2.4%) BARC 3b 出血和 32 起 (7.1%) BARC 3a 出血。

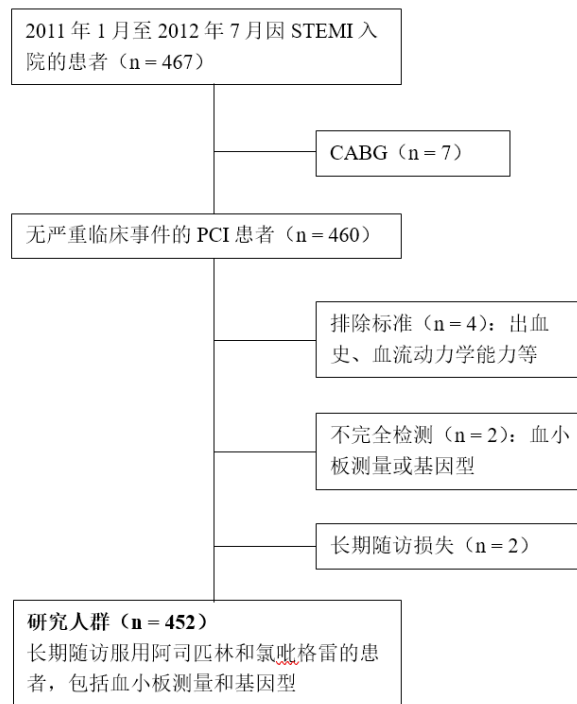


图 1. 描述研究人群的流程图

STEMI: ST 抬高型心肌梗塞; CABG: 冠状动脉搭桥术; PCI: 经皮冠状动脉介入治疗。

表 1. 研究人群的基线特征

Variables	Total	ABCB1 rs1045642			p
	(N = 452)	CC (n = 157)	CT (n = 224)	TT (n = 71)	
Age, years	59 ± 12	60 ± 11	58 ± 13	59 ± 13	0.26
Male, n (%)	360 (79.6)	126 (80.3)	175 (78.1)	59 (83.1)	0.65
BMI, kg/m ²	25.7 ± 3.4	25.6 ± 3.5	25.7 ± 3.3	26.0 ± 3.9	0.62
LVEF	52.2 ± 7.7	51.8 ± 8.6	52.3 ± 6.8	52.8 ± 8.0	0.59
WBC, ×10 ³ /mm ³	10.9 ± 3.5	10.6 ± 3.5	11.1 ± 3.5	11.4 ± 3.6	0.18
Hemoglobin, g/dL	138.5 ± 19.2	138.7 ± 17.8	137.9 ± 20.2	140.2 ± 19.6	0.67
hs-CRP, mg/dL	8.6 ± 5.2	8.5 ± 5.5	8.6 ± 5.1	8.7 ± 5.1	0.95
<i>Risk factor, n (%)</i>					
DM	138 (30.5)	47 (29.9)	70 (31.3)	21 (29.6)	0.95
Hypertension	269 (59.5)	96 (61.1)	127 (56.7)	46 (64.8)	0.42
Hypercholesterolemia	421 (93.1)	149 (94.9)	208 (92.9)	64 (90.1)	0.41
Current smoking	300 (66.4)	107 (68.2)	148 (66.1)	45 (63.4)	0.77
Alcohol drinking	119 (26.3)	43 (27.4)	60 (26.8)	16 (22.5)	0.73
CHD family history	103 (22.8)	32 (20.4)	55 (24.6)	16 (22.5)	0.63
<i>History, n (%)</i>					
Previous MI	78 (17.3)	31 (19.7)	43 (19.2)	7 (9.9)	0.15
Previous PCI	47 (10.4)	17 (10.8)	23 (10.3)	7 (9.9)	0.97
Previous CABG	2 (0.4)	1 (0.6)	1 (0.4)	0 (0)	0.80
<i>Infarct-related artery, n (%)</i>					
LAD	235 (52.0)	83 (52.9)	116 (51.8)	36 (50.7)	0.95
LCX	89 (19.7)	30 (19.1)	48 (21.4)	11 (15.5)	0.54
RCA	197 (43.6)	62 (39.5)	102 (45.5)	33 (46.5)	0.44
LM	15 (3.3)	7 (4.5)	8 (3.6)	0 (0)	0.21
<i>Concomitant medications, n (%)</i>					
Statin	446 (98.7)	155 (98.7)	220 (98.2)	71 (100.0)	0.42
β-blocker	390 (86.3)	134 (85.4)	196 (87.5)	60 (84.5)	0.67
ACEI	339 (75.0)	125 (79.6)	162 (72.3)	52 (73.2)	0.25
CCB	27 (6.0)	9 (5.8)	15 (6.7)	3 (4.2)	0.73
PPI	331 (73.4)	121 (77.6)	161 (71.9)	49 (69.0)	0.31

ABCB1: ATP 结合盒, 亚家族 B, 成员 1; BMI: 体重指数; LVEF: 左室射血分数; WBC: 白细胞; hs-CRP: 高敏 C 反应蛋白; DM: 糖尿病; CHD: 冠心病; MI: 心肌梗塞; PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; CABG: 冠状动脉搭桥术; LAD: 左前降; LCX: 左旋支; RCA: 右冠状动脉; LM: 左主; ACEI: 血管紧张素拮抗剂; CCB: 钙通道阻滞剂; PPI: 质子泵抑制剂。

ROC 分析

TEG 参数和出血事件的关联用 ROC 分析进行评估。与 MA_{ADP} 和 $MA_{THROMBIN}$ 相比, ADP 抑制率具有 $BARC \geq 3b$ 出血的最佳预测值, 曲线下面积 (AUC) 为 0.707 (95%置信区间

0.662 ~ 0.749, $p = 0.009$, 截止值 > 93.4%)。ADP 抑制率也可以预测 $BARC \geq 3$ 的出血事件, 其 AUC 为 0.594 (95%可信区间为 0.546 ~ 0.640, $p = 0.05$, 截止值 > 92.5%)。(图 2) 我们还评估了 TEG 参数和缺血事件的相关性; 然而, 没有一个 AUC 高于 0.5。

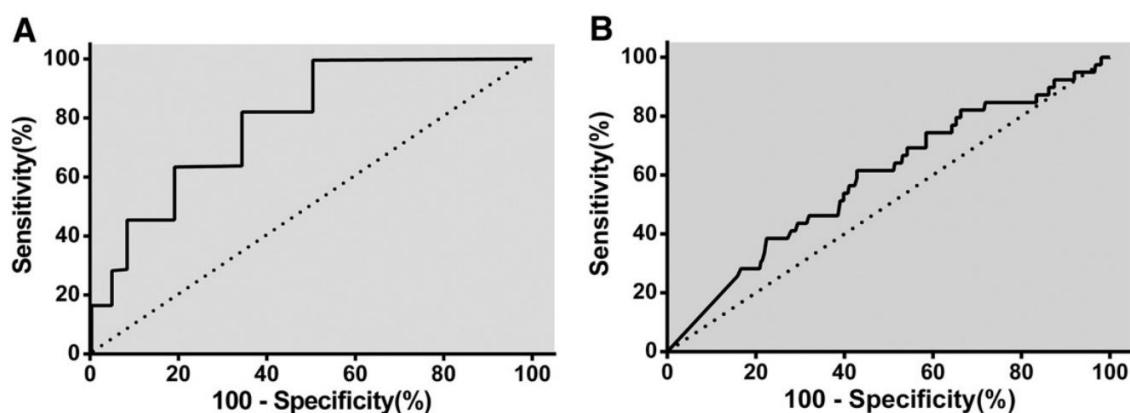


图 2. 出血患者 ADP 抑制率的受试者工作特征曲线

(A) : $BARC \geq 3b$ 出血时 ADP 抑制率的 ROC 曲线。AUC: 0.707 (95%CI 0.662 ~ 0.749, $p = 0.009$) ; 截止值 > 93.4%。(B) $BARC \geq 3$ 出血时 ADP 抑制率的 ROC 曲线。AUC: 0.594 (95%CI 0.546 ~ 0.640, $p = 0.05$) ; 临界值 > 92.5%。ROC: 受试者工作特征曲线。AUC: ROC 曲线下的面积。

标记 SPN 与临床终点

临床终点及其与 ABCB1 标记 SPN 的关联列于 S1 补充材料表。rs1045642、rs2235047、rs7779562 和 rs7802783 的 SPN 基因型与 $BARC \geq 3$ 的出血有显著相关性。rs1045642 SNP 的次要等位基因 (T) 携带者有更多的出血风险, 这不同于对 rs2235047、rs7779562 和 rs7802783 观察到的情况, 其中次要

等位基因携带者的出血较少。进行单倍型分析以检查在单个 SPN 分析中显示关联证据的四个标记 SPN 之间的关联。四个标记的组合产生了五个单倍型 (表 2), 其中单倍型 T-A-G-C 与较高的出血风险显著相关 (OR 1.86, 95%CI 1.16 ~ 2.98, $p = 0.009$), 而单倍型 C-C-C-C 与较低的出血风险显著相关 (OR 0.46, 95%CI 0.23 ~ 0.92, $p = 0.02$)。任何基因型组之间的复合缺血事件没有显著差异。

表 2. ABCB1 基因中的标记 SNP 与出血事件之间的单倍型关联

标记 SNP				频率		p	OR [95%CI]
rs1045642-				出血	非出血		
rs2235047-							
rs7779562-							
rs7802783							
T	A	G	C	0.456	0.326	0.009	1.86 [1.16 ~ 2.98]
T	A	G	T	0.014	0.061	0.08	0.21 [0.03 ~ 1.42]
C	A	G	C	0.161	0.145	0.63	1.16 [0.63 ~ 2.16]
C	C	C	C	0.117	0.228	0.02	0.46 [0.23 ~ 0.92]
C	C	C	T	0.141	0.177	0.46	0.78 [0.41 ~ 1.49]

多变量 logistic 回归模型表明, rs1045642 (OR 2.943, 95%CI 1.195 ~ 7.247, $p = 0.019$) 和 rs7779562 (OR 0.453, 95%CI 0.219 ~ 0.936, $p = 0.032$) 是 BARC ≥ 3 出血的独立预测因子。ADP 抑制率的 TEG 值 $> 92.5\%$ 还可预测出血事件的风险 (OR 2.247, 95%CI 1.082 ~ 4.665, $p = 0.03$) (表 3)。肾功能 ()、质子泵抑制剂的使用和替罗非班的使用也与 BARC ≥ 3 出血的风险显著相关 (分别为: OR 1.016, 95%CI 1.004 ~ 1.029, $p = 0.011$; OR 0.22, 95%CI 0.064 ~ 0.752, $p = 0.016$; OR 2.957, 95%CI 1.368 ~ 6.392, $p = 0.006$)。然后我们进行了第二项研究 (表 S2), 在重复研究中获得了类似的

结果。在第二组研究中, BARC ≥ 3 出血的独立预测因素是 rs1045642 (OR 2.708, 95%CI 1.14 ~ 6.437, $p = 0.024$) 和 rs7779562 (OR 0.416, 95%CI 0.206 ~ 0.841, $p = 0.015$) 的携带, ADP 抑制率 $> 92.5\%$ 的 TEG 值 (OR 2.447, 95%CI 1.199 ~ 4.995, $p = 0.014$), 女性 (OR 3.226, 95%CI 1.398 ~ 7.445, $p = 0.006$), 肾功能 (OR 1.02, 95 %CI 1.008 ~ 1.032, $p = 0.001$), 使用质子泵抑制剂 (OR 0.186, 95%CI 0.055 ~ 0.633, $p = 0.007$) 和替罗非班的使用 (OR 3.87, 95%CI 1.817 ~ 8.243, $p < 0.001$)。

表 3. 多元 Logistic 回归分析预测出血事件

变量	优势比 (OR)	95%CI	p
rs1045642 等位基因转运	2.943	1.195 ~ 7.247	0.019
rs2235047 等位基因转运	0.494	0.243 ~ 1.005	0.052
rs7779562 等位基因转运	0.453	0.219 ~ 0.936	0.032
rs7802783 等位基因转运	0.464	0.211 ~ 1.023	0.057
CYP2C19*17 等位基因转运	2.973	0.449 ~ 19.693	0.259
ADP 抑制率 $> 92.5\%$	2.247	1.082 ~ 4.665	0.03
年龄	1.017	0.982 ~ 1.053	0.339
女性	2.079	0.812 ~ 5.323	0.127
体重指数	0.935	0.838 ~ 1.043	0.229
血清肌酐	1.016	1.004 ~ 1.029	0.011
高血压	0.484	0.227 ~ 1.029	0.059
高胆固醇血症	1.506	0.311 ~ 7.298	0.611
糖尿病	1.283	0.601 ~ 2.74	0.519
使用质子泵抑制剂	0.22	0.064 ~ 0.752	0.016
使用替罗非班	2.957	1.368 ~ 6.392	0.006

讨论

据我们所知, 这是第一项显示 ABCB1 基因中的标记 SNP 和 TEG 结果与 STEMI 患者出血事件相关的研究。我们研究的主要发现是: (1) 在接受氯吡格雷治疗的患者中, ADP 抑制率作用的 TEG 值可预测 BARC $\geq 3b$ 和 BARC ≥ 3 的出血; (2) ABCB1 基因座具有与 PCI 后出血事件相关的 SNP。

在临床实践中使用的小血小板功能分析中, TEG 血小板图分析能够对止血状态和小血小板功能进行定量分析^[15]。它是可靠的, 具有低的分析变化^[20]。在临床上, Bliden 等^[21]证明了 ADP 抑制率 $< 30\%$ 可以预测接受氯吡格雷治疗的患者 PCI 术后的联合缺血性结局。在这项研究中, ADP 抑制率 $> 92.5\%$

对 BARC ≥ 3 出血事件有预测价值。Kwak 等人^[22]报道, 在非体外循环冠脉搭桥手术后 5 天内接受氯吡格雷治疗的患者中, ADP 抑制率 $> 76.5\%$ 是术后输血需求的唯一独立预测因子 (OR 11.44, 95%CI 2.77 ~ 47.3, $p = 0.001$)。这与我们的研究是一致的。

越来越多的证据表明, 除了环境和临床因素外, 遗传多态性是公共关系中个体间巨大差异的重要决定因素^[23]。ABCB1 编码 P-糖蛋白, 一种影响氯吡格雷吸收的外排转运蛋白^[11]。尽管一些研究评估了 ABCB1 多态性与氯吡格雷反应或临床结果的关系, 但结果并不确定。在当前的研究中, 我们通过单个 SPN 和单倍型分析发现四个标记 SPN 与出血事件相关 logistic 回归模型确定其中两个, 即 ABCB1 rs1045642 和 rs7779562,

是 $\text{BARC} \geq 3$ 出血的独立预测因子。

然而，在我们的研究中，我们没有显示 GOF 等位基因 CYP2C19*17 与出血有显著的关联。在我们的研究人群中 CYP2C19*17 的频率（1.6%）远低于西方人群^[5]。更大样本量的进一步研究可能证明 CYP2C19*17 多态性和出血之间的显著相关性，这不是本研究的目的。其他针对中国人群的研究报告了 CYP2C19*17 频率^[8,24]的类似结果。在我们目前的研究之前，在以前的其他研究中仅报告了 ABCB1 中的 rs1045642，并且该研究还观察了其他标记 SNP。SNP rs1045642（C3435T）是许多研究中报道的 ABCB1 基因的最重要的标记之一，但是结果是不确定的^[13,14,25]。尽管 rs1045642 是外显子 26 中的同义 SNP，但发现它通过降低 mRNA 表达水平^[26]或改变 P-糖蛋白的构型以改变底物特异性与 P-糖蛋白活性的改变或功能降低有关^[27]。P-糖蛋白外排转运蛋白表达或功能的降低可能会增加氯吡格雷、其活性代谢物和临床效应的全身暴露。因此，rs1045642 的突变 T 携带者可能具有较低的缺血事件风险，但是根据生物学上的合理性，具有较高的出血风险。PLATO 试验的数据表明，具有 CC 基因型 rs1045642（野生型纯合子）的患者缺血事件的发生率高于具有 TC 或 TT 基因型的患者^[14]。PLATO 试验的这一结果表明突变的 T 等位基因携带者可能具有更高的氯吡格雷吸收和临床效果。Simon 等人^[28]发现，具有 TT 和 CT 基因型的 AMI 患者在 1 年后的缺血事件发生率高于具有 CC 野生型基因的 AMI 患者（15.5% vs. 10.7%；校正后的 HR，1.72；95%CI 1.20 ~ 2.47）。但是，rs1045642 多态性并不是研究中接受 PCI 的患者亚组结局的独立预测因子。后来在 TRITON TIMI 38 试验中在接受氯吡格雷的 ACS 患者中证实了与 TT 纯合状态相关的较高风险^[13]。他们的研究与我们的研究之间的差异可能归因于种族之间的 ABCB1 SNP 频率差异、研究人群和氯吡格雷剂量的差异，或

受环境因素的干扰。尽管我们的数据表明，STEMI 患者中 ABCB1 基因多态性与 PCI 术后出血有关，但未来的前瞻性随机临床试验将有助于测试具体的个性化抗血小板算法，从而为广泛应用于临床实践提供必要的证据基础。

研究局限性

首先，由于当时我们医院尚无其他血小板功能测试的数据，因此我们的研究受到仅限于使用血小板功能测试的一种方法即 TEG 血小板图检测的限制。其次，这项研究是单中心的，而不是多中心的调查。样本量应该足以得出可以指导临床实践的结论，但仍然不是很大。需要对多种血小板功能测试的不同人群进行进一步研究。

结论

在 PCI 后接受氯吡格雷治疗的 STEMI 患者中，ABCB1 基因中的 SNP 可能对出血有影响，而 TEG 检测中的 ADP 抑制率可预测出血风险。



Relationship Between *ABCB1* Polymorphisms, Thromboelastography and Risk of Bleeding Events in Clopidogrel-Treated Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction

Jia-Hui Zhang, Xiao-Fang Tang, Yin Zhang, Jing Wang, Yi Yao, Yuan-Liang Ma, Bo Xu, Run-Lin Gao, Zhan Gao, Jue Chen, Lei Song, Yuan Wu, Xian-Min Meng*, Jin-Qing Yuan**

Department of Cardiology, State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, No. 167 Beilishi Road, Xicheng District, Beijing 100037, People's Republic of China

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 April 2014
Received in revised form 19 June 2014
Accepted 19 August 2014
Available online 29 August 2014

Keywords:

Clopidogrel
ABCB1
Polymorphisms
Thromboelastography
bleeding

ABSTRACT

Introduction: This study sought to investigate the relationship of polymorphisms in *ABCB1* and the predictive value of thromboelastography (TEG) on bleeding risk in clopidogrel-treated patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

Methods: 467 consecutive patients with STEMI undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) were enrolled. Twenty tag single nucleotide polymorphisms (SNPs) selected from *ABCB1* gene and *CYP2C19**2, *3, *17 were detected by the ligase detection reaction. Platelet reactivity was assessed by TEG. The follow-up period was 12 months.

Results: By receiver operating characteristic curve analysis, the TEG platelet mapping assay value of ADP inhibition had the best predictive value of bleeding academic research consortium definition (BARC) ≥ 3 bleedings, yielding an area under the curve (AUC) of 0.707 (95% CI 0.662–0.749, $p = 0.009$; cut-off value $>93.4\%$). ADP inhibition can also predict BARC ≥ 3 bleedings with an AUC of 0.594 (95% CI 0.546–0.640, $p = 0.05$; cut-off value $>92.5\%$). After adjustment for established risk factors of bleeding including the gain of function *CYP2C19**17 allele, age, female gender, renal function, the multivariable logistic regression model demonstrated that ADP inhibition $> 92.5\%$ (OR 2.247, 95%CI 1.082–4.665, $P = 0.03$), carriage of rs1045642 (OR 2.943, 95%CI 1.195–7.247, $P = 0.019$) and rs7779562 (OR 0.453, 95%CI 0.219–0.936, $P = 0.032$) were independent predictors of BARC ≥ 3 bleedings. These associations were validated in a second cohort of 504 STEMI patients.

Conclusions: In STEMI patients treated with clopidogrel after PCI, the *ABCB1* tag SNP rs1045642 is associated with higher risk of bleedings while rs7779562 is associated with lower bleeding risk, and ADP inhibition in TEG has a predictive value of bleedings.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Abbreviations: ADP, adenosine diphosphate; STEMI, ST-elevation myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; PR, platelet reactivity; LOF, loss-of-function; GOF, gain-of-function; *ABCB1*, ATP-binding cassette, sub-family B, member 1, also called MDR1; SNP, single nucleotide polymorphisms; TEG, thromboelastography; LDR, ligase detection reaction; BARC, bleeding academic research consortium definition; MI, myocardial infarction; TVR, target vessel revascularization; ST, stent thrombosis; ROC, Receiver operator curve; BMI, body mass index; OR, odds ratio; LVEF, left ventricular ejection fraction; WBC, white blood cell; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; DM, diabetes mellitus; CHD, coronary heart disease; CABG, coronary artery bypass grafting; LAD, left anterior descending; LCX, left circumflex; RCA, right coronary artery; LM, left main; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; CCB, calcium channel blocker; PPI, proton pump inhibitor.

* Corresponding author. Tel.: +86 13717642782.

** Corresponding author. Tel.: +86 13901064286.

E-mail addresses: dr_xianminmeng@163.com (X.-M. Meng), dr_jinqingyuan@163.com (J.-Q. Yuan).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2014.08.017>
0049-3848/© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

The adenosine diphosphate (ADP) receptor blocker clopidogrel is routinely administered for the prevention of cardiovascular events in patients suffering ST-elevation myocardial infarction (STEMI), especially in those undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) [1,2]. Although new standard of antiplatelet agents such as prasugrel and ticagrelor are available now, clopidogrel is still one of the most frequently prescribed drugs in many countries. However, interindividual variability in pharmacodynamics response to clopidogrel is widespread in patients treated with this medication [3]. Patients with high platelet reactivity (PR) to ADP are more likely to experience ischemic events, while low PR to ADP may contribute to increased risk of bleeding events [4]. Although the mechanisms have not been fully elucidated, many factors have been reported to involve in the clopidogrel response variability. Gene polymorphisms

play a critical role in clopidogrel metabolism, strongly affecting the prognosis of patients under clopidogrel treatment [5–7].

Clopidogrel is an inactive prodrug that requires intestinal absorption and subsequent biotransformation to active metabolites by cytochrome P450 enzymes. We have recently observed that the *CYP2C19* loss-of-function (LOF) alleles responsible for clopidogrel metabolism had a gene dose effect on the pharmacodynamics and composite ischemic events of clopidogrel in Chinese people after PCI [8]. As for clopidogrel absorption, a key drug transporter involved is the P-glycoprotein at the intestinal barrier, which is encoded by the *ABCB1* (ATP-binding cassette, sub-family B, member 1, also called *MDR1*) gene [9]. The P-glycoprotein is an ATP-dependent efflux pump that transports various molecules across extracellular and intracellular membranes. The increased expression or function of P-glycoprotein on intestinal epithelial cells can affect bioavailability of its substrate drugs, such as clopidogrel. The contribution of the *ABCB1* gene to clopidogrel response continues to be of great interest. More than 50 single nucleotide polymorphisms (SNPs) reside in the coding region of *ABCB1* gene which can possibly cause altered function [10]. Most studies focused on a synonymous SNP C3435T (rs1045642) in the gene. Previous research has shown that the minor T allele causes altered function of P-glycoprotein to affect the absorption of clopidogrel [11].

Antiplatelet effect can be evaluated through clinical outcomes and laboratory platelet function tests. Although accumulating data from large studies underscore the importance of high on-treatment PR to ADP as a prognostic risk factor of ischemic events, the association between on-treatment PR and bleeding events is less clear [4]. Thus, we are interested in exploring a potential link between thromboelastography (TEG) results and bleeding events. Meanwhile, epidemiological evidence on *ABCB1* gene-association with clopidogrel response is largely inconsistent [12–14]. In contrast to the numerous studies linking *ABCB1* polymorphisms to an increased risk of ischemic events, there is less evidence about the relation of *ABCB1* gene and bleeding events. We previously found a significant association between *ABCB1* C3435T and bleeding events. In order to further investigate the relation of other *ABCB1* polymorphisms on the risk of bleeding and ischemic events, we analyzed tag SNPs across the *ABCB1* gene in Chinese STEMI patients treated with clopidogrel, and assessed the association of the *ABCB1* polymorphisms in the context of *CYP2C19* status to reveal an independent relation of *ABCB1* gene variants with clinical outcome. Here, we demonstrated that in STEMI patients treated with clopidogrel after PCI, the *ABCB1* tag SNP rs1045642 is associated with higher risk of bleedings while rs7779562 is associated with lower bleeding risk, and ADP inhibition in TEG has predictive value of bleeding risk.

Methods

Study population

Between January 2011 and July 2012, 467 consecutive patients with STEMI were enrolled in our prospective, randomized, single-center study. The inclusion criteria were: age of >18 years, had an uneventful PCI, and could be followed up for >1 year after PCI. The major exclusion criteria were hemodynamic instability, active bleeding and bleeding diatheses, oral anticoagulation therapy, use of intensified antiplatelet agents other than standard dual antiplatelet therapy, contraindication to antiplatelet therapy, non-cardiac disease with a life expectancy of <1 year, or inability to follow the protocol. The Institutional Review Board approved the study protocol, and the patients were provided written informed consent for participation and agreed to the TEG testing and genotype determination. The study conformed to the principles outlined in the Declaration of Helsinki.

Study design

All patients were pre-treated with aspirin and a loading dose of 300 mg clopidogrel before PCI, followed by a maintenance dose of 100 mg/day aspirin for life and 75 mg/day clopidogrel for 1 year. The decision for PCI was based on the coronary angiography results, and all interventions were conducted according to the current standard guidelines. The stent type was chosen by the operator, and tirofiban was administered if a glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor (GPI) was required. Anticoagulation with low-molecular-weight heparin (enoxaparin) or unfractionated heparin was initiated before angiography in all patients.

Selection of tag SNPs

Using the pairwise tagging approach, tag SNPs were selected from the HapMap CHB databank (HapMap Data Rel 27 PhaseII + III, Feb09, on NCBI B36 assembly, dbSNP b126) with aid of tag SNPs' online software (http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-perl/gbrowse/hapmap27_B36/#search). The selected tag SNPs covered the complete *ABCB1* region, from 5,000 bp upstream to 5,000 bp downstream. Common variants were defined as those with a minor allele frequency (MAF) greater than 0.05, with a linkage disequilibrium (LD) measure r^2 threshold of 0.8. Twenty tag SNPs were identified to capture 86 percent of SNPs over the entire *ABCB1* gene. Before analysis, one tag SNP rs2032582 was excluded because of significant deviation from Hardy-Weinberg equilibrium in the study population ($p < 0.001$). No such deviation was detected in all other enrolled tag SNPs.

Genetic analysis

Genomic DNA was extracted from peripheral whole blood samples according to a salting-out protocol. All 20 selected SNPs were genotyped using the ligase detection reaction (LDR) and a commercially available detection system (ABI3130XL DNA Analyzer System; Applied Biosystems, USA). Repeat genotyping was performed on random duplicate samples ($n = 21$), and sequencing techniques were used to ensure quality control. Based on the known association of *CYP2C19* genetic variation with pharmacological response and adverse outcomes in clopidogrel-treated patients, we assessed the LOF alleles *CYP2C19**2 (rs4244285, c. 681G > A) and *CYP2C19**3 (rs4986893, c. 636G > A), and the gain of function (GOF) allele *CYP2C19**17 (rs12248560, g. -808C > T) to show the relation of *ABCB1* polymorphisms to clinical adverse outcomes.

Thromboelastograph platelet-mapping assay

Blood was collected at least 6 h after the patient had taken the clopidogrel dose in a vacutainer tube containing 3.2% trisodium citrate and lithium heparin. The vacutainer tube was filled to capacity and inverted three to five times to ensure complete mixing of the anticoagulant. Modified TEG® used four channels to detect effects of antiplatelet therapy with arachidonic acid (AA) and adenosine diphosphate (ADP) activators. A detailed description of this method is outlined previously [15]. The TEG Hemostasis Analyzer (Haemonetics Corp, Braintree, MA) and automated analytical software were used to measure the physical properties.

The percentage of platelet inhibition by clopidogrel was computed as the contribution of ADP-stimulated platelets to maximal clot strength (ADP inhibition): $100 - 100 \times [(MA_{ADP} - MA_{FIBRIN}) / (MA_{THROMBIN} - MA_{FIBRIN})]$, where MA_{ADP} is the ADP-induced clot strength (measurement of clopidogrel effect), MA_{FIBRIN} is the activator-induced clot strength (measurement of fibrin contribution), and $MA_{THROMBIN}$ is the thrombin-induced clot strength (maximum clot strength).

Study endpoints and definitions

The primary clinical safety endpoint of the present study was the incidence of major bleeding events. Major bleeding was quantified according to bleeding academic research consortium definition (BARC) criteria, including type 3 and 5 in the analysis. BARC 3 bleedings include 3a, 3b and 3c. BARC 3a was defined as overt bleeding plus hemoglobin drop of 3 to <5 g/dL or any transfusion with overt bleeding. BARC 3b was defined as overt bleeding plus hemoglobin drop ≥ 5 g/dL, cardiac tamponade, bleeding requiring surgical intervention for control (excluding dental/nasal/skin/hemorrhoid) or bleeding requiring intravenous vasoactive agents. BARC 3c was defined as intracranial hemorrhage, subcategories confirmed by autopsy or imaging or lumbar puncture, or intraocular bleed compromising vision. BARC 5 bleeding was defined as probable or definite fatal bleeding [16]. The primary clinical efficacy end point of this study was a composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction (MI), unplanned target vessel revascularization (TVR), and stent thrombosis (ST). MI was defined according to the universal definition [1]. Unplanned TVR was defined as any intervention required (surgical or percutaneous) to treat luminal stenosis ($>75\%$ on angiography) in the same coronary vessel that was treated at the index procedure, within and beyond the target lesion limits during the 12-month follow-up period [17]. ST was defined as definite ST according to the Academic Research Consortium [18]. The composite ischemic events indicated the composite of cardiovascular death, nonfatal MI, unplanned TVR, and ST. Two independent physicians blinded to the laboratory data adjudicated events after reviewing the source documents.

Statistical analysis

Sample size calculation was based on our previous study, which included a cohort with the same selection criteria and treatment strategy. The previous study showed a significant association between the rs1045642 allele carriage and BARC ≥ 3 bleedings ($p = 0.023$). Therefore, we assumed the number of rs1045642 allele carriers was twice more than that of wild-type homozygotes. The study was designed on the basis of the superiority principle to achieve 80% power to observe an incidence of BARC ≥ 3 bleedings in the rs1045642 allele carriers of 10.5% and 3% in wild-type homozygotes. Thus, a total of 416 patients were needed. To compensate for loss to follow-up, we recruited a population of about 450 (Statistical software: PASS 11. NCSS, LLC, Kaysville, Utah, USA).

Continuous variables were presented as the mean $\pm$ standard deviation (SD) and compared using the Student's *t* test, Mann-Whitney *U* test, or one-way analysis of variance (ANOVA) test, as appropriate. Categorical variables were expressed as frequencies and percentages, which were compared with a chi-square test (χ^2) or Fisher exact test. After significant differences among variables were demonstrated by the ANOVA test, post hoc comparisons between the groups were performed with the Student-Newman-Keuls test for multiple comparisons. Under three models (codominant, dominant and recessive), the relationships between all enrolled SNPs and the adverse events were analyzed. Receiver operator curve (ROC) analysis was performed to identify the best discriminatory level of the TEG parameters associated with ischemic or bleeding events (MedCalc software, Mariakerke, Belgium). Clinical follow-up was censored on the day of the first cardiovascular event, which corresponded to the clinical endpoints. For subjects without a clinical event, clinical follow-up was censored either at the last clinic visit after 12 months of taking clopidogrel or on the day of clopidogrel discontinuation. A multivariate logistic regression model was used to test for an independent association of *ABCB1* tag SNPs carriage and the value of ADP inhibition $>92.5\%$ with BARC ≥ 3 bleeding events. Adjustment was made for the following risk factors: the GOF *CYP2C19**17 allele status, age, sex, body mass index (BMI), renal function (serum creatinine), hypertension, hypercholesterolemia,

diabetes mellitus, use of proton pump inhibitors, use of tirofiban. The odds ratio (OR) and the corresponding 95% CI were estimated for each variable included in the multivariate model. We used the SHEsis software platform (<http://analysis.bio-x.cn/myAnalysis.php>) to perform a haplotype reconstruction analysis for *ABCB1* gene polymorphisms [19]. All statistical analyses were performed using SPSS ver. 18.0 (SPSS Chicago, IL), and a two-tailed probability value of <0.05 was considered to be significant.

To validate the genetic associations and the predictive value of TEG in the study, we enrolled another cohort of 504 patients with STEMI in a second study from July 2012 to April 2013, based on the same inclusion and exclusion criteria. The second study protocol was basically the same as the first study. The logistic regression model was replicated in the second cohort.

Results

Study population

Samples available for genetic analysis were available from 452 STEMI patients (Fig. 1). All patients were from the Chinese Han population. The average age was 59 ± 12 years, 360 (79.6%) were men. PCIs were all performed with drug-eluting stents. Baseline demographics, clinical presentations and treatment were well balanced between the rs1045642 genotype groups (Table 1). Baseline characteristics were also balanced between the rs2235047, rs7779562 and rs7802783 genotype groups.

During one-year follow-up, 26 ischemic events occurred (5.8%), including 11 (2.4%) cardiovascular deaths, 3 (0.7%) nonfatal MIs, 7 (1.5%) TVR and 5 (1.1%) ST. A total of 43 BARC ≥ 3 bleeding events (9.5%) occurred, which included 11 (2.4%) cases of BARC 3b bleedings and 32 (7.1%) cases of BARC 3a bleedings.

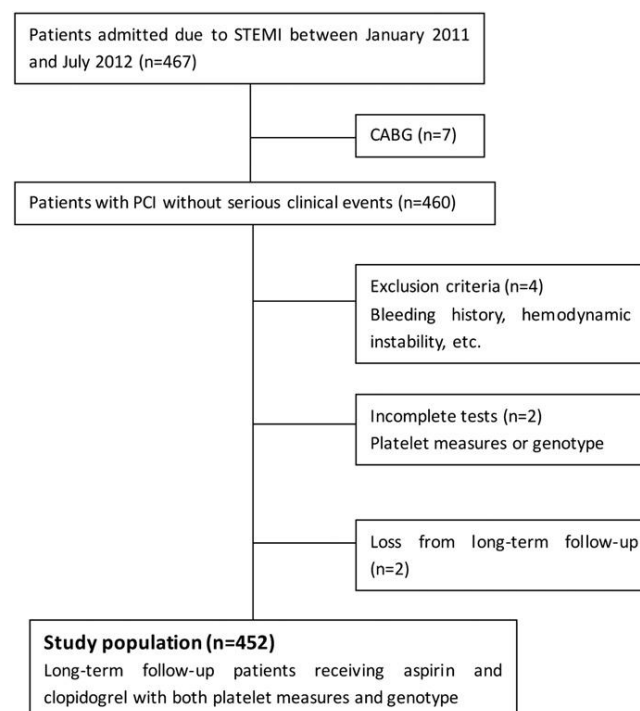


Fig. 1. Title: Flow chart describing the study population. Caption: STEMI: ST-elevation myocardial infarction; CABG: coronary artery bypass grafting; PCI: percutaneous coronary intervention.

Table 1
Baseline Characteristics of the Study Population.

Variables	Total	ABCB1 rs1045642			p
	(N = 452)	CC (n = 157)	CT (n = 224)	TT (n = 71)	
Age, years	59 ± 12	60 ± 11	58 ± 13	59 ± 13	0.26
Male, n (%)	360 (79.6)	126 (80.3)	175 (78.1)	59 (83.1)	0.65
BMI, kg/m ²	25.7 ± 3.4	25.6 ± 3.5	25.7 ± 3.3	26.0 ± 3.9	0.62
LVEF	52.2 ± 7.7	51.8 ± 8.6	52.3 ± 6.8	52.8 ± 8.0	0.59
WBC, ×10 ³ /mm ³	10.9 ± 3.5	10.6 ± 3.5	11.1 ± 3.5	11.4 ± 3.6	0.18
Hemoglobin, g/dL	138.5 ± 19.2	138.7 ± 17.8	137.9 ± 20.2	140.2 ± 19.6	0.67
hs-CRP, mg/dL	8.6 ± 5.2	8.5 ± 5.5	8.6 ± 5.1	8.7 ± 5.1	0.95
<i>Risk factor, n (%)</i>					
DM	138 (30.5)	47 (29.9)	70 (31.3)	21 (29.6)	0.95
Hypertension	269 (59.5)	96 (61.1)	127 (56.7)	46 (64.8)	0.42
Hypercholesterolemia	421 (93.1)	149 (94.9)	208 (92.9)	64 (90.1)	0.41
Current smoking	300 (66.4)	107 (68.2)	148 (66.1)	45 (63.4)	0.77
Alcohol drinking	119 (26.3)	43 (27.4)	60 (26.8)	16 (22.5)	0.73
CHD family history	103 (22.8)	32 (20.4)	55 (24.6)	16 (22.5)	0.63
<i>History, n (%)</i>					
Previous MI	78 (17.3)	31 (19.7)	43 (19.2)	7 (9.9)	0.15
Previous PCI	47 (10.4)	17 (10.8)	23 (10.3)	7 (9.9)	0.97
Previous CABG	2 (0.4)	1 (0.6)	1 (0.4)	0 (0)	0.80
<i>Infarct-related artery, n (%)</i>					
LAD	235 (52.0)	83 (52.9)	116 (51.8)	36 (50.7)	0.95
LCX	89 (19.7)	30 (19.1)	48 (21.4)	11 (15.5)	0.54
RCA	197 (43.6)	62 (39.5)	102 (45.5)	33 (46.5)	0.44
LM	15 (3.3)	7 (4.5)	8 (3.6)	0 (0)	0.21
<i>Concomitant medications, n (%)</i>					
Statin	446 (98.7)	155 (98.7)	220 (98.2)	71 (100.0)	0.42
β-blocker	390 (86.3)	134 (85.4)	196 (87.5)	60 (84.5)	0.67
ACEI	339 (75.0)	125 (79.6)	162 (72.3)	52 (73.2)	0.25
CCB	27 (6.0)	9 (5.8)	15 (6.7)	3 (4.2)	0.73
PPI	331 (73.4)	121 (77.6)	161 (71.9)	49 (69.0)	0.31

ABCB1, ATP-binding cassette, sub-family B, member 1; BMI, body mass index; LVEF, left ventricular ejection fraction; WBC, white blood cell; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; DM, diabetes mellitus; CHD, cardiac heart disease; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass grafting; LAD, left anterior descending; LCX, left circumflex; RCA, right coronary artery; LM, left main; ACEI, angiotensin antagonist inhibitor; CCB, calcium channel blocker; PPI, proton pump inhibitor.

ROC analysis

The association of TEG parameters and bleeding events was assessed with ROC analysis. In comparison with MA_{ADP} and MA_{THROMBIN}, ADP inhibition had the best predictive value of BARC ≥ 3b bleedings yielding an area under the curve (AUC) of 0.707 (95% CI 0.662-0.749, $p = 0.009$; cut-off value >93.4%). ADP inhibition can also predict BARC ≥ 3 bleedings with an AUC of 0.594 (95% CI 0.546-0.640, $p = 0.05$; cut-off value >92.5). (Fig. 2) We also assessed the association of TEG parameters and ischemic events; however, none of the AUC was above 0.5.

ABCB1 tag SNPs and clinical endpoints

The clinical endpoints and their association with ABCB1 tag SNPs were listed in Supplementary Material Table S1. The SNP genotypes of rs1045642, rs2235047, rs7779562 and rs7802783 showed significant associations with BARC ≥ 3 bleedings. Minor allele (T) carriers at rs1045642 SNP had more bleedings, which were different from the situation observed for rs2235047, rs7779562 and rs7802783, in which there were less bleedings for minor allele carriers. Haplotype analysis was carried out to examine associations between the four tag SNPs that showed evidence for association in the single SNP analysis. The four-marker combination resulted in five haplotypes (Table 2), of which haplotype T-A-G-C was significantly associated with higher bleeding risk (OR 1.86, 95%CI 1.16-2.98, $P = 0.009$) while haplotype C-C-C-C was significantly with lower bleeding risk (OR 0.46, 95%CI 0.23-0.92, $P = 0.02$). There was no significant difference in the composite ischemic events between any genotype groups.

A multivariable logistic regression model demonstrated that carriage of rs1045642 (OR 2.943, 95%CI 1.195-7.247, $P = 0.019$) and

rs7779562 (OR 0.453, 95%CI 0.219-0.936, $P = 0.032$) were independent predictors of BARC ≥ 3 bleedings. The TEG value of ADP inhibition > 92.5% also predicted the risk of bleeding events (OR 2.247, 95%CI 1.082-4.665, $P = 0.03$) (Table 3). The renal function (serum creatinine), use of proton pump inhibitors and use of tirofiban were also significantly associated with the risk of BARC ≥ 3 bleedings (OR 1.016, 95%CI 1.004-1.029, $P = 0.011$; OR 0.22, 95%CI 0.064-0.752, $P = 0.016$; OR 2.957, 95%CI 1.368-6.392, $P = 0.006$; respectively). We then carried out second study (Table S2), and similar results were obtained in the repeat study. In the second cohort, the independent predictors of BARC ≥ 3 bleedings were carriage of rs1045642 (OR 2.708, 95%CI 1.14-6.437, $P = 0.024$) and rs7779562 (OR 0.416, 95%CI 0.206-0.841, $P = 0.015$), TEG value of ADP inhibition > 92.5% (OR 2.447, 95%CI 1.199-4.995, $P = 0.014$), female gender (OR 3.226, 95%CI 1.398-7.445, $P = 0.006$), the renal function (OR 1.02, 95%CI 1.008-1.032, $P = 0.001$), use of proton pump inhibitors (OR 0.186, 95%CI 0.055-0.633, $P = 0.007$) and use of tirofiban (OR 3.87, 95%CI 1.817-8.243, $P < 0.001$).

Discussion

To our knowledge, this is the first study to show an association of tag SNPs in ABCB1 gene and TEG results with bleeding events in STEMI patients. Key findings of our study are that, in clopidogrel-treated patients, (1) TEG value of ADP inhibition predicts BARC ≥ 3b and BARC ≥ 3 bleedings; (2) ABCB1 genetic locus harbors SNPs associated with bleeding events after PCI.

Among the platelet function assays used in clinical practice, TEG platelet mapping assay enables quantitative analysis of hemostatic status and platelet function [15]. It is reliable with low analytical variation [20]. Clinically, Bliden et al. [21] demonstrated that

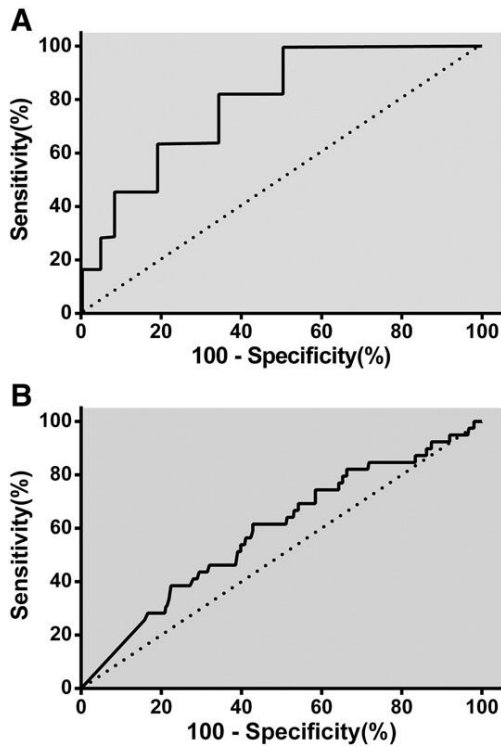


Fig. 2. Title: Receiver operator curves for ADP inhibition with bleedings. Caption: (A) ROC curve for ADP inhibition with BARC ≥ 3 bleedings. AUC: 0.707 (95% CI 0.662-0.749, $p = 0.009$); cut-off value $>93.4\%$. (B) ROC curve for ADP inhibition with BARC ≥ 3 bleedings. AUC: 0.594 (95% CI 0.546-0.640, $p = 0.05$); cut-off value $>92.5\%$. ROC: receiver operator curve; AUC: area under the ROC curve.

ADP inhibition $<30\%$ could predict the combined ischemic outcome in patients receiving clopidogrel after PCI. In this study, ADP inhibition $>92.5\%$ was shown to have a predictive value for BARC ≥ 3 bleeding events. Kwak et al. [22] reported that ADP inhibition $>76.5\%$ was the only independent predictor of postoperative transfusion requirements (OR 11.44, 95%CI 2.77-47.3, $P = 0.001$) in patients who received clopidogrel within 5 days of off-pump CABG. This is concordant with our study.

Accumulating evidence shows genetic polymorphisms are important determinants of the large inter-individual variability in PR, aside from environmental and clinical factors [23]. *ABCB1* encodes P-glycoprotein, an efflux transporter, which affects clopidogrel absorption [11]. Although several studies evaluated the relationship of *ABCB1* polymorphisms with clopidogrel response or clinical outcomes, the results were inconclusive. In the current study, we found four tag SNPs were associated with bleeding events by single SNP and haplotype analysis. The logistic regression model identified two of them, *ABCB1* rs1045642 and rs7779562, were independent predictors of BARC ≥ 3 bleedings.

Table 2
Haplotype Associations Between Tag SNPs in *ABCB1* Gene and Bleeding Events.

Tag SNP				Frequencies		p	OR [95%CI]
				bleeding	No bleeding		
rs1045642- rs2235047- rs7779562- rs7802783							
T	A	G	C	0.456	0.326	0.009	1.86 [1.16-2.98]
T	A	G	T	0.014	0.061	0.08	0.21 [0.03-1.42]
C	A	G	C	0.161	0.145	0.63	1.16 [0.63-2.16]
C	C	C	C	0.117	0.228	0.02	0.46 [0.23-0.92]
C	C	C	T	0.141	0.177	0.46	0.78 [0.41-1.49]

Table 3
Predictors of Bleeding Events by Multivariate Logistic Regression Analysis.

Variable	Odds Ratio	95% CI	p
rs1045642 allele carriage	2.943	1.195-7.247	0.019
rs2235047 allele carriage	0.494	0.243-1.005	0.052
rs7779562 allele carriage	0.453	0.219-0.936	0.032
rs7802783 allele carriage	0.464	0.211-1.023	0.057
CYP2C19*17 allele carriage	2.973	0.449-19.693	0.259
ADP inhibition $>92.5\%$	2.247	1.082-4.665	0.03
Age	1.017	0.982-1.053	0.339
Female	2.079	0.812-5.323	0.127
Body mass index	0.935	0.838-1.043	0.229
Serum creatinine	1.016	1.004-1.029	0.011
Hypertension	0.484	0.227-1.029	0.059
Hypercholesterolemia	1.506	0.311-7.298	0.611
Diabetes mellitus	1.283	0.601-2.74	0.519
Use of proton pump inhibitors	0.22	0.064-0.752	0.016
Use of tirofiban	2.957	1.368-6.392	0.006

However, we didn't show a significant association between the GOF allele CYP2C19*17 with bleedings in our study. The frequency of CYP2C19*17 in our study population (1.6%) is much lower than that in Western populations [5]. Further studies with larger sample size might demonstrate a significant association between the CYP2C19*17 polymorphism and bleedings, which was not the aim of this study. Other studies with Chinese population reported similar results on CYP2C19*17 frequency [8,24]. Prior to our current study, only rs1045642 in *ABCB1* was reported in other studies before, and this study also looked at other tag SNPs. The SNP rs1045642 (C3435T) is one of the most important markers of *ABCB1* gene that were reported in many studies, but the results are inconclusive [13,14,25]. Although the rs1045642 is a synonymous SNP in exon 26, it was found to be associated with altered P-glycoprotein activity or reduced functionality by decreasing levels of mRNA expression [26], or changing the conformation of P-glycoprotein to alter the substrate specificity [27]. The decreased expression or function of P-glycoprotein efflux transporter may increase the systemic exposure to clopidogrel, its active metabolite and the clinical effects. As a result, the mutant T carriers of rs1045642 may have lower risk of ischemic events but higher risk of bleedings according to the biological plausibility. Data from PLATO trials showed that patients with the CC genotype of rs1045642 (wild-type homozygotes) had a higher rate of ischemic events than those with TC or TT genotype [14]. This result of PLATO trial suggested that the mutant T allele carriers may have higher clopidogrel absorption and clinical effect. Simon et al. [28] found that AMI patients with the TT and CT genotypes had a higher rate of subsequent ischemic events at 1 year than those with a CC wild-type genotype (15.5% vs. 10.7%; adjusted HR, 1.72; 95%CI 1.20-2.47). However, the rs1045642 polymorphism was not an independent predictor of the outcome in the subgroup of patients undergoing PCI in their study. The higher risk associated with the TT homozygous state was later confirmed in patients with ACS receiving clopidogrel in the TRITON TIMI 38 trial [13]. Discrepancies between their studies and our study could attribute to differences in *ABCB1* SNP frequencies among ethnic groups, differences in study population and clopidogrel doses, or confounding by environmental factors. Although our data indicated that the *ABCB1* polymorphisms were associated with bleedings after PCI in patients with STEMI, future prospective randomized clinical trials will be needed to test specific personalized antiplatelet algorithms to provide the evidence base necessary for widespread adoption into clinical practice.

Study limitations

First, because data from other platelet functional tests was not available in our hospital at that time, our study was limited by the use of only one method of platelet function test, the TEG platelet mapping assay. Second, this study was a monocentric rather than a multicenter

investigation. The sample size should be sufficient to draw a conclusion that may guide clinical practice but it was still not very large. Further studies in diverse populations with multiple platelet function tests are required.

Conclusions

In STEMI patients with clopidogrel administration after PCI, SNPs in *ABCB1* genetic might have influence on bleedings, and ADP inhibition of TEG is predictive of bleeding risks.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgement

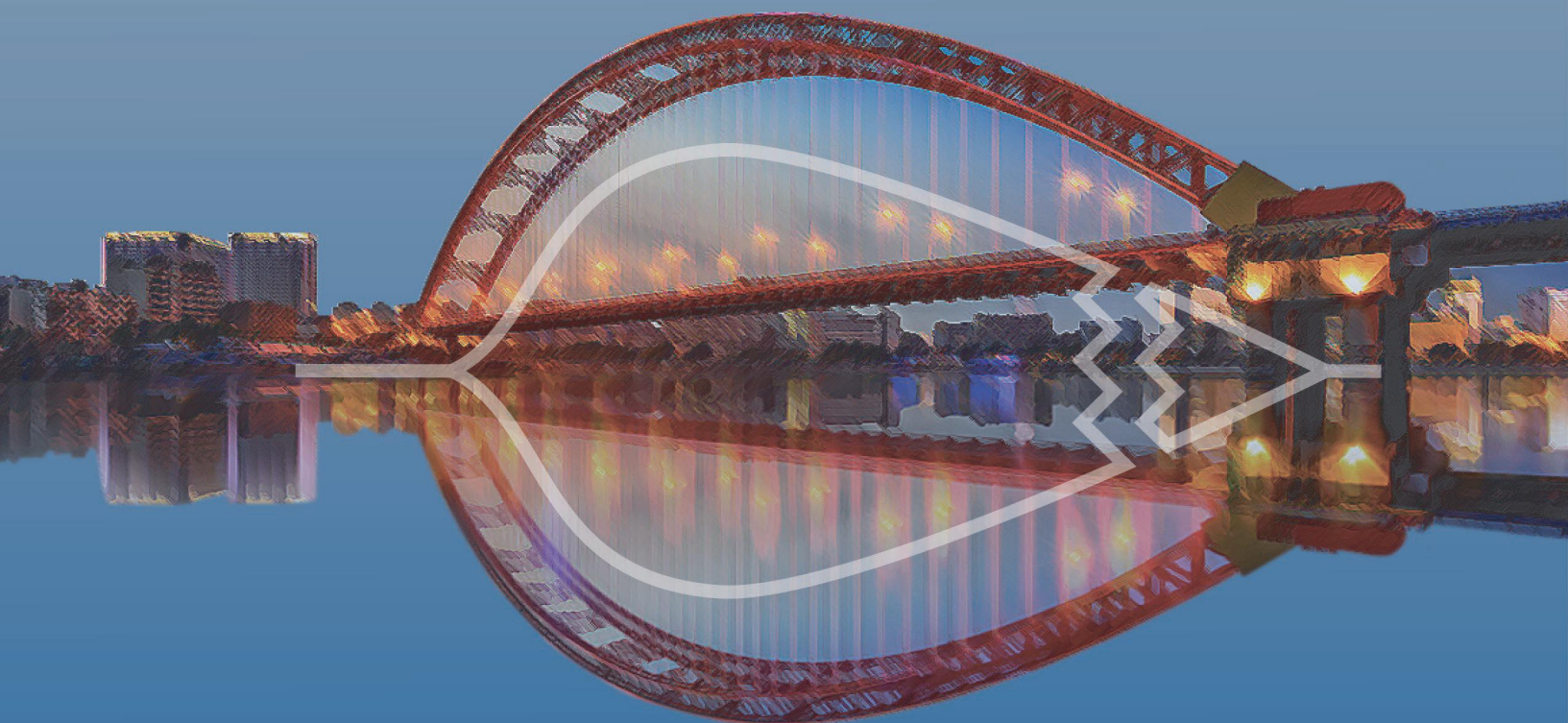
This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (81170194), the National Key Technology R&D Program in the 12th Five-Year Plan of China (No. 2011BAI11B07) and the Janssen Research Council China research fund (2012-02). We are grateful to the Department of Cardiology, Cardiovascular Institute of Fuwai Hospital for its help in recruiting patients. We thank all members who contributed to the study.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2014.08.017>.

References

- [1] Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–619.
- [2] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011;124:e574–651.
- [3] Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908–13.
- [4] Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong YH, Angiolillo DJ, et al. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to ADP Associated with Ischemia and Bleeding. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2261–73.
- [5] Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010;121:512–8.
- [6] Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009;302:849–57.
- [7] Campo G, Fileti L, Valgimigli M, Tebaldi M, Cangiano E, Cavazza C, et al. Poor response to clopidogrel: current and future options for its management. *J Thromb Thrombolysis* 2010;30:319–31.
- [8] Tang XF, Wang J, Zhang JH, Meng XM, Xu B, Qiao SB, et al. Effect of the CYP2C19 2 and 3 genotypes, ABCB1 C3435T and PON1 Q192R alleles on the pharmacodynamics and adverse clinical events of clopidogrel in Chinese people after percutaneous coronary intervention. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1103–12.
- [9] Gros P, Ben Neriah YB, Croop JM, Housman DE. Isolation and expression of a complementary DNA that confers multidrug resistance. *Nature* 1986;323:728–31.
- [10] Fung KL, Gottesman MM. A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function. *Biochim Biophys Acta* 2009;1794:860–71.
- [11] Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goerz T, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:486–501.
- [12] Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363–75.
- [13] Mega JL, Close SL, Wiwiot SD, Shen L, Walker JR, Simon T, 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. *Lancet* 2010;376:1312–9.
- [14] Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010;376:1320–8.
- [15] Hobson AR, Petley GW, Dawkins KD, Curzen N. A novel fifteen minute test for assessment of individual time-dependent clotting responses to aspirin and clopidogrel using modified thrombelastography. *Platelets* 2007;18:497–505.
- [16] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736–47.
- [17] Sawada T, Shinke T, Shite J, Honjo T, Haraguchi Y, Nishio R, et al. Impact of cytochrome P450 2C19*2 polymorphism on intra-stent thrombus after drug-eluting stent implantation in Japanese patients receiving clopidogrel. *Circ J* 2011;75:99–105.
- [18] Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical End Points in Coronary Stent Trials: A Case for Standardized Definitions. *Circulation* 2007;115:2344–51.
- [19] Shi YY, He L. SHEsis, a powerful software platform for analyses of linkage disequilibrium, haplotype construction, and genetic association at polymorphism loci. *Cell Res* 2005;15:97–8.
- [20] Bochen L, Wiinberg B, Kjeldgaard-Hansen M, Steinbruchel DA, Johansson PI. Evaluation of the TEG platelet mapping assay in blood donors. *Thromb J* 2007;5:3.
- [21] Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, Bassi AK, Chaganti SK, Gurbel PA. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? *J Am Coll Cardiol* 2007;49:657–66.
- [22] Kwak YL, Kim JC, Choi YS, Yoo KJ, Song Y, Shim JK. Clopidogrel responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1994–2002.
- [23] Verstuyft C, Simon T, Kim RB. Personalized medicine and antiplatelet therapy: ready for prime time? *Eur Heart J* 2009;30:1943–63.
- [24] Liang ZY, Han YL, Zhang XL, Li Y, Yan CH, Kang J. The impact of gene polymorphism and high on-treatment platelet reactivity on clinical follow-up: outcomes in patients with acute coronary syndrome after drug-eluting stent implantation. *EuroIntervention* 2013;9:316–27.
- [25] Zhang L, Chen Y, Jin Y, Qu F, Li J, Ma C, et al. Genetic determinants of high on-treatment platelet reactivity in clopidogrel treated Chinese patients. *Thromb Res* 2013;132:81–7.
- [26] Wang D, Johnson AD, Papp AC, Kroetz DL, Sadee W. Multidrug resistance polypeptide 1 (MDR1, ABCB1) variant 3435C > T affects mRNA stability. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15:693–704.
- [27] Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, Sauna ZE, Calcagno AM, Ambudkar SV, et al. A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science* 2007;315:525–8.
- [28] Simon T, Bhatt DL, Bergougnan L, Farenc C, Pearson K, Perrin L, et al. Genetic polymorphisms and the impact of a higher clopidogrel dose regimen on active metabolite exposure and antiplatelet response in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:287–95.



阳普医疗ImproClot®血栓弹力图仪, 架设健康的桥梁!



阳普医疗ImproClot® 血栓弹力图仪

广州阳普医疗科技股份有限公司出版
仅供阳普医疗内部使用。
本刊所连载及翻译文章, 版权属原作者及
阳普医疗所有, 请勿用于其他用途!

MKD-095

医学
拾萃

IMPROVE REVIEW

 广州阳普医疗科技股份有限公司
IMPROVE GUANG ZHOU IMPROVE MEDICAL INSTRUMENTS CO.,LTD

地址：广州市经济技术开发区科学城开源大道102号

服务热线：4001-300030

电话：+86 20-3231-2666

传真：+86 20-3231-2667

网站：www.improve-medical.com

邮编：510530