

中图分类号: R969; R973<sup>+</sup>.2

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)11-0044-05

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.11.009



# 基因检测对心力衰竭患者氯吡格雷和阿司匹林的用药指导\*

徐建东<sup>1</sup>, 宋海林<sup>1</sup>, 吴婉静<sup>2</sup>, 陈亚珠<sup>1</sup>, 李国文<sup>2Δ</sup>, 赵珊珊<sup>3</sup>, 黄子瑞<sup>3</sup>

(1. 上海市虹口区江湾医院, 上海 200434; 2. 上海市中西医结合医院, 上海 200434; 3. 武汉海吉力生物科技有限公司, 湖北 武汉 432060)

**摘要:**目的 探讨氯吡格雷和阿司匹林药物代谢相关单核苷酸多态性(SNP)位点与心力衰竭(简称心衰)疗效的相关性。方法 选取上海市虹口区江湾医院2021年4月至10月收治的住院心衰患者44例,根据临床用药分为氯吡格雷组(23例)和阿司匹林组(21例),两组患者均予丹参多酚,同时分别联用氯吡格雷、阿司匹林,均治疗2周。根据基因对药物代谢的影响,又分为耐药组(增强组)和正常组。分别采用荧光聚合酶链式反应和Sanger测序法检测药物代谢相关基因位点,监测患者用药前后的N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)和凝血指标(丙氨酸氨基转移酶、血肌酐、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间),考察临床疗效和出血风险。结果 临床疗效监测结果显示,对氧磷酶1(PON1)、细胞色素(CYP)2C19\*3、血小板内皮聚集受体1(PEAR1)耐药组患者疗效不佳的占比均高于正常组,但组间均无显著差异( $P > 0.05$ );CYP2C19\*2耐药组患者疗效不佳的占比低于正常组,但组间无显著差异( $P > 0.05$ )。出血风险监测结果显示,ATP结合盒B亚家族成员1(ABCB1)和谷胱甘肽硫转移酶P1(GSTP1)增强组患者出血风险的占比高于正常组,但组间无显著差异( $P > 0.05$ );血小板膜糖蛋白Ibα(GP1BA)增强组患者出血风险的占比低于正常组,但组间无显著差异( $P > 0.05$ )。结论 氯吡格雷和阿司匹林相关基因位点与心衰患者使用抗凝药物的临床疗效有一定相关性。

**关键词:**心力衰竭;氯吡格雷;阿司匹林;基因检测;基因多态性;临床疗效

## Guidance on the Use of Clopidogrel and Aspirin in Patients with Heart Failure Based on Genes Testing

XU Jiandong<sup>1</sup>, SONG Hailin<sup>1</sup>, WU Wanjing<sup>2</sup>, CHEN Yazhu<sup>1</sup>, LI Guowen<sup>2</sup>, ZHAO Shanshan<sup>3</sup>, HUANG Zirui<sup>3</sup>

(1. Shanghai Jiangwan Hospital, Shanghai, China 200434; 2. Shanghai Chinese and Western Medicine Integrated Hospital, Shanghai, China 200434; 3. Wuhan Hygeianey Biological Technology Co., Ltd., Wuhan, Hubei, China 432060)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between single nucleotide polymorphism (SNP) sites related to clopidogrel and aspirin drug metabolism and the efficacy of treatment regimens in patients with heart failure (HF). **Methods** A total of 44 inpatients with HF admitted to the Shanghai Jiangwan Hospital from April to October 2021 were selected and divided into the clopidogrel group (23 cases) and the aspirin group (21 cases) based on clinical medication. The patients in the two groups were treated with salvia miltiorrhiza polyphenols, on this basis, the patients in the clopidogrel group and the aspirin group were treated with clopidogrel and aspirin respectively for two weeks. According to the influence of genes on drug metabolism, they were further divided into the drug resistance group (enhanced group) and the normal group. Fluorescent polymerase chain reaction and Sanger sequencing were used to detect drug metabolism-related gene sites, monitor the N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and coagulation indicators (alanine aminotransferase, serum creatinine, prothrombin time, activated-partial thromboplastin time) of patients before and after treatment, and the clinical efficacy and bleeding risk were investigated. **Results** The clinical efficacy monitoring results showed that the proportion of patients with poor efficacy in the paraoxonase 1 (PON1), cytochrome (CYP)2C19\*3, and platelet endothelial aggregation receptor 1 (PEAR1) containing resistance genes groups was higher than that in the normal group, but there was no significant difference in the two groups ( $P > 0.05$ ). The results of bleeding risk monitoring showed that the proportion of bleeding risk in the ATP binding cassette subfamily B member 1 (ABCB1) and glutathione S-transferase P1 (GSTP1) containing enhanced genes group was higher than that in the normal group, but there was no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ), while the proportion of bleeding risk in the glycoprotein Ib alpha polypeptide, platelet (GP1BA) containing enhanced genes group was lower than that in the normal group, but there was no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** There is a certain correlation between clopidogrel and aspirin related-gene loci and the clinical efficacy of anticoagulant therapy in patients with HF.

**Key words:** heart failure; clopidogrel; aspirin; gene testing; genetic polymorphism; clinical efficacy

\* 基金项目:上海市自然科学基金[18ZR1436400];上海市虹口区“国医强优”三年行动计划项目[HGY-KY-2018-18];上海市药学会医院药学科研基金[2019-YY-26]。

第一作者:徐建东,女,大学本科,主任药师,研究方向为药事管理学与临床药学,(电话)021-65429359(电子信箱) tq0506@qq.com。

Δ通信作者:李国文,男,博士,主任药师,研究方向为中药制剂与新药研发,(电子信箱) 15921248270@163.com。

心力衰竭(简称心衰)是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段,患者死亡率和再住院率居高不下。我国人口老龄化加剧,冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)、高血压、糖尿病、肥胖等慢性病的发病率呈上升趋势,加之日益提高的医疗水平延长了心脏疾病患者的生存期,导致我国心衰患病率持续升高<sup>[1]</sup>。目前,临床常用于治疗心衰的西药有地高辛、利尿剂、卡托普利等<sup>[2]</sup>,中药有丹参多酚、舒血宁、丹红等<sup>[3-4]</sup>。心衰患者血流缓慢,血液黏稠度增高,血小板聚集性增强,机体有血栓形成倾向。故常规疗法联用抗血小板药物通常能获得更好的疗效<sup>[5]</sup>。临床常用抗血小板药物有氯吡格雷和阿司匹林,但患者存在个体化差异,用药时可能出现抵抗或出血风险,导致疗效不佳。本研究中对心衰患者氯吡格雷和阿司匹林药物相关基因位点进行检测,同时以N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)作为生物标志物监测患者用药前后的疗效,并分析相关基因位点和疗效的相关性。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

诊断标准:参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》<sup>[1]</sup>相关标准进行诊断。

病例选择与分组:选取上海市虹口区江湾医院心内科2021年4月至10月收治的住院心衰患者44例,根据临床用药分为氯吡格雷组(23例)和阿司匹林组(21例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表1。其中,氯吡格雷组检测细胞色素(CYP)2C19\*2(rs4244285),CYP2C19\*3(rs4986893),CYP2C19\*17(rs1248560),ATP结合盒B亚家族成员1(ABCB1,rs1045642),对氧磷酶1(PON1,rs662)单核苷酸多态性(SNP)位点;阿司匹林组检测血小板膜糖蛋白(GP)Ⅲa磷脂酶A2(GPⅢa PLA2)(rs5918),血小板内皮聚集受体1(PEAR1,rs12041331),前列腺素内过氧化物酶1(PTGS1,rs10306114),GP1BA(rs6065),谷胱甘肽硫转移酶P1

(GSTP1,rs1695)SNP位点。根据每个基因对药物代谢的影响,又分为耐药组(增强组)和正常组。

### 1.2 方法

给药方案:两组患者均予丹参多酚200 mg,用5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液250~500 mL溶解,静脉滴注,每天1次。氯吡格雷组患者加用氯吡格雷75 mg,口服,每天1次;阿司匹林组患者加用阿司匹林100 mg,口服,每天1次。两组患者均治疗2周。

基因检测:取患者全血2 mL,置乙二胺四乙酸抗凝管,用核酸提取试剂(武汉海吉力生物科技有限公司,批号为20210201)进行全血DNA提取和纯化,提取后的DNA用CYP2C19基因多态性检测试剂盒[武汉海吉力生物科技有限公司,批号为20210301H,荧光聚合酶链式反应(PCR)法]和Sanger测序法(光谷联合医学检验所股份有限公司)对药物代谢基因位点进行检测。检测仪器为ABI 7500型荧光定量PCR仪(赛默飞世尔科技<中国>有限公司)。

### 1.3 观察指标与疗效判定标准

监测两组患者治疗前后的NT-proBNP、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血肌酐(SCr)水平及凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)。其中,NT-proBNP水平考察患者的心衰改善程度,治疗后NT-proBNP > 300 pg/mL,且降低幅度 < 30%为疗效不佳<sup>[6]</sup>;ALT,SCr,PT,APTT水平考察患者的出血风险,以2020年欧洲心脏病学会(ESC)指南推荐的HAS-BLED量表进行评估<sup>[7]</sup>,包含肝、肾功能异常。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 16.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 耐药基因位点与疗效监测

氯吡格雷的检测基因有PON1, CYP2C19\*2, CYP2C19\*3。其中,PON1和CYP2C19\*3耐药组患者疗

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	年龄( $\bar{X} \pm s$ ,岁)	男性[例(%)]	PT( $\bar{X} \pm s$ ,s)	TT( $\bar{X} \pm s$ ,s)	APTT( $\bar{X} \pm s$ ,s)	INR( $\bar{X} \pm s$ )	ALT( $\bar{X} \pm s$ ,U/L)	SCr( $\bar{X} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	NT-proBNP( $\bar{X} \pm s$ ,pg/mL)
氯吡格雷组(n=23)	83.57 $\pm$ 8.54	12(52.17)	12.09 $\pm$ 1.30	18.22 $\pm$ 3.21	30.51 $\pm$ 5.99	1.08 $\pm$ 0.13	22.00 $\pm$ 20.24	121.90 $\pm$ 80.38	1869.13 $\pm$ 4208.05
阿司匹林组(n=21)	77.38 $\pm$ 11.22	16(76.19)	2.24 $\pm$ 1.44	17.30 $\pm$ 1.28	29.45 $\pm$ 4.23	1.06 $\pm$ 0.14	24.19 $\pm$ 13.47	89.81 $\pm$ 69.30	1477.00 $\pm$ 1882.29
$t/\chi^2$ 值	1.97	2.74	-0.38	1.22	0.67	0.39	-0.42	1.41	0.39
$P$ 值	0.06	0.10	0.71	0.23	0.51	0.70	0.68	0.17	0.70

注:PT为凝血酶原时间,TT为凝血酶时间,APTT为活化部分凝血活酶时间,INR为国际标准化比值,ALT为丙氨酸氨基转移酶,SCr为血肌酐,NT-proBNP为N末端B型利钠肽原。

Note:PT refers to prothrombin time,TT refers to thrombin time,APTT refers to activated-partial thromboplastin time,INR refers to international standardized ratio,ALT refers to alanine aminotransferase,SCr refers to serum creatinine,and NT-proBNP refers to N-terminal B-type natriuretic peptide.

表2 不同耐药基因位点疗效监测结果

Tab. 2 Results of efficacy monitoring of different gene loci related to drug resistance

组别	基因位点	总例数	疗效不佳 [例(%)]	$\chi^2$ 值	P值
氯吡格雷组 (n = 23)	PON1	AG / AA(耐药组)	16 10(62.50)	0.76	0.38
		GG(正常组)	7 3(42.86)		
	CYP2C19*2	GA / AA(耐药组)	11 5(45.45)		
		GG(正常组)	12 8(66.67)		
	CYP2C19*3	GA(耐药组)	3 2(66.67)		
		GG(正常组)	20 11(55.00)		
阿司匹林组 (n = 21)	GP III a PLA2	TT(正常组)	21 10(47.62)	1.17	0.28
	PEAR1	AA / GA(耐药组)	10 6(60.00)		
		GG(正常组)	11 4(36.36)		
	PTGS1	AA(正常组)	21 10(47.62)		

效不佳的占比均高于正常组,CYP2C19\*2耐药组患者疗效不佳的占比低于正常组,但组间均无显著差异( $P > 0.05$ )。阿司匹林检测基因有 GP III a PLA2, PEAR1, PTGS1。其中,PEAR1 耐药组患者疗效不佳的占比高于正常组,但组间无显著差异( $P > 0.05$ ); GP III a PLA2 和 PTGS1 基因位点无突变,均为正常组。详见表2。

### 2.2 增强基因位点与出血风险监测

氯吡格雷的检测基因有 CYP2C19\*17 和 ABCB1。其中,CYP2C19\*17 基因位点无突变,均为正常组;ABCB1 增强组患者出血风险的占比高于正常组,但组间无显著差异( $P > 0.05$ )。阿司匹林的检测基因有 GP1BA 和 GSTP1。其中,GSTP1 增强组患者出血风险的占比高于正常组,GP1BA 增强组患者出血风险的占比低于正常组,但组间均无显著差异( $P > 0.05$ )。详见表3。

表3 不同增强基因位点出血风险监测结果

Tab. 3 Monitoring results of bleeding risk at different enhanced gene loci

组别	基因位点	总例数	出血风险 例[(%)]	$\chi^2$ 值	P值
氯吡格雷组 (n = 23)	CYP2C19*17	CC(正常组)	23 3(13.04)	0.73	0.39
	ABCB1	TC / CC(增强组)	19 3(15.79)		
		TT(正常组)	4 0(0)		
阿司匹林组 (n = 21)	GP1BA	CC(增强组)	17 2(11.76)	0.46	0.50
		CT(正常组)	4 1(25.00)		
	GSTP1	AG(增强组)	8 2(25.00)		
		AA(正常组)	13 1(7.69)		

## 3 讨论

### 3.1 氯吡格雷用药相关基因检测

氯吡格雷是一种前体药物,需经过 CYP450 酶生物转化为活性代谢物,从而发挥抑制血小板的作用。研究表明,某些涉及 P450 酶系统的基因突变,如携带

CYP2C19\*2 和\*3 等位基因的患者,氯吡格雷向活性代谢物的转化可能会减少,导致血小板抑制减少,从而使心血管不良事件的风险上升;而 CYP2C19\*17 等位基因携带者使用氯吡格雷的反应会增强,即对血小板的抑制效果更好<sup>[8-9]</sup>。故 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抑制血小板效果相关,携带\*2 和\*3 等位基因的患者使用氯吡格雷的效果更差,可能发生氯吡格雷抵抗;而携带\*17 等位基因的患者使用氯吡格雷获益更大<sup>[10]</sup>。

除上述 CYP2C19 基因多态性外,也有研究报道了 ABCB1 基因多态性和氯吡格雷的关系,即氯吡格雷作为前体药物在肠道的吸收受到 ABCB1 基因编码的肠外排泵 P-糖蛋白的调控<sup>[11]</sup>。国内相关 Meta 分析指出,携带 ABCB1 基因 3435C (即 rs1045642 T > C) 等位基因的中国汉族冠心病患者服用氯吡格雷后血小板活性较 TT 型显著增加<sup>[12]</sup>。BOUMAN 等<sup>[13]</sup>指出,PON1 是氯吡格雷生物活化的关键酶,其常见的 Q192R(rs662 A > G) 多态性决定了活性代谢物的生成速率,PON1 QQ192 纯合子(AA)个体发生支架内血栓的风险明显高于 RR192 纯合子(GG)个体。

### 3.2 阿司匹林用药相关基因检测

阿司匹林在心脑血管疾病的一级和二级预防中均显示出了良好的作用,但阿司匹林抵抗(AR)在心血管疾病患者中的发生率为 5.5% ~ 60.0%<sup>[14]</sup>。患者产生 AR 的机制主要有药物因素(包括药物代谢动力学改变、药物剂型改变、药物相互作用、用药依从性差等),机体因素(包括血小板活性上调、药物作用靶点的变化等),环境和生活方式的影响等。此外,基因多态性也在阿司匹林药物的应用中起到了重要作用<sup>[15]</sup>,导致患者产生 AR 的基因多态性主要集中在 GP III a, PEAR1, PTGS1, GP1BA, GSTP1。

GP II b / III a 是血小板表面的受体蛋白,与血管性血友病因子(vWF)和纤维蛋白原均可引发血小板聚集,是血小板激活的最后环节。体外研究表明,GP III a PLA2 基因(rs5918)T > C 突变可增加血小板表面的 GP II b / III a 对纤维蛋白原的反应,从而增加血小板聚集,是导致 AR 的主要基因<sup>[16]</sup>。PEAR1 是参与血小板激活途径的一种横跨细胞膜的分子,其磷酸化作用可促进血小板聚集。研究表明,PEAR1 基因(rs12041331)携带 A 基因型患者的血小板聚集率显著高于野生型 GG( $P = 0.040$ ),突变位点数目越多,对应血小板聚集率越高,发生 AR 的风险就越高<sup>[17]</sup>。PTGS 有 2 种同工酶,即组成型 PTGS1 和诱导型 PTGS2。研究表明,PTGS1(rs10306114)多态性可作为某些种族群体对阿司匹林反应性差的遗传生物标志物,携带 G 基因型的患者发生 AR 的风险高,可能需要联用氯吡格雷来克服<sup>[18]</sup>。上述 3 种基因多态性出

现突变均会导致AR的风险增加。

GP1BA基因编码的GP I b是vWF的受体,其 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚基可与GPIX及GPV非共价结合形成完整的受体复合物GP I b - IX - V。GP I b - IX - V与vWF结合促进血管损伤后初始血小板与血管内皮下层黏附,启动血小板内信号传导,增强血小板活化、止血或形成血栓<sup>[19]</sup>。研究表明,GP1BA(rs6065)和GSTP1(rs1695)与阿司匹林的出血风险相关,GP1BA携带C基因型患者的出血风险高,而GSTP1携带G基因型患者的出血风险高,对于出血风险高的患者应将阿司匹林的剂量从100 mg减至75 mg<sup>[20]</sup>。

### 3.3 基因位点和疗效监测

本研究中对给予丹参多酚联用氯吡格雷的23例患者进行了氯吡格雷相关的5个SNP位点检测,其中3个基因与耐药相关,2个基因与出血风险相关。同时,对丹参多酚联用阿司匹林的21例患者进行了阿司匹林相关的5个SNP位点检测,其中3个基因与耐药相关,2个基因与出血风险相关。

由表2可知,氯吡格雷耐药基因中,PON1和CYP2C19\*3耐药组患者疗效不佳的占比均高于正常组,但组间均无显著差异( $P > 0.05$ );CYP2C19\*2位点未显示出与文献<sup>[8-10]</sup>报道的相关性。阿司匹林的耐药基因中,仅PEAR1有耐药突变出现,PEAR1耐药组患者疗效不佳的占比高于正常组,但组间无显著差异( $P > 0.05$ )。

有研究指出,治疗后ALT升高超过1倍、SCr升高超过 $26.5 \mu\text{mol/L}$ 会大幅增加出血风险<sup>[21-23]</sup>。APTT作为凝血指标单独检测意义不大,APTT和PT同时延长且超过临界值( $PT > 14.5 \text{ s}$ ,  $APTT > 40 \text{ s}$ )才会增加出血风险。由表3可知,氯吡格雷组的增强基因中,仅ABCB1有增强突变出现,ABCB1增强组患者出血风险的占比高于正常组,但组间无显著差异( $P > 0.05$ );阿司匹林的增强基因中,GP1BA增强组患者出血风险的占比低于正常组,GSTP1增强组患者出血风险的占比高于正常组,但组间均无显著差异( $P > 0.05$ )。

对于心衰患者的治疗,只有在联用氯吡格雷、阿司匹林、华法林等抗凝药物时才需对相关基因位点进行检测。含有耐药基因的患者应适当增加药物用量,但同时有出血风险的患者不能增加药物用量,应换用与耐药基因无关的药物,如利伐沙班、替格瑞诺等。

### 参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志,2018,2(4):196-225.

[2] 于海燕. 阿司匹林和氯吡格雷对冠心病心力衰竭治疗的疗效分析[J]. 临床心身疾病杂志,2015,12(Z2):263-264.

[3] 宋祥红,李颖,管琳琳. 浅析丹参多酚结合舒血宁治疗冠心病伴心衰的临床护理体会[J]. 中国现代药物应用,2016,10(20):223-224.

[4] 王雪梅. 丹红注射液治疗慢性心力衰竭98例临床观察[J]. 中国现代药物应用,2011,5(6):117-118.

[5] 韩文忠,郭华,杨宝刚. 阿司匹林、氯吡格雷对冠心病心力衰竭治疗的影响[J]. 中国医药,2006,1(3):138-139.

[6] 中国医疗保健国际交流循证医学分会,海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会. 心力衰竭生物标志物专家共识[J]. 中华检验医学杂志,2020,43(2):130-141.

[7] COLLET JP, THIELE H, BARBATO E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. European Heart Journal, 2021, 42(14):1289-1367.

[8] PARÉ G, MEHTA SR, YUSUF S, et al. Effects of CYP2C19 Genotype on Outcomes of Clopidogrel Treatment[J]. N Engl J Med, 2010, 363(18):1704-1714.

[9] SIBBING D, KOCH W, GEBHARD D, et al. Cytochrome 2C19\*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement[J]. Circulation, 2010, 121(4):512-518.

[10] SCOTT SA, SANGKUH K, STEIN CM, 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] 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):363-375.

[12] 吴妍,许杜娟,王静,等. 中国汉族冠心病患者 ABCB1 C3435T 多态性与氯吡格雷抗血小板作用相关性的 Meta 分析[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(3):210-215.

[13] BOUMAN HJ, SCHÖMIG E, VAN WERKUM JW, et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy[J]. Nat Med, 2011, 17(1):110-116.

[14] GASPARYAN AY, WATSON T, LIP GY, et al. The Role of Aspirin in Cardiovascular Prevention: Implications of Aspirin Resistance[J]. J AM Coll Cardiol, 2008, 51(19):1829-1843.

[15] 戴亨纷,郑彩云,刘云春. 阿司匹林相关基因的研究及临床应用进展[J]. 心血管病杂志,2020,39(10):1282-1285.

[16] VERSCHUREN JJ, TROMPET S, WESSELS JA, et al. A systematic review on pharmacogenetics in cardiovascular disease: is it ready for clinical application? [J]. Eur Heart J, 2012, 33(2):165-175.

[17] 石秀锦,胡志旭,彭文星,等. GP III a PLA2、PEAR1、PTGS1 基因多态性与阿司匹林临床抗血栓疗效关联性研究[J]. 中国药物应用与监测,2018,15(1):1-4.

[18] VERSCHUREN JJ, BODEN H, WESSELS JA, et al. Value of