

以 *CYP2C19* 基因多态性为导向的双抗治疗方案在冠状动脉旁路移植术后的应用价值^{*}

丛子涵 张 明 吴奇勇^{**}

(江苏省常州市第二人民医院心胸外科, 常州 213000)

【摘要】 目的 探讨 *CYP2C19* 基因多态性检测指导冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG) 后双抗治疗方案的应用价值。 **方法** 回顾性分析 2015 年 2 月 ~ 2022 年 2 月我院 166 例冠心病行 CABG 的临床资料, 根据患者是否行 *CYP2C19* 基因检测及个体化抗血小板, 分为个体化治疗组和常规治疗组, 前者根据 *CYP2C19* 基因检测结果采用阿司匹林联合氯吡格雷或替格瑞洛治疗, 后者采用阿司匹林联合标准剂量的氯吡格雷治疗。比较 2 组主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE)、出血事件发生情况, 以及术后 12 个月桥血管通畅情况。 **结果** 个体化治疗组和常规治疗组患者 MACE 发生率分别为 2.5% (2/80)、10.5% (9/86), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.250, P = 0.039$); 出血事件发生率分别为 16.3% (13/80)、5.8% (5/86), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.669, P = 0.031$)。术后 1 年冠状动脉 CTA 示个体化治疗组桥血管总体通畅率 93.7% (252/269), 显著高于常规治疗组 85.1% (239/281) ($Z = -3.259, P = 0.001$)。 **结论** 基于 *CYP2C19* 基因指导下个体化抗血小板治疗方案, 可以降低 CABG 患者术后 MACE 发生率, 提高术后 1 年桥血管通畅率。

【关键词】 冠状动脉旁路移植术; 氯吡格雷; 替格瑞洛; *CYP2C19* 基因; 主要不良心血管事件

文献标识: A 文章编号: 1009 - 6604 (2023) 06 - 0442 - 07

doi: 10.3969/j.issn.1009 - 6604.2023.06.007

Application Value of *CYP2C19* Gene Polymorphism-oriented Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Artery Bypass Grafting Cong Zihan, Zhang Ming, Wu Qiyong. Department of Cardiothoracic Surgery, Changzhou Second People's Hospital, Changzhou 213000, China

Corresponding author: Wu Qiyong, E-mail: wqyxyxy@aliyun.com

【Abstract】 Objective To investigate the value of *CYP2C19* gene polymorphism detection in guiding dual antiplatelet therapy of coronary artery disease after coronary artery bypass grafting (CABG). **Methods** Clinical data of 166 patients with coronary heart disease receiving CABG in our hospital from February 2015 to February 2022 were retrospectively analyzed. According to whether *CYP2C19* gene detection and individualized antiplatelet therapy, they were divided into individualized treatment group and routine treatment group. The former was treated with aspirin combined with clopidogrel or ticagrelor based on *CYP2C19* gene test results, and the latter with aspirin combined with a standard dose of clopidogrel. The occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE), bleeding events, and bridging artery patency at 12 months after surgery were compared between the two groups. **Results** The incidence of MACE in the two groups was 2.5% (2/80) and 10.5% (9/86), respectively, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.250, P = 0.039$). There was a statistically significant difference in the incidence of bleeding ($\chi^2 = 4.669, P = 0.031$). Coronary artery CTA showed that the overall patency rate of bridging vessels in the individualized treatment group was 93.7% (252/269), significantly higher than that in the conventional treatment group 85.1% (239/281, $Z = -3.259, P = 0.001$). **Conclusion** Individualized antiplatelet therapy guided by *CYP2C19* gene detection can reduce the incidence of postoperative MACE in patients after CABG and improve the bridging patency rate at 1 year after surgery.

* 基金项目: 常州市科学技术局 2020 年基金 (CE20205047)

** 通讯作者, E-mail: wqyxyxy@aliyun.com

【Key Words】 Coronary artery bypass grafting; Clopidogrel; Ticagrelor; *CYP2C19* gene; Major adverse cardiovascular events

冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG) 是治疗冠心病的重要方法, 但 CABG 术后患者仍有发生血栓、心肌梗死等主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 的风险^[1]。抗血小板治疗是冠心病治疗的基石, 为避免血栓形成及提高桥血管通畅率, CABG 术后常规采用阿司匹林联合 P2Y₁₂ 抑制剂 (氯吡格雷或替格瑞洛) 双抗治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT)^[2]。美国心脏病学会 (American College of Cardiology, ACC)、美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) 和美国心血管造影和介入学会 (Society for Cardiovascular and Angiography Interventions, SCAI) 联合发布《冠状动脉重建指南 (2021 版)》, 建议 CABG 术后应尽早启动抗血小板治疗 (术后 6 h), 并提出 CABG 术后 DAPT 可改善静脉移植物的通畅率^[3]。由于氯吡格雷的疗效受到 *CYP2C19* 基因多态性的影响, 依据 *CYP2C19* 基因型选用合适的 P2Y₁₂ 抑制剂是一种可选方案, 但 ACC/AHA/SCAI 指南并不建议在临床实践中常规使用 *CYP2C19* 基因检测, 与临床药物遗传学实施联盟 (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) 基于 *CYP2C19* 基因型使用氯吡格雷指南相互矛盾^[4]。本研究回顾性比较 *CYP2C19* 基因指导下个体化抗血小板治疗和常规抗血小板治疗对 CABG 患者的效果, 探讨从基因学角度出发个体化抗血小板治疗方案的可行性。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

本研究经常州市第二人民医院伦理委员会审核通过 (批文号: [2020] KY271-01), 豁免患者知情同意。回顾性分析 2015 年 2 月~2022 年 2 月我院 214 例冠心病行 CABG 的临床资料。纳入标准: ①确诊为冠心病, 行 CABG; ②手术方式为非体外循环下 CABG; ③术后实施 DAPT; ④临床资料完整。排除标准: ①使用对药物代谢酶活性有影响的药物, 包括细胞色素 P450 的诱导剂 (如苯巴比妥、苯妥英钠、利福平等) 和活性抑制剂 (如奥美拉唑、氯霉素、对

氨基水杨酸等); ②同时应用非 P2Y₁₂ 受体抑制剂类的抗血小板药物, 如替罗非班等; ③DAPT 期间未严格遵从医嘱服药。

按纳入、排除标准筛选 166 例。男 115 例, 女 51 例。年龄 39~82 岁, (65.2 ± 8.1) 岁。BMI 24.47 ± 3.13。70 例有吸烟史。127 例合并原发性高血压, 83 例合并糖尿病。我院 2019 年引进 *CYP2C19* 基因多态性检测技术, 2019 年 8 月前就诊患者无 *CYP2C19* 基因检测结果, 采用阿司匹林联合常规剂量氯吡格雷抗血小板治疗 (常规治疗组, $n = 86$), 2019 年 8 月后 CABG 患者术前均行 *CYP2C19* 基因检测, 根据检测结果选取抗血小板药 (个体化治疗组, $n = 80$)。2 组一般资料比较无统计学差异 ($P > 0.05$), 有可比性, 见表 1。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 均行非体外循环下 CABG, 均由同一手术医师完成。取乳内动脉与前降支吻合, 其余桥血管采用大隐静脉或桡动脉。所有桥血管吻合完毕, 待血流动力学指标稳定后, 应用即时血流测量仪测量血流, 桥血管流量 (mean graft flow, MGF) 和搏动指数 (Pulsatility Index, PI) 应符合要求, 即 MGF > 15 ml/min, PI < 5。如果不符合上述条件, 判定吻合口存在问题, 需术中再次吻合, 最终患者桥血管均符合通畅标准^[5,6]。

1.2.2 药物治疗 手术当日停用阿司匹林, 术前 5 d 停用氯吡格雷或替格瑞洛, 期间每 12 h 使用低分子肝素桥接, 直至术前 12 h。术后 24 h 内恢复 DAPT。所有患者术后均使用阿司匹林 100 mg qd, 在此基础上, 个体化治疗组根据 *CYP2C19* 基因型及临床合并症选择 P2Y₁₂ 抑制剂: 慢代谢型患者选择替格瑞洛 90 mg bid, 中代谢型合并冠心病危险因素者选择替格瑞洛 90 mg bid, 中代谢型患者一般情况尚可及快代谢患者选择氯吡格雷 75 mg qd。常规治疗组患者选择氯吡格雷 75 mg qd。为避免影响氯吡格雷代谢, 所有患者均服用雷贝拉唑肠溶片作为胃肠黏膜保护剂。阿司匹林终生服用, 氯吡格雷或替格瑞洛服用至术后 1 年。

表 1 2 组患者一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	性别		BMI	LVEF(%)
		男	女		
常规治疗组($n=86$)	64.0 ± 7.8	60	26	24.32 ± 3.21	56.20 ± 7.53
个体化治疗组($n=80$)	66.4 ± 8.2	55	25	24.61 ± 3.06	55.69 ± 8.22
$t(Z, \chi^2)$ 值	$t = -1.901$	$\chi^2 = 0.020$		$t = -0.599$	$t = 0.417$
P 值	0.059	0.887		0.550	0.677

组别	CCS 分级			
	1 级	2 级	3 级	4 级
常规治疗组($n=86$)	5	29	26	26
个体化治疗组($n=80$)	4	25	27	24
$t(Z, \chi^2)$ 值	$\chi^2 = 0.290$			
P 值	0.962			

组别	NYHA 分级			
	1 级	2 级	3 级	4 级
常规治疗组($n=86$)	1	37	45	3
个体化治疗组($n=80$)	1	24	45	10
$t(Z, \chi^2)$ 值	$\chi^2 = 6.331$			
P 值	0.097			

组别	EuroSCORE II 评分(%)	吸烟史	糖尿病	原发性高血压	高血脂
常规治疗组($n=86$)	1.70(1.0,2.59)	40	43	64	14
个体化治疗组($n=80$)	1.67(1.10,2.51)	30	40	63	20
$t(Z, \chi^2)$ 值	$Z = -0.522$	$\chi^2 = 1.380$	$\chi^2 = 0.000$	$\chi^2 = 0.433$	$\chi^2 = 1.935$
P 值	0.602	0.240	1.000	0.511	0.164

组别	心肌梗死史	既往 PCI	既往心脏手术	动脉桥	
				0	1
常规治疗组($n=86$)	39	24	1	7	79
个体化治疗组($n=80$)	33	14	2	5	75
$t(Z, \chi^2)$ 值	$\chi^2 = 0.284$	$\chi^2 = 2.543$	$\chi^2 = 0.004$	$\chi^2 = 0.221$	
P 值	0.594	0.111	0.950	0.639	

组别	静脉桥					
	0	1	2	3	4	5
常规治疗组($n=86$)	2	12	32	35	4	1
个体化治疗组($n=80$)	4	8	31	27	7	3
$t(Z, \chi^2)$ 值	$\chi^2 = 4.121$					
P 值	0.532					

LVEF:左室射血分数;CCS:加拿大心血管学会;NYHA:纽约心脏学会;EuroSCORE:欧洲心脏手术风险评估系统;PCI:经皮冠状动脉介入术

1.3 CYP2C19 基因分型

采用 ABI7500 荧光定量 PCR 仪行 CYP2C19 基因多态性检测^[7],个体化治疗组患者根据结果分为:超快代谢型[具有功能性 CYP2C19 等位基因(CYP2C19 *1/*17 或 *17/*17)]、快代谢型[未携带 CYP2C19 功能丧失(loss-of-function, LOF)等位基因(CYP2C19 *1/*1)]、中代谢型[携带 1 个 LOF 等位基因(CYP2C19 *1/*2 或 *1/*3)]、慢代谢型[即携带 2 个 LOF 等位基因(CYP2C19 *2/*2 或 *3/*3 或 *2/*3)]^[8]。

1.4 观察指标

①冠状动脉 CT 评估冠脉旁路移植血管通畅

率,桥血管显影正常为通畅,狭窄面积 <50% 为轻度狭窄,狭窄 50% ~ 75% 为中度狭窄,狭窄 >75% 为重度狭窄,未显影为完全闭塞^[9]。②MACE:随访期间内任意时间出现全因死亡、心肌梗死、脑卒中等。③出血情况:根据 2011 年出血学术研究会(Bleeding Academic Research Institute, BARC)^[10]制定的出血分类标准(表 2),将出血情况分别主、次要出血,出血分型 1 ~ 2 型为次要出血,3 ~ 5 型为主要出血。本研究未发生因出血而死亡病例,且与 CABG 相关出血者延迟术后 DAPT 时间,以避免严重大出血发生,故本研究不包括 BARC 出血分型 4 ~ 5 型病例。

表 2 BARC 出血分型标准^[10]

出血分型	临床指征
0 型	无出血
1 型	不需要立刻人为干预的出血病患,不需要就诊或者留院治疗,同时也包含出血病患没有经过医生准许的情况下停止用药的情况等
2 型	一旦发现与有相关症状,立即需要人为干涉情况的出血(例如患者实际出血量多于临床上估算的预计出血量,同时也包括在医学影像上显示的出血情况),且不满足下面 3~5 型的标准,但达到下列最少 1 项:①满足内科非创伤性进行干预;②满足留院或者增加治疗级别;③满足开展评估标准条件
3 型	
3a 型	具有突出的出血症状,且血红蛋白下降 30~<50 g/L;需要进行输血的出血症状
3b 型	具有突出的出血症状,且血红蛋白下降 50 g/L 以上;需要进行手术干预或者需要控制的出血情况(除外牙龈、鼻腔、皮肤和痔疮);心脏压塞;使用静脉血管活性药物情况下的出血
3c 型	颅脑出血(除外轻微脑出血、脑梗死后出血性转化,包括椎管内出血);经尸检、影像学检查、腰椎穿刺证实的亚型;损伤视力的出血
4 型	与 CABG 相关的出血:①围手术期 48 h 内颅脑出血;②二次开胸行止血手术;③48 h 内成分输血≥1000 ml;④24 h 内胸管引流血性液体≥2000 ml
5 型	可以导致死亡的出血情况
5a 型	没有经过尸检或医学影像检查确认的临床可疑导致死亡的出血情况
5b 型	经过尸检或医学影像检查确认导致死亡的出血情况

BARC:出血学术研究会

1.5 统计学处理

采用 SPSS26.0 进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料用 $M(Q1, Q3)$ 表示,采用独立样本 t 检验或秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料采用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。样本的基因频率经 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,检验结果 $P > 0.05$,表明收集的样本符合 H-W 平衡,具有群体代表性。

2 结果

2.1 样本基因分布

根据 *CYP2C19* 基因型对个体化治疗组进行相应分类。由于 *CYP2C19* * 17 等位基因在亚洲人群中罕见,加之本研究样本量较小,个体化治疗组中未出现超快代谢表型的样本,根据 *CYP2C19* 基因检测结果,将研究样本分为快、中和慢代谢型,分别为 25、39、16 例。个体化治疗研究群体中 *CYP2C19* * 1 基因分布频率为 55.6% (89/160), *CYP2C19* * 2 基

因分布频率为 36.9% (59/160), *CYP2C19* * 3 基因分布频率为 7.5% (12/160)。对样本 *CYP2C19* 的基因构成进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,有群体代表性,见表 3。

表 3 *CYP2C19* 等位基因分布

基因类型	基因型	构成比	χ^2 值	P 值
快代谢型	<i>CYP2C19</i> * 1/ * 1	31.2% (25/80)	0.926	0.629
中代谢型	<i>CYP2C19</i> * 1/ * 2	38.8% (31/80)		
	<i>CYP2C19</i> * 1/ * 3	10.0% (8/80)		
慢代谢型	<i>CYP2C19</i> * 2/ * 2	15.0% (12/80)		
	<i>CYP2C19</i> * 2/ * 3	5.0% (4/80)		
	<i>CYP2C19</i> * 3/ * 3	0 (0/80)		

采用 H-W 平衡检验

2.2 安全性

个体化治疗组发生 MACE 2 例 (2.5%), 其中全因死亡 1 例,脑卒中 1 例;常规治疗组发生 MACE 9 例 (10.5%), 其中全因死亡 3 例,脑卒中 4 例,心肌梗死 2 例。个体化治疗组 MACE 发生率显著低于常规治疗组 ($P = 0.039$), 见表 4。

表 4 2 组 MACE 发生率比较

组别	MACE	全因死亡	心肌梗死	脑卒中
常规治疗组 ($n = 86$)	10.5% (9/86)	3.5% (3/86)	2.3% (2/86)	4.7% (4/86)
个体化治疗组 ($n = 80$)	2.5% (2/80)	1.3% (1/80)	0	1.3% (1/80)
χ^2 值	4.250	0.188		0.683
P 值	0.039	0.665	0.498 *	0.408

* Fisher 精确检验

个体化治疗组发生次要出血 10 例,主要出血 3 例,常规治疗组分别为 3、2 例。2 组主要出血事件发生率差异无统计学意义($P=0.935$),个体化治疗组次要出血事件发生率与常规治疗组比较差异有统

计学意义($P=0.031$),2 组出血事件发生率有统计学差异($P=0.031$),见表 5。次要出血者均予调整药物后好转,主要出血者短期内停用氯吡格雷或替格瑞洛,输血治疗后调整药物好转。

表 5 2 组出血发生率比较

组别	出血事件	主要出血	次要出血
常规治疗组($n=86$)	5.8% (5/86)	2.3% (2/86)	3.5% (3/86)
个体化治疗组($n=80$)	16.3% (13/80)	3.8% (3/80)	12.5% (10/80)
χ^2 值	4.669	0.007	4.663
P 值	0.031	0.935	0.031

2.3 有效性

术后 1 年冠脉 CTA 评估患者桥血管通畅情况。个体化治疗组动脉桥共 75 根,静脉桥共 194 根,桥血管共 269 根;常规治疗组动脉桥共 79 根,静脉桥

共 202 根,桥血管共 281 根。个体化治疗组血管通畅率 93.7% (252/269),显著高于常规治疗组桥血管通畅率 85.1% (239/281),见表 6。

表 6 2 组桥血管通畅情况比较

组别	通畅	轻度狭窄	中度狭窄	重度狭窄	闭塞
常规治疗组($n=281$)	239	4	9	8	21
个体化治疗组($n=269$)	252	3	2	3	9
Z 值			-3.259		
P 值			0.001		

3 讨论

CABG 是国际上公认治疗冠心病最有效的方法。然而 CABG 术后桥血管通畅率与多种因素密切相关,包括高血压、高血糖状态和血脂水平升高等全身危险因素,还包括靶血管性质,如靶血管狭窄程度、直径、弥漫性病变以及既往 PCI 等。同样桥血管通畅率也受移植物获取技术、获取后移植物的保存方案、移植物与靶血管吻合的外科方法与技巧以及围手术期口服药物等影响^[11]。术中应用即时血流测量仪可以及时发现和解决远端冠脉狭窄,改善冠脉灌注不良的问题,但术后仍有患者出现桥血管狭窄或闭塞的情况^[6]。术后改善生活方式以及规范口服冠心病二级预防药物,既能延缓冠状动脉的自然进展,减少旁路移植物再狭窄的发生,又能改善病人预后,提高患者远期生存和生活质量^[2,12]。因此,越来越多的心脏外科医生已经将注意力转向 CABG 术后的药物治疗。

目前,术后规律口服抗血小板聚集药物和他汀

类药物治疗是冠状动脉血运重建手术后的主要二级预防措施^[12]。阿司匹林作为最常用的抗血小板药物,在预防桥血管血栓形成方面有一定的局限性,特别是 CABG 术后的静脉桥血管^[13]。与单一使用阿司匹林相比,DAPT 可以减少静脉桥血管的早期闭塞,提高远期通畅率^[14,15]。阿司匹林联合 1 种 P2Y12 受体抑制剂已经成为 CABG 术后推荐的 DAPT 方案^[2,16]。

氯吡格雷和替格瑞洛是临床常用的 P2Y12 受体抑制剂,二者作用机制存在差异。氯吡格雷是一种前体药物,需要通过肝脏代谢后才能发挥其抗血小板作用。导致氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance, CR)这一结果的最强遗传因素是 CYP2C19 基因多态性。携带 CYP2C19 功能缺失型等位基因在亚洲人群中更常见,使亚洲人群中 CR 发生率大大增加^[17,18]。替格瑞洛本身即为活性药物,可直接发挥抗血小板作用。PLATO 实验和主要针对东亚人群的 PHILO 研究均表明,与氯吡格雷相比,替格瑞洛增加急性冠脉综合征患者的大出血风

险^[19,20]。另外,替格瑞洛还可导致呼吸困难、心动过缓或横纹肌溶解等不良反应^[21,22]。所以我们认为虽然替格瑞洛药物代谢所受影响较小,但不能忽视其所带来的负面影响,并不能完全取代氯吡格雷的抗血小板功能,在选择 P2Y₁₂ 药物前有必要行 CYP2C19 基因检测。

个体化治疗组与常规治疗组相比,虽然 2 组全因死亡($P=0.665$)、心肌梗死($P=0.498$)及脑卒中($P=0.408$)发生率无明显差别,但个体化治疗组 MACE 发生率显著低于常规治疗组(2.5% vs. 10.5%, $P=0.039$),表明以 CYP2C19 基因为导向的个体化抗血小板治疗手段可以降低 MACE 发生率,与 Ozawa 等^[23]报道的研究结果一致。CYP2C19 基因指导下个体化治疗组出血事件发生率显著高于常规治疗组($P=0.031$),虽然 2 组主要出血事件发生率差异无显著性($P=0.935$),但个体化治疗组次要出血发生率显著高于常规治疗组($P=0.031$),说明 CYP2C19 基因指导下个体化治疗方案增加患者 GABG 术后 DAPT 次要出血事件,也表明阿司匹林联合替格瑞洛的 DAPT 增加患者出血风险,与 PLATO 实验的研究结果是一致的^[19]。个体化治疗组血管通畅率为 93.7% (252/269),显著高于常规治疗组 85.1% (239/281, $P=0.001$),即个体化抗血小板治疗组与常规治疗组相比在术后 1 年具有更高的桥血管通畅率,表明根据基因检测指导抗血小板药物的使用,很大程度上避免 CR 的发生,可以提高患者远期预后并减少 MACE 事件的发生。因此,对于需应用氯吡格雷抗血小板的患者来说,治疗前有必要行 CYP2C19 基因多态性检测。

综上所述,基于 CYP2C19 基因指导下个体化抗血小板治疗方案,可明显提高 CABG 患者桥血管术后 1 年通畅率,降低 MACE 事件的发生率,替格瑞洛增加 DAPT 患者的出血事件。我们急需一种检测方法来监测患者服用抗血小板药物后的血小板功能,以避免抗血小板过度引发的出血事件。由于本研究为单中心回顾性研究,样本量较小,随访时间较短,后期考虑开展前瞻性随机对照研究,分析本方法在临床应用中的价值。

参考文献

- 1 Kulik A, Ruel M, Jneid H, et al. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2015, 131 (10): 927 – 964.
- 2 Writing Committee Members, Lawton JS, Tamis-Holland JE, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79 (2): e21 – e129.
- 3 Capodanno D, Alfonso F, Levine GN, et al. ACC/AHA versus ESC guidelines on dual antiplatelet therapy: JACC guideline comparison. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 (23 Pt A): 2915 – 2931.
- 4 Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2022 update. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 112 (5): 959 – 967.
- 5 顾 畅, 张杨杨. 术中即时血流测定在冠状动脉旁路移植术中的应用进展. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2016, 23 (4): 395 – 398.
- 6 Quan Z, Zhang X, Song X, et al. The use of intraoperative transit time flow measurement can reduce postoperative myocardial injury. *J Card Surg*, 2022, 37 (12): 4246 – 4253.
- 7 黄 杰, 于 婷, 张 喆, 等. CYP2C19 基因多态性检测方法的建立. *药物分析杂志*, 2015, 35 (9): 1562 – 1567.
- 8 Brouwer MJL, Nijenhuis M, Soree B, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2C19 and CYP2D6 and SSRIs. *Eur J Hum Genet*, 2022, 30 (10): 1114 – 1120.
- 9 朱刚明, 谭源满, 陶 娟, 等. 基于深度学习的冠状动脉 CTA 人工智能后处理对疑似冠心病患者诊断价值的初步研究. *临床放射学杂志*, 2021, 40 (11): 2128 – 2133.
- 10 Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, 2011, 123 (23): 2736 – 2747.
- 11 周衍再, 朱云鹏, 赵 强. 冠状动脉旁路移植术后桥血管病变的发生机制及其影响因素. *上海医学*, 2021, 44 (12): 939 – 944.
- 12 赵 强, 郑 哲. 中国冠状动脉旁路移植术后二级预防专家共识 (2016 版). *中华胸心血管外科杂志*, 2016, 32 (10): 577 – 583.
- 13 Floyd CN, Ferro A. Mechanisms of aspirin resistance. *Pharmacol Ther*, 2014, 141 (1): 69 – 78.
- 14 Sandner S, Redfors B, Angiolillo DJ, et al. Association of dual antiplatelet therapy with ticagrelor with vein graft failure after coronary artery bypass graft surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2022, 328 (6): 554 – 562.
- 15 柯略森, 单 飞, 彭晓鹏, 等. 不同抗血小板治疗方案对冠脉搭桥术后桥血管远期通畅率的影响. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8 (25): 67 – 68.
- 16 Zhu Y, Zhao Q. Antiplatelet therapy after coronary artery bypass

grafting-reply. JAMA,2018,320(10):1036-1037.

17 Pereira NL, Rihal CS, So DYF, et al. Clopidogrel Pharmacogenetics. Circ Cardiovasc Interv,2019,12(4):e007811.

18 Backman JD, O'Connell JR, Tanner K, et al. Genome-wide analysis of clopidogrel active metabolite levels identifies novel variants that influence antiplatelet response. Pharmacogenet Genomics,2017,27(4):159-163.

19 Wallentin L, James S, Storey RF, 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. Lancet,2010,376(9749):1320-1328.

20 Goto S, Huang CH, Park SJ, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome-randomized, double-blind, phase III PHILO study. Circ J,2015,79(11):2452-2460.

21 黄婧,韩小年,王金萍,等.替格瑞洛相关不良反应分析.中国药物应用与监测,2021,18(3):185-188.

22 韩雅玲.替格瑞洛临床应用中国专家共识.中华心血管病杂志,2016,44(2):112-120.

23 Ozawa T, Suda M, Ikegami R, et al. Dual antiplatelet therapy guided by CYP2C19 polymorphisms after implantation of second-generation drug-eluting stents for management of acute coronary syndrome. Int Heart J,2018,59(1):21-26.

(收稿日期:2022-12-18)

(修回日期:2023-05-04)

(责任编辑:李贺琼)