

中图分类号: R95; R973⁺.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)13-0048-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.13.009



640例高血压患者抗血栓药物基因多态性分析*

赵英杰, 姚凤, 魏欣, 周仁鹏, 胡伟[△]

(安徽医科大学第二附属医院临床药理研究中心, 安徽 合肥 230601)

摘要:目的 探讨抗血栓药物基因检测的临床价值,为精准用药提供依据。方法 选取安徽医科大学第二附属医院2024年2月至12月收治的进行抗血栓药物基因多态性检测的高血压患者640例,采用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱法检测抗血栓药物相关代谢酶基因[细胞色素P450酶家族2亚家族C(CYP2C)成员9(CYP2C9)、CYP2C成员19(CYP2C19)]和作用靶点基因[ATP结合盒亚家族B成员1(ABCB1)、血小板内皮聚集受体1(PEAR1)、溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员1B1(SLCO1B1)、维生素K环氧化物还原酶复合体亚单位1(VKORC1)]的基因多态性,并根据基因多态性检测结果进行精准用药分析。结果 640例高血压患者中,药物代谢酶基因 CYP2C19*2(rs4233285)、CYP2C19*3(rs4986893)、CYP2C19*17(rs12248560)、CYP2C9*2(rs1799853)、CYP2C9*3(rs1057910)的突变率分别为32.50%、5.62%、1.33%、0.31%、3.91%;作用靶点基因 ABCB1(rs1045642)基因型分布频率为 TC > CC > TT(49.53% > 35.31% > 15.16%),PEAR1(rs12041331)基因型分布频率为 AG > GG > AA(46.41% > 39.38% > 14.22%),SLCO1B1(rs4149056)基因型分布频率为 TT > CT > CC(80.47% > 18.59% > 0.94%),VKORC1(rs9923231)基因型分布频率为 TT > CT > CC(82.97% > 16.09% > 0.94%)。CYP2C19*1/*17型患者的药物激活和出血风险可能升高,血小板抑制加强,血小板聚集减少,临床应关注出血症状;CYP2C9*1/*2和CYP2C9*1/*3型中间代谢型(IM)患者抗凝血过度 and 出血风险可能升高,需警惕药品不良反应。结论 对高血压患者进行抗血栓药物相关基因检测,有助于临床医师为患者精准用药。

关键词:基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱法;精准用药;基因多态性;抗血栓药物

Gene Polymorphisms of Antithrombotic Drugs in 640 Hypertensive Patients

Zhao Yingjie, Yao Feng, Wei Xin, Zhou Renpeng, Hu Wei[△]

(The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of gene testing for antithrombotic drugs, and to provide a basis for precision medication. **Methods** A total of 640 hypertensive patients who underwent antithrombotic drug gene polymorphism testing in the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from February to December 2024 were selected. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry was used to detect the gene polymorphisms of antithrombotic drug-related metabolic enzymes [cytochrome P450 enzyme family 2 subfamily C (CYP2C) member 9 (CYP2C9), CYP2C19] and target genes [ATP binding cassette subfamily B member 1 (ABCB1), platelet endothelial aggregation receptor 1 (PEAR1), solute carrier organic anion transporter family member 1B1 (SLCO1B1), vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1)]. The precise medication analysis was conducted based on the test results of gene polymorphisms. **Results** Among 640 hypertensive patients, the mutation rates of drug-related metabolic enzyme genes CYP2C19*2 (rs4233285), CYP2C19*3 (rs4986893), CYP2C19*17 (rs12248560), CYP2C9*2 (rs1799853), and CYP2C9*3 (rs1057910) were 32.50%, 5.62%, 1.33%, 0.31%, and 3.91%, respectively. The genotype distribution frequencies of target genes ABCB1 (rs1045642), PEAR1 (rs12041331), SLCO1B1 (rs4149056), and VKORC1 (rs9923231) were TC > CC > TT (49.53% > 35.31% > 15.16%), AG > GG > AA (46.41% > 39.38% > 14.22%), TT > CT > CC (80.47% > 18.59% > 0.94%), and TT > CT > CC (82.97% > 16.09% > 0.94%), respectively. Patients with CYP2C19*1/*17 type might have an increased risk of drug activation and bleeding, enhanced platelet inhibition, and reduced platelet aggregation, so the clinical attention should be paid to bleeding symptoms. Patients with CYP2C9*1/*2 and CYP2C9*1/*3 intermediate metabolic (IM) type might have an increased risk of anticoagulation and bleeding, and should be alert to adverse drug reactions. **Conclusion** Conducting genetic testing for antithrombotic drugs in hypertensive patients can help clinicians to provide precise medication for patients.

Key words: matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry; precision medication; gene polymorphism; antithrombotic drugs

血栓多由心血管内皮细胞损伤、血流状态异常、血液凝固增加等因素单独或共同作用引起。血栓的形成

*基金项目:国家卫生健康委员会重大新药创制科技重大专项[2020ZX09201-014]。

第一作者:赵英杰,男,博士,主管药师,研究方向为临床药理学,(电子信箱)zyj@ahmu.edu.cn。

[△]通信作者:胡伟,男,博士,主任药师,研究方向为临床药理学,(电子信箱)huwei@ahmu.edu.cn。

与多种致命的动脉静脉综合征密切相关,包括缺血性中风、心肌梗死、肺栓塞等^[1]。高血压是导致血栓形成的独立危险因素^[2]。目前,临床常用抗血栓药物包括抗血小板药物、抗凝药和溶栓药^[3]。《中国高血压防治指南(2024年修订版)》指出,对于高血压伴缺血性心脑血管疾病的患者,推荐抗血小板治疗;对于高血压合并房颤且伴血栓栓塞危险因素的患者,应进行抗凝治疗^[4]。不合理使用抗血栓药物,可能引发严重出血症状、胃肠道损伤、肝肾功能损伤等严重药品不良反应(ADR)^[5],故深入探讨高血压患者抗血栓药物个体化治疗具有重要意义。药物基因检测作为实现临床个体化治疗的核心技术支撑,正随着科技的进步而不断发展。当前,药物基因检测技术持续更新迭代,呈现出高通量、高自动化和高灵敏度的发展趋势。其中,基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)法凭借其独特优势,已成为药物基因检测领域极具前景的技术^[6]。为探讨药物基因检测在指导高血压患者抗血栓药物个体化治疗中的临床应用价值,本研究中采用MALDI-TOF-MS法检测高血压患者抗血栓药物相关代谢酶基因[细胞色素P450酶家族2亚家族C(CYP2C)成员9(CYP2C9)、CYP2C成员19(CYP2C19)]和作用靶点基因[ATP结合盒亚家族B成员1(ABCB1)、血小板内皮聚集受体1(PEAR1)、溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员1B1(SLCO1B1)、维生素K环氧化物还原酶复合体亚单位1(VKORC1)]的基因多态性,为高血压患者制订抗血栓药物的精准治疗方案提供参考。现报道如下。

1 材料与与方法

1.1 仪器与试剂

仪器:SDx MassARRAY型MALDI-TOF-MS检测系统(江苏先声医学诊断有限公司,苏械注准20202220850);T100™ Thermal Cycler型聚合酶链式反应(PCR)扩增仪(美国Bio-Rad公司)。

试剂:人抗血栓药物基因分型飞行时间质谱法检测试剂盒(江苏先声医疗器械有限公司,批号为2024092301),含PCR工作液、虾碱性磷酸酶(SAP)酶解反应液、单碱基延伸混合液和纯水;SpectroCHIP®型飞行质谱芯片(美国Agena Bioscience公司,货号为10500D)。

1.2 研究对象

选取安徽医科大学第二附属医院2024年2月至12月收治的进行抗血栓药物基因多态性检测的高血压患者,剔除收缩压<140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或舒张压<90 mmHg、年龄≤18岁的患者,最终纳入患者640例,其中男463例、女177例。

1.3 方法

按试剂盒说明书提取全血脱氧核糖核酸(DNA),

提取产物置(-20±5)℃温度条件下保存备用。配制不含模板的PCR工作液3 μL,分装至384孔板,每孔加2 μL DNA模板,进行45轮温度循环(95℃、2 min,95℃、30 s,56℃、30 s,72℃、60 s,72℃、5 min,12℃、∞),以完成靶序列扩增。扩增完成后,每孔加SAP酶解反应液2 μL,孵育并热灭活,以去除残留脱氧核糖核苷三磷酸(dNTP),再向各孔加单碱基延伸混合液2 μL,经分级循环完成位点特异性引物延伸。反应结束后,每孔补加配套纯水16 μL,离心,混匀,取适量点样至飞行质谱芯片,进行MALDI-TOF质谱分型检测。

2 结果

2.1 抗血栓药物相关代谢酶基因型频率分布

在抗血栓治疗领域,临床常用药物如氯吡格雷、华法林主要依赖CYP2C19和CYP2C9酶系代谢,其单核苷酸多态性(SNP)直接决定药物代谢动力学特征。共发现5个突变位点,位点rs12248560和rs1799853均为杂合突变,突变频率分别为1.33%,0.31%;位点rs4233285,rs4986893,rs1057910的突变频率分别为32.50%,5.62%,3.91%。值得注意的是,位点rs4986893在女性患者中为杂合突变。详见表1。

表1 640例高血压患者抗血栓药物代谢酶基因型频率分布

Tab. 1 Distribution of genotype frequencies in antithrombotic drug-related metabolic enzymes in 640 hypertensive patients

基因(位点)	性别	基因型[例(%)]			基因频率(%)	
		WW	WM	MM	W	M
CYP2C19*2 (rs4233285 W=G)	男(n=463)	205(44.28)	207(44.71)	51(11.02)	66.63	33.37
	女(n=177)	85(48.02)	77(43.50)	15(8.47)	69.77	30.23
	合计(n=640)	290(45.31)	284(44.38)	66(10.31)	67.50	32.50
CYP2C19*3 (rs4986893 W=G)	男(n=463)	408(88.12)	53(11.45)	2(0.43)	93.84	6.16
	女(n=177)	162(91.53)	15(8.47)	0(0)	95.76	4.24
	合计(n=640)	570(89.06)	68(10.62)	2(0.31)	94.38	5.62
CYP2C19*17 (rs12248560 W=C)	男(n=463)	451(97.41)	12(2.59)	0(0)	98.70	1.30
	女(n=177)	172(97.18)	5(2.82)	0(0)	98.59	1.41
	合计(n=640)	623(97.34)	17(2.66)	0(0)	98.67	1.33
CYP2C9*2 (rs1799853 W=C)	男(n=463)	459(99.14)	4(0.86)	0(0)	99.57	0.43
	女(n=177)	177(100.00)	0(0)	0(0)	100.00	0
	合计(n=640)	636(99.38)	4(0.62)	0(0)	99.69	0.31
CYP2C9*3 (rs1057910 W=A)	男(n=463)	431(93.09)	31(6.70)	1(0.22)	96.44	3.56
	女(n=177)	161(90.96)	15(8.47)	1(0.56)	95.20	4.80
	合计(n=640)	592(92.50)	46(7.19)	2(0.31)	96.09	3.91

注:W为野生型等位基因,M为突变型等位基因。

Note:W refers to wild-type alleles,while M refers to mutant-type alleles.

2.2 抗血栓药物作用靶点基因多态性分布频率

除药物代谢酶基因型影响药物疗效和ADR外,药物作用靶点基因的多态性亦与患者对药物的响应性密

表2 640例高血压患者抗栓药物作用靶点基因型分布

Tab. 2 Distribution of target genotypes of antithrombotic drugs in 640 hypertensive patients

基因(位点)	基因型	例数(例)	频率(%)	临床意义
<i>ABCB1</i> (rs1045642)	CC	226	35.31	冠状动脉疾病患者使用氯吡格雷的出血风险可能较低
	TC	317	49.53	冠状动脉疾病患者使用氯吡格雷的出血风险可能升高
	TT	97	15.16	冠状动脉疾病患者使用氯吡格雷的出血风险可能升高
<i>PEAR1</i> (rs12041331)	GG	252	39.38	接受双抗治疗患者的不良心脑血管事件风险可能较低
	AG	297	46.41	接受双抗治疗患者的不良心脑血管事件风险可能较低
	AA	91	14.22	接受双抗治疗患者的不良心脑血管事件风险可能升高
<i>SLCO1B1</i> (rs4149056)	TT	515	80.47	患者的血药浓度可能较低,血药浓度偏高所致药品不良反应(ADR)风险可能较低
	CT	119	18.59	患者的血药浓度适中,血药浓度偏高所致 ADR 风险适中
	CC	6	0.94	患者的血药浓度可能升高,血药浓度偏高所致 ADR 风险可能升高
<i>VKORC1</i> (rs9923231)	CC	6	0.94	患者的抗凝血过度和出血风险可能较低
	CT	103	16.09	患者的抗凝血过度和出血风险可能升高,达到目标国际标准化比值(INR)的时间可能缩短
	TT	531	82.97	患者的抗凝血过度和出血风险可能升高,达到目标INR的时间可能缩短

切相关。640例高血压患者中,*ABCB1*基因的TC基因型占比为49.53%,且携带AG基因型的冠状动脉疾病患者使用氯吡格雷时出血风险可能升高;*PEAR1*基因中AA基因型占比为14.22%,携带该基因型的患者接受双抗治疗时不良心脑血管事件风险可能升高,应予以关注;*SLCO1B1*基因中CT型和CC型占比分别为18.59%,0.94%,其中CT型患者的血药浓度适中,由血药浓度偏高所致ADR风险为中等水平,而CC型患者的血药浓度可能升高,相关ADR风险可能随之升高;*VKORC1*基因中TT型、CT型患者的占比分别为82.97%,16.09%,均存在抗凝血过度和出血风险升高可能,达到目标国际标准化比值(INR)的时间可能缩短。详见表2。

2.3 抗血栓药物精准用药建议

基于640例患者抗血栓药物代谢酶基因和药物作用靶点基因多态性检测结果,结合抗血栓药物相关基因和药物特点,参考药品说明书等,提出如下精准用药建议。1)*CYP2C19*基因参与氯吡格雷、西洛他唑等药物的体内代谢过程,其多态性位点*CYP2C19**2,*CYP2C19**3,*CYP2C19**17可决定患者的代谢类型,其中,*CYP2C19**1/*17型快代谢型(RM)患者的药物激活和出血风险可能升高,血小板抑制增强、聚集减少,临床应关注出血症状;2)*CYP2C9*基因调控华法林的体内代谢,*CYP2C9**2,*CYP2C19**3,*CYP2C19**17基因可决定代谢表型,其中,*CYP2C9**1/*2和*CYP2C9**1/*3型中间代谢型(IM)患者抗凝血过度和出血风险可能升高,需警惕ADR;3)*ABCB1*基因多态性与氯吡格雷联合阿司匹林治疗有关,TC和TT基因型患者使用氯吡格雷联合阿司匹林治疗方案相对于单用阿司匹林,3个月内的卒中复发风险未显著降低,建议调整用药方案;4)*PEAR1*基因与接受双抗治疗患者的不良心脑血管事件风险相关,AA型接

受双抗治疗患者的不良心脑血管事件风险可能升高,建议警惕药效不足;5)*SLCO1B1*基因与血药浓度偏高所致ADR风险相关,其中CC型患者的血药浓度可能升高,相应ADR风险可能升高,建议避免使用高剂量及联用其他经*SLCO1B1*转运的药物,并监测血药浓度;6)*VKORC1*基因与抗凝血过度与出血风险有关,其中CT型和TT型患者抗凝血过度和出血风险可能升高,达到目标INR的时间可能缩短,建议调整剂量或用药方案。详见表3。表中,1A指针对特定的变异-药物组合,临床指南或美国食品和药物管理局(FDA)药品说明书中已明确纳入针对该变异的处方指导,且该关联性须至少获得1篇公开发表文献支持;2A指存在中等水平证据支持特定基因变异与药物反应间的相关性,该变异位点收录于PharmGKB数据库的一级超重要药物遗传学基因(Tier 1 VIP)中,且该相关性须至少获得2项独立发表研究的支持;3指存在低水平证据提示变异与药物间可能存在相关性,且此类证据可源于单项研究、多项未成功验证该相关性研究,或仅具备初步证据,如病例报告、结果无统计学显著性的研究、体外试验、分子生物学分析或功能性研究数据;*指该证据等级及用药建议引用自FDA、临床药物基因组学实施联盟、荷兰遗传药理工作组相关指南;#指该证据等级及用药建议引用自《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》。

3 讨论

药物基因检测是临床合理用药的重要依据。目前,药物基因检测的主流方法包括限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法、测序法、实时荧光PCR法、基因芯片法等,而MALDI-TOF-MS法作为一种新兴的检测方法,在药物基因检测中展现出独特优势。相较于传统方

表3 640例高血压患者抗血栓药物基因多态性频率分布与精准用药建议

Tab. 3 Frequency distribution of antithrombotic drug - related gene polymorphisms in 640 hypertensive patients and recommendations for precise medication

基因	基因型	频率(%)	临床意义	用药建议	药物种类	证据等级
CYP2C19*2	GG	45.31	1) CYP2C19*1/*1型正常代谢型(NM)患者的药物代谢和血小板抑制或聚集正常	1)常规用药	氯吡格雷,	1A
	AG	44.38	2) CYP2C19*1/*2型中间代谢型(IM)患者的药物代谢或应答可能降低,血小板抑制减弱,血小板聚集增加	2)警惕药效不足 3)关注出血症状	西洛他唑	2A #
	AA	10.31	3) CYP2C19*1/*17型快代谢型(RM)患者的药物激活和出血风险可能升高,血小板抑制加强,血小板聚集减少	4)警惕药效不足 5)警惕药效不足		* 1A
CYP2C19*3	GG	89.06	4) CYP2C19*2/*2型慢代谢型(PM)患者的药物代谢或应答可能降低,血小板抑制减弱,血小板聚集增加			2A
	AG	10.63				#
	AA	0.31	5) CYP2C19*2/*3型PM患者的药物代谢或应答可能降低,血小板抑制减弱,血小板聚集增加			*
CYP2C19*17	CC	97.34				1A
	AC	2.66				2A
	AA	0				# *
CYP2C9*2	CC	99.38	1) CYP2C9*1/*1型快代谢型(EM)患者抗凝血过度和出血风险能较低,建议参考公式调整剂量	1)常规用药	华法林	1A
	AC	0.62		2)警惕ADR		#
	AA	0	2) CYP2C9*1/*2型中间代谢型(IM)患者抗凝血过度和出血风险可能升高	3)警惕ADR		*
CYP2C9*3	AA	92.50	3) CYP2C9*1/*3型IM患者抗凝血过度和出血风险可能升高			1A
	AC	7.19				#
	CC	0.31				*
ABCB1	CC	35.31	1)卒中复发风险显著降低	1)常规用药	氯吡格雷	3
	TC	49.53	2)卒中复发风险未显著降低	2)关注出血症状/双联用		
	TT	15.16	3)卒中复发风险未显著降低	3)关注出血症状/双联用		
PEAR1	GG	39.38	1)心脑血管事件风险可能较低	1)常规用药	阿司匹林	3
	AG	46.41	2)心脑血管事件风险可能较低	2)常规用药		
	AA	14.22	3)心脑血管事件风险可能升高	3)警惕药效不足		
SLCO1B1	TT	80.47	1)ADR风险可能较低	1)常规用药	替格瑞洛	3
	CT	18.59	2)ADR风险适中	2)常规用药		
	CC	0.94	3)ADR风险可能升高	3)关注血药浓度		
VKORC1	CC	0.94	1)抗凝血过度和出血风险可能降低	1)常规用药	华法林	1A
	CT	16.09	2)抗凝血过度和出血风险可能升高	2)警惕ADR		#
	TT	82.97	3)抗凝血过度和出血风险可能升高	3)警惕ADR		*

法, MALDI - TOF - MS法能同时检测多个药物代谢酶、转运体及靶点相关SNP位点,提高了检测效率;其检测过程无需荧光标记,操作简便,成本较低,且准确性和重复性较高,能准确区分单个碱基的差异,尤其适用于大规模人群筛查与临床检测。此外, MALDI - TOF - MS法对样本需求量小,对DNA质量要求较低,进一步增强其临床实用性^[6-7]。在高血压患者的长期抗血栓治疗中,药物代谢酶基因和作用靶点基因的多态性直接影响药物的代谢过程与作用机制,从而导致个体间治疗效果和ADR的差异。有研究发现,依据基因检测结果选择合适的抗血栓药物,可显著提高卒中患者的12个月累计生存率,并降低血栓形成率^[8-9]。

CYP2C9和CYP2C19是参与华法林、氯吡格雷等抗

血栓药物代谢的关键酶。其中, CYP2C19基因多态性通过影响氯吡格雷活性代谢产物的水平,显著影响其临床用药的安全性和有效性^[10]。有研究表明,携带CYP2C19功能缺失等位基因(CYP2C19*2或CYP2C19*3)患者的氯吡格雷活性代谢物生成减少,导致高血小板反应性发生率升高,并增加经皮冠状动脉介入术治疗后血栓事件的风险^[11]。而CYP2C19*1/*17和CYP2C19*17/*17基因型则分别表现为快速和超快速代谢特征^[12]。华法林的体内代谢主要依赖CYP2C9酶,携带CYP2C9*2或CYP2C9*3等位基因的IM患者的华法林清除率较低,故降低治疗剂量^[13]。本研究结果显示, CYP2C9*2和CYP2C9*3的分布频率均较低,分别为0.31%和3.91%。这类患者需特别注意抗凝过度和出血风险。此

外, *VKORC1* 的 SNP 对个体华法林反应具有显著影响^[12-13], 且 CT 型和 TT 型患者可能面临更高的抗凝过度和出血风险, 此类患者在接受华法林治疗时应适当降低给药剂量。

ABCB1 (rs1045642) 基因多态性与卒中复发风险密切相关。Li 等^[14]的研究结果显示, 对于 TC 和 TT 基因型患者, 使用氯吡格雷联合阿司匹林的治疗方案相较于单用阿司匹林, 3 个月内的卒中复发风险并未显著降低。本研究结果显示, TC 和 TT 基因型患者的分布频率分别为 49.53% 和 15.16%, 此类患者在临床治疗中需特别关注出血风险, 并谨慎考虑双联抗血小板治疗。Xu 等^[15]的研究结果显示, *PEAR1* (rs12041331) 携带 AA 基因型的患者在接受氯吡格雷和阿司匹林联合治疗后 30 d 内, 其主要心血管不良事件、心血管死亡、非致死性心肌梗死和缺血性卒中的发生率均显著高于非 AA 基因型纯合子患者。本研究结果显示, AA 基因型患者的分布频率为 14.22%, 此类患者需警惕药效不足的风险。*SLCO1B1* (rs4149056) 的 CC 基因型患者可能出现替格瑞洛血药浓度升高, 从而面临较高的血药浓度相关 ADR 风险^[16]; CC 基因型患者出现频率为 0.94%, 建议此类患者用药期间进行血药浓度监测, 以降低 ADR 发生风险。*VKORC1* (rs9923231) 的 CT 和 TT 基因型患者可能存在较高的抗凝过度和出血风险^[17-18], 建议此类患者在接受华法林抗凝治疗期间, 应加强监测, 并密切关注 ADR 的发生情况。

综上所述, 本研究中采用 MALDI-TOF-MS 法检测了高血压患者抗血栓药物相关代谢酶基因 (*CYP2C19*, *CYP2C9*) 和作用靶点基因 (*ABCB1*, *PEAR1*, *SLCO1B1*, *VKORC1*) 的多态性, 克服了传统方法在通量、成本和操作便捷性方面的局限, 为临床医师制订个体化用药方案提供依据, 有助于依据患者基因型特征选择抗血栓药物和调整剂量, 从而提高治疗的有效性与安全性。

参考文献

- [1] Huang Y, Wang J X, Guo Y Y, et al. Fibrinogen binding to activated platelets and its biomimetic thrombus-targeted thrombolytic strategies[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 274(1): 133286.
- [2] Shantsila E, Koziel - Siołkowska M, Lip G Y. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 7(7): CD003186.
- [3] 杜佳芮, 程小育, 侯雪芹, 等. 抗血栓药物逆转策略概述[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2023, 15(8): 1-9.
- [4] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟, 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 等. 中国高血压防治指南(2024年修订版)[J]. *中华高血压杂志(中英文)*, 2024, 32(7): 603-700.
- [5] Tamargo J, Kaski J C, Kimura T, et al. Racial and ethnic differences in pharmacotherapy to prevent coronary artery disease and thrombotic events[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2022, 8(7): 738-751.
- [6] Cui J J, Wang L Y, Tan Z R, et al. Mass Spectrometry - Based Personalized Drug Therapy[J]. *Mass Spectrom Rev*, 2020, 39(5/6): 523-552.
- [7] Yang J F, Li S, Lv H, et al. CREB1 and BDNF gene polymorphisms are associated with early treatment response to escitalopram in panic disorder[J]. *J Affect Disord*, 2021, 278: 536-541.
- [8] 江铮, 魏锋, 陈朋, 等. 基因多态性检测在高危缺血性脑卒中患者抗血小板药物二级预防中的指导价值[J]. *临床合理用药*, 2024, 17(12): 25-28.
- [9] 董结芬. 药物基因检测指导氯吡格雷的临床用药价值研究[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2020, 30(15): 96-97.
- [10] 杨佳洁, 张亮, 黄立安. 基于药物基因组学的急性缺血性卒中个体化抗栓治疗进展[J]. *中国卒中杂志*, 2024, 19(10): 1111-1117.
- [11] Eskandarian S, Zafarani A, Tandel P, et al. Evaluation of response to clopidogrel in patients with *CYP2C19**2/*3 polymorphisms and its association with miR-19b expression[J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 52(1): 374.
- [12] Angiolillo D J, Galli M, Alexopoulos D, et al. International Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing in Percutaneous Coronary Intervention: 2024 Update [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2024, 17(22): 2639-2663.
- [13] Liu L P, Li Z X, Zhou H Y, et al. Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of ischaemic cerebrovascular diseases: executive summary and 2023 update [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2023, 8(6): e3.
- [14] Li C X, Sun L C, Wang Y Q, et al. The associations of candidate gene polymorphisms with aspirin resistance in patients with ischemic disease: a meta-analysis [J]. *Hum Genomics*, 2024, 18(1): 135.
- [15] Xu K, Ye S, Zhang S H, et al. Impact of Platelet Endothelial Aggregation Receptor-1 Genotypes on Platelet Reactivity and Early Cardiovascular Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and Treated with Aspirin and Clopidogrel [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(5): e007019.
- [16] 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.
- [17] Zhang S L, Zhao M Z, Zhong S L, et al. Association between *CYP2C9* and *VKORC1* genetic polymorphisms and efficacy and safety of warfarin in Chinese patients [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2024, 34(4): 105-116.
- [18] Forgerini M, Urbano G, De Nadai TR, et al. The role of *CYP2C9**2, *CYP2C9**3 and *VKORC1*-1639 variants on the susceptibility of upper gastrointestinal bleeding: A full case-control study [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2023, 26: 11136.

(收稿日期: 2025-07-22; 修回日期: 2026-05-07)