

## CYP2C19 基因多态性指导抗血小板治疗的研究现状

崔鸿杰<sup>1</sup> 吴英锋<sup>2</sup>

(1. 首都医科大学宣武医院血管外科, 北京 100053; 2. 首都医科大学附属北京潞河医院血管外科, 北京 101199)

**【摘要】** CYP2C19 酶是 CYP450 细胞色素氧化酶超家族中的一部分。许多临床使用的药物的代谢都由它完成, 抗血小板药氯吡格雷也是其中之一。CYP2C19 基因多态性对体内氯吡格雷活性的影响已经得到证实, 不同的基因型使机体对氯吡格雷的代谢程度不同, 在慢代谢型人群中存在氯吡格雷抵抗会导致治疗失败, 使患者产生不良结局。使用替格瑞洛、普拉格雷等新型药物的个体化治疗似乎可以有效减少不良事件的发生。

**【关键词】** CYP2C19 基因多态性; 抗血小板治疗; 氯吡格雷抵抗

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.11.014

## CYP2C19 Gene Polymorphism for Antiplatelet Therapy

CUI Hongjie<sup>1</sup>, WU Yingfeng<sup>2</sup>

(1. Department of Vascular Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. Department of Vascular Surgery, Luhe Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 101199, China)

**【Abstract】** CYP2C19 enzyme is a part of CYP450 cytochrome oxidase superfamily. It completes the metabolism of many clinical drugs, and clopidogrel, an antiplatelet drug, is one of them. The effect of CYP2C19 gene polymorphism on clopidogrel activity in vivo has been confirmed. Different genotypes lead to different metabolic degrees of clopidogrel in the body, and clopidogrel resistance in the slow metabolism populations will lead to treatment failure and adverse outcomes of patients. Individualized therapy with new drugs such as ticagrelor and prasugrel seems to be effective in reducing adverse events.

**【Key words】** CYP2C19 gene polymorphism; Antiplatelet therapy; Clopidogrel resistance

CYP2C19 酶是细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 氧化酶超家族中的一部分。许多临床使用的药物包括氯吡格雷 (clopidogrel, CPG)、伏立康唑、奥美拉唑、西酞普兰、卡立普多和地西泮等的代谢都是由它来完成的<sup>[1]</sup>, CYP2C19 还可以对褪黑素和孕酮等物质进行代谢<sup>[2]</sup>。使用 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂 (如 CPG) 和环氧化酶-1 抑制剂 (如阿司匹林) 进行双重抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT) 早已成为国内外维持支架通畅性和预防术后冠状动脉不良事件的“金标准”<sup>[3-4]</sup>。尽管有新药物如替格瑞洛 (ticagrelor, TGL) 和普拉格雷 (prasugrel, PSG) 问世, 但临床中的抗血小板药仍以 CPG 最为常见。CYP2C19 基因分型的检测广泛应用于脑卒中、经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 和各类血管外科手术的围手术期和持续治疗之中, 来决定是否应用其他抗血小板药替代 CPG; 尽管有研究表明, 其他一些变异基因组 (例

如 ABCB1、B4GALT2、CES1、CYP2B6、CYP2C9、P2RY12 和 PON1) 也参与决定 CPG 等药物的代谢, 但 CYP2C19 基因组是起主要作用的因素<sup>[5-6]</sup>。携带缺失等位基因的患者被定义为基因功能缺失。这些患者体内 CPG 的活性下降, 血小板更容易聚集, 最终导致心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 术后血栓形成及治疗失败的风险增加。

### 1 CYP2C19 基因概述

CYP2C19 基因位于第 10 号染色体长臂 23.33 处, 是 4 个 CYP2C 基因亚家族 (8、9、18、19) 中的一员<sup>[7]</sup>, 其编码的 CYP2C19 酶则由 490 个氨基酸组成, 研究<sup>[8]</sup>发现 CYP2C19 基因主要在肝脏和十二指肠中表达。在一般的星号命名法中, 正常的等位基因表示为 \*1, 而缺失的等位基因则表示为 \*2 或者 \*3, 超快代谢基因表示为 \*17。而在最新的临床药物基因组学实施联盟指南<sup>[9]</sup>中还加入了 \*9、\*12、\*14 的命名方法, 这几种等位基因的作用尚不清楚, 见表 1。

表 1 CYP2C19 基因分型

表型	基因型	示例
超快代谢型	携带 2 个强化等位基因的个体	*17/*17
快代谢型	携带 1 个强化和 1 个正常等位基因的个体	*1/*17
正常代谢型	携带 2 个正常等位基因的个体	*1/*1
可能的中间代谢型	携带 1 个正常和 1 个弱化等位基因	*1/*9、*9/*17、*9/*9
	携带 1 个强化和 1 个弱化等位基因	
	携带 2 个弱化等位基因的个体	
中间代谢型	携带 1 个正常和 1 个缺失等位基因	*1/*2、*1/*3、*2/*17、*3/*17
	携带 1 个强化和 1 个缺失等位基因的个体	
可能的慢代谢型	携带 1 个弱化和 1 个缺失等位基因的个体	*2/*9、*3/*9
慢代谢型	携带 2 个缺失等位基因的个体	*2/*2、*3/*3、*2/*3
不确定型	携带 1 个或 2 个不确定等位基因的个体	*1/*12、*2/*12、*12/*14

研究表明 CYP2C19 基因在接近 60% 的亚洲人群中存在至少 1 种缺失等位基因<sup>[10]</sup>, 而在中国, CYP2C19 \*2 是主要缺失等位基因, 占中国人中间代谢型和慢代谢型的 75%~85%<sup>[11]</sup>。

## 2 药物

### 2.1 CPG

CPG 是临床常见的一种在 CVD 围手术期用于二级预防的抗血小板药。CPG 实际上是一种在体外不具有生物活性的噻吩并吡啶类前体物质。CPG 进入体内后由 CYP450 氧化酶经过两步转化为具有活性的硫醇代谢产物(见图 1), 不可逆地结合血小板  $P_2Y_{12}$  受体, 从而阻断由腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)诱导的血小板聚集<sup>[12]</sup>, 在 CPG 药理作用前体物质 2-氧-CPG 活化过程中 CYP2C19 基因的贡献最大<sup>[13]</sup>。

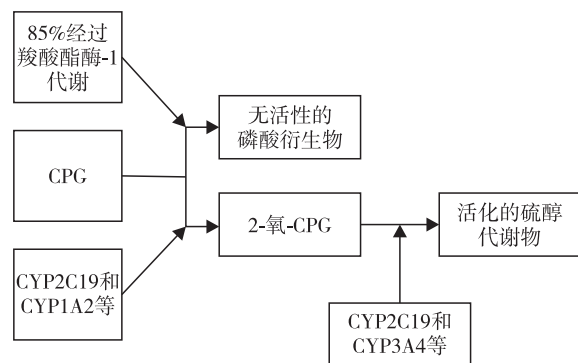


图 1 CPG 活化途径

CPG 与阿司匹林相似, 都具有累积效应, 故长期每日口服 75 mg CPG 的患者停药后都需要等待至少 7~10 d 生成新的血小板来恢复功能, 二者都没有短半衰期, 这是进行 DAPT 的基础。CPG 可能与质子泵抑制剂以及他汀类药物存在竞争作用, 从而影响活性, 因此专家共识<sup>[14]</sup>指出, 若联用 CPG 抗血小板治疗者, 应选用对 CPG 影响较小的泮托拉唑或雷贝拉唑。氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance, CR)是评估患者对

药物反应性的重要指标, 有研究<sup>[15]</sup>表明, CR 的患病率为 6%~63%, 甚至 CR 在外周动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD)中比其他 CVD 发病率更高<sup>[16]</sup>。目前用于评估 CPG 有效性的方法有: 光学比浊法、流式细胞仪血管扩张刺激磷酸蛋白法、床旁快速检测和血栓弹力图等<sup>[17-18]</sup>。光学比浊法曾是实验室最常用的方法, 但由于床旁快速检测和血管扩张刺激磷酸蛋白法具有用时短和规范化等优点, 已成为应用最为广泛和专家共识中推荐的方法<sup>[19-21]</sup>。

### 2.2 TGL

TGL, 曾名替卡格雷, 是一种新型  $P_2Y_{12}$ -ADP 受体抑制剂。TGL 属于非前体药物, 无需转化即可生效。TGL 与 CPG 作用机制相似, 都通过结合  $P_2Y_{12}$ -ADP 受体来抑制血小板的活化和聚集。但不同的是, TGL 与血小板  $P_2Y_{12}$ -ADP 受体之间的相互作用具有可逆性, 没有构象改变和信号传递, 并且在停药后血液中的血小板功能也随之快速恢复, 这个过程可能需要 3~5 d, 且 TGL 不受 CYP2C19 基因多态性的影响<sup>[22]</sup>。在 PCI 后的患者中, TGL 似乎可与阿司匹林短暂联合后独立用于抗血小板治疗<sup>[23]</sup>。而在 PAD 中, TGL 似乎没有比 CPG 表现出更多的优势<sup>[24]</sup>。

### 2.3 PSG

PSG 与 CPG 相似, 也需要 CYP450 氧化酶转化才能变成活性物质。目前 PSG 主要应用于脑卒中和 PCI 后, 而在 PAD 治疗中的研究还停留在动物模型阶段<sup>[25]</sup>。其作用机制是与  $P_2Y_{12}$ -ADP 受体进行不可逆地结合, 主要优点是起效较快, 不受 CYP2C19 基因多态性的影响<sup>[26]</sup>, 并且在 PCI 后使用阿司匹林单药的基础上加用 PSG 可以降低不良事件的风险<sup>[27]</sup>, 在 PCI 后 PSG 降级治疗已表现出一定优势<sup>[28]</sup>。

### 3 CYP2C19 指导抗血小板治疗的相关证据

目前有大量的临床试验已经证实慢代谢型(\*2/\*3 等)和中间代谢型(\*1/\*2 等)人群相较正常代谢

型人群在相同的药物剂量下有更低的 CPG 活性和更高的 CR<sup>[9]</sup>;但在超快代谢型及快代谢型人群中,其基因型(\*17)是否可以指导药物使用尚无定论<sup>[5,29]</sup>。即使是基因型相同的不同个体,对 CPG 的反应似乎也存在差异,这可能是由于 CPG 对 ADP 介导的血小板聚集的抑制作用存在多样性<sup>[30]</sup>。对于慢代谢型和中间代谢型患者,有必要进行个体化指导治疗,因为和新型药物相比,CPG 过高的出血风险和过多的服药次数所引发的药物耐受值得注意<sup>[31-32]</sup>。

### 3.1 PCI

多个研究都推荐可能的中间代谢型、中间代谢型、可能的慢代谢型和慢代谢型等 4 类患者群体在必要时使用 TGL 或 PSG<sup>[33-34]</sup>。就目前情况来看,欧美和中国使用最广泛的抗血小板药仍是 CPG,而 TGL 和 PSG 使用的比例相对偏少,有网状荟萃分析表明 PCI 后的患者确实可以从个体化治疗中获益<sup>[35-36]</sup>。Claassens 等<sup>[37]</sup>于 2011—2018 年在欧洲进行了一项包括 2 485 例患者的随机对照试验,这个试验是为了评估 PCI 后指导性抗血小板治疗和标准方案治疗的差别。所有患者按照 1:1 的比例分配到试验组和对照组,最终试验组完成 1 年随访的患者有 1 240 例,这些患者都进行了 CYP2C19 基因多态性检测,而对照组完成 1 年随访的 1 245 例患者没有进行基因多态性检测。获得基因多态性结果后,试验组中携带缺失基因的患者接受 TGL 或 PSG 的治疗,而非携带者使用 CPG;对照组一律使用 TGL 或 PSG。结果显示:在有效性评估中,试验组有 5.1% 的患者发生了临床不良事件(死亡、心肌梗死、支架内血栓形成等),而对照组为 5.9%;在安全性评估中,试验组有 9.8% 的患者发生了出血事件(大出血或小出血),而对照组为 12.5%。两项指标的差异都具有统计学意义。但 Tuteja 等<sup>[38]</sup>进行了一项包括 504 例患者的随机对照试验,在 249 例试验组患者中,约 30% 的患者使用了 PSG 或 TGL,28% 的患者携带了缺失基因,携带缺失基因的患者约 53% 使用 PSG 或 TGL,其余患者使用 CPG,结果发现 13.7% 的试验组患者出现了临床不良事件,而在对照组(255 例患者中有 21% 使用了 PSG 或 TGL)中这个比例是 10.2%,指导性抗血小板治疗和标准治疗并没有明显差异。从以上结果可知,并不是所有试验结果都支持指导性抗血小板治疗的优越性,原因可能有二:其一,随机试验的设计与完成程度参差不齐,纳入样本量的多少及随访成功率等都对结果有影响;其二,从以上两个试验来说,后者的试验组中有 30% 的患者接受了指导性治疗(用 TGL 或 PSG 代替 CPG),而其余患者由于入组前一直服用 CPG 并未进行更改,

这种情况在对照组中也存在(指导性治疗占 21%),所以对照的效果并不显著。另一项纳入 1 849 例患者的随机对照试验中,Pereira 等<sup>[39]</sup>也发现试验组患者的出血风险和临床不良事件发生率与对照组无明显差异(出血风险:1.9% vs 1.6%;临床不良事件:4.0% vs 5.9%),值得注意的是,该试验组中指导性治疗比例为 85%,对照组单纯 CPG 治疗比例为 99%。这提示为了得到质量更高的证据,还需依赖更大规模的荟萃分析。在未来的指导性治疗中,不应该拘泥于 CYP2C19 等基因的多态性,Zheng 等<sup>[40]</sup>发现,测定血小板的最大聚集率也能用于指导 PCI 后的抗血小板治疗,由此产生的临床获益显著。因此,多种测定方法并存也许是未来的发展方向。

### 3.2 脑血管疾病

在短暂性脑缺血发作、缺血性脑卒中以及各种神经介入手术中,75 mg/d 的 CPG 是非常推荐的。不仅如此,单纯的一种药物已经不能满足临床需要,阿司匹林联合 CPG 的双重方案是目前首选方案<sup>[41]</sup>,甚至是再联合双嘧达莫的三重方案也有使用(尽管出血风险的问题依然没有解决)<sup>[42]</sup>。但在 CYP2C19 基因多态性的影响下,对于中间、慢代谢型群体采取个体化指导治疗是有益的,尽管出血风险可能更大<sup>[43]</sup>。Wang 等<sup>[43]</sup>的试验结果证明了 CYP2C19 基因指导性治疗在脑血管疾病中的益处,但这项试验只涉及了轻度脑卒中的患者,而实际上中、重度脑卒中患者的比例更大,且如前文所述,中国人(亚洲人种)的缺失等位基因携带率更高,人种因素干扰了试验结果<sup>[44]</sup>。在此基础上,Pan 等<sup>[45]</sup>发现指导性治疗的效果在短期内(1 周)令人满意,随着时间推移,指导性治疗和标准治疗(阿司匹林)之间的差异会减弱。另一项后续研究<sup>[46]</sup>则表明,指导性治疗在低风险的轻度脑卒中患者中的益处要优于高风险患者。最近一项荟萃分析<sup>[47]</sup>表明,携带缺失等位基因的缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作患者服用 CPG 发生脑卒中和各种复合心血管事件的概率要显著高于非携带者。显然,还需要进一步的试验来证明,中、重度脑卒中患者也能从指导性治疗中获益。

### 3.3 PAD

在各种 PAD 中,阿司匹林是抗血小板治疗的基石,且在预防症状性 PAD 相关血栓事件中得到高等级推荐<sup>[48]</sup>。阿司匹林、CPG 单独使用或者联合用药后的降级治疗是目前常用的治疗策略,多个研究表明阿司匹林能或不能减少患者术后的相关风险<sup>[49-51]</sup>。对于 CPG 的基因指导个体化治疗而言,目前的研究数据较少,EUCLID 试验有近 14 000 例患者参与,最终表明

TGL 和 CPG 给予 PAD 患者的获益与风险相似<sup>[24]</sup>。另一项试验在调整 EUCLID 试验相关基线特征的基础上也得出了和原试验几乎相同的结论<sup>[52]</sup>。最近的一项回顾性研究中, Lee 等<sup>[53]</sup>纳入了 278 例因严重下肢缺血而接受腔内干预的患者(其中正常代谢型患者 153 例、中间代谢型患者 79 例、慢代谢型患者 46 例), 1 年随访后发现患者的无截肢生存率依次为正常代谢型 82.1%、中间代谢型 66.1%、慢代谢型 56.6%; 全因死亡率依次为正常代谢型 83.7%、中间代谢型 72.2%、慢代谢型 71.3%; 三组均有统计学差异。但由于缺乏随机性, 证据等级并不高。令人兴奋的是, 一项有关 CYP2C19 多态性在 PAD 抗血小板治疗中的指导作用的随机对照试验(GENPAD 试验)<sup>[54]</sup>已经注册, 有可能为指导性治疗提供进一步证据。而一项相关的荟萃分析显示, 携带缺失基因的 PAD 患者与 CR 和 CPG 有效性下降有关。但由于仅纳入了非随机对照试验, 证据等级有待考究。实际上, 本研究团队在临床实践中, 即使已经明确患者是缺失基因的携带者, 绝大部分患者会接受阿司匹林联合 CPG 的长期治疗, 很少有患者能够接受 TGL 或 PSG 的治疗, 这与中国的现实国情有关。

#### 4 总结和展望

抗血小板治疗一直是心内科、神经外科及血管外科等诸多科室所必备的治疗方法之一, 经典的抗血小板药, 如阿司匹林和 CPG 等, 在临床中仍处于优势地位, 由于 CYP2C19 基因多态性与阿司匹林的药物代谢及作用机制关系不大, 因此没有过多介绍。作为抗血小板治疗的重要组成部分, CR 以及其与 CYP450 氧化酶的关系已经逐渐得到临床医生的认识, 由此所引发的个体化指导治疗需求促使 TGL 与 PSG 等药物的出现与相关研究。而且大量的临床随机对照试验也表明对于已明确为中间、慢代谢型的患者, 使用 TGL 等药物替代 CPG 能为患者带来比安慰剂对照具有统计学差异的获益。但目前个体化指导治疗并未大规模开展, 一方面是因为美国食品药品监督管理局及欧美相关指南并不建议对所有患者进行常规基因型检测, 除非患者具有会导致不良结局的高危因素<sup>[33-34, 55-56]</sup>; 另一方面, 即使掌握了患者的基因型, 临床医生也会从费用、依从性、获益与风险等方面进行综合考虑, 从而放弃个体化指导治疗。总之, 在临床工作中应该具有相关 CR 的概念和意识, 对于确定中间、慢代谢型的患者, 有必要向其推荐个体化治疗方案, 以减小患者术后发生不良事件的概率, 提高医疗效率, 避免多次就诊造成浪费。随着相关基因型研究的深入, 不确定基因型(\*9、\*12、\*14)的作用可能会进一步被阐明, 有助于制定更有效的治疗方案。

#### 参考文献

- [1] Botton MR, Whirl-Carrillo M, Del Tredici AL, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C19[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(2):352-366.
- [2] Scott SA, Sangkuhl K, Shuldiner AR, et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, 22(2):159-165.
- [3] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JR 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2002, 288(19):2411-2420.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 抗血小板治疗中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(3):183-194.
- [5] Lewis JP, Backman JD, Reny JL, et al. Pharmacogenomic polygenic response score predicts ischaemic events and cardiovascular mortality in clopidogrel-treated patients[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2020, 6(4):203-210.
- [6] Verma SS, Bergmeijer TO, Gong L, et al. Genomewide association study of platelet reactivity and cardiovascular response in patients treated with clopidogrel: a study by the international clopidogrel pharmacogenomics consortium[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 108(5):1067-1077.
- [7] Goldstein JA, de Morais SM. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily[J]. *Pharmacogenetics*, 1994, 4(6):285-299.
- [8] Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact[J]. *Drug Metab Rev*, 2009, 41(2):89-295.
- [9] Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2022 update[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 112(5):959-967.
- [10] Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 90(2):328-332.
- [11] Desta Z, Zhao X, Shin JG, et al. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(12):913-958.
- [12] Coccheri S. Antiplatelet drugs—Do we need new options? With a reappraisal of direct thromboxane inhibitors[J]. *Drugs*, 2010, 70(7):887-908.
- [13] 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.
- [14] 单清, 孙安修. 质子泵抑制剂预防性应用专家共识(2018)[J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(12):1775-1781.
- [15] Geisler T, Langer H, Wydymus M, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(20):2420-2425.
- [16] Spiliopoulos S, Pastromas G, Diamantopoulos A, et al. Efficacy of clopidogrel treatment and platelet responsiveness in peripheral arterial procedures[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(15):2205-2217.
- [17] Le Quellec S, Bordet JC, Negrier C, et al. Comparison of current platelet functional tests for the assessment of aspirin and clopidogrel response. A review of the literature[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116(4):638-650.
- [18] Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation[J]. *JAMA*, 2010, 303(8):754-762.
- [19] Zhang Y, Chou JW, Huang WT, et al. Platelet reactivity testing in peripheral artery disease[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2022, 79(16):1312-1322.
- [20] Aradi D, Storey RF, Komócsi A, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(4):209-215.
- [21] Gross L, Aradi D, Sibbing D. Platelet function testing in patients on antiplatelet

- medications[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2016, 42(3):306-320.
- [22] 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 [J]. *Lancet*, 2010, 376(9749):1320-1328.
- [23] Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21):2032-2042.
- [24] Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(1):32-40.
- [25] Tsigkou V, Siasos G, Rovos K, et al. Peripheral artery disease and antiplatelet treatment[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 39:43-52.
- [26] Varenhorst C, James S, Erlinge D, et al. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(14):1744-1752.
- [27] Lin Y, Cai Z, Dong S, et al. Comparative efficacy and safety of antiplatelet or anticoagulant therapy in patients with chronic coronary syndromes after percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:992376.
- [28] Kim HS, Kang J, Hwang D, et al. Prasugrel-based de-escalation of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS): an open-label, multicentre, non-inferiority randomised trial [J]. *Lancet*, 2020, 396(10257):1079-1089.
- [29] Lee CR, Thomas CD, Beitelshes AL, et al. Impact of the CYP2C19\*17 allele on outcomes in patients receiving genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(3):705-715.
- [30] 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(8):849-857.
- [31] Dayoub EJ, Seigerman M, Tuteja S, et al. Trends in platelet adenosine diphosphate P2Y12 receptor inhibitor use and adherence among antiplatelet-naïve patients after percutaneous coronary intervention, 2008—2016[J]. *JAMA Intern Med*, 2018, 178(7):943-950.
- [32] Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10233):1374-1381.
- [33] 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]. *Eur Heart J*, 2021, 42(14):1289-1367.
- [34] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2014, 130(25):e344-e426.
- [35] Galli M, Benenati S, Capodanno D, et al. Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2021, 397(10283):1470-1483.
- [36] Galli M, Benenati S, Franchi F, et al. Comparative effects of guided vs. potent P2Y12 inhibitor therapy in acute coronary syndrome: a network meta-analysis of 61 898 patients from 15 randomized trials[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(10):959-967.
- [37] Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y<sub>12</sub> inhibitors in primary PCI [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17):1621-1631.
- [38] Tuteja S, Glick H, Mathai W, et al. Prospective CYP2C19 genotyping to guide antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a pragmatic randomized clinical trial[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2020, 13(1):e002640.
- [39] Pereira NL, Farkouh ME, So D, et al. Effect of genotype-guided oral P2Y12 inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: the TAILOR-PCI randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 324(8):761-771.
- [40] Zheng YY, Wu TT, Yang Y, et al. Personalized antiplatelet therapy guided by a novel detection of platelet aggregation function in stable coronary artery disease patients undergoing percutaneous coronary intervention: a randomized controlled clinical trial[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2020, 6(4):211-221.
- [41] Xiong Y, Bath PM. Antiplatelet therapy for transient ischemic attack and minor stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(11):3472-3474.
- [42] Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, et al. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10123):850-859.
- [43] Wang Y, Meng X, Wang A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in CYP2C19 loss-of-function carriers with stroke or TIA [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(27):2520-2530.
- [44] Liuzzo G, Patrono C. Give genotype-guided dual antiplatelet therapy a second CHANCE[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(10):938-939.
- [45] Pan Y, Meng X, Jin A, et al. Time course for benefit and risk with ticagrelor and aspirin in individuals with acute ischemic stroke or transient ischemic attack who carry CYP2C19 loss-of-function alleles: a secondary analysis of the CHANCE-2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(8):739-745.
- [46] Wang A, Meng X, Tian X, et al. Ticagrelor aspirin vs clopidogrel aspirin in CYP2C19 loss-of-function carriers with minor stroke or TIA stratified by risk profile[J]. *Neurology*, 2023, 100(5):e497-e504.
- [47] Pan Y, Chen W, Xu Y, et al. Genetic polymorphisms and clopidogrel efficacy for acute ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis[J]. *Circulation*, 2017, 135(1):21-33.
- [48] Foley TR, Waldo SW, Armstrong EJ. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease[J]. *Vasc Med*, 2016, 21(2):156-169.
- [49] Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials[J]. *JAMA*, 2009, 301(18):1909-1919.
- [50] Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2010, 303(9):841-848.
- [51] Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease[J]. *BMJ*, 2008, 337:a1840.
- [52] Jones WS, Baumgartner I, Hiatt WR, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel in patients with prior lower extremity revascularization for peripheral artery disease[J]. *Circulation*, 2017, 135(3):241-250.
- [53] Lee J, Cheng N, Tai H, et al. CYP2C19 polymorphism is associated with amputation rates in patients taking clopidogrel after endovascular intervention for critical limb ischaemia[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2019, 58(3):373-382.
- [54] Kranendonk J, Willems LH, Vijver-Coppen RV, et al. CYP2C19 genotype-guided antithrombotic treatment versus conventional clopidogrel therapy in peripheral arterial disease: study design of a randomized controlled trial (GENPAD) [J]. *Am Heart J*, 2022, 254:141-148.
- [55] Huang S, Yang S, Ly S, et al. Clinical non-effectiveness of clopidogrel use for peripheral artery disease in patients with CYP2C19 polymorphisms: a systematic review[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2022, 78(8):1217-1225.
- [56] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions [J]. *Circulation*, 2011, 124(23):e574-e651.