

抗心绞痛药物的药物基因组学研究进展

张燕青*, 陈锦珊*(解放军第175医院/厦门大学附属东南医院, 福建漳州 363000)

中图分类号 R972;R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)16-1528-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.16.29

摘要 目的:为抗心绞痛药物的临床应用和个体化给药提供参考。方法:查阅2000年以来的国内、外相关文献,对硝酸酯类药物、 β 受体阻滞药、钙拮抗药和抗血小板药物4类常用抗心绞痛药物的药物基因组学研究现状进行分析、总结和归纳。结果:线粒体醛脱氢酶ALDH2*2变异与硝酸甘油的疗效显著相关; β_2 肾上腺受体基因多态性对 β 受体阻滞药疗效也有显著影响;血小板环氧化酶COX-1 C50T突变、COX-2 G765C突变、二磷酸腺苷ADP受体P2Y1基因C893T和A1622G突变与阿司匹林抗血小板疗效相关;P-糖蛋白MDR1 C3435T和CYP3A4 S10+G>A、CYP2C19*2变异与氯吡格雷的疗效有关。结论:从基因的角度可部分解释抗心绞痛药物疗效和不良反应的个体间差异,有望为基因导向的个体化治疗提供更有意义的指导。

关键词 抗心绞痛药物;药物基因组学;基因多态性;研究进展

心绞痛是冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的一个重要临床症状。若心绞痛持续发作,得不到及时缓解则可能发展为急性心肌梗死,严重危及患者的生命,所以应采取有效措施及时缓解心绞痛或预防心绞痛的发生。心绞痛的发生一般认为是由于心肌需氧与供氧之间平衡失调造成的,而药物是预防与治疗心绞痛的重要手段。目前,临床常用的防治心绞痛的药物主要有硝酸酯类药物、 β 受体阻滞药、钙拮抗药和抗血小板药物等。研究发现,抗心绞痛药物的临床疗效和不良反应存在个体差异,影响因素主要包括患者健康状况、用药依从性、合并用药和遗传因素等,其中遗传因素起着极其重要的作用。本文拟简要综述临床常用抗心绞痛药物的药物基因组学研究进展,以为抗心绞痛药物的临床应用和个体化给药提供参考。

1 硝酸酯类药物

硝酸酯类药物通过直接松弛血管平滑肌,使周围血管舒张,外周阻力减少,回心血量减少,心肌负荷减轻,从而缓解心绞痛;此外,还能扩张冠状血管,增加心肌供氧量。其中,硝酸甘油为首选药。舌下含服硝酸甘油是治疗心绞痛的常规治疗方法,一般在用药后5~10 min内症状缓解。硝酸甘油是一种前体药物,需经过体内一系列过程转化为具有生物活性的一

氧化氮(NO)而发挥作用。研究^[1]发现,线粒体醛脱氢酶(ALDH2)催化硝酸甘油转化为亚硝酸盐是生成NO的必要环节。因此,ALDH2酶活性可能与硝酸甘油的疗效密切相关。研究^[2-3]发现,ALDH2基因第12个外显子存在碱基A被G替换的单核苷酸突变(Glu504 Lys),这一突变使得ALDH2酶活性显著降低,Glu504蛋白对硝酸甘油的催化活性大约是Lys蛋白的10倍。对应的临床研究^[4]发现,舌下含服硝酸甘油的ALDH2*2(Glu504 Lys)基因携带者对硝酸甘油反应较ALDH2*1/*1个体显著降低。张鹤^[5]进行ALDH2基因多态性与硝酸甘油疗效相关性研究时,发现ALDH2*1患者硝酸甘油有效率显著高于ALDH2*2患者,其机制可能与ALDH2酶活性有关。而赵吉^[6]的研究发现,ALDH2*2变异与稳定型心绞痛患者急性发作时单独舌下含服硝酸甘油有效率无关。上述研究结果不一致,可能与各研究纳入病例数较少有关。另外,硝酸甘油体内的生物转化过程及机制尚未完全阐明,除了ALDH2,可能还存在其他酶类,而环境因素也起着重要作用。

2 β 受体阻滞药

β 受体阻滞药通过阻断拟交感胺类对 β 受体的刺激作用,减慢心率,降低血压,降低心肌收缩力和氧耗量,从而减少心绞痛的发作。 β 受体阻滞药用于临床已有40余年,是许多心血

- [15] 常佩芬,郭远林,李建军.氯吡格雷多次过敏1例[J].临床心血管病杂志,2010,26(10):796.
- [16] Siller-Matula JM, Jilma B, Schrör K, et al. Effect of proton inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thromb Haemost*, 2010,8(12):2 624.
- [17] Siller-Matula JM, Delle-Karth G. Addition of omeprazole to dual antiplatelet therapy with clopidogrel plus aspirin lowers the risk of upper gastrointestinal bleeding[J]. *Evid Based Med*, 2011,16(5):144.
- [18] 唐栩,毕绮丽,范柳媚.PCI术后患者联合使用质子泵抑

制剂对氯吡格雷疗效的影响[J].中国药房,2010,21(32):3 029.

- [19] EMEA. *Public Statement Interaction Between Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors*[EB/OL]. [2009-11-17]. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf>.
- [20] Fontes-Carvalho Ricardo, Albuquerque A, Araujo C. Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patients after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011,23(5):396.
- [21] Ji X, Hou M. Novel agents for anti-platelet therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2011(4):44.

(收稿日期:2012-09-09 修回日期:2013-02-25)

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0596-2975694。E-mail:yanqing0108@163.com
通信作者:主管药师。研究方向:医院药学。电话:0596-2925193。E-mail:cjs1223@sohu.com

管疾病的一线用药,包括心力衰竭、高血压、心绞痛和心肌梗死等,但其临床疗效却因人而异。临床上常用的 β 受体阻滞药主要有美托洛尔、卡维地洛和普萘洛尔等。一般认为,美托洛尔可使心绞痛发作减少81%~94%。70%~80%的美托洛尔经肝代谢酶CYP2D6代谢。而CYP2D6基因存在高度变异,目前发现的该基因突变型已达到100多种。根据CYP2D6酶活性的强弱将人群分为超强代谢型、强代谢型、中间代谢型和弱代谢型。研究^[7-9]发现,CYP2D6多态变异显著影响美托洛尔的药动学过程。服用相同剂量的美托洛尔,突变型纯合子的血药浓度比野生型纯合子高3~60倍^[10-11]。一项小样本病例对照研究^[12]发现,接受美托洛尔治疗的弱代谢型患者发生严重不良事件的风险是其他代谢型患者的4.9~5.2倍。但更大样本量前瞻性研究^[12-15]却没有得到相似的结果,不同CYP2D6基因型人群服用美托洛尔的临床疗效和不良事件发生风险没有明显差异,这提示CYP2D6基因变异对美托洛尔的临床疗效和毒副作用可能无显著性影响。其他 β 受体阻滞药经由CYP2D6酶代谢的程度较美托洛尔低,但CYP2D6基因变异与其他 β 受体阻滞药的临床疗效和毒性反应是否相关,还需大规模、多种族和多中心的临床研究进行验证。

β_1 肾上腺受体(ADR)是 β 受体阻滞药的作用靶标。ADR基因具有多态性,常见单核苷酸多态性(SNP)表现为Ser49 Gly和Gly389 Arg。体外实验^[16-17]发现,Ser49 Gly和Gly389 Arg基因型可显著改变受体功能,携带Ser49和(或)Arg389基因的患者使用 β 受体阻滞药可能具有较好的效应。Liu J等^[18]进行ADR β_1 基因型与 β 受体阻滞药治疗后的静息心率和运动心率的改变相关性研究时,发现Arg389 Arg的健康受试者服用美托洛尔后静息心率的降低程度大于Gly389 Gly个体。但在高血压人群中,却未发现Ser49 Gly或Gly389 Arg基因型与接受 β 受体阻滞药治疗后的静息心率改变相关^[19-20]。总之,ADR β_1 基因多态性与 β 受体阻滞药抗心绞痛疗效是否相关还有待今后进一步研究。

β 受体阻滞药既可以改善心肌缺血症状,还有助于改善患者预后。Lanfar DE等^[21]发现, β_1 基因变异与接受 β 受体阻滞药治疗的急性冠脉综合征患者的预后无关,而 β_2 肾上腺受体(ADR β_2)Arg16和Gln27野生型患者3年生存率显著高于其他基因型,这提示急性冠脉综合征患者接受 β 受体阻滞药治疗时,不仅需多关注患者的临床表现,还应关注ADR β_2 多态性对预后的影响。

3 钙拮抗药

钙拮抗药通过减少心肌耗氧量和改善冠状动脉血流而缓解心绞痛,是变异型心绞痛或以冠状动脉痉挛为主的心绞痛的一线治疗药物。临床使用较多的是维拉帕米、地尔硫草类药物和二氢吡啶类药物,这些药物大多数都经细胞色素P₄₅₀酶代谢,且本身是CYP3A4的抑制剂。

氨氯地平是第三代长效二氢吡啶类的钙拮抗药,其疗效具有显著的个体差异。研究^[22-24]发现,代谢酶CYP3A4和转运体MDR1基因多态性可影响氨氯地平浓度,但都不足以解释降压疗效的个体间差异。孕烷X受体(PXR)是CYP3A4和MDR1基因的核转录调控因子,可调控CYP3A4和MDR1基因的表达。但张桂香等^[25]进行PXR基因多态性与氨氯地平稳态谷浓度和降压疗效的相关性研究时,发现PXR1193T>C、8055C>T及PXR*1B变异对原发性高血压患者连续服用氨氯

地平的稳态谷浓度及降压疗效无显著影响。目前,关于基因多态性对钙拮抗药的临床疗效研究多集中于降压效果方面,而基因多态性与其抗心绞痛效果的研究较少。

4 抗血小板药物

研究证明,抗血小板药物能够预防或逆转血小板聚集,可以降低心肌梗死和死亡的发生率。临床应用广泛的抗血小板药物包括阿司匹林、氯吡格雷、阿昔单抗和双嘧达莫等。大量的临床实践^[26]发现,不同个体对抗血小板药物的疗效存在较大的差异,有的甚至出现药物抵抗现象。

4.1 阿司匹林

阿司匹林通过抑制环氧化酶和血栓素A₂的合成发挥其抗血栓形成的作用。有研究^[27-28]表明,血小板环氧化酶COX-1和COX-2基因存在遗传多态性,与阿司匹林抵抗有关。而体内血栓素B₂是血栓素A₂的代谢产物,也与阿司匹林抵抗有关^[29]。Halushka MK等^[30]发现COX-1 A682G突变能够下调COX-1基因转录水平,降低COX-1蛋白活性。研究^[31]发现,携带COX-1 C50T突变基因的健康人群服用阿司匹林前、后,体内血栓素B₂水平都较COX-1 50CC基因型个体高。COX-1基因变异与能够影响花生四烯酸诱导的血小板聚集和血栓形成有关,部分解释了阿司匹林的反应性个体差异^[27]。Gonza R等^[31]还发现,服用阿司匹林后,具有COX-2 G765C突变的患者体内血栓素水平的降低程度明显少于COX-2 765GG型患者。Papafili A等^[32]的研究也得到相似的结果。与抗血小板药物疗效密切相关的二磷酸腺苷(ADP)受体P2Y1基因C893T和A1622G突变也会影响个体对阿司匹林的反应性,具有ADP受体P2Y1 893CC和1622GG基因型个体服用阿司匹林的疗效降低^[33]。

4.2 氯吡格雷

氯吡格雷是噻吩吡啶类抗血小板药,用于急性冠脉综合征和冠心病的一级和二级预防,疗效优于阿司匹林。氯吡格雷是前体药物,是转运体P-糖蛋白的底物,经细胞色素P₄₅₀代谢成活性代谢产物后,不可逆抑制血小板表面ADP受体P2Y12,进而阻断ADP受体依赖的血小板聚集效应。编码P-糖蛋白MDR1基因存在基因多态性,可影响药物疗效。研究^[34]表明,携带MDR1 C3435T突变基因的个体对氯吡格雷的转运明显减少,进而体内活性代谢产物的浓度降低。相应的临床研究^[35]发现,2 208名急性心肌梗死患者接受氯吡格雷治疗的1年时间内,MDR1 3435TT基因型患者的心血管事件发生率较MDR1 3435CC基因型高。

参与氯吡格雷代谢途径的酶主要有CYP3A4、CYP3A5、CYP2C19、CYP2B6和CYP1A2等^[36-37]。CYP3A4活性个体差异大,主要由SNP所致。CYP3A4的突变S10+G>A导致3A4活性变异,降低人体对氯吡格雷的反应,而这与氯吡格雷抵抗有关^[38-39]。但目前的研究^[33, 35, 40-42]尚未发现CYP2B6*5、CYP1A2*1F和CYP3A5*5变异对氯吡格雷的疗效产生影响。CYP2C19基因具有多态性,在中国人群最常见的基因突变是CYP2C19*2,导致CYP2C19酶活性减弱。研究^[33-43]表明,携带CYP2C19*2变异的个体服用氯吡格雷后,活性代谢产物的浓度降低,血小板的反应性增强,抗血小板疗效降低。Jin B等^[44]对接受氯吡格雷治疗的8 280名冠心病患者进行荟萃分析,结果提示带有2C19*2基因患者的心血管事件发生风险较带有2C19*1*1基因患者显著升高。CYP2C19基因多态性具有显著种族差异,CYP2C19(*2、*3、*4和*5)的弱代谢者在亚洲人、

高加索人的发生频率分别是1%~3%、13%~23%。这些研究提示,氯吡格雷的疗效具有种族差异,不同人群接受氯吡格雷治疗时,需考虑CYP2C19基因变异对疗效的影响。

此外,ADP受体P2Y₁₂是氯吡格雷活性代谢产物的作用靶点,但尚未发现P2Y₁₂基因变异对氯吡格雷的抗血小板疗效有影响^[44-46]。

5 展望

抗心绞痛药物通过减少心肌耗氧量或增加心肌供氧而减少心绞痛的发作,在心血管疾病的治疗和预防中发挥重要的作用。但抗心绞痛药物的临床疗效存在较大的个体差异,其确切机制尚未完全阐明。多项研究显示,转运体、药物代谢酶和受体遗传多态性等因素与抗心绞痛药疗效有关,但不同的研究显示,某些基因多态位点对抗心绞痛药物疗效的影响情况并不一致,这可能与目前的疗效研究缺乏对混杂因素的控制、不同课题选择的特定人群及样本量不同等因素有关。目前,大多数研究多集中关注单个基因多态性对治疗效果的影响,而实际上药物作用是体内多个复杂因素共同作用的结果。因此,今后开展的研究应综合考虑种族差异、样本量大小以及抽样方法等混杂因素的影响,其研究结果才有望为基因导向的个体化治疗提供更有意义的指导。

参考文献

- [1] Chen Z, Stamler JS. Bioactivation of nitroglycerin by the mitochondrial aldehyde dehydrogenase[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2006, 16(8):259.
- [2] Yoshida A, Huang IY, Ikawa M. Molecular abnormality of an inactive aldehyde dehydrogenase variant commonly found in Orientals[J]. *Proc Natl Acad*, 1984, 81(1):258.
- [3] Crabb DW, Edenberg HJ, Bosron WF, et al. Genotypes for aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity. The inactive ALDH2 (2) allele is dominant[J]. *J Clin Invest*, 1989, 83(1):314.
- [4] Li Y, Zhang D, Jin W, et al. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) Glu504Lys polymorphism contributes to the variation in efficacy of sublingual nitroglycerin[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(2):506.
- [5] 张鹤. 中国汉族冠心病患者乙醛脱氢酶2基因多态性与硝酸甘油疗效的相关性研究[D]. 济南: 山东大学, 2008.
- [6] 赵吉. ALDH2基因多态性与稳定型心绞痛患者硝酸甘油有效性关联的实验研究[D]. 上海: 复旦大学, 2008.
- [7] Rau T, Heide R, Bergmann K, et al. Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment[J]. *Pharmacogenetics*, 2002, 12(6):465.
- [8] Taguchi M, Nozawa T, Mizumaki K, et al. Nonlinear mixed effects model analysis of the pharmacokinetics of metoprolol in routinely treated Japanese patients[J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27(10):1642.
- [9] Nozawa T, Taguchi M, Tahara K, et al. Influence of CYP2D6 genotype on metoprolol plasma Concentration and β -adrenergic inhibition during long-term treatment: a comparison with bisoprolol[J]. *Cardiovasc Pharmacol*, 2005, 46(5):713.
- [10] Issam Zineh, Amber L, Beitelshes, et al. Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 76(6):536.
- [11] Rau T, Wuttke H, Michels LM, et al. Impact of the CYP2D6 genotype on the clinical effects of metoprolol: a prospective longitudinal study[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85(3):269.
- [12] Terra SG, Pauly DF, Lee CR, et al. β -Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 77(3):127.
- [13] Wuttke H, Rau T, Heide R, et al. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2002, 72(4):429.
- [14] Zineh I, Beitelshes AL, Gaedigk A, et al. Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 76(6):536.
- [15] Fux R, Morike K, Prohmer AM, et al. Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment with metoprolol: a prospective clinical study[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78(4):378.
- [16] Rathz DA, Brown KM, Kramer LA, et al. Amino acid 49 polymorphisms of the human β 1-adrenergic receptor affect agonist-promoted trafficking[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2002, 39(2):155.
- [17] Mason DA, Moore JD, Green SA, et al. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human β 1-adrenergic receptor[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(18):12670.
- [18] Liu J, Liu ZQ, Tan ZR, et al. Gly389Arg polymorphism of β 1-adrenergic receptor is associated with the cardiovascular response to metoprolol[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 74(4):372.
- [19] Karlsson J, Lind L, Hallberg P, et al. β 1-Adrenergic receptor gene polymorphisms and response to β 1-adrenergic receptor blockade in patients with essential hypertension [J]. *Clin Cardiol*, 2004, 27(6):347.
- [20] Beitelshes AL, Zineh I, Yarandi HN, et al. Influence of phenotype and pharmacokinetics on β -blocker drug target pharmacogenetics[J]. *Pharmacogenomics*, 2006, 6(3):174.
- [21] Lanfear DE, Jones PG, Marsh S, et al. β 2-Adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving β -blocker therapy after an acute coronary syndrome[J]. *JAMA*, 2005, 294(12):1526.
- [22] Kim KA, Park PW, Lee OJ, et al. Effect of CYP3A5*3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in healthy Korean subjects[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 80(6):646.
- [23] Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in

- CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression[J]. *Nat Genet*, 2001,27(4):383.
- [24] Kim KA, Park PW, Park JY. Effect of ABCB1 (MDR1) haplotypes derived from G2677T/C3435T on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007,63(1):53.
- [25] 张桂香,袁洪,阳国平,等.PXR*1B 基因多态性与氨氯地平稳态谷浓度和降压疗效的相关性研究[J].*中国临床药理学与治疗学*,2010,15(10):1 143.
- [26] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, *et al*. Cytochrome p450 polymorphisms and response to clopidogrel[J]. *N Engl J Med*, 2009,360(21):354.
- [27] Maree AO, Curtin RJ, Chubb A, *et al*. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin[J]. *J Thromb Haemost*, 2005,3(10):2 340.
- [28] Weber AA, Zimmermann KC, Meyer-Kirchrath J, *et al*. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance[J]. *Lancet*, 1999,353(9 156):900.
- [29] Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance[J]. *Lancet*, 2006,367(9 510):606.
- [30] Halushka MK, Walker LP, Halushka PV. Genetic variation in cyclooxygenase 1: effects on response to aspirin[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003,73(1):122.
- [31] Gonza R, Conejero R, Rivera J, *et al*. Biological assessment of aspirin efficacy on healthy individuals: heterogeneous response or aspirin failure[J]. *Stroke*, 2005,36(2): 276.
- [32] Papafili A, Hill M R, Brull DJ, *et al*. Common promoter variant in cyclooxygenase-2 represses gene expression: evidence of role in acute-phase inflammatory response[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002,22(10):1 631.
- [33] Li Q, Chen BL, Ozdemir V, *et al*. Frequency of genetic polymorphisms of COX1, Gp III a and P2Y1 in a Chinese population and association with attenuated response to aspirin[J]. *Pharmacogenomics*, 2007,8(6):77.
- [34] Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, *et al*. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006,80(5):486.
- [35] Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, *et al*. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2009,360(4):363.
- [36] Kazui M, Nishiya Y, hizuka T, *et al*. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010,38(1):92.
- [37] Farid NA, Payne CD, Small DS, *et al*. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affect sprasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007,81(5):735.
- [38] Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, *et al*. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006,26(8):1 895.
- [39] Lau W C, Gurbel PA, Watkins PB, *et al*. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance[J]. *Circulation*, 2004,109(2):166.
- [40] Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, *et al*. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel[J]. *J Thromb Haemost*, 2007,5(12):2 429.
- [41] Hulot JS, Bura A, Villard E, *et al*. Cytochrome P450 2C19 loss-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects[J]. *Blood*, 2006,108(7):2 244.
- [42] Smith SM, Judge HM, Peters G, *et al*. Common sequence variations in the P2Y12 and CYP3A5 genes do not explain the variability in the inhibitory effects of clopidogrel therapy[J]. *Platelets*, 2006,17(4):250.
- [43] Trenk D, Hochholzer W, Fromm M F, *et al*. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008,51(20):1 925.
- [44] Jin B, Ni HC, Shen W, *et al*. Cytochrome P450 2C19 polymorphism is associated with poor clinical outcomes in coronary artery disease patients treated with clopidogrel [J]. *Mol Biol Rep*, 2011,38(3):1 697.
- [45] Cuisset T, Frere C, Quilici J, *et al*. Role of the T744C polymorphism of the P2Y12 gene on platelet response to a 600-mg loading dose of clopidogrel in 597 patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. *Thromb Res*, 2007,120(6):893.
- [46] 陈碧莲,李清,解勤之,等.P2Y12受体基因多态性在中国人群中的分布和对氯吡格雷疗效的影响[J].*中国新药杂志*,2008,17(16):1 435.

(收稿日期:2012-08-25 修回日期:2013-01-25)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊,欢迎投稿、订阅