

阿托伐他汀、瑞舒伐他汀及普伐他汀对不同 CYP2C19 基因型急性冠脉综合征患者氯吡格雷抗血小板作用的影响

何瑞荣^a, 丁少波^{a*}, 梁淑贞^a, 吴雪婷^a, 列镇邦^b, 周国祥^b (东莞市人民医院, a. 药学部, b. 心内科, 广东 东莞 523059)

摘要:目的 探究在不同 CYP2C19 基因型的急性冠状动脉综合征(ACS)患者中,阿托伐他汀、瑞舒伐他汀及普伐他汀对氯吡格雷抗血小板作用的影响。方法 选择2017年11月~2018年11月因ACS入院患者300例,使用随机数字表法将患者随机分成3组,所有患者均接受阿司匹林及氯吡格雷双联抗血小板治疗,A组服用阿托伐他汀钙20 mg·d⁻¹,B组服用瑞舒伐他汀钙20 mg·d⁻¹,C组服用普伐他汀钠20 mg·d⁻¹。所有患者均在入组后使用焦磷酸测序检测其CYP2C19基因型,并在服药7d后使用血栓弹力图法(TEG)检测其二磷酸腺苷诱导的血小板聚集抑制率(ADP抑制率)。结果 3组临床基线资料无统计学差异,3组间ADP抑制率和氯吡格雷抵抗比例差异无统计学意义($P>0.05$),但在CYP2C19慢代谢型患者中,阿托伐他汀组的ADP抑制率较瑞舒伐他汀及普伐他汀组的更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 CYP2C19中间代谢型及快代谢型ACS患者服用阿托伐他汀、瑞舒伐他汀及普伐他汀对氯吡格雷抗血小板作用影响无明显差异。相较于瑞舒伐他汀和普伐他汀,CYP2C19慢代谢型ACS患者服用阿托伐他汀显著降低氯吡格雷抗血小板作用。

关键词:阿托伐他汀;瑞舒伐他汀;普伐他汀;CYP2C19;急性冠脉综合征;氯吡格雷

doi:10.11669/cpj.2019.19.009 中图分类号:R969.2 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2019)19-1599-05

Effects of Atorvastatin, Rosuvastatin, and Pravastatin on Antiplatelet Activity of Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndrome and Different CYP2C19 Genotypes

HE Rui-rong^a, DING Shao-bo^{a*}, LIANG Shu-zhen^a, WU Xue-ting^a, LIE Zhen-bang^b, ZHOU Guo-xiang^b (a. Department of Pharmacy; b. Cardiovascular Department, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523059, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effects of atorvastatin, rosuvastatin, and pravastatin on antiplatelet activity of clopidogrel in patients with acute coronary syndrome(ACS) and different CYP2C19 genotypes. **METHODS** Between November 2017 and November 2018, a total of 300 patients admitted for ACS were enrolled in this study and randomly assigned to three groups. All patients received standard dual antiplatelet therapy. A, B, and C groups received atorvastatin calcium 20 mg·d⁻¹, rosuvastatin calcium 20 mg·d⁻¹, and pravastatin sodium 20 mg·d⁻¹, respectively. The CYP2C19 genotype was detected by pyrosequencing. Thromboelastogram(TEG) was applied to detect the ADP-induced platelet inhibition rate 7 days after treatment. **RESULTS** No significant difference was observed in baseline clinical characteristics between three groups. It was also no statistically significant difference in ADP inhibition rate and proportion of clopidogrel resistance between three groups($P>0.05$). However, compared with rosuvastatin group and pravastatin group, the ADP inhibition rate was significantly reduced in atorvastatin group in poor metabolizers of CYP2C19. **CONCLUSION** In intermediate metabolizers and extensive metabolizers of CYP2C19, there is no significant difference in the effects of atorvastatin, rosuvastatin, and pravastatin on antiplatelet activity of clopidogrel. Compared with rosuvastatin and pravastatin, atorvastatin significantly attenuates the antiplatelet function of clopidogrel in poor metabolizers of CYP2C19.

KEY WORDS: atorvastatin; rosuvastatin; pravastatin; CYP2C19; acute coronary syndrome(ACS); clopidogrel

目前中国心血管病患病率及死亡率仍在不断上升,推算心血管病患者约2.9亿,其中冠心病患者约1100万,心血管病死亡占居民疾病死亡构成比40%以上^[1]。急性冠脉综合征(ACS)是冠心病的一种严重类型,包括急性ST段抬高性心肌梗死、急性非ST段抬高性心肌梗死和不稳定型心绞痛。

氯吡格雷与阿司匹林的双联抗血小板是ACS及经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术患者的标准治疗方案^[2-3]。他汀类药物除了可以调脂外,还有抗炎和改善内皮功能等作用,可显著降低心血管不良事件发生风险,因此,ACS患者如无禁忌证,应尽早开始他汀类药物^[4-6]。氯吡格雷属于

作者简介:何瑞荣,女,学士,副主任药师 研究方向:临床药学及药事管理
Tel:13532649318 E-mail:943098759@qq.com

* 通讯作者:丁少波,女,主任药师 研究方向:临床药学及药事管理

P2Y₁₂ 受体拮抗剂,作为无活性前体药物经细胞色素 P450 同工酶两步代谢活化后发挥药效,其中 CYP2C19 和 CYP3A4 在此过程中起主要作用^[7]。脂溶性他汀(阿托伐他汀、辛伐他汀和洛伐他汀)主要经过 CYP3A4 代谢,而水溶性他汀(氟伐他汀、普伐他汀和瑞舒伐他汀)主要经非 CYP 酶途径代谢^[8]。因此,经 CYP3A4 代谢的他汀类药物可能与氯吡格雷间存在竞争性抑制,导致氯吡格雷抗血小板作用减弱,但该作用仍存在较大争议。Park 等^[9]发现,在服用氯吡格雷的血小板高反应性患者中,使用非 CYP3A4 代谢的他汀类药物替换阿托伐他汀可显著降低其血小板活性和血小板高反应性比例。而服用氯吡格雷时的血小板反应性与 CYP2C19 基因型显著相关^[10]。因此,本试验通过焦磷酸测序及血栓弹力图(TEG)探究阿托伐他汀、普伐他汀及瑞舒伐他汀在不同 CYP2C19 基因型患者中对氯吡格雷抗血小板作用的差异。

1 材料与方法

1.1 药品及主要试剂

硫酸氢氯吡格雷片(商品名:波立维,赛诺菲杭州制药有限公司,规格 75 mg,国药准字 H20056410),阿司匹林肠溶片(商品名:拜阿司匹灵,拜耳医药保健有限公司,规格 100 mg,国药准字 J20171021),阿托伐他汀钙片(商品名:山乐汀,山德士中国制药有限公司,规格 20 mg,国药准字 J20140002),瑞舒伐他汀钙片(商品名:京诺,浙江京新药业股份有限公司,规格 20 mg,国药准字 H20143284),普伐他汀钠片(商品名:美百乐镇,第一三共制药上海有限公司,规格 20 mg,国药准字 H20040101),核酸提取或纯化试剂(长沙三济生物科技有限公司),测序反应通用试剂盒(长沙三济生物科技有限公司),高岭土(含 1% 的 kaolin 液,Haemoscope 公司),激活剂 F(Haemoscope 公司),ADP(规格:2 μmol · L⁻¹, Haemoscope 公司),AA(规格:1 mmol · L⁻¹, Haemoscope 公司)。

1.2 仪器

焦磷酸测序仪 Q24 MDx(德国凯杰公司),TEG5000 型血栓弹力图分析仪(美国 Haemoscope 公司),5810R 冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司),5424R 离心机(德国 Eppendorf 公司),ETC811 型 PCR 仪(苏州东胜兴业科学仪器有限公司)。

1.3 研究对象

本试验纳入 2017 年 11 月至 2018 年 11 月期间某院收治的 ACS 患者 300 例。本试验中所有患者均已签署知情同意书。

入选标准:①符合欧洲心脏病协会(ESC)、中华医学会心血管病学分会和中华心血管病杂志编辑委员会关于 ACS 相关诊断标准^[4-6];②18 岁以上且具有完全行为能力。

排除标准:①患有严重血液系统疾病或有出血倾向;②近 1 个月内服用其他他汀类药物、抗凝及抗血小板药物;③恶性肿瘤患者;④严重感染;⑤严重肝肾功能不全;⑥有其他他汀类药物、氯吡格雷或阿司匹林禁忌证;⑦病例临床资料不完善。

1.4 分组及治疗方案

入选患者随机平均分成 3 组,所有患者均口服负荷剂量氯吡格雷 300 mg 及阿司匹林 300 mg 后,以氯吡格雷 75 mg · d⁻¹及阿司匹林 100 mg · d⁻¹进行维持治疗。另外,A 组服用阿托伐他汀钙 20 mg · d⁻¹,B 组服用瑞舒伐他汀钙 20 mg · d⁻¹,C 组服用普伐他汀钠 20 mg · d⁻¹。患者入院后抽血进行 CYP2C19 基因型检测,联合用药 7 d 后抽血通过 TEG 法检测 ADP 抑制率。

1.5 试验方法

1.5.1 CYP2C19 基因分型检测 患者在入院 3 d 内使用 EDTA 抗凝管抽取 2 ~ 3 mL 肘静脉血,采用全血 DNA 提取试剂盒按说明书操作提取 DNA,2 h 内进行聚合酶链式反应扩增后,按试剂及仪器说明使用焦磷酸测序仪检测 CYP2C19 基因型。完成基因型检测后按 PharmGKB 的代谢分型标准进行分组,基因型(*1/*1)为快代谢型(extensive metabolizer, EM),基因型(*1/*2, *1/*3)为中间代谢型(intermediate metabolizer, IM),基因型(*2/*2, *2/*3, *3/*3)为慢代谢型(poor metabolizer, PM)。

1.5.2 血栓弹力图 患者联合使用氯吡格雷及他汀类药物 7 d 后,晨起使用枸橼酸钠管及肝素抗凝管抽取空腹静脉血各 2 mL,并于 2 h 内使用 TEG5000 型血栓弹力图分析仪按仪器说明使用以下 4 个通道进行检测:①高岭土;②激活剂 F;③激活剂 F 和 AA;④激活剂 F 和 ADP。进一步通过检测结果计算得到 ADP 抑制率。

1.6 评价标准

本试验以 TEG 法检测的 ADP 抑制率 < 30% 为氯吡格雷抵抗(CR)的标准^[11],否则为非氯吡格

雷抵抗(NCR)。

1.7 统计分析

实验数据采用 SPSS22.0 软件及 GraphPad Prism 7 进行分析,通过 χ^2 检验分析 CYP2C19 基因型是否符合 Hardy-Weinberg 平衡;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 Dunnett 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,组间两两比较使用 Bonferroni 法校正检验水准。

2 结果

2.1 一般资料

300 例入选患者的临床一般资料见表 1,患者平均年龄为 (65.9 ± 12.6) 岁,其中男性 195 例,女性 105 例。3 组患者的临床基线资料比较均无统计学差异($P > 0.05$)。

表 1 患者一般临床资料. $n = 300, \bar{x} \pm s$

Tab. 1 The clinical characteristics of patients. $n = 300, \bar{x} \pm s$

Characteristics	Atorvastatin	Rosuvastatin	Pravastatin
Demographic data			
Male	65	63	67
Age/year	65.5 ± 12.7	65.8 ± 12.3	66.4 ± 13.1
Medical history			
Diabetes mellitus	30	31	29
Hypertension	61	64	62
Hyperlipemia	44	42	41
Smoke	40	42	45
Biochemical measurements			
ALT/U · L ⁻¹	29.9 ± 14.3	30.2 ± 15.0	30.4 ± 14.7
AST/U · L ⁻¹	70.9 ± 28.0	72.3 ± 29.9	69.6 ± 30.4
Cr/ μ mol · L ⁻¹	88.3 ± 24.1	87.5 ± 24.0	89.1 ± 23.8
TC/mmol · L ⁻¹	4.88 ± 0.75	4.96 ± 0.83	4.92 ± 0.91
TG/mmol · L ⁻¹	2.08 ± 0.33	2.11 ± 0.28	2.03 ± 0.37
LDL-C/mmol · L ⁻¹	2.88 ± 0.80	2.82 ± 0.89	2.79 ± 0.94
Medication			
β -blockers	61	57	58
ACEI	38	40	42
CCBs	30	28	27
PPIs	37	38	41

注:ALT - 谷丙氨酸氨基转移酶;AST - 天门冬氨酸氨基转移酶;Cr - 肌酐;TC - 总胆固醇;TG - 甘油三酯;LDL-C - 低密度脂蛋白胆固醇;ACEI - 血管紧张素转化酶抑制剂;CCBs - 钙拮抗剂;PPIs - 质子泵抑制剂

Note:ALT - alanine aminotransferase; AST - aspartate aminotransferase; Cr - creatinine; TC - total cholesterol; TG - triglyceride; LDL-C - low density lipoprotein cholesterol; ACEI - angiotensin converting enzyme inhibitors; CCBs - calcium channel blockers; PPIs - proton pump inhibitors

2.2 CYP2C19 基因型分布

300 例 ACS 患者的 CYP2C19 基因型分布见表 2,其中 EM 有 134 例,占 44.7%;IM 有 127 例,占 42.3%;PM 有 39 例,占 13.0%,3 组患者的基因型比例比较无统计学差异($P > 0.05$)。对基因型进行 Hardy-Weinberg 平衡分析,结果显示, P 值均大于 0.05,*2 和 *3 均符合遗传平衡,纳入研究的患者具备群体代表性。

2.3 3 组患者 ADP 抑制率及 CR 的比较

如表 3 所示,患者联用氯吡格雷及他汀类药物 7 d 后,阿托伐他汀组、瑞舒伐他汀组及普伐他汀组的 ADP 抑制率差异及 CR 比例差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 他汀类药物对氯吡格雷抗血小板作用影响与 CYP2C19 基因型的关系

进一步根据 CYP2C19 基因型将患者分成 EM 组、IM 组及 PM 组后,再分析阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和普伐他汀对氯吡格雷抗血小板作用的影响。结果表明,在 EM 及 IM 患者中,阿托伐他汀组、瑞舒伐他汀组及普伐他汀组的 ADP 抑制率差异及 CR 比例差异均无统计学意义($P > 0.05$);在 PM 患者中,阿托伐他汀组、瑞舒伐他汀组及普伐他汀组的 CR 比例差异无统计学意义($P > 0.05$),但阿托伐他汀组的 ADP 抑制率显著低于瑞舒伐他汀组和普伐他汀组,差异有统计学意义($P < 0.05$),阿托伐他汀显著抑制 PM 患者的氯吡格雷抗血小板作用见表 4。

表 2 CYP2C19 基因型分布. $n = 300$

Tab. 2 The distribution of CYP2C19 genotypes. $n = 300$

Phenotypes	Genotypes	<i>n</i>			
		Atorvastatin	Rosuvastatin	Pravastatin	Total
EM	*1/*1	43	45	46	134
IM	*1/*2	37	35	36	108
	*1/*3	6	6	7	19
PM	*2/*2	11	9	8	28
	*2/*3	2	3	3	8
	*3/*3	1	2	0	3

表 3 3 组患者 ADP 抑制率及 CR 情况比较

Tab. 3 Comparison of ADP inhibition rate and the proportion of CR between three groups

Parameters	Atorvastatin (<i>n</i> = 100)	Rosuvastatin (<i>n</i> = 100)	Pravastatin (<i>n</i> = 100)	<i>P</i>
ADP inhibition rate/%	44.0 ± 20.6	47.3 ± 20.3	49.3 ± 22.7	0.206
CR/ <i>n</i> (%)	33(33)	28(28)	26(26)	0.532

表 4 3 种他汀在不同 CYP2C19 基因型患者中对氯吡格雷作用的影响情况比较

Tab. 4 Comparison of the effects of three statins on clopidogrel in patients with different CYP2C19 genotypes

Phenotypes	Groups	n	ADP inhibition rate/%	P_{ADP} inhibition rate	CR/n(%)	P_{CR}
EM	Atorvastatin	43	54.3 ± 19.2	0.656	5(11.6)	0.874
	Rosuvastatin	45	56.1 ± 20.5		4(8.9)	
	Pravastatin	46	58.3 ± 21.8		4(8.7)	
IM	Atorvastatin	43	41.4 ± 25.0	0.907	18(41.9)	0.888
	Rosuvastatin	41	42.8 ± 23.6		17(41.5)	
	Pravastatin	43	43.7 ± 24.1		16(37.2)	
PM	Atorvastatin	14	20.3 ± 11.8 ^{1) 2)}	0.021	10(71.4)	0.484
	Rosuvastatin	14	32.5 ± 13.7		7(50.0)	
	Pravastatin	11	33.1 ± 12.5		6(54.5)	

注:与瑞舒伐他汀组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与普伐他汀组比较,²⁾ $P < 0.05$

Note:¹⁾ $P < 0.05$, compared with the rosuvastatin group; ²⁾ $P < 0.05$, compared with the pravastatin group

3 讨论

氯吡格雷作为一线抗血小板药物广泛用于心脑血管疾病。然而,有研究显示,4%~30%的患者服用常规剂量氯吡格雷无法达到预期的抗血小板效果,即发生 CR^[12]。事实上,在中国、韩国和日本的相关临床研究中,CR 比例在亚洲人群中达到 20%~65%,远远超过世界其他人群^[13-14]。影响氯吡格雷疗效的重要因素包括遗传、环境以及药物相互作用等。其中 CYP2C19 基因多态性会显著影响氯吡格雷代谢物的血药浓度和抗血小板作用,并进一步影响相关临床终点^[15-16]。在 CYP2C19 的各等位基因中,*1 为正常功能等位基因,*2~*8 为功能降低或缺失等位基因,*17 为功能增强等位基因,其中*2 和*3 影响最大,亚洲人群中*2 及*3 的等位基因频率分别为 29%~35% 和 2%~9%,远高于白种人^[10,17]。另外,文献[18-19]报道较多的与氯吡格雷存在相互作用的药物主要包括质子泵抑制剂、他汀类药物及钙通道阻滞剂。氯吡格雷的抗血小板作用与 CYP3A4 活性显著相关^[20],因此,主要经 CYP3A4 代谢的他汀类药物如阿托伐他汀可能会与氯吡格雷产生竞争性抑制,降低氯吡格雷的抗血小板作用^[21],但目前他汀类药物与氯吡格雷的药物相互作用仍存在争议^[18],且国内大部分研究认为,经不同途径代谢的他汀类药物对氯吡格雷的影响无显著差异^[22]。

本研究采用了焦磷酸测序及 TEG 探究阿托伐他汀、瑞舒伐他汀及普伐他汀等 3 种他汀对不同 CYP2C19 基因型患者氯吡格雷抗血小板作用的影响,其中阿托伐他汀主要经 CYP3A4 代谢,而瑞舒伐他汀及普伐他汀主要经非 CYP3A4 途径代谢。结果显示,在不考虑基因分型的情况下,3 种他汀对氯吡格雷的抗血小板作用影响无显著差异,但考虑

CYP2C19 基因型进行亚组分析时发现,在 PM 患者中阿托伐他汀会显著抑制氯吡格雷的抗血小板作用。近年来,国外也有研究发现,将血小板高反应性患者服用的阿托伐他汀改为主要经非 CYP3A4 代谢的他汀类药物后,氯吡格雷的抗血小板作用增强,血小板高反应性减少^[9]。而 PM 患者更易出现 CR 以及血小板高反应性^[23],因此,本研究的结果与上述研究结果相符。该结果对临床治疗的药物选择有一定的参考意义,对于服用氯吡格雷的 IM 及 EM 患者,联用阿托伐他汀、瑞舒伐他汀或普伐他汀对其抗血小板作用的影响无明显差异,而对于 PM 患者服用氯吡格雷时,如不更换抗血小板药物,阿托伐他汀可能减弱氯吡格雷的抗血小板作用。

另外,本研究还存在以下局限性:①虽然在亚洲人群中 CYP2C19 PM 患者比例远远高于欧美人群,但是其比例仅为 12%~14%,本研究每组 100 例患者,3 组中 PM 患者分别有 14 例、14 例和 11 例,样本例数过少导致统计结果可靠性下降。②由于对于服用氯吡格雷的 CYP2C19 PM 患者,当抗血小板疗效不佳时需要调整治疗方案(将氯吡格雷替换为替格瑞洛或普拉格雷),因此无法进一步探究他汀类药物对 CYP2C19 不同基因型患者服用氯吡格雷长期疗效的影响。③虽然相较于氯吡格雷的抗血小板作用,他汀类药物自身的抗血小板作用并不明显^[24],但本研究并未彻底排除他汀类药物自身对血小板功能的影响。另外本研究中使用相同剂量的不同他汀药物虽然适合比较其对药物代谢酶的影响^[25],但产生的抗血小板作用并不完全一致。

REFERENCES

[1] CHEN W W, GAO R L, LIU L S, et al. Summary of China cardiovascular disease report 2017 [J]. *Chin Circul J* (中国循环杂志), 2018, 33(1):1-8.

- [2] 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: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery [J]. *Circulation*, 2016, 134(10) :e123-e155.
- [3] LIP G Y H, COLLET J P, HAUDE M, *et al.* 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA) [J]. *Europace*, 2019, 21(2) :192-193.
- [4] IBANEZ B, JAMES S, AGEWALL S, *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2) :119-177.
- [5] CHINESE SOCIETY OF CARDIOLOGY OF CHINESE MEDICAL ASSOCIATION, EDITORIAL BOARD OF CHINESE JOURNAL OF CARDIOLOGY. Guidelines for the management of acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Chin J Cardiol* (中华心血管病杂志), 2015, 43(5) :380-393.
- [6] CHINESE SOCIETY OF CARDIOLOGY OF CHINESE MEDICAL ASSOCIATION, EDITORIAL BOARD OF CHINESE JOURNAL OF CARDIOLOGY. 2016 Guidelines for the management of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome [J]. *Chin J Cardiol* (中国心血管病杂志), 2017, 45(5) :359-376.
- [7] KAZUI M, NISHIYA Y, ISHIZUKA 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) :92-99.
- [8] SU B H, GAN L. Effect of statins on clopidogrel resistance [J]. *Chin J Mult Organ Dis Eld* (中华老年多器官疾病杂志), 2017, 16(3) :230-233.
- [9] PARK Y, JEONG Y H, TANTRY U S, *et al.* Accelerated platelet inhibition by switching from atorvastatin to a non-CYP3A4-metabolized statin in patients with high platelet reactivity (ACCEL-STATIN) study [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(17) :2151-2162.
- [10] SCOTT S A, SANGKUH K, STEIN C M, *et al.* Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(3) :317-323.
- [11] SAMBU N, RADHAKRISHNAN A, DENT H, *et al.* Personalised antiplatelet therapy in stent thrombosis: observations from the Clopidogrel Resistance in Stent Thrombosis (CREST) registry [J]. *Heart*, 2012, 98(9) :706-711.
- [12] NGUYEN T A, DIODATI J G, PHARAND C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(8) :1157-1164.
- [13] HASAN M S, BASRI H B, HIN L P, *et al.* Genetic polymorphisms and drug interactions leading to clopidogrel resistance: why the Asian population requires special attention [J]. *Int J Neurosci*, 2013, 123(3) :143-154.
- [14] SUN Y M, CUI M X, LI W B, *et al.* Research progress on clinical gene polymorphism of clopidogrel resistance [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2018, 53(18) :1529-1535.
- [15] GONG I Y, CROWN N, SUEN C M, *et al.* Clarifying the importance of CYP2C19 and PON1 in the mechanism of clopidogrel bioactivation and *in vivo* antiplatelet response [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(22) :2856-2464a.
- [16] WALLENTIN L, JAMES S, STOREY R F, *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 [J]. *Lancet*, 2010, 376(9749) :1320-1328.
- [17] BERGMEIJER T O, RENY J L, PAKYZ R E, *et al.* Genome-wide and candidate gene approaches of clopidogrel efficacy using pharmacodynamic and clinical end points-Rationale and design of the International Clopidogrel Pharmacogenomics Consortium (ICPC) [J]. *Am Heart J*, 2018, 198 :152-159.
- [18] PELLICCIA F, ROLLINI F, MARAZZI G, *et al.* Drug-drug interactions between clopidogrel and novel cardiovascular drugs [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 765 :332-336.
- [19] LI X Y, HAO S J. Research progress on the drug-drug interactions of clopidogrel [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2011, 31(13) :1123-1127.
- [20] LAU W C, GURBEL P A, WATKINS P B, *et al.* Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance [J]. *Circulation*, 2004, 109(2) :166-171.
- [21] PARK J S, CHA K S, LEE H W, *et al.* Platelet reactivity and clinical outcomes in patients using CYP3A4-metabolized statins with clopidogrel in percutaneous coronary intervention [J]. *Heart Vessels*, 2017, 32(6) :690-699.
- [22] HAN Y L, ZHANG Z L, LI Y, *et al.* Comparison on long-term effects of atorvastatin or pravastatin combined with clopidogrel for patients undergoing coronary stenting: a randomized controlled trial [J]. *Natl Med J China* (中华医学杂志), 2009, 89(32) :2240-2244.
- [23] MEGA J L, CLOSE S L, WIVIOTT S D, *et al.* Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(4) :354-362.
- [24] TRENK D, HOCHHOLZER W, FRUNDI D, *et al.* Impact of cytochrome P450 3A4-metabolized statins on the antiplatelet effect of a 600-mg loading dose clopidogrel and on clinical outcome in patients undergoing elective coronary stent placement [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99(1) :174-181.
- [25] FEIDT D M, KLEIN K, HOFMANN U, *et al.* Profiling induction of cytochrome p450 enzyme activity by statins using a new liquid chromatography-tandem mass spectrometry cocktail assay in human hepatocytes [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(9) :1589-1597.

(收稿日期:2019-01-17)