DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.09.002
文章编号: 1005-8982 (2025) 09-0007-06

心脏疾病专题·论著

SLCO1B1 和 ApoE 基因多态性对氯吡格雷治疗的超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者的影响*

黄玉斌¹, 张树江², 王久凯², 王宇飞²

(北大荒集团建三江医院, 1. 检验科, 2. 心血管内科, 黑龙江 佳木斯 156300)

摘要: 目的 探讨有机阴离子转运多肽1B1(OATP1B1;编码基因SLCO1B1)和载脂蛋白E(ApoE)基因多态性对氯吡格雷治疗的超高危动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)患者的影响。**方法** 选取2023年1月—2024年1月在北大荒集团建三江医院接受治疗的183例超高危ASCVD患者,收集患者的临床资料。所有患者接受氯吡格雷治疗,根据患者是否发生氯吡格雷抵抗进行分组。检测患者的SLCO1B1和ApoE基因型,分析SLCO1B1及ApoE基因多态性与ASCVD患者治疗中发生氯吡格雷抵抗的关系。**结果** 183例患者中发生氯吡格雷抵抗的占比为27.87%(51/183)。抵抗组与敏感组胆固醇水平、白细胞计数和糖尿病患病率的比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。抵抗组SLCO1B1的1a/1b、1b/1b型构成比高于敏感组($P < 0.05$)。抵抗组SLCO1B1的15等位基因构成比低于敏感组($P < 0.05$),SLCO1B1的1b等位基因构成比高于敏感组($P < 0.05$)。抵抗组ApoE的e3/e4和e4/e4基因型构成比高于敏感组($P < 0.05$)。抵抗组ApoE的e4等位基因构成比高于敏感组($P < 0.05$)。**结论** SLCO1B1及ApoE基因多态性与ASCVD患者氯吡格雷抵抗有关。

关键词: 动脉粥样硬化性心血管疾病;有机阴离子转运多肽1B1;载脂蛋白E;氯吡格雷

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

Impact of SLCO1B1 and ApoE gene polymorphisms on clopidogrel response in the very high-risk atherosclerotic cardiovascular disease patients*

Huang Yu-bin¹, Zhang Shu-jiang², Wang Jiu-kai², Wang Yu-fei²

(1. Department of Laboratory Medicine, 2. Department of Cardiovascular Medicine, Beidahuang Group Jiansanjiang Hospital, Jiamusi, Heilongjiang 156300, China)

Abstract: Objective To investigate the influence of organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1, encoded by SLCO1B1) and apolipoprotein E (ApoE) gene polymorphisms on clopidogrel response in very high-risk atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) patients. **Methods** We enrolled 183 very high-risk ASCVD patients treated with clopidogrel at our hospital from January 2023 to January 2024. Patients were stratified into resistant ($n = 51$) and sensitive ($n = 132$) groups based on clopidogrel response. SLCO1B1 and ApoE genotypes were determined, and their associations with clinical parameters were analyzed. **Results** The clopidogrel resistance rate was 27.87% (51/183). The resistant group showed significantly higher cholesterol levels ($P < 0.05$), leukocyte counts ($P < 0.05$), and diabetes prevalence ($P < 0.05$) compared to the sensitive group. Genetic analysis revealed higher

收稿日期: 2024-12-29

* 基金项目: 黑龙江省卫生健康委科研课题(No: 20230303010159);中国高校产学研创新基金(No: 2024GR031)

[通信作者] 张树江, E-mail: zhangss197409@163.com; Tel: 13836631187

frequencies of SLC01B1 1a/1b and 1b/1b genotypes in resistant patients (both $P < 0.05$); Lowered 15 and increased 1b allele frequencies in resistant group (both $P < 0.05$); Greater prevalence of ApoE e3/e4 and e4/e4 genotypes in resistant patients (both $P < 0.05$); Higher e4 allele frequency in resistant group ($P < 0.05$). **Conclusion** Both SLC01B1 and ApoE polymorphisms significantly associate with clopidogrel resistance in ASCVD patients, suggesting potential pharmacogenetic markers for antiplatelet therapy optimization.

Keywords: atherosclerotic cardiovascular disease; organic anion transporting polypeptide 1B1; apolipoprotein E; clopidogrel

动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 指临床明确诊断的动脉粥样硬化性疾病, 包括急性冠状动脉综合征、稳定性冠心病、血运重建术后、缺血性心肌病、缺血性卒中、短暂性脑缺血发作、外周动脉粥样硬化疾病等, 致残率和致死率高^[1-2]。血脂异常是 ASCVD 的主要危险因素之一, 其管理和治疗对预防 ASCVD 的进展至关重要^[3]。因能降低胆固醇水平, 他汀类药物已成为治疗血脂异常超高危 ASCVD 的主要手段^[4]。此外, 氯吡格雷作为一种抗血小板药物, 通过抑制血小板聚集, 广泛应用于冠状动脉疾病等 ASCVD 相关疾病的治疗^[5]。然而, 由于个体生物差异, 部分患者表现出对氯吡格雷的抵抗, 影响治疗效果。高胆固醇水平被认为可能增加氯吡格雷抵抗的风险, 提示血脂管理在氯吡格雷治疗中的重要性^[6]。近年来, 基因多态性在个体化医疗中的重要性日益凸显, 有机阴离子转运多肽 1B1 (organic anion transporting polypeptides 1 B1, OATP1B1; 编码基因 SLC01B1) 和载脂蛋白 E (Apolipoprotein E, ApoE) 2 个基因在药物代谢和药效中扮演重要角色^[7]。SLC01B1 基因影响药物从血液中清除的速度, 其 T521C 位点也被发现与药物代谢的差异相关, 可能影响氯吡格雷的治疗反应。而 ApoE 基因影响脂质代谢, 这可能与氯吡格雷抵抗现象有关。因此, 本研究旨在探讨 SLC01B1 和 ApoE 基因多态性如何影响超高危 ASCVD 患者对氯吡格雷的治疗反应, 以期为临床提供更精准的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2023 年 1 月—2024 年 1 月在北大荒集团建三江医院接受治疗的 183 例超高危 ASCVD 患者, 收集患者的临床资料。所有患者接受氯吡格雷治疗, 根据患者是否发生氯吡格雷抵抗进行分组。

纳入标准: ①符合《超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理中国专家共识》^[8] 的诊断标准; ②所有患者接受氯吡格雷治疗; ③临床资料完整, 且依从性好。排除标准: ①既往服用其他抗血小板药物; ②合并恶性肿瘤或器官功能障碍; ③存在其他心脑血管疾病; ④存在凝血功能障碍或免疫系统疾病; ⑤需服用阿司匹林的急性心肌梗死患者。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者和家属均知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 通过医院病历收集系统和调查问卷等形式收集患者的基本资料, 包括性别、年龄、基础疾病史、吸烟史、饮酒史等信息, 并采集患者空腹外周静脉血, 采用生化分析仪检测血清白细胞计数、胆固醇、甘油三酯等指标。

1.2.2 治疗与分组方法 所有患者接受硫酸氢氯吡格雷片 (石家庄石药集团欧意药业有限公司, 国药准字: H20193160, 规格: 75 mg/片) 治疗, 75 mg/次, 1 次/d。在给药前、给药后第 7 天采集患者空腹肘静脉血, 使用 5 μ mol/L ADP 作为诱导剂, 通过光比浊法测定血小板最大聚集率的变化, 若差值 $\leq 10\%$, 则判定为存在氯吡格雷抵抗。

1.2.3 基因检测方法 采集患者空腹状态下的外周静脉血 2 mL, 使用含乙二胺四乙酸二钾的抗凝管进行样本收集与保存。样本与检测试剂盒自带的样品处理液按 1:24 比例混合, 充分混匀后室温静置 5 min。使用 SLC01B1 (T521C, rs4149056) 和 ApoE 基因多态性检测试剂盒, 通过探针与不同等位基因的杂交温度差异, 定性检测样品中 SLC01B1 和 ApoE 的基因多态性。针对该位点, 设计特异性引物进行扩增, 并通过荧光标记探针与扩增产物杂交。通过熔解曲线分析, 用不同基因型特有的熔解峰图和 T_m 值进行基因型的定性判定。根据检测结果将 SLC01B1 521T >C 各基因型患者分为 TT 组和 TC+CC 组。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 27.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

183 例患者中发生氯吡格雷抵抗的为 51 例, 占

比 27.87%, 纳入抵抗组; 其余 132 例为敏感组。抵抗组与敏感组的糖尿病患病率、总胆固醇、白细胞计数比较, 经 χ^2/t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 抵抗组糖尿病患病率、总胆固醇、白细胞计数均高于敏感组。抵抗组与敏感组的性别构成、年龄、体质量指数、高血压、高脂血症、吸烟史、饮酒史、红细胞计数、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、心功能分级、冠状动脉病变血管、疾病类型比较, 经 χ^2/t 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者基本资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	高血压 例(%)	糖尿病 例(%)	高脂血症 例(%)
抵抗组	51	33/18	65.83 ± 7.13	23.78 ± 3.26	24(47.06)	14(27.45)	19(37.25)
敏感组	132	82/50	66.06 ± 7.25	23.61 ± 3.19	68(51.52)	18(13.64)	40(30.30)
χ^2/t 值		0.105	0.193	0.321	0.292	4.866	0.814
<i>P</i> 值		0.746	0.847	0.748	0.589	0.027	0.367

组别	吸烟 例(%)	饮酒 例(%)	白细胞计数/($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	红细胞计数/($\times 10^{12}/L$, $\bar{x} \pm s$)	总胆固醇/(nmol/L, $\bar{x} \pm s$)	甘油三酯/(nmol/L, $\bar{x} \pm s$)
抵抗组	20(39.22)	23(45.10)	6.78 ± 0.72	4.47 ± 0.53	5.48 ± 0.56	1.78 ± 0.34
敏感组	41(31.06)	45(34.09)	6.45 ± 0.66	4.45 ± 0.52	5.21 ± 0.43	1.75 ± 0.32
χ^2/t 值	1.101	1.909	2.956	0.232	3.488	0.559
<i>P</i> 值	0.294	0.167	0.004	0.817	0.001	0.577

组别	高密度脂蛋白胆固醇/(nmol/L, $\bar{x} \pm s$)	低密度脂蛋白胆固醇/(nmol/L, $\bar{x} \pm s$)	心功能分级 例(%)		冠状动脉病变血管 例(%)		疾病类型 例(%)		
			II 级	III 级	单支	多支	ST 段抬高心肌梗死	非 ST 段抬高心肌梗死	不稳定型心绞痛
抵抗组	1.09 ± 0.22	3.33 ± 0.27	23(45.10)	28(54.90)	29(56.86)	22(43.14)	21(41.18)	20(39.22)	10(19.61)
敏感组	1.15 ± 0.24	3.30 ± 0.25	58(43.94)	74(56.06)	82(62.12)	50(37.88)	55(41.67)	48(36.36)	29(21.97)
χ^2/t 值	1.551	0.712	0.020		0.426			0.179	
<i>P</i> 值	0.123	0.478	0.887		0.514			0.914	

2.2 两组患者 SLCO1B1 基因多态性比较

抵抗组与敏感组的 SLCO1B1 基因型构成比比较, 经 χ^2 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 抵抗组 SLCO1B1 的 1a/1b、1b/1b 型构成比高于敏感组。

抵抗组与敏感组的 SLCO1B1 等位基因构成比比较, 经 χ^2 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 抵抗组 SLCO1B1 的 15 等位基因构成比低于敏感组, SLCO1B1 的 1b 等位基因构成比高于敏感组。见表 2。

表 2 两组患者 SLCO1B1 基因多态性比较 例(%)

组别	<i>n</i>	基因型						等位基因		
		15/15	1a/15	1a/1a	1a/1b	1b/15	1b/1b	15	1a	1b
抵抗组	51	1(1.96)	3(5.88)	2(3.92)	17(33.33)	6(11.76)	22(43.14)	11(10.78)	24(23.53)	67(65.69)
敏感组	132	2(1.52)	20(15.15)	17(12.88)	25(18.94)	32(24.24)	36(27.27)	56(21.21)	79(29.92)	129(48.86)
χ^2 值					14.402				9.328	
<i>P</i> 值					0.013				0.009	

2.3 SLCO1B1 521T >C 各基因型患者治疗后血脂水平比较

SLCO1B1 521T >C 各基因型检测结果显示, TT 组 126 例, TC+CC 组 57 例。TT 组与 TC+CC 组 LDL-C 水平的比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); TT 组 LDL-C 水平高于 TC+CC 组。TT 组与 TC+CC 组 TC、TG 和 HDL-C 水平的比较, 经 t 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者 ApoE 基因多态性比较

抵抗组与敏感组的 ApoE 基因型构成比比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 抵抗组

表 3 SLCO1B1 521T >C 各基因型患者治疗后血脂水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TC	TG	LDL-C	HDL-C
TT 组	126	3.52 ± 0.78	1.13 ± 0.35	2.82 ± 0.42	1.13 ± 0.34
TC+CC 组	57	3.48 ± 0.76	1.09 ± 0.32	2.07 ± 0.37	1.17 ± 0.36
t 值		0.324	0.735	11.596	0.724
P 值		0.746	0.463	0.000	0.470

ApoE 的 e3/e4 和 e4/e4 基因型构成比高于敏感组。抵抗组与敏感组的 ApoE 等位基因构成比比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 抵抗组 ApoE 的 e4 等位基因构成比高于敏感组。见表 4。

表 4 两组患者 ApoE 基因多态性比较 例(%)

组别	<i>n</i>	基因型				等位基因				
		e3/e3	e2/e4	e2/e2	e2/e3	e3/e4	e4/e4	e2	e3	e4
抵抗组	51	14(27.45)	3(5.88)	1(1.96)	13(25.49)	11(21.57)	9(17.65)	18(17.65)	52(50.98)	32(31.37)
敏感组	132	55(41.67)	20(15.15)	4(3.03)	43(32.58)	7(5.30)	3(2.27)	71(26.89)	160(60.61)	33(12.50)
χ^2 值		28.399				18.519				
P 值		0.000				0.000				

3 讨论

严格血脂控制和预防血栓形成是治疗超高危 ASCVD 患者的关键^[9-10]。氯吡格雷作为一种新一代血小板活化抑制剂, 因其迅速起效及显著的抗血栓效果而被广泛应用^[11]。氯吡格雷能有效抑制血小板聚集, 具有温和的抗凝疗效和较低的不良反应, 确保了治疗的安全性和可靠性。然而, 氯吡格雷抵抗现象可能影响其治疗效果, 这种抵抗与基因多态性有关, 基因变异可能显著影响氯吡格雷的疗效和安全性^[12]。目前的研究表明, SLCO1B1 和 ApoE 基因的多态性可能影响他汀类药物的降脂效果, 进一步影响治疗 ASCVD 的成效^[13-14]。袁兆春等^[15]的研究结果则显示, 发生氯吡格雷抵抗的患者 TC 和 LDL-C 水平均高于未发生抵抗的患者, 且 HDL-C 水平降低了 12.17%。这说明脂质代谢异常也会影响氯吡格雷的治疗效果, 所以 SLCO1B1 和 ApoE 基因的多态性对降脂效果的影响也可能进一步影响氯吡格雷抵抗的发生。

本研究结果显示, 183 例患者中发生氯吡格雷抵抗的占比为 27.87%。抵抗组患者胆固醇水平和白细胞计数均高于敏感组, 且合并糖尿病的占比

更高。白细胞计数作为一种炎症标志物, 其升高与心血管事件的风险增加密切相关^[16]。在 ASCVD 患者中, 血小板聚集与炎症因子之间相互作用^[17], 这些炎症因子可以调节血小板功能, 从而影响氯吡格雷的抗血小板活性^[18]。因此, 较高的白细胞计数可能表明体内存在较强的炎症反应, 这可能削弱氯吡格雷的疗效。此外, 糖尿病患者的血小板抑制率通常较低, 这一现象可能与高血糖状态下 CYP 酶的活性降低有关。HU 等^[19]的研究结果显示, 高血糖小鼠模型中 CYP 酶活性的降低, 会减弱氯吡格雷的活化, 从而导致抗血小板效果不佳。此外, 长期的高血糖水平可能导致血小板信号通路的调整, 减弱血小板对抗血小板药物的响应, 这也是在糖尿病患者中观察到的氯吡格雷抵抗的潜在机制^[20]。糖尿病还可能影响药物的肠道吸收和肝脏代谢, 这进一步影响药物的生物利用度和血药浓度, 从而影响治疗效果。王亚娟等^[21]曾评估缺血性脑卒中患者发生氯吡格雷抵抗的危险因素, 结果显示合并糖尿病 [$\hat{O}R = 0.851$ (95% CI: 0.707, 1.191)] 以及白细胞计数增加 [$\hat{O}R = 1.065$ (95% CI: 1.065, 1.432)] 的患者, 发生氯吡格雷抵抗的风险更高。这些指标的共同点在于其均能通过

影响炎症反应、血小板功能和药物代谢机制,间接或直接影响氯吡格雷的抗血小板疗效。

SLCO1B1基因编码的OATP1B1是一种主要在肝脏表达的摄入转运蛋白,关键在于内源性和外源性物质的转运,包括多种药物^[22]。其单核苷酸多态性,特别是388A>G和521T>C,结合产生不同的单体型如*1a、*1b、*5和*15,这些基因多态性显著影响药物的药代动力学和疗效。SLCO1B1基因的多态性与各种疾病状态的药物反应性有关,熊印祥等^[23]的研究结果表明,非酒精性脂肪肝患者的*1a/*1a和*1a/*1b基因型频率显著高于健康人,说明其可能增加疾病的易感性。在本研究中,氯吡格雷抵抗组的SLCO1B1的1a/1b、1b/1b型构成比高于敏感组,暗示这些基因型可能与氯吡格雷的代谢和抗血小板效果减弱相关。此外,基因型如*15和*1b的频率也可能影响药物的代谢路径,从而减少氯吡格雷的活化,增加抵抗的风险。高生云等^[24]的研究结果也显示,SLCO1B1基因的1b/15型与TC、TG、LDL-C水平的升高相关,而1a/1b型与HDL-C水平的降低有关,1b/1b型则同样影响TG、HDL-C水平。此外,SLCO1B1基因T521C多态性位点的变异对药物代谢和治疗反应也有重要影响。本研究结果显示,治疗后,SLCO1B1基因TT型患者的LDL-C水平高于TC+CC型患者,这提示T521C基因位点的T等位基因可能与较好的治疗反应相关。因为T521C位点的C等位基因与OATP1B1转运蛋白的功能降低相关,从而影响脂质代谢和药物的清除速率,可能导致氯吡格雷等药物的疗效下降。而TT型患者则因转运蛋白功能相对较好,能够更有效地清除药物,促进血脂水平的更好控制。

ApoE作为一种关键的载脂蛋白,通过与乳糜微粒受体的结合参与调节脂代谢。ApoE基因包含3种主要等位基因:ε2、ε3和ε4,分别由rs429358和rs7412两个多态性位点确定。根据XIA等^[25]的研究结果,ε4等位基因特别与胆固醇调控相关,其表达与高脂血症、冠心病和阿尔茨海默病等疾病的风险增高相关。据统计,ApoE ε4等位基因的携带者在亚洲人群中较少,但这一基因变异与氯吡格雷抵抗现象的发生密切相关^[26]。ApoE ε4突变可能导致脂代谢调控功能异常,血脂升高和血液黏稠度增加,这些变化不仅影响器官的微循环,还可能通过激活血小板和加速凝血因子释放,促进

血小板聚集和高凝状态的形成。本研究中,抵抗组ApoE的ε3/ε4和ε4/ε4基因型构成比高于敏感组,且抵抗组ApoE的ε4等位基因频率比敏感组升高。因此,ApoE基因多态性,尤其是ε4突变,可能是影响氯吡格雷抗血小板疗效的重要遗传因素。刘胜泉等^[27]的研究结果也表明,氯吡格雷抵抗组ε3/ε4和ε4/ε4基因型分别比敏感组增加了13.69%和12.90%,与本研究结果相一致。也有研究表明^[28],ApoE中ε3型人群患脑梗死、冠心病及阿尔茨海默病等的发病风险处于正常水平;ε2型人群的发病风险较低;而ε4型人群发病风险偏高。骆姝琳等^[29]的研究观察到ε2型在男性群体中的占比低于女性群体,与之相反,ε4型在男性群体中的占比则高于女性群体,推测血脂异常人群中男性罹患疾病的风险要显著高于女性。此外,SLCO1B1*5等位基因(rs4149056,c.521T>C)的频率在不同种族和性别中存在显著差异,欧洲人群中频率较高,南亚和非洲人群较低。女性可能因激素水平对药物代谢的影响而对他汀类药物更敏感,而男性携带者发生他汀相关疾病的风险较高。这些差异提示临床需结合种族和性别因素进行个体化用药,以优化他汀类药物的疗效和安全性。

综上所述,本研究深入探讨了SLCO1B1基因多态性对氯吡格雷抵抗的影响,发现特定的基因型可能通过调节血脂水平影响氯吡格雷的疗效及其抵抗性。这提示在氯吡格雷治疗前进行基因型检测可能有助于预测治疗响应,从而优化治疗方案。尽管如此,本研究的样本量限制了其结论的普适性,未来研究需扩大样本规模,通过前瞻性进一步验证基因多态性与氯吡格雷抵抗的关系,并探索基于基因型的个体化用药策略,以验证这些基因多态性对长期疗效的影响,达到提升治疗效果并降低不良反应的目的。

参 考 文 献 :

- [1] MENNINI F S, SCORTICCHINI M, COLIVICCHI F, et al. The economic burden of atherosclerotic cardiovascular disease in Italy[J]. *Clin Drug Investig*, 2024, 44(10): 739-747.
- [2] SIA C H, SIMON O, LOH P H, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease landscape in Singapore[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1342698.
- [3] 关旭敏,吴寿岭,夏云龙. 高密度脂蛋白胆固醇对动脉粥样硬化性心血管疾病及肿瘤发生风险的影响[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(7): 711-716.

- [4] 胡群亮, 田竺, 张盛蕊, 等. PCSK9 抑制剂联合阿托伐他汀对颅内动脉粥样硬化性狭窄的治疗效果[J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(4): 349-354.
- [5] 张文丽, 陈国芳, 周晓亚, 等. 强化剂量氯吡格雷或西洛他唑联合阿司匹林治疗携带 *CYP2C19* 功能缺失等位基因的老年穿支动脉粥样硬化病患者的疗效[J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(7): 116-120.
- [6] KORISH A A. Clopidogrel prophylaxis abates myocardial ischemic injury and inhibits the hyperlipidemia-inflammation loop in hypercholesterolemic mice[J]. Arch Med Res, 2020, 51(6): 515-523.
- [7] NIU R B, DONG X X, GUO L P, et al. Study on the relationship between *SLCO1B1* and *APOE* gene polymorphisms and the risk of coronary heart disease in the Mongolian population[J]. Clin Exp Hypertens, 2021, 43(8): 788-792.
- [8] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(4): 280-286.
- [9] GARCÍA-ESCOBAR A, LÁZARO-GARCÍA R, CABRERA J Á, et al. High systemic inflammation as a novel cardiovascular risk factor and target for anti-cytokine therapy: comment regarding the triglyceride glucose index[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2024, 40(4): 945-948.
- [10] BENDARY A, ZARIF B, BADRAN H M, et al. Boosting protection for patients with non-acute cardiovascular disease: a focus on antithrombotic regimen (a consensus expert opinion from the Egyptian Society of Cardiology working group of thrombosis and prevention)[J]. Egypt Heart J, 2023, 75(1): 40.
- [11] 李燕, 王春, 董路晨, 等. 阿托伐他汀联合氯吡格雷对腔隙性脑梗死患者凝血功能、Hcy、hs-CRP 水平、动脉粥样硬化斑块及神经功能的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(8): 797-801.
- [12] LIU T Z, CHEN L, DENG S Y, et al. Subacute in-stent thrombosis after carotid artery stenting in a patient with gene polymorphisms associated with aspirin and clopidogrel resistance: a case report[J]. Thromb J, 2024, 22(1): 86.
- [13] CHO C K, MO J Y, KO E, et al. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of pitavastatin in relation to *SLCO1B1* genetic polymorphism[J]. Arch Pharm Res, 2024, 47(2): 95-110.
- [14] 李静, 袁圆, 马丽娟, 等. *SLCO1B1* 和 *APOE* 基因多态性对不同种类中等强度剂量他汀降脂疗效的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(18): 2626-2630.
- [15] 袁兆春, 牛祥, 芦伟, 等. *CYP2C19* 基因多态性与老年冠状动脉粥样硬化性心脏病患者氯吡格雷抵抗的关系分析[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(6): 653-655.
- [16] JIANG W C, HUANG G, DU J F, et al. White blood cell counts can predict 4-year cardiovascular disease risk in patients with stable coronary heart disease: a prospective cohort study[J]. Front Cardiovasc Med, 2024, 11: 1358378.
- [17] 于莉莉, 孟中华, 王婷婷, 等. AIM2 炎症小体在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(8): 50-55.
- [18] WANG X L, DENG H F, LI T, et al. Clopidogrel reduces lipopolysaccharide-induced inflammation and neutrophil-platelet aggregates in an experimental endotoxemic model[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2019, 33(4): e22279.
- [19] HU L, TANG Y, SHENG X H, et al. Anti-platelet therapy in mild cerebral infarction patients on the basis of *CYP2C19* metabolizer status[J]. Cell Transplant, 2019, 28(8): 1039-1044.
- [20] 尹朝霞, 罗友连, 谈思雯, 等. 社区动脉粥样硬化性心血管疾病高危人群血压和血糖控制情况及控制不佳原因的调查研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(10): 1197-1205.
- [21] 王亚娟, 赵燕, 李维亮, 等. 缺血性脑卒中患者发生氯吡格雷抵抗的危险因素分析[J]. 药学实践与服务, 2024, 42(1): 32-37.
- [22] KOTLIAROVA M S, SHCHULKIN A V, EROKHINA P D, et al. Generation of a cell line selectively producing functionally active *OATP1B1* transporter[J]. Biochemistry (Mosc), 2023, 88(9): 1267-1273.
- [23] 熊印祥, 宦丽君, 刘巧. 代谢相关脂肪性肝病患者 *SLCO1B1* 和 *APOE* 基因多态性与脂代谢紊乱关系研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(2): 206-209.
- [24] 高生云, 王磊. *SLCO1B1* 和 *APOE* 基因多态性与冠心病关系的研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2024, 16(1): 60-64.
- [25] XIA J G, HU S D, YIN C L, et al. A 6-month follow-up study of the relation between apolipoprotein E gene polymorphism and major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome[J]. Cardiology, 2018, 140(3): 187-193.
- [26] MAKKAR S R, LIPNICKI D M, CRAWFORD J D, et al. *APOE* ε4 and the influence of sex, age, vascular risk factors, and ethnicity on cognitive decline[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2020, 75(10): 1863-1873.
- [27] 刘胜泉, 陈小利, 王菲菲, 等. *CYP2C19* 及 *APOE* 基因多态性与 ACS 患者氯吡格雷抵抗的相关性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(14): 1758-1762.
- [28] 莫巧璇, 黄声淳, 吕微风. *APOE* 基因型多态性与血脂水平相关性研究及风险评估[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(13): 1593-1597.
- [29] 骆姝琳, 任凌雁, 陈琨, 等. 贵州地区 105 例血脂异常人群 *APOE* 和 *SLCO1B1* 基因多态性及血脂特征分析[J]. 贵州医科大学学报, 2022, 47(2): 155-162.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 黄玉斌, 张树江, 王久凯, 等. *SLCO1B1* 和 *ApoE* 基因多态性对氯吡格雷治疗的超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(9): 7-12.

Cite this article as: HUANG Y B, ZHANG S J, WANG J K, et al. Impact of *SLCO1B1* and *ApoE* gene polymorphisms on clopidogrel response in the very high-risk atherosclerotic cardiovascular disease patients[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(9): 7-12.