

冠心病研究

冠心病患者支架术后根据检测药物代谢酶 CYP2C19 基因调整抗血小板治疗的价值

吴丹, 杨胜利, 路靖, 黄洁, 孙亚勤

摘要

目的: 探讨根据检测 CYP2C19 基因调整冠心病支架术后患者抗血小板治疗策略及其临床预后的价值。

方法: 326 例冠心病支架术后患者行 CYP2C19 基因检测, 其中快代谢患者 (CYP2C19*1/*1) 128 例 (常规组, 给予常规氯吡格雷 75 mg, 每天 1 次); 中慢代谢患者 (CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3、CYP2C19*2/*3、CYP2C19*2/*2、CYP2C19*3/*3) 198 例, 随机分为氯吡格雷高维持剂量组 (氯吡格雷 150 mg, 每天 1 次, 99 例); 替格瑞洛组 (替格瑞洛 90 mg, 每天 2 次, 99 例); 观察三组患者支架术前及术后 1、3、6 个月血小板聚集率变化及 6 个月内主要不良心血管事件、出血等不良反应的发生率。

结果: 氯吡格雷高维持剂量组与常规组术后 1、3、6 个月血小板聚集率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 而替格瑞洛组术后 1、3、6 个月血小板聚集率均较氯吡格雷高维持剂量组及常规组下降, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。氯吡格雷高维持剂量组与常规组 6 个月内发生主要不良心血管事件比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 替格瑞洛组较氯吡格雷高维持剂量组及常规组显著减少主要不良心血管事件发生, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 未明显增加出血不良事件的发生 ($P>0.05$)。

结论: 冠心病支架术后 CYP2C19 中慢代谢患者服用高维持剂量氯吡格雷未明显增加主要不良心血管事件发生, 而调用替格瑞洛可显著降低血小板聚集率, 减少主要不良心血管事件的发生, 并不增加出血不良反应发生。

关键词 CYP2C19 基因; 氯吡格雷; 替格瑞洛; 经皮冠状动脉介入治疗术后; 血小板聚集率; 主要不良心血管事件

Clinical Value of CYP2C19 Polymorphisms for Guiding the Anti-platelet Therapy in CAD patients After Percutaneous Coronary Intervention

WU Dan, YANG Sheng-li, LU Jing, HUANG Jie, SUN Ya-qin.

Department of Cardiology, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces Affiliated of Anhui Medical University, Beijing (100039), China

Corresponding Author: YANG Sheng-li, Email: yangshengli@medmail.com.cn

Abstract

Objective: To explore the value of CYP2C19 genotype polymorphisms for guiding the strategy of anti-platelet therapy in coronary artery disease (CAD) patients after percutaneous coronary intervention (PCI) with clinical prognosis.

Methods: A total of 326 CAD patients with PCI treatment received CYP2C19 genotype examination. According to CYP2C19 polymorphisms, the patients were divided into 3 groups. The patients with CYP2C19*1/*1, fast metabolism were defined as Routine group, who received clopidogrel 75 mg/day, $n=128$. The patients with CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3, CYP2C19*2/*3, CYP2C19*2/*2, CYP2C19*3/*3, medium and slow metabolism were further divided into 2 groups as High clopidogrel group, who received clopidogrel 150 mg/day, $n=99$ and Ticagrelor group, who received ticagrelor 90 mg/bid, $n=99$. The changes of platelet aggregation rate (PAGT) at before and 1, 3, 6 months after PCI were observed, the major adverse cardiac events (MACE) and bleeding condition were compared among different groups at 6 months after PCI.

Results: The PAGT was similar between High clopidogrel group and Routine group at 1, 3, 6 months after PCI, $P>0.05$;

作者单位: 100039 北京市, 安徽医科大学武警临床学院 武警总医院 心内科

作者简介: 吴丹 硕士研究生 主要从事心内科临床工作 Email: 1036513759@qq.com 通讯作者: 杨胜利 Email: yangshengli@medmail.com.cn

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614(2015)03-0216-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2015.03.005

while compared with High clopidogrel group and Routine group, the PAgT decreased in Ticagrelor group at 1, 3, 6 months after PCI, $P < 0.05$. The occurrence of MACE was similar between High clopidogrel group and Routine group at 6 months after PCI, $P > 0.05$; while compared with High clopidogrel group and Routine group, Ticagrelor group had much less MACE occurrence, $P < 0.05$. Ticagrelor group had no more major bleeding events than the other 2 groups, $P > 0.05$.

Conclusion: High dose clopidogrel does not increase MACE occurrence in CAD patients with CYP2C19 medium and slow metabolism after PCI. Ticagrelor may decrease PAgT and MACE occurrence without elevating the major bleeding events.

Key words CYP2C19 gene; Clopidogrel; Ticagrelor; Percutaneous coronary intervention; Platelet aggregation; Major adverse cardiac events

(Chinese Circulation Journal, 2015,30:216.)

冠心病经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后患者口服阿司匹林及氯吡格雷双联抗血小板聚集已成为常规治疗方案,但术后仍有 20% 患者出现支架内血栓及再狭窄等不良后续缺血及血栓事件^[1,2]。研究表明,氯吡格雷抵抗是其中重要原因,而药物代谢酶 CYP2C19 基因(CYP2C19 基因)多态性是导致氯吡格雷抗血小板反应的重要内部遗传因素^[3-6]。中国人群中携带 CYP2C19*2(681G>A)或*3(636G>A)缺失基因的患者明显减弱氯吡格雷的抗血小板反应,增加支架内再狭窄率发生^[7]。2010-03 美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)建议应用氯吡格雷而仍然发生心血管事件的患者,应行 CYP2C19 基因检测,以便考虑增加氯吡格雷的剂量或应用其他药物^[8]。本研究旨在检测 CYP2C19 基因来调整冠心病支架术后患者抗血小板的药物,并比较其有效性及安全性。目前国内关于此研究少见报道。

1 资料与方法

研究对象:连续收集 2013-04 至 2014-06 于武警总医院心内科行 PCI 术的冠心病患者 326 例(本实验前期已共收集 376 例患者,剔除中途退出或失访共 50 例患者,共纳入标准 326 例患者)。包括急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI),急性非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)及不稳定性心绞痛(UAP),常规冠心病二级预防药物治疗下(阿司匹林、氯吡格雷、他汀类等);告知患者 CYP2C19 基因检测的目的,志愿参加并签署知情同意书者。排除标准:年龄 <18 岁;2 周内服用噻氯匹啶或西洛他唑;对阿司匹林或氯吡格雷过敏或不能耐受;3 个月内有脑卒中或内脏出血性疾病史;严重肝脏疾患和(或)凝

血功能异常;1 周内或近期拟行手术,或具有抗血小板治疗禁忌证;24 h 内应用肝素或 1 周内应用糖蛋白(GP) II b/ III a 拮抗剂;血小板计数 $< 80 \times 10^9/L$, 血红蛋白 $< 80 g/L$, 或有肝素诱导的血小板减少症;心源性休克;伴其他终末期疾病,预期寿命小于 1 年。

分组:根据 CYP2C19 基因检测结果分为氯吡格雷快代谢者 128 例(即 CYP2C19*1/*1, 常规组)继续氯吡格雷常规剂量 75 mg, 每天 1 次治疗。而 CYP2C19 基因中、慢代谢者 198 例(包括 CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3、CYP2C19*2/*2、CYP2C19*3/*3、CYP2C19*2/*3), 随机又分为氯吡格雷高维持剂量组(氯吡格雷 150 mg, 每天 1 次, 99 例)及替格瑞洛组(替格瑞洛 90 mg, 每天 2 次, 99 例)。

CYP2C19 基因检测:检测材料:上海百傲血细胞基因组 DNA 提取试剂盒, BaiO 基因芯片图像分析软件, CYP2C19 基因分析软件。操作:制备样本 DNA, 准备聚合酶链反应(PCR)扩增液, 进行 PCR 扩增, 杂交显色。反应结束后, 取出芯片, 将芯片放入生物芯片识读仪中, 用 BaiO 基因芯片图像分析软件进行图像扫描与数据分析, 输出检测结果(表 1)。CYP2C19*1、CYP2C19*2、CYP2C19*3 分别代表无突变, 681G>A 突变, 636G>A 突变。

表 1 CYP2C19 基因软件输出结果及基因

输出结果	基因
CYP2C19 *1/*1	636GG/681GG
CYP2C19 *1/*2	636GG/681GA
CYP2C19 *1/*3	636GA/681GG
CYP2C19 *2/*2	636GG/681AA
CYP2C19 *2/*3	636GA/681GA
CYP2C19 *3/*3	636AA/681GG

血小板聚集率检测:患者 PCI 术前及术后 1、3、6 个月分别应用血小板聚集试验检测二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集率(PAgT)。采用比浊法, 以 1 000 r/min、3 000 r/min 离心血浆分别制备富、

乏血小板血浆,各取 200 μl,预热至 37℃,各加入浓度为 20 μmol/L ADP (美国 Helena 公司),应用 PACKS-4 血小板聚集仪(美国 Helena 公司)测得血小板聚集率。

观察指标:三组患者通过电话或门诊、住院等随访方式观察术前及术后 1、3、6 个月的血小板聚集率,6 个月主要不良心血管事件(MACE)及出血、呼吸困难等不良反应发生情况。MACE 包括死亡、非致命心肌梗死、靶病变血管血运重建再狭窄等;出血事件包括大出血:致死的或临床明显的出血,需输血或住院处理的,如脑出血、消化道大出血等;中等出血:较明显的出血,但是不需要输血或住院处理;小出血:牙龈出血或直径<2 mm 的皮下出血如黏膜、皮肤、鼻部等小出血。对于三组患者一般情况:年龄、性别、高血压、高脂血症、糖尿病、脑梗塞等危险因素病史、吸烟史、血管病变程度等进行比较,排除差异性,使三者具有可比性。

统计学方法:采用 SPSS16.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间两两比较采用单因素方差分析;计数资料用百分数表示,多组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

三组患者临床基线资料比较:三组患者临床基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。表 2

表 2 三组患者临床基线资料比较

	常规组 (n=128)	氯吡格雷高维持剂量组 (n=99)	替格瑞洛组 (n=99)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	64 ± 11.3	61 ± 12.0	60 ± 11.3
男性[例(%)]	91 (71.1)	79 (79.8)	79 (79.8)
高血压[例(%)]	77 (60.2)	67 (67.7)	68 (68.7)
高脂血症[例(%)]	96 (75.0)	69 (69.7)	71 (71.2)
糖尿病[例(%)]	40 (31.2)	35 (35.4)	28 (28.3)
脑梗塞[例(%)]	22 (17.2)	15 (15.2)	8 (8.1)
吸烟[例(%)]	50 (39.1)	41 (41.4)	49 (49.5)
左主干[例(%)]	8 (6.3)	6 (6.1)	7 (7.1)
前降支狭窄程度(% , $\bar{x} \pm s$)	70 ± 36.8	64 ± 11.3	64 ± 11.3
回旋支狭窄程度(% , $\bar{x} \pm s$)	51 ± 41.8	43 ± 40.1	51 ± 39.9
右冠狭窄程度(% , $\bar{x} \pm s$)	59 ± 41.7	63 ± 39.6	62 ± 41.5

冠心病 PCI 术后患者基因分布情况:冠心病 PCI 术后患者快代谢基因占 39.3%,中、慢代谢基因占 60.7%。表 3

三组患者术前及术后 1、3、6 个月血小板聚集率情况:三组患者术前血小板聚集率差异无统计

学意义($P > 0.05$);术后 1、3、6 个月氯吡格雷高维持剂量组与常规组血小板聚集率差异无统计学意义($P > 0.05$);与氯吡格雷高维持剂量组及常规组比较,替格瑞洛组术后 1、3、6 个月血小板聚集率下降明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。表 4

表 3 基因分布情况

基因	例数	比例
快代谢	128	39.3
CYP2C19 1*1	128	39.3
中等代谢	166	50.9
CYP2C19 1*2	134	41.1
CYP2C19 1*3	32	9.8
慢代谢	32	9.8
CYP2C19 2*2	27	8.3
CYP2C19 2*3	4	1.2
CYP2C19 3*3	1	0.3
CYP2C19*1	422	64.7
CYP2C19*2	192	29.4
CYP2C19*3	38	5.9

注:*1 例数=128×2+134+32,比例=422 / (326×2)
*2 例数=27×2+134+4,比例=192 / (326×2) *3 例数=1×2+32+4,比例=38 / (326×2)

表 4 三组患者血小板聚集率变化情况比较(% , $\bar{x} \pm s$)

例数	血小板聚集率				
	术前	术后 1 个月	术后 3 个月	术后 6 个月	
常规组	128	42.0 ± 7.13	34.6 ± 7.59	30.5 ± 6.53	27.0 ± 5.69
氯吡格雷高维持剂量组	99	42.8 ± 9.75	36.3 ± 9.82	31.2 ± 7.45	26.8 ± 7.67
替格瑞洛组	99	41.6 ± 8.53	26.4 ± 9.57 [△]	18.5 ± 6.41 [△]	11.7 ± 5.56 [△]

注:与常规组比较^{*} $P < 0.05$,与氯吡格雷高维持剂量组比较[△] $P < 0.05$

三组患者术后 6 个月 MACE 及出血、呼吸困难等发生情况:与氯吡格雷高维持剂量组及常规组比较,替格瑞洛组 MACE 发生和靶病变血管再狭窄明显降低(P 均 < 0.05),呼吸困难明显增加(8 例,患者主要诉气短,其中有 7 例可口服茶碱缓释胶囊缓解,另 1 例症状严重停用替格瑞洛后才缓解),占 8.1% ($P < 0.05$),差异均有统计学意义。替格瑞洛并不增加出血风险($P > 0.05$),氯吡格雷高维持剂量组与常规组比较,未明显增加 MACE 发生率,差异无统计学意义($P > 0.05$)。表 5

表 5 三组患者术后 6 个月 MACE 事件及出血、呼吸困难等发生情况[例(%)]

	常规组 (n=128)	氯吡格雷高维持剂量组 (n=99)	替格瑞洛组 (n=99)
MACE	16 (12.5)	12 (12.1)	2 (2.0) [△]
心肌梗死	2 (1.6)	1 (1.0)	0 (0.0)
靶病变血管再狭窄	11 (8.6)	9 (9.1)	0 (0.0) [△]
死亡	3 (2.3)	2 (2.0)	2 (2.0)
不良反应	12 (9.4)	9 (9.1)	11 (11.1)
出血	12 (9.4)	9 (9.1)	3 (3.0)
小出血	9 (7.0)	4 (4.0)	2 (2.0)
中等出血	3 (2.4)	5 (5.1)	1 (1.0)
大出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困难	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (8.1) [△]

注:与常规组比较^{*} $P < 0.05$,与氯吡格雷高维持剂量组比较[△] $P < 0.05$ 。MACE:主要不良心血管事件

3 讨论

本实验中基因分布与周健等^[9]的研究发现, CYP2C19 基因快代谢、中等代谢和慢代谢在中国人中的分布频率分别为 42.4%、43.4% 和 14.2% 大致相符, 考虑与收集样本量较有限有关。

本实验三组患者 PCI 术后 1、3、6 个月血小板聚集率变化情况提示: 随时间延长, 各组患者血小板聚集率较前降低, 考虑这与抗血小板聚集药物随着时间延长血药浓度及作用增加, 并长时间后达到稳态。

Gladding 等^[10]提出, 携带功能缺陷 CYP2C19 变异基因的患者, 增加氯吡格雷剂量可提高其抗血小板效果。而本试验中氯吡格雷高维持剂量组术后 1、3、6 个月血小板聚集率较常规组差异无统计学意义, 所以并未冲突, 因为考虑增加氯吡格雷药物剂量后其通过 CYP2C19 药物代谢抵抗仍然存在, 所以抗血小板聚集治疗未明显突出。本实验中, 由于伦理学原因及 PLATO 已有研究结果, 所以未再设立中慢代谢冠心病 PCI 术患者氯吡格雷正常剂量下的血小板聚集率变化情况 MACE 事件。而替格瑞洛组术后 1、3、6 个月血小板聚集率较氯吡格雷高维持剂量组与常规组均明显降低, 这与替格瑞洛不经过药物代谢酶 CYP2C19 作用相符, 同时起效快, 作用强相符^[11]。

既往研究显示, 与无 CYP2C19*2/*3 缺失功能等位基因的患者相比, 携带 CYP2C19*2/*3 缺失功能等位基因的患者, 血浆氯吡格雷抑制血小板的代谢活性明显下降, 一级终点的心血管死亡危险明显增加, 心肌梗死、卒中、支架血栓也明显增加^[11, 12]。本实验氯吡格雷高维持剂量组与常规组间 MACE 事件无显著差异, 考虑高维持剂量氯吡格雷抑制中慢代谢患者的血小板聚集率达标, 但由于随访时间较短, MACE 事件差异尚未体现。而替格瑞洛组 MACE 事件发生均较氯吡格雷常规组及高维持剂量组显著减少, 这与替格瑞洛可逆性地与 P2Y₁₂ 受体结合而发挥抑制血小板聚集作用, 且不需要经过肝脏代谢酶的代谢激活, 可以产生持续的抑制血小板聚集作用而不受药物相互作用和细胞色素 P450 系统药物代谢酶的影响相符^[13]。同时一项来自替格瑞洛与氯吡格雷疗效的研究^[14]也证实, 其主要复合终点事件为心血管死亡或心肌梗死或中风。在随访结束时, 替格瑞洛降低了主要终点事件以及几项次要终点事件的发生率 ($P < 0.001$); 而本实验中只有再狭窄率明显下降, 考虑随访时间短缘故。实验中替格瑞洛未

明显增加出血风险; 却明显增加呼吸困难不良反应, 但是较短暂, 这与其通过抑制腺苷脱氨酶而增加系统性腺苷聚集有关, 临床应用时需注意观察, 同时茶碱缓释胶囊可拮抗改善其呼吸困难症状。

综上所述, 对于冠心病 PCI 术后患者药物代谢酶 CYP2C19 基因中慢患者, 服用高维持剂量氯吡格雷术后降低血小板聚集率与正常组相当, 且未明显增加 6 个月内 MACE 事件及出血发生率。而中慢代谢者服用替格瑞洛, 可显著降低血小板聚集率, 减少临床 MACE 事件的发生。其疗效性及安全性尚可。

同时本实验具有一定局限性, 样本量较少及随访时间短, MACE 事件少, 故更需要大样本、多中心、长时间随访的随机对照试验研究。

参考文献

- [1] Gasparyan AY, Watson T, Lip GY. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 1829-1843.
- [2] Chen SL, Santoso T, Zhang JJ. A randomized clinical study comparing double kissing crush with provisional stenting for treatment of coronary bifurcation lesions. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 914-920.
- [3] Xie HG, Zou JJ, Hu ZY. Individual variability in the disposition of and response to clopidogrel: pharmacogenomics and beyond. *Pharmacol Ther*, 2011, 129: 267-289.
- [4] Pare G, Mehta SR, Yusuf S. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1704-1714.
- [5] 成万均, 周玉杰, 赵迎新. 体重对冠状动脉介入术患者氯吡格雷负荷剂量后血小板聚集率的影响. *中国循环杂志*, 2010, 25: 18-21.
- [6] Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL 3rd, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *J Am Med Assoc*, 2011, 306: 2221-2228.
- [7] Zou JJ, Xie HG, Chen SL, et al. Influence of CYP2C19 loss-of-function variants on the antiplatelet effects and cardiovascular events in clopidogrel-treated Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur J Clin pharmacol*, 2013, 69: 771-777.
- [8] 严晓伟. 抗血小板药物的研发进展. *中国循环杂志*, 2011, 26: 4-5.
- [9] 周健, 吕虹, 康熙雄. 中国汉族人群不同性别、年龄、体重指数之间细胞色素氧化 CYP2C19 基因多态性的检测. *中国临床药理学与治疗学*, 2007, 12: 208-213.
- [10] Gladding P, White H, Voss J, et al. Pharmacogenetic testing for clopidogrel using the rapid INFINITI analyzer: a dose-escalation study. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009, 2: 1095-1101.
- [11] Bergmeijer TO, Janssen PW, Schipper JC, et al. CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy in ST-segment elevation myocardial infarction patients-Rationale and design of the patient outcome after primary PCI (POPular) Genetics study. *Am Heart J*, 2014, 168: 16-22.
- [12] Hulot JS, Collet JP, Montalescot G. Genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet*, 2011, 377: 637-638.
- [13] Dankovtseva EN, Sidorenko BA. The effectiveness of Ticagrelor does not depend on CYP2C19 gene polymorphism and ABCB1: results of a genetic analysis of the study PLATO. *Kardiologija*, 2011, 51: 90-92.
- [14] Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H, et al. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial. *Circulation*, 2013, 128: 1055-1065.

(收稿日期: 2014-12-05)

(编辑: 汪碧蓉)