

## · 论 著 ·

**CYP2C19 基因指导冠心病患者经皮冠状动脉介入术后抗血小板药合理应用**张红楠<sup>1,2</sup>, 王 强<sup>2</sup>, 朱晓红<sup>2</sup>, 郎轶咏<sup>2</sup> (1. 大连医科大学, 辽宁 大连 116044; 2. 解放军 202 医院, 辽宁 沈阳 110812)

**【摘要】** 目的 探索 CYP2C19 基因指导冠心病患者经皮冠状动脉介入(PCI)术后抗血小板药物的合理使用。方法 利用医院管理信息系统, 收集 2015 年 12 月至 2016 年 12 月在心内科住院的冠心病患者 2 836 例, 从中选取符合标准的 CYP2C19 IM 和 PM 基因型患者 480 例, 根据患者是否根据基因型改变治疗方案, 将患者分为常规剂量氯吡格雷组(常规治疗组)、氯吡格雷剂量加倍组和替格瑞洛组, 观察各组患者血小板聚集抑制率和 1 年内主要不良心血管(MACE)及出血事件发生率。结果 最终入选 468 例患者, 替格瑞洛组和剂量加倍组血小板聚集抑制率均高于常规治疗组( $P < 0.05$ ), 且替格瑞洛组又明显高于剂量加倍组( $P < 0.05$ )。MACE 事件发生率方面, 各组患者均是再发心肌梗死发生率最高, 且替格瑞洛组及剂量加倍组明显低于常规治疗组( $P < 0.017$ ), 其余 MACE 各事件及出血发生率各组之间无差异性( $P > 0.017$ )。结论 CYP2C19 基因指导下冠心病患者 PCI 术后抗血小板治疗临床效果较好, 临床应根据患者基因特点进行个体化合理用药。

**【关键词】** 氯吡格雷; CYP2C19; 个体化; 替格瑞洛

**【中图分类号】** R96

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1006-0111(2018)06-0518-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.06.009

**The rational use of antiplatelet drugs guided by CYP2C19 genotyping in patients with coronary heart disease after PCI**ZHANG Hongnan<sup>1,2</sup>, WANG Qiang<sup>2</sup>, ZHU Xiaohong<sup>2</sup>, LANG Yiyong<sup>2</sup> (1. Dalian Medical University, Dalian 116044, China. 2. No.202 Hospital of PLA, Shenyang 110812, China)

**【Abstract】** **Objective** To explore the rational use of antiplatelet agents in patients with coronary heart disease after PCI guided by CYP2C19 genotyping. **Methods** Using the hospital management information system, 2 836 patients with coronary heart disease hospitalized in the Department of Cardiology from December 2015 to December 2016 were collected. Among them, 480 patients with CYP2C19 IM and PM genotypes met the criteria and were selected for the study. Patients were divided into conventional treatment group, double clopidogrel dose group and ticagrelor group based on the treatment plans according to genotype. The inhibition rate of platelet aggregation, major adverse cardiovascular event (MACE) and incidence of bleeding within one year were observed in each group. **Results** In the finally selected 468 patients, the platelet aggregation inhibition rate in ticagrelor group and the double clopidogrel dose group was higher than the conventional treatment group ( $P < 0.05$ ). The inhibition rate was significantly higher in ticagrelor group than the double clopidogrel dose group ( $P < 0.05$ ). The incidence of recurrent angina was highest in each group as MACE and significantly lower in double clopidogrel dose group and ticagrelor group than that in conventional treatment group ( $P < 0.017$ ). There was no significant difference in each group in terms of other MACE and incidence of bleeding ( $P > 0.017$ ). **Conclusion** The patients with coronary heart disease exhibited better therapeutic results from antiplatelet treatments guided with CYP2C19 genotyping. Individualized medication regimen should be implemented clinically according to the patient's genetic characteristics.

**【Key words】** clopidogrel; CYP2C19; individualization; ticagrelor

冠心病严重威胁人类生命健康, 经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)

及术后抗血小板治疗是治疗及提高冠心病患者生存率的重要措施, 氯吡格雷联合阿司匹林是推荐的重要抗血小板治疗手段<sup>[1]</sup>。然而, 临床发现部分患者服用常规剂量氯吡格雷后, 不能有效抑制血小板聚集, 患者术后出现再发心肌梗死或支架内血栓的概率较大, 即发生氯吡格雷低反应性或氯吡格雷抵抗<sup>[2]</sup>。CYP2C19 是代谢氯吡格雷为活性产物的酶,

**【作者简介】** 张红楠, 硕士, 药师, 研究方向: 临床药学、药物基因组学, E-mail: asipilin668@163.com

**【通讯作者】** 王 强, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向: 药理学、临床药学、药物基因组学, E-mail: Wangq202@126.com

*CYP2C19* 基因具有多态性,其中等位基因 \* 17 突变能增强酶活性,\* 2、\* 3、\* 4、\* 8 等突变可降低酶活性。诸多研究发现 *CYP2C19* \* 2 和 \* 3 基因突变是影响氯吡格雷临床个体差异性的重要因素<sup>[3]</sup>,美国 FDA 对此发出黑框警告,提出患者服用氯吡格雷前应进行基因检测。

目前我国有关 *CYP2C19* 基因指导冠心病患者氯吡格雷用药的相关报道较少,本次研究收集患者 PCI 术后使用常规治疗和根据 *CYP2C19* 基因调整抗血小板用药治疗的回顾性临床数据,对比不同治疗方案的有效性与安全性,为临床抗血小板药的个体化合理应用提供依据。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 研究对象

使用医院管理信息系统,回顾性收集 2015 年 12 月至 2016 年 12 月在解放军 202 医院和沈阳军区总院心内科住院的冠心病患者 2 836 例,选取符合入排标准患者 480 例。研究已通过解放军 202 医院和沈阳军区总院伦理委员会批准。

纳入标准:①住院期间明确诊断为冠心病并成功植入支架者,不限性别;②支架术后使用双联抗血小板治疗(阿司匹林+氯吡格雷)者;③ *CYP2C19* IM 和 PM 基因型者。

排除标准:①严重肝肾功能不全等其他严重疾病患者;②血小板计数  $>300 \times 10^9$  或  $<100 \times 10^9$ ,或合并血液系统疾病患者;③入院前近 3 个月有外科手术者;④对阿司匹林、氯吡格雷、造影剂过敏者,入院前近 1 个月服用过氯吡格雷患者;⑤入院前有活动性出血史或消化性溃疡未治愈者;⑥预计生存期小于 1 年者。

### 1.2 方法

根据患者住院时是否依据 *CYP2C19* 基因型改变治疗,分为常规治疗组和个体化治疗组,个体化治疗组中将使用氯吡格雷剂量加倍治疗方法的 *CYP2C19* IM 型患者设为剂量加倍组,使用替格瑞洛治疗方法的 *CYP2C19* PM 型患者设为替格瑞洛组。常规治疗组患者术前单次口服负荷剂量 300 mg 阿司匹林和 300 mg 氯吡格雷,术后 100 mg/d 阿司匹林和 75 mg/d 氯吡格雷常规治疗 1 年。剂量加倍组(即 IM 型患者)术前单次口服负荷剂量 300 mg 阿司匹林和 300 mg 氯吡格雷,术后先服用 2 个月 100 mg/d 阿司匹林和 150 mg/d 氯吡格雷,后改为 100 mg/d 阿司匹林和 75 mg/d 氯吡

格雷持续治疗至 1 年。替格瑞洛组(即 PM 型患者)术前单次口服负荷剂量 300 mg 阿司匹林和 180 mg 替格瑞洛,术后使用 100 mg/d 阿司匹林(90 mg, 2 次/d)和替格瑞洛治疗 1 年。收集患者服药前及服药 5 d 后血小板聚集率,求出血小板聚集抑制率,随访患者术后 1 年内情况。

## 2 资料收集与随访

### 2.1 一般临床资料

收集各组患者性别、年龄、合并疾病、病变部位、支架植入个数、凝血指标等指标。

### 2.2 *CYP2C19* 基因位点检测

使用 EDTA 抗凝管,抽取患者静脉血 3 ml,  $-20^{\circ}\text{C}$  保存,根据检测试剂盒要求,采用 PCR-荧光分析法检测基因位点。突变位点包括 \* 2(G681A) 和 \* 3(G636A),未突变者为 \* 1,根据位点突变数将患者分为野生型即快代谢型(EM, \* 1/\* 1)、中快代谢型(IM, \* 1/\* 2、\* 1/\* 3)和慢代谢型(PM, \* 2/\* 2、\* 2/\* 3、\* 3/\* 3)。

### 2.3 血小板聚集率

抽取患者静脉血 3 ml EDTA 抗凝管  $-20^{\circ}\text{C}$  保存,利用血小板聚集分析仪的全血电阻法检测血小板聚集功能,使用二磷酸腺苷(ADP)诱导血小板聚集,随着血小板的聚集电阻值相应增加,分析仪检测出的最大聚集为血小板聚集率。

血小板聚集抑制率(%) = (服药前聚集率 - 服药后聚集率) / 服药前聚集率  $\times 100\%$

### 2.4 临床随访

随访内容:①出血事件。以 TIMI 血流分级为判定标准的主要出血事件、小出血事件、轻微出血事件;②主要不良心血管事件(MACE)。心源性死亡、非致死性心肌梗死、卒中、靶血管再次血运重建;③支架内血栓或再狭窄形成。

按照随访问卷通过门诊随访、电话随访、再住院治疗等多种随访。

### 2.5 数据处理

利用 SPSS 22 软件统计数据,计量资料使用均数和标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用方差分析和 LSD 法,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义;计数资料使用频数表示,采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义,组间两两比较结果经 Bonferroni 法矫正,以检验水平  $P < 0.05/3 = 0.017$  为差异具有统计学意义。

### 3 结果

本研究纳入患者 480 人,7 人失访,5 人停止抗血小板治疗,最终纳入患者 468 人。常规治疗组

232 人,剂量加倍组 106 人,替格瑞洛组 130 人,各组间患者年龄、性别、合并并发症、支架植入数、疾病类型、PT 等方面差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),见表 1 和表 2。

表 1 患者一般计数资料对比[n(%)]

组别	男性	合并疾病			支架 $\geq 2$	疾病类型		
		高血压	糖尿病	脑梗塞		UA	STEMI	NSTEMI
常规治疗组(n=232)	172(74.14)	141(60.78)	72(31.03)	39(16.81)	131(56.47)	112(48.28)	74(31.90)	46(19.83)
剂量加倍组(n=106)	82(77.35)	63(59.43)	24(22.64)	17(16.04)	64(60.37)	54(50.94)	34(32.08)	22(20.75)
替格瑞洛组(n=130)	98(75.38)	66(61.11)	42(32.31)	21(16.15)	76(58.46)	64(49.23)	42(32.31)	29(22.31)
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 患者一般计量资料对比( $\bar{x}\pm s$ )

组别	年龄	PLT	TBA	CREA	CHOL	Lpa	血小板聚集率
常规治疗组(n=232)	62.58 $\pm$ 9.12	230.61 $\pm$ 15.79	4.47 $\pm$ 0.95	70.98 $\pm$ 8.98	4.39 $\pm$ 0.34	212.79 $\pm$ 16.11	60.17 $\pm$ 8.95
剂量加倍组(n=106)	63.32 $\pm$ 9.47	227.60 $\pm$ 16.94	4.56 $\pm$ 0.78	71.23 $\pm$ 9.10	4.35 $\pm$ 0.32	210.01 $\pm$ 15.2	62.34 $\pm$ 9.01
替格瑞洛组(n=130)	62.72 $\pm$ 9.22	230.30 $\pm$ 16.01	4.52 $\pm$ 0.92	71.43 $\pm$ 8.62	4.42 $\pm$ 0.33	213.05 $\pm$ 16.60	62.06 $\pm$ 8.86
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

不同治疗组血小板聚集率进行 Levene 方差齐性检验,方差齐(服药前,  $F=0.436$ ,  $P=0.647$ ;服药 5 d 后,  $F=0.661$ ,  $P=0.517$ ;血小板抑制率,  $F=0.656$ ,  $P=0.520$ )。对比不同治疗组间服药前后血小板聚集率及抑制率,结果发现,服药前各治疗组间血小板聚集率无差异性 ( $P>0.05$ );服药后各组间血小板聚集率及抑制率均具有差异性。聚集率上,剂量加倍组和替格瑞洛组均小于常规治疗组 ( $P<0.05$ ),且替格瑞洛组小于剂量加倍组 ( $P<0.05$ );抑制率上,剂量加倍组和替格瑞洛组均明显大于常规治疗组 ( $P<0.05$ ),且替格瑞洛组显著大于剂量

加倍组 ( $P<0.05$ ),见表 3。

### 4 MACE 及出血事件随访

对入选患者随访 MACE 及出血事件,发现 3 组 MACE 事件发生率均是再发心肌梗死最高,常规治疗组大于剂量加倍组和替格瑞洛组,差异具有统计学意义 ( $P<0.017$ ),但剂量加倍组和替格瑞洛组再发心肌梗死发生率差异无统计学意义 ( $P>0.017$ )。除再发心肌梗死外,各组其余 MACE 及出血事件发生率无差异性 ( $P>0.017$ ),见表 4。

表 3 不同治疗组血小板聚集率比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	血小板聚集率		血小板抑制率(%)
	服药前	服药 5 d 后	
常规治疗组(n=232)	60.17 $\pm$ 8.95	44.60 $\pm$ 7.91	26.58 $\pm$ 10.32
剂量加倍组(n=106)	62.34 $\pm$ 9.01	34.56 $\pm$ 6.99*	44.13 $\pm$ 10.11*
替格瑞洛组(n=130)	62.06 $\pm$ 8.86	24.79 $\pm$ 7.31*#	60.02 $\pm$ 10.25*#

\*  $P<0.05$ ,与常规治疗组比较;#  $P<0.05$ ,与剂量加倍组比较

表 4 不同治疗组 MACE 及出血事件发生率[n(%)]

组别	心源性死亡	心肌梗死	脑卒中	靶血管血运重建	支架内血栓	出血事件
常规治疗组(n=232)	1(0.43)	50(21.55)	1(0.43)	13(5.60)	9(3.88)	2(0.86)
剂量加倍组(n=106)	0(0.00)	11(10.38)*	1(0.92)	4(3.67)	3(2.75)	1(0.92)
替格瑞洛组(n=130)	0(0.00)	12(9.23)*	0(0.00)	3(2.50)	3(2.50)	2(1.67)

与以检验水平  $\alpha=0.05/3=0.017$ ,  $P<0.017$  为差异有统计学意义; \*  $P<0.017$ ,与常规治疗组比较

## 5 讨论

血小板对冠心病的发病和治疗具有重要作用,氯吡格雷联合阿司匹林双重抗血小板治疗是冠心病患者经皮冠状动脉术(PCI)后降低不良心血管事件、改善预后的重要措施<sup>[4]</sup>。多项研究表明 *CYP2C19* \*2 和 \*3 突变者氯吡格雷体内活性代谢物水平降低,血小板抑制效果减弱,患者不良心血管事件增加<sup>[5,6]</sup>,并且亚洲人群 \*2 和 \*3 突变率高于欧洲人群,达 29%~35% 和 2%~9%<sup>[7]</sup>。各国相关医疗机构相继发出警告,建议患者在服用氯吡格雷抗血小板治疗前检测基因,对于突变携带者考虑增加药物剂量或换用其他抗血小板药物,如普拉格雷、替格瑞洛等。普拉格雷比氯吡格雷抗血小板作用强,但出血风险大<sup>[8]</sup>,且尚未在我国上市。替格瑞洛是一种非前体 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂,相比于氯吡格雷,该药口服后不需代谢为活性产物,起效快,作用强,不受 *CYP2C19* 基因多态性影响,但出血概率可能增加,是替代氯吡格雷的新型抗血小板药<sup>[9]</sup>。

本次研究通过入选 *CYP2C19* IM 和 PM 型冠心病患者,回顾性分析 PCI 术后常规剂量氯吡格雷治疗与增加氯吡格雷剂量或换用替格瑞洛个体化治疗的临床疗效差异性。发现使用双倍剂量氯吡格雷或替格瑞洛的个体化治疗比常规剂量氯吡格雷具有明显更强的血小板抑制作用,并且替格瑞洛的血小板抑制效果高于双倍剂量氯吡格雷,这可能与替格瑞洛不受 *CYP2C19* 基因多态性影响有关,与 Xiong 等<sup>[10]</sup>发现的替格瑞洛抗血小板效果高于双倍剂量氯吡格雷结果一致。Chen 等<sup>[11]</sup>报道 *CYP2C19* \*2 缺功能基因携带者 PCI 术后使用双倍剂量氯吡格雷和替格瑞洛治疗 MACE 事件发生率低于常规氯吡格雷,本次研究也随访患者术后 MACE 事件发生率,发现剂量加倍组和替格瑞洛组再发心肌梗死的发生率明显低于常规治疗组,这表明对于 *CYP2C19* \*2 和 \*3 缺功能基因携带者个体化治疗同样有效降低了患者术后缺血事件再发生率,且此次研究发现各组之间不良出血事件的发生率无差异性,提示使用替格瑞洛和加倍剂量氯吡格雷抗血小板治疗并未增加患者的出血风险。

总之,研究表明了使用 *CYP2C19* 基因指导冠心病患者抗血小板药物个体化应用的可行性,对于 *CYP2C19* IM 和 PM 型冠心病患者,PCI 术后应考虑增加氯吡格雷剂量或换用替格瑞洛,尤其是慢代谢型患者,应优先考虑使用替格瑞洛。当然此次研

究也存在不足之处,本次调查是单中心回顾性研究,试验结果仍需多中心、大样本进一步的研究证实。

## 【参考文献】

- [1] MEHTA SR, YUSUF S, PETERS RJ, *et al*. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study [J]. *Lancet*, 2001, 358(9281):527-533.
- [2] QURESHI Z, HOBSON AR. Clopidogrel "resistance": where are we now [J]. *Cardiovasc Ther*, 2013, 31(1): 3-11.
- [3] HARMSZE A, VAN WERKUM JW, BOUMAN HJ, *et al*. Besides *CYP2C19* \*2, the variant allele *CYP2C9* \*3 is associated with higher on-clopidogrel platelet reactivity in patients on dual antiplatelet therapy undergoing elective coronary stent implantation [J]. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2010, 20(1): 18-25.
- [4] JAN L. Application of oral antiplatelet therapy in the treatment of coronary heart disease [J]. *Chinese Circulation Journal*, 2012, 27(4): 317-318.
- [5] ERLINGE D, JAMES S, DUVVURU S, *et al*. Clopidogrel metaboliser status based on point-of-care *CYP2C19* genetic testing in patients with coronary artery disease [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(5): 943-950.
- [6] MAO L, JIAN C, CHANGZHI L, *et al*. Cytochrome *CYP2C19* polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: a meta-analysis based on 23,035 subjects [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013, 106(10): 517-527.
- [7] SCOTT SA, SANGKUH K, GARDNER EE, *et al*. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (*CYP2C19*) genotype and clopidogrel therapy [J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2011, 90(2): 328-332.
- [8] WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, McCABE CH, *et al*. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2001-2015.
- [9] DOBESH PP, OESTREICH JH. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety [J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(10): 1077-1090.
- [10] XIONG R, LIU W, CHEN L, *et al*. A randomized controlled trial to assess the efficacy and safety of doubling dose clopidogrel versus ticagrelor for the treatment of acute coronary syndrome in patients with *CYP2C19* \*2 homozygotes [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 13310-13316.
- [11] CHEN S, ZHANG Y, WANG L, *et al*. Effects of dual-dose clopidogrel, clopidogrel combined with tongxinluo capsule, and ticagrelor on patients with coronary heart disease and *CYP2C19* \*2 gene mutation after percutaneous coronary interventions (PCI) [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 3824-3830.

[收稿日期] 2018-03-21 [修回日期] 2018-07-25

[本文编辑] 陈盛新