

CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗的相关性

朱红涛,丁振江,赵媛媛,付亚磊,王楠

(承德医学院附属医院心脏内科,河北 承德 067000)

摘要:氯吡格雷是急性冠脉综合征及经皮冠状动脉介入治疗术前、术后抗血小板治疗方案中最常用的药物,对于患者能否从中远期获益有非常重要的作用。然而近年来,随着氯吡格雷的应用,发现其对血小板的抑制存在明显的个体差异,导致部分患者不能从中获益,即存在氯吡格雷抵抗现象(CR)。CR 受多方面因素的影响,而 CYP2C19 基因多态性是最重要的内部因素。因此,准确识别不同患者之间的基因多态性,认识 CR,制定个体化抗血小板治疗方案,对于其预后尤为重要。本文将从氯吡格雷的作用机制及其代谢特点、CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗相关性、基因检测的临床应用等方面作一综述。

关键词:氯吡格雷抵抗;CYP2C19;基因多态性;血小板功能测定

中图分类号:R511.5

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.08.014

文章编号:1006-1959(2020)08-0040-03

Correlation Between CYP2C19 Gene Polymorphism and Clopidogrel Resistance

ZHU Hong-tao, DING Zhen-jiang, ZHAO Yuan-yuan, FU Ya-lei, WANG Nan

(Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei, China)

Abstract: Clopidogrel is the most commonly used drug in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention before and after antiplatelet therapy. It has a very important role in whether patients can benefit from the medium and long term. However, in recent years, with the application of clopidogrel, it has been found that there are obvious individual differences in the inhibition of platelets, resulting in some patients unable to benefit from it, that is, clopidogrel resistance (CR). CR is affected by many factors, and CYP2C19 gene polymorphism is the most important internal factor. Therefore, it is particularly important for the prognosis to accurately identify genetic polymorphisms among different patients, recognize CR, and formulate individualized antiplatelet treatment programs. This article will review the mechanism of action and metabolic characteristics of clopidogrel, the correlation between CYP2C19 gene polymorphism and clopidogrel resistance, and the clinical application of genetic testing.

Key words: Clopidogrel resistance; CYP2C19; Gene polymorphism; Platelet function determination

双联抗血小板治疗是急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)及经皮冠状动脉介入治疗患者术前、术后标准治疗方案^[1,2],已经被证实能显著降低死亡或不良心血管事件的发生。近年来的临床工作中发现,在服用常规剂量氯吡格雷后,仍有 4%~30% 的患者达不到预期的抗血小板效果,产生氯吡格雷抵抗(CR)。目前认为参与氯吡格雷吸收和代谢有关的转运蛋白和酶的遗传多态性是氯吡格雷治疗的个体间差异的关键决定因素^[3],其中 CYP2C19 基因被认为是影响氯吡格雷反应差异的独立因素^[4-6],是目前的研究热点。本文就氯吡格雷的作用机制及其代谢特点、CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗相关性、基因检测的临床应用等方面作一综述。

1 氯吡格雷的作用机制与药物代谢特点

氯吡格雷本身为无活性的前体药物,其作为噻吩吡啶类的抗血小板药物,口服后经小肠吸收入血,约 85% 通过酯酶 CES1 水解成无活性物质经肠道排出,仅有 15% 的氯吡格雷经过肝脏细胞微粒体内的 CYP2C19 亚族的酶两步氧化代谢反应转化为活性产物,后者与血小板 P2Y₁₂ 受体不可逆结合,抑制纤维蛋白原受体参与的血小板聚集,进而发挥抗血小板作用^[7],可通过血小板功能测定协助判断是否存在氯吡格雷抵抗。Pereira NL 等^[8]研究发现,CYP2C19 是氯

吡格雷代谢活化过程中的关键酶,发挥着非常重要的作用。此外,仍有多项研究表明 CYP2C19 在氯吡格雷转化过程中的作用显著^[9,10]。

2 氯吡格雷抵抗的定义及其检测手段

氯吡格雷抵抗目前在国内外缺乏一致的标准定义。氯吡格雷抵抗一方面是指摄入治疗剂量的药物且严格规范用药后不能使患者减少或免除缺血性血管事件的发生,即临床疗效失败或者临床抵抗,此时一些临床危险因素,如肥胖、糖尿病、肾功能不全、血管内皮功能紊乱等都有可能引起氯吡格雷抵抗^[11,12]。另一方面是指通过检测血小板功能发现个体应用氯吡格雷后不能达到抑制血小板聚集的作用,即实验室定义的生物化学抵抗。光比浊法(LTA)检测是传统的测定血小板活性功能的“金标准”,是目前应用最广泛的检测手段。此检测方法是以 ADP 作为诱导剂,通过测定透光率变化得到血小板聚集的动态曲线,以血小板聚集率 $\geq 50\%$ 为氯吡格雷抵抗,血小板聚集率 $< 30\%$,说明服用氯吡格雷过量,有出血风险^[13]。Muller I 等^[14]定义最大血小板聚集基线水平与服用氯吡格雷后最大血小板聚集的差值 $< 10\%$ 为无反应,10%~20%为半反应, $> 30\%$ 为正常反应。流式细胞术法检测,以特异性检测 P2Y₁₂ 受体的血管扩张刺激磷酸蛋白(vasodilator-stimulated phosphoprotein, VASP)的磷酸化,作为氯吡格雷抵抗的判定标准,若 VASP 指数低于 50% 定义为 CR。另外常见的检测方法还有电阻法检测、血栓弹力图(TEG)、血小板功能分析仪、Plateletworks 等,电阻法是利用电学原理对

作者简介:朱红涛(1991.11-),女,河北邢台人,硕士研究生,主要从事冠心病方面临床研究

通讯作者:丁振江(1963.10-),男,河北承德人,硕士,主任医师,硕士生导师,主要从事冠心病相关临床研究

血液进行分析,利用全血血小板聚集分析记录仪记录分析血液电极间电阻变化制成聚集曲线,观察血小板聚集情况,此法耗时、仪器要求严格,临床开展困难。血小板功能分析仪利用多种激活剂在高切变率下进行血小板功能测定,是目前最常用的方法之一。血栓弹力图是利用磁场的作用将全血标本在血栓弹力图分析仪上检测并反映到弹力曲线上,同样需要 ADP 等诱导剂诱导^[19]。

3 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗

3.1 CYP2C19 基因多态性及其种族人群分布差异
CYP2C19 基因位于人类第 10 号染色体,编码的蛋白酶位于肝微粒体内,包含 9 个外显子和 5 个内含子,编码 490 个氨基酸^[16]。目前发现有 35 个等位基因位点,近年来研究较多的是 CYP2C19*2、CYP2C19*3、CYP2C19*17 基因。CYP2C19*1/*1 野生基因型维持个体正常的代谢功能,CYP2C19*2、CYP2C19*3 任何一种突变都会使编码蛋白合成提前终止而降低该酶活性,使之丧失活化氯吡格雷的能力,从而引起较高的支架内血栓形成等不良心血管事件发生的风险。而 CYP2C19*17 突变会增强对氯吡格雷的活化作用,降低 MACE 的发生风险^[17]。因此 CYP2C19 基因位点(*2/*3/*17)突变与氯吡格雷药物代谢的关系十分密切。随着对 CYP2C19 基因的认识越来越深入,不断有学者研究发现,CYP2C19 基因多态性存在明显的种族差异,临床药理实施联盟(CPIC)2013 年更新了新的导则^[18]对全球不同地区的 CYP2C19 基因分布频率进行了分析总结,数据显示东亚人群中 CYP2C19*2 分布频率约为 29%,CYP2C19*3 约为 8.9%,而 CYP2C19*17 较低(0.27%),其中数据显示东亚人群中携带功能丧失等位基因的比例高于其他种群,而 CYP2C19*17 是欧洲人最常见的功能改变型基因。在一项针对 CYP2C19 基因型与亚洲人群 PCI 术后患者临床预后的系统评价和荟萃分析中得出,CYP2C19 基因多态性确有很大的种族差异性,携带丧失功能 CYP2C19 基因的患者约占西方国家人口的 30%,而亚洲人口中携带失功能等位基因患者约占 57%^[18]。在汉族人群中,CYP2C19 基因突变的类型主要是 CYP2C19*2、CYP2C19*3 两种类型。

3.2 氯吡格雷抵抗与 CYP2C19 基因多态性相关性
目前 CR 的机制尚未完全明确,其受多种因素影响,而基因多态性是引起氯吡格雷低反应的最重要的内部因素。氯吡格雷在体内活化代谢为活性产物主要由 CYP450 酶介导,其中 CYP2C19 占主要地位,而 CYP2C19 基因多态性对其酶的活性起决定性作用。因此氯吡格雷临床疗效受 CYP2C19 基因多态性的影响。研究表明 CYP2C19 是影响氯吡格雷反应差异的独立因素^[14-16]。因此临床研究多采用 CYP2C19 基因检测作为是否存在氯吡格雷抵抗的实验室参考指

标。有研究显示,携带 CYP2C19 突变基因(CYP2C19*2、CYP2C19*3)患者主要不良心血管事件发生率较非携带者显著增加^[19,20],结果表明 CYP2C19*2 基因是氯吡格雷抵抗的最强预测因子,同时年龄、合并糖尿病和体重指数在多变量回归分析中占优势预测因素。基于基因存在种族差异性,通过系统评价和分析,亚洲人群功能丧失等位基因分布频率较西方高,对于 PCI 术后接受氯吡格雷治疗的患者中,CYP2C19 丧失功能等位基因携带者与非携带者相比心血管不良事件和支架内血栓形成的风险亦明显增加,并进一步提出基因检测对于临床医生决策个体化抗血小板治疗方案的重要价值。同样国内学者于学会等^[21]、吴铮等^[22]研究显示,与非携带突变基因 ACS 患者相比,携带 CYP2C19*2、CYP2C19*3 中至少一个突变基因的患者氯吡格雷抵抗发生率高,且后者相较于前者不良心血管事件的发生率增加。随着对氯吡格雷低反应现象的不断认识与研究,得出氯吡格雷治疗(抗血小板药物治疗)后残余血小板高反应性(high residual platelet reactivity,HRPR)是患者长期血栓事件风险的独立预后指标,是氯吡格雷抵抗的实质。携带功能丧失等位基因和 HRPR 的患者存在氯吡格雷治疗预后不良的趋势。携带功能丧失等位基因与氯吡格雷抵抗具有相关性为主流观点,仍有少部分研究结果与其相左,Nagashima Z 等^[23]认为是否携带突变基因不影响临床预后,而日本学者 Shetkar SS 等^[24]研究虽然得出相同的结论,但其文中提出应针对基因多态性(不同位点)和种族差异性对氯吡格雷的影响建立大型数据研究,进一步加深对氯吡格雷抵抗的认识及相关性。

3.3 CYP2C19 基因检测在临床的应用 目前对于携带突变 CYP2C19 基因的 ACS 患者存在氯吡格雷抵抗或药物低反应研究基本成定论。基于此,ACCF/AHA 的指南^[25]对于使用氯吡格雷治疗后再发 ACS 患者,推荐进行基因检测(证据水平 II b 类,推荐强度 C 级)。2013 年临床药理协会(CPIC)指南也强调了基因检测的重要性,建议尽早对 ACS 或 PCI 术后患者行 CYP2C19 基因型检测,尤其是对于携带突变基因并产生氯吡格雷低反应现象的患者群体,予以调整药物治疗,但同时会增加出血风险^[18],该指南更针对欧美人种,对于亚裔存在局限性。而资料显示东亚人群功能丧失 CYP2C19 等位基因(CYP2C19*2、CYP2C19*3)的发生率较西方人高^[18],因此根据 CYP2C19 基因地域分布频率情况,在我国有条件的医院内行基因检测,或可联合血小板功能测定检查,并根据检测结果及时调整给药方案,对于氯吡格雷药效学基因的探讨及其与氯吡格雷抵抗和对临床事件的影响仍需深入研究。

4 总结

临床上氯吡格雷仍然是最重要的抗血小板聚集的药物,氯吡格雷抵抗的现象并不少见,目前 CYP2C19 基因多态性导致个体对氯吡格雷反应的差异性已然成为定论,并且无功能 CYP2C19 等位基因中 CYP2C19*2、CYP2C19*3 携带者与氯吡格雷治疗后血小板反应性之间存在相关性,因此临床上应该对接受氯吡格雷治疗的患者早期行基因型检测,但不能局限于基因检测作为临床调整用药的标准,联合血小板功能检测更为可靠,据此制定个体化治疗方案、指导临床合理化用药,解决氯吡格雷抵抗或低反应的问题,以期减少 PCI 术后不良心血管事件和支架内血栓的形成,改善患者预后。关于基因多态性与氯吡格雷抵抗及其与临床预后的关系仍需更多中心、更大规模的研究,推动心血管疾病患者抗血小板药物个体化治疗方案的制定,使患者受益。

参考文献:

- [1]Komosa A,Lesiak M,Siniawski A,et al.Expert reviews Significance of antiplatelet therapy in emergency myocardial infarction treatment[J].Advances in Interventional Cardiology,2014(1):32-39.
- [2]Ibanez B,James S,Agewall S,et al.2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J].European Heart Journal,2018,39(2):119-177.
- [3]Brown SA,Pereira N.Pharmacogenomic Impact of CYP2C19 Variation on Clopidogrel Therapy in Precision Cardiovascular Medicine[J].J Pers Med,2018,8(1):8.
- [4]陈琳,郭成贤,阳国平,等.影响氯吡格雷反应个体差异的非遗传与遗传因素研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2015,20(10):1177-1182.
- [5]宋莹,袁晋青.CYP2C19 基因检测在氯吡格雷治疗中的临床意义[J].中国分子心脏病学杂志,2014(4):1039-1042.
- [6]Bockeria OL,Kudzoova ZF,Shvarts VA,et al.The possibility of selecting optimal antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease in terms of CYP2C19 polymorphism [J].Terapevticheskii Arkhiv,2016,88(5):47.
- [7]Sanguhl K,Klein TE,Altman RB.Clopidogrel pathway [J].Pharmacogenetics and Genomics,2010,20(7):517-527.
- [8]Pereira NL,Rihal CS,So DYF,et al.Clopidogrel pharmacogenetics state-of-the-art review and the TAILOR-PCI study(Article)[J].Circulation:Cardiovascular Interventions,2019,12(4).
- [9]Song BL,Wan M,Tang D,et al.Effects of CYP2C19 Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Clopidogrel and Its Active Metabolite in Healthy Chinese Subjects[J].Clinical Therapeutics,2018,40(7):1170-1178.
- [10]Bergmeijer TO,Reny IL,Pakyz RE,et al.Genome-wide and candidate gene approaches of clopidogrel efficacy using pharmacodynamic and clinical end points-Rational and design of the International Clopidogrel Pharmacogenomics Consortium(ICPC)[J].American Heart Journal,2018(198):152-159.
- [11]Winter MP,Grove EL,DeCaterina R,et al.Advocating cardiovascular precision medicine with P2Y12 receptor inhibitors[J].Eur Heart Cardiovasc Pharmacother,2017,3(4):221.
- [12]Siasos G,Oikonomou E,Zaromitidou MA,et al.Clopidogrel response variability is associated with endothelial dysfunction in coronary artery disease patients receiving dual antiplatelet therapy [J].Atherosclerosis,2015,242(1):102-108.
- [13]张文斌,张新霞,陈晓燕,等.P2Y12 基因多态性与冠心病患者氯吡格雷抵抗的相关性研究[J].中国心血管杂志,2015,20(1):18-22.
- [14]Muller I,Besta F,Sehulz C,et al.Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina Pectoris scheduled for elective coronary stent placement [J].Thromb Haemost,2003(89):783-787.
- [15]程秀丽,张飏.血小板功能检测及其临床应用[J].国际检验医学杂志,2018,39(11):1363-1367.
- [16]张圆,任志亮.氯吡格雷低反应性与 CYP2C19 基因多态性分布的研究[J].内蒙古医学杂志,2014,46(2):183-186.
- [17]Moon JY,Franchi F,Rollini F,et al.Role of Genetic Testing in Patients undergoing Percutaneous Coronary Intervention[J].Expert Review of Clinical Pharmacology,2017,11(5):151-164.
- [18]Scott SA,Sanguhl K,Stein CM,et al.Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy:2013 update [J].Clin Pharmacol,2013,94(3):317-323.
- [19]姚常,黄文军,周忠国,等.CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗的关系及对冠心病 PCI 患者短期预后的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(20):5039-5040.
- [20]You-Quan W,Dian-Gang W,Hao Y,et al.Cytochrome P450 CYP 2C19*2 Associated with Adverse 1-Year Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome [J].PLoS One,2015,10(7):e0132561
- [21]于学会,胡樑臣,李艳华,等.氯吡格雷抵抗和 CYP2C19 基因多态性对急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗术后预后的影响[J].中国医刊,2018(2):197-201.
- [22]吴铮,李文铮,王长华,等.CYP2C19 基因多态性与 PCI 术后氯吡格雷治疗患者血小板功能、炎症指标及病情转归的相关性[J].疑难病杂志,2019(8):770-774.
- [23]Nagashima Z,Tsukahara K,Morita S,et al.Platelet reactivity in the early and late phases of acute coronary syndromes according to cytochrome P450 2C19 phenotypes [J].Cardiol,2013,62(3):158-164.
- [24]Shetkar SS,Ramakrishnan S,Seth S,et al.CYP 450 2C19 polymorphisms in Indian patients with coronary artery disease[J].Indian Heart Journal,2014,66(1):16-24.
- [25]Jneid H.The 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (UA/NSTEMI)Guideline:A Critical Appraisal [J].Methodist Debakey Cardiovasc J,2012,8(3):26-30.

收稿日期:2020-01-04;修回日期:2020-02-24

编辑/李国苗