

CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗的研究进展

李龙伟, 马礼坤, 王磊, 王汉章, 李卉卉

(安徽医科大学附属省立医院心血管内科, 合肥 230001)

[摘要] 阿司匹林联合氯吡格雷是冠状动脉支架植入术后常规的抗血小板治疗方案。然而, 近年来的研究显示接受上述治疗的部分患者血小板的抑制率较低, 即氯吡格雷抵抗, 与冠脉支架植入术后支架内血栓事件的发生存在因果关系。而导致氯吡格雷抵抗的原因复杂, 研究表明 CYP2C19 基因多态性与其明显相关, 对高危人群进行 CYP2C19 基因多态性检测有利于识别氯吡格雷抵抗, 并及时增加氯吡格雷剂量或更换新型血小板 P2Y₁₂ 受体拮抗剂, 可降低术后支架内血栓的发生。

[关键词] 血管假体植入; 多态性, 单核苷酸; 抗药性

中图分类号: R972.7 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2016.04.034

The research progress of CYP2C19 gene polymorphism and clopidogrel resistance Li Longwei, Ma Likun, Wang Lei, Wang Hanzhang, Li Huihui (Department of Cardiology, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Ma Likun, Email: lkma119@163.com

[Abstract] Abstract: Aspirin combined with clopidogrel is a conventional antiplatelet therapy for coronary heart disease after percutaneous coronary intervention. However, recently, studies have shown that the inhibition rate of platelets in some patients treated with this therapy is low, which is so called "clopidogrel resistance", and there is a close relationship between clopidogrel resistance and stent thrombosis events after PCI. Reasons of the clopidogrel resistance is complex. Studies have shown that CYP2C19 gene polymorphism is significantly related with it, and it is well for the high-risk groups of CYP2C19 gene polymorphism to recognize clopidogrel resistance, and in a timely manner increasing the dose of clopidogrel or replacing of the new platelet P2Y₁₂ receptor antagonist, can reduce the incidence of postoperative stent thrombosis.

[Key words] Blood vessel prosthesis implantation; Polymorphism, single nucleotide; Drug resistance

双联抗血小板治疗是经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后的关键环节, 阿司匹林联合血小板 P2Y₁₂ 受体拮抗剂氯吡格雷则是最为广泛应用的双联抗血小板治疗方案。但临床观察部分患者服用常规剂量氯吡格雷后其抗血小板疗效较差, 即存在“氯吡格雷抵抗”的现象, 研究发现 4% ~ 30% 服用常规剂量氯吡格雷的患者未能达到充分的抗血小板作用^[1]。然而氯吡格雷抵抗现象的发生机制是多方面的, 氯吡格雷本身作为无活性的前体, 需经体内代谢成活化的有效成分, 才能起到抗血小板作用。研究发现, 肝细胞微粒体内 CYP

酶系亚组中的 CYP2C19 基因型多态性与氯吡格雷抵抗有相关性。本文对 CYP2C19 的基因型与氯吡格雷抵抗的目前研究进展做一综述。

1 氯吡格雷的抗血小板作用机制及氯吡格雷抵抗

氯吡格雷作为噻吩吡啶类的抗血小板药, 其本身作为无活性的前体药物, 口服经小肠吸收进入血液, 大部分 (85%) 通过酯酶代谢为无活性物质, 仅有约 15% 的氯吡格雷通过肝细胞微粒体内的 CYP 亚家族的两步代谢生成氧化氯吡格雷, 后者与血小板 P2Y₁₂ 受体不可逆的结合, 抑制纤维蛋白原受体参与的血小板聚集, 进而发挥抗血小板效应^[2]。

临床应用的结果表明, 不同患者对氯吡格雷的抗血小板作用存在明显差异, 部分患者出现抗

基金项目: 安徽省公益性研究联动计划 (15011d04032)

作者简介: 李龙伟, 硕士在读, Email: llw3831@163.com

通信作者: 马礼坤, 主任医师, 硕士生导师, Email: lkma119@163.com

血小板作用低(弱反应)或无抗血小板作用(无反应性)的现象。与氯吡格雷有关的大规模临床研究如CAPRIE研究、CURE研究、PCI-CURE研究中均已发现,在NSTEMI-ACS患者阿司匹林联用氯吡格雷治疗其血栓事件发生率及以心血管终点事件均优于单用阿司匹林^[3-4]。即便如此,服用常规剂量的阿司匹林和氯吡格雷者中仍有高于10%的患者一年内有血栓事件再发,约高于2%的患者发生支架内血栓事件,且研究发现高残留的血小板活性与PCI术后血栓事件的发生明显相关。对于这些服用常规剂量氯吡格雷后残留血小板活性过高,抗血小板作用表现为弱反应或无反应的现象也称为氯吡格雷抵抗。在一项纳入1789例急性冠脉综合征PCI术后的患者,发现PCI术后支架内血栓的发生率在高残留血小板活性组中高于低残余血小板活性组(6.1%比2.9%;95%CI:0.4%~6.7%, $P=0.01$),多因素分析结果显示,高残留的血小板活性是心血管终点事件以及心源性死亡发生的独立影响因素(95%CI:1.08~2.05, $P=0.02$;95%CI:1.18~2.76, $P=0.006$)^[5]。

实际上产生氯吡格雷抵抗的机制复杂,氯吡格雷在体内的吸收、分布、代谢、排泄的过程中的任何一个环节出现异常均可导致氯吡格雷抵抗的现象产生。如研究表明,ABCB1基因编码的质子泵P糖蛋白在氯吡格雷经肠细胞吸收中发挥重要作用,而ABCB1基因的变异等位基因可能会影响氯吡格雷的疗效,但亦有研究认为两者之间相关性较差。在GIFT研究中,发现CYP2C19*2基因型与PCI术后12~24 h,30 d,以及6个月的高残留血小板活性明显相关,而与PON1,ABCB1等相关性较差^[6]。其次,在氯吡格雷通过肝内转换后,与血小板表面的P2Y₁₂受体结合,继而抑制TIGA2、TIGB3基因编码的GP IIb/IIIa受体参与的血小板聚集,研究表明TIGB2、TIGB3基因的多态性亦可能影响氯吡格雷的疗效^[7]。此外,药物的相互作用亦可能产生氯吡格雷抵抗的现象,如质子泵抑制剂、他汀类以及非二氢吡啶钙离子拮抗剂等,其中质子泵抑制剂如奥美拉唑因其亦通过CYP2C19调控代谢,他汀类药物及非二氢吡啶类钙离子拮抗剂亦通过CYP3A4基因调控代谢,若同时服用氯吡格雷,可能会影响氯吡格雷的在肝

内通过CYP2C19及CYP3A4代谢进而影响氯吡格雷疗效。

2 氯吡格雷抵抗与CYP2C19基因多态性

氯吡格雷通过肝细胞微粒体内的CYP450系酶代谢,共经过两步转化后生成有效成分,这个过程包括CYP3A4、CYP2B6、CYP1A2以及CYP2C9等基因编码的酶调控,其中CYP2C19基因编码的酶介导的转化作用占约44.9%以及20.6%^[8]。在CYP2C19基因的多态性中,研究较多的是*1、*2、*3以及*17位突变基因。

在众多有关CYP2C19突变基因(*2、*3)携带与临床疗效的研究显示,CYP2C19功能缺失与高残余血小板活性相关^[9]。在一项纳入797例PCI术后患者的研究亦发现,CYP2C19*2基因的携带与残余高血小板反应相关,并且与PCI术后不良临床事件明显相关^[10]。而在一项韩国进行的多中心遗传注册研究共纳入了3321例经皮冠状动脉介入术且植入药物洗脱支架(DES)者,术前24 h均服用负荷剂量的阿司匹林300 mg联合氯吡格雷600 mg,之后给予常规剂量的阿司匹林100 mg/d、氯吡格雷75 mg/d至少6个月。所有患者住院期间检测CYP2C19基因分型,并通过Verifynow检测血小板功能,随访术后的主要终点事件(包括心源性死亡,心肌梗死,再次血运重建等)。结果显示,在东亚人群中CYP2C19*2基因型的携带率为47%较西方研究结果较高,CYP2C19*2位基因的携带与高残余血小板活性明显相关,残余血小板活性PRU值及氯吡格雷抵抗与CYP2C19*2等位基因数量的增加明显相关($r=0.13$, $P<0.01$)。携带突变基因者的复合终点事件明显高于纯合基因者^[11]。

CYP2C19*3等位基因被认为较CYP2C19*2等位基因有更强的抑制氯吡格雷代谢转换的作用。Harmsze等^[12]进行的有关CYP2C19*3等位基因的最早研究纳入了428例患者,按照常规方法给予氯吡格雷和阿司匹林治疗后,进行CYP2C19*2和CYP2C9*3等位基因的检测以及血小板功能测定,结果显示CYP2C19*2等位基因和CYP2C9*3等位基因的携带均与残余高血小板反应性和不良预后明显相关,而亚组分析发现在接受300毫克氯吡格雷负荷剂量的患者中,

CYP2C9 *3 较 CYP2C19 *2 等位基因携带者有较高的不良事件的发生风险。

与 CYP2C9 *2 和 CYP2C9 *3 等位基因增加心血管血栓风险不同,研究显示 CYP2C19 *17 位基因的携带则可能有完全相反的临床效果。在一项纳入 1524 例经皮冠状动脉介入术后患者的研究中,所有患者均在术前接受 600mg 氯吡格雷口服,测定 CYP2C19 *17 等位基因的结果显示,纯合突变型(*17/*17)比杂合子(*wt/*17)和野生纯合子(*wt/*wt)血小板聚集率明显降低,携带 *17 位等位基因的所有血小板聚集率明显降低,同时 PCI 术后 30 d 出血事件的发生明显增高^[13]。

尽管如此,仍有部分研究认为 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗无明确的相关性。在一项纳入 15 个有关 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗相关性研究的 Meta 分析中,研究对象均为长期服用氯吡格雷并且发生急性冠脉综合征的冠心病患者,随访至少 1 个月的心血管事件及支架内血栓发生率。结果表明,CYP2C19 基因多态性与主要心血管事件无明显的相关性(95% CI:0.89 ~ 1.39, $P=0.36$);而与支架内血栓发生存在相关性(95% CI:1.31 ~ 2.40, $P<0.01$),但因支架内血栓的数据来源于样本量较小的研究,进行数据修正后分析显示两者并不存在关联,由此认为 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗之间相关性不明显^[14]。

3 CYP2C19 基因型相关氯吡格雷抵抗的处理对策

PCI 术后对于 CYP2C19 功能基因缺失的患者存在氯吡格雷抵抗情况下,如何选择合理的抗血小板治疗方案是临床普遍关注的问题。目前临床常见的处理策略包括增加氯吡格雷剂量、加用第三种抗血小板药物、更换新型抗血小板药以及避免使用经类似途径代谢的药物之间发生相互作用。

3.1 增加氯吡格雷剂量 ELEVATE-TIMI 56 是一项多中心、前瞻性双盲研究,共纳入 333 例冠心病患者,根据 CYP2C19 基因型检测结果野生纯合型 *1/*1 患者 247 例,突变基因型携带的患者 86 例,后者分别给予氯吡格雷每天 75 mg、150 mg、

225 mg 及 300 mg 的不同剂量口服。采用 VASP 和 Verifynow 的血小板功能检测方法,结果显示随着剂量的增加,血小板的抑制率越来越高,表明增加氯吡格雷剂量能改善氯吡格雷抵抗,提高其抗血小板治疗的疗效^[15]。在另一项根据 CYP2C19 基因型患者中血小板功能的测定调整氯吡格雷剂量的研究中共纳入 411 例 USTE-ACS 患者,通过 VASP 评价血小板功能,并进行基因型检测,其中 134 例患者携带 CYP2C19 *2 基因,突变基因携带组 VASP 明显高于正常组,显示存在高残余血小板活性,通过增加氯吡格雷剂量后患者 VASP 被明显降低至 <50% 的理想水平^[16]。然而对于部分纯合型 CYP2C19 *2/*2 突变基因型携带者,增加氯吡格雷剂量仍然无法达到理想的抗血小板疗效^[15]。此外,长时间的加大氯吡格雷剂量会导致出血的发生率增加。

3.2 加用第三种抗血小板药物 有研究显示,对于支架术后患者在阿司匹林和氯吡格雷的基础上加用西洛他唑能降低支架内血栓的发生率。西洛他唑可促进 VASP 的磷酸化,从而阻断血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 受体激活起到抑制血小板聚集的作用。此外,该药还能通过舒张血管平滑肌扩张血管,增强其抗血栓作用。目前已有多项研究证实,包括西洛他唑在内的三联抗血小板治疗能明显减少支架内血栓在内的主要不良临床事件的发生而并不增加出血并发症。有研究显示,接受 PCI 的氯吡格雷抵抗患者加用 ω -3 脂肪酸可显著改善氯吡格雷的抗血小板治疗效果。 ω -3 是一类不饱和脂肪酸,具有抑制血小板聚集、延缓血栓形成和降血脂等的作用。除此之外,PCI 术后抗血小板治疗急性阶段加用血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂的三联抗血小板治疗可以减少氯吡格雷抵抗,降低亚急性支架内血栓的发生率。

3.3 更换新型抗血小板药物 新型的抗血小板药物如替格瑞洛不通过 CYP2C19 基因的肝脏内转化直接发挥抗血小板作用。在 PLATO 研究的一个亚组研究中,共纳入 10 285 例 ACS-PCI 术后的患者,通过 CYP2C19 基因型检测后,分别予以替格瑞洛及氯吡格雷治疗,主要疗效终点为心血管死亡,心肌梗死或长达 12 个月的替格瑞洛及氯吡格雷治疗脑卒中的发生率,结果发现替格瑞洛明显

优于氯吡格雷,认为在携带 CYP2C19 突变基因型的患者可以选用替格瑞洛代替氯吡格雷,以避免基因多态性导致的氯吡格雷抵抗^[17]。

普拉格雷作为一种新型口服噻吩并吡啶类药物,其作用机制与氯吡格雷类似,属于无活性的前体药物需经细胞色素 P450 酶系代谢转化至活性代谢物后,不可逆地结合血小板上的 P2Y₁₂ 受体进而发挥抗血小板作用。但其具有较氯吡格雷更高的从无活性前提转化为活性代谢物的转化率,以及更高的生物利用度,进而起效更快,并且可明显降低个体间的疗效差异,较氯吡格雷更大程度地降低缺血性心血管事件发生。研究表明,在 CYP2C19 功能缺失基因的携带导致的氯吡格雷抵抗的患者中,服用普拉格雷的可明显改善氯吡格雷抵抗现象。在一项前瞻性的研究中,纳入 98 例冠心病患者,按照 CYP2C19 基因多态性分为两组,一组为正常代谢组,另一组为慢代谢型组,并分别予以口服氯吡格雷(600mg 负荷剂量和 75mg 维持剂量)和普拉格雷(60mg 负荷剂量和 10mg 维持剂量),分别在负荷剂量后的 0.5、1、2、4、6 h,以及 2 d、14 d、29 d 测量血浆活性代谢物浓度,结果发现慢代谢型组与正常代谢组相比氯吡格雷活性代谢物显著降低($P=0.0015$)和 VASP 血小板反应指数(PRI)和 VerifyNow P2Y₁₂ 反应单元(PRU)值均显著升高($P<0.05$);而普拉格雷在慢代谢和正常代谢组间却无明显差异,表明 CYP2C19 突变基因携带者在服用常规剂量氯吡格雷会影响氯吡格雷的疗效,而对普拉格雷的影响较小,普拉格雷可用于 CYP2C19 基因多态性所致的氯吡格雷抵抗^[19]。基于目前众多的研究证据,在 ACS 患者无论是接受 PCI 还是采取药物保守治疗目前相关指南推荐其双联抗血小板方案均将新型口服抗血小板药尤其是替格瑞洛作为优先的选择。

3.4 避免同时使用经细胞色素 P450 酶系代谢的药物 如经 CYP3A4 代谢的他汀类药物、某些质子泵抑制剂、一些钙离子拮抗剂、血管紧张素酶抑制剂、大环内脂类红霉素和利福平等药物都有报道可能会减少氯吡格雷反应,对于 CYP2C19 突变基因携带者使用氯吡格雷时应关注上述药物之间可能发生的相互作用。但现在尚未有华法令、替罗非班与氯吡格雷之间存在相互作用的报

道。

对于合并 CYP2C19 * 17 位等位基因者由于对氯吡格雷的高反应性,可能会加重出血风险,在该类患者中,理论上不应予以常规剂量阿司匹林联合氯吡格雷的双联抗血小板治疗,可考虑减少氯吡格雷用量或仅单用阿司匹林或单用氯吡格雷以减少出血风险。对同时合并 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 或 CYP2C19 * 17 突变基因者如何选择含氯吡格雷的双联抗血小板方案目前亦尚无报道。

4 小结

氯吡格雷抵抗现象不少见,其发生机制是多方面的,CYP2C19 基因多态性发挥了重要作用。众多临床研究发现 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 基因的携带与高残留血小板活性相关,对明确存在该类基因缺失的接受 PCI 术患者通过增加氯吡格雷剂量,尤其是更换新型抗血小板药物替格瑞洛或者普拉格雷,可以减少或避免氯吡格雷抵抗,降低残余血小板活性,减少远期 MACE 事件的发生率,从而改善 PCI 术患者的临床预后。

参考文献

- [1] Singh M, Thapa B, Arora R. Clopidogrel pharmacogenetics and its clinical implications[J]. Am J Thera, 2010, 17(3): e66-e73.
- [2] Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Clopidogrel pathway[J]. Pharmacogenomics, 2010, 20(7): 517-527.
- [3] Kourlaba G, Fragoulakis V, Maniadakis N. Clopidogrel versus aspirin in patients with atherothrombosis: a CAPRIE-based cost-effectiveness model for Greece[J]. Appl Health Econ Health Policy, 2012, 10(5): 331-342.
- [4] Bolognese L, Angiolillo DJ. Unravelling the benefit against the risk of long-term dual antiplatelet therapy[J]. Curr Opin Cardiol, 2011, 26 Suppl 1: 22-30.
- [5] Parodi G, Marcucci R, Valenti R, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI[J]. JAMA, 2011, 306(11): 1215-1223.
- [6] Price MJ, Murray SS, Angiolillo DJ, et al. Influence of genetic polymorphisms on the effect of high- and standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: the GIFT (Genotype Information and Functional Testing) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(22):

- 1928-1937.
- [7] Chen DY, Wang CY, Wen MS, et al. Paraoxonase-1 is not a major determinant of stent thrombosis in a Taiwanese population [J]. PLoS One, 2012, 7(6): e39178.
 - [8] 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.
 - [9] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes [J]. Circulation, 2009, 119(19): 2553-2560.
 - [10] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes [J]. Circulation, 2009, 119(19): 2553-2560.
 - [11] Oh IY, Park KW, Kang SH, et al. Association of cytochrome P450 2C19 * 2 polymorphism with clopidogrel response variability and cardiovascular events in Koreans treated with drug-eluting stents [J]. Heart, 2012, 98(2): 139-144.
 - [12] Harmsze A, van Werkum JW, Bouman HJ, 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.
 - [13] Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19 * 17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement [J]. Circulation, 2010, 121(4): 512-518.
 - [14] Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, et al. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of anti-platelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2011, 343: d4588.
 - [15] Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL 3rd, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease [J]. JAMA, 2011, 306(20): 2221-2228.
 - [16] Bonello L, Armero S, Ait MO, et al. Clopidogrel loading dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients carrying the 2C19 * 2 loss of function polymorphism [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(20): 1630-1636.
 - [17] Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial [J]. Lancet, 2010, 376(9749): 1320-1328.
 - [18] Varenhorst C, James S, Erlinge D, et al. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease [J]. Eur Heart J, 2009, 30(14): 1744-1752.

(收稿日期: 2016-02-15)

关注《中国临床保健杂志》官方微信 免费浏览期刊内容

微信公众平台的开通,给杂志的读者、作者、编者增加了一个互动交流的渠道。杂志的优秀论文、专题征稿活动、出刊情况、会议通知等在杂志网站上发布的同时会在平台上即时推送,读者可以通过微信平台免费阅读 2013 年第 1 期至今的所有本刊内容。

关注我们:(1)打开微信,点击下方“发现”,再点击“扫一扫”,扫描本刊二维码关注即可。(2)打开微信,点击右上方“+”按钮,点击“添加朋友”,输入本刊微信公众平台号码,搜索后关注即可。

《中国临床保健杂志》微信公众平台号码:ZGLCBJZZ

《中国临床保健杂志》微信公众平台二维码:

