

· 冠心病专题研究 ·

CYP2C19 基因检测在冠心病患者 PCI 后抗血小板药物治疗中的指导价值

扫描二维码
查看更多

刘苗苗, 王勃, 韩东建, 张义, 姜庆姣, 王富行, 庄沅松, 沈德良

【摘要】 目的 探讨CYP2C19基因检测在冠心病患者PCI后抗血小板药物治疗中的指导价值。**方法** 回顾性收集2016—2018年于郑州大学第一附属医院行PCI的冠心病患者588例为研究对象。患者术前均行CYP2C19基因检测,根据CYP2C19基因检测结果将其分为中慢代谢与快代谢。PCI后快代谢患者根据其意愿服用氯吡格雷或替格瑞洛,中慢代谢患者建议服用替格瑞洛,对于替格瑞洛不良反应较大者服用氯吡格雷。随访39~76个月,随访截至2022年4月。主要终点为发生主要不良心脑血管事件(MACCE),次要终点为发生出血事件。使用Kaplan-Meier法绘制生存曲线并进行Log-rank检验;采用多因素Cox比例风险回归分析探讨中慢代谢患者发生终点事件的影响因素。**结果** 588例患者根据CYP2C19基因检测结果分为中慢代谢387例,快代谢201例。中慢代谢者根据治疗方法分为中慢代谢氯吡格雷组($n=124$)和中慢代谢替格瑞洛组($n=263$),快代谢者根据治疗方法分为快代谢氯吡格雷组($n=78$)和快代谢替格瑞洛组($n=123$)。中慢代谢氯吡格雷组与中慢代谢替格瑞洛组累积MACCE发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2=5.419$, $P=0.020$);中慢代谢氯吡格雷组与中慢代谢替格瑞洛组累积出血事件发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.001$, $P=0.979$)。快代谢氯吡格雷组与快代谢替格瑞洛组累积MACCE、出血事件发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.508$, $P=0.476$; $\chi^2=0.081$, $P=0.776$)。多因素Cox比例风险回归分析结果显示,应用氯吡格雷[$HR=1.680$, $95\%CI(1.022, 2.764)$, $P=0.041$]是中慢代谢患者发生MACCE的独立影响因素;年龄[$HR=1.029$, $95\%CI(1.000, 1.058)$, $P=0.049$]是中慢代谢患者发生出血事件的独立影响因素。**结论** 与PCI后应用替格瑞洛相比,PCI后应用氯吡格雷的中慢代谢冠心病患者远期发生MACCE的概率较高,应用氯吡格雷是中慢代谢患者发生MACCE的危险因素,CYP2C19基因检测可指导冠心病患者在PCI后抗血小板药物治疗中做出更佳选择。

【关键词】 冠心病;经皮冠状动脉介入治疗;CYP2C19基因;血小板聚集抑制剂;氯吡格雷;替格瑞洛;预后
【中图分类号】 R541.4 **【文献标识码】** A **DOI:** 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.096

Guiding Value of CYP2C19 Gene Testing in Antiplatelet Drug Therapy in Patients with Coronary Heart Disease after PCI LIU Miaomiao, WANG Bo, HAN Dongjian, ZHANG Yi, JIANG Qingjiao, WANG Fuhang, ZHUANG Yuansong, SHEN Deliang

Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: SHEN Deliang, E-mail: dlshen@zzu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the guiding value of CYP2C19 gene testing in antiplatelet drug therapy in patients with coronary artery disease after PCI. **Methods** A total of 588 patients with coronary artery disease who underwent PCI in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from 2016 to 2018 were retrospectively collected as study subjects. All patients underwent CYP2C19 gene detection testing before surgery, and they were divided into medium and slow metabolic and fast metabolic according to the results of CYP2C19 gene testing. Patients with fast metabolic after PCI were advised to take clopidogrel or ticagrelor according to their wishes, patients with medium and slow metabolic were advised to take ticagrelor, and those with large adverse reactions to ticagrelor were advised to take clopidogrel. The follow-up period was 39 to 76 months, and the follow-up date up to April 2022. The primary endpoint event was major adverse cardiovascular or cerebrovascular events (MACCE), and the secondary endpoint event was bleeding events. Kaplan-Meier method was used to draw the survival curve and Log-rank test was conducted. Multivariate Cox proportional risk regression analysis was used to explore the influencing factors of endpoint event in patients with medium and slow metabolic. **Results** The 588 patients were divided into 387 medium and slow metabolic and 201 fast metabolic according to CYP2C19 gene testing results. The medium and slow metabolic patients were divided into

基金项目:河南省高层次人才特殊支持“中原千人计划”中原领军人才项目(ZYQR201912022);河南省卫生计生科技创新型人才计划

作者单位:450052河南省郑州市,郑州大学第一附属医院心血管内科

通信作者:沈德良, E-mail: dlshen@zzu.edu.cn

medium and slow metabolic clopidogrel group ($n=124$) and medium and slow metabolic ticagrelor group ($n=263$) according to the treatment, and the fast metabolic patients were divided into fast metabolic clopidogrel group ($n=78$) and fast metabolic ticagrelor group ($n=123$) according to the treatment. There was statistically significant differences in the incidence of cumulative MACCE between medium and slow metabolic clopidogrel group and medium and slow metabolic ticagrelor group ($\chi^2=5.419, P=0.020$); there was no statistically significant difference in the incidence of cumulative bleeding events between medium and slow metabolic clopidogrel group and medium and slow metabolic ticagrelor group ($\chi^2=0.001, P=0.979$). There was no statistically significant difference in the incidence of cumulative MACCE and bleeding events between fast metabolic clopidogrel group and fast metabolic ticagrelor group ($\chi^2=0.508, P=0.476; \chi^2=0.081, P=0.776$). Multivariate Cox proportional risk regression analysis showed that the clopidogrel was the independent influencing factor of MACCE in patients with medium and slow metabolic [$HR=1.680, 95\%CI (1.022, 2.764), P=0.041$]; age was the independent influencing factors of bleeding events in patients with medium and slow metabolic [$HR=1.029, 95\%CI (1.000, 1.058), P=0.049$]. **Conclusion** Compared with taking ticagrelor after PCI, patients with coronary heart disease with medium and slow metabolic taking clopidogrel after PCI have higher long-term probability of MACCE, clopidogrel is the risk factor of MACCE in patients with medium and slow metabolic. CYP2C19 gene testing can guide patients with coronary artery to make better choice for antiplatelet drug therapy after PCI.

【Key words】 Coronary disease; Percutaneous coronary intervention; CYP2C19 gene; Platelet aggregation inhibitors; Clopidogrel; Ticagrelor; Prognosis

指南建议, 对行PCI的患者进行阿司匹林联合P2Y₁₂受体拮抗剂双联抗血小板药物治疗以预防再缺血事件的发生^[1]。常用的P2Y₁₂受体拮抗剂有氯吡格雷和替格瑞洛。替格瑞洛是一种直接作用于血小板的P2Y₁₂受体拮抗剂, 其疗效几乎不受CYP2C19基因多态性的影响^[2]。有研究证实, 替格瑞洛在减少急性冠脉综合征患者不良心血管事件方面优于氯吡格雷^[3]。然而替格瑞洛不良反应较多, 如出血、呼吸困难等, 这使其临床应用受到限制^[4]。氯吡格雷是一种前药, 通过肝脏细胞色素P450酶 (cytochrome P450, CYP450) 的代谢转化为活性代谢物, 后者可不可逆地抑制血小板上的P2Y₁₂受体, 从而抑制血小板聚集^[5]。多项研究表明, 携带1或2个无功能CYP2C19等位基因的患者, PCI后服用氯吡格雷后发生主要不良心血管事件的风险明显增加^[6-7]。检测CYP2C19基因分型可指导临床选择P2Y₁₂受体拮抗剂^[8-9]。中短期预后观察的研究证实了CYP2C19基因检测指导PCI后抗血小板药物治疗的有效性^[10-12]。本研究比较PCI后应用不同P2Y₁₂受体拮抗剂的冠心病患者的远期预后, 分析CYP2C19基因多态性对患者远期预后的影响, 以期临床实施CYP2C19基因检测提供更全面的证据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性收集2016—2018年于郑州大学第一附属医院行PCI的冠心病患者588例为研究对象。纳入标准:

(1) 年龄 >18 岁; (2) 明确诊断为冠心病 (包括急性冠脉综合征、稳定型心绞痛), 行PCI且长期服用双联抗血小板药物治疗 (阿司匹林联合P2Y₁₂受体拮抗剂); (3) 术前行CYP2C19基因检测。排除标准: (1) 恶性肿瘤或有其他终末期疾病者; (2) 伴有严重肝、肾疾病或血液系统疾病、凝血功能异常者; (3) 持续抗凝引起出血者; (4) 中途自行更换抗血小板药物者。本研究获得郑州大学第一附属医院伦理委员会批准 (编号: 2022-KY-1507-002)。

1.2 CYP2C19基因检测 患者入院后用含有枸橼酸钠的抗凝管采集外周静脉血2 ml, 送至郑州大学第一附属医院精准药

物检验中心行CYP2C19基因检测。根据临床药物遗传学实施联盟 (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) 的建议^[13], CYP2C19基因分为中慢代谢 (*1/*2、*1/*3、*2/*2、*2/*3或*3/*3) 和快代谢 (*1/*1)。存在2个正常功能等位基因 (CYP2C19*1/*1) 定义为快代谢, 存在1个正常功能等位基因和1个无功能等位基因 (CYP2C19*1/*2、*1/*3) 定义为中等代谢, 存在2个无功能等位基因 (CYP2C19*2/*2、*2/*3、*3/*3) 定义为慢代谢。

1.3 用药选择 根据CYP2C19基因检测结果将患者分为中慢代谢患者和快代谢患者, 快代谢患者根据其意愿服用氯吡格雷或替格瑞洛, 中慢代谢患者建议服用替格瑞洛, 对于替格瑞洛不良反应较大者服用氯吡格雷。双联抗血小板药物治疗方案: 阿司匹林 (100 mg/次, 1次/d) 联合氯吡格雷 (75 mg/次, 1次/d) 或替格瑞洛 (90 mg/次, 2次/d), 至少治疗12个月。

1.4 资料收集 收集患者的年龄、性别、吸烟史, 合并症 (高血压、糖尿病)、血脂指标 (TC、TG、LDL-C)、估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、冠心病类型 (急性冠脉综合征、稳定型心绞痛)、病变部位 (前降支、左回旋支、右冠状动脉、左主干)、多支病变情况、置入支架数目、口服药物 [血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)/血管紧张素 II 受体阻滞剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB)/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)、 β -受体阻滞剂] 情况、心脑血管病史 (包括冠心病、脑梗死、短暂性脑缺血发作、脑出血)。

1.5 随访和终点事件 随访39~76个月, 随访截至2022年4月。随访形式为电子病历检索患者住院信息及电话询问。终点事件包括主要终点和次要终点。主要终点为发生主要不良心脑血管事件 (major adverse cardiovascular or cerebrovascular events, MACCE), 包括心源性死亡、支架内血栓、心肌梗

死、缺血性脑卒中、再缺血血运重建和不稳定型心绞痛。次要终点为发生出血事件，包括小出血及大出血。按照欧美出血学术研究会（Bleeding Academic Research Consortium, BARC）关于出血的统一定义： ≤ 2 级为小出血， ≥ 3 级为大出血^[14]。

1.6 统计学方法 采用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析。计量资料符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，两组间比较采用独立样本 t 检验；计量资料不符合正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，两组间比较采用Mann-Whitney U 检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法；使用Kaplan-Meier法绘制生存曲线并进行Log-rank检验；采用多因素Cox比例风险回归分析探讨中慢代谢患者发生终点事件的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分组及临床资料比较 588例患者根据CYP2C19基因检测结果分为中慢代谢387例，快代谢201例。中慢代谢者根据治疗方法分为中慢代谢氯吡格雷组（ $n=124$ ）和中慢代谢替格瑞洛组（ $n=263$ ），快代谢者根据治疗方法分为快代谢氯吡格雷组（ $n=78$ ）和快代谢替格瑞洛组（ $n=123$ ）。中慢代谢氯吡格雷组与中慢代谢替格瑞洛组年龄、性别、有吸烟史者占比、合并高血压者占比、合并糖尿病患者占比、TC、TG、LDL-C、eGFR、LVEF、冠心病类型、病变部位、多支病变者占比、置入支架数目、口服ACEI/ARB/ARNI者占比、口服 β -受体阻滞剂者占比、有心脑血管病史者占比比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表1。快代谢氯吡格雷组与快代谢替格瑞洛组年龄、性别、有吸烟史者占比、合并高血压者占比、合并糖尿病患者占比、TC、TG、LDL-C、eGFR、LVEF、病变部位、多支病变者占比、置入支架数目、口服ACEI/ARB/ARNI者占比、口服 β -受体阻滞剂者占比、有心脑血管病史者占比比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；快代谢氯吡格雷组与快代谢替格瑞洛组冠心病类型比较，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表2。

2.2 终点事件发生情况 中慢代谢氯吡格雷组发生MACCE 29例，发生出血事件16例；中慢代谢替格瑞洛组发生MACCE 36例，发生出血事件35例；快代谢替格瑞洛组发生MACCE 13例，发生出血事件10例；快代谢氯吡格雷组发生MACCE 16例，发生出血事件14例。

2.3 生存分析 中慢代谢氯吡格雷组与中慢代谢替格瑞洛组累积MACCE发生率比较，差异有统计学意义（ $\chi^2=5.419$ ， $P=0.020$ ）；中慢代谢氯吡格雷组与中慢代谢替格瑞洛组累积出血事件发生率比较，差异无统计学意义（ $\chi^2=0.001$ ， $P=0.979$ ），见图1。快代谢氯吡格雷组与快代谢替格瑞洛组累积MACCE、出血事件发生率比较，差异无统计学意义（ $\chi^2=0.508$ ， $P=0.476$ ； $\chi^2=0.081$ ， $P=0.776$ ），见图2。

2.4 中慢代谢患者发生终点事件影响因素的多因素Cox比例风险回归分析 以中慢代谢患者是否发生MACCE、出血事件为因变量（赋值：未发生=0，发生=1），以年龄（实测值）、性别（赋值：女=0，男=1）、吸烟史（赋值：无=0，有=1）、高血压（赋值：无=0，有=1）、糖尿病（赋值：无=0，有=1）、TC（实测值）、TG（实测值）、LDL-C（实

表1 中慢代谢氯吡格雷组与中慢代谢替格瑞洛组临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between medium and slow metabolic clopidogrel group and medium and slow metabolic ticagrelor group

项目	中慢代谢氯吡格雷组 ($n=124$)	中慢代谢替格瑞洛组 ($n=263$)	检验统计量	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	61.3 $\pm$ 10.9	59.1 $\pm$ 9.7	1.954 ^a	0.051
性别 (男/女)	79/45	179/84	0.718 ^b	0.397
吸烟史 [n (%)]	31 (25.0)	61 (23.2)	0.152 ^b	0.697
高血压 [n (%)]	72 (58.1)	131 (49.8)	2.302 ^b	0.129
糖尿病 [n (%)]	38 (30.6)	65 (24.7)	1.470 ^b	0.116
TC [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	3.62 (3.14, 4.35)	3.63 (3.10, 4.29)	-0.617 ^c	0.537
TG [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	1.49 (0.98, 2.11)	1.45 (1.04, 1.96)	-0.626 ^c	0.531
LDL-C [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	2.05 (1.81, 2.62)	2.13 (1.68, 2.80)	-0.023 ^c	0.982
eGFR [$M(P_{25}, P_{75})$, ml $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ (1.73 m ²) ⁻¹]	94 (85, 101)	97 (87, 102)	-1.348 ^c	0.178
LVEF [$M(P_{25}, P_{75})$, %]	62 (60, 63)	62 (60, 64)	-0.478 ^c	0.633
冠心病类型 [n (%)]			1.494 ^b	0.222
急性冠脉综合征	105 (84.7)	209 (79.5)		
稳定型心绞痛	19 (15.3)	54 (20.5)		
病变部位 [n (%)]				
前降支	71 (57.3)	172 (65.4)	2.391 ^b	0.122
左回旋支	62 (50.0)	108 (41.1)	2.732 ^b	0.098
右冠状动脉	57 (46.0)	109 (41.5)	0.704 ^b	0.402
左主干	4 (3.2)	10 (3.8)	-	1.000
多支病变 [n (%)]	56 (45.2)	104 (39.5)	1.097 ^b	0.295
置入支架数目 [$M(P_{25}, P_{75})$, 枚]	2 (1, 2)	2 (1, 2)	-0.259 ^c	0.796
口服药物 [n (%)]				
ACEI/ARB/ARNI	60 (48.4)	109 (41.4)	1.651 ^b	0.199
β -受体阻滞剂	83 (66.9)	176 (66.9)	<0.001 ^b	0.998
心脑血管病史 [n (%)]	15 (12.1)	36 (13.7)	0.187 ^b	0.666

注：eGFR=估算肾小球滤过率，LVEF=左心室射血分数，ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂，ARB=血管紧张素II受体阻滞剂，ARNI=血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂；^a表示 t 值，^b表示 χ^2 值，^c表示 Z 值；-表示采用Fisher's确切概率法

测值)、eGFR (实测值)、LVEF (实测值)、冠心病类型 (赋值：急性冠脉综合征=0，稳定型心绞痛=1)、病变部位 (赋值：前降支：否=0、是=1，左回旋支：否=0、是=1，右冠状动脉：否=0、是=1，左主干：否=0、是=1)、多支病变 (赋值：否=0，是=1)、置入支架数目 (实测值)、ACEI/ARB/ARNI (赋值：未服用=0，服用=1)、 β -受体阻滞剂 (赋值：未服用=0，服用=1)、心脑血管病史 (赋值：无=0，有=1)、P2Y₁₂受体拮抗剂 (赋值：氯吡格雷=1，替格瑞洛=0)为自变量，进行多因素Cox比例风险回归分析，结果显示，应用氯吡格雷 [$\beta=0.519$ ， $SE=0.254$ ，Wald $\chi^2=4.180$ ， $HR=1.680$ ，95%CI (1.022, 2.764)， $P=0.041$]是中慢代谢患者发生MACCE的影响因素；年龄 [$\beta=0.028$ ， $SE=0.014$ ，Wald $\chi^2=3.866$ ， $HR=1.029$ ，95%CI (1.000, 1.058)， $P=0.049$]是中慢代谢患者发生出血事件的影响因素。

表2 快代谢氯吡格雷组与快代谢替格瑞洛组临床资料比较

Table 2 Comparison of clinical data between fast metabolic clopidogrel group and fast metabolic ticagrelor group

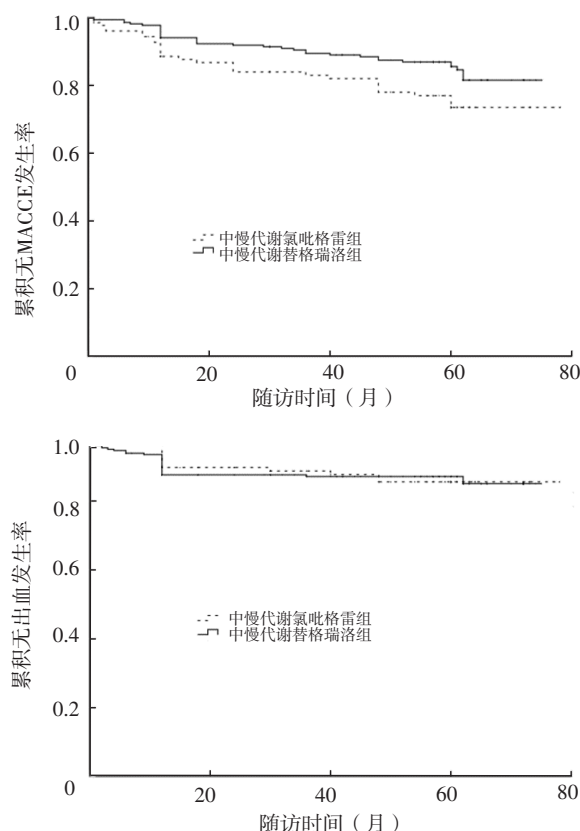
项目	快代谢氯吡格雷组 (n=78)	快代谢替格瑞洛组 (n=123)	检验统计量值	P值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	60.0 $\pm$ 11.5	60.0 $\pm$ 11.9	-0.253 ^a	0.801
性别 (男/女)	58/20	85/38	0.642 ^b	0.423
吸烟史 [n (%)]	14 (17.9)	19 (15.4)	0.218 ^b	0.641
高血压 [n (%)]	34 (43.6)	59 (48.0)	0.368 ^b	0.544
糖尿病 [n (%)]	16 (20.5)	23 (18.7)	0.100 ^b	0.751
TC [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	3.75 (2.90, 4.36)	3.64 (3.17, 4.15)	0.102 ^c	0.919
TG [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	1.33 (1.06, 2.05)	1.37 (1.10, 1.87)	0.738 ^c	0.461
LDL-C [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	2.27 (1.56, 2.84)	2.30 (1.90, 2.63)	0.498 ^c	0.619
eGFR [$M(P_{25}, P_{75})$, ml $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ (1.73 m ²) ⁻¹]	92 (85, 102)	94 (84, 100)	0.059 ^c	0.953
LVEF [$M(P_{25}, P_{75})$, %]	62 (60, 64)	62 (60, 63)	0.875 ^c	0.381
冠心病类型 [n (%)]			5.750 ^b	0.016
急性冠脉综合征	51 (65.4)	99 (80.5)		
稳定型心绞痛	27 (34.6)	24 (19.5)		
病变部位 [n (%)]				
前降支	53 (67.9)	72 (58.5)	1.798 ^b	0.180
左回旋支	30 (38.5)	42 (34.1)	0.387 ^b	0.534
右冠状动脉	30 (38.5)	61 (49.6)	2.387 ^b	0.122
左主干	1 (1.3)	3 (2.4)	-	0.659
多支病变 [n (%)]	49 (62.8)	79 (64.2)	0.041 ^b	0.840
置入支架数目 [$M(P_{25}, P_{75})$, 枚]	2 (1, 3)	2 (1, 2)	1.955 ^c	0.051
口服药物 [n (%)]				
ACEI/ARB/ARNI	27 (34.6)	44 (35.8)	0.028 ^b	0.867
β -受体阻滞剂	47 (60.3)	79 (64.2)	0.322 ^b	0.571
心脑血管病史 [n (%)]	10 (12.8)	13 (10.6)	0.239 ^b	0.625

注: ^a表示t值, ^b表示 χ^2 值, ^c表示Z值; -表示采用Fisher's确切概率法

3 讨论

双联抗血小板药物治疗是PCI后冠心病患者的标准治疗方案^[15-16]。但是,由于CYP2C19基因的个体差异,不同代谢状态的患者抗血小板药物治疗效果存在明显差异^[17-18]。美国食品药品监督管理局对氯吡格雷提出了黑框警告,建议临床医生对中慢代谢患者应用其他P2Y₁₂受体拮抗剂,并在高危PCI患者中行CYP2C19基因检测^[19]。目前关于CYP2C19基因检测指导治疗对临床预后影响的研究层出不穷,但CYP2C19基因检测作为常规检测是否可行尚无定论。本研究对冠心病患者PCI前进行了CYP2C19基因检测,比较不同代谢状态下应用不同P2Y₁₂受体拮抗剂对患者远期预后的影响,以期CYP2C19基因检测的可行性增添临床证据。

本研究结果显示,中慢代谢氯吡格雷组与中慢代谢替格瑞洛组累积MACCE发生率比较有统计学差异,快代谢氯吡格雷组与快代谢替格瑞洛组累积MACCE发生率比较无统计学差



注: MACCE=主要不良心脑血管事件

图1 中慢代谢氯吡格雷组与中慢代谢替格瑞洛组终点事件发生风险生存曲线

Figure 1 Survival curves for end-point events risk of medium and slow metabolic clopidogrel group and medium and slow metabolic ticagrelor group

异,多因素Cox比例风险回归分析结果显示,应用氯吡格雷是中慢代谢患者发生MACCE的影响因素,考虑中慢代谢患者体内CYP2C19酶代谢较弱,抑制血小板聚集作用较低,不良事件发生风险较高^[20-21]。一项对PCI后患者1年预后的随访研究发现,与常规应用氯吡格雷组相比,CYP2C19基因检测指导抗血小板药物治疗组的MACCE发生风险较低^[22]。本研究进行了长期随访,进一步证明了CYP2C19基因检测指导抗血小板药物治疗可使冠心病患者在长期预后方面获益。在美国进行的一项多中心大型研究通过12个月的随访发现,使用氯吡格雷的中慢代谢患者发生MACCE的风险升高^[7]。TAILOR-PCI随机对照试验发现,与标准治疗组相比,基因指导组随访12个月时累积缺血事件发生率明显降低^[23]。以上研究结果提示,在中慢代谢患者中应用替格瑞洛可减少其MACCE的发生,达到临床获益的目的。

本研究结果显示,中慢代谢氯吡格雷组与中慢代谢替格瑞洛组、快代谢氯吡格雷组与快代谢替格瑞洛组出血事件发生率比较无统计学差异,即应用替格瑞洛不增加出血风险。这一结果与POPular Genetics研究^[24]稍有不同,后者研究显示,在ST段抬高型心肌梗死患者PCI后1年随访观察中,与标准治疗组相比,基因指导组出血风险降低。多因素Cox比例风险回归分析结果显示,年龄是中慢代谢患者发生出血事件的

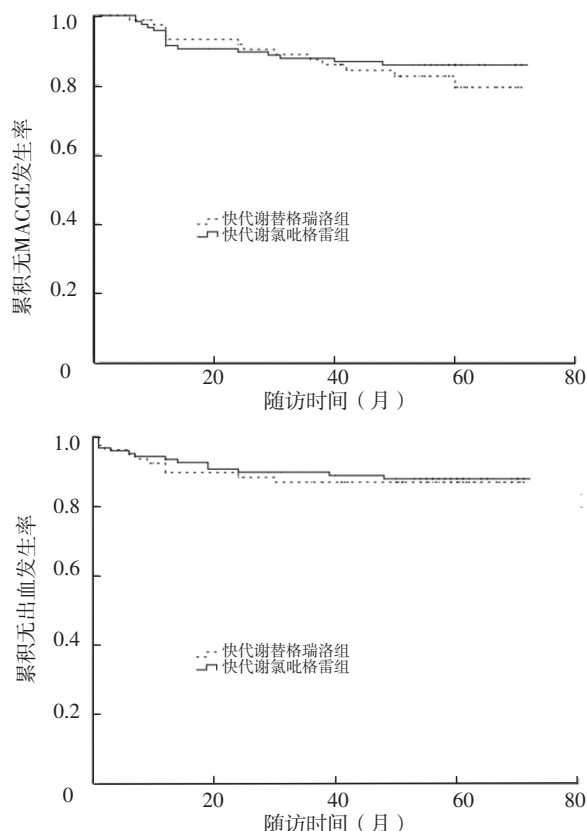


图2 快代谢氯吡格雷组与快代谢替格瑞洛组终点事件发生风险生存曲线

Figure 2 Survival curves for end-point events risk of fast metabolic clopidogrel group and fast metabolic ticagrelor group

影响因素,与既往研究结果^[25]一致,可能的原因为随着年龄增长,老年冠心病患者血管壁淀粉样加重,肝、肾功能减退,对药物代谢效能和清除率降低,且多合并糖尿病、高血压等慢性病,导致PCI后出血风险增加。

2022年欧洲心血管病学会提到了药物基因组学在心血管疾病治疗中的作用,建议CYP2C19基因中慢代谢患者应用其他抗血小板药物^[26]。《常用口服抗血小板药物不耐受及低反应性人群诊疗专家共识》^[27]提到,对于高危缺血风险或者预后较差的冠心病患者,可基于CYP2C19基因检测结果选择P2Y₁₂受体拮抗剂。在所有人中进行CYP2C19基因检测是否可行还需要更多大型研究证实。

综上所述,与替格瑞洛相比,PCI后应用氯吡格雷组的中慢代谢冠心病患者远期发生MACCE的概率较高,应用氯吡格雷是中慢代谢患者发生MACCE的危险因素,年龄增长是中慢代谢患者发生出血事件的危险因素。CYP2C19基因检测对冠心病患者PCI后抗血小板药物选择具有一定指导价值。但本研究存在一定局限性:样本量较少,且为单中心回顾性研究,今后需要大样本量、多中心、前瞻性研究进一步验证该结论。

作者贡献:刘苗苗、沈德良进行文章的构思与设计,统计学处理;刘苗苗、王勃、韩东建、庄沅松进行研究的实施与可行性分析,结果的分析和解释;刘苗苗、张义、姜庆姣、王富行负责数据的收集、整理、分析;刘苗苗负责论文撰写及修订;沈德良负责文章的质量控制及审校,对文章整

体负责及监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] CAPODANNO D, ALFONSO F, LEVINE G N, et al. ACC/AHA versus ESC guidelines on dual antiplatelet therapy: JACC guideline comparison [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 (23 Pt A): 2915-2931. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.057.
- [2] LI M P, HU Y D, LI H L, et al. No effect of SLC01B1 and CYP3A4/5 polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor in healthy Chinese male subjects [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40 (1): 88-96. DOI: 10.1248/bpb.b16-00686.
- [3] ALMENDRO-DELIA M, BLANCO-PONCE E, CARMONA-CARMONA J, et al. Comparative safety and effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome: an on-treatment analysis from a multicenter registry [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 887748. DOI: 10.3389/fcvm.2022.887748.
- [4] BONACA M P, BHATT D L, COHEN M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (19): 1791-1800. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857.
- [5] PEREIRA N L, RIHAL C S, SO D Y F, et al. Clopidogrel pharmacogenetics [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12 (4): e007811. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811.
- [6] MEGA J L, SIMON T, COLLET J P, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2010, 304 (16): 1821-1830. DOI: 10.1001/jama.2010.1543.
- [7] SORICH M J, ROWLAND A, MCKINNON R A, et al. CYP2C19 genotype has a greater effect on adverse cardiovascular outcomes following percutaneous coronary intervention and in Asian populations treated with clopidogrel: a meta-analysis [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7 (6): 895-902. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000669.
- [8] CAVALLARI L H, LEE C R, BEITELSHEES A L, et al. Multisite investigation of outcomes with implementation of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11 (2): 181-191. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.07.022.
- [9] ZHANG Y, SHI X J, PENG W X, et al. Impact of implementing CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy on P2Y₁₂ inhibitor selection and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients after percutaneous coronary intervention: a real-world study in China [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 582929. DOI: 10.3389/fphar.2020.582929.
- [10] PEREIRA N L, RIHAL C, LENNON R, et al. Effect of CYP2C19 genotype on ischemic outcomes during oral P2Y₁₂ inhibitor therapy: a meta-analysis [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2021, 14 (7): 739-750. DOI: 10.1016/j.jcin.2021.01.024.
- [11] GALLI M, BENENATI S, CAPODANNO D, et al. Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis [J].

- Lancet, 2021, 397 (10283) : 1470–1483.DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00533-X.
- [12] 高波, 宋小英.药物代谢酶CYP2C19基因检测在冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术后抗血小板治疗中的应用价值 [J] .实用心脑血管肺血管病杂志, 2016, 24 (3) : 52–55.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.03.014.
- [13] LEE C R, LUZUM J A, SANGKUHL K, et al.Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2022 update [J] .Clin Pharmacol Ther, 2022, 112 (5) : 959–967.DOI: 10.1002/cpt.2526.
- [14] PARK S J, KIM Y H, PARK D W, et al.Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease [J] .N Engl J Med, 2011, 364 (18) : 1718–1727.DOI: 10.1056/NEJMoa1100452.
- [15] CHEN Z M, JIANG L X, CHEN Y P, et al.Addition of clopidogrel to aspirin in 45, 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial [J] .Lancet, 2005, 366 (9497) : 1607–1621.DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67660-X.
- [16] VALGIMIGLI M, BUENO H, BYRNE R A, 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.DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.
- [17] CANO P, CONSUEGRA-SÁNCHEZ L, CONESA P, et al.Relevance of CYP2C19 2 regarding platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with clopidogrel [J] .Med Clin (Barc), 2014, 143 (1) : 6–12.DOI: 10.1016/j.medcli.2013.04.042.
- [18] 卫刚刚, 边云飞, 李瑾.CYP2C19基因多态性与老年冠心病患者冠心病分型及冠状动脉病变严重程度的相关性研究 [J] .实用心脑血管肺血管病杂志, 2019, 27 (7) : 32–35.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.07.006.
- [19] HOLMES D R Jr, DEHMER G J, KAUL S, et al.ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA boxed warning: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons [J] .J Am Coll Cardiol, 2010, 56 (4) : 321–341.DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.013.
- [20] PRICE M J, TANTRY U S, GURBEL P A.The influence of CYP2C19 polymorphisms on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical effectiveness of P2Y₁₂ (12) inhibitors [J] .Rev Cardiovasc Med, 2011, 12 (1) : 1–12.DOI: 10.3909/ricm0590.
- [21] 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] .实用心脑血管肺血管病杂志, 2018, 26 (3) : 16–19.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.03.005.
- [22] SHEN D L, WANG B, BAI J, et al.Clinical value of CYP2C19 genetic testing for guiding the antiplatelet therapy in a Chinese population [J] .J Cardiovasc Pharmacol, 2016, 67 (3) : 232–236.DOI: 10.1097/FJC.0000000000000337.
- [23] PEREIRA N L, FARKOUH M E, SO D, et al.Effect of genotype-guided oral P2Y₁₂ inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: the TAILOR-PCI randomized clinical trial [J] .JAMA, 2020, 324 (8) : 761–771.DOI: 10.1001/jama.2020.12443.
- [24] BERGMEIJER T O, JANSSEN P W, SCHIPPER J C, 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 [J] .Am Heart J, 2014, 168 (1) : 16–22.e1.DOI: 10.1016/j.ahj.2014.03.006.
- [25] MOSCUCCI M, FOX K A, CANNON C P, et al.Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) [J] .Eur Heart J, 2003, 24 (20) : 1815–1823.DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00485-8.
- [26] MAGAVERN E F, KASKI J C, TURNER R M, et al.The role of pharmacogenomics in contemporary cardiovascular therapy: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy [J] .Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2022, 8 (1) : 85–99.DOI: 10.1093/ehjcvp/pvab018.
- [27] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国卒中学会, 国际血管联盟中国分部.常用口服抗血小板药物不耐受及低反应性人群诊疗专家共识 [J] .中国介入心脏病学杂志, 2021, 29 (5) : 241–250.DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2021.05.001.
- (收稿日期: 2022-11-01; 修回日期: 2023-03-13)
(本文编辑: 陈素芳)