

CYP2C19 基因多态性对冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗后氯吡格雷抗血小板聚集效果的影响研究

陈玺宇, 蒋学俊, 冯高科, 易欣, 陈晶晶

【摘要】 目的 探讨 CYP2C19 基因多态性对冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后氯吡格雷抗血小板聚集效果的影响。方法 选取 2017 年 1—10 月武汉大学人民医院心内科收治的冠心病患者 116 例, 按照 CYP2C19 基因多态性分为快代谢型组 47 例、中代谢型组 53 例、慢代谢型组 16 例。3 组患者均于 PCI 后常规给予阿司匹林肠溶片 100 mg/d、氯吡格雷 150 mg/d 维持治疗。比较 3 组患者一般资料、实验室检查指标及治疗前和治疗后 1 周最大血小板聚集率。结果 3 组患者男性比例、年龄、吸烟史、饮酒史、糖尿病发生率、高血压发生率、高脂血症发生率、心肌梗死发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。3 组患者总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、极低密度脂蛋白 (VLDL)、纤维蛋白原 (FIB)、血小板计数 (PLT)、心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗前 3 组患者最大血小板聚集率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后 1 周, 慢代谢型组与中代谢型组患者最大血小板聚集率高于快代谢型组 ($P<0.05$); 但中代谢型组与慢代谢型组患者最大血小板聚集率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 CYP2C19 基因型为中慢代谢型可降低冠心病患者 PCI 后氯吡格雷抗血小板聚集效果, 进而增加不良心血管事件发生风险。

【关键词】 冠心病; CYP2C19 基因多态性; 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉; 氯吡格雷

【中图分类号】 R 541.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.03.002

陈玺宇, 蒋学俊, 冯高科, 等. CYP2C19 基因多态性对冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗后氯吡格雷抗血小板聚集效果的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (3): 16-19. [www.syxnf.net]

CHEN X Y, JIANG X J, FENG G K, et al. Impact of CYP2C19 gene polymorphism on anti-platelet aggregation effect of clopidogrel in coronary heart disease patients treated by PCI [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (3): 16-19.

Impact of CYP2C19 Gene Polymorphism on Anti-platelet Aggregation Effect of Clopidogrel in Coronary Heart Disease Patients Treated by PCI

CHEN Xi-yu, JIANG Xue-jun, FENG Gao-ke, YI Xin, CHEN Jing-jing
Department of Cardiovascular Medicine, the People's Hospital of Wuhan University (Cardiovascular Disease of Wuhan University & Hubei Key Laboratory for Cardiovascular Disease), Wuhan 430060, China

Corresponding author: JIANG Xue-jun, E-mail: xjjiang@whu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the impact of CYP2C19 gene polymorphism on anti-platelet aggregation effect of clopidogrel in coronary heart disease patients treated by PCI. **Methods** From January to October 2017, a total of 116 patients with coronary heart disease were selected in the Department of Cardiovascular Medicine, the People's Hospital of Wuhan University, and they were divided into fast metabolic group ($n=47$), moderate metabolic group ($n=53$) and slow metabolic group ($n=16$). Patients in the three groups received aspirin enteric-coated tablets (100 mg/d) and clopidogrel (150 mg/d) for maintenance therapy. General information, laboratory examination results, maximum platelet aggregation rate before treatment and 1 week after treatment were compared in the three groups. **Results** No statistically significant differences of male proportion, age, smoking history, drinking history, incidence of diabetes, hypertension, hyperlipidaemia or myocardial infarction was found in the three groups ($P>0.05$). No statistically significant differences of TC, TG, HDL, LDL, VLDL, FIB, PLT or cTnI was found in the three groups ($P>0.05$). No statistically significant differences of maximum platelet aggregation rate was found in the three groups before treatment ($P>0.05$); 1 week after treatment, maximum platelet aggregation rate in moderate metabolic group and slow metabolic group was statistically significantly higher than that in fast metabolic group ($P<0.05$), while no statistically significant differences of maximum platelet aggregation rate was found between moderate metabolic group and slow metabolic group ($P>0.05$).

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81170307)

430060 湖北省武汉市, 武汉大学人民医院心血管内科, 武汉大学心血管病研究所, 心血管病湖北重点实验室

通信作者: 蒋学俊, E-mail: xjjiang@whu.edu.cn

Conclusion Moderate and slow metabolic genotype of CYP2C19 can reduce the anti-platelet aggregation effect of clopidogrel in coronary heart disease patients treated by PCI, increase the risk of adverse cardiac events.

【 Key words 】 Coronary disease; CYP2C19 gene polymorphism; Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary; Clopidogrel

近年来随着人们生活水平提高,冠心病发病率呈逐年上升趋势,严重危害人们的生命健康。冠心病是由冠状动脉管腔不同程度狭窄和/或冠状动脉痉挛导致心肌缺血缺氧或坏死而引起的心脏病,目前该类疾病患者主要采用经皮冠状动脉介入治疗(PCI)行血运重建。《美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)冠心病治疗指南》^[1]指出,因急性冠脉综合征(ACS)患者冠状动脉事件复发风险较高,故建议ACS患者无论是否置入支架均需行双联抗血小板聚集药物治疗。近年有研究表明,PCI后行双联抗血小板聚集药物治疗仍不能避免患者发生不良心血管事件,如非致命性心肌梗死、卒中、支架内血栓形成甚至猝死等^[2]。阿司匹林联合氯吡格雷是标准双联抗血小板聚集药物治疗方案,其中氯吡格雷为前体药物,经肝细胞色素P₄₅₀酶系统氧化为活性物质后才起效^[3]。国内外研究均表明,CYP2C19*2(681>A)等位基因缺失患者服用氯吡格雷后抗血小板聚集效果减弱,进而增加不良心血管事件发生风险^[4-5]。本研究旨在探讨CYP2C19基因多态性对冠心病患者PCI后氯吡格雷抗血小板聚集效果的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1—10月武汉大学人民医院心内科收治的冠心病患者116例,均成功行PCI,符合ACC/AHA制定的冠心病诊断标准^[1]。所有患者中男79例,女37例;平均年龄(63.1±13.2)岁。按照CYP2C19基因多态性将所有患者分为快代谢型组47例、中代谢型组53例、慢代谢型组16例。排除标准:合并慢性肺源性心脏病、甲状腺功能亢进症、扩张型心肌病、肥厚型心肌病、感染性心内膜炎、严重肝肾功能不全、恶性肿瘤者。

1.2 治疗方法 所有患者于PCI后常规给予阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司生产,国药准字J20130078)100 mg/d、氯吡格雷〔赛诺菲(杭州)制药有限公司生产,国药准字J20130083〕150 mg/d维持治疗。

1.3 CYP2C19基因型检测方法 所有患者于入院后第2天清晨抽取静脉血2 ml,采用“CYP2C19基因芯片检测系统”检测目的基因和位点突变情况,包括全血DNA提取、目的基因聚合酶链反应(PCR)扩增、芯片杂交染色、利用电荷耦合器件原理将芯片上的色斑信号放大,采用BE 2.0生物芯片识读仪扫描芯片,采用BaiO基因芯片图像分析软件V 2.0(BaiO Array Doctor)

对CYP2C19基因进行图像扫描及数据分析,其中*1/*1(636GG, 681GG)为快代谢型,*1/*2(636GG, 681GA)、*1/*3(636GA, 681GG)为中代谢型,*2/*2(636GG, 681AA)、*3/*3(636AA, 681GG)、*2/*3(636GA, 681GA)为慢代谢型。

1.4 观察指标

1.4.1 一般资料 收集所有患者一般资料,包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史及糖尿病、高血压、高脂血症、心肌梗死发生情况。吸烟量>1支/d,持续1年以上定义为吸烟;饮酒量>100 ml/d,持续1年以上定义为饮酒。

1.4.2 实验室检查指标 采用Adiva 2400全自动生化分析仪(西门子Adiva生产)检测3组患者总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、极低密度脂蛋白(VLDL);采用SysmexCA-7000全自动血凝仪检测3组患者纤维蛋白原(FIB);采用Sysmex全自动血液分析仪(日本Sysmex公司生产,XE-2100)检测3组患者血小板计数(PLT);采用Adiva Centaur®全自动化学发光仪(西门子Adiva生产)检测3组患者心肌肌钙蛋白I(cTnI)。

1.4.3 血小板聚集率 3组患者分别于治疗前和治疗后1周抽取静脉血2 ml,应用连续计数法原理(SPCM)检测最大血小板聚集率,仪器为英诺华血小板功能分析仪。

1.5 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 q 检验;计数资料分析采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 3组患者男性比例、年龄、吸烟史、饮酒史、糖尿病发生率、高血压发生率、高脂血症发生率、心肌梗死发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,见表1)。

2.2 实验室检查指标 3组患者TC、TG、HDL、LDL、VLDL、FIB、PLT、cTnI比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,见表2)。

2.3 最大血小板聚集率 治疗前3组患者最大血小板聚集率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后1周3组患者最大血小板聚集率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);慢代谢型组和中代谢型组患者最大血小板聚集率高于快代谢型组,差异有统计学意义($P < 0.05$);但中代谢型组和慢代谢型组患者最大血小板聚集率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,见表3)。

表 1 3 组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information in the three groups

组别	例数	男性 [n (%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	吸烟史 [n (%)]	饮酒史 [n (%)]	糖尿病 [n (%)]	高血压 [n (%)]	高脂血症 [n (%)]	心肌梗死 [n (%)]
快代谢型组	47	30 (63.8)	62.1 ± 13.4	18 (38.3)	7 (14.9)	10 (21.3)	28 (59.6)	26 (55.3)	32 (68.1)
中代谢型组	53	39 (73.6)	61.6 ± 13.4	22 (41.5)	15 (28.3)	20 (37.3)	27 (54.7)	21 (39.6)	38 (71.7)
慢代谢型组	16	10 (62.5)	71.3 ± 8.9	3 (18.8)	2 (12.5)	4 (25.0)	11 (68.8)	6 (37.5)	11 (68.8)
$\chi^2 (F)$ 值		1.348	3.745 ^a	2.756	3.458	3.394	1.019	2.949	0.163
P 值		0.510	0.067	0.252	0.177	0.183	0.601	0.229	0.922

注: ^a 为 F 值

表 2 3 组患者实验室检查指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of laboratory examination results in the three groups

组别	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	VLDL (mmol/L)	FIB (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	cTnI ($\mu g/L$)
快代谢型组	47	4.48 ± 1.39	1.84 ± 1.26	1.02 ± 0.31	2.60 ± 1.27	0.84 ± 0.44	3.22 ± 1.18	228.96 ± 85.11	43.29 ± 96.93
中代谢型组	53	4.15 ± 1.08	1.95 ± 1.31	0.89 ± 0.25	2.27 ± 0.88	0.78 ± 0.41	3.03 ± 1.45	211.34 ± 97.95	24.59 ± 52.39
慢代谢型组	16	4.21 ± 1.02	1.44 ± 0.90	1.09 ± 0.31	2.31 ± 1.00	0.64 ± 0.37	3.67 ± 1.65	220.38 ± 84.03	13.11 ± 21.35
F 值		0.970	1.029	4.208	1.424	1.272	1.314	0.773	1.396
P 值		0.382	0.361	0.087	0.245	0.284	0.273	0.464	0.252

注: TC= 总胆固醇, TG= 三酰甘油, HDL= 高密度脂蛋白, LDL= 低密度脂蛋白, VLDL= 极低密度脂蛋白, FIB= 纤维蛋白原, PLT= 血小板计数, cTnI= 心肌肌钙蛋白 I

表 3 3 组患者治疗前后最大血小板聚集率比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

Table 3 Comparison of maximum platelet aggregation rate in the three groups before and after treatment

组别	例数	治疗前	治疗后 1 周
快代谢型组	47	57.37 ± 19.54	39.46 ± 21.54
中代谢型组	53	56.26 ± 16.97	50.26 ± 19.97 ^a
慢代谢型组	16	57.04 ± 10.20	53.22 ± 10.20 ^a
F 值		3.492	4.915
P 值		0.064	0.009

注: 与快代谢型组比较, ^aP<0.05

3 讨论

目前, 阿司匹林联合氯吡格雷是冠心病患者 PCI 后标准双联抗血小板聚集药物治疗方案, 但氯吡格雷抗血小板聚集效果存在个体差异, 部分冠心病患者 PCI 后采用双联抗血小板聚集药物治疗后仍会发生不良心血管事件。既往研究结果显示, CYP2C19*2 等位基因缺失患者可产生少量氯吡格雷活性代谢产物, 进而影响氯吡格雷治疗效果, 增加 PCI 后血栓形成风险^[6]。近年来随着临床对氯吡格雷抵抗机制认识加深, 发现 CYP2C19 基因多态性在氯吡格雷抵抗过程中发挥着重要作用。目前, CYP2C19 基因多态性是研究氯吡格雷抵抗的热点, 并逐渐用于临床指导用药。

本研究结果显示, 本组患者中 CYP2C19 基因型为中慢代谢型者占 59.5% (69/116), 与 ZOU 等^[5] 研究结果相近; 慢代谢型组和中代谢型组患者最大血小板聚集率高于快代谢型组, 提示 CYP2C19 基因型为中慢代谢型的冠心病患者对氯吡格雷反应性降低, 与 HARMSZE 等^[7] 结果相一致。结合本研究结果, 笔者推测约 60% 的冠心病患者服用氯吡格雷后可能出现氯

吡格雷抵抗, 进而增加不良心血管事件发生风险。

血小板功能抑制不足易导致不良心血管事件, 该现象称为血小板高反应性 (HPR)。因此, 尽早评估 PCI 后患者 HPR 并及时调整抗血小板聚集药物治疗方案对降低患者不良心血管事件发生率具有重要意义。WALLENTIN 等^[8] 研究表明, 阿司匹林联合替格瑞洛对 ACS 患者不良心血管事件的预防作用优于阿司匹林联合氯吡格雷。MEHTAA 等^[9] 研究结果显示, 增加氯吡格雷剂量可有效改善 HPR 患者血小板功能。因此, 将氯吡格雷换成替格瑞洛或增加氯吡格雷剂量联合阿司匹林均可作为 PCI 后患者双联抗血小板聚集药物治疗方案。

综上所述, CYP2C19 基因型为中慢代谢型可降低冠心病患者 PCI 后氯吡格雷抗血小板聚集效果, 进而增加不良心血管事件发生风险。但本研究为单中心回顾性研究, 样本量较小, 观察时间较短, 研究结果仍需大样本量、多中心前瞻性研究进一步证实。

作者贡献: 陈玺宇进行文章的构思与设计, 结果分析与解释, 负责撰写论文, 对文章整体负责, 监督管理; 陈玺宇、冯高科、易欣、陈晶晶进行数据收集、整理、分析; 蒋学俊负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] LEVINE G N, BATES E R, BITTL J A, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68 (10): 1082-1115. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.513.

[2] SIMON T, VERSTUYFT C, MARYKRAUSE M, et al. Genetic

· 论著 ·

2型糖尿病并急性冠脉综合征的影响因素研究

梁惠清, 张鹏祥, 张占帅, 秦少强, 李方江

【摘要】 目的 探讨2型糖尿病并急性冠脉综合征(ACS)的影响因素。方法 选取2016年10月—2017年10月河北北方学院附属第一医院心内科收治的2型糖尿病患者147例,根据ACS发生情况分为ACS组79例与非ACS组68例。比较两组患者一般资料和实验室检查指标,2型糖尿病并ACS的影响因素分析采用多因素Logistic回归分析。结果 两组患者性别、年龄、吸烟史、高血压病史及血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);ACS组患者颈动脉粥样硬化发生率、空腹血糖、糖化血红蛋白及血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、血管细胞黏附分子1(VCAM-1)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)水平高于非ACS组,血清分泌型卷曲相关蛋白5(SFRP5)水平低于非ACS组($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,颈动脉粥样硬化[$OR=3.746$, 95% CI (1.048, 13.400)]、空腹血糖[$OR=16.912$, 95% CI (4.478, 63.872)]、糖化血红蛋白[$OR=5.778$, 95% CI (1.597, 20.900)]、血清hs-CRP水平[$OR=7.523$, 95% CI (1.961, 28.863)]、血清VCAM-1水平[$OR=6.166$, 95% CI (1.759, 21.615)]、血清HMGB1水平[$OR=5.387$, 95% CI (1.531, 18.960)]是2型糖尿病并ACS的危险因素($P<0.05$),而血清SFRP5水平是2型糖尿病并ACS的保护因素[$OR=0.186$, 95% CI (0.043, 0.802), $P<0.05$]。结论 颈动脉粥样硬化、空腹血糖、糖化血红蛋白及血清hs-CRP、VCAM-1、HMGB1水平是2型糖尿病并ACS的危险因素,血清SFRP5水平则是保护因素。

【关键词】 糖尿病, 2型; 急性冠脉综合征; 影响因素分析

【中图分类号】 R 587.1 R 542.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.03.003

梁惠清, 张鹏祥, 张占帅, 等. 2型糖尿病并急性冠脉综合征的影响因素研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(3): 19-22. [www.syxnf.net]

LIANG H Q, ZHANG P X, ZHANG Z S, et al. Influencing factors of acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26(3): 19-22.

基金项目: 2017年度医学科学研究重点课题(20170773)

075000 河北省张家口市, 河北北方学院附属第一医院心内科

determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events [J]. N Engl J Med, 2009, 360(4): 363-375. DOI: 10.1056/NEJMoa0808227.

- [3] KELLY R P, CLOSE S L, FARID N A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics following maintenance doses of prasugrel and clopidogrel in Chinese carriers of CYP2C19 variants [J]. Br J Clin Pharmacol, 2012, 73(1): 93-105. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04049.x.
- [4] SIBBING D, STEGHERR J, LATZ W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention [J]. Eur Heart J, 2009, 30(8): 916-922. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp041.
- [5] ZOU J J, XIE H G, CHEN S L, 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 [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 69(4): 771-777. DOI: 10.1007/s00228-012-1392-5.
- [6] SHULDINER A R, O'CONNELL J R, BLIDEN K P, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy [J]. JAMA,

2009, 302(8): 849-857. DOI: 10.1001/jama.2009.1232.

- [7] HARMSZE A, VAN WERKUM J W, BOUMAN H J, 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]. Pharmacogenet Genomics, 2010, 20(1): 18-25. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328333dafa.
- [8] WALLENTIN L, BECKER R C, BUDAJ A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. N Engl J Med, 2009, 361(11): 1045-1057. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327.
- [9] MEHTA S R, CHROLAVICIUS S, DIAZ R, et al. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2x2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy [J]. Am Heart J, 2008, 156(6): 1080-1088.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.07.026.

(收稿日期: 2017-12-26; 修回日期: 2018-03-16)

(本文编辑: 谢武英)