

- [J]. 国际妇产科学杂志, 2015, 42(3): 249-252.
- [5] LI S. Correlation analysis of T lymphocyte subsets and NK cell in peripheral blood and clinical stage of cervical cancer[J]. TCRT, 2013, 40(2): 177-179.
- [6] 刘慧强. 我国宫颈癌流行病学特征和高危因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(6): 1258-1260.
- [7] 黄海霞, 李桂玲. 宫颈癌的免疫学发病机制和疫苗的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(9): 1278-1282.
- [8] 王凤杰, 王科坤, 陈显兵, 等. 宫颈癌组织中 DCR3 表达与外周血 T 细胞亚群的相关性研究[J]. 免疫学杂志, 2015, 31(3): 246-249.
- [9] 黄玺, 吕德超, 叶宁, 等. T 淋巴细胞亚群和 C 反应蛋白对急性胰腺炎严重程度与预后的早期预测价值[J]. 中国临床保健杂志, 2016, 19(6): 605-607.
- [10] CARUS A, LADEKARL M, HAGER H, et al. Tumour-associated CD66b⁺ neutrophil count is an independent prognostic factor for recurrence in localised cervical cancer[J]. Brit J Cancer, 2013, 108(10): 2116-2122.
- [11] 宋利. 宫颈癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞数量与临床分期的相关性分析[J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(2): 177-179.
- [12] LÓPEZMUÑOZ H, ESCOBARSÁNCHEZ ML, LÓPEZMARRURE R, et al. Cervical cancer cells induce apoptosis in T CD₄⁺ lymphocytes through the secretion of TGF-β[J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 287(4): 755-763.
- [13] 吕翰林, 陈隽. 宫颈癌患者血清细胞因子与细胞免疫的水平及关系[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(18): 2915-2917.
- [14] 于丹军, 樊静, 胡月, 等. 宫颈癌患者外周血中 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ 调节性 T 淋巴细胞及血清中 IL-10、TGF-β 的表达及其临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(10): 1185-1190.
- [15] 丁月红. 宫颈癌患者外周血 T 淋巴细胞及 NK 细胞的检测及临床意义[J]. 中国实用医药, 2011, 6(6): 84-85.
- [16] CÉSPEDES MA, RODRÍGUEZ JA, MEDINA M, et al. Analysis of NK cells in peripheral blood and tumor infiltrating lymphocytes in cervical cancer patients[J]. Rev Colomb, 2012, 16(1): 16-26.

(收稿日期: 2017-09-22)

· 论著 ·

冠心病合并高血压患者 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗的研究

沈伟, 赵韧, 宋兵, 曹中, 王邦宁

(安徽医科大学第一附属医院心内科, 合肥 230022)

[摘要] 目的 研究冠心病合并高血压患者 CYP2C19 基因多态性及不同基因型与氯吡格雷抵抗(CR)的关系。方法 纳入确诊冠心病患者 104 例, 分为合并高血压组及不合并高血压组, 入院治疗上均予以氯吡格雷 75 mg 联合阿司匹林 100 mg 抗血小板治疗, 留取患者静脉血标本, 通过基因芯片法测定 CYP2C19 基因型, 检测入院后次日以及服药 5 d 血小板聚集率, 观察合并高血压组及不合并高血压 CYP2C19 不同基因型分布及两组氯吡格雷抵抗情况。结果 冠心病合并高血压与不合并高血压患者相比, 氯吡格雷 CYP2C19 代谢基因型在两组中分布差异无统计学意义($P=0.135$), 且两组 CR 的发生率差异无统计学意义。对 CYP2C19 基因多态性进行分组, 结果发现慢代谢型组及中等代谢型组较快代谢型氯吡格雷抵抗的发生率增高($P<0.05$), 且慢代谢发生 CR 率显著增高。冠心病合并高血压患者 logistic 多元回归分析提示 CYP2C19 基因是 CR 发生的独立预测因子。结论 冠心病患者 CYP2C19 基因多态性及 CR 发生率与是否合并高血压无关, 但 CR 和 CYP2C19 基因多态性显著相关。

[关键词] 冠心病; 高血压; 多态性; 单核苷酸; 噻吩吡啶

中图分类号: R541.4 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.02.009

基金项目: 安徽省自然科学基金项目(1508085QH164)

作者简介: 沈伟, 硕士在读, Email: 18715604231@163.com

通信作者: 王邦宁, 主任医师, 教授, Email: wangbangning@medmail.com.cn

Study on CYP2C19 gene polymorphism and clopidogrel resistance in patients with coronary heart disease complicated with hypertension Shen Wei, Zhao Ren, Song Bing, Cao Zhong, Wang Bangning (Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

Corresponding author: Wang Bangning, Email: wangbangning@medmail.com.cn

[Abstract] **Objective** To study the distribution of CYP2C19 gene polymorphism and the relationship between different genotypes and clopidogrel resistance (CR) in patients with coronary heart disease and hypertension. **Methods** One hundred and four patients with coronary heart disease were divided into two groups: hypertension group and non-hypertension group. All patients were treated with clopidogrel 75mg and aspirin 100mg antiplatelet therapy. CYP2C19 genotype was detected by gene chip method, and the platelet aggregation rate were detected on the next day and 5 days after take medicine. The distribution of different genotypes of CYP2C19 and the clopidogrel resistance were observed. **Results** There was no significant difference in the metabolic genotype of CYP2C19 between the two groups ($P = 0.135$), and there was no significant differences between the two groups in the incidence of CR. The incidence of CR was increased in the slow and middle metabolizing group ($P < 0.05$), and the incidence of CR was significantly increased. Logistic multivariate regression analysis showed that the CYP2C19 gene was an independent predictor of CR in patients with coronary heart disease and hypertension. **Conclusions** The polymorphisms of CYP2C19 gene and the incidence of CR in patients with coronary heart disease are not associated with hypertension, but CR and CYP2C19 gene polymorphisms are significantly correlated.

[Keywords] Coronary disease; Hypertension; Polymorphism, single nucleotide; Thienopyridines

根据 2015 年中国心血管病学报告,我国心血管病患者者目前已达 2.9 亿,全国每年死于心血管疾病特别是冠心病者已占城乡居民首位^[1]。冠心病主要发病机制为冠脉血管内皮损伤、斑块形成,继而出现斑块溃疡、破裂、脱落,血小板粘附聚集,继发血栓形成,氯吡格雷联合阿司匹林通过不同的抗血小板机制,已经证实对冠心病预防及治疗方面有着确切的作用^[2]。但部分患者规律口服氯吡格雷仍出现冠脉狭窄加重、冠脉支架内再狭窄、支架内血栓等不良心血管事件,提示氯吡格雷抗血小板效应存在个体差异。氯吡格雷用于部分患者时存在抗血小板效应减低或无抗血小板效应现象,称为氯吡格雷抵抗^[3]。随着临床研究的不断深入,人们发现氯吡格雷抵抗与 CYP2C19 基因多态性相关^[4]。此外,60%~70%的冠心病患者合并高血压,有研究^[5]提示,原发性高血压与 CYP2C19 基因多态性相关。CYP2C19 基因多态性分别与原发性高血压及氯吡格雷抵抗相关,预示冠心病合并高血压患者,其氯吡格雷抵抗发生率与不合并高血压的相比可能存在差异。本研究旨在探讨冠心病合并高血压患者 CYP2C19 基因分布及氯吡格雷抵抗情况。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 12 月至 2017 年 5 月本院心内科收治的 104 名冠心病患者。合并高血压者 56 例,男 27 例,女 29 例,平均年龄(65.0 ± 9.5)岁;不合并高血压 48 例,男 25 例,女 23 例,平均年

龄(63.7 ± 10.3)岁。两组对象在年龄、性别、吸烟、饮酒、糖尿病、影响血小板聚集功能药物的基线治疗上差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入标准 通过冠脉造影确诊冠心病,即造影提示冠脉狭窄 ≥ 50%,包括慢性冠心病(即稳定性心绞痛)以及急性冠脉综合征(即不稳定心绞痛、ST 段抬高心肌梗死、非 ST 段抬高心肌梗死)。高血压诊断依据 2014 年中国高血压防治指南标准入选,即经非同日(一般间隔 2 周)3 次测量,血压收缩压 ≥ 140 mm Hg 和(或)舒张压 ≥ 90 mm Hg。

1.3 排除标准 继发性高血压、既往曾口服氯吡格雷,严重肝肾功能不全(转氨酶超过 2 倍以上,肌酐值大于 177 μmol/L)、近期有出血史、严重心力衰竭、造血系统疾病、恶性肿瘤以及其他消耗性全身疾病(如甲状腺功能亢进等)。

1.4 方法 根据是否合并高血压进行分组;常规口服氯吡格雷(深圳信立泰药业生产)75 mg 及阿司匹林 100 mg 联合,同时均口服单硝酸异山梨酯、阿托伐他汀等药物;入院次日和服药后 5 d 分别采集静脉血 5 mL 于二磷酸腺苷(ADP)专用抗凝管,测定血小板抑制率。同时次日清晨抽取静脉血 2 mL 于 EDTA 抗凝管中(即血常规管),采用基因芯片技术检测 CYP2C19 基因多态性;送检 3 mL 静脉血于黄色促凝管中,送检肝肾功能、电解质、全套血脂等指标。

1.5 观察指标 详细记录患者基本信息(姓名、性别、年龄等),有无基础疾病以及既往服药情况(特

别是影响血小板聚集功能的药物);入院后主要观察患者血常规、全套血脂[三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)等]、肝肾功能等;观察冠心病患者合并高血压组以及不合并高血压组 CYP2C19 基因多态性的分布特征以及突变型基因患者所占比例;分析高血压、年龄、性别、CYP2C19 基因型等多个因变量与氯吡格雷抵抗(CR)的关系。

1.6 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件处理数据,计数资料采用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用方差分析。采用多元线性回归分析相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较 血常规、清蛋白、总胆红素、TC、TG、HDL、LDL 等相关检查差异无统计学意义($P > 0.05$)。合并高血压组肌酐水平[(62.96 ± 18.67) $\mu\text{mol/L}$]与不合并高血压组[(71.21 ± 21.30) $\mu\text{mol/L}$]差异有统计学意义($t = -1.615$, $P = 0.045$),提示肌酐可能会影响 CYP2C19 基因分布的结局指标。通过协方差分析方法,结果提示是否合并高血压与肌酐无交互作用($P = 0.837$),说明对有无高血压进行分组,肌酐对 CYP2C19 基因多态性分布无影响。

2.2 CYP2C19 基因多态性分布情况 根据 CYP2C19 基因多态性将其分为快代谢基因型 CYP2C19 * 1/* 1 (636GG, 681GG),中代谢基因型 CYP2C19 * 1/* 2 (636GG, 681GA)、CYP2C19 * 1/* 3 (636GA, 681GG),慢代谢基因型 CYP2C19 * 2/* 2 (636GG, 681AA)、CYP2C19 * 3/* 3 (636AA, 681GG)、CYP2C19 * 2/* 3 (636GA, 681GA)。56 例冠心病合并高血压患者中出现快代谢型 14 例(25.0%),中代谢型 32 例(57.1%),慢代谢型 10 例(17.9%);无高血压的冠心病患者 48 例,快代谢型 18 例(37.5%),中等代谢型 18 例(37.5%),慢代谢型 12 例(25.0%)。高血压合并冠心病患者与不合并的患者相比,氯吡格雷代谢 CYP2C19 不同基因型在各组中分布,差异无统计学意义($P = 0.135$)。

2.3 两组患者氯吡格雷抵抗发生率 合并高血压冠心病患者 56 例,其中发生氯吡格雷抵抗 35 例,占 62.5%。而不合并高血压患者 48 例,其中发生氯吡格雷抵抗 24 例,占 50%。两组相比氯吡格雷抵抗发生率差异无统计学意义($P = 0.236$)。

2.4 三组不同代谢型基因 CR 发生率 CR 定义为用药前后血小板聚集率差值 $\leq 10\%$ 。根据 CYP2C19 基因多态性分组,结果发现慢代谢型组(16 例,72.7%)及中代谢型组(34 例,68.0%)均较快代谢型组(9 例,28.1%)CR 的发生率均增高,且慢代谢组发生 CR 发生率显著增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 冠心病合并高血压患者 CR logistic 回归分析 104 例冠心病患者行 logistic 回归分析,提示高血压并非 CR 的独立预测因子($P = 0.201$) (见表 1),后采用 logistic 多元回归分析年龄、性别、吸烟、饮酒、糖尿病、CYP2C19 基因型、相关生化指标等多个因变量与冠心病合并高血压患者发生 CR 之间的关系,提示 CYP2C19 基因型为 CR 的独立预测因子($P = 0.007$)。见表 2。

表 1 冠心病患者发生氯吡格雷抵抗的多因素分析

| 类别 | β 值 | 标准误 | Wald χ^2 值 | P 值 | OR(95% CI) |
|-----|-----------|-------|-----------------|-------|--------------------|
| 高血压 | 0.511 | 0.399 | 1.636 | 0.201 | 1.667(0.44 ~ 0.64) |
| 常量 | 0.000 | 0.289 | 0.000 | 1.000 | 1.000 |

表 2 冠心病合并高血压患者发生氯吡格雷抵抗的多因素分析

| 影响因素 | β 值 | 标准误 | Wald χ^2 值 | P 值 | OR(95% CI) |
|-------------|-----------|-------|-----------------|-------|------------------------|
| 性别 | -1.576 | 0.055 | 3.782 | 0.052 | 0.207(0.37 ~ 0.59) |
| 吸烟 | -1.070 | 0.952 | 1.264 | 0.261 | 0.343(0.24 ~ 0.45) |
| 饮酒 | 0.295 | 1.066 | 0.077 | 0.782 | 1.344(0.11 ~ 0.29) |
| 糖尿病 | -0.052 | 0.863 | 0.004 | 0.952 | 0.949(0.09 ~ 0.26) |
| Cr | 0.006 | 0.017 | 0.124 | 0.725 | 1.006(63.59 ~ 72.83) |
| LDL | -0.332 | 0.393 | 0.714 | 0.398 | 0.717(2.26 ~ 2.69) |
| PLT | -0.003 | 0.007 | 0.130 | 0.718 | 0.997(183.88 ~ 206.55) |
| CYP2C19 基因型 | 1.844 | 0.686 | 7.219 | 0.007 | 6.322(1.75 ~ 2.06) |
| 常量 | -1.197 | 1.994 | 0.360 | 0.548 | 0.302 |

3 讨论

氯吡格雷是一个噻吩并吡啶前体药物,在经过肠道吸收后,约有 85% 氯吡格雷经酯酶 CES1 水解成无活性的羧酸衍生物,仅 15% 经过肝药酶 CYP450 的两步氧化作用转化成活性硫醇代谢物,其中第一步氧化反应涉及的酶包括 CYP1A2、CYP2B6 和 CYP2C19,第二步包括 CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 和 CYP3A5^[6-8]。这些活性代谢产物可选择性不可逆的抑制 ADP 受体,继而发挥抗血小板聚集作用。在活化过程中,CYP2C19 基因占主要地位^[9]。CYP2C19 基因在人群中存在多种不连续等位基因,称为 CYP2C19 基因多态性。CYP2C19 基因的野生型是

CYP2C19 * 1/* 1,其编码的酶具有完全活性;发生变异最高,同时也是主要突变的位点是 CYP2C19 * 2^[10],其编码的酶完全丧失代谢活性,携带者活性减弱;等位基因 CYP2C19 * 3 也是常见的变异,酶丧失代谢活性。此外,Jeong 等^[11]研究发现在亚洲人群中,CYP2C19 * 2 出现频率较 CYP2C19 * 3 高。根据其突变位点个数,可分为快代谢型(CYP2C19 * 1/* 1)、中代谢基因型(CYP2C19 * 1/* 2、CYP2C19 * 1/* 3)、慢代谢基因型(CYP2C19 * 2/* 2、CYP2C19 * 3/* 3、CYP2C19 * 2/* 3)。

本研究通过对冠心病患者基因分析研究,在排除了年龄、吸烟及影响血小板聚集功能药物等主要外在因素的影响后,氯吡格雷抵抗和 CYP2C19 的基因多态性有明显的相关性,且携带慢代谢基因患者存在更高的 CR 发生率。多因素 Logistic 回归分析显示,CYP2C19 基因多态性是 CR 发生的独立预测因子,提示携带突变基因的冠心病患者氯吡格雷治疗的效果可能会有所降低。高血压患者患冠心病较血压正常者高 3~4 倍^[12]。原发性高血压作为机制尚不明确的疾病,60% 患者有高血压家族史。高血压的遗传可能存在基因显性遗传及多基因关联遗传的两种方式^[12]。相关研究提示约 30% 原发性高血压与基因多态性相关^[13],其中包括 CYP11B2^[14]、CYP 4A11^[15]、CYP 2C19^[5]等基因。

本研究通过对合并高血压冠心病患者及不合并高血压的冠心病患者 CYP2C19 基因型比较,结果提示三种基因型在各组中分布,差异无统计学意义($P>0.05$),提示高血压合并冠心病患者与不合并高血压的冠心病患者相比,其发生 CR 风险性相当,对于抗血小板治疗方案的制定,可无需针对性调整。

综上所述,冠心病合并高血压患者 CYP2C19 基因多态性分布及 CR 发生率与冠心病不合并高血压相比差异无统计学意义,冠心病合并高血压患者可能无需进行针对性抗血小板药物调整。CR 和 CYP2C19 的基因多态性有明显的相关性,临床医师可通过检测 CYP2C19 基因型筛选出发生氯吡格雷抵抗的高危人群,制定更为合理的抗血小板方案。

参考文献

[1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2015》概要[J].中国循环杂志,2016,31(6):521-528.
[2] 胡君茹,姜华,刘效栓.阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗的研究进展[J].中国药房,2013,24(8):750-753.
[3] GURBEL PA, BLIDEN KP, HIATT BL, et al. Clopidogrel

for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity [J]. Circulation, 2003, 107(23):2908-2913.

- [4] 李龙伟,马礼坤,王磊,等. CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗的研究进展[J].中国临床保健杂志,2016,19(4):436-440.
[5] YU MA, WEN NI, WENZHONG ZHU, et al. Association of genetic polymorphisms of CYP 2C19 with hypertension in a Chinese han population. blood pressure [J]. Blood Pressure, 2011, 20(2):166-170.
[6] YANG Y, LEWIS JP, HULOT JS, et al. The pharmacogenetic control of antiplatelet response: candidate genes and CYP2C19 [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2015, 11(10):1599-1617.
[7] 冯克福,马礼坤,余华,等.国产氯吡格雷在冠心病合并糖尿病患者冠状动脉支架术后的临床应用[J].中国临床保健杂志,2009,12(3):233-234.
[8] 黄思玉,张俊川,李广红,等.氯吡格雷联合阿司匹林治疗老年 ST 段抬高型急性心肌梗死的疗效及安全性分析[J].中国临床保健杂志,2013,16(6):623-625.
[9] 李嘉欣,刘凯旋,李岩,等. ABCB1、CES1 和 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗的相关性研究进展[J].药学进展,2015,39(11):817-822.
[10] WANG XQ, SHEN CL, WANG BN, et al. Genetic polymorphisms of CYP2C19 2 and ABCB1 C3435T affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel in 401 patients with acute coronary syndrome [J]. Gene, 2015, 558(2):200-207.
[11] JEONG YH, TANTRY US, KIM IS, et al. Effect of CYP2C19 * 2 and * 3 loss-of-function alleles on platelet reactivity and adverse clinical events in East Asian acute myocardial infarction survivors treated with clopidogrel and aspirin [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2011, 4(6):585-594.
[12] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2014:220.
[13] 朱清艳,顾水明. CYP11B2 基因多态性与慢性心力衰竭及醛固酮水平的相关性研究[J].江苏大学学报(医学版),2012,22(3):262-264.
[14] 张沂,常培叶,刘志跃. CYP11B2 基因多态性与原发性高血压关联性的研究进展[J].中国现代医生,2016,54(19):165-168.
[15] 范春红,何青芳,俞敏,等. Cyp4A11 基因多态性与高血压易感性的研究[J].中国预防医学杂志,2011,12(8):662-665.

(收稿日期:2017-11-15)