

• 论 著 •

基于武汉地区 PCI 术后患者 CYP2C19 基因多态性指导氯吡格雷个体化用药的研究*

盛 碧, 吴金虎, 陈永刚, 何 阳[△]

武汉市第三医院药学部, 湖北武汉 430060

摘要:目的 研究 CYP2C19 基因多态性, 分析经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后氯吡格雷中、慢代谢患者个体化用药的疗效差异, 为 PCI 术后患者个体化用药提供参考依据。方法 使用荧光定量 PCR 法测定该院 328 例 PCI 术后患者 CYP2C19 基因型, 分析年龄、性别与 CYP2C19 基因多态性的关系及不同地区汉族冠心病患者代谢表型差异, 比较中、慢代谢型患者维持原方案(服用氯吡格雷)和更换抗血小板药物治疗之间的疗效差异。结果 本研究共检测出 7 种基因型, 分别为 CYP2C19 * 1 * 17、* 1 * 1、* 1 * 2、* 1 * 3、* 2 * 17、* 2 * 2、* 2 * 3; 4 种代谢表型, 分别为超快代谢型(1.22%)、快代谢型(42.38%)、中代谢型(40.85%)、慢代谢型(15.55%); 代谢表型与太原、连云港地区汉族冠心病患者比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 与其他地区汉族冠心病患者比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 不同性别患者 CYP2C19 基因分型、代谢表型差异无统计学意义($P = 0.646, 0.246$); 不同年龄段患者 CYP2C19 基因分型、代谢表型差异无统计学意义($P = 0.823, 0.574$); 中、慢代谢型患者维持原方案与更换抗血小板药物治疗比较, 疗效差异无统计学意义($P = 0.538$)。结论 本研究中的武汉地区汉族 PCI 术后患者以中、快代谢型为主, 等位基因频率符合亚洲人群分布, 对于中、慢代谢型患者, 更换抗血小板药物未降低心血管不良事件发生率。

关键词: CYP2C19; 基因多态性; 经皮冠状动脉介入治疗; 氯吡格雷; 个体化用药

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.04.015 **中图法分类号:** R966

文章编号: 1673-4130(2021)04-0453-04

文献标志码: A

Individualized medication of Clopidogrel based on the CYP2C19 gene polymorphism in patients after PCI in Wuhan*

SHENG Bi, WU Jinhua, CHEN Yonggang, HE Yang[△]

Department of Pharmacy, the Third Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430060, China

Abstract: **Objective** To provide a reference for the individualized medication of patients after PCI by studying the CYP2C19 gene polymorphism and analyzing the differences in efficacy of individual medication for patients with moderate or slow metabolism of Clopidogrel. **Methods** Real-time PCR were used to monitor the genotype of CYP2C19 for 328 patients and the correlation between sex, age and genetic polymorphism of CYP2C19 were analyzed. The metabolic phenotype of Han nationality patients with coronary heart disease (CHD) from different regions were compared. The efficacy was compared between the patients with moderate or slow metabolism who maintained the original regimen of clopidogrel and those who changed the antiplatelet drugs. **Results** A total of 7 genotypes were detected, which were CYP2C19 * 1 * 17, * 1 * 1, * 1 * 2, * 1 * 3, * 1 * 3, * 2 * 17, * 2 * 2, * 2 * 3. The four metabolic phenotypes were ultrarapid metabolizer(1.22%), extensive metabolizer(42.38%), intermediate metabolizer(40.85%) and poor metabolizer(15.55%). The metabolic phenotype of Han patients with CHD in Wuhan was significantly different from that in taiyuan and lianyungang($P < 0.05$), but not significantly different from that in other regions($P > 0.05$). There was no significant difference between male and female patients in CYP2C19 genotype and metabolic phenotype($P = 0.646, 0.246$). There was no significant difference among patients of different age in CYP2C19 genotype and metabolic phenotype($P = 0.823, 0.574$). Comparison between patients who maintained the original regimen and replaced antiplatelet drugs, the curative effect were not significantly different($P = 0.538$). **Conclusion** The Han

* 基金项目: 武汉市卫生健康委员会科研项目(WX16E08)。

作者简介: 盛碧, 女, 主管药师, 主要从事临床药学的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: 554124584@qq.com。

本文引用格式: 盛碧, 吴金虎, 陈永刚, 等. 基于武汉地区 PCI 术后患者 CYP2C19 基因多态性指导氯吡格雷个体化用药的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(4): 453-456.

patients after PCI in Wuhan in this study are mainly extensive and intermediate metabolizer and the allele frequency is in line with the Asian population distribution. The replacement of antiplatelet agents do not reduce the incidence of adverse cardiovascular events in patients who are intermediate and poor metabolizer.

Key words: CYP2C19; genetic polymorphism; percutaneous coronary intervention; Clopidogrel; individualized medication

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)是威胁人类健康最主要的心血管疾病之一,经皮冠状动脉治疗(PCI)能缓解冠心病患者的心肌缺血症状及改善患者的远期预后。然而,由于基础疾病进展,PCI 术后局部病变处再狭窄或血栓形成等原因,存在再次发生心血管不良事件的风险。氯吡格雷作为 PCI 术后抗血小板治疗的基石,可减少支架内血栓形成,降低死亡、心肌梗死等主要不良心血管事件的发生率,改善长期预后^[1-2]。氯吡格雷是一种噻吩吡啶类 P2Y₁₂-ADP 受体拮抗剂,经 CYP2C19、CYP3A4 等多种 CYP450 同工酶代谢为活性产物后发挥抗血小板作用。有研究表明,氯吡格雷的主要代谢酶 CYP2C19 的基因多态性会影响其代谢,导致其疗效存在明显的个体差异,4%~30% 的患者服用常规剂量的氯吡格雷不能有效抑制血小板聚集反应而产生氯吡格雷抵抗^[3-4]。本研究对武汉地区 328 例冠心病 PCI 术后患者进行 CYP2C19 基因多态性分析并根据结果进行个体化给药指导,旨在为我国冠心病 PCI 术后患者个体化用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 5 月至 2019 年 5 月于武汉市第三医院行 CYP2C19 基因多态性检测的无血缘关系的武汉地区汉族 PIC 术后患者 328 例,男 195 例、女 133 例,年龄 34~92 岁,排除严重肝肾功能损害、阿司匹林或氯吡格雷过敏、消化道出血等出血性疾病、恶性肿瘤及自身免疫性疾病者,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与检测 抽取患者外周静脉血 2 mL 于 EDTA 抗凝管中,混合均匀后取 200 μL,利用 DNA 提取试剂盒从外周血细胞中提取全血基因组 DNA,采用荧光定量 PCR 法检测,利用分析软件确定 CYP2C19 基因型。人全血基因组 DNA 提取试剂盒、人类 CYP2C19 基因多态性检测试剂盒由武汉友芝友医疗科技有限公司提供,Mx3000p 型实时荧光定量 PCR 仪为美国安捷伦公司产品。

1.2.2 CYP2C19 基因分型及代谢表型 CYP2C19 的等位基因 *1 未发生突变,等位基因 *2 对应的 681 位点 G 突变,等位基因 *3 对应的 636 位点 G 突变,等位基因 *17 对应的 -806 位点 C 突变,依据等位基因发生突变的情况和药物代谢速率的不同可分为不同的代谢表型:CYP2C19 *1 *17 和 CYP2C19 *17 *

17 为超快代谢型(UM),CYP2C19 *1 *1 为快代谢型(EM),CYP2C19 *1 *2、CYP2C19 *1 *3、CYP2C19 *2 *17、CYP2C19 *3 *17 为中代谢型(IM),CYP2C19 *2 *2、CYP2C19 *2 *3、CYP2C19 *3 *3 为慢代谢型(PM)^[5-6]。

1.2.3 用药与随访 根据患者的基因型,UM 及 EM 患者在使用阿司匹林[100 mg,每天 1 次(qd)]的基础上联合常规剂量的氯吡格雷(75 mg, qd) 双联抗血小板治疗,IM 及 PM 患者使用阿司匹林(100 mg, qd) 联合替格瑞洛[90 mg, 每天 2 次(bid)]进行治疗。对 IM 和 PM 患者进行 6 个月的随访,记录心血管不良事件,分析不同用药方案的疗效差异。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计学分析,计数资料采用百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CYP2C19 等位基因、基因型及代谢表型分布 328 例检测标本中,等位基因 CYP2C19 *1、*2、*3、*17 频率分别为 62.96%(413/656)、30.94%(203/656)、5.03%(33/656)、1.07%(7/656),基因分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡($P > 0.05$)。本研究共检测出 7 种基因型和 4 种代谢表型。基因型分别是 CYP2C19 *1 *17、*1 *1、*1 *2、*1 *3、*2 *17、*2 *2、*2 *3,未检测到 CYP2C19 *17 *17、*3 *17、*3 *3 基因型;UM、EM、IM、PM 分别占 1.22%、42.38%、40.85%、15.55%,见表 1。

表 1 CYP2C19 基因型和代谢表型检测结果(n=328)

代谢表型	所占比例(%)	基因型	n	基因频率(%)
UM	1.22	*1 *17	4	1.22
EM	42.38	*1 *1	139	42.38
IM	40.85	*1 *2	111	33.84
		*1 *3	20	6.10
		*2 *17	3	0.91
PM	15.55	*2 *2	38	11.59
		*2 *3	13	3.96

2.2 不同性别患者基因型、代谢表型情况分析 男、女患者 CYP2C19 基因型分布差异无统计学意义($P = 0.646$);代谢表型分布分布差异无统计学意义($P = 0.246$),见表 2。

2.3 不同年龄段患者基因型、代谢表型情况分析 将患者分为 4 个年龄段,分别为 <40 岁、40~<60

岁、60~80 岁、>80 岁,不同年龄段患者 CYP2C19 基因型分布差异无统计学意义($P=0.823$),代谢表型分

布差异无统计学意义($P=0.574$),见表 3。

表 2 不同性别患者基因型、代谢表型的分布情况[n(%)]

性别	n	基因型							代谢表型			
		*1*17	*1*1	*1*2	*1*3	*2*17	*2*2	*2*3	UM	EM	IM	PM
男	195	4(2.0)	79(40.5)	69(35.4)	13(6.7)	2(1.0)	21(10.8)	7(3.6)	4(2.0)	79(40.5)	84(43.1)	28(14.4)
女	133	0(0.0)	60(45.1)	42(31.6)	7(5.3)	1(0.7)	17(12.8)	6(4.5)	0(0.0)	60(45.1)	50(37.6)	23(17.3)
P		0.646							0.246			

表 3 不同年龄患者基因型、代谢表型的分布情况[n(%)]

年龄(岁)	n	基因型							代谢表型			
		*1*17	*1*1	*1*2	*1*3	*2*17	*2*2	*2*3	UM	EM	IM	PM
<40	3	0(0.0)	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)	1(33.3)	0(0)
40~60	89	0(0.0)	32(36.0)	33(37.1)	5(5.6)	1(1.1)	13(14.6)	5(5.6)	0(0.0)	32(36.0)	39(43.8)	18(20.2)
>60~80	200	4(2.0)	86(43.0)	65(32.5)	15(7.5)	2(1.0)	20(10.0)	8(4.0)	4(2.0)	86(43.0)	82(41.0)	28(14.0)
>80	36	0(0.0)	19(52.8)	12(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	5(13.9)	0(0.0)	0(0.0)	19(52.8)	12(33.3)	5(13.9)
P		0.823							0.574			

2.4 与不同地区汉族冠心病患者 CYP2C19 代谢表型比较 国内的 CYP2C19 基因多态性分析主要集中在等位基因 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3,关于等位基因 CYP2C19 * 17 的分析较少,而基因型为 CYP2C19 * 1 * 17 以及 * 17 * 17 的患者为 UM。对本研究患者人群的代谢表型与国内文献[11-14]报道的其他地区含有相应等位基因的汉族冠心病患者人群的代谢表型分布进行了比较,发现武汉地区患者与太原、连云港地区的患者代谢表型分布均存在差异,见表 4。

表 4 不同地区汉族患者 CYP2C19 代谢表型比较(n)

地区	UM	EM	IM	PM	P
武汉	4	139	134	51	—
太原 ^[11]	18	338	351	80	0.049
天津 ^[12]	9	135	138	40	0.346
十堰 ^[13]	4	111	86	25	0.278
连云港 ^[14]	12	110	150	30	0.005

注:武汉地区的数据为本研究的数据;—表示该项无数据。

2.5 服用氯吡格雷与替格瑞洛患者心血管不良事件发生率的比较 IM 和 PM 患者共 185 例,其中的 62 例接受了建议,改用替格瑞洛进行治疗(替格瑞洛组),其余的 123 例患者(氯吡格雷组)使用常规剂量氯吡格雷治疗,6 个月的随访显示替格瑞洛组的心血管不良事件发生率为 24.19%(15/62),氯吡格雷组为 28.46%(35/123),两组比较差异无统计学意义($P=0.538$)。

3 讨论

氯吡格雷作为一种前体药物,主要经 CYP2C19

酶代谢后产生抗血小板活性。CYP2C19 具有多个等位基因,亚洲人群常见的发生突变的等位基因是 CYP2C19 * 2、* 3,CYP2C19 * 17 作为一种新的等位基因,在亚洲人群中分布较少,也是近年来研究热点。CYP2C19 各突变的等位基因可引起 CYP2C19 基因编码的酶活性丧失,造成活性代谢产物不能生成,导致氯吡格雷抵抗,心血管不良事件的发生率更高,CYP2C19 * 17 等位基因还可引起 CYP2C19 基因编码的酶活性增加,生成活性代谢产物增多,增大出血风险^[5,7-8]。

在本研究中,UM、EM、IM、PM 患者分别占 1.22%、42.38%、40.85%、15.55%。基因型 CYP2C19 * 1 * 1 和 CYP2C19 * 1 * 2 占主导,提示武汉地区 PCI 术后患者以 EM、IM 为主,存在氯吡格雷抵抗风险较高。CYP2C19 * 1、CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3、CYP2C19 * 17 等位基因频率分别为 62.96%、30.94%、5.03%、1.07%,发生突变的等位基因中,CYP2C19 * 2 最多。有报道显示,亚洲人群 CYP2C19 * 2 等位基因频率为 29%~35%,CYP2C19 * 3 等位基因频率为 2%~9%^[9],CYP2C19 * 17 等位基因频率为 0.3%~4.0%^[10],本研究结果与上述报道相似。在本研究中,CYP2C19 * 17 等位基因突变而为 UM 的患者有 4 例,对于携带 CYP2C19 * 17 等位基因者,临床需关注氯吡格雷的出血风险,必要时减少剂量。CYP2C19 * 17 在亚洲人群分布较少且国内关于 CYP2C19 * 17 的研究较少。本研究显示,武汉地区汉族冠心病患者与太原、连云港地区汉族冠心病患者代谢表型有明显差异,而

与其他地区汉族冠心病患者代谢表型无明显差异,提示不同地区汉族冠心病患者代谢表型可能存在一定差异。UM 及 EM 患者,氯吡格雷考虑使用常规剂量,IM、PM 患者,在充分平衡缺血与出血风险后,可以考虑增加氯吡格雷剂量,或者更换其他抗血小板治疗药物,如普拉格雷、替格瑞洛等,以减少心血管不良事件的发生^[15]。本研究中,UM 及 EM 患者在使用阿司匹林(100 mg, qd)的基础上联合常规剂量的氯吡格雷(75 mg, qd)抗血小板治疗,IM 及 PM 患者使用阿司匹林(100 mg, qd)联合替格瑞洛(90 mg, bid)进行治疗。在本研究的 185 例 IM、PM 患者中,有 62 例接受医师建议改用替格瑞洛进行治疗,其余 123 例患者使用常规剂量氯吡格雷治疗,为评价氯吡格雷与替格瑞洛治疗方案的疗效差异,本研究对 IM、PM 患者进行了为期 6 个月的随访。替格瑞洛组的心血管不良事件发生率为 24.19%,氯吡格雷组为 28.45%,可能是由于样本量较小,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。有文献报道,与氯吡格雷比较,替格瑞洛具有更好的抗血小板作用,可减少心血管不良事件的病死率^[16]。

本研究对 328 例冠心病 PCI 术后患者的 CYP2C19 基因多态性进行了分析,显示武汉地区 PCI 术后患者以 EM、IM 为主,其等位基因频率符合亚洲人群分布,代谢表型与部分地区汉族冠心病患者有一定的差异。替格瑞洛组的心血管不良事件发生率与氯吡格雷组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),有待以后加大样本量进一步研究,为临床氯吡格雷个体化用药提供更实用的参考依据。

参考文献

- [1] LIU T, YIN T, LI Y, et al. CYP2C19 polymorphisms and coronary heart disease risk factors synergistically impact clopidogrel response variety after percutaneous coronary intervention[J]. *Coron Artery Dis*, 2014, 25(5):412-420.
- [2] 何瑞荣, 丁少波, 梁淑贞, 等. 阿托伐他汀、瑞舒伐他汀及普伐他汀对不同 CYP2C19 基因型急性冠脉综合征患者氯吡格雷抗血小板作用的影响[J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54(19):1599-1603.
- [3] CUI G Z, ZHANG S Y, JIA Z, et al. P2Y12 receptor gene polymorphism and the risk of resistance to clopidogrel: a meta-analysis and review of the literature[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26(2):343-349.
- [4] 马文兵, 张李婷, 任晓东, 等. 陕西地区 CYP2C19 基因多态性在不同性别、年龄、民族冠心病患者中的分布特征以及与国内其他地区的对比分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(5):568-572.
- [5] ANG G Y, YU C Y, SUBRAMANIAM V, et al. Detection of CYP2C19 genetic variants in Malaysian orang Asli from massively parallel sequencing data[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10):e0164169.
- [6] SUKASEM C, TUNTHONG R, CHAMNANPHON M, et al. CYP2C19 polymorphisms in the Thai population and the clinical response to clopidogrel in patients with atherothrombotic-risk factors[J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2013, 6(1):85-91.
- [7] MARTINEZ-QUINTANA E, RODRIGUEZ-GONZALEZ F, MEDINA-GIL J M, et al. CYP2C19 activity and cardiovascular risk factors in patients with an acute coronary syndrome[J]. *Med Clin*, 2017, 149(6):235-239.
- [8] 杨瑞, 刘慧, 陈泽娟, 等. 临床药师基于 CYP2C19 基因检测指导氯吡格雷个体化用药及其疗效评价[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(8):938-943.
- [9] 张红梅, 王强, 朱晓红, 等. 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[J]. *药学实践杂志*, 2018, 36(6):518-521.
- [10] DEHBOZORGI M, KAMALIDHEGHAN B, HOSSEINI I, et al. Prevalence of the CYP2C19 * 2 (681 G > A), * 3 (636 G > A) and * 17 (-806 C > T) alleles among an Iranian population of different ethnicities[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3):4195-4202.
- [11] 刘龙梅, 周双艳, 王仲朝, 等. 太原地区汉族冠心病患者 CYP2C19 基因多态性研究[J]. *实用检验医师杂志*, 2018, 10(4):216-219.
- [12] 陈焕新, 林文华, 侯海涛, 等. 天津地区冠心病患者氯吡格雷代谢相关 CYP2C19 基因多态性分布及临床意义[J]. *天津科技*, 2018, 45(9):106-108.
- [13] 王红梅, 李斌, 武伦, 等. 湖北十堰行 PCI 冠心病患者 CYP2C19 基因多态性分布研究[J]. *重庆医学*, 2018, 47(25):3269-3272.
- [14] 孙莹, 孙增先. 2014—2017 年连云港地区部分汉族冠心病患者 CYP2C19 基因多态性分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2018, 27(7):460-462.
- [15] 刘鸿涛. 分析替格瑞洛与阿司匹林联合治疗非 ST 段抬高型急性心肌梗死的临床疗效[J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(5):113-115.
- [16] FAN Z G, ZHANG W L, XU B, et al. Comparisons between ticagrelor and clopidogrel following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a comprehensive meta-analysis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:719-730.

(收稿日期:2020-04-08 修回日期:2020-10-22)