

CYP2C19 基因型对急性心脑血管梗塞患者预后的影响

曹美娜¹, 刘小平², 郑艳安³, 杨飞玉⁴, 高金亮¹

(鄂尔多斯市中心医院分子医学实验室¹, 心血管内科², 神经内科³, 感染管理科⁴,
内蒙古 鄂尔多斯 017010)

摘要: 目的 探讨急性心脑血管梗塞患者中 CYP2C19 基因多态性的分布特征及其检测在临床治疗中的指导价值。方法 选取 2017 年 12 月-2022 年 12 月鄂尔多斯市中心医院收治的 225 例急性心脑血管梗塞患者作为研究对象, 检测 CYP2C19 基因型, 将患者按照对氯吡格雷代谢反应快慢不同分为 A 组(快代谢型)、B 组(中间代谢型)、C 组(慢代谢型)。所有患者均接受基础对症治疗、支持治疗及阿司匹林治疗, 给予常规剂量硫酸氢氯吡格雷(75 mg/d), 比较三组生理生化指标、CYP2C19 基因型及术后 3 个月内不良事件发生情况。结果 三组各项生理生化指标比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 225 例患者携带 CYP2C19*2 和 *3 突变杂合子的分别为 84 例和 20 例, 携带 CYP2C19*2 和 *3 突变纯合子的分别为 13 例和 0 例。A 组 *1/*1 者 104 例, *1/*17 者 4 例, B 组 *1/*2 者 79 例, *1/*3 者 20 例, *2/*17 者 5 例, C 组 *2/*2 者 13 例。B 组心源性再住院发生率高于 A 组和 C 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 三组其余不良事件发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 急性心脑血管梗塞患者术后应用硫酸氢氯吡格雷抗凝预后一定程度上受 CYP2C19 基因多态性的影响, CYP2C19 基因检测对临床术后抗血小板治疗具有重要的指导价值, 需要进一步的研究。

关键词: CYP2C19 基因; 氯吡格雷; 急性心脑血管梗塞

中图分类号: R969

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.03.021

文章编号: 1006-1959(2024)03-0109-05

Effect of CYP2C19 Genotype on the Prognosis of Patients with Acute Cardiovascular and Cerebrovascular Infarction

CAO Mei-na¹, LIU Xiao-ping², ZHENG Yan-an³, YANG Fei-yu⁴, GAO Jin-liang¹

(Laboratory of Molecular Medicine¹, Department of Cardiovascular Medicine², Department of Neurology³,

Department of Infection Control⁴, Ordos Central Hospital, Ordos 017010, Inner Mongolia, China)

Abstract: Objective To investigate the distribution characteristics of CYP2C19 gene polymorphism in patients with acute cardiovascular and cerebrovascular infarction and its guiding value in clinical treatment. **Methods** A total of 225 patients with acute cardiovascular and cerebrovascular infarction admitted to Ordos Central Hospital from December 2017 to December 2022 were selected as the research objects. The CYP2C19 genotype was detected. The patients were divided into group A (fast metabolic type), group B (intermediate metabolic type) and group C (slow metabolic type) according to the speed of clopidogrel metabolic reaction. All patients received basic symptomatic treatment, supportive treatment and aspirin treatment, and received conventional dose of clopidogrel hydrogen sulfate (75 mg/d). The physiological and biochemical indexes, CYP2C19 genotype and adverse events within 3 months after operation were compared among the three groups. **Results** There was no significant difference in physiological and biochemical indexes among the three groups ($P>0.05$). Among 225 patients, 84 patients and 20 patients carried CYP2C19*2 and *3 mutation heterozygotes respectively, and 13 patients and 0 patient carried CYP2C19*2 and *3 mutation homozygotes respectively. In group A, there were 104 patients of *1/*1 and 4 patients of *1/*17; in group B, there were 79 patients of *1/*2, 20 patients of *1/*3 and 5 patients of *2/*17; in group C, there is 13 patients of *2/*2. The incidence of cardiogenic rehospitalization in group B was higher than that in group A and group C, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of other adverse events among the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** The prognosis of clopidogrel bisulfate anticoagulation in patients with acute cardiovascular and cerebrovascular infarction is affected by CYP2C19 gene polymorphism to a certain extent. CYP2C19 gene detection has important guiding value for clinical postoperative antiplatelet therapy, which needs further research.

Key words: CYP2C19 gene; Clopidogrel; Acute cardiovascular and cerebrovascular infarction

急性心脑血管梗塞 (acute cardiovascular and cerebrovascular infarction) 属于临床常见病, 其发病率、致残率及死亡率均较高, 且易复发与并发症多, 现如今更是趋于年轻化, 危害十分严重^[1,2]。抗血小

板聚集的常规治疗方法是氯吡格雷联合阿司匹林。氯吡格雷可以与血小板表面上的二磷酸腺苷选择性结合, 控制血小板聚集^[3], 但是仍有 4%~30% 患者治疗后达不到预期疗效, 严重者会发生支架内血栓

基金项目: 1. 鄂尔多斯市中心医院院内课题项目 (编号: EY2017005); 2. 鄂尔多斯市产业创新创业人才团队项目 (编号: 鄂人才办通字[2016]11 号)

作者简介: 曹美娜 (1986.10-), 女, 内蒙古通辽人, 硕士, 技师, 主管药师, 主要从事心脑血管病与肿瘤等相关用药指导研究

通讯作者: 高金亮 (1976.9-), 男, 内蒙古鄂尔多斯人, 博士, 主任技师, 教授, 主要从事心脑血管病与肿瘤等相关用药指导研究

甚至死亡等不良事件^[4,5]。除肥胖、糖尿病、吸烟、药物间相互作用等冠心病相关危险因素外,直接参与药物代谢的基因变异是产生患者个体差异的重要原因。主要因为氯吡格雷为前体药物,其活化所需的肝药酶 CYP2C19 基因中,*2(c.681G>A;rs4244285)和*3(c.636G>A;rs4986893)两种等位基因的突变会降低甚至导致酶功能的丧失,从而影响了其疗效,致使部分患者存在氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance, CR)^[6]。有报道显示^[7,8],我国 CYP2C19 基因中*2 和*3 位点突变率超过 50%。因此,探寻氯吡格雷抵抗相关因素以及探明 CYP2C19 相关基因型,用于指导临床用药尤为重要^[9]。有研究显示^[10],携带更多与治疗中血小板反应性增加相关等位基因的患者更有可能经历不良心血管事件。国内既往对 CYP2C19 基因分布特征与氯吡格雷抵抗相关性的研究多集中在急性冠脉综合征以及部分脑梗死患者中,而关于两者在急性心脑血管梗塞中的综合性分析较少。为

此,本研究回顾性分析鄂尔多斯地区 225 例急性心脑血管梗塞患者应用氯吡格雷后其代谢酶 CYP2C19 基因型的分布特征,探讨氯吡格雷的临床安全性,以期为指导急性心脑血管梗塞的个体化精准用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 12 月-2022 年 12 月就诊于鄂尔多斯市中心医院且术后使用阿司匹林联合硫酸氢氯吡格雷治疗的心脑血管梗塞患者 225 例,年龄 32~86 岁,平均年龄(62.57±10.33)岁;男 176 例,女 49 例。不同 CYP2C19 基因型的患者对氯吡格雷代谢反应快慢也有所不同,据此,将上述患者分为 A(快代谢组,108 例)、B(中间代谢组,104 例)和 C(慢代谢,13 例)三组。三组年龄、性别、民族等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 三组基线资料比较($\bar{x}\pm s, n$)

项目	A 组($n=108$)	B 组($n=104$)	C 组($n=13$)	统计值	P
年龄(岁)	62.40±10.16	63.14±10.88	59.46±6.45	$F=0.757$	0.470
性别(男/女)	87/21	80/24	9/4	$\chi^2=1.065$	0.587
民族(汉/蒙)	95/13	96/8	12/1	$\chi^2=1.748$	0.782
高血压	79	75	9	$\chi^2=0.166$	0.921
高血糖	37	35	5	$\chi^2=0.122$	0.941
高血脂	19	19	4	$\chi^2=1.318$	0.517
遗传史	5	5	0	$\chi^2=0.647$	0.724
吸烟	46	59	5	$\chi^2=4.610$	0.100
是否植入支架	61	60	8	$\chi^2=0.098$	0.952
临床诊断					
急性心肌梗死/脑梗死	69/39	66/38	6/7	$\chi^2=1.612$	0.447
用药史					
质子泵抑制剂(PI)	6	4	0	$\chi^2=1.029$	0.598
他汀类药物	89	93	10	$\chi^2=2.551$	0.279
美托洛尔缓释片	46	45	3	$\chi^2=2.023$	0.364
血管紧张素转换酶抑制剂	23	17	0	$\chi^2=3.954$	0.139
血管紧张素 II 受体拮抗剂	30	31	5	$\chi^2=0.617$	0.735
钙拮抗剂	37	43	4	$\chi^2=1.297$	0.523
硝酸酯类	37	42	3	$\chi^2=1.855$	0.396

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①急性心肌梗死或脑梗死患者;②均行 CYP2C19 基因多态性检测;③无出血高风险。排除标准:①存在阿司匹林、氯吡格雷禁忌证或其它原因导致不能耐受者;②严重的肝或肾功能受损;③妊娠或哺乳期妇女;④合并恶性肿瘤。

1.3 方法

1.3.1 治疗方案 所有患者均接受基础对症治疗和支持治疗等,常规剂量服用阿托伐他汀/瑞舒伐他汀等冠心病二级预防药物及低盐低脂饮食治疗。术前均确保阿司匹林及硫酸氢氯吡格雷累计服用剂量 ≥ 300 mg,如不足术前 12 h 负荷至 300 mg,术后维持

氯吡格雷 75 mg qd。

1.3.2 CYP2C19 基因检测 EDTA 抗凝管采集患者静脉全血约 2 ml,充分混匀。提取 DNA(北京天根生化科技有限公司),应用实时荧光定量 PCR 扩增方法在 ABI7500 仪器 (Thermal Fisher 公司) 中进行 CYP2C19 基因检测(武汉友芝友医疗科技股份有限公司)。A 组-*1/*1 基因型(携带 0 个 *2、*3 和 *17 等位基因)为快代谢型;B 组-*2/*17、*1/*2 或 *1/*3 基因型(携带 1 个 *2 或 *3 等位基因)为中间代谢型;C 组-*2/*2、*2/*3 或 *2/*3 基因型(携带 2 个 *2 或 *3 等位基因)为慢代谢型。

1.4 观察指标 比较三组生理生化指标 [红细胞(RBC)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)、血红蛋白(Hb)、空腹血糖(GLU)、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、肌酐(Cr)、凝血酶原时间(PT)、部分凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FBG)、凝血酶时间(TT)]、CYP2C19 基因型分布及不良事件发生情况(主要包括:出血事件、缺血性脑卒中、心源性再入院、非致死性心梗、心源性死亡等)。

1.5 统计学方法 采用统计软件 SPSSPRO 处理数据,计量数据以($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析法或秩和检验;计数资料用[n(%)]表示,组间比较用 Pearson's χ^2 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组生理生化指标比较 三组各项生理生化指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.2 三组不良事件比较 术后 3 个月,B 组心源性再住院发生率高于 A 组、C 组,差异有统计学意义($P<0.05$),三组其余不良事件比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.3 三组 CYP2C19 基因型分布 225 例中携带 CYP2C19*2 和 *3 突变杂合子的分别为 84 例和 20 例,携带 CYP2C19*2 和 *3 突变纯合子的分别为 13 例和 0 例。A 组 108 例(48.00%)患者中 *1/*1 者 104 例,*1/*17 者 4 例,B 组 104 例(46.22%)患者中 *1/*2 者 79 例,*1/*3 者 20 例,*2/*17 者 5 例,C 组 13 例(5.88%)患者均为 *2/*2,见表 4。

表 2 三组生理生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	A 组(n=108)	B 组(n=104)	C 组(n=13)	F	P
RBC($\times 10^{12}/L$)	4.80±0.59	4.69±0.54	4.82±0.59	1.141	0.565
WBC($\times 10^9/L$)	6.80±2.28	6.80±2.08	8.18±1.86	3.996	0.136
Hb(g/L)	148.00±19.52	146.50±14.12	147.00±18.43	0.191	0.909
PLT($\times 10^9/L$)	219.00±10.75	211.00±15.47	233.00±16.16	1.096	0.578
GLU(mmol/L)	5.82±2.67	6.29±2.97	5.60±1.81	2.339	0.311
LDL-C(mmol/L)	2.52±0.84	2.34±0.78	2.58±1.00	1.689	0.430
HDL-C(mmol/L)	1.02±0.26	0.98±0.29	0.94±0.25	0.179	0.914
TG(mmol/L)	1.41±0.73	1.55±1.01	1.87±3.28	4.072	0.131
TC(mmol/L)	4.00±1.17	4.06±0.95	4.27±1.57	0.565	0.754
PT(s)	12.90±1.01	12.90±1.01	13.10±1.52	1.013	0.603
APTT(s)	35.90±6.76	35.20±5.33	35.30±10.15	0.288	0.866
TT(s)	16.60±5.35	16.40±2.21	16.70±7.23	3.642	0.162
FBG(g/L)	3.40±1.76	3.40±0.92	3.20±0.84	0.716	0.699

表 3 三组不良事件比较[n(%)]

项目	A 组(n=108)	B 组(n=104)	C 组(n=13)	χ^2	P
心源性死亡	1(0.93)	1(0.96)	0	0.125	0.940
非致死性心肌梗死	9(8.33)	17(16.35)	1(7.69)	3.464	0.177
再发心绞痛	13(12.03)	20(19.23)	1(7.69)	2.729	0.255
缺血性脑卒中	21(19.44)	23(22.12)	1(7.69)	1.542	0.462
支架内血栓	13(12.03)	22(21.15)	2(1.92)	3.216	0.200
靶血管重建	24(22.22)	24(23.08)	5(38.46)	1.724	0.422
心源性再住院	26(24.07)	43(41.35)	3(23.08)	7.768	0.021
出血事件	16(14.81)	8(7.69)	3(23.08)	4.148	0.126

表 4 三组 CYP2C19 基因型分布(n,%)

组别	CYP2C19 基因型	n	基因型频率	
A 组	*1/*17	4	1.78	48.00
	*1/*1	104	46.22	
B 组	*2/*17	5	2.22	46.22
	*1/*3	20	8.89	
	*1/*2	79	35.11	
C 组	*2/*2	13	5.78	5.78
合计		225	100.00	

3 讨论

约 15% 的氯吡格雷是由肝脏细胞色素 P450 酶 CYP2C19 在体内活化从而发挥抗血小板聚集作用^[11]。CYP2C19 的基因多态性表现出快、中、慢等多种代谢型,是造成氯吡格雷疗效有差异的主要原因^[12]。本研究发现,221 例患者快代谢型的分布频率为 48.00%(108 例,*1/*1、*1/*17),中间代谢型为 46.22%(104 例,*1/*2、*1/*3、*2/*17),慢代谢型为 5.78%(13 例,*2/*2),与既往研究报道人群分布大致吻合^[13,14]。

研究显示^[15],根据基因型的不同指导患者抗血小板个体化治疗可以显著降低不良事件的发生率。与野生型患者相比,携带 *2 和 *3 缺失功能等位基因者,其氯吡格雷抵抗发生更多,并且其卒中、心肌梗死、支架内血栓形成甚至死亡等不良事件风险率明显提高^[16]。但氯吡格雷与 CYP2C19 基因多态性之间的关系尚存在争议^[17-20]。有研究显示氯吡格雷药效与 CYP2C19 基因多态性无明显相关性^[21-23]。

研究表明^[24],氯吡格雷的疗效会受到多种因素的影响,包括患者年龄、肥胖、CYP2C19 多态性等遗传因素,以及药物作用剂量与药物间相互作用的药物因素等。本研究显示,三组治疗后生理生化指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$),故在此条件下可较单一的分析 CYP2C19 基因多态性对疗效的影响。值得一提的是,本研究的结果初步提示 CYP2C19 基因型的分布与氯吡格雷疗效并未受到民族因素的影响,但因纳入蒙古族人数较少,这需要继续收集标本验证。

本研究发现,A、B、C 三组治疗 3 个月后缺血性脑卒中、心肌梗死、出血及病死率等主要不良心血管事件发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但 B 组心源性再住院率高于 A 组、C 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。由于临床中 *2 或 *3 纯突变缺失标

本量过低,C 组与 A 组间并未发现明显差异,需要继续观察研究。总而言之,CYP2C19 基因检测在指导氯吡格雷临床应用中是有意义的,可以及时根据其结果对治疗措施进行调整。

综上所述,急性心脑血管梗塞患者术后应用硫酸氢氯吡格雷抗凝预后一定程度上受 CYP2C19 基因多态性的影响,CYP2C19 基因检测对临床术后抗血小板治疗具有重要的指导价值。今后研究中,将通过扩大样本量、联合血小板功能学指标、健全临床信息建立模型等手段,开展多中心、大样本、随访时间更长的研究,以获得更加科学和客观的结果。

参考文献:

- [1]Lan H,Ying T,Xi-Hua S,et al.Anti-Platelet Therapy in Mild Cerebral Infarction Patients on the Basis of CYP2C19 Metabolizer Status[J].Cell Transplant,2019,28(8):1039-1044.
- [2]Limdi NA,Cavallari LH,Lee CR,et al.Cost-effectiveness of CYP2C19-guided antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention informed by real-world data [J].Pharmacogenomics J,2020,20(5):724-735.
- [3]Kazui M,Nishiya Y,Ishizuka T,et al.Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite[J].Drug Metab Dispos,2010,38(1):92-99.
- [4]Ribera A,Ferreira-Gonzalez I,Marsal JR,et al.Persistence with dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute coronary syndrome:a populationbased cohort study in Catalonia (Spain)[J].BMJ Open,2019,9(7):e028114.
- [5]Tantray US,Bonello L,Aradi D,et al.Working Group on On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding [J].J Am Coll Cardiol,2013,62(24):2261-2273.
- [6]Backman JD,O'Connell JR,Tanner K,et al.Genome-wide analysis of clopidogrel active metabolite levels identifies novel variants that influence antiplatelet response [J].Pharmacogenet Genomics,2017,27(4):159-163.
- [7]Verma SS,Bergmeijer TO,Gong L,et al.Genomewide Association Study of Platelet Reactivity and Cardiovascular Response in Patients Treated With Clopidogrel: A Study by the International Clopidogrel Pharmacogenomics Consortium[J].Clin Pharmacol Ther,2020,108(5):1067-1077.
- [8]李龙,金莹,李越然,等.CYP2C19 基因多态性对 PCI 术后氯吡格雷药动学及药效学影响的临床评价[J].中国医院药杂志

志,2023,43(4):383-388.

[9]余东彪,马礼坤,余晓凡,等.CYP2C19 基因多态性在冠心病经皮冠状动脉介入术后一年的随访研究[J].中国临床保健杂志,2019,22(6):766-769.

[10]Lewis JP,Backman JD,Reny JL,et al.Pharmacogenomic polygenic response score predicts ischaemic events and cardiovascular mortality in clopidogrel-treated patients [J].Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother,2020,6(4):203-210,269.

[11]Samant S,Jiang XL,Peletier LA,et al.Identifying clinically relevant sources of variability: The clopidogrel challenge[J].Clin Pharmacol Ther,2017,101(2):264-273.

[12]Hu L,Tang Y,XH Sheng,et al.Anti-Platelet Therapy in Mild Cerebral Infarction Patients on the Basis of CYP2C19 Metabolizer Status [J].Cell Transplantation,2019,28 (8):1039-1044.

[13]张爱玲,胡欣,杨莉萍.亚洲健康人群 CYP2C19 基因型发生率的合并分析[J].中国循证医学杂志,2014,13(4):427-434.

[14]黄艳,万霞,丁玲新.冠心病介入治疗患者 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷疗效及预后的相关性探讨[J].临床和实验医学杂志,2020,19(11):1207-1210.

[15]Kheiri B,Osman M,Abdalla A,et al.CYP2C19 pharmacogenetics versus standard of care dosing for selecting antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A meta-analysis of randomized clinical trials [J].Catheter Cardiovasc Interv, 2019,93(7):1246-1252.

[16]Cimmino G,Gallinoro E,Di Serafino L,et al.Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndromes. Lights and Shadows of Platelet Function Tests to Guide the Best Therapeutic Approach [J].Curr Vasc Pharmacol,2020,18(3):262-272.

[17]Nasyuhana Sani Y,Sheau Chin L,Luen Hui L,et al.The

CYP2C19 (*1/*2) Genotype Does Not Adequately Predict Clopidogrel Response in Healthy Malaysian Volunteers[J].Cardiol Res Pract,2013,2013:128795.

[18]龚晓芹,钟平.CYP2C19 基因多态性与急性脑梗死及病灶面积的相关性[J].医学信息,2023,36(6):85-88,138.

[19]秦义人,王达鹏,赵红如,等.CYP2C19 基因多态性与不同年龄层大动脉粥样硬化型小卒中患者口服氯吡格雷治疗后临床预后的相关性研究[J].中国全科医学,2021,24(26):3302-3309.

[20]Pereira NL,Farkouh ME,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.

[21]Yu D,Ma L,Zhou J,et al.Influence of CYP2C19 genotype on antiplatelet treatment outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease [J].Exp Ther Med,2020,19(5):3411-3418.

[22]刘苗苗,王勃.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 [J].实用心脑血管病杂志,2023,31(4):14-19.

[23]郭晓平.CYP2C19 基因不同代谢速度对冠心病患者 PCI 治疗后抗血小板治疗方案及预后的影响[J].岭南心血管病杂志,2020,26(2):144-147,156.

[24]Liu J,Zhao Y,Chen H,et al.Relationship between recurrent ischemic events in cerebrovascular disease and cytochrome P450 2C19 gene polymorphism on the basis of thrombelastography[J].Ann Palliat Med,2022,11(1):240-249.

收稿日期:2023-04-24;修回日期:2023-05-22

编辑/成森