

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.08.008

冠心病患者 CYP2C19 基因多态性及临床不良事件发生与氯吡格雷抵抗的关系*

郭元元,王丽英,张宇,张文佳,廖璞[△]

中国科学院大学重庆医院/重庆市人民医院检验科,重庆 400014

摘要:目的 通过分析经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后冠心病患者的 CYP2C19 基因型结果、临床相关危险因素和主要心血管不良事件发生情况与氯吡格雷抵抗的关系,探讨影响氯吡格雷抵抗发生、发展的因素,为临床治疗提供有效依据。**方法** 收集 2017 年 1 月至 2018 年 12 月该院收治并进行过基因检测的 346 例冠心病患者资料,分析其 CYP2C19 基因型和代谢型分布特征,筛选出 251 例使用氯吡格雷的 PCI 术后冠心病患者,进行血小板聚集功能试验检测,根据血小板最大聚集率(MAR)分为氯吡格雷敏感组(MAR<50%)和氯吡格雷抵抗组(MAR≥50%)。利用荧光 PCR 法进行 CYP2C19 基因多态性检测,根据基因型结果分为快代谢型(*1/*1)、中代谢型(*1/*2,*1/*3)和慢代谢型(*2/*2,*2/*3,*3/*3)。比较氯吡格雷抵抗组与氯吡格雷敏感组不同代谢型的患者比例、相关危险因素情况及临床心血管不良事件发生情况。**结果** 慢代谢型患者的 MAR 较中代谢型、快代谢型患者高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。入选的 251 例患者中,氯吡格雷抵抗组 CYP2C19 代谢型分别为快代谢型 38 例(34.5%)、中代谢型 57 例(51.8%)、慢代谢型 15 例(13.6%),氯吡格雷抵抗组与氯吡格雷敏感组在快代谢型中的患者比例差异有统计学意义($P<0.05$)。氯吡格雷抵抗组的高血压患者比例(91.8%)与氯吡格雷敏感组(63.8%)比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。氯吡格雷抵抗组临床心血管不良事件发生率(94.5%)高于氯吡格雷敏感组(84.4%),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** CYP2C19 基因突变和高血压可能是氯吡格雷抵抗发生的两个重要影响因素,并且氯吡格雷抵抗增加了 PCI 术后冠心病患者临床心血管不良事件发生的风险。

关键词:CYP2C19 基因多态性; 氯吡格雷抵抗; 临床不良事件

中图分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)08-1054-05

Relationship between CYP2C19 gene polymorphism with clinical adverse events and clopidogrel resistance in patients with coronary heart disease*

GUO Yuanyuan, WANG Liying, ZHANG Yu, ZHANG Wenjia, LIAO Pu[△]

Department of Clinical Laboratory, Chongqing Hospital of University of Chinese Academy of Science/Chongqing Municipal People's Hospital, Chongqing 400014, China

Abstract: Objective To explore the factors affecting the occurrence and development of clopidogrel resistance to provide the effective basis for clinical treatment by analyzing CYP2C19 genotypes results, clinical related risk factors and major cardiovascular adverse events after PCI in the patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** The data of 346 cases of CHD and genetic testing admitted and treated in this hospital from January 2017 to December 2018 were collected to analyze the distribution characteristics of CYP2C19 genotypes and metabolic types. A total of 251 patients with CHD and clopidogrel use after PCI were screened out and conducted the platelet aggregation function experiment examination. The cases were divided into clopidogrel sensitive group (MAR<50%) and clopidogrel resistance group (MAR≥50%) according to the maximum aggregation rate of platelet. The polymorphism of CYP2C19 gene was detected by fluorescence PCR. The cases were divided into extensive metabolizer (*1/*1), intermediate metabolizer (*1/*2, *1/*3) and poor metabolizer (*2/*2, *2/*3, *3/*3) according to the results of genotype. The proportions of the patients, related risk factors, and clinical cardiovascular adverse event occurrence were compared among different metabolic types in the clopidogrel resistance group and clopidogrel sensitive group. **Results** MAR in the pa-

* 基金项目:重庆市人民医院医学科技创新基金项目(Y2017MSXM21)。

作者简介:郭元元,女,主治医师,主要从事临床分子生物学研究。 [△] 通信作者, E-mail:liaopu@sina.com。

本文引用格式:郭元元,王丽英,张宇,等.冠心病患者 CYP2C19 基因多态性及临床不良事件发生与氯吡格雷抵抗的关系[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(8):1054-1058.

tients with poor metabolizer was higher than that in the patients with extensive and intermediate metabolizer ($P < 0.05$). Among 251 finally included cases, the CYP2C19 metabolizers in the clopidogrel resistance group had 38 cases (34.6%) of extensive metabolizer, 57 cases (51.8%) of intermediate metabolizer and 15 cases (13.6%) of poor metabolizer. The difference in the patients proportion of extensive metabolizer between the clopidogrel resistance group and clopidogrel sensitive group was statistically significant ($P < 0.05$). The proportion of patients with hypertension in the clopidogrel resistance group was significant higher than that in the clopidogrel sensitive group (91.8% vs. 63.8%, $P < 0.05$). The incidence rate of clinical cardiovascular adverse events in the clopidogrel resistance group was higher than that in the clopidogrel sensitive group, and the difference was statistically significant (94.5% vs. 84.4%, $P < 0.05$). **Conclusion** CYP2C19 gene mutation and hypertension may be two important factors of clopidogrel resistance occurrence, moreover clopidogrel increases the risk of clinical cardiovascular adverse events occurrence after PCI in the patients with CHD.

Key words: CYP2C19 gene polymorphism; clopidogrel resistance; clinical adverse events

氯吡格雷是常用于治疗心血管疾病的抵抗血小板聚集的药物,是二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗剂,通过抑制 ADP 对血小板的诱导作用产生抗凝作用。氯吡格雷对于经皮冠状动脉介入治疗(PCI)和急性冠状动脉综合征(ACS)的抗栓治疗具有极为明显的疗效,但由于患者之间存在个体差异,血小板对氯吡格雷的反应不同,对氯吡格雷缺乏反应或反应降低,称之为氯吡格雷抵抗,也称氯吡格雷无反应、氯吡格雷低反应等^[1-2]。研究表明,氯吡格雷抵抗与遗传因素、吸烟、年龄、糖尿病、高血压等多种因素有关,而且对氯吡格雷反应较低的患者发生心血管不良事件的概率比反应高的患者更高^[3-4]。为了进一步深入探讨氯吡格雷抵抗发生、发展的原因,本研究通过分析本院 PCI 术后冠心病患者的 CYP2C19 基因型、临床相关危险因素和主要心血管不良事件发生情况对氯吡格雷抵抗的影响,为临床治疗提供有效依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 1 月至 2018 年 12 月本院收治并进行过基因检测的 346 例冠心病患者资料,分析其 CYP2C19 基因型和代谢型分布特征,最终筛选出 251 例患者做进一步分析。纳入标准:(1)经冠状动脉造影确诊为冠心病,且已行 PCI 术。(2)已完成人 CYP2C19 基因分型检测(荧光 PCR 法)。(3)服用标准剂量(100 mg/d)阿司匹林,服用氯吡格雷 75 mg/d 抗血小板治疗,持续用药至少 3 d,3 d 后进行血小板聚集率检查。排除标准:(1)对阿司匹林或氯吡格雷有禁忌。(2)病历资料不完善。(3)经冠状动脉造影证实不需行 PCI 术。(4)患有严重肝、肾疾病或凝血功能障碍。(5)贫血[血红蛋白(Hb)水平 < 100 g/L],有出血史。(6)使用过西洛他唑或替格瑞洛等新型抗血小板药物。

1.2 仪器与试剂 血液基因组 DNA 提取试剂盒(潮州凯普生物化学有限公司)、CYP2C19 基因分型检测试剂盒(荧光 PCR 法)(苏州旷远生物分子技术有限公司);实时荧光扩增仪(7500 Real Time PCR System, 7300 Plus Real-Time PCR System, 美国 ABI)、

PL-Ⅱ 血小板功能分析仪(江苏英诺华医疗技术有限公司)、高速离心机、掌上离心机、漩涡振荡器、恒温金属浴锅。

1.3 方法

1.3.1 血小板聚集功能试验 采用枸橼酸钠双层真空采血管采血 3~5 mL,采用连续计数法进行血小板聚集功能的检测,将血液标本颠倒混匀后,检测血小板计数、平均血小板体积等参数(血小板聚集前),然后仪器自动对血液标本加入 40 μ L 诱聚剂诱导血小板聚集,并混匀,随后继续对血液标本中的血小板计数、平均血小板体积等参数进行连续检测,最终比较血液标本加入诱聚剂前后标本中血小板参数变化,从而得到诱聚剂对血小板聚集水平影响的相关指标。

1.3.2 基因组 DNA 的提取 血液采集和处理:采集静脉血 2~3 mL 加至含乙二胺四乙酸二钾(EDTA- K_2)的紫色管中,不可用肝素抗凝全血,并充分摇匀,避免溶血或凝血,血液标本采集后应立即送检(如需存放可在 8 $^{\circ}$ C 存放 7 d 以内)。按照试剂盒说明书,提取基因组 DNA,未能及时检测的 DNA 样品于 -20 $^{\circ}$ C 保存,保存时间不超过 6 个月。DNA 水平应为 10~100 ng/ μ L,不能低于 10 ng/ μ L;DNA 的 A_{260}/A_{280} 值必须为 1.7~2.0。

1.3.3 采用荧光 PCR 法进行 CYP2C19 基因分型检测 操作流程:PCR 反应体系配制、设置 PCR 程序、上机检测、分析结果。PCR 程序设置:(1)37 $^{\circ}$ C 2 min 去污染;(2)95 $^{\circ}$ C 3 min 预变性;(3)95 $^{\circ}$ C 30 s, 56 $^{\circ}$ C 30 s, 65 $^{\circ}$ C 45 s, 10 个扩增循环;(4)95 $^{\circ}$ C 30 s, 56 $^{\circ}$ C 30 s, 65 $^{\circ}$ C 45 s, 30 个扩增循环,设置 FAM 和 ROX 双通道采集荧光信号,其中“*”为信号采集点;(5)25 $^{\circ}$ C 1 min 程序结束,机器冷却至室温。按照试剂盒说明书进行结果分析,此试剂盒检测位点覆盖 CYP2C19 基因 * 1(野生型)、* 2(c. 681G>A)和 * 3(c. 636G>A),不包括 * 17 位点。

1.4 氯吡格雷抵抗定义 目前,国际上对于氯吡格雷抵抗尚无统一标准,不同的研究所采用的标准大多是根据经验得来的。有人将氯吡格雷抵抗定义为

ADP 诱导的血小板聚集率 $>50\%$ ， $\leq 50\%$ 则为氯吡格雷敏感^[5]，但也有研究将血小板聚集率 $>46\%$ 或 $>70\%$ 等定义为氯吡格雷抵抗^[6]，从本研究的方法和临床实用性考虑，本研究将临界值定为血小板最大聚集率(MAR) 50% ，MAR $\geq 50\%$ 则判定为氯吡格雷抵抗。

1.5 观察指标 (1)分析 346 例患者的 CYP2C19 基因型和代谢型分布特征。代谢型分为快代谢型($*1/*1$)、中代谢型($*1/*2$ 、 $*1/*3$)、慢代谢型($*2/*2$ 、 $*2/*3$ 、 $*3/*3$)。(2)比较最终入选的 251 例患者中不同 CYP2C19 代谢型患者的 MAR。(3)将最终入选的 251 例患者，按照 MAR 进行进一步分组，MAR $\geq 50\%$ 的患者纳入氯吡格雷抵抗组，MAR $< 50\%$ 的患者纳入氯吡格雷敏感组，比较氯吡格雷抵抗组与氯吡格雷敏感组不同代谢型的患者比例。(4)比较氯吡格雷抵抗组与氯吡格雷敏感组的患者年龄、性别比例，以及吸烟、糖尿病、高血脂、高血压患者比例。(5)比较氯吡格雷抵抗组与氯吡格雷敏感组的临床心血管不良事件发生情况，临床心血管不良事件包括支架内再狭窄、心源性疾病、心肌梗死、心绞痛。

1.6 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验；计数资料以例数或百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CYP2C19 基因型和代谢型分布 346 例患者

CYP2C19 基因检测结果显示，CYP2C19 基因型 $*1/*1$ 有 136 例(39.3%)， $*1/*2$ 有 144 例(41.6%)， $*1/*3$ 有 22 例(6.4%)， $*2/*2$ 有 36 例(10.4%)， $*2/*3$ 有 8 例(2.3%)，未检测到 $*3/*3$ ；代谢型分别为快代谢型 136 例(39.3%)，中代谢型 166 例(48.0%)，慢代谢型 44 例(12.7%)。

2.2 不同 CYP2C19 代谢型患者的 MAR 比较 慢代谢型、中代谢型、快代谢型患者的 MAR 分别为(62.9 $\pm$ 7.8)%、(48.7 $\pm$ 6.5)%、(43.9 $\pm$ 9.1)%，慢代谢型患者的 MAR 较中代谢型、快代谢型的 MAR 高，差异均有统计学意义($t=10.6$ 、 15.3 ， $P<0.05$)。

2.3 CYP2C19 代谢型与氯吡格雷抵抗的关系 入选的 251 例患者检测出 MAR $\geq 50\%$ 的患者 110 例(氯吡格雷抵抗组)，MAR $< 50\%$ 的患者 141 例(氯吡格雷敏感组)。氯吡格雷抵抗组与氯吡格雷敏感组在快代谢型中的患者比例差异有统计学意义($\chi^2=4.741$ ， $P=0.029$)。见表 1。

2.4 两组临床相关危险因素比较 氯吡格雷抵抗组的患者年龄、男性比例，以及吸烟、糖尿病、高血脂患者比例与氯吡格雷敏感组比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，氯吡格雷抵抗组的高血压患者比例与氯吡格雷敏感组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表 2。

2.5 两组临床心血管不良事件发生情况比较 氯吡格雷抵抗组临床心血管不良事件发生率高于氯吡格雷敏感组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 1 CYP2C19 代谢型与氯吡格雷抵抗的关系[n(%)]

组别	<i>n</i>	快代谢型(<i>n</i> =106)	中代谢型(<i>n</i> =121)	慢代谢型(<i>n</i> =24)
氯吡格雷抵抗组	110	38(34.5)	57(51.8)	15(13.6)
氯吡格雷敏感组	141	68(48.2)	64(45.4)	9(6.4)
χ^2		4.741	1.023	3.759
<i>P</i>		0.029	0.312	0.053

表 2 两组临床相关危险因素比较

组别	<i>n</i>	年龄($\bar{x}\pm s$ ，岁)	男性[n(%)]	吸烟[n(%)]	糖尿病[n(%)]	高血压[n(%)]	高血脂[n(%)]
氯吡格雷抵抗组	110	68.9 $\pm$ 12.7	86(78.2)	60(54.5)	47(42.7)	101(91.8)	53(48.2)
氯吡格雷敏感组	141	73.4 $\pm$ 10.1	103(73.0)	68(48.2)	50(35.5)	90(63.8)	50(35.5)
<i>t</i> 或 χ^2		1.835	0.875	0.987	1.376	18.785	3.176
<i>P</i>		0.178	0.350	0.320	0.241	<0.001	0.365

表 3 两组临床心血管不良事件发生情况比较 [n(%)]

组别	<i>n</i>	合计	支架内再狭窄	心源性疾病	心肌梗死	心绞痛
氯吡格雷抵抗组	110	104(94.5)	7(6.4)	36(32.7)	9(8.2)	52(47.3)
氯吡格雷敏感组	141	119(84.4)	2(1.4)	36(25.5)	15(10.6)	66(46.8)
χ^2		6.421	4.371	1.564	0.431	0.005
<i>P</i>		0.011	0.037	0.211	0.511	0.942

3 讨 论

目前,在已发现的 25 个 CYP2C19 等位基因中,中国人群主要以 CYP2C19 * 1、CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 为主,而且不同地域和种族人群之间 CYP2C19 基因型多态性的分布也不一致^[7]。本研究分析了重庆地区 346 例患者 CYP2C19 的基因型和代谢型分布,快代谢型占 39.3%、中代谢型占 48.0%、慢代谢型占 12.7%。这与重庆地区其他两组研究报道结果^[8-9]相似,但 * 2/* 2 的比例较文献^[9]报道的 7.1% 增加,* 3/* 3 的比例较文献^[8]报道的 1.3% 减少,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但与蒙古族人群的中代谢型和慢代谢型占比不完全一致^[10]。与新疆地区维吾尔族和哈萨克族人群的 CYP2C19 代谢型相比,本研究快代谢型占比较低,中代谢型和慢代谢型占比较高,但与汉族人群的代谢型分布基本一致^[11]。

本研究结果显示,慢代谢型患者与快代谢型、中代谢型患者比较,具有较高的 MAR,且快代谢型患者发生氯吡格雷抵抗的概率较小。进一步可推出非快代谢型(中代谢型和慢代谢型)患者发生氯吡格雷抵抗的可能性较大。CYP2C19 酶是 P450 氧化酶系统的重要组成部分,对氯吡格雷的氧化起到关键性作用,而 CYP2C19 酶的活性受到 CYP2C19 基因的调控,因此 CYP2C19 基因突变可影响到机体对氯吡格雷的敏感程度^[12-13]。中代谢型包括 CYP2C19 * 1/* 2、* 1/* 3,慢代谢型包括 CYP2C19 * 2/* 2、* 2/* 3、* 3/* 3,即 CYP2C19 携带了一个以上的突变位点;当 CYP2C19 基因发生突变,其酶的催化活性降低,从而降低体内氯吡格雷活性代谢产物水平,导致血小板聚集率升高,氯吡格雷抵抗率也升高。故 CYP2C19 基因突变可能是氯吡格雷抵抗发生的一个危险因素。

有研究表明,CYP2C19rs12248560 基因多态性能够作为心力衰竭合并肺动脉高压发生的危险因素,可以作为早期预防心力衰竭合并肺动脉高压的指标^[14]。本研究发现,氯吡格雷抵抗与 CYP2C19 基因多态性和高血压存在一定关系,因此,推荐对冠心病患者尽早进行 CYP2C19 基因检测和血小板聚集功能试验,根据检测结果进行个体化用药,避免氯吡格雷抵抗现象发生,从而预防临床心血管不良事件的发生。PAN 等^[15]研究报道,在氯吡格雷治疗的缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作的患者中,携带 CYP2C19 功能丧失等位基因的患者比非携带者具有更高的复发脑卒中和复合心血管事件风险。余建萍等^[16]研究发现,氯吡格雷抗血小板治疗患者携带 CYP2C19 * 2 基因是颈动脉血管内支架置入术(CAS)后氯吡格雷抵抗组发

生支架内血栓的重要因素,并影响患者预后。本研究也发现,氯吡格雷抵抗更容易发生临床心血管不良事件,故可推测出携带 CYP2C19 杂合突变和纯合突变的 PCI 术后患者更容易发生临床心血管不良事件。CYP2C19 基因突变可影响冠心病患者 PCI 术后的联合心脏事件发生率,分析其中原因主要是突变纯合型的血小板聚集率和氯吡格雷抵抗率较高,导致这部分患者未能达到预期的抗血小板聚集作用,进而导致其预后不良,增加联合心脏事件发生率。

尽管本研究与多数的研究结果一致认为氯吡格雷抵抗与 CYP2C19 基因多态性及后续的心血管事件存在一定相关性,但也有研究发现中国 PCI 术后患者心血管不良事件发生率与经氯吡格雷代谢途径的基因变异无显著相关^[17],且也有研究支持氯吡格雷抵抗与 CYP2C19 的基因多态性无相关^[4]。再加上目前血小板聚集功能检测方法众多但一致性不理想,不同种族间氯吡格雷治疗后血小板高反应性不同,患者如何通过试验结果从抗血小板治疗中获益等问题尚未解决,因此对氯吡格雷抵抗及其相关影响因素的研究值得进一步探讨。

综上所述,本研究探讨了重庆地区 CYP2C19 基因多态性、临床危险因素及不良心血管事件与氯吡格雷抵抗的关系,结果显示,PCI 术后携带 CYP2C19 慢代谢型的冠心病患者具有较高的 MAR,且快代谢型患者发生氯吡格雷抵抗的概率较小;同时发现氯吡格雷抵抗的发生可能与高血压有关,且存在氯吡格雷抵抗患者更容易发生临床心血管不良事件的可能。但本研究局限在于仅选择某一时时间段的本院 PCI 术后患者,可能不能完全代表本地区的整体情况,应加大多中心合作,扩大样本量,进一步证实本研究结论。

CYP2C19 基因突变和高血压可能是氯吡格雷抵抗发生的两个重要影响因素,并且氯吡格雷抵抗增加了 PCI 术后患者临床心血管不良事件的发生风险。因此,对于 PCI 术后使用氯吡格雷的冠心病患者,应及早进行 CYP2C19 基因多态性检测,根据检测结果个体化用药,减少或避免临床心血管不良事件的发生。

参考文献

- [1] JIANG X L, SAMANT S, LESKO L J, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel [J]. Clin Pharmacokinet, 2015, 54(2): 147-166.
- [2] SU Q, LI J, TANG Z, et al. Association of CYP2C19 polymorphism with clopidogrel resistance in patients with acute coronary syndrome in China [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 7138-7148.
- [3] YI X, LIN J, WANG Y, et al. Association of cytochrome

P450 genetic variants with clopidogrel resistance and outcomes in acute ischemic stroke[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016,23(10):1188-1200.

[4] 付梦璐,董若兰,涂玲,等. 氯吡格雷抵抗研究进展[J]. *医药导报*,2018,37(2):139-145.

[5] 刘倩,孙玉坤,党大胜,等. 不同年龄段 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗的相关性[J]. *沈阳药科大学学报*, 2011,28(4):320-324.

[6] 彭文星,徐晓宇,石秀锦,等. PCI 术后患者 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗关联性研究[J]. *中国药物应用与检测*,2015,12(6):334-335.

[7] 李苗苗,刘静,郭泽洪,等. 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[J]. *检验医学与临床*,2018,15(24):3707-3711.

[8] 向瑜,崔鲂,邓济甦,等. 重庆地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性分布与不同种族间比较[J]. *临床检验杂志*, 2013,8(8):629-631.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 秦延海,古丽扎尔·买买提明,帕丽达·阿不来提. 维吾尔族、哈萨克族、汉族人群 CYP2C19 基因多态性分析

[J]. *重庆医学*,2015,44(33):4632-4634.

[12] ZHANG Y J, LI M P, TANG J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel: evidences and perspectives[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017,14(3):301-303.

[13] BROWN S A, PEREIRA N. Pharmacogenomic impact of CYP2C19 variation on clopidogrel therapy in precision cardiovascular medicine[J]. *J Pers Med*,2018,8(1):8-12.

[14] 武子举. CYP2C19 基因多态性与心力衰竭合并肺动脉高压的关联研究[J]. *实验与检验医学*,2019,37(4):595-597.

[15] PAN Y, CHEN W, XU Y, et al. Genetic polymorphisms and clopidogrel efficacy for acute ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and Meta-Analysis[J]. *Circulation*,2017,135(1):21-33.

[16] 余建萍,邹显巍,张黎黎,等. CYP2C19 基因多态性影响颈动脉血管内支架置入术后氯吡格雷疗效[J]. *微循环学*,2019,29(3):53-56.

[17] LI C, ZHANG L, WANG H, et al. Gene variants in responsiveness to clopidogrel have no impact on clinical outcomes in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention: a multicenter study[J]. *Int J Cardiol*,2017,240:360-366.

(收稿日期:2020-03-30 修回日期:2021-03-11)

(上接第 1053 页)

Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016,66(2):115-132.

[3] YIU A J, YIU C Y. Biomarkers in colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*,2016,36(3):1093-1102.

[4] GJ T, PENG Z K, LU J P, et al. Cathepsins mediate tumor metastasis[J]. *World J Biol Chem*,2013,4(4):91-101.

[5] 王科学. 血清 CEA、CA199、CA242 及 CA724 联合检测对结直肠癌诊断的临床价值[J]. *中国医师杂志*,2016,18(3):422-424.

[6] 邱绪文,王祖斌. 血清 CEA、CA199、CA724、CA242 与结直肠癌关系的临床研究[J]. *中国现代普通外科进展*, 2016,19(4):326-327.

[7] ROGEL G. Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer[J]. *Cancer Lett*,2014,345(2):235-241.

[8] 文国容,度必光,刘华庆,等. IGF- I 和 IGF- II 在人结直肠腺瘤和结直肠癌中的表达及意义[J]. *贵州医药*,2010,34(12):10-12.

[9] GAZOULI M, LYBEROPOULOU A, PERICLEOUS P, et al. Development of a quantum-dot-labelled magnetic immunoassay method for circulating colorectal cancer cell detection[J]. *World J Gastroenterol*,2012,18(32):4419-4426.

[10] MAO H, PAN F, GUO H X, et al. Feedback mechanisms between M2 macrophages and Th17 cells in colorectal cancer patients[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 12223-12230.

[11] SHAPIRO M, NANDI B, PAI C, et al. Deficiency of IL-17A, but not the prototypical Th17 transcription factor ROR γ t, decreases murine spontaneous intestinal tumorigenesis[J]. *Cancer Immunol Immunother*,2016,65(1): 13-24.

[12] JIANG R, WANG H, DENG L, et al. IL-22 is related to development of human colon cancer by activation of STAT3[J]. *BMC Cancer*,2013,13:59-62.

[13] WYNICK C, PETES C, TIGERT A, et al. Lipopolysaccharide-Mediated induction of concurrent IL-1 β and IL-23 expression in THP-1 cells exhibits differential requirements for caspase-1 and cathepsin B activity[J]. *J Interferon Cytokine Res*,2016,36(8):477-487.

[14] SON C N, BANG S Y, KIM J H, et al. Caspase-1 level in synovial fluid is high in patients with spondyloarthropathy but not in patients with gout[J]. *J Korean Med Sci*, 2013,28(9):1289-1292.

(收稿日期:2020-08-19 修回日期:2021-01-28)