

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.24.017

# 我国部分地区冠心病患者 CYP2C19 基因多态性分布特征及意义的 Meta 分析

李苗苗<sup>1,2</sup>, 刘 静<sup>1</sup>, 郭泽淇<sup>1,2</sup>, 胡晓芳<sup>1</sup>

(1. 沈阳军区总医院检验科, 沈阳 110016; 2. 大连医科大学研究生院, 辽宁大连 116044)

**摘要:**目的 探讨与氯吡格雷代谢相关的细胞色素 P450(CYP2C19)基因型在我国冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者中的分布特征及其意义。**方法** 应用冠心病、CYP2C19 关键词于数据库检索。根据纳入和排除标准筛选文献,制订数据提取表提取数据。采用 StatsDirect 软件合并相同地域和种族 CYP2C19 的 6 种基因型(\*1/\*1、\*1/\*2、\*1/\*3、\*2/\*2、\*2/\*3、\*3/\*3)发生率。**结果** 氯吡格雷代谢相关的 CYP2C19 慢代谢基因型(\*2/\*2、\*2/\*3、\*3/\*3)在我国部分地区冠心病患者中发生率为 4.29%~24.66%;快代谢基因型(\*1/\*1)在云南冠心病患者中最低,为 36.22%;慢代谢基因型(\*2/\*2、\*2/\*3、\*3/\*3)在浙江冠心病人群中最高,为 24.66%。**结论** 我国部分地区冠心病患者携带的与氯吡格雷代谢相关的 CYP2C19 基因型有明显地域和种族差异。中、慢代谢基因型在我国部分地区冠心病患者中仍占较高比率,建议冠心病患者在应用氯吡格雷治疗前筛查其相关 CYP2C19 基因型。

**关键词:**冠状动脉粥样硬化性心脏病; CYP2C19; 基因多态性; 合并率; Meta 分析

中图法分类号:R541.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)24-3707-05

## Meta analysis of distribution and significance of CYP2C19 gene polymorphism in some areas of Chinese patients with coronary heart disease

LI Miaomiao<sup>1,2</sup>, LIU Jing<sup>1</sup>, GUO Zeqi<sup>1,2</sup>, HU Xiaofang<sup>1</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine, General Hospital of Shenyang Military Regio, Shenyang, Liaoning 110016, China; 2. Graduate School of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116044, China)

**Abstract: Objective** To explore the distribution characteristics and significance of CYP2C19 gene polymorphisms associated with clopidogrel metabolism in Chinese patients with coronary heart disease (CHD).

**Methods** The keywords of coronary heart disease and CYP2C19 were used to retrieve the database. Literatures were screened and data extraction tables were drawn up according to inclusion and exclusion criteria. 6 genotypes (\*1/\*1, \*1/\*2, \*1/\*3, \*2/\*2, \*2/\*3, \*2/\*3) of CYP2C19 from the same region and race were merged using StatsDirect software. **Results** The incidence of slow metabolic genotype was 4.29%-24.66% in CHD patients in some areas of China. Clopidogrel fast metabolic genotype (\*1/\*1) was the lowest accounting for 36.22% in CHD patients in Yunnan Province, while slow metabolic genotype (\*2/\*2, \*2/\*3, \*3/\*3) was the highest in CHD patients in Zhejiang Province, accounting for 24.66%.

**Conclusion** The CYP2C19 genotype related to clopidogrel metabolism carried by CHD patients in some areas of China has obvious regional and ethnic differences. Medium and slow metabolic genotypes still account for a high proportion of CHD patients in some areas of China. It is suggested that CHD patients should screen for CYP2C19 genotypes before clopidogrel treatment.

**Key words:** coronary heart disease; CYP2C19; genotypes; pooled proportion; Meta-analysis

细胞色素 P450(CYP2C19)同工酶是细胞色素 P450 重要的代谢酶之一。不同的 CYP2C19 基因型在药物代谢的速率上有明显差异。CYP2C19 \*1 是野生型等位基因, CYP2C19 \*2 和 \*3 称为功能缺失型等位基因。根据对氯吡格雷的代谢速率, CYP2C19 基因型分为快代谢(\*1/\*1)、中代谢(\*1/\*3、\*1/\*2)和慢代谢(\*2/\*2、\*2/\*3、\*3/\*3)<sup>[1]</sup>。近年来,我国冠心病的发病率和致残率大幅度增

加<sup>[2]</sup>。尽管经皮冠状动脉内介入治疗术(PCI)能有效缓解冠心病患者的症状,降低病死率,但 PCI 术后常规应用氯吡格雷,仍有相当数量的患者发生心血管不良事件,称之为氯吡格雷抵抗。已有研究表明,这与 CYP2C19 酶的基因多态性有关, CYP2C19 基因多态性通过影响氯吡格雷的代谢速率,影响 PCI 术后患者的临床结局<sup>[3-4]</sup>。本研究旨在了解我国冠心病患者 CYP2C19 基因多态性的分布特征,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 检索策略** 应用计算机于数据库 Pubmed、Embase、Cochrane Library、知网、万方、维普检索,检索英文主题为“cytochrome p-450 cyp2c19”、“coronary disease”、“China”和中文主题词“冠心病”、“CYP2C19”、“基因”、“多态性”。以获得中国人群冠心病患者 CYP2C19 基因多态性相关文献。检索时限为建库至 2018 年 4 月。共检索文献 420 篇。

### 1.2 纳入和排除标准

**1.2.1 纳入标准** (1)患者明确诊断为冠心病;(2)包含详细的 CYP2C19 基因型检测结果;(3)为随机对照试验或观察性研究;(4)文献发表语言及时间不限。

**1.2.2 排除标准** (1)系统回顾或 Meta 分析;(2)数据重复;(3)纳入的患者人数 < 10 例;(4)未报道研究类型;(5)未检测 \* 3 等位基因。

**1.3 文献筛选与数据提取** 2 位评价者根据预先指定的纳入和排除标准独立对文献进行筛选,并对最终纳入的文献进行数据提取。若存在分歧,则通过协商解决。对于有重复数据的文献,纳入数据更全面的文献。提取的数据包括:纳入文献特征、纳入人群基本特征、CYP2C19 的 6 种基因型发生率等数据。

**1.4 质量评价** 应用 STROBE 声明评估纳入文献的质量<sup>[5]</sup>。STROBE 申明有 22 个条目,每篇纳入本研究的文献符合 STROBE 申明的条目数评分。

**1.5 统计学处理** 计算不同地区和民族冠心病患者 CYP2C19 的 6 种基因型合并率及其 95% 置信区间(95%CI),应用随机效应模型获得更稳健的结果。Q 检验  $P < 0.1$  和统计量  $I^2 > 50\%$  提示研究间存在明显统计学异质性。应用敏感度分析探讨异质性的来源。发表性偏倚通过 Egger 检验进行评估(纳入文献 > 3 篇时)。采用 StatsDirect 3.0.113.0 软件进行上述统计学分析。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果** 420 篇文献筛选流程图(图 1)

中检索的数据库及检出文献数具体如下:PubMed( $n=65$ )、Embase( $n=47$ )、Cochrane Library( $n=0$ )、维普( $n=75$ )、知网( $n=119$ )、万方( $n=114$ )。

**2.2 纳入文献的基本特征** 纳入的 38 篇文献以人群的地域来源划分共涉及 15 个省份和 2 个直辖市。北京( $n=7$ )<sup>[6-12]</sup>、河南( $n=5$ )<sup>[13-17]</sup>、新疆( $n=5$ )<sup>[18-22]</sup>、四川( $n=1$ )<sup>[23]</sup>、重庆( $n=2$ )<sup>[24-25]</sup>、武汉( $n=2$ )<sup>[26-27]</sup>、福建( $n=2$ )<sup>[28-29]</sup>、南京( $n=2$ )<sup>[30-31]</sup>、江苏( $n=2$ )<sup>[32-33]</sup>、广东( $n=2$ )<sup>[34-35]</sup>、山东( $n=1$ )<sup>[36]</sup>、云南( $n=2$ )<sup>[37-38]</sup>、陕西( $n=1$ )<sup>[39]</sup>、浙江( $n=1$ )<sup>[40]</sup>、内蒙古( $n=1$ )<sup>[41]</sup>、辽宁( $n=1$ )<sup>[42]</sup>、江西( $n=1$ )<sup>[43]</sup>。不同地域及种族冠心病患者 CYP2C19 基因型合并率结果见表 1。

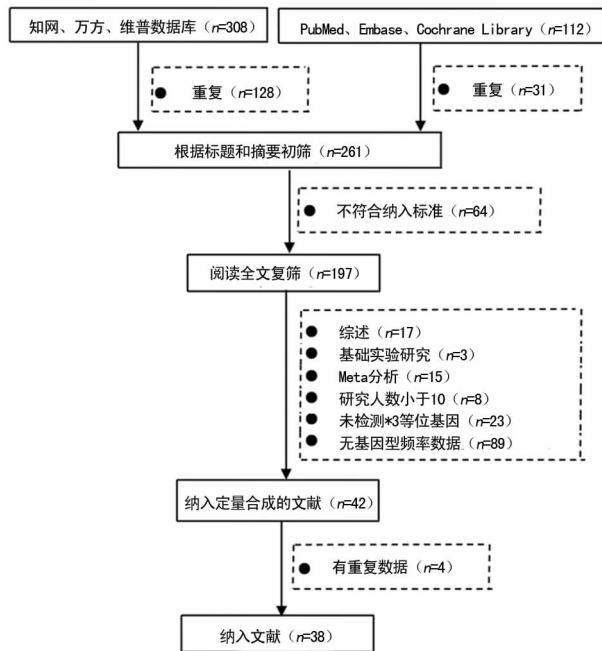


图 1 文献筛选流程图

**2.3 质量评价** 38 篇纳入文献均记录了 13~20 项 STROBE 清单条目。

表 1 不同地域及种族冠心病患者 CYP2C19 基因型合并率

地域/种族	* 1/ * 1		* 1/ * 2		* 1/ * 3	
	合并率(%)	95%CI	合并率(%)	95%CI	合并率(%)	95%CI
全国	42.48	0.405~0.445 <sup>#△</sup>	38.86	0.374~0.403 <sup>#</sup>	6.49	0.598~0.070
亚组(地区)						
北京	40.71	0.387~0.428	40.49	0.384~0.425	6.96	0.056~0.085
河南	42.32	0.398~0.449	39.40	0.369~0.419	6.18	0.050~0.075
新疆	52.42	0.452~0.596 <sup>#△</sup>	33.86	0.296~0.383 <sup>#△</sup>	5.12	0.033~0.073 <sup>#△</sup>
四川及重庆*	41.52	0.383~0.448	14.77	0.114~0.185	6.17	0.047~0.078
广东*	45.01	0.369~0.532	36.15	0.309~0.416	8.30	0.044~0.132
福建*	36.52	0.220~0.524	34.62	0.308~0.386	7.60	0.053~0.103
南京*	39.79	0.365~0.431	40.22	0.377~0.428	6.44	0.057~0.073

续表 1 不同地域及种族冠心病患者 CYP2C19 基因型合并率

地域/种族	* 1/ * 1		* 1/ * 2		* 1/ * 3	
	合并率(%)	95%CI	合并率(%)	95%CI	合并率(%)	95%CI
江苏*	41.64	0.386~0.447	37.32	0.291~0.459	6.24	0.048~0.078
云南*	36.22	0.182~0.565 <sup>#</sup>	44.60	0.260~0.640	6.91	0.050~0.091
山东	36.79		52.50		6.43	
武汉	39.84	0.353~0.444 <sup>#</sup>	41.24	0.367~0.459	5.01	0.031~0.072 <sup>#</sup>
陕西	40.19		42.73		5.77	
浙江	41.10		28.77		5.48	
内蒙古	38.55		36.15		6.02	
辽宁	39.06		39.99		7.38	
江西	47.16		39.21		7.67	
亚组(民族)						
汉族	39.37	0.368~0.419 <sup>#</sup>	39.32	0.374~0.413 <sup>#</sup>	6.66	0.061~0.072
维吾尔族	60.54	0.573~0.638	29.78	0.268~0.328	3.35	0.023~0.046
蒙古族	38.55		36.15		6.02	
地域/种族	* 2/ * 2		* 2/ * 3		* 3/ * 3	
	合并率(%)	95%CI	合并率(%)	95%CI	合并率(%)	95%CI
全国	8.55	0.074~0.098 <sup>#△</sup>	2.93	0.026~0.033	0.40	0.003~0.005 <sup>△</sup>
亚组(地区)						
北京	9.57	0.085~0.108	2.36	0.018~0.030	0.28	0.001~0.005
河南	9.29	0.075~0.112	3.04	0.022~0.040	0.45	0.003~0.009
新疆	5.81	0.047~0.070 <sup>△</sup>	2.03	0.012~0.031 <sup>△</sup>	0.59	0.003~0.010 <sup>△</sup>
四川及重庆*	10.19	0.083~0.122	7.55	0.051~0.104	0.45	0.0004~0.0131
广东*	8.76	0.059~0.122	2.27	0.009~0.042	0.16	0.000~0.009
福建*	15.81	0.053~0.304	3.89	0.011~0.083 <sup>#</sup>	0.88	0.004~0.016
南京*	10.63	0.092~0.121	2.82	0.023~0.034	0.35	0.002~0.006
江苏*	9.11	0.074~0.110	2.26	0.002~0.062 <sup>#</sup>	1.78	0.000~0.080 <sup>#</sup>
云南*	8.11	0.060~0.105	3.79	0.024~0.055	0.72	0.000~0.030
山东	1.79		2.14		0.36	
武汉	11.11	0.083~0.142	3.17	0.017~0.050	0.00	0.000~0.006
陕西	7.39		3.23		0.69	
浙江	13.70		9.59		1.37	
内蒙古	12.05		4.82		2.41	
辽宁	9.84		3.65		0.07	
江西	2.84		2.84		0.28	
亚组(民族)						
汉族	10.35	0.085~0.123 <sup>#</sup>	3.43	0.029~0.040	0.43	0.003~0.006
维吾尔族	5.16	0.038~0.067	1.28	0.006~0.021	0.49	0.001~0.011
蒙古族	12.05		4.82		2.41	

注: \* 同一地区相关文献数<3, Egger 检验不能检验其发表偏倚; # 所纳入该地域相关文献间有明显异质性,  $I^2 > 50\%$ , Q 检验  $P < 0.1$ ; △ 所纳入该地域相关文献间有明显发表偏倚, Egger 检验  $P < 0.1$ ; 无 95%CI 项指该省份只有 1 篇相关文献

**2.4 与氯吡格雷代谢相关的 CYP2C19 基因型分布结果** 本研究共纳入 38 篇文献, 16 981 例冠心病患者中, 共 17 篇报道研究人群为汉族, 3 篇为维吾尔族,

1 篇为蒙古族。不同地域和民族冠心病患者中 CYP2C19 的 6 种基因型合并率及其 95%CI, 见表 1。

**2.5 我国部分地区冠心病患者中 CYP2C19 基因型**

分布特征 检索北京地区与本研究相关文献 7 篇, 共包括 2 397 例患者。计算 CYP2C19 基因型在北京冠心病人群中合并率时, CYP2C19 \* 2 / \* 2 合并率纳入文献异质性检验  $I^2 = 90\%$  (95% CI: 82.6% ~ 93.6%), 通过敏感性分析提示, 吴龙梅等<sup>[7]</sup>的研究为异质性来源。该研究纳入的 205 例患者 CYP2C19 \* 2 / \* 2 基因型发生率为 0.0%。排除该文献计算合并率分别为 40.71%、40.49%、6.96%、9.57%、2.36%、0.28%, 均无异质性及发表偏倚。其他省份冠心病患者 CYP2C19 不同基因型合并率结果见表 1。同时, 本研究合并了 CYP2C19 的 6 种基因型在四川及重庆地区人群中的分布特征, 以了解相邻地区冠心病患者的基因型分布差异。在不同民族的冠心病患者中, CYP2C19 \* 2 / \* 2、\* 2 / \* 3、\* 3 / \* 3 基因型均以蒙古族冠心病患者最多, 分别占 12.05%、4.82%、2.41%。以维吾尔族冠心病患者最少见, 分别占 5.16%、1.28%、0.49%。

### 3 讨 论

CYP2C19 功能缺失等位基因是冠心病患者 PCI 术后发生氯吡格雷抵抗的重要原因, 并且, CYP2C19 \* 2 等位基因是年轻心肌梗死患者应用氯吡格雷后预后情况的重要决定因素<sup>[1,44]</sup>。据统计, 2009 年全球大约有 2 500 万人在服用氯吡格雷。2010 年, 美国食品药品监督管理局要求在氯吡格雷说明书中增加最高级黑框警告, 提到应该筛查 CYP2C19 基因型, 慢代谢型的冠心病患者应考虑改变治疗策略<sup>[45]</sup>。2016 年 11 月 7 日我国已正式将精准医学写入“十三五”《医药工业发展规划指南》, 相对于欧美冠心病患者, 我国有更多携带 \* 2 和 \* 3 的冠心病患者。但目前我国没有冠心病患者 CYP2C19 基因筛查的相关指南, CYP2C19 基因多态性发生率对临床医生个体化用药有重要意义。

我国疆域辽阔, 民族众多。因此, CYP2C19 基因型发生率在我国部分地区冠心病患者中有明显差异。在我国冠心病患者中, 氯吡格雷快代谢基因型以广东、江西、新疆较多, 分别占 45.01%、47.16%、52.42%。快代谢基因型在我国自东到西, 整体呈逐渐上升趋势。氯吡格雷中代谢基因型发生率以山东冠心病患者最多, 占 58.93%, 以浙江和新疆冠心病患者较少, 分别占 34.25%、38.98%。中代谢基因型在我国自东到西, 整体呈逐渐减少趋势。氯吡格雷慢代谢基因型发生率以浙江冠心病患者最多, 占 24.66%, 以山东和江西较少, 分别占 4.29%、5.96%。

本研究仍有不足之处, 纳入研究的数量较少, 不能覆盖全国各地区和民族, 还需要更多的样本进一步探讨 CYP2C19 基因型在我国不同地域及民族冠心病患者中的分布差异, 有无法排除的异质性和发表偏倚存在。因此, 本研究结果还需大样本进一步探究。

综上所述, 我国 CYP2C19 基因型发生率存在明

显的地域和种族差异, 且冠心病患者中氯吡格雷慢代谢型发生率为 4.29%~25.13%。我国有相当一部分冠心病患者携带氯吡格雷慢代谢基因型, 在我国冠心病患者应用氯吡格雷治疗之前, 筛查氯吡格雷代谢相关 CYP2C19 基因型有非常重要的意义, 能够最大限度提高治疗效果, 降低氯吡格雷相关不良心血管事件, 降低冠心病患者的治疗费用。

### 参考文献

- [1] MEGA J L, SIMON T, COLLET J P, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis[J]. *Jama*, 2010, 304(16): 1821-1830.
- [2] ZHUANG J. The continuing challenge of congenital heart disease in China[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 150(3): 738-742.
- [3] CUISSET T, MORANGE P E, ALESSI M C. Recent advances in the pharmacogenetics of clopidogrel[J]. *Hum Genet*, 2012, 131(5): 653-664.
- [4] ZHANG J, ZHANG H, LI K, et al. Development of a polymerase chain reaction/ligase detection reaction assay for detection of CYP2C19 polymorphisms [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2018, 22(1): 62-73.
- [5] VANDENBROUCKE J P, VON ELM E, ALTMAN D G, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration[J]. *Epidemiology*, 2007, 18(6): 805-835.
- [6] 张晓星, 闫丽荣, 王冬雪, 等. 冠心病介入治疗患者 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷疗效的相关性研究 [J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(1): 67-71.
- [7] 吴龙梅, 田新利, 李俊峡. CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷低反应发生率的研究 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2015, 8(4): 458-460.
- [8] 国荣, 刘森, 王宇玫, 等. 北京地区汉族冠心病患者 CYP2C19 基因多态性分析 [J]. *医学研究杂志*, 2015, 44(11): 101-105.
- [9] 张冬青, 王海滨, 刘森, 等. CYP2C19、ALDH2 和 MTHFR 基因多态性与冠心病的相关性研究 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2015, 22(3): 207-210.
- [10] 张琳, 马旭, 王燕, 等. CYP2C19 基因多态性及代谢表型在 604 例老年冠心病患者中的分布 [J]. *心肺血管病杂志*, 2015, 34(12): 887-889.
- [11] 吴丹, 杨胜利, 路靖, 等. 冠心病患者支架术后根据检测药物代谢酶 CYP2C19 基因调整抗血小板治疗的价值 [J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(3): 216-219.
- [12] 张爱玲, 刘瑶, 杨莉萍, 等. 经皮冠状动脉介入术后再发不良心血管事件的影响因素分析 [J]. *药物不良反应杂志*, 2014, 16(6): 350-355.
- [13] 吴干斌, 周建华, 刘科兰. 河南汉族冠心病患者 CYP2C19 基因多态性分布 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2014, 49(4): 568-571.
- [14] 李鹏飞, 杨海波, 赵荫涛, 等. 冠心病介入患者氯吡格雷药

- 物代谢相关基因 CYP2C19 的多态性分布 [J]. 中国实用医刊, 2014, 41(10): 64-65.
- [15] 孙迪迪, 袁冬冬, 赵育洁, 等. 经皮冠状动脉介入术后患者 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗的关系 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(9): 1175-1177.
- [16] SHEN D L, WANG B, BAI J, et al. Clinical value of CYP2C19 genetic testing for guiding the antiplatelet therapy in a Chinese population [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2016, 67(3): 232-236.
- [17] 裴媛, 周贺伟. CYP2C19 基因多态性检测指导经皮冠状动脉介入术后患者氯吡格雷个体化用药 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(5): 667-669.
- [18] XIE X, MA Y T, YANG Y N, et al. Personalized antiplatelet therapy according to CYP2C19 genotype after percutaneous coronary intervention: a randomized control trial [J]. Int J Cardiol, 2013, 168(4): 3736-3740.
- [19] 热依汗·依明, 帕丽达·阿布来提, 古丽扎尔·买买提明. 维吾尔族、汉族冠心病人群 CYP2C19 基因多态性分析 [J]. 心血管康复医学杂志, 2014, 23(2): 127-130.
- [20] 王盛芳, 帕丽达·阿布来提, 古丽扎尔·买买提明, 等. 维吾尔族冠心病合并糖尿病患者 CYP2C19 基因多态性与血糖的相关性分析 [J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(10): 1064-1067.
- [21] 陶立霞, 帕丽达·阿不来提, 古丽扎尔·买买提明. 维吾尔族不同体重指数冠心病患者 CYP2C19 基因多态性分析 [J]. 临床内科杂志, 2016, 33(2): 97-99.
- [22] 孙宁宁, 庞晓. CYP2C19 基因检测对冠心病患者氯吡格雷治疗的临床意义 [J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(4): 309-313.
- [23] 曾敏, 熊怡沁, 俞娟, 等. 四川地区冠心病患者 CYP2C19 基因多态性检测 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(10): 1363-1365.
- [24] 李勤琴. CYP2C19 基因多态性、高水平 FIB 对氯吡格雷抗凝效应的相关性研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(22): 3123-3125.
- [25] 范超, 张燕, 何建维, 等. 重庆地区冠心病介入治疗患者 CYP2C19 基因多态性分布 [J]. 重庆医学, 2016, 45(11): 1549-1551.
- [26] 韩瑞玲, 李艳, 吴薇. 武汉地区冠心病患者氯吡格雷药物代谢相关基因 CYP2C19 的多态性分布分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(3): 21-23.
- [27] 李琳, 李居怡, 王德昭, 等. 武汉地区 123 例冠心病患者 CYP2C19 基因多态性分布 [J]. 昆明医科大学学报, 2017, 38(6): 60-63.
- [28] 阳丽梅, 黄旭慧, 李苏平, 等. CYP2C19 基因多态性与冠心病及冠状动脉狭窄程度的关联性研究 [J]. 福建医药杂志, 2016, 38(3): 63-66.
- [29] 庄金龙, 邓节喜, 陈劲松, 等. CYP2C19 基因多态性与 PCI 手术患者血小板抑制率的相关性研究 [J]. 中国心血管病研究, 2017, 15(6): 518-522.
- [30] ZOU J J, XIE H G, CHEN S L, et al. Influence of CYP2C19 loss-of-function variants on the antiplatelet effects and cardiovascular events in clopidogrel-treated Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 69(4): 771-777.
- [31] 吕园, 俞杨, 张秀梅, 等. 南京及周边地区冠心病患者 CYP2C19 基因多态性分析 [J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(10): 1139-1143.
- [32] 胡璐婷, 杨向军. PCI 术后高血小板反应与 CYP2C19 基因多态性关系的分析 [J]. 浙江临床医学, 2015, 17(10): 1673-1675.
- [33] 韩兆欢, 吕冬梅, 汤道权, 等. 淮海地区汉族冠心病患者 CYP2C19 基因多态性分析 [J]. 徐州医学院学报, 2016, 36(10): 652-655.
- [34] 陆冬晓, 陆东风, 褚亚娟. 中国南方冠心病介入治疗患者 CYP2C19 基因多态性分析 [J]. 血栓与止血学, 2014, 20(3): 111-113.
- [35] 梁茜, 杨希立, 张健瑜, 等. CYP2C19 基因多态性对老年冠心病 PCI 术后抗血小板治疗的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(11): 2664-2666.
- [36] 胡瑛, 谈红, 陈英剑, 等. 冠心病 PCI 患者 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗及预后关系 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2015, 15(2): 1250-1255.
- [37] 张立国, 喻卓. CYP2C19 基因多态性与云南汉族人群冠心病的相关性研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(14): 1597-1600.
- [38] 王晓煥, 尹昭, 刘婷. 昆明地区冠心病患者 CYP2C19 基因多态性分析 [J]. 淮海医药, 2018, 36(1): 24-28.
- [39] 郭华, 张海洋, 邓争荣, 等. 陕西地区冠心病患者 CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷用量的影响 [J]. 中国医师杂志, 2016, 18(10): 1524-1526.
- [40] 沈健, 丁亚辉, 陈秉宇, 等. PCI 术后患者血栓弹力图检测氯吡格雷药效与 CYP2C19 基因型相关性研究 [J]. 中国现代医生, 2016, 54(22): 1-4.
- [41] 李桂梅, 陈凤英, 崔晓迎, 等. 蒙古族 PCI 病人 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗相关性研究 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2017, 39(2): 128-132.
- [42] 赵连爽, 杨紫伟, 代娣, 等. 沈阳地区冠心病患者氯吡格雷药物代谢相关 CYP2C19 基因多态性分布分析 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(6): 754-755.
- [43] 姚常, 黄文军, 周国忠, 等. CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗的关系及对冠心病 PCI 患者短期预后的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(20): 5039-5041.
- [44] COLLET J P, HULOT J S, PENA A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study [J]. Lancet, 2009, 373(9660): 309-317.
- [45] INKER L A, ASTOR B C, FOX C H, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD [J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(5): 713-735.