

# CYP2C19 基因多态性对 ACS 患者 PCI 术后血小板聚集率的影响

关 宏, 阴淑莹\*

(内蒙古医科大学附属医院 心内科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

**【摘要】**目的 探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者CYP2C19基因多态性对经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后服用氯吡格雷的血小板抑制率的影响。**方法** 选择诊断为ACS且进行PCI术的537例患者为研究对象,分析用药后血小板抑制率与CYP2C19基因多态性的相关性。**结果** 与快代谢者(216例,40.22%,216/537)相比,中间代谢者(246例,45.81%,246/537)的血小板抑制率明显降低[(44.86±12.36)% vs. (55.77±15.23)%],差异具有统计学意义( $P<0.05$ );慢代谢者(75例,13.97%,75/537)的血小板抑制率与快代谢者[(36.75±12.77)% vs. (55.77±15.23)%]和中间代谢者[(36.75±12.77)% vs. (44.86±12.36)%]相比,均显著降低,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** CYP2C19基因多态性与ACS患者行PCI术后服用氯吡格雷的血小板抑制率存在相关性,CYP2C19基因多态性可作为PCI术患者抗血小板用药策略的参考依据。

**【关键词】**急性冠状动脉综合征;经皮冠状动脉介入治疗;氯吡格雷;CYP2C19基因;血小板抑制率

中图分类号: R477

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2022)05-0495-04

在动脉粥样硬化血栓的发生、发展过程中,血小板的激活与聚集具有重要作用,因此抗血小板是治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病的关键<sup>[1]</sup>。氯吡格雷是急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者行经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后,需要常规服用的抗血小板药物,其主要通过选择性不可逆的抑制血小板二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)受体而发挥减少血小板激活和聚集作用,研究发现阿司匹林联合氯吡格雷的双抗疗法可有效降低不良终点事件。但在临床实践中发现氯吡格雷疗效存在明显的个体差异,部分患者即使遵循医嘱服用标准剂量的氯吡格雷,仍会出现支架内再狭窄事件,称之为氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance, CR)<sup>[2]</sup>。

肝脏中细胞色素P450同工酶是前体药物氯吡格雷转化为活性硫醇代谢物的酶系。Mega等<sup>[3]</sup>的遗传学研究表明,P450同工酶中CYP2C19基因编码的S-美芬妥英羟化酶是该转化过程中的关键基因,携带CYP2C19功能缺失(loss of function, LOF)等位基因(\*2、\*3)的患者服用标准剂量氯吡格雷其活性代谢产物降低32.4%,进而导致支架内血栓风险升高至3.02倍。但Bauer等<sup>[4]</sup>的荟萃分析结果却持反对意见,认为CYP2C19基因多态性与氯吡格雷抵抗不

存在相关性。鉴于欧美人群与中国人CYP2C19基因的种族差异性<sup>[5]</sup>,欧美人群的研究结果并不一定完全适合中国人。同时考虑到临床终点具有一定的滞后性,而血小板抑制率在一定程度上可作为不良终点的早期危险因素<sup>[6]</sup>。因此,本研究旨在分析ACS患者CYP2C19基因多态性对PCI术后服用氯吡格雷的血小板聚集率的影响,以期为未来ACS患者的抗血小板用药提供早期疗效评估。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 研究对象

选择2019年1月至2020年12月在内蒙古医科大学附属医院心血管内科接受造影检查并诊断为ACS且行PCI术的537例服用氯吡格雷的患者。其中男性350例,平均年龄(59.83±9.94)岁;女性187例,平均年龄(64.18±8.08)岁。

纳入标准:(1)所有患者相互没有血缘关系;(2)年龄≥18周岁;(3)临床明确确诊为ACS,包括不稳定性心绞痛、ST段抬高型心肌梗死、非ST段抬高型心肌梗死;(4)均进行PCI手术治疗;(5)未曾进行CYP2C19基因分型。

排除标准:(1)患有恶性肿瘤或急慢性感染;

收稿日期:2022-03-12;修回日期:2022-08-21

基金项目:内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJZY17114)

第一作者:关宏(1982-),男,硕士,副主任医师。研究方向:临床医学。E-mail: 34058550@qq.com

\*通信作者:阴淑莹,女,硕士,主任医师。研究方向:临床医学。E-mail: 18686098353@163.com

(2)患有肝肾功能障碍、呼吸功能不全或血液疾病;  
(3)术前两周内曾服用抗凝药物或替格瑞洛或西洛他唑;  
(4)存在阿司匹林或氯吡格雷使用禁忌证;  
(5)严重贫血、感染或甲状腺功能亢进等疾病者。

1.2 用药方法

PCI术前未服用过阿司匹林和(或)氯吡格雷或服用不足4 d的患者,首次给予负荷剂量药物,即阿司匹林300 mg和氯吡格雷300 mg;术前服药超过4d的患者,无需给予负荷剂量。PCI术后每天均给予阿司匹林100 mg和氯吡格雷75 mg。所有患者均联合口服阿托伐他汀钙片20 mg/d或瑞舒伐他汀钙片10 mg/d。

1.3 检测方法

1.3.1 CYP2C19基因型检测方法 采集患者入院次日清晨静脉血2 mL(EDTA抗凝),采用CYP2C19基因检测试剂盒(PCR-芯片杂交法,上海百傲科技股份有限公司),按照说明书提取基因组DNA。随后进行PCR扩增,体系为19  $\mu$ L,扩增条件为94  $^{\circ}$ C 5 min, 94  $^{\circ}$ C 30 s, 58  $^{\circ}$ C 30 s, 72  $^{\circ}$ C 60 s,连续36个循环,最后72  $^{\circ}$ C 7 min,4  $^{\circ}$ C保存。取出杂交显色试剂盒,按试剂盒说明书操作,使用BR-526-24全自动核酸分子杂交仪对内置检测探针的芯片进行杂交反应,杂交显色反应结束后取出芯片放入BE-3.0生物芯片识读仪中读取结果。根据基因检测结果分组:快代谢组(\*1/\*1基因型);中间代谢组(\*1/\*2和\*1/\*3基因型);慢代谢组(\*2/\*2、\*2/\*3和\*3/\*3基因型)。各基因型芯片检测结果见图1。

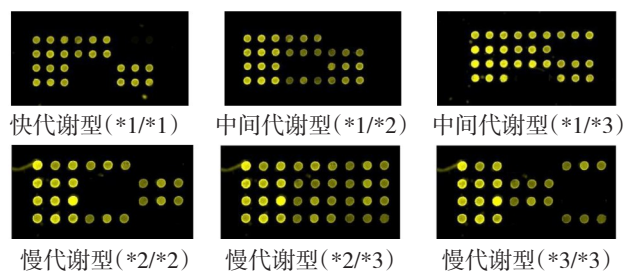


图1 CYP2C19各基因型芯片结果

1.3.2 血小板抑制率监测方法 在患者服用氯吡格雷后24 h~36 h,采集其静脉血5 mL。将血样置于含有枸橼酸钠(浓度为3.2%)的抗凝管中,对血样进行5 min的离心处理,采集上层含血小板的血浆。对剩余血样进行10 min的离心处理,采集上层贫血小板血浆。以浓度为20 mmol/L的ADP作为诱导剂,采用光学比浊法测定血浆标本中血小板的聚集率。

1.4 统计学方法

本研究中的数据均录入统计软件SPSS 25.0并

进行分析处理。首先确定入组人群CYP2C19基因型频率是否符合Hardy-Weinberg平衡定律,保证其具有群体代表性。计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用t检验;计数资料用[n (%)]表示,采用 $\chi^2$ 检验。检验水准为 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CYP2C19基因型检测结果

537例患者共检测出216例\*1/\*1基因型;213例\*1/\*2基因型、33例\*1/\*3基因型;57例\*2/\*2基因型、15例\*2/\*3基因型、3例\*3/\*3基因型。当将\*2等位基因和\*3等位基因按照相同突变等位基因来分析,\*1与\*2(含\*3)符合Hardy-Weinberg平衡, $\chi^2=0.14, P > 0.05$ 。(见表1)。

表1 患者CYP2C19基因频率分布

代谢型	基因型	频数(频率)
快代谢	*1/*1型	216(40.22%)
中间代谢	*1/*2、*1/*3型	246(45.81%)
慢代谢	*2/*2、*2/*3、*3/*3型	75(13.97%)
	*1(野生等位基因)	678(63.13%)
	*2或*3(突变等位基因)	396(36.87%)

2.2 血小板抑制率的检测结果

537例患者的血小板抑制率最低为8.95%,最高抑制率为90.02%,依据光学比浊法对血小板抑制率与临床缺血事件的定义<sup>[6]</sup>,当血小板活性 $\geq 64.5\%$ ,即血小板抑制率 $\leq 35.5\%$ 时,临床缺血事件风险增加。因此将血小板抑制率以35.5%为临界值划分为两个等级,每个等级血小板抑制率情况如表2所示。结果显示有108例(20.11%,108/537)患者存在氯吡格雷抵抗。

表2 患者血小板抑制率分布

等级(%)	(n,%)	$\bar{x} \pm s$
$\leq 35.50$	108(20.11%)	28.33 $\pm$ 5.77
$> 35.51$	429(79.89%)	53.10 $\pm$ 12.59
总计	537(100.00%)	48.11 $\pm$ 15.23

2.3 CYP2C19基因型与血小板抑制率之间相关性

首先我们采用单因素ANOVA方差分析和t检验对3种代谢类型的血小板抑制率在人群中的分布进行分析,结果如表3所示。3组的血小板抑制率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),与快代谢型患者的血小板抑制率(55.23  $\pm$  15.23)%相比,中间代谢型患者( $P < 0.05$ )、慢代谢型患者( $P < 0.05$ )的血小板抑制率显著降低。慢代谢型患者的血小板抑制率同样低于中间代谢型( $P < 0.05$ )。结果说明

CYP2C19基因型与ADP诱导的血小板抑制率之间存在显著相关性。

为进一步探究不同代谢类型与血小板抑制率分层之间的相关性,我们对每种代谢类型按照不同抑制率水平进行分析,其结果如表4所示。与快代谢型(15例,6.94%,15/216)相比,中间代谢型(59例,23.98%,59/246; $OR=4.23,95\%CI2.32\sim7.71;P<0.05$ )、

慢代谢型(34例,45.33%,34/75; $OR=11.11,95\%CI5.55\sim22.25,P<0.05$ )的血小板抑制率不达标比例显著升高。慢代谢型患者的血小板抑制率不达标比例同样显著高于中间代谢型患者( $OR=2.63,95\%CI1.53\sim4.51,P<0.05$ )。结果说明CYP2C19基因型可作为血小板抑制率临界值的风险标志物。

表3 不同代谢类型血小板抑制率水平

	(n,%)	$\bar{x} \pm s$ (%)	95%CI	t	P
快代谢	216(40.15%)	55.77 ± 15.23	53.73-57.81		
中间代谢	246(45.91%)	44.86 ± 12.36	43.30-46.41	8.38	<0.001
慢代谢	75(13.84%)	36.75 ± 12.77	33.81-39.69	9.70	<0.001
总计	537(100.00%)	48.11 ± 15.23	46.82-49.41	4.93	<0.001

表4 不同代谢类型血小板抑制率分布

组别	血小板抑制率水平			OR	95%CI	P
	(n,%)	≤35.50	>35.51			
快代谢	216(40.15%)	15(6.94%)	201(93.06%)	1.00		
中间代谢	246(45.91%)	59(23.98%)	187(76.02%)	4.23	2.32-7.71	<0.001
慢代谢	75(13.84%)	34(45.33%)	41(54.67%)	11.11	5.55-22.2	<0.001
				2.63	1.53-4.51	<0.001

### 3 讨论

急性冠状动脉综合征是心血管疾病致死的主要原因,PCI术是挽救ACS患者生命的主要手段和方法<sup>[7]</sup>。PCI术后需要常规进行抗血小板治疗以预防支架内血栓形成,目前相关研究<sup>[8]</sup>或临床指南<sup>[9]</sup>推荐在PCI术后使用氯吡格雷联合阿司匹林进行抗血小板治疗,以减少心血管不良事件的发生。但临床实践发现,4%~30%的患者在常规服用氯吡格雷治疗的过程中仍会发生缺血性事件<sup>[10]</sup>,因此早期识别患者氯吡格雷抵抗显得十分重要。

氯吡格雷作为无活性的前体药物,需要在肝脏中转化为活性代谢产物后方可发挥抗血小板药效,研究表明肝药代谢酶CYP2C19的基因多态性是导致氯吡格雷抵抗的关键遗传因素。亚洲人群中存在近60%的个体存在CYP2C19酶功能缺陷<sup>[5]</sup>,造成氯吡格雷活性转化受阻,影响药物疗效。因此早在2009年,美国食品药品监督管理局(FDA)在波立维(氯吡格雷商品名)说明书给予“黑框警告”,提示波立维依赖于P450酶系主要CYP2C19代谢生成活性代谢产物来发挥抗血小板疗效,检测CYP2C19基因型对使用波立维是有意义的,检测结果有助于医生调整治疗策略,建议对CYP2C19代谢不佳的患者考虑调整治疗方法或治疗策略。

然而考虑到欧美人群和中国人群遗传的差异性,欧美人群中CYP2C19多态性以\*2和\*17为主,\*3等位基因频率极低,而中国人群中以\*2和\*3等位基因为主,\*17等位基因极低,因此照搬欧美人群的研究结果对中国患者的临床用药是不科学、不合理的。中国学者Liang等<sup>[11]</sup>曾通过对1016例接受药物洗脱支架的ACS患者的1年随访发现慢代谢型患者临床不良终点事件的发生率显著高于中间代谢型和快代谢型患者。但目前针对CYP2C19基因多态性与氯吡格雷疗效之间的相关性依然存在不同的声音。Li等<sup>[12]</sup>国内专家观察5820名中国行PCI术的ACS患者,发现包括CYP2C19在内涉及氯吡格雷响应的13个基因突变均与患者临床不良事件无关(均 $P>0.05$ ),但该研究存在一定的局限性,如72.15%的不良事件发生在同一研究中心,存在较大的偏倚性,降低了检验效能。血小板抑制率可反应氯吡格雷用药后的疗效水平,且相较于临床终点具有前瞻性,但血小板抑制率在患者用药后方可进行检测,无法在用药前对患者服用氯吡格雷的疗效进行预测,因此也具有一定的滞后性。CYP2C19基因分型可弥补此不足,基因分型不受饮食、合并用药等条件的影响,在患者用药前进行检测,可对患者服用氯吡格雷后的抵抗风险进行很好地预判,如本研究中快代谢型患者存在氯吡格雷抵抗的风险远远低

于中间代谢型和慢代谢型。

美国克利夫兰州立大学 Stanley Hazen 教授团队最新发表在国际权威期刊《美国心脏杂志》的研究<sup>[13]</sup>表明:经常吃红肉(包括猪肉、牛肉、羊肉)可以使体内氧化三甲胺(TMAO)水平显著升高,而高水平的TMAO与心血管疾病风险增加密切相关。内蒙古地区饮食结构多牛羊肉、少蔬菜及膳食纤维,同时该地区盛产含有高盐成分的牛羊肉干使民众盐分摄入量过高。全球首个国家级心血管疾病防控综合指数体系——《中国心血管健康指数(2017)》显示<sup>[14]</sup>,内蒙古地区血管疾病的防控压力很大,应提高对慢性疾病高危因素的干预及药物的合理应用。因此针对我区行PCI术的ACS疾病患者早期进行CYP2C19基因检测是十分有必要的,可提前预估氯吡格雷抵抗风险,进而制定科学指导策略。

#### 参考文献

- [1]Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the european society of cardiology (ESC) and of the european association for cardio-thoracic surgery (EACTS) [J]. Eur Heart J, 2018, 39(3):213-260
- [2]Medina HJN. 3480 association of clopidogrel resistance determinants and MACE occurrence in peripheral arterial disease[J]. J Clin Transl Sci, 2019, 3(s1):34
- [3]Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel[J]. N Engl J Med, 2009, 360(4):354-362
- [4]Bauer T, Bouman HJ, 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(7819):353
- [5]Botton MR, Whirl CM, Del TA, et al. Pharm var gene focus: CYP2C19[J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 109(2):352-366
- [6]韩雅玲. 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
- [7]杨丽霞, 郭瑞威. ACS患者急诊PCI治疗的挑战和对策[J]. 中华医学信息导报, 2018, 33(22):19
- [8]Claassens MF, Gerrit JA, Bergmeijer TO, et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI[J]. N Engl J Med, 2019, 381(17):1621-1631
- [9]中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(5):432-454
- [10]Mehta SR, Bailey KR, Cantor WJ, et al. 2018 canadian cardiovascular society/canadian association of interventional cardiology focused update of the guidelines for the use of antiplatelet therapy[J]. Can J Cardiol, 2018, 34(3):214-233
- [11]Liang ZY, Han YL, Zhang XL, et al. The impact of gene polymorphism and high on-treatment platelet reactivity on clinical follow-up: outcomes in patients with acute coronary syndrome after drug-eluting stent implantation[J]. EuroIntervention, 2013, 9(3):316-327
- [12]Li C, Zhang L, Wang H, et al. Gene variants in responsiveness to clopidogrel have no impact on clinical outcomes in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention—a multicenter study[J]. Int J Cardiol, 2017, 240:360-366
- [13]Tang W, Li XS, Wu Y, et al. Plasma trimethylamine N-oxide (TMAO) levels predict future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals in the EPIC-Norfolk prospective population study[J]. Am Heart J, 2021, 236(6):80-86
- [14]葛均波.《中国心血管健康指数(2017)》带来的提示[J]. 家庭用药, 2017, 12(10):6-7
- [5]李广黔, 范丹. 术后认知功能障碍与中枢神经炎症相关机制研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(1):195-198
- [6]李旭辉, 肖炜明. T细胞和B细胞及其细胞因子在炎症性肠病中的作用研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(2):209-213
- [7]杨雅杰, 方浩. Tregs通过调节脑内神经炎症而影响认知功能[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(7):639-644
- [8]Lijia Z, Zhao S, Wang X, et al. A self-propelling cycle mediated by reactive oxide species and nitric oxide exists in LPS-activated microglia[J]. Neurochemistry International, 2012, 61(7):1220-1230
- [9]王新辉, 陈雪梅, 许丹阳. 不同麻醉方式对老年肺癌患者术后MMSE评分、细胞免疫、血清S100β、NSE水平的影响[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(6):935-939
- [10]郭鹏, 张含, 李长菲, 等. Toll样受体通路调节Tregs功能的研究进展[J]. 生物工程学报, 2020, 36(9):1701-1712
- [11]叶文睿, 范凡, 刘志雄. 大脑淋巴系统的概览及临床意义[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(6):650-655
- [12]Ono M, Joshi B, Brady K, et al. Risks for impaired cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass and postoperative stroke[J]. British Journal of Anaesthesia, 2012, 109(3):391-398
- [13]刘斌. 炎症微环境的免疫调控与血管重构分子机制的研究[D]. 济南: 山东大学, 2020
- [14]郭晓丽, 蒋敏, 李海波, 等. 不同麻醉方法对老年患者髋关节置换术后认知功能障碍的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016(26):5106-5108
- [15]李鄂安, 张颖妍, 余文凯, 等. 全身麻醉联合硬膜外阻滞对腹腔镜结肠癌根治术患者POCD的影响[J]. 中国现代普通外科进展, 2016, 19(7):519-522

(上接第494页)