

# 支架置入冠状动脉分叉病变后的生物相容性

陈新敬(福建医科大学省立临床学院心内科, 福建省立医院心内三科, 福建省福州市 350001)

## 文章亮点:

- 1 药物洗脱支架的出现降低了冠状动脉分叉病变中支架的再狭窄发生率及靶血管再次血运重建率, 但支架置入后支架内血栓发生率明显高于非分叉病变支架置入后患者。因此, 冠状动脉内支架血栓与抗血小板治疗一直是分叉病变支架置入后的关注焦点。
- 2 阿司匹林与 ADP 受体拮抗剂氯吡格雷的双联抗血小板治疗, 已成为治疗急性冠脉综合征与降低冠状动脉介入后心血管不良事件的标准疗法, 其用药剂量和用药时间为均一化治疗标准, 无法进行治疗疗效风险评估, 无法判断患者服用后是否会复发缺血事件, 因为氯吡格雷抗血小板反应性和疗效存在显著的个体差异。
- 3 试验根据检测 CYP2C19 基因分型的结果, 调整、优化冠状动脉分叉部位支架置入后抗血小板治疗方案, 发现通过检测 CYP2C19 基因分型可以减少冠状动脉分叉病变高危患者支架置入后主要心脏不良事件发生率, 且不增加出血风险。因此在行冠状动脉内支架置入的患者中选择高危患者行血小板功能试验和基因检测或许必要和有益的。

## 关键词:

生物材料; 材料相容性; 冠状动脉分叉病变; CYP2C19; 血管成形术; 支架; 抗血小板治疗

## 主题词:

冠状动脉疾病; 支架; 血小板聚集抑制剂

## 基金资助:

福建省卫生厅青年科研项目(2012-2-10); 福建省卫生厅面向农村推广项目(2012024)

## 摘要

**背景:** 通过检测 CYP2C19 基因分型可评估冠状动脉内支架置入患者对氯吡格雷反应性的高低, 但目前国内尚缺乏通过检测 CYP2C19 基因分型指导分叉病变部位支架置入后抗血小板治疗的临床应用。

**目的:** 根据 CYP2C19 基因分型结果, 优化冠状动脉分叉病变支架置入后抗血小板治疗方案的效果。

**方法:** 纳入 136 例冠状动脉分叉病变支架置入患者, 于支架置入前进行阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗, 7 d 后检测 CYP2C19 基因分型。若 CYP2C19 基因分型为\*1/\*1 的作为合格组, 支架置入后服用氯吡格雷 75 mg/d; 若 CYP2C19 基因分型为\*2/\*2、\*2/\*3、\*3/\*3 的作为不合格组, 再随机分为 2 组, 一组为常规剂量组, 支架置入后即保持氯吡格雷 75 mg/d 治疗不变, 另一组为大剂量组, 即增加氯吡格雷剂量为 150 mg/d 长期服用。随访 9 个月记录主要心脏不良事件和出血事件发生情况。

**结果与结论:** 发生主要心脏不良事件 14 例中, 合格组 6 例(7.9%)、常规剂量组 6 例(17.7%)、大剂量组 2 例(7.7%), 合格组发生率明显低于常规剂量组( $P < 0.05$ ), 提示 CYP2C19 基因分型有较好预测主要心脏不良事件的价值; 大剂量组发生率明显小于常规剂量组( $P < 0.05$ ), 说明在 CYP2C19 基因分型监测下增加抗血小板药物剂量, 能明显降低主要心脏不良事件的发生率; 大剂量组发生率与合格组比较差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 提示通过检测 CYP2C19 基因分型, 优化氯吡格雷剂量可达到与合格组相同的临床效果。3 组出血事件发生率比较差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 提示通过检测 CYP2C19 基因分型抗血小板治疗不会增加出血风险。

陈新敬. 支架置入冠状动脉分叉病变后的生物相容性[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(3):434-439.

## Biocompatibility of the stent implantation for coronary bifurcation lesions

Chen Xin-jing (Department of Cardiology, Provincial Clinical Medical College, Fujian Medical University, Third Department of Cardiology of Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, Fujian Province, China)

## Abstract

**BACKGROUND:** To detect CYP2C19 genotype can evaluate sensitivity of patients with coronary artery stent implantation in response to clopidogrel, but there is no clinical use of detecting CYP2C19 genotype to guide antiplatelet therapy after stent implantation for bifurcation lesion of coronary artery in China.

**OBJECTIVE:** To optimize the effect of antiplatelet therapy after stent implantation for coronary bifurcation lesions according to the result of CYP2C19 genotype.

**METHODS:** 136 patients with coronary bifurcation lesions undergoing stent implantation were randomly divided into three groups. Patients were given antiplatelet therapy containing clopidogrel and aspirin before stenting and CYP2C19 genotype was detected after 7 days of stent implantation. \*1/\*1 of CYP2C19 genotype was defined as qualified group, treated with clopidogrel 75 mg per day after stent implantation. \*2/\*2,\*2/\*3,\*3/\*3 of CYP2C19 genotypes were defined as unqualified group, and then were randomly further divided into two groups: a routine

陈新敬, 男, 1979 年生, 福建省古田县人, 汉族, 2007 年福建医科大学毕业, 硕士, 现工作于福建省立医院心内三科, 主治医师, 主要从事心血管病诊疗、冠脉介入治疗方面的研究。

通讯作者: 陈新敬, 福建医科大学省立临床学院心内科, 福建省立医院心内科, 福建省福州市 350001

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.03.019  
[http://www.crter.org]

中图分类号:R318  
文献标识码:B  
文章编号:2095-4344  
(2015)03-00434-06  
稿件接受: 2014-12-15

Chen Xin-jing, Master, Attending physician, Department of Cardiology, Provincial Clinical Medical College, Fujian Medical University, Third Department of Cardiology of Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Corresponding author: Chen Xin-jing, Department of Cardiology, Provincial Clinical Medical College, Fujian Medical University, Third Department of Cardiology of Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Accepted: 2014-12-15

dose group treated with clopidogrel 75 mg per day after stent implantation and a high-dose group, treated with clopidogrel 150 mg per day. A 9-month follow-up was performed for recording major adverse cardiac events and bleeding events.

**RESULTS AND CONCLUSION:** There were totally 14 cases of major adverse cardiac events, 6 (7.9%) in the qualified group, 6 (17.7%) in the routine dose group, and 2 (7.7%) in the high-dose group. The incidence of major adverse cardiac events in the qualified group was obviously lower than that of the routine dose group ( $P < 0.05$ ), suggesting CYP2C19 genotypes are better to predict major adverse cardiac events. The incidence of major adverse cardiac events in the high-dose group was significantly lower than that of the routine dose group ( $P < 0.05$ ), indicating increased antiplatelet drug dosage under CYP2C19 genotype monitoring can significantly reduced the incidence of major adverse cardiac events. There was no significant difference between the high-dose group and qualified group ( $P > 0.05$ ), suggesting optimized clopidogrel doses can achieve the same outcomes as that of the qualified group by detecting CYP2C19 genotype. There was no significant difference in bleeding events among three groups ( $P > 0.05$ ). The study indicates that the incidence of major adverse cardiac events after coronary bifurcation lesions can be reduced by detecting CYP2C19 genotype that cannot increase the risk of bleeding events.

**Subject headings:** Coronary Artery Disease; Stents; Platelet Aggregation Inhibitors

**Funding:** the Youth Science Research Project of Fujian Provincial Health Department, No. 2012-2-10; the Rural Extension Project of Fujian Provincial Health Department, No. 2012024

Chen XJ. Biocompatibility of the stent implantation for coronary bifurcation lesions. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2015;19(3):434-439.

## 0 引言 Introduction

冠状动脉分叉病变是冠状动脉粥样硬化性心脏病中一种常见的情形, 占冠状动脉介入治疗患者的15%–20%<sup>[1]</sup>, 尽管药物洗脱支架的出现降低了分叉病变中主支的再狭窄发生率及靶血管再次血运重建率, 但支架置入后支架内血栓发生率明显高于非分叉病变支架置入后患者。支架内血栓形成是冠状动脉内支架置入后最严重的并发症, 其死亡率超过45%<sup>[2]</sup>, 尤其是发生在左冠状动脉前三叉部位支架置入后的支架内血栓, 其后果更是灾难性的<sup>[3]</sup>。因此, 冠状动脉内支架血栓与抗血小板治疗一直是分叉病变支架置入后的关注焦点。

抗血小板治疗的低反应性是发生支架内血栓的一个重要原因<sup>[4-6]</sup>, 而抗血小板治疗的低反应性则主要是由氯吡格雷抵抗所致<sup>[7-9]</sup>。通过检测CYP2C19基因分型可评估该类患者对氯吡格雷反应性的高低<sup>[10]</sup>。目前国内尚缺乏通过检测CYP2C19基因分型指导分叉病变部位支架置入后抗血小板治疗的临床应用。本研究旨在探讨根据检测CYP2C19基因分型的结果, 调整、优化冠状动脉分叉部位支架置入后抗血小板治疗方案的临床效果。

## 1 对象和方法 Subjects and methods

**设计:** 随机对照试验。

**时间及地点:** 病例来自2012年6月至2014年1月福建省立医院心内科。

**对象:** 遵循随机对照原则, 选择2012年6月至2014年1月经冠状动脉造影明确分叉病变, 并行Culotte或Crush术式及其演变术式支架置入, 且术后通过检测CYP2C19基因分型的患者。

**入选标准:** 患者经冠状动脉造影明确分叉病变, 并行支架置入, 手术方式为Culotte或Crush术式及其演变术式<sup>[11]</sup>。

**排除标准:** 冠状动脉分叉病变行单支架置入及行

Culotte或Crush术式之外的其他分叉病变术式者; 对阿司匹林或氯吡格雷过敏者; 有使用阿司匹林或氯吡格雷禁忌证者; 血液系统疾病或出血高危者; 恶性肿瘤者; 妊娠期妇女; 严重肝肾功能不全者。

**方法:**

**用药方法:** 所有患者行冠状动脉介入治疗前均服用阿司匹林(商品名为拜阿司匹林)和氯吡格雷(商品名为波立维), 服用方法: 阿司匹林早餐后服用, 首次服用量为300 mg/d, 此后改用100 mg/d; 氯吡格雷早餐后服用首次服用量为300 mg/d, 此后改用75 mg/d, 治疗7 d后早上起床空腹抽血行基因分型测试。

**冠状动脉内支架置入方法:** 患者先行冠状动脉造影明确是冠状动脉分叉病变, 予以行冠状动脉内支架置入, 术后行CYP2C19基因检测后进行分组。由2名具有丰富心血管介入治疗经验的医师严格按照规程进行操作。按常规经桡动脉和股动脉行冠状动脉造影检查, 采用定量冠状动脉造影法测定冠状动脉病变处狭窄程度; 按照欧洲分叉病变俱乐部(EBC)对分叉病变的定义: 冠状动脉病变邻近或累及较大分支口部, 分支血管对于该患者有明显功能价值(与症状有关、存在大量存活心肌、提供侧支循环及对左心功能意义重大等), 在介入治疗过程中不可以丢失。根据分叉病变具体情况选择适合行Crush或Culotte术式<sup>[7]</sup>。

**Crush技术:** 在Crush技术里, 2枚支架被置入到主支和边支, 前者比后者更靠近段一些。边支支架释放后, 球囊和导丝撤出。主支支架随后释放并压扁边支支架突出的部分, 导丝重新通过边支并用球囊扩张边支, 球囊直径至少等于支架的直径, 最后行对吻球囊扩张。

**Culotte技术:** 首先两支支先予以球囊预扩张, 一个支架置入在角度较大的分支, 常常是边支。导丝通过支架网眼再进入无支架的分支并球囊扩张。第二个支架进入并延伸到无支架的分支, 通常是主支。最终行对吻球囊扩张。

**支架的选择:** 本研究入选的支架为药物洗脱支架, 为雅培依维莫司药物洗脱冠状动脉支架系统[商品名: XIENCE V, 雅培医疗器械贸易(上海)有限公司]。依维莫司药物洗脱冠状动脉支架系统由XIENCE V支架平台、载体、药物及支架输送系统4个方面结合组成。XIENCE V支架采用由钴铬合金制成的VISION支架作为平台, XIENCE V支架以氟聚合物为载体, 使用西罗莫司(分子式 $C_{51}H_{79}NO_{13}$ , 相对分子质量914.2)的衍生物依维莫司(分子式 $C_{53}H_{83}NO_{14}$ , 相对分子质量958.25)为洗脱药物。VISION支架的支架杆厚度为0.003 2英寸(81  $\mu\text{m}$ ), 依维莫司的浓度为100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , 输送系统为快速交换型球囊扩张导管, 导管涂有亲水性涂层。

**药物支架型号的选择<sup>[12]</sup>:** 选择药物支架可根据参照血管的直径而定, 一般预选择支架直径/参考血管直径仍为1.0–1.1。若置入后近段支架扩张结果不满意, 可以选择大一号的短球囊在支架内的近段行加压后扩张, 以求获得满意的效果。选择支架的长度非常重要, 支架的长度需要完全覆盖全部病变, 从病变近端的正常段到病变远端的正常段, 以长出病变两端3–5 mm为宜。

**CYP2C19基因分型检测:** 采用氯吡格雷敏感性基因检测试剂盒BaiO<sup>®</sup>CYP2C19 基因检测试剂盒(DNA 微阵列芯片法)(上海百微公司), 术后抽取静脉血5 mL, 通过聚合酶链式反应(PCR)扩增, 金黄色葡萄球菌A蛋白酶处理, 引物单碱基延伸, 树脂除盐纯化芯片点样, 质谱检测等实验步骤, 最终使用软件分析数据, 获得基因分型结果, 根据基因分型将患者分为CYP2C19\*1/\*1(正常代谢型)与CYP2C19\*2/\*2、CYP2C19\*2/\*3、CYP2C19\*3/\*3基因型功能缺失型(慢代谢型)。

**病例分组:** 根据CYP2C19基因分型进行分组, CYP2C19基因分型为\*1/\*1的为合格组, 服用氯吡格雷剂量为75 mg/d; CYP2C19基因分型为\*2/\*2、\*2/\*3、\*3/\*3的为不合格组, 不合格组再随机分为两组, 一组为常规剂量组, 即保持氯吡格雷常规剂量75 mg/d治疗不变; 另一组为大剂量组, 即增加氯吡格雷剂量为150 mg/d长期服用。

**随访与主要观察指标:** 术后即刻患者即进入临床随访, 随访9个月, 包括电话随访、门诊随访。随访内容为记录患者的主要不良心脏事件和出血事件。

主要不良心脏事件定义为心血管死亡、明确的或很有可能的支架血栓形成、自发性心肌梗死或靶血管血运重建。

出血事件: 有明显临床出血征象且血红蛋白下降 $< 30 \text{ g/L}$ 定义为轻度出血, 血红蛋白下降30–50  $\text{g/L}$ 定义为中度出血, 血红蛋白下降 $> 50 \text{ g/L}$ 或颅内出血定义为重度出血<sup>[13–14]</sup>。

**统计学分析:** 以SPSS 17.0统计学软件进行统计学分析, 计量资料表示为 $\bar{x} \pm s$ , 采用两组均数比较的 $t$ 检验; 计数资料采用 $\chi^2$ 修改检验或Fisher's精确检验, 以 $P < 0.05$

为差异有显著性意义。

## 2 结果 Results

**2.1 参与者临床基线资料分析** 3组间基线资料平衡, 组间年龄、性别、合并疾病、病变部位、术式、狭窄程度及支架置入数比较差异均无显著性意义(表1)。

**2.2 随访结果** 136例患者均使用心内科门诊面访(1–8个月)和住院冠状动脉造影复查(第9个月), 随访9个月, 无失访, 随访结果见表2。3组患者比较随访的9个月共发生主要不良心脏事件14例, 其中合格组6例(7.9%)、常规剂量治疗组6例(17.7%)、大剂量治疗组2例(7.7%)。3组中主要不良心脏事件发生率, 常规剂量治疗组大于合格组、大剂量治疗组( $P < 0.05$ ), 大剂量治疗组与合格组相比差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。

**2.3 不良反应** 3组患者均未发生明显中、重度出血事件, 部分患者出现牙龈出血: 常规剂量组3例(8.8%)、大剂量组2例(7.7%)、合格组6例(7.9%), 3组间发生率比较差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。

### 2.4 典型病例

**病例1:** 68岁男性患者, 反复胸闷痛6年, 加重2周, 高血压病15年。

行冠状动脉造影示(左前斜 $45^\circ$ +足位 $20^\circ$ ): 冠状动脉左前降支中段近中部多发狭窄80%–95%, 第一对角支开口及近端多发狭窄70%–80%(图1A黑色箭头所指); 予以行冠状动脉内支架置入后空白造影(未注入对比剂)(左前斜 $45^\circ$ +足位 $20^\circ$ )见分叉狭窄处2枚支架影(Crush术式)(图1B黑色箭头所指)予以行冠状动脉内支架置入后造影(有注入对比剂)(左前斜 $45^\circ$ +足位 $20^\circ$ )见原分叉狭窄处支架置入后局部无狭窄(Crush术式)(图1C黑色箭头所指)。

**病例2:** 72岁男性患者, 反复胸闷痛9年, 加重1周, 高血压病15年, 糖尿病20年。

行冠状动脉造影示(右前斜 $30^\circ$ +头位 $20^\circ$ ): 冠状动脉左前降支近段远端至中段近端多发狭窄90%–99%, 第一对角支开口及近端多发狭窄80%–99%(图2A黑色箭头所指); 予以行冠状动脉内支架置入后空白造影(未注入对比剂)(右前斜 $30^\circ$ +头位 $20^\circ$ ), 见分叉狭窄处2枚支架影(Culotte术式)(图2B黑色箭头所指); 予以行冠状动脉内支架置入后造影(有注入对比剂)(右前斜 $30^\circ$ +头位 $20^\circ$ ), 见原分叉病变狭窄处支架置入后局部无明显狭窄(Culotte术式)(图2C黑色箭头所指)。

## 3 讨论 Discussion

冠状动脉分叉病变处支架置入后抗血小板治疗与介入操作本身同样重要, 支架内血栓形成与未形成患者相比, 1年内心源性死亡、心肌梗死和靶血管再次血运重建率明显增高<sup>[15–16]</sup>。能否及时发现与恰当的诊治直接关系患者的预后与生命。

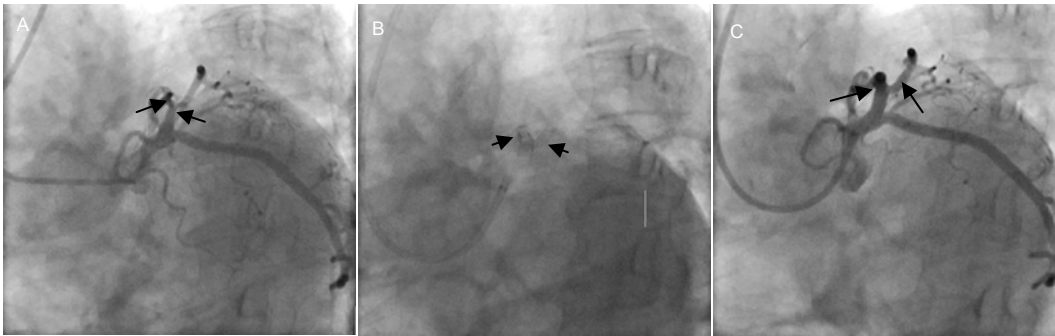


图 1 男性 68 岁冠状动脉分叉病变患者药物洗脱支架置入前后的冠状动脉造影

Figure 1 Coronary angiographic images of a male patient, 68 years old, with coronary artery bifurcation lesions before and after implantation of drug eluting stent

图注：图中 A 为支架置入前行冠脉造影示(左前斜 45°+足位 20°)：冠状动脉左前降支中段近中部多发狭窄 80%-95%，第一对角支开口及近端多发狭窄 70%-80%(黑色箭头所指)；B 为冠状动脉内支架置入后即刻空白造影(未注入对比剂)(左前斜 45°+足位 20°)，见分叉狭窄处 2 枚支架影(Crush 术式)(黑色箭头所指)；C 为冠状动脉内支架置入后即刻造影(有注入对比剂)(左前斜 45°+足位 20°)，见原分叉狭窄处支架置入后局部无狭窄(Crush 术式)(黑色箭头所指)。

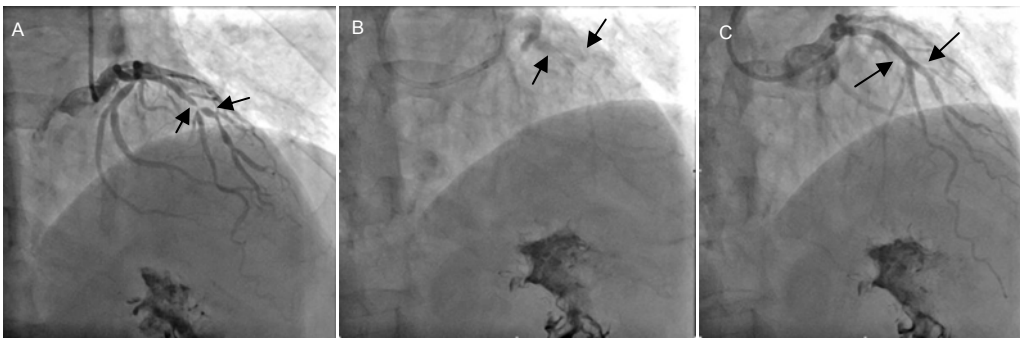


图 2 男性 72 岁冠状动脉分叉病变患者药物洗脱支架置入前后的冠状动脉造影

Figure 2 Coronary angiographic images of a male patient, 72 years old, with coronary bifurcation lesions before and after implantation of drug eluting stent

图注：图中 A 为冠状动脉造影示(右前斜 30°+头位 20°)：冠状动脉左前降支近段远端至中段近端多发狭窄 90%-99%，第一对角支开口及近端多发狭窄 80%-99%(黑色箭头所指)；B 为冠状动脉内支架置入后即刻空白造影(未注入对比剂)(右前斜 30°+头位 20°)，见分叉狭窄处 2 枚支架影(Culotte 术式)(黑色箭头所指)；C 为冠状动脉内支架置入后即刻造影(有注入对比剂)(右前斜 30°+头位 20°)见原分叉病变狭窄处支架置入后局部无明显狭窄(Culotte 术式)(黑色箭头所指)。

表 1 各组病例临床基线资料和病变情况

Table 1 Clinical baseline data and pathological changes in different groups

项目	合格组 (n=76)	常规剂量组 (n=34)	大剂量组 (n=26)	P
年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	55.2±8.7	58.2±13.2	60.3±9.6	0.770
男性(n%)	60/79.0	26/77.0	20/78.0	0.783
合并疾病(n%)				
高血压	30/39.5	11/34.0	12/47.3	0.567
糖尿病	20/26.5	10/27.3	9/37.1	0.883
血脂异常	28/36.9	9/25.7	12/48.2	0.346
吸烟史(n%)	50/66.5	17/49.5	13/51.5	0.687
病变部位(n%)				
左主干-左前降支	22/29.6	11/34.7	9/35.7	0.493
左主干-左回旋支	24/32.8	11/33.5	9/36.6	0.527
左前降支-对角支	48/61.6	20/59.8	14/57.2	0.528
左回旋支-钝缘支	40/53.2	17/51.7	11/49.3	0.673
右冠状动脉-左室后支	35/46.5	16/49.7	11/42.6	0.633
右冠状动脉-后降支	27/35.6	11/34.6	9/37.7	0.476
狭窄程度( $\bar{x}\pm s$ , %)	79.8±6.7	75.3±7.5	81.2±6.3	0.714
Culotte 术式(n%)	40/52.6	16/47.1	11/42.3	0.678
Crush 术式(n%)	36/47.4	18/52.4	15/57.7	0.632
支架置入数( $\bar{x}\pm s$ , 枚)	2.35±0.47	2.43±0.51	2.42±0.53	0.634

表 2 各组病例随访 9 个月主要不良心脏事件发生的比较达式 (n%)

Table 2 Comparison of the major adverse cardiac events during the 9-month follow-up

项目	合格组 (n=76)	常规剂量组 (n=34)	大剂量组 (n=26)	P
主要不良心脏事件	6/7.9	6/17.7 <sup>a</sup>	2/7.7	0.003
自发性心肌梗死	3/3.9	1/2.94	1/3.9	0.007
支架内血栓形成	1/1.3	4/11.8	0	0.006
靶血管血运重建	2/2.6	1/2.9	1/3.9	0.008

表注：与其他两组相比，<sup>a</sup>P < 0.05。

阿司匹林与ADP受体拮抗剂氯吡格雷的双联抗血小板治疗，已成为治疗急性冠脉综合征与降低冠状动脉介入后心血管不良事件的标准疗法<sup>[17]</sup>。作为最常见的ADP受体拮抗剂，氯吡格雷的安全性和疗效在一系列临床试验中得到证实，具备广泛的适应证，包括择期冠状动脉介入、非ST段抬高心肌梗死、ST段抬高心肌梗死及二级预防等<sup>[18-24]</sup>。其中支架置入后的双联抗血小板药物常规的治疗方法是服用阿司匹林100 mg/d和氯吡格雷75 mg/d，用药剂量和用药时间为均一化治疗标准，没有对患者进行治疗疗效风险

评估, 无法判断患者服用后是否会复发缺血事件, 无法判断这些患者是否存在对抗血小板药物的不良反应, 因为氯吡格雷抗血小板反应性和疗效存在显著的个体差异。除临床环境因素外, 氯吡格雷的药代动力学在不同人群中因代谢基因背景的不同存在显著差异, 这种差异与冠状动脉介入后缺血性事件的发生存在显著相关性<sup>[25]</sup>。

氯吡格雷作为无活性的前体药物, 首先需要在肝脏内经肝脏细胞色素P450同工酶转化成活性代谢产物, 85%–90%的药物被羧化酶水解为无活性的羧酸衍生物SR263334, 而剩下的10%–15%经肝脏细胞色素P450同工酶经2步代谢成活性产物<sup>[26]</sup>。P450同工酶的活性受到单核苷酸多态性的影响, 特别是CYP2C19基因<sup>[13]</sup>。

当患者携带1个或以上CYP2C19功能缺失等位基因(包括\*2和\*3等位基因)时, 氯吡格雷转化为有效代谢物的比例降低, 导致抗血小板作用减低, 心肌梗死、死亡、支架血栓的风险均增加<sup>[14-15, 27-29]</sup>。TRITON-TIMI38研究和GRAVITAS研究的也证实了以上结论<sup>[16-17]</sup>。对于这类患者, 常规的抗血小板治疗无疑是不足的, 会显著增加支架内血栓形成的风险, 因此对于冠状动脉分叉病变这样的高危患者, 应检测血小板功能, 了解抗血小板治疗疗效。

通过CYP2C19基因检测可发现患者是否携带1个或以上CYP2C19功能缺失等位基因(包括\*2和\*3等位基因)时, 即“慢代谢型”<sup>[18]</sup>。目前已有不少临床研究针对易感基因背景的患者, 以及治疗后存在不同血小板反应性的患者采用更加积极的抗血小板策略, 但这种个体化治疗方法是否能带来更好的预后改善目前仍存在争议<sup>[19-20]</sup>。随机对照试验CURE研究、ACTIVEA研究和PLATO研究的事后分析中<sup>[21-22]</sup>, 未发现CYP2C19\*2位点与心血管不良预后的相关性。根据目前的多项临床试验, 结论尚不支持常规行血小板功能试验或基因检测。

本研究共入选符合条件的136例冠状动脉分叉病变置入支架患者, 并根据检测CYP2C19基因分型结果, 分为合格组、常规剂量组、大剂量组。经过9个月随访, 发现合格组主要不良心脏事件发生率明显低于常规剂量组( $P < 0.05$ ), 提示CYP2C19基因分型有较好预测主要不良心脏事件的价值; 而未达标组内的大剂量组主要不良心脏事件发生率也明显小于常规剂量组( $P < 0.05$ ), 说明在检测CYP2C19基因分型的监测下增加抗血小板药物剂量, 能明显降低主要不良心脏事件的发生率; 大剂量组主要不良心脏事件发生率与合格组相比差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 提示通过检测CYP2C19基因分型, 优化氯吡格雷剂量可达到与合格组相同的临床效果。其机制可能是由于冠状动脉介入治疗后主要不良心脏事件的发生率与血小板功能密切相关, 而检测CYP2C19基因分型监测的血小板功能是以血栓形成作为观察结果的, 因此结果更稳定、重复性更好, 也更接近临床。

3组出血事件发生率患比较并没有明显统计学差异, 提

示通过检测CYP2C19基因分型增加慢代谢型患者氯吡格雷的量, 降低临床缺血事件的发生同时, 相关的出血风险并未明显增加, 安全性良好。

一项大型冠状动脉介入治疗队列2 485例研究结果及最全面的荟萃分析证实, 携带纯合子或杂合子CYP2C19\*2\*3等位基因可能对临床结果具有重要影响<sup>[23]</sup>, 与此相一致的是关于血小板功能研究发现这个等位基因与二磷酸腺苷介导的血小板聚集率存在基因—剂量效应, 证实增加氯吡格雷剂量可取得更好的生物学效应。

2012年美国非不稳定心绞痛/非ST段抬高心肌梗死指南建议, 应该对那些基因检测可能改变治疗策略的人群行CYP2C19 LoF位点的基因检测(证据等级C类, Class II b)<sup>[24]</sup>。

血小板功能状态作为不良心血管事件发生的危险因素, 其结论是毋庸置疑的, 本研究结果提示, 通过检测CYP2C19基因分型可以减少冠状动脉分叉病变高危患者支架置入后主要心脏不良事件发生率, 且不增加出血风险。因此在行冠状动脉内支架置入的患者中选择高危患者行血小板功能试验和基因检测或许必要和有益的。根据血小板功能和个体基因型采用个体化抗血小板策略仍然是心血管领域未来的发展方向。当然, 更广泛地开展个体化抗血小板治疗以带来心血管预后的改善, 仍然需要更多的临床试验结果支持。

**致谢:** 感谢福建省立医院心内科提供冠状动脉分叉病变支架置入病例及福建省立医院检验科提供CYP2C19基因分型检验数据。

**作者贡献:** 所有工作均由作者陈新敬完成。

**利益冲突:** 文章及内容不涉及相关利益冲突。

**伦理要求:** 患者对治疗知情同意。

**学术术语:** 药物洗脱支架—也称为药物释放支架, 通过包被于金属支架表面的聚合物携带药物, 当支架置入血管内病变部位后, 药物自聚合物涂层中通过洗脱方式有控制地释放至血管壁组织, 发挥生物学效应。

**作者声明:** 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

## 4 参考文献 References

- [1] Latib A, Colombo A. Bifurcation disease: what do we know, what should we do? JACC Cardiovasc Interv. 2008;1: 218-226.
- [2] Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. Lancet. 2007;369: 667-678.
- [3] Tempelhof MW, Benzuly KH, Fintel D, et al. Eptifibatid-induced thrombocytopenia: with thrombosis and disseminated intravascular coagulation immediately after left main coronary artery percutaneous coronary angioplasty. Tex Heart Inst J. 2012;39(1):86-91.

- [4] Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation*. 2009;119:237-242.
- [5] Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1157-1164.
- [6] Wu H, Qian J, Sun A, et al. Association of CYP2C19 genotype with periprocedural myocardial infarction after uneventful stent implantation in Chinese patients receiving clopidogrel pretreatment. *Circ J*. 2012;76(12):2773-2778.
- [7] 陈绍良, 高润霖. 冠状动脉分叉病变介入治疗技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009:51-71.
- [8] 马长生. 冠心病介入治疗-技术与策略[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005:584-585.
- [9] 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. 抗血小板治疗中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(3): 183-194.
- [10] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation*. 2011;123:2736-2747.
- [11] Palmerini T, Dangas G, Mehran R, et al. Predictors and implications of stent thrombosis in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ACUITY Trial. *Circulation Cardiovasc Int*. 2011;4:577-584.
- [12] Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:919-933.
- [13] Zanger UM, Klein K, Thomas M, et al. Genetics, epigenetics, and regulation of drug-metabolizing cytochrome p450 enzymes. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(3):258-261.
- [14] Kazi DS, Garber AM, Shah RU, et al. Cost-effectiveness of genotype-guided and dual antiplatelet therapies in acute coronary syndrome. *Ann Intern Med*. 2014;160(4):221-232.
- [15] Arima Y, Hokimoto S, Akasaka T, et al. Comparison of the effect of CYP2C19 polymorphism on clinical outcome between acute coronary syndrome and stable angina. *J Cardiol*. 2014. pii:S0914-5087(14)00221-4.
- [16] Barragan P, Bouvier JL. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Cather Cardiovasc Int*. 2003;59:295-302.
- [17] Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation*. 2004;109:3064-3067.
- [18] Hokimoto S, Mizobe M, Akasaka T, et al. Impact of CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors on platelet reactivity to clopidogrel and clinical outcomes following stent implantation. *Thromb Res*. 2014;133(4):599-605.
- [19] 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(1):16-22.
- [20] Karażniewicz-Łada M, Danielak D, Rubiś B, et al. The influence of genetic polymorphism of Cyp2c19 isoenzyme on the pharmacokinetics of clopidogrel and its metabolites in patients with cardiovascular diseases. *J Clin Pharmacol*. 2014; 54(8): 874-880.
- [21] Pare G, Mehta SR, Yusuf S, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Eng J Med*. 2010;363:1704-1714.
- [22] Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet*. 2010; 376:1320-1328.
- [23] Ma TK, Lam YY, Tan VP, et al. Impact of genetic and acquired alteration in cytochrome P450 system on pharmacologic and clinical response to clopidogrel. *Pharmacol Ther*. 2010; 125(2): 249-259.
- [24] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:e179-347.