

冠心病 PCI 术后氯吡格雷药效与 CYP2C19 多态性的关系

董林, 包进, 赵昕亚, 徐菲

南京医科大学附属南京医院 南京市第一医院输血科, 江苏 南京 210006

摘要: **目的** 探讨冠心病患者经皮冠状动脉介入术(PCI)术后服用氯吡格雷药物反应性和 CYP2C19 基因多态性之间的关系。**方法** 收集 2018 年 1 月至 7 月确诊为冠心病并进行 PCI 手术服用氯吡格雷患者 231 例,根据 CYP2C19 基因多态性将所有病例分为快代谢组、中间代谢型、慢代谢型三组,通过血栓弹力图检测二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板抑制率(将抑制率 < 30% 定义为氯吡格雷低反应性)和二磷酸腺苷通道血凝块最大强度(MAADP) > 47 mm,运用 SPSS 统计分析三组间抑制率、氯吡格雷低反应性所占比率、MAADP > 47 mm 所占比率的差异。**结果** 231 例患者快代谢组 78 例、中间代谢型 126 例、慢代谢型 27 例,三组的 ADP 诱导血小板抑制率分别为(77.04 ± 23.38)%、(75.30 ± 28.67)%、(79.78 ± 28.29)% ,无统计学差异($P > 0.05$);三组氯吡格雷低反应性患者所占比率分别为 3.8%、10.3%、7.4% 无统计学差异($P > 0.05$);MAADP > 47 mm 三组所占比率分别为 3.85%、10.32%、3.70% 无统计学差异($P > 0.05$)。**结论** 冠心病 PCI 术后 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷药效间并无明显相关性。

关键词: 经皮冠状动脉介入术; CYP2C19 基因多态性; 二磷酸腺苷诱导血小板抑制率; 氯吡格雷

中图分类号: R 543.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)09-1230-04

Relationship between the efficacy of clopidogrel and CYP2C19 polymorphism after PCI for coronary heart disease

DONG Lin, BAO Jin, ZHAO Xin-ya, XU Fei

Department of Blood Transfusion, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210006, China

Corresponding author: BAO Jin, E-mail: 54929091@qq.com

Abstract: Objective To investigate the relationship between the drug responsiveness of clopidogrel and CYP2C19 gene polymorphism after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with coronary heart disease. **Methods** A total of 231 patients diagnosed as coronary heart disease and treated with clopidogrel after PCI from January to July 2018 were selected. According to CYP2C19 gene polymorphism, all cases were divided into fast metabolic type (Group A, $n = 78$), intermediate metabolic type (Group B, $n = 126$) and slow metabolic type (Group C, $n = 27$). The inhibition rate of adenosine diphosphate (ADP)-induced platelets (< 30% defined as clopidogrel hyporeactivity) and the maximum strength of ADP (MAADP) channel blood clots (> 47 mm) were detected by thromboelastography. Using SPSS statistical analysis, the differences in inhibition rate, the proportions of clopidogrel hyporeactivity and MAADP were analyzed among three groups. **Results** ADP-induced platelet inhibition rate were (77.04 ± 23.38)%, (75.30 ± 28.67)%, (79.78 ± 28.29)% respectively in group A, group B and group C, and there were no statistical differences among three groups ($P > 0.05$). There were no statistical differences in the proportion of patients with clopidogrel hyporeactivity (3.8% vs 10.3% vs 7.4%) and the proportion of MAADP > 47 mm (3.85% vs 10.32% vs 3.70%) among three groups (all $P > 0.05$). **Conclusion** There is no significant correlation between CYP2C19 gene polymorphism and clopidogrel efficacy after PCI for coronary heart disease.

Key words: Percutaneous coronary intervention; CYP2C19 gene polymorphism; ADP-induced platelet inhibition rate; Clopidogrel

经皮冠状动脉介入术治疗(PCI)可以明显改善 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的冠状动脉的供血,

已经成为治疗冠心病的重要手段之一,在 PCI 术后,常规服用氯吡格雷可以预防血栓形成,已经成为国内外临床指南推荐治疗药物之一。然而现有研究表明在 PCI 术后有大约有 4% ~ 30% 的病人在标准剂量的氯吡格雷治疗后,无法达到预期的抗血小板疗效^[1],从而造成心血管的不良事件发生,称之为氯吡格雷抵抗^[2]。氯吡格雷属于前体药物,需要经过肝脏内细胞色素酶 P450 (CYP450) 转化才可以产生具有活性的硫醇代谢物,而 CYP2C19 的遗传突变会导致氯吡格雷转化效率的降低^[3]。2010 年美国食品和药物监督管理局 (FDA),建议医师在 PCI 术后的患者检测 CYP2C19 的基因型,从而了解患者对氯吡格雷的代谢能力^[4],但是在我国还没有如此规定。然而目前对于不同 CYP2C19 基因型和氯吡格雷抵抗之间的关系有着截然相反的意见。血栓弹力图 (TEG) 是凝血功能检测的方法之一,可以以具体的血小板抑制率来全面反应患者对氯吡格雷的反应性。本研究通过同时检测 CYP2C19 基因多态性以及血栓弹力图检测的患者进行分析,旨在探讨两者检测结果的相关性,从而为临床指导用药提供支持。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究选取 2018 年 1 至 7 月于本院心内科冠心病重症监护病房 (CCU),接受住院治疗并进行 PCI 手术的冠状动脉粥样硬化性心脏病患者,共 231 例,其中男性 173 例,女性 58 例。入选标准:经冠状动脉造影手术确诊为冠心病;给予标准阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗并服用氯吡格雷 300 mg 24 h 或者 75 mg 超过 5 d。排除标准:阿司匹林、氯吡格雷禁忌者;凝血功能障碍者;血小板计数 $\geq 450 \times 10^9/L$ 或者 $\leq 100 \times 10^9/L$ 。

1.2 生化检验 采集患者相关生化检验指标,包括甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白 (LDL)、高密度脂蛋白 (HDL)、脂蛋白 a (Lpa)。

1.3 血栓弹力图 (TEG) 检测血小板抑制率 所有患者 PCI 术后次日空腹抽取静脉血,与含枸橼酸钠和肝素抗凝的采血管,各 3 ~ 5 ml,使用美国 Haemoscope 公司 TEG5000 型仪器,以二磷酸腺苷 (ADP) 为诱导剂测定血小板抑制率 (%),以及 ADP 通道血凝块最大强度 (MAADP, mm),血小板功能通过血小板聚集百分数表示。所有操作在 2 h 内完成检测。结果判定:以 ADP 诱导血小板抑制率 $< 30\%$ 为氯吡格雷低反应 (LCR), $30\% < \text{ADP 诱导血小板抑制率} < 90\%$ 为正常反应 (NCR)。MAADP 正常范围 31 ~ 47 mm, $> 47 \text{ mm}$ 提示血小板功能增强,容易形成血栓, $<$

31 mm,提示血小板功能减弱,容易出血。

1.4 CYP2C19 基因型检测 提取 EDTA (乙二胺四乙胺) 抗凝外周血的脱氧核糖核酸 (DNA),与固定有基因探针的基因芯片进行杂交,经酶促显色反应后,测定基因中单核苷酸信息,从而确定基因型,根据基因检测结果分为三组:A 组为 CYP2C19 * 1/ * 1,快代谢型;B 组为 CYP2C19 * 1/ * 2、CYP2C19 * 1/ * 3,中间代谢型;C 组为 CYP2C19 * 2/ * 2、CYP2C19 * 2/ * 3、CYP2C19 * 3/ * 3,慢代谢型。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析;计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验,或者 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因型检测结果 A 组:CYP2C19 * 1/ * 1,快代谢型,共 78 例,占 33.77%;B 组:CYP2C19 * 1/ * 2、CYP2C19 * 1/ * 3,中间代谢型,共 126 例,占 54.55%;C 组:CYP2C19 * 2/ * 2、CYP2C19 * 2/ * 3、CYP2C19 * 3/ * 3,慢代谢型,共 27 例,占 11.67%。

2.2 三组 CYP2C19 基因型一般指标比较 三种 CYP2C19 基因型男性所占比例依次降低,分别为快代谢型 83.33%,中间代谢型为 71.43%,慢代谢型为 66.67%,三组间无统计学差异 ($P > 0.05$)。三组病人的甘油三酯比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),其中慢代谢组和快代谢组、中间代谢组均有统计学差异 ($P < 0.05$),快代谢组和中间代谢组无统计学差异 ($P > 0.05$)。其余血脂相关指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 三组 CYP2C19 基因型的 ADP 抑制率对比 三组 CYP2C19 基因型 ADP 抑制率分别为 (77.04 ± 23.38)%, (75.30 ± 28.67)%, (79.78 ± 28.29)%,三组间 ADP 抑制率无统计学差异 ($F = 0.339, P > 0.05$)。

2.4 三组 CYP2C19 基因型的 LCR 对比 A 组 LCR 3 例,占 3.8%;B 组 LCR 13 例,占 10.3%;C 组 LCR 27 例,占 7.4%,三组之间以及每两组之间对比,均无统计学差异 ($P > 0.05$)。

2.5 三组 CYP2C19 基因型的 MAADP 对比 三组 CYP2C19 基因型 MAADP 分别为 (21.61 ± 13.74)mm, (22.64 ± 15.39)mm, (22.13 ± 14.72)mm,三组间无统计学差异 ($P > 0.05$)。在 MAADP $> 47 \text{ mm}$ 中,快代谢组 3 例,占 3.85%,中间代谢组 13 例,占 10.32%,慢代谢组 1 例,占 3.70%,三组间无统计学差异 ($P > 0.05$)。MAADP $< 31 \text{ mm}$

中,快代谢组 58 例,占 74.38%,中间代谢组 91 例,占 72.22%,慢代谢组 20 例,占 74.07%,三组间无统计

学差异($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 三组病人相关检验指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男性[例(%)]	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	Lpa (mg/L)
A 组	78	65(83.33)	4.46 ± 1.33	1.51 ± 0.76	2.68 ± 1.05	1.03 ± 0.23	270.35 ± 225.26
B 组	126	90(71.43)	4.31 ± 1.16	1.55 ± 0.87	2.57 ± 0.94	1.01 ± 0.25	314.77 ± 296.62
C 组	27	18(66.67)	4.39 ± 0.82	2.16 ± 1.51	2.46 ± 0.76	1.06 ± 0.31	386.67 ± 522.63
χ^2/F 值		4.731	0.388	5.402	0.615	0.491	1.341
P 值		0.094	0.686	0.005	0.545	0.567	0.232

表 2 三组 CYP2C19 基因型的 MAADP 对比 例(%)

基因型	例数	MAADP (mm, $\bar{x} \pm s$)	MAADP > 47 mm	MAADP < 31 mm
A 组	78	21.61 ± 13.74	3(3.85)	58(74.38)
B 组	126	22.64 ± 15.39	13(10.32)	91(72.22)
C 组	27	22.13 ± 14.72	1(3.70)	20(74.07)
F 值		0.118	3.559	0.125
P 值		0.889	0.169	0.939

3 讨论

随着 PCI 术的不断发展,急性冠心病的死亡率明显降低,而 PCI 术后血栓再形成也成为主要的不良心血管事件(MACE),发生 MACE 有很多因素,目前研究较多的是氯吡格雷反应性^[5]。氯吡格雷是一种前体药物,它是第二代噻吩吡啶 P2Y12 受体抑制剂,须经过肝脏 P450 酶系进行两次氧化代谢为活性物质后,才可与血小板表面 ADP 受体 P2Y12 结合抑制血小板聚集达到抗血小板的作用,从而减少心肌梗死、脑卒中等心血管事件的发生率^[6-7]。活化过程中的肝脏 P450 酶受到 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19 等调控,其中 CYP2C19 参与两步的氧化代谢过程,是氯吡格雷活化的主要酶^[8]。CYP2C19 有很多基因型,其种族、地域的差异较大,这种基因的多态性对氯吡格雷的代谢和活化产生的影响至关重要,也被认为可能在 PCI 术后影响参与活性产物转化与代谢的因素之一^[9]。研究表明 CYP2C19 存在两个东方人群中主要的有意义的基因突变:CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3^[10],它们可以提前终止蛋白质的合成,使氯吡格雷活性代谢成分减少,产生药物低反应性,降低抗血小板的作用,因此 2010 年开始 FDA 建议 PCI 术后服用氯吡格雷病人增加 CYP2C19 基因多态性的检测,但是近年来,国内外的专家对于这种基因的多态性与氯吡格雷的低反应性之间是否有相关性有着很大的争议^[11-12]。如 Mega 等^[13]认为 CYP2C19 基因多态性是影响氯吡格雷的抗血小板的效果的重要内部遗传基因,而 Bauer 等^[14]研究显示两者并没有明显关联性。

进行 TEG 检测的患者,根据 CYP2C19 基因多态性分为快代谢组、中间代谢组、慢代谢组,所占比例分别为 33.77%、54.55%、11.67%,这与 Scott 等^[15]报道的亚洲人群中中间代谢比例约为 50%、慢代谢约 13%~23% 基本一致。本研究中快代谢组、中间代谢组、慢代谢组间 ADP 抑制率以及 LCR 所占比例进行比较均无统计学差异,这与王豪等^[16]报道的 LCR 并非由 CYP2C19 基因引起,基因多态性与药物抵抗无相关性的观点也一致。Haemoscope 公司 TEG 检测试剂盒关于 MAADP 给出的参考值范围是 31~47 mm,同时 Grubel 等^[17]研究认为 MAADP > 47 mm 是 PCI 术后缺血性不良事件的最佳预测指标,本研究中三组 MAADP 之间、MAADP > 47 mm 所占比例之间均没有统计学的差异,这也和 Grubel 等^[17]的结果一致。

本研究中所有结果显示 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷的抗血小板效果间并无明显相关性,笔者认为可能有如下几种可能性:(1) 氯吡格雷的抗血小板作用基因多态性虽然是很重要但不是唯一的因素,同时 CYP2C19 在氯吡格雷的活化过程第一步起 45% 的作用,第二步起 21% 的作用^[18],而在其抗血小板作用过程中的作用仅有 12% 的归因效应^[19]。(2) 本研究中所有的病例仅仅从本院病人中选取,样本数较少,有一定的局限性,采用多中心、随机双盲对照研究,可能会有不同的结果出现。(3) 对于冠心病的病人,多数除了服用氯吡格雷以外,还会服用其他保护心血管的药物,特别是对于 PCI 术后的病人,目前的用药也没有统一的标准,并且每个人的基础状况也有一定的差异,也会对研究的结果有很大的影响。(4) TEG 技术可以作为筛查 PCI 术后缺血风险的辅助检查,能减少 PCI 术后血栓和出血时间的发病率和死亡率,但是稳定性和可靠性也还是存在争议,而且目前国内外临床指南对 PCI 术后口服氯吡格雷病人并未常规推荐基因型和血小板功能的检测^[20]。因此,关于通过血栓弹力图技术检测 ADP 抑制率从而反应氯吡格雷的药效与 CYP2C19 基因多态性之间的关系,需要更大规模的临床试验来进一步研究证实。

本研究收集了 231 例 PCI 术后服用氯吡格雷并

参考文献

- [1] Singh M, Thapa B, Arora R. Clopidogrel pharmacogenetics and its clinical implications[J]. Am J Ther, 2010, 17(3): e66 - e73.
- [2] Mejin M, Tiong WN, Lai LY, et al. CYP2C19 genotypes and their impact on clopidogrel responsiveness in percutaneous coronary intervention[J]. Int J Clin Pharm, 2013, 35(4): 621 - 628.
- [3] Pendyala LK, Torguson R, Loh JP, et al. Racial disparity with on-treatment platelet reactivity in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Am Heart J, 2013, 166(2): 266 - 272.
- [4] Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S, et al. ACCF/AHA Clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association[J]. Circulation, 2010, 122(5): 537 - 557.
- [5] 杨禹娟, 张炜, 李喆, 等. CYP2C19 基因多态性对 PCI 术后抗血小板治疗的指导作用[J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(5): 493 - 496.
- [6] 马硝惟, 顾智淳, 沈珑, 等. 经皮冠状动脉介入治疗术后患者的氯吡格雷抵抗与药物相关代谢基因多态性的相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(9): 678 - 684.
- [7] 孙亚勤, 杨胜利, 杨勇. 冠心病介入术后氯吡格雷低反应性与 CYP2C19 基因多态性的关系[J]. 武警医学, 2015, 26(6): 580 - 583, 586.
- [8] Scott SA, Martis S, Peter I, et al. Identification of CYP2C19 *4B: pharmacogenetic implication for drug metabolism including clopidogrel responsiveness[J]. Pharmacogenomics J, 2012, 12(4): 297 - 305.
- [9] Mega JL, Close SL, Wivcott, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel[J]. N Engl J Med, 2009, 360(4): 354 - 362.
- [10] Frere C, Cuisset T, Morange PE, et al. Effect of cytochrome p45. 00 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(8): 1008 - 1093.
- [11] Hou X, Shi J, Sun H. Gene polymorphism of cytochrome P450 2C19 *2 and clopidogrel resistance reflected by platelet function assays: a meta-analysis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2014, 70(9): 1041 - 1047.
- [12] Zhang XX, Yan LR, Wang DX, et al. Comparison of loading with maintenance dose of clopidogrel on platelet reactivity in Chinese with different CYP2C19 genotypes prior to percutaneous coronary intervention[J]. Chin Med J, 2014, 127(14): 2571 - 2577.
- [13] Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease[J]. JAMA, 2011, 306(20): 2221 - 2228.
- [14] Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, et al. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2011, 343: d4588.
- [15] Scott SA, Sangkuhl 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.
- [16] 王豪, 张晓, 朱记法, 等. CYP2C19 基因多态性与血小板抑制率及氯吡格雷低反应性的关系[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(1): 128 - 131.
- [17] Gurbel PA, Bliden KP, Navickas IA, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet-fibrin clot strength: a new thrombelastographic indicator of long-term poststenting ischemic events[J]. Am Heart J, 2010, 160(2): 346 - 354.
- [18] Goswami S, Chenglai A, Nawarskas J. Clopidogrel and genetic testing: is it necessary for everyone[J]. Cardiol Rev, 2013, 20(2): 96 - 100.
- [19] 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. 抗血小板药物治疗反应多样性临床检测和处理的专家建议[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(12): 986 - 991.
- [20] 崔永亮, 苗立夫, 李健, 等. 冠心病介入术后病人 CYP2C19 基因多态性与血小板抑制率的关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(4): 461 - 463.

收稿日期: 2019-01-05 修回日期: 2019-02-10 编辑: 周永彬

· 更正 ·

对“胃癌根治术联合腹腔植入氟尿嘧啶植入剂治疗Ⅲ期胃癌的疗效”一文的更正说明

《中国临床研究》2019 年 7 月第 32 卷第 7 期第 950 页至 953 页刊登的《胃癌根治术联合腹腔植入氟尿嘧啶植入剂治疗Ⅲ期胃癌的疗效》一文(作者:李猛,王道勤,董磊,周蕾),因原稿错误,应作者要求作如下更正:摘要和 1.1 一般资料中“选择 2015 年 1 月至 2017 年 12 月”更正为“选择 2015 年 1 月至 2017 年 1 月”;1.3 观察指标中“随访截止日期 2018 年 8 月”更正为“随访截止日期 2019 年 1 月”。

特此说明。

本刊编辑部