

· 药物与临床 ·

## 药物基因多态性对替格瑞洛抗血小板聚集效果的影响

谢小云<sup>1</sup>, 黄爱文<sup>1</sup>, 李莉<sup>2</sup>, 江彦<sup>1</sup>, 蔡佳松<sup>1</sup> (1. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院临床药学科, 福建福州 350025; 2. 滕州市中心人民医院, 山东滕州 277599)

**[摘要]** 目的 在急性冠脉综合征(ACS)患者中开展替格瑞洛的药物基因组学研究,以期发现可以预测替格瑞洛抗血小板聚集效果个体差异的遗传学因素,为患者制定替格瑞洛的个体化用药方案提供参考。方法 对福建省某院2018年收治的75例符合纳入标准的汉族ACS患者进行DNA检测、血小板功能及聚集率检测。采用全外显子测序法检测入组患者的*SLCO1B1*、*UGT2B7*、*P2Y<sub>12</sub>*、*PEAR1*、*ITGA2B*、*ITGB3*的单核苷酸多态性。同时收集并记录患者的一般临床资料。通过单因素方差分析、多元线性回归分析等方法,分析替格瑞洛抗血小板效果与基因多态性的相关性。结果 单因素方差分析结果显示*SLCO1B1* rs2306283 G等位基因可影响替格瑞洛抗血小板聚集效果,至少携带一个突变基因G的患者(AG型+GG型)平均最大血小板聚集率显著低于携带野生纯合子AA型的患者(8.07%±6.17%比13.88%±6.39%, $P\leq 0.05$ )。而调整混杂因素后的多因素回归分析显示*SLCO1B1* rs2306283 G等位基因并不是影响替格瑞洛抗血小板聚集效果的独立变量( $P>0.05$ )。结论 在福建省汉族ACS患者中,与替格瑞洛转运受体、作用靶点以及血小板膜受体相关的基因(包括*SLOC1B1*、*UGT2B7*、*P2Y<sub>12</sub>*、*PEAR1*、*ITGA2B*、*ITGB3*)单核苷酸多态性不会显著影响替格瑞洛抗血小板聚集效果,这为不宜使用氯吡格雷的基因缺陷患者提供了新的治疗选择。

**[关键词]** 急性冠脉综合征;替格瑞洛;基因多态性;抗血小板聚集

**[文章编号]** 2097-2024(2023)10-0629-05

**[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202207087

## Effect of pharmacogenetic polymorphism on the antiplatelet aggregation effect of ticagrelor

XIE Xiaoyun<sup>1</sup>, HUANG Aiwen<sup>1</sup>, LI Li<sup>2</sup>, JIANG Yan<sup>1</sup>, CAI Jiasong<sup>1</sup> (1. Department of Clinical Medicine, No. 900 Hospital of Joint Logistics Support Force of the PLA, Fuzhou 350025, China; 2. Tengzhou Central People's Hospital, Tengzhou 277599, China)

**[Abstract]** **Objective** To develop a pharmacogenomics study of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome (ACS), identify the genetic factors that can predict individual differences in antiplatelet aggregation effects of ticagrelor, and provide a reference for the development of individualized regimens for ticagrelor. **Methods** 75 ACS patients of Chinese Han in a hospital in Fujian province in 2018 who met the entry criteria were recruited. The patient was given the tests for platelet function test, platelet aggregation rate and DNA detection. The whole exon sequencing method (WES) was used to detect the single nucleotide polymorphisms of *SLO1B1*, *UGT2B7*, *P2Y<sub>12</sub>*, *PEAR1*, *ITGA2B* and *ITGB3*. At the same time, the general clinical data of the patients were collected and recorded. The correlation between antiplatelet aggregation effects of ticagrelor and pharmacogenetic polymorphism was analyzed by one-way analysis of variance, multiple linear regression analysis and binary logistic regression analysis. **Results** One-way analysis of variance showed that *SLCO1B1* rs2306283 mutant allele G could affect the antiplatelet aggregation effect of ticagrelor, the average platelet aggregation rate of patients carrying at least one allele G (AG+GG type) was significantly lower than that of wild homozygotes AA patients (8.07%±6.17% vs 13.88%±6.39%,  $P\leq 0.05$ ). However, multivariate regression analysis after adjusting for confounding factors showed that *SLCO1B1* rs2306283 mutant allele G was not an independent variable affecting the antiplatelet effects of ticagrelor ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Single nucleotide polymorphisms of genes related to ticagrelor transport receptors, targets, and platelet membrane receptors (including *SLO1B1*, *UGT2B7*, *P2Y<sub>12</sub>*, *PEAR1*, *ITGA2B*, *ITGB3*) in ACS patients of Han Chinese in Fujian province will not significantly affect the antiplatelet aggregation effect of ticagrelor, which provides a new treatment option for patients with genetic defects who are not suitable for clopidogrel.

**[Key words]** acute coronary syndrome; ticagrelor; pharmacogenetic polymorphisms; antiplatelet aggregation

**[基金项目]** 联勤保障部队第九〇〇医院院内课题-军民融合临床研究专项(2018J03)

**[作者简介]** 谢小云, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Email: bluesky95952002@163.com

**[通信作者]** 黄爱文, 博士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学, Email: hawen83@sina.com

急性冠脉综合征 (ACS) 病理基础是冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭, 继而形成不同程度的阻塞性血栓, 抗血小板治疗是其治疗的基础, 可降低患者血栓事件的发生率<sup>[1]</sup>。目前我国临床上普遍使用的口服抗血小板药物包括氯吡格雷和替格瑞洛, 这类药物通过抑制血小板表面的 ADP P2Y<sub>12</sub> 受体发挥作用。研究表明与氯吡格雷相比, 替格瑞洛可降低心血管死亡的发生率且不会增加主要致命性出血的风险<sup>[2]</sup>。近年来国内外相关指南将替格瑞洛推荐作为急性冠状动脉综合征抗血小板治疗的一线用药, 尤其对非 ST 段抬高型 ACS 患者建议首选替格瑞洛联合阿司匹林进行抗血小板治疗<sup>[3-7]</sup>。

替格瑞洛虽不受 *CYP2C19* 基因多态性影响, 但文献报道与替格瑞洛转运受体、作用靶点以及血小板膜受体相关的基因多态性 (如 *SLCO1B1*、*UGT2B7*、*P2Y12*、*PEAR1*、*ITGA2B*、*ITGB3* 等) 可能会影响其某些药动学参数以及药效<sup>[8-13]</sup>。相关基因多态性是否会影响替格瑞洛在中国 ACS 患者体内的抗血小板效果尚不清楚。本研究收集 ACS 患者病例, 通过全外显子测序法探讨与替格瑞洛有关的转运蛋白、作用靶点以及血小板膜表面受体相关编码基因的多态性, 分析基因多态性与替格瑞洛体内抗血小板聚集效果的相关性, 为替格瑞洛的临床个体化用药提供参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选取 2018 年 3 月至 12 月于福建省某三甲医院给予替格瑞洛常规治疗的 ACS 患者。纳入标准: ①诊断为 ACS 的患者; ②年龄 ≥ 18 周岁, 男女不限; ③PCI 术后阿司匹林 100 mg 一天一次、替格瑞洛 90 mg 一天两次双联抗血小板治疗至少维持 1 年; ④入院后常规给予替格瑞洛抗血小板治疗至少 7 d; ⑤同意签署知情同意书。排除标准: ①免疫缺陷性疾病病史, 包括 HIV 检查结果阳性; ②乙肝表面抗原 (HBsAg) 或丙肝检查结果阳性; ③长期使用 CYP3A 诱导剂、治疗窗狭窄的 CYP3A 底物、CYP3A 抑制剂; ④肝功能异常和肾功能异常; ⑤收缩压 > 180 mmHg 或舒张压 > 110 mmHg; ⑥存在以下情况: 如一个月内进行过大大手术, 患有中重度肝病, 活动性出血, 既往颅内出血史, 过去 6 个月内的消化道出血, 过敏反应等。

用药方案: 入院后常规接受阿司匹林 100 mg 一天一次、替格瑞洛 90 mg 一天两次双联抗血小板

治疗。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 血样标本的采集、处理和贮存

采集: 患者口服替格瑞洛至少 7 d 后收集清晨空腹静脉血样 2.7 ml, 测定给药后的 ADP 血小板聚集率; 与上述同一时间采集静脉血样 4 ml 测定基因。

药物基因组学 (PG) 血样处理及保存: 血样采集后, 若无法立即处理, 可室温放置 8 h, 或先置于 4 °C 冰箱保存 24 h; 血样离心条件: 7500 r/min, 4 °C, 10 min。下层血细胞用滴管移至冻存管中, 平均分装成 2 份 (set 1 和 set 2), 贴 PG 标签。冻存管需标注研究对象信息, 统一标注为药物-患者 PG-set1/2 编号-时间点; 冻存管保存于 -70 °C 冰箱, 待基因检测。

药物效应动力学 (PD) 血样处理及保存: 血样采集后需在 10 min ~ 4 h 内进行血小板聚集率检测。

#### 1.2.2 血小板聚集率的测定

提前制备好富血小板血浆 (PRP)、贫血小板血浆 (PPP) 及 ADP 诱导剂, 放置于 -20 °C 冰箱内, 实验前 5 min 复溶备用, 每支仅使用 1 次。通过 LBY-NJ4 血小板聚集仪 (北京泰利康信科技有限公司) 检测血小板聚集率。

#### 1.2.3 基因检测

依照海普洛斯实验标准处理流程, 对收集的血液进行质检、核酸提取、文库制备和上机测序。再依照海普洛斯数据分析标准处理流程, 对原始数据进行质控, 参考序列比对, 去重复, 检测以及对变异结果进行下游分析。最后, 利用卡方检验原理验证哈迪-温伯格平衡 (HWE)。P > 0.05 认为符合 HWE。应用在线软件 SHEsis (<http://analysis.bio-x.cn/myAnalysis.php>) 进行连锁不平衡 (LD) 分析, D' > 0.8 且 r<sup>2</sup> > 0.8 提示两位点间存在明确连锁不平衡。

#### 1.2.4 临床资料记录

①一般资料: 性别、年龄、身高、体质量、BMI、吸烟史、饮酒史等; ②患病类型: ST 段抬高型急性冠脉综合征 (STE-ACS)、非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (NSTEMI-ACS); ③合并疾病: 高血压、糖尿病、高脂血症等; ④生化指标: 血红蛋白含量、血小板计数、凝血四项、血脂等; ⑤联合用药: 他汀类 (Statins)、β-受体拮抗剂 (β-blocker)、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)、质子泵抑制剂 (PPI) 等。

### 1.3 统计学方法

数据统计分析使用 SPSS 24.0 软件; 计量资料

数据用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料数据用百分比表示;两组间参数比较采用独立样本 *t* 检验,多组间参数的比较采用单因素方差分析,若  $P < 0.05$ ,认为存在显著性差异;将单因素分析中  $P < 0.1$  的变量进行多因素分析;采用调整混杂因素的线性回归法预测影响替格瑞洛体内抗血小板效果的独立遗传变量。

## 2 结果

### 2.1 人口统计学资料

本研究共纳入符合要求的受试者 75 例,63 例男性,12 例女性,平均年龄为(60.37±11.70)岁,平均体质量指数(BMI)值为(24.48±3.66)kg/m<sup>2</sup>。表 1 列出了 75 例患者的患病类型、合并疾病以及合并用药情况。

表 1 75 例急性冠脉综合征患者的临床特征 (n=75)

临床因素	均数( $\bar{x} \pm s$ )	例数(n, %)	临床因素	均数( $\bar{x} \pm s$ )	例数(n, %)
患病类型			凝血酶原时间(sec)	11.20±1.46	
NSTE-ACS		46(61.3)	凝血酶时间(sec)	18.07±1.67	
STE-ACS		29(38.7)	活化部分凝血活酶时间(sec)	28.20±4.07	
合并疾病			国际标准化比值(INR)	0.99±0.060	
糖尿病		24(32.0)	糖化血红蛋白(%)	6.49±1.54	
高血压		41(54.7)	合并用药		
高脂血症		40(53.3)	质子泵抑制剂		75(100)
吸烟		43(57.3)	他汀类		75(100)
实验室指标			β-受体阻滞剂		50(66.7)
总胆固醇(mmol/L)	4.35±1.12		血管紧张素转化酶抑制剂		55(73.3)
甘油三酯(mmol/L)	1.86±1.44		钙离子通道阻滞剂		15(20.0)
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.08±0.27		心功能检测		
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.87±0.88		左心室射血分数(%)	59.35±7.04	
血小板计数(×10 <sup>9</sup> /L)	229.95±64.31		血小板功能检测		
血红蛋白含量(g/L)	134.55±12.36		MAX <sub>ADP</sub> (%)	9.28±6.32	

### 2.2 最大血小板聚集率分布情况

采用 MAX<sub>ADP</sub>(即 ADP 诱导的最大血小板聚集率)反映替格瑞洛的抗血小板效果。当使用的诱导剂为 5 μmol/L 的 ADP 时,光学比浊法(LTA)检测到的最大血小板聚集率的治疗范围为 MAX<sub>ADP</sub><50%,当 MAX<sub>ADP</sub>>50% 时提示血栓形成的风险升高<sup>[14]</sup>。

本研究入组患者最大血小板聚集率的分布情况如图 1 所示,结果显示所有患者服用替格瑞洛后的最大血小板聚集率均在治疗范围之内。经 K-S 检验(Kolmogorov-Smirnov test),最大血小板聚集率基本符合正态分布( $P > 0.05$ )。

### 2.3 SNP 位点筛选

根据文献报道确定与替格瑞洛有关的转运蛋白、作用靶点以及血小板膜受体的编码基因<sup>[8-13]</sup>(基因为 *SLCO1B1*、*UGT2B7*、*P2RY<sub>12</sub>*、*PEAR1*、*ITGA2B*、*ITGB3*),在入组患者全外显子测序的结果中筛选出以上相关编码基因上所有的外显子突变位点以及调控区域突变位点。本研究共筛选出 18 个突变位点,全部突变均发生在外显子区域。

### 2.4 各因素与替格瑞洛抗血小板聚集效果的相关性分析

#### 2.4.1 临床因素与替格瑞洛抗血小板效果的相关性分析

将患者各临床因素与最大血小板聚集率进行

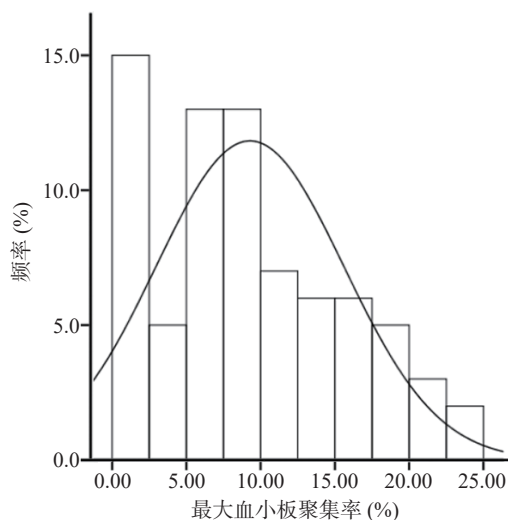


图 1 最大血小板聚集率的频率分布图 ( $P=0.072$ )



单因素分析(见表2)。结果表明,与最大血小板聚集率显著相关的是患病类型,STE-ACS患者的最大血小板聚集率较NSTEMI-ACS患者高(11.73%±5.55% vs 7.74%±6.35%,  $P=0.007$ )。这表明 STE-ACS患者服用替格瑞洛后抗血小板聚集效果较NSTEMI-ACS患者差。

表2 临床因素与LTA测得的最大血小板聚集率的相关性

临床因素	组别	例数 (n)	MAX <sub>ADP</sub> (%, $\bar{x} \pm s$ )	P
性别	男	63	9.01±6.20	0.399
	女	12	10.70±7.02	
年龄(岁)	≥65岁	30	8.33±6.01	0.294
	<65岁	45	9.91±6.51	
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	≥24	43	9.04±6.15	0.706
	<24	32	9.60±6.63	
高血压	是	41	10.40±6.08	0.092
	否	34	7.93±6.44	
糖尿病	是	24	9.20±4.48	0.933
	否	51	9.32±7.06	
高脂血症	是	40	9.38±6.77	0.888
	否	35	9.17±5.88	
吸烟	是	43	8.79±6.26	0.437
	否	32	9.94±6.44	
钙离子通道阻滞剂	是	15	7.07±5.88	0.131
	否	60	9.83±6.35	
血管紧张素转化酶抑制剂	是	55	9.64±6.42	0.422
	否	20	8.30±6.10	
β-受体阻滞剂	是	50	8.61±6.52	0.195
	否	25	10.63±5.80	
患病类型	NSTEMI-ACS	46	7.74±6.35	0.007*
	STE-ACS	29	11.73±5.54	

注:\* $P < 0.05$ ,表示临床因素与患者用药后的最大血小板聚集率有显著相关性

其余临床因素与患者用药后的最大血小板聚集率无显著相关性( $P > 0.05$ )。为找出更多可能的影响因素,将显著性水平调整为 $P < 0.1$ ,数据显示有高血压病史的ACS患者平均最大血小板聚集率高于无高血压病史者(10.40%±6.08% vs 7.93%±6.44%,  $P=0.092$ ),这表明合并高血压有可能会对ACS患者服用替格瑞洛后最大血小板聚集率产生一定的影响。

将血小板计数、低密度脂蛋白水平、高密度脂蛋白水平、糖化血红蛋白含量这四个临床因素作为连续变量,与LTA测得的最大血小板聚集率进行

双变量单因素相关性分析,得到的结果见表3。由表3可以看出,以上4个临床因素与LTA检测的最大血小板聚集率均不存在显著相关性( $P > 0.05$ )。

表3 其他临床指标与LTA测得的最大血小板聚集率之间的相关性

临床因素	r	P
血小板计数	0.190	0.102
总胆固醇	0.066	0.577
高密度脂蛋白	0.58	0.621
低密度脂蛋白	-0.76	0.517
糖化血红蛋白(%)	0.083	0.482

#### 2.4.2 候选SNPs各基因型与替格瑞洛抗血小板聚集效果的相关性分析

将入组的75例患者按照相关突变位点的不同基因型进行分组分析,比较各SNP相应基因型之间平均最大血小板聚集率的差异(见表4)。结果显示18个候选SNPs中SLCO1B1 rs2306283会影响替格瑞洛抗血小板聚集的效果,至少携带一个突变基因G的患者(AG型+GG型)平均最大血小板聚集率显著低于携带野生纯合子AA型的患者(8.07%±6.17% vs 13.88%±6.39%,  $P=0.042$ )。其余候选SNPs各基因型与替格瑞洛抗血小板聚集效果均无统计学相关性。这表明SLCO1B1 rs2306283 G等位基因可能会影响替格瑞洛在体内的转运,进而增强替格瑞洛在体内的抗血小板聚集效果,具体机制有待进一步探究。

表4 SLCO1B1 rs2306283与LTA测得的最大血小板聚集率的相关性

基因	基因型	例数	MAX <sub>ADP</sub> (%, $\bar{x} \pm s$ )	P	
				All	W比H/V
SLCO1B1 rs2306283	AA	7	13.88±6.39	0.124	0.042*
	AG	32	8.58±6.01		
	GG	36	9.01±6.38		
SLCO1B1 rs4149056	TT	65	9.60±6.37	-	0.263
	TC	10	7.18±5.98		
SLCO1B1 rs2291075	CC	29	9.50±5.99	0.903	0.810
	CT	29	9.42±6.32		
	TT	17	8.67±7.12		

注: All指的是野生纯合型、突变杂合型以及突变纯合型三组基因型间最大血小板聚集率的比较; W比H/V指的是野生纯合型与突变型(突变杂合型+突变纯合型)两组基因型间最大血小板聚集率的比较

#### 2.4.3 影响替格瑞洛抗血小板聚集效果的独立变量预测

将单因素相关性分析中得到的 $P < 0.1$ 的因素

即高血压、患病类型以及 *SLCO1B1* rs2306283 G 等位基因纳入多因素线性回归模型中,对高血压、患病类型进行调整,得到 *SLCO1B1* rs2306283 G 等位基因对替格瑞洛抗血小板聚集效果的影响程度。具体结果见表 5。

表 5 基于 3 个变量的最大血小板聚集率的多元线性回归

变量	非标准化系数 $\beta$	标准化系数 $\beta$	$t$	$P$
高血压	1.791	0.142	1.262	0.221
STE-ACS	3.026	0.235	1.919	0.059
rs2306283(AG+GG)	-2.697	-0.125	-1.031	0.306

从表 5 可知 STE-ACS、高血压以及 *SLCO1B1* rs2306283 G 等位基因对最大血小板聚集率影响依次减弱 ( $|\beta|: 0.235 > 0.142 > 0.125$ ),但是三者均不会显著影响患者服用替格瑞洛后的最大血小板聚集率 ( $P > 0.05$ ),因此,调整高血压、患病类型这两个混杂因素后, *SLCO1B1* rs2306283 G 等位基因并不是影响替格瑞洛抗血小板聚集效果的独立变量。

### 3 讨论

全外显子测序结果显示在 *SLOC1B1* 基因外显子区域检测到 3 个可信度较高的突变位点,分别是 rs2306283、rs4149056 和 rs2291075。

一项体外研究表明 rs2306283 G 等位基因会降低 OATP1B1 对利福平的转运活性<sup>[15-16]</sup>。WEN 等<sup>[17]</sup>研究表明 *SLOC1B1* 388A>G(rs2306283)单核苷酸多态性会引起健康中国志愿者匹伐他汀药动学的显著改变:AG+GG 组的  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-48}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  显著高于 AA 组。目前没有文献报道 rs2306283 单核苷酸多态性是否会影响替格瑞洛的药动学,但本研究数据表明 rs2306283 单核苷酸多态性会影响 ACS 患者服用替格瑞洛后抗血小板聚集效果:AG+GG 组的血小板聚集率显著低于 AA 组,即 AG+GG 组患者服用替格瑞洛后对血小板的抑制作用较强。因此,我们推测 *SLCO1B1* rs2306283 G 等位基因虽不是影响抗血小板聚集效果的独立变量,但可能会影响替格瑞洛在体内的转运,而本研究没有测定替格瑞洛的药动学参数,无法确定上述推测,还需进一步研究。试验结果是否会直接影响服用替格瑞洛患者的主要治疗终点,还需对患者进行长期随访。

在高加索人群中进行的全基因组关联分析表明 rs4149056 与 rs113681054 存在连锁不平衡(LD) ( $r=0.8718$ )致使 OATP1B1 的转运活性降低,继而

使替格瑞洛及其活性产物血浆水平升高,但是对替格瑞洛治疗期的疗效或安全性没有显著影响<sup>[8]</sup>。然而,千人基因组计划数据库显示在 103 名汉族受试者 rs4149056 与 rs113681054 表现出较低程度的 LD( $r = 0.3808$ ),并且 rs113681054 以及 rs4149056 这两个 SNP 对中国健康年轻男性志愿者替格瑞洛的药动学以及药效学(PK/PD)没有显著影响<sup>[9]</sup>。虽然本研究显示 rs4149056 TT 型替格瑞洛抗血小板效果较 CT 型差,但是不具有显著性差别。

目前没有文献报道 rs2291075 单核苷酸多态性会影响替格瑞洛的转运。本研究也显示 rs2291075 各基因型对血小板聚集率没有影响。

综上所述,替格瑞洛的抗血小板效果不受相关基因单核苷酸多态性的影响,这为不宜使用氯吡格雷的基因缺陷患者选择替格瑞洛治疗提供了参考。

### 【参考文献】

- [1] 邓天华,黄琳,游志刚.急性冠脉综合征患者强化抗栓治疗研究进展[J].中国全科医学,2023,26(9):1131-1135.
- [2] 袁勇程,刘尚军.氯吡格雷和替格瑞洛对老年冠心病患者 PCI 术后血小板功能、炎症反应及主要不良心血管事件的影响[J].中国药物应用与监测,2022,19(2):72-75.
- [3] VALGIMIGLI M, BUENO H, BYRNE R A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(3): 213-260.
- [4] LEVINE G N, BATES E R, BITTL J A, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 152(5): 1243-1275.
- [5] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J].*中华心血管病杂志*, 2016, 44(5): 382-400.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J].*中华心血管病杂志*, 2019, 47(10): 766-783.
- [7] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J].*中华心血管病杂志*, 2017, 45(5): 359-376.
- [8] VARENHORST C, ERIKSSON N, JOHANSSON Å, et al. Effect of genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcomes[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(29): 1901-1912.

(下转第 642 页)

- Surg, 2020, 219(2): 340-345.
- [19] 王卫萍, 王益民, 嵇成贵, 等. 丙泊酚应用于腹腔镜胆囊切除术老年患者的效果及对认知功能的影响 [J]. 医学临床研究, 2018, 35(8): 1623-1625.
- [20] 李雪, 孙玉明, 龙云辉, 等. 依托咪酯联合丙泊酚诱导对腹腔镜胆囊切除术患者应激反应影响 [J]. 临床军医杂志, 2019, 47(7): 725-727.
- [收稿日期] 2022-06-20 [修回日期] 2023-03-17
- [本文编辑] 崔俐俊

(上接第 633 页)

- [9] LI M P, HU Y D, LI H L, et al. No effect of SLC01B1 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.
- [10] LI M P, TANG J, WEN Z P, et al. Influence of P2Y12 polymorphisms on platelet activity but not *ex-vivo* antiplatelet effect of ticagrelor in healthy Chinese male subjects [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015, 26(8): 874-881.
- [11] LI C Z, ZHANG L N, WANG H R, 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.
- [12] GALIĆ E, VRBANIĆ L, KAPITANOVIĆ S, et al. P2RY12 gene polymorphisms and effect of clopidogrel on platelet aggregation [J]. *Coll Antropol*, 2013, 37(2): 491-498.
- [13] LI M P, XIONG Y, XU A, et al. Association of platelet ITGA2B and ITGB3 polymorphisms with *ex vivo* antiplatelet effect of ticagrelor in healthy Chinese male subjects [J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(3): 263-271.
- [14] 世界华人检验与病理医师协会, 中国医师协会检验医师分会心血管检验医学专业委员会. 血小板功能检测在急性冠脉综合征患者抗血小板治疗中的应用专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(22): 1743-1751.
- [15] TIRONA R G, LEAKE B F, WOLKOFF A W, et al. Human organic anion transporting polypeptide-C (SLC21A6) is a major determinant of rifampin-mediated pregnane X receptor activation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 304(1): 223-228.
- [16] 魏滋鸿, 武卫党, 王泽, 等. 6种药物对有机阴离子转运多肽 OATP1B1 及其基因多态性 A388G、T521C 转运作用的影响 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(9): 1795-1800.
- [17] WEN J, XIONG Y. OATP1B1 388A>G polymorphism and pharmacokinetics of pitavastatin in Chinese healthy volunteers [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2010, 35(1): 99-104.
- [收稿日期] 2022-07-25 [修回日期] 2023-03-22
- [本文编辑] 陈盛新