

• 血管介入 Vascular intervention •

细胞色素 P450 酶 2C19 基因多态性对 TIPS 术后患者服用氯吡格雷效果的影响

丁 远, 王黎洲, 宋 杰, 蒋天鹏, 周 石

【摘要】 目的 评估细胞色素 P450 酶 2C19(CYP2C19)基因多态性对经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)肝硬化患者术后服用氯吡格雷抗血小板治疗的影响。**方法** 收集 2013 年 1 月至 2014 年 12 月接受 TIPS 术治疗的 171 例肝硬化患者临床资料。所有患者均于术中采集门静脉及肘静脉血液样本并行 CYP2C19 基因检测。术后每 3 个月临床随访, 比较分析基因检测结果与临床随访结果。**结果** 110 例 TIPS 术前无输血且术后规律服用氯吡格雷患者纳入本研究。术后平均服用氯吡格雷时间为 192.4 d(31~517 d), 门静脉血及肘静脉血基因检测结果一致, CYP2C19 基因型为 *1/*1 有 49 例(44.5%)、*1/*2 有 27 例(24.6%)、*1/*3 有 18 例(16.4%)、*2/*2 有 11 例(10.0%)、*2/*3 有 3 例(2.7%)、*3/*3 有 2 例(1.8%); 随访显示慢代谢型基因携带患者分流道功能异常发生率为 87.5%(14/16), 较中等代谢型患者(20.0%, 9/45, $\chi^2=22.9, P=0.006$)及快代谢型患者(8.2%, 4/49, $\chi^2=37.91, P=0.000 1$)明显增高; Cox 回归模型多变量分析提示 CYP2C19 慢代谢型基因变异, 是分流道功能异常的重要预测因素(95%CI 1.80~9.03, $P=0.000 7$)。**结论** CYP2C19 慢代谢基因变异(*2/*2、*2/*3、*3/*3)是影响 TIPS 术后患者氯吡格雷治疗效果的重要因素之一, 术前检测可为术后提供较为有效的抗血小板治疗方案。

【关键词】 肝硬化; 颈静脉肝内门体分流术; 氯吡格雷; 细胞色素 P450 同工酶亚家族 2C19; 多态性
中图分类号: R551.1 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2017)-07-0588-06

The influence of CYP2C19 gene polymorphism on the curative effect of clopidogrel in patients after receiving TIPS DING Yuan, WANG Lizhou, SONG Jie, JIANG Tianpeng, ZHOU Shi. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou Province 550004, China

Corresponding author: ZHOU Shi, E-mail: 156722229@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of cytochrome P450 isoenzyme subfamily 2C19 (CYP2C19) gene polymorphism on the clopidogrel antiplatelet therapy in cirrhosis patients after receiving transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). **Methods** The clinical data of 171 cirrhosis patients, who were treated with TIPS during the period from January 2013 to December 2014, were retrospectively analyzed. During operation both the portal vein and the elbow vein blood samples were collected and sent for CYP2C19 gene testing. After TIPS, clinical follow-up checkup was made once every 3 months. The gene detection results and clinical follow-up findings were comparatively analyzed. **Results** A total of 110 patients, who had not received blood transfusion before TIPS and who had regularly taken clopidogrel antiplatelet therapy after TIPS were enrolled in the study. The mean time to take clopidogrel was 192.4 days (31–517 days), and the gene detection results of portal vein and elbow vein were quite consistent. CYP2C19 genotype of *1/*1 was found in 49 patients (44.5%), CYP2C19 genotype of *1/*2 in 27 patients (24.6%), CYP2C19 genotype of *1/*3 in 18 patients (16.4%), CYP2C19 genotype of *2/*2 in 11 patients (10.0%), CYP2C19 genotype of *2/*3 in 3 patients (2.7%), and CYP2C19 genotype of *3/*3 in 2 patients (1.8%). Following-up examinations showed that the incidence of shunt dysfunction in patients carrying slow metabolic gene was 87.5% (14/16), which was

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.07.004

基金项目: 贵州省科技计划项目(SY2012-3145)

作者单位: 550004 贵阳 贵州医科大学附属医院介入科

通信作者: 周 石 E-mail: 156722229@qq.com

significantly higher than that in patients carrying moderate metabolic gene (20.0%, 9/45; $\chi^2=22.9$, $P=0.006$) as well as in patients carrying fast metabolic gene (8.2%, 4/49; $\chi^2=37.91$, $P=0.0001$). Multivariate analysis of Cox regression model indicated that CYP2C19 slow metabolic gene variation was an important predictive factor for shunt dysfunction (95%CI: 1.80–9.03, $P=0.0007$). **Conclusion** CYP2C19 slow metabolic gene variation, including genotype of *2/*2, *2/*3 and *3/*3, is an important factor that can influence the efficacy of clopidogrel treatment after TIPS. Preoperative CYP2C19 gene detection results can provide useful information, which is very helpful in making an effective and reliable anti-platelet treatment plan for patients after TIPS. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 588-593)

【Key words】 cirrhosis; transjugular intrahepatic portosystemic shunt; clopidogrel; cytochrome P450 isoenzyme subfamily 2C19; polymorphism

肝硬化是慢性肝损伤终末期,门静脉高压作为其主要并发症之一,常影响患者生存期^[1-2]。经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)治疗门静脉高压及其并发症效果较为肯定^[3-5],术后患者需口服氯吡格雷,维持 TIPS 分流道即植入支架畅通。氯吡格雷是一种前体药物,必须由细胞色素(cytochrome, CY)P450 同工酶亚家族 2C19(CYP2C19)转化为有活性代谢物^[6-8],才能被不可逆地结合至 P2Y₁₂ 血小板膜受体^[9-11],发挥抗血小板聚集功效。CYP2C19 基因呈多态性,不同基因型对氯吡格雷代谢速度不一,因此部分健康人或冠心病患者会出现氯吡格雷药效明显减弱^[12-14]。本研究旨在探究门静脉、外周静脉间 CYP2C19 基因型是否存在差异,评估 CYP2C19 基因多态性对 TIPS 术后患者服用氯吡格雷抗血小板治疗的影响。

1 材料与方法

1.1 研究入组标准

本研究遵循赫尔辛基宣言,研究方案获得医院伦理委员会批准。收集 2013 年 1 月至 2014 年 12 月在贵州医科大学附属医院接受 TIPS 术治疗的 171 例肝硬化患者临床资料(年龄、性别等一般信息及术后分流道超声检查结果等)。入组标准:①年龄>18 岁且肝硬化诊断符合科技部“十二五”重大专项联合课题组专家共识标准^[15];②无全身感染状态;③有 TIPS 术适应证,如再次消化道出血和/或难治性腹水;④排除 TIPS 术禁忌证,如肝性脑病>1 级、有急性出血、胆红素>85.5 $\mu\text{mol/L}$ 或伴发肺动脉高压;⑤手术前未接受输血治疗;⑥无门静脉血栓形成;⑦TIPS 术中将采集门静脉及肘静脉血液样本。

1.2 TIPS 手术及围术期处理

穿刺右侧颈内静脉,引入 RUPS-100 穿刺系统(美国 Cook 公司),经肝静脉穿刺门静脉左支进入

门静脉;经导丝引入猪尾导管于脾静脉远端减影了解胃冠状静脉引流情况,将猪尾导管头端置于门静脉主干测量门静脉压(cmH_2O);更换硬导丝,逆时针扭转导向器,将 12 F 外鞘引入门静脉主干,保留硬导丝,退出导向器;经导管用弹簧钢圈(美国 Cook 公司)、明胶海绵颗粒(杭州艾力康公司)、组织胶(北京福爱乐公司)等栓塞材料栓塞扩张的胃冠状静脉,栓塞结束后经硬导丝引入球囊(直径 6、8、10 mm,美国 Cordis 公司)扩张分流道,参照球囊扩张切迹植入 Fluency 全覆膜支架(直径 6~10 mm,长 4~10 cm,美国 Bard 公司),再次引入猪尾导管至脾静脉远端,行脾静脉及门静脉主干造影确认支架无近心端及门静脉端“盖帽”情况;术毕将猪尾导管退至门静脉主干再次测量门静脉压,测压后拔出导管鞘,压迫穿刺点 15 min 后加压包扎。术中分别用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管采集患者肘静脉血液及门静脉血液各 5 ml(2~8℃保存),并于 48 h 内检测。

TIPS 术后低蛋白饮食 1 个月,后经 3~6 个月逐步恢复正常饮食。手术当日起皮下注射低分子肝素(昆明积大制药公司)4 250 U/12 h,连用 7 d;口服氯吡格雷(德国 Bayer 公司)75 mg/d 6 个月以上。

1.3 基因检测及分型

采用 TaqMan 荧光探针标记的实时定量聚合酶链反应(RT-qPCR)进行基因检测。提取基因组 DNA 的仪器试剂有血液基因组提取试剂盒(中国天根生化科技公司)、1.5 ml 离心管、漩涡混合器、55℃水浴箱、台式离心机(14 000 rpm)、96%~100%乙醇。采用离心法纯化基因组 DNA。按照 DNA 检测试剂盒(人 CYP2C19 基因分型检测试剂盒,中国苏州旷远生物技术公司)说明书进行荧光 PCR 扩增(LightCycler®480 实时荧光定量 PCR 系统,瑞士 Roche 公司),扩增体系为 TaKaRa Ex Taq Hs(5 U/ μl)0.2 μl 、

10×Ex Taq Buffer(Mg²⁺ plus, 2.5 mmol/L) 2 μl、dNTP mixture (2.5 mmol/L) 1/μl、正向引物 (10 μmol/L) 0.5 μl、反向引物 (10 μmol/L) 0.5 μl、DNA 1 μl、dH₂O 加至 20 μl。扩增反应循环参数: 95℃预变性 5 min, 94℃变性 30 s, 56℃退火 20 s, 72℃延伸 2 min, 共重复 40 次, 最后再延伸 5 min, 4℃保存。采用 ABI 3730XL 型全自动 DNA 测序仪(美国 Applied Biosystems 公司)对扩增产物进行双向测序, 4 管独立 PCR 反应体系分别检测每份血液样本 CYP2C19 等位基因 681G、681A、636G、636A。

CYP2C19 基因型分为 3 种表型: ①快代谢型: 携带正常功能等位基因(*1/*1); ②中等代谢型: 携带 1 个失活等位基因(*1/*2、*1/*3); ③慢代谢型: 携带 2 个失活等位基因(*2/*2、*2/*3、*3/*3)^[16]。

1.4 排除标准及研究数据收集

排除标准: ①术后未按要求服用氯吡格雷 (75 mg/d); ②术后失访; ③术后接受过输血治疗; ④术后再发消化道出血。

分别在 TIPS 术前、术后 14 d 和术后 1、3、6、12 个月对患者进行随访, 复查 TIPS 分流道超声、是否再发出血、腹水情况、血常规、肝肾功能、凝血功能、血脂等指标。随访终点事件为: ①超声发现 TIPS 分流道功能异常; ②患者死亡; ③再次接受分流道球囊扩张和/或支架植入, 或平行 TIPS 治疗。分流道功能异常定为: 超声提示支架内有血栓形成或支架内可探及充盈缺损、支架内血流充盈不良、支架内血流流速明显减低及支架内未探及血流信号等表现^[17]。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件和 GraphPad Prism 5.00 软件对所有数据进行比较分析, 数据表示为均数±标准误(SEM)或中位数和范围, 用卡方检验比较各基因型分组间术后血栓形成率, 用 Spearman 相关系数作相关性分析, Cox 回归模型多变量分析、对数秩检验分析术后分流道血栓形成的影响因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料

纳入本研究肝硬化患者共 110 例, 其中男 67 例(60.9%), 女 43 例, 平均年龄 58.7 岁; Child-Pugh 肝功能评分为 7.9 分, 主要为 B 级; TIPS 术适应证为再出血二级预防 41 例, 顽固性腹水 52 例, 两者均有 17 例; 术前仅 7 例出现肝性脑病。术后平均随访时间为 289.7 d, 平均服用氯吡格雷时间为 192.4 d。

(表 1)。

表 1 患者临床资料

$n=110$

临床参数	n /中位数
性别/(女/男)	43/67
年龄/岁	58.7(27~81)
Child-Pugh 评分	7.9(5~12)
Child-Pugh 分级(A/B/C)	26/68/16
TIPS 适应证	
静脉曲张破裂出血/难治性腹水/均有	41/52/17
腹水(无/中度/重度)	79/24/7
肝肾综合征(无/I/II型)	97/11/2
食管静脉曲张(无/I/II、III、IV型)	14/41/55
术前 1 周静脉曲张破裂出血(无/有)	76/34
肝性脑病(无/有)	103/7
术后随访时间/d	289.7(39~898)
术后服用氯吡格雷时间/d	192.4(31~517)

2.2 TIPS 前后血生化参数变化

TIPS 术后随访 14 d, 所有患者肝脏合成能力, 如胆碱酯酶和国际标准化比值(INR)水平保持不变; TIPS 术后 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、谷氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)及胆红素等肝损伤指标略有升高, 但肾功能改善; 术前有明显门静脉高压患者术后 14 d 门肝静脉压力梯度明显降低, 血流速度明显改善(表 2)。

表 2 TIPS 术后 14 d 患者血液生化指标

生化指标	TIPS 术前	TIPS 术后 14 d
胆红素/(μmol/L)	20.5(5.3~83.8)	23.9(8.6~118.0)
胆碱酯酶/(U/L)	1982(479~4070)	1997(413~3798)
白蛋白(g/L)	30(11~56)	28(15~33)
ALT/(g/L)	17(6~95)	25(10~358)
AST/(U/L)	19(9~75)	23(15~272)
γ -GT/(U/L)	60(7~525)	114(11~512)
INR	1.20(0.95~2.28)	1.23(0.98~1.99)
肌酐/(μmol/L)	97.2(44.2~724.9)	79.6(44.2~627.6)
尿素氮/(mmol/L)	15.7(3.2~80.1)	9.6(0.4~42.0)
血清钠/(mmol/L)	135(117~144)	137(117~143)
血小板/(g/L)	100(27~389)	135(65~326)
门静脉压/mmHg	36(18~48)	20(12~32)
中心静脉压/mmHg	10(0~23)	12(5~24)
门静脉血流速度/(cm/s)	17(6~41)	39(18~73)

2.3 CYP2C19 基因型检测

110 例患者门静脉及肘静脉血液样本经基因检测结果一致, 快代谢基因型 49 例(44.5%), 中等代谢型 45 例(40.9%), 慢代谢型 16 例(14.6%); CYP2C19 基因型为 *1/*1 有 49 例(44.5%)、*1/*2 为 27 例(24.6%)、*1/*3 为 18 例(16.4%)、*2/*2 为 11 例(10.0%)、*2/*3 为 3 例(2.7%)、*3/*3 为 2 例(1.8%)(图 1)。

2.4 TIPS 分流道功能异常与 CYP2C19 基因型

术后随访 3 个月时, 凝血功能及血脂等相关指标在慢代谢型和中等代谢型基因携带患者间差异,

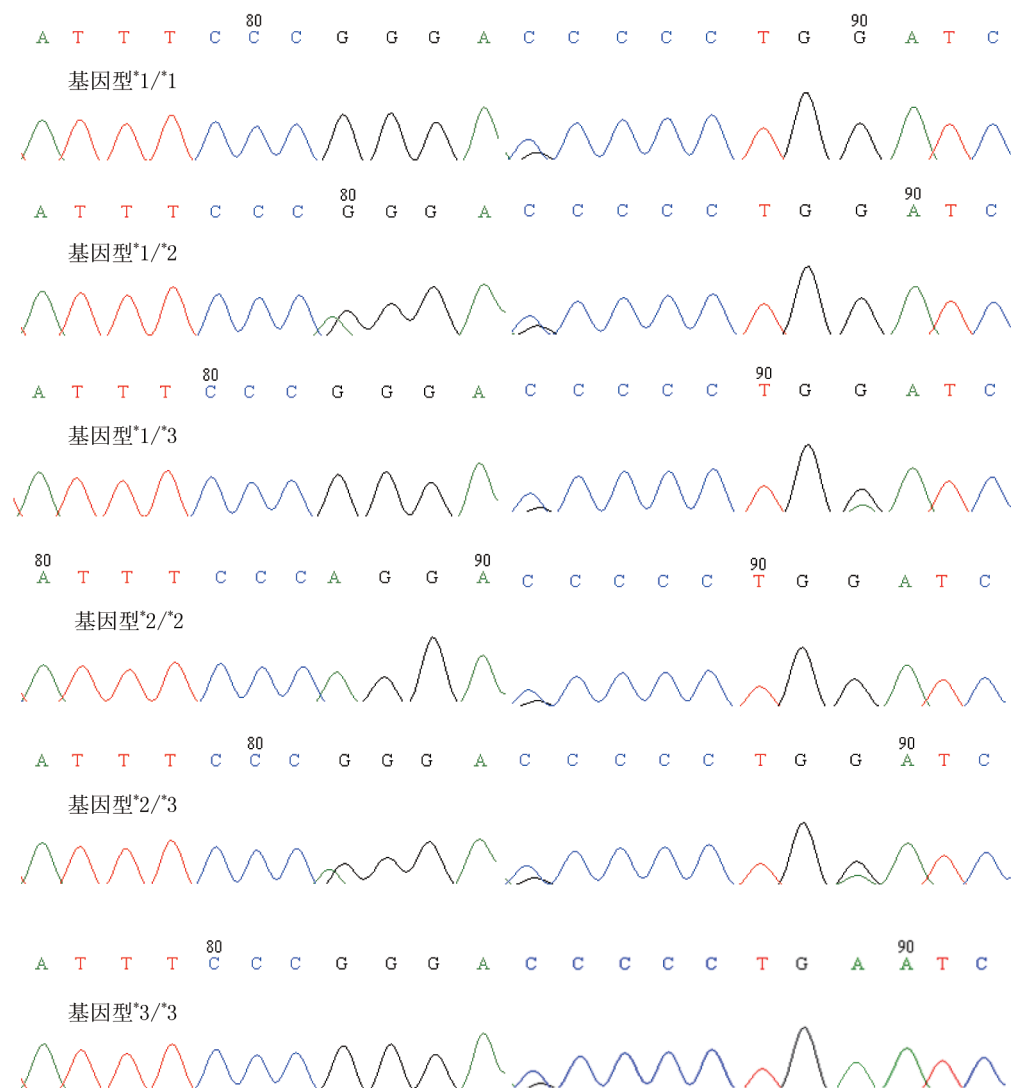


图 1 CYP2C19 基因型检测结果

均无统计学意义——纤维蛋白原血浆浓度(3.4 g/L 对 3.3 g/L, $P=0.59$)、纤溶酶原激活物抑制因子-1(43.5 ng/ml 对 38.9 ng/L, $P=0.38$)、D-二聚体(307 ng/ml 对 303 ng/ml, $P=0.82$)、总胆固醇(1.88 g/L 对 1.74 g/L, $P=0.29$)、低密度脂蛋白胆固醇(1.20 g/L 对 1.02 g/L, $P=0.67$)；在慢代谢型和快代谢型基因携带患者间差异,也均无统计学意义——纤维蛋白原血浆浓度(3.4 g/L 对 3.2 g/L, $P=0.72$)、纤溶酶原激活物抑制因子-1(43.5 ng/ml 对 37.9 ng/L, $P=0.38$)、D-二聚体(307 ng/ml 对 301 ng/ml, $P=0.47$)、总胆固醇(1.88 g/L 对 1.75 g/L, $P=0.22$)、低密度脂蛋白胆固醇(1.20 g/L 对 0.97 g/L, $P=0.10$)。

术后随访显示,慢代谢型基因携带患者分流道功能异常发生率为 87.5%(14/16),较中等代谢型患者(20%, 9/45, $\chi^2=22.9$, $P=0.006$)及快代谢型患者(8.2%, 4/49, $\chi^2=37.91$, $P=0.000 1$)明显增高;且较

非慢代谢型患者(9.6%, 9/94)明显增高(表 3)。Cox 回归模型多变量分析提示,CYP2C19 慢代谢型基因变异是分流道功能异常的重要预测因素(95%CI 4.01, 1.80~9.03, $P=0.000 7$)。

表 3 术后慢代谢与非慢代谢基因型患者分流道功能比较

参数	非慢代谢基因型 (n=94)	慢代谢基因型 (n=16)	P 值
分流道功能 异常/例(%)	9(9.6)	14(87.5)	
HR(95%CI)	1.0	6.19(2.69~19.08)	0.000 2
校正后HR (95%CI)*	1.0	6.96(3.79~24.08)	<0.000 1

注:HR=风险比,*校正针对患者基线体重指数、吸烟状况、糖尿病状态、高血压情况等作调整

3 讨论

TIPS 手术是目前肝硬化所致门静脉高压及其并发症的微创治疗方法,用于治疗食管胃底静脉曲张破裂大出血优于内镜和传统药物治疗^[18],且可避

免外科开腹手术创伤大、并发症多及术后恢复慢等弊端。然而术中尤其是穿刺过程中可能会损伤血管,从而启动凝血机制,同时植入支架为异物等原因可增加 TIPS 分流道血栓形成风险。覆膜支架虽可降低 TIPS 通道功能障碍(血栓形成、狭窄/闭塞)发生,但支架植入并给予抗凝治疗后仍会发生^[19]。因此,TIPS 术后分流道功能异常已成为肝硬化介入治疗亟待解决的难题之一。

美国肝病研究学会(AASLD)实践指南指出,TIPS 术后血栓所致 TIPS 通道功能障碍发生率为 10%~15%,不推荐在缺乏更多研究情况下常规应用抗凝药物^[20]。中华医学会消化病学分会消化介入学组 2013 年《TIPS 术治疗肝硬化门静脉高压共识》指出,急性血栓多于术后 24 h 形成,可能与胆汁漏、高凝状态和支架选择不当有关;术后抗凝治疗方案虽缺少临床研究证据,但多数学者建议术后短期抗凝,如低分子肝素可减少急性血栓发生,是否应用抗血小板等药物有待进一步临床研究。超声检查是 TIPS 术后随访分流道的首选方法,门静脉造影可确诊有无分流道失效,处理措施主要有球囊扩张、支架植入或平行 TIPS^[20]。氯吡格雷是 TIPS 术后常用的保持分流道畅通的抗血小板药物,其本质是一种前体药物,需通过大量 CYP2C19 转化为活性代谢物,才具有抗血小板聚集活性,但既往研究表明部分患者存在氯吡格雷抵抗^[21]。大量研究表明,临床应用氯吡格雷疗效考虑不同个体差异,部分患者反应较差;许多因素会影响氯吡格雷疗效,如同时应用其它细胞色素 P450 抑制药物、患者年龄、一些并发症(肾衰竭、2 型糖尿病)以及患者治疗依从性较差。然而,不同个体患者基因所构成药物代谢酶差异也是影响疗效的重要原因之一^[22]。影响氯吡格雷疗效的药物基因组学变量研究已确定许多可能因素,如基因产物 ATP 结合盒 B 亚家族成员 1 转运蛋白(ABCB)参与肠道吸收,酶转化/激活(CYP2C9、2C19、2B6、3A4、3A5)及血小板二磷酸腺苷 P2Y₁₂受体对氯吡格雷活性代谢物的反应。除了上述潜在变量,体外抑制血小板黏附与临床结果一致的患者基因产物为 CYP2C19 基因型^[23-24]。

高等级多形态 CYP2C19 基因具有至少 22 对确定等位基因变体^[25],其中仅 4 种(CYP2C19*1、*2、*3、*17)证实为大多数人类最常见等位基因^[26]。CYP2C19*1 或野生型等位基因编码是正常活性酶,且为最常见鉴定等位基因,约 70%白人均有^[27]。CYP2C19*2 等位基因(RS-4244285)中包含剪接位点缺陷,

CYP2C19*3 等位基因(RS-4986893)中包含一提前终止密码子,均不能转化为功能酶。这两种不能作为功能酶的等位基因编码被视为功能缺陷性等位基因,有任何这两种等位基因之一和 1 号等位基因组合患者被认为是一种中间代谢表型;有 2 个功能缺陷性等位基因时 CYP2C19 不能表达任何功能,被认为是 CYP2C19 底物弱代谢表型^[28]。本研究检测到入组患者快代谢基因型占 44.5%,中等代谢型为 40.9%,慢代谢型为 14.6%,与国内报道的比率相似^[29]。

近期有研究认为,携带至少 1 个 CYP2C19 弱代谢型等位基因(CYP2C19*2 或 CYP2C19*3)患者体内转化氯吡格雷成活性能力降低,抑制血小板聚集能力下降^[30]。本研究同样发现慢代谢型基因型患者 TIPS 术后虽规律服用氯吡格雷,但分流道功能异常发生率仍远高于中等代谢型及快代谢型患者。美国食品药品监督管理局(FDA)建议临床上给予患者口服氯吡格雷前检测 CYP2C19 基因型,以确定患者是否为慢代谢型。对氯吡格雷慢代谢型患者,可采用其它抗血小板药物或增加用药剂量。增加用药剂量虽确能改善慢代谢型患者抗血小板效果,但合适剂量范围尚在临床试验阶段^[31]。动物实验研究表明,西洛他唑可维持 TIPS 分流道通畅,不失为 TIPS 术后慢代谢型患者另一抗血小板治疗方案^[32]。

总之,CYP2C19 慢代谢基因变异(*2/*2、*2/*3、*3/*3)是影响 TIPS 术后患者氯吡格雷治疗效果的重要因素之一,术前检测可为术后提供较为有效的抗血小板治疗方案,从而延长 TIPS 分流道使用时间,提高 TIPS 术远期疗效。

[参考文献]

- [1] Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis[J]. Gastroenterology, 2008, 134: 1655-1669.
- [2] Bosch J, Garcia-Pagan JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension[J]. J Hepatol, 2000, 32(1 Suppl): 141-156.
- [3] 祁兴顺, 韩国宏, 樊代明. 经颈内静脉肝内门体分流术临床应用新进展[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 499-504.
- [4] Corbett C, Mangat K, Olliff S, et al. The role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent-Shunt(TIPSS) in the management of variceal hemorrhage[J]. Liver Int, 2012, 32: 1493-1504.
- [5] Rosch J. Development of transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. J Vasc Interv Radiol, 2015, 26: 220-222.
- [6] 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: 2429-2436.

- [7] Kim KA, Park PW, Hong SJ, et al. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance[J]. Clin Pharmacol Ther, 2008, 84: 236-242.
- [8] Rehmel JL, Eckstein JA, Farid NA, et al. Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450[J]. Drug Metab Dispos, 2006, 34: 600-607.
- [9] Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs[J]. Nature, 2001, 409: 202-207.
- [10] Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel[J]. Thromb Haemost, 2000, 84: 891-896.
- [11] Herbert JM, Savi P. P2Y12, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel[J]. Semin Vasc Med, 2003, 3: 113-122.
- [12] Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects[J]. Blood, 2006, 108: 2244-2247.
- [13] Frere C, Cuisset T, Morange PE, et al. Effect of cytochrome p450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome[J]. Am J Cardiol, 2008, 101: 1088-1093.
- [14] Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, 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: 1925-1934.
- [15] 科技部“十二五”重大专项联合课题组专家. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理[J]. 国际消化病杂志, 2014, 34: 138-148.
- [16] Mizobe M, Hokimoto S, Akasaka T, et al. Impact of CYP2C19 polymorphism on clinical outcome following coronary stenting is more important in non-diabetic than diabetic patients[J]. Thromb Res, 2014, 134: 72-77.
- [17] Huang Q, Wu X, Fan X, et al. Comparison study of Doppler ultrasound surveillance of expanded polytetrafluoroethylene-covered stent versus bare stent in transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. J Clin Ultrasound, 2010, 38: 353-360.
- [18] 唐世伟, 赵新建, 王忠敏, 等. TIPS 对比 EBL 治疗肝硬化食管静脉曲张出血 Meta 分析[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 761-765.
- [19] Cura M, Cura A, Suri R, et al. Causes of TIPS dysfunction[J]. AJR Am J Roentgenol, 2008, 191: 1751-1757.
- [20] 陈 斌, 范文哲, 向贤宏, 等. 美国肝病研究学会(AASLD)实践指南: 经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)在治疗门脉高压症中的作用[J]. 影像诊断与介入放射学, 2010, 19: 242-249.
- [21] Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study[J]. Lancet, 2009, 373: 309-317.
- [22] Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J, et al. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation[J]. Pharmacogenomics, 2008, 9: 1251-1259.
- [23] Simon T, Verstuyt C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events[J]. N Engl J Med, 2009, 360: 363-375.
- [24] Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy[J]. JAMA, 2009, 302: 849-857.
- [25] Tatarunas V, Jankauskiene L, Kupstyte N, et al. The role of clinical parameters and of CYP2C19 G681 and CYP4F2 G1347A polymorphisms on platelet reactivity during dual antiplatelet therapy[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014, 25: 369-374.
- [26] Lewis JP, Stephens SH, Horenstein RB, et al. The CYP2C19*17 variant is not independently associated with clopidogrel response [J]. J Thromb Haemost, 2013, 11: 1640-1646.
- [27] Gaio V, Nunes B, Fernandes A, et al. Genetic variation at the CYP2C19 gene associated with metabolic syndrome susceptibility in a South Portuguese population: results from the pilot study of the European Health Examination Survey in Portugal[J]. Diabetol Metab Syndr, 2014, 6: 23.
- [28] Litos K, Emmanouilidou E, Glynou KM, et al. Rapid genotyping of CYP2D6, CYP2C19 and TPMT polymorphisms by primer extension reaction in a dipstick format[J]. Anal Bioanal Chem, 2007, 389: 1849-1857.
- [29] 曹春鸽, 孙海燕, 周芳芳, 等. 应用 HRM 技术对 CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 进行双重 SNP 分型[J]. 遗传, 2013, 35: 923-930.
- [30] Kim A, Song WK, Kim KR, et al. Assessment of CYP2C19 genetic polymorphisms in a Korean population using a simultaneous multiplex pyrosequencing method to simultaneously detect the CYP2C19*2, CYP2C19*3, and CYP2C19*17 alleles[J]. J Clin Pharm Ther, 2010, 35: 697-703.
- [31] Cervinski MA, Schwab MC, Lefferts JA, et al. Establishment of a CYP2C19 genotyping assay for clinical use[J]. Am J Clin Pathol, 2013, 139: 202-207.
- [32] Park W, Cha IH, Kim CH, et al. Improved patency of transjugular intrahepatic portosystemic shunt: the efficacy of cilostazol for the prevention of pseudointimal hyperplasia in swine TIPS models [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2007, 30: 719-724.

(收稿日期:2016-11-12)

(本文编辑:边 估)