

本文引用: 安向阳, 王颖, 时传申, 等. 泰安地区冠心病患者 CYP2C19、ABCB1、PON1 基因型分布与氯吡格雷抵抗风险的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(3): 235-242. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.03.007.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-03-0235-08

· 临床研究 ·

泰安地区冠心病患者 CYP2C19、ABCB1、PON1 基因型分布与氯吡格雷抵抗风险的相关性

安向阳¹, 王颖⁴, 时传申⁵, 高静², 张恕芳³, 周波²

青岛大学附属泰安市中心医院 1. 母胎医学病房, 2. 博士后科研工作站, 3. 药学部, 山东省泰安市 271000;
4. 新泰市中医院药剂科, 山东省新泰市 271200; 5. 泰安市中心医院分院药剂科, 山东省泰安市 271000

[摘要] **[目的]** 研究泰安地区冠心病患者 CYP2C19、ABCB1、PON1 基因型分布特点及与氯吡格雷抵抗风险的相关性。**[方法]** 选取 2019 年 1 月—2020 年 3 月在泰安市中心医院住院且服用氯吡格雷治疗的冠心病患者 594 例, 运用荧光染色原位杂交技术检测 CYP2C19 * 2 (rs4244285)、CYP2C19 * 3 (rs4986893)、CYP2C19 * 17 (rs12248560)、ABCB1 (rs1045642)、PON1 (rs662) 基因型。**[结果]** 泰安地区冠心病患者 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3、CYP2C19 * 17 基因型主要是野生纯合型 (GG), 其中 CYP2C19 * 2 GG 基因型频率为 48.0%, CYP2C19 * 3 GG 基因型频率为 89.6%, CYP2C19 * 17 CC 基因型频率为 97.0%; ABCB1 基因型主要是突变杂合型 (CT), 基因型频率为 46.8%; PON1 基因型主要是突变杂合型 (AG), 基因型频率为 47.1%。CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3、CYP2C19 * 17、ABCB1、PON1 基因型分布、等位基因分布在男性患者与女性患者中的分布差异无统计学意义 ($P>0.05$)。泰安地区冠心病患者 CYP2C19 等位基因频率及代谢型分布存在显著的地区差异。在纳入研究的 594 名患者中, 综合评价患者氯吡格雷抵抗风险度 ≥ 2 的患者有 287 例, 约占患者总数的 48.3%, 表明 48.3% 的患者常规剂量服用氯吡格雷后存在氯吡格雷抵抗。其中在风险度 ≥ 2 的 287 例患者中, 有 46 例 CYP2C19 代谢类型为正常代谢型, 约占患者总数的 7.7%。**[结论]** 泰安地区冠心病患者 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3、CYP2C19 * 17、ABCB1、PON1 基因型存在多态性, ABCB1、PON1 基因多态性会对约 7.7% 的患者用药指导结果有影响。

[关键词] 冠心病; 氯吡格雷抵抗; 基因多态性

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation between the distribution of CYP2C19, ABCB1, PON1 genotypes and the risk of clopidogrel resistance in coronary heart disease patients in Tai'an

AN Xiangyang¹, WANG Ying⁴, SHI Chuanshen⁵, GAO Jing², ZHANG Shufang³, ZHOU Bo²

1. Maternal-fetal Medicine Ward, 2. Postdoctoral Research Workstation, 3. Pharmaceutical Department, Affiliated Tai'an Central Hospital of Qingdao University, Tai'an, Shandong 271000, China; 4. Pharmacy Department of Xintai Traditional Chinese Medicine Hospital, Xintai, Shandong 271200, China; 5. Pharmacy Department of Tai'an Central Hospital Branch, Tai'an, Shandong 271000, China

[ABSTRACT] **Aim** To study the distribution of CYP2C19, ABCB1, and PON1 genotypes and their correlation with clopidogrel resistance in patients with coronary heart disease in Tai'an. **Methods** A total of 594 patients with coronary heart disease who were treated with clopidogrel during hospitalization in Tai'an Central Hospital from January 2019 to March 2020 were selected. Fluorescence *in situ* hybridization was used to detect CYP2C19 * 2 (rs4244285), CYP2C19 * 3 (rs4986893), CYP2C19 * 17 (rs12248560), ABCB1 (rs1045642) and PON1 (rs662) gene types. **Results** CYP2C19 * 2, CYP2C19 * 3, CYP2C19 * 17 genotypes in patients with coronary heart disease in Tai'an were mainly with homozygous (GG). The frequencies of CYP2C19 * 2 GG, CYP2C19 * 3 GG, CYP2C19 * 17 CC, ABCB1 CT and PON1 AG were 48.0%, 89.6%, 97.0%, 46.8% and 47.1% respectively. There was no significant difference in CYP2C19

[收稿日期] 2023-09-26

[修回日期] 2023-11-29

[基金项目] 泰安市科技创新发展项目 (2020NS141、2021NS372)

[作者简介] 安向阳, 主管护师, 研究方向为个体化药学, E-mail: zxyxxy@163.com。通信作者周波, 硕士, 主管药师, 研究方向为药物代谢酶基因多态性, E-mail: zxyyzhou@163.com。

*2, CYP2C19 *3, CYP2C19 *17, ABCB1, PON1 genotype distribution and allele distribution between male and female patients ($P>0.05$). Significant regional differences in the frequency of CYP2C19 alleles and the distribution of metabolic types were found in patients with coronary heart disease in Tai'an. Among 594 patients included in the study, there were 287 patients with a risk level of clopidogrel resistance ≥ 2 in the composite evaluation of patients, approximately 48.3% of the total number of patients. This indicated that clopidogrel resistance was present in 48.3% of patients on the regular dose of clopidogrel. Of the 287 people with a risk level ≥ 2 , 46 had a normal CYP2C19 metabolic type, representing approximately 7.7% of the total number of patients. **Conclusion** There were gene polymorphisms observed in CYP2C19 *2, CYP2C19 *3, CYP2C19 *17, ABCB1 and PON1 distribution in patients with coronary heart disease in Tai'an, and ABCB1 and PON1 gene polymorphisms would have an impact on the outcome of medication guidance in approximately 7.7%.

[**KEY WORDS**] coronary heart disease; clopidogrel resistant; gene polymorphism

冠状动脉粥样硬化心脏病简称冠心病,是冠状动脉粥样硬化使血管管腔狭窄或闭塞从而导致心肌缺氧、缺血或坏死而引起的心脏病^[1]。目前,冠心病是全球最主要的死亡原因^[2-3]。近年来我国冠心病的发病率及死亡人数呈现上升趋势,并且随着我国老龄化进程的加剧,我国冠心病的发病和死亡人数将会持续增加^[4]。国内外指南一致推荐,冠心病患者无论是否行介入治疗均需双联抗血小板治疗,时间至少12个月^[5-6]。氯吡格雷是双联抗血小板药物之一,但其抗血小板活性存在着个体差异。虽然常规剂量使用氯吡格雷治疗,但是大约有4%~30%的患者达不到预期的治疗效果^[7],这种现象称之为氯吡格雷抵抗。氯吡格雷在肠道中的吸收受ABCB1基因编码的P-糖蛋白的数量和活性强弱的影响^[8],转运至肝脏后需要经过CYP2C19、PON1等酶氧化代谢为活性代谢产物后才能发挥其抗血小板作用^[9]。CYP2C19是一种具有高度多态性的酶,其编码基因存在于人类的第10号染色体上。目前已经鉴定出大约30余种CYP2C19等位基因突变体,*1、*2、*3、*17为CYP2C19的主要等位基因。ABCB1基因是三磷酸腺苷结合盒亚家族B运载体1,又称为多药耐药基因。其编码P-糖蛋白具有外排作用,可影响许多药物在体内的吸收。目前已发现50多种突变体,C3435T、G2677T/A及C1236T是其主要等位基因。PON1是一种钙依赖性多功能酶。目前已发现200多种突变体,而编码区研究较多的位点是Q192R、I55M。CYP2C19、ABCB1、PON1基因多态性分布存在着地域差异。因此,了解本地区CYP2C19、ABCB1、PON1基因多态性分布具有重要意义。本文通过研究泰安地区冠心病患者CYP2C19、ABCB1、PON1基因型分布特点,为指导本地区冠心病人群的个体化用药治疗提供科学依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取2019年1月—2020年3月在泰安市中心医院住院且出生地为泰安的部分冠心病患者594例,其中男性377例,年龄(60.9 ± 10.15)岁;女性217例,年龄(66.19 ± 8.04)岁。纳入标准:①符合《稳定性冠心病诊断与治疗指南》中冠心病的诊断标准;②行CYP2C19 *2、*3、*17和ABCB1、PON1基因检测;③服用氯吡格雷治疗。排除标准:①合并恶性肿瘤患者;②有抗血小板治疗禁忌证者;③合并出血性疾病患者;④严重心力衰竭患者;⑤妊娠或哺乳期妇女;⑥肝、肾功能不全者。本研究经青岛大学附属泰安市中心医院伦理委员会批准(2020伦申第60号),所有患者或家属均知情同意。

1.2 试剂与仪器

测序反应通用试剂盒、核酸纯化试剂、氯化铵(北京华夏时代基因科技发展有限公司);灭菌注射用水(四川科伦药业股份有限公司);TL998A荧光检测仪(西安天隆科技有限公司);移液器、高速离心机5418(Eppendorf);离心管、移液器吸头(江苏康健医疗用品有限公司);EDTA抗凝管(沧州永康医药用品有限公司)。

1.3 标本收集

用EDTA抗凝管采集静脉血1.5 mL,充分混匀,防止溶血或凝血,于4℃低温保存,保存时间不超过24 h。

1.4 荧光染色原位杂交技术检测CYP2C19、ABCB1、PON1基因多态性

在离心管中加入1 mL氯化铵,然后再加入150 μ L静脉血,静置5 min,3 000 r/min离心离心5 min,弃上清液;加入50 μ L核酸纯化试剂,混匀;将1.5 μ L混悬液加入相应的测序反应通用试剂盒中,拔出吸头后观察吸头前端有无液体残留;将试剂

盖扣紧,颠倒混匀数次,轻弹管壁,除去液面气泡,使用微型离心机短暂离心,以除去附着在管壁上的液滴,对照软件编号,上机检测;采用 TL998A 荧光检测仪进行检测;审核荧光曲线图像,进行基因分型。

1.5 氯吡格雷抵抗风险指标及抵抗风险度分级计算方法

此计算方法由北京华夏时代基因科技发展有限公司提供,具体计算方法是公司提供了一个带公式的 Excel 计算器,此计算器需要输入五位点基因型,根据基因型结果分别得出 CYP2C19 代谢型、PON1 代谢型及 ABCB1 表型,然后利用公式得出具体风险度。风险分级:-1 为出血风险,0 为正常,1 为低风险(OR 为 1~2),2 为中度风险(OR 为 2~3),3 为高风险(OR 为 3~4),4 为极高风险(OR 大于 4)。具体输入格式说明:1)五位点针对:CYP2C19 * 2、* 3、* 17、PON-1 以及 ABCB1 3435;2) CYP2C19 * 2 的杂合子必须输入:AG;3) CYP2C19 * 3 杂合子必须输入:GA;4) PON1 杂合子必须输入:GA;5) ABCB1 3435 只有两种输入格式:TT、CT/CC。

1.6 统计学分析

运用 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检测所选样本是否具有群体代表性;采用 SPSS 21.0 软件对所有数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例(%)表示,组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 遗传平衡

对 594 例冠心病患者 CYP2C19 * 2 (G>A)、CYP2C19 * 3 (G>A)、CYP2C19 * 17 (C>T)、ABCB1 (3435T>C)、PON1 (A>G) 基因多态性行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,结果均为 $P > 0.05$,符合遗传平衡定律,说明所选取的样本具有群体代表性。

2.2 CYP2C19、ABCB1 及 PON1 基因型和等位基因分布

本研究人群中,CYP2C19 * 2 基因型主要是 GG 型和 GA 型,基因型频率分别为 48.0%、44.1%;CYP2C19 * 3 基因型主要为 GG 型,基因型频率为 89.6%;CYP2C19 * 17 基因型主要为 CC 型,基因型频率为 97.0%;ABCB1 基因型主要为 CT 型,基因型频率为 46.8%;PON1 基因型主要为 GA 型,基因型频率为 47.1% (表 1)。

本研究人群中,CYP2C19 * 2 等位基因 G 分布频率为 70.0%,CYP2C19 * 3 等位基因 G 分布频率

为 94.6%,CYP2C19 * 17 等位基因 C 分布频率为 98.5%,ABCB1 等位基因 T 分布频率为 39.7%,PON1 等位基因 A 分布频率为 37.0%。表明 ABCB1、PON1 等位基因突变率较高,超过了 60%;CYP2C19 * 2 等位基因突变率为 30.0%;CYP2C19 * 3、CYP2C19 * 17 等位基因突变率较低,分别为 5.4%、1.5% (表 2)。

表 1. CYP2C19、ABCB1 及 PON1 基因型在不同性别间的分布

Table 1. Distribution of CYP2C19, ABCB1 and PON1 genotypes between different genders 单位:例(%)				
基因	总体	男性	女性	χ^2 P
CYP2C19 * 2				0.762 0.683
GG	285(48.0)	186(65.3)	99(34.7)	
GA	262(44.1)	162(61.8)	100(38.2)	
AA	47(7.9)	29(61.7)	18(38.3)	
CYP2C19 * 3				0.872 0.350
GG	532(89.6)	341(64.1)	191(35.9)	
GA	60(10.1)	34(56.7)	26(43.3)	
AA	2(0.3)	2(100)	0(0)	
CYP2C19 * 17				1.152 0.228
CC	576(97.0)	368(63.9)	208(36.1)	
CT	18(3.0)	9(50.0)	9(50.0)	
TT	0(0)	0(0)	0(0)	
ABCB1				0.345 0.841
TT	97(16.3)	64(66.0)	33(34.0)	
CT	278(46.8)	176(63.3)	102(36.7)	
CC	219(36.9)	137(62.6)	82(37.4)	
PON1				1.309 0.520
AA	80(13.5)	55(68.8)	25(31.2)	
AG	280(47.1)	173(61.8)	107(38.2)	
GG	234(39.4)	149(63.7)	85(36.3)	

表 2. CYP2C19、ABCB1 及 PON1 等位基因在不同性别间的分布

Table 2. Distribution of CYP2C19, ABCB1 and PON1 alleles between different genders 单位:例(%)				
基因	总体	男性	女性	χ^2 P
CYP2C19 * 2				0.612 0.434
G	832(70.0)	534(64.2)	298(35.8)	
A	356(30.0)	220(61.8)	136(38.2)	
CYP2C19 * 3				0.489 0.484
G	1124(94.6)	716(63.7)	408(36.3)	
A	64(5.4)	38(59.4)	26(40.6)	
CYP2C19 * 17				1.430 0.232
C	1170(98.5)	745(63.7)	425(36.3)	
T	18(1.5)	9(50.0)	9(50.0)	
ABCB1				0.298 0.585
T	472(39.7)	304(64.4)	168(35.6)	
C	716(60.3)	450(62.8)	266(37.2)	
PON1				0.218 0.641
A	440(37.0)	283(64.3)	157(35.7)	
G	748(63.0)	471(63.0)	277(37.0)	

2.3 不同性别间 CYP2C19、ABCB1 及 PON1 基因型和等位基因分布

本研究人群中, CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3、CYP2C19 * 17、ABCB1、PON1 不同基因型和等位基因在男性患者与女性患者中的分布差异无统计学意义($P>0.05$;表 1 和表 2)。

2.4 不同地区 CYP2C19 等位基因及代谢型比较

根据 CYP2C19 基因多态性可将其分为四种代谢类型:超快代谢型(UM: * 1/* 17、* 17/* 17)、正常代谢型(EM: * 1/* 1)、中间代谢型(IM: * 1/* 2、

* 1/* 3、* 2/* 17、* 3/* 17)和慢代谢型(PM: * 2/* 2、* 2/* 3、* 3/* 3)。在纳入的 594 例患者中,CYP2C19 代谢类型主要为正常代谢型和中间代谢型,分别占 38.9%、47.8%;超快代谢型 11 例,约占 1.9%;慢代谢型 68 例,约占 11.4%。

泰安地区冠心病患者 CYP2C19 等位基因频率及代谢型分布与云南、肇庆、湖州、丰台、潍坊、包头地区的分布没有显著性差异($P>0.05$),而与宜昌、新疆、吉林、四川地区之间相比有显著性差异($P<0.05$;表 3)。

表 3. 不同地区 CYP2C19 等位基因及代谢类型比较
Table 3. Comparison of CYP2C19 alleles and metabolic phenotypes in different regions 单位:例(%)

地区	例数	等位基因频率				χ^2	P	代谢类型分布				χ^2	P
		* 1	* 2	* 3	* 17			UM	EM	IM	PM		
泰安	594	750(63.1)	356(30.0)	64(5.4)	18(1.5)			11(1.9)	231(38.9)	284(47.8)	68(11.4)		
云南	978	1 182(60.4)	651(33.3)	102(5.2)	21(1.1)	4.618	0.202	11(1.1)	367(37.5)	447(45.7)	153(15.6)	6.558	0.087
肇庆	501	659(65.8)	289(28.8)	50(5.0)	4(0.4)	7.724	0.520	4(0.8)	221(44.1)	213(42.5)	63(12.6)	5.966	0.113
宜昌	266	311(58.5)	186(35.0)	34(6.4)	1(0.2)	10.720	0.013	1(0.4)	104(39.1)	105(39.5)	56(21.1)	17.517	0.01
湖州	688	846(61.5)	443(32.2)	77(5.6)	10(0.7)	4.974	0.174	7(1.0)	260(37.8)	322(46.8)	99(14.4)	3.867	0.276
丰台	731	951(65.0)	425(29.1)	64(4.4)	22(1.5)	1.938	0.585	15(2.1)	320(43.8)	303(41.5)	93(12.7)	5.380	0.146
新疆	1 126	1 427(63.4)	619(27.5)	109(4.8)	97(4.3)	20.293	0.000	66(5.9)	459(40.8)	476(42.3)	125(11.1)	17.046	0.01
潍坊	240	318(66.3)	140(29.2)	19(4.0)	3(0.6)	4.147	0.246	1(0.4)	105(43.8)	109(45.4)	25(10.4)	4.434	0.218
吉林	284	268(47.2)	190(33.5)	58(10.2)	52(9.2)	87.495	0.000	26(9.2)	68(23.9)	132(46.5)	58(20.4)	47.775	0.000
包头	280	353(63.0)	174(31.1)	28(5.0)	5(0.9)	1.382	0.710	4(1.4)	110(39.3)	130(46.4)	36(12.9)	0.603	0.896
四川	162	180(55.6)	74(22.8)	49(15.1)	21(6.5)	63.554	0.000	3(1.9)	69(42.6)	57(35.2)	33(20.4)	12.040	0.007

2.5 CYP2C19、ABCB1 及 PON1 基因多态性与氯吡格雷抵抗风险度分析

CYP2C19、ABCB1 及 PON1 各位点等位基因突变会导致相应酶活性的改变,根据酶活性的差异可将其分为不同的代谢类型。氯吡格雷抗血小板活性受多种酶的影响,纳入分析酶的种类越多对氯吡格雷抵抗风险度的评估就越准确^[10-11]。本研究通过综合 CYP2C19、ABCB1 及 PON1 基因多态性来计算患者服用氯吡格雷不良反应发生的风险度值更准确。通过北京华夏时代基因科技发展有限公司提供的氯吡格雷抵抗风险度分级计算方法,该方法由公司技术人员重点依据 CPIC 指南,CYP2C19 基因型与氯吡格雷 TRITON-TIM38 研究结果得出,将患者发生氯吡格雷抵抗的风险度分为 5 个等级。

在纳入研究的 594 名患者中,综合评价患者氯吡格雷抵抗风险度 ≥ 2 的患者有 287 例,约占患者总数的 48.3%。表明 48.3% 的患者常规剂量服用氯吡格雷后存在氯吡格雷抵抗。此类患者需要加到氯吡格雷的使用剂量或者换药(如替格瑞洛

90 mg,一天两次)。其中在风险度 ≥ 2 的 287 例中,有 46 例 CYP2C19 代谢类型为正常代谢型,约占患者总数的 7.7%(表 4)。

2.6 不同性别间 CYP2C19、ABCB1 及 PON1 基因多态性与氯吡格雷抵抗风险度分析

在纳入研究的 594 名患者中,男性患者有 377 例。综合评价男性患者中氯吡格雷抵抗风险度 ≥ 2 的有 178 例,约占患者总数的 47.2%。表明 47.2% 的患者常规剂量服用氯吡格雷后存在氯吡格雷抵抗。此类患者需要加到氯吡格雷的使用剂量或者换药(如替格瑞洛 90 mg,一天两次)。其中在风险度 ≥ 2 的 178 例中,有 30 例 CYP2C19 代谢类型为正常代谢型,约占患者总数的 8.0%(表 5)。

女性患者有 217 例。综合评价女性患者中氯吡格雷抵抗风险度 ≥ 2 的有 109 例,约占患者总数的 50.2%。表明 50.2% 的患者常规剂量服用氯吡格雷后存在氯吡格雷抵抗。此类患者需要加到氯吡格雷的使用剂量或者换药(如替格瑞洛 90 mg,一天两次)。其中在风险度 ≥ 2 的 109 例中,有 16 例

CYP2C19 代谢类型为正常代谢型,约占患者总数的 7.4%(表 6)。

表 4. 患者检测五位点氯吡格雷抵抗风险度分析
Table 4. Risk analysis of five-site clopidogrel resistance in patients

CYP2C19 代谢型	ABCB1 基因型	PON1 基因型	例数	风险度分析	用药建议
超快代谢型	TT	GG	1	-1	正常剂量使用氯吡格雷
超快代谢型	CT/CC	GG	3	-1	正常剂量使用氯吡格雷
超快代谢型	CT/CC	GA	6	0	正常剂量使用氯吡格雷
超快代谢型	CT/CC	AA	1	0	正常剂量使用氯吡格雷
正常代谢型	CT/CC	GG	73	0	正常剂量使用氯吡格雷
正常代谢型	TT	GG	19	1	正常剂量使用氯吡格雷
正常代谢型	CT/CC	GA	93	1	正常剂量使用氯吡格雷
中间代谢型	TT	GG	10	1	正常剂量使用氯吡格雷
中间代谢型	CT/CC	GG	101	1	正常剂量使用氯吡格雷
正常代谢型	TT	GA	12	2	加大氯吡格雷剂量到 150 mg
中间代谢型	TT	GA	25	2	加大氯吡格雷剂量到 150 mg
中间代谢型	CT/CC	GA	110	2	加大氯吡格雷剂量到 150 mg
正常代谢型	TT	AA	7	3	换药
正常代谢型	CT/CC	AA	27	3	换药
中间代谢型	TT	AA	10	3	换药
中间代谢型	CT/CC	AA	28	3	换药
慢代谢型	TT	GG	7	3	换药
慢代谢型	TT	GA	6	3	换药
慢代谢型	CT/CC	GG	20	3	换药
慢代谢型	CT/CC	GA	28	3	换药
慢代谢型	CT/CC	AA	7	4	换药

表 5. 男性患者检测五位点氯吡格雷抵抗风险度分析
Table 5. Risk analysis of five-site clopidogrel resistance in male and female patients

CYP2C19 代谢型	ABCB1 基因型	PON1 基因型	例数	风险度分析	用药建议
超快代谢型	TT	GG	1	-1	正常剂量使用氯吡格雷
超快代谢型	CT/CC	GA	2	0	正常剂量使用氯吡格雷
超快代谢型	CT/CC	AA	1	0	正常剂量使用氯吡格雷
正常代谢型	CT/CC	GG	44	0	正常剂量使用氯吡格雷
正常代谢型	TT	GG	15	1	正常剂量使用氯吡格雷
正常代谢型	CT/CC	GA	68	1	正常剂量使用氯吡格雷
中间代谢型	TT	GG	8	1	正常剂量使用氯吡格雷
中间代谢型	CT/CC	GG	60	1	正常剂量使用氯吡格雷
正常代谢型	TT	GA	8	2	加大氯吡格雷剂量到 150 mg
中间代谢型	TT	GA	14	2	加大氯吡格雷剂量到 150 mg

续表

CYP2C19 代谢型	ABCB1 基因型	PON1 基因型	例数	风险度分析	用药建议
中间代谢型	CT/CC	GA	66	2	加大氯吡格雷剂量到 150 mg
正常代谢型	TT	AA	4	3	换药
正常代谢型	CT/CC	AA	18	3	换药
中间代谢型	TT	AA	6	3	换药
中间代谢型	CT/CC	AA	20	3	换药
慢代谢型	TT	GG	6	3	换药
慢代谢型	TT	GA	2	3	换药
慢代谢型	CT/CC	GG	15	3	换药
慢代谢型	CT/CC	GA	13	3	换药
慢代谢型	CT/CC	AA	6	4	换药

表 6. 女性患者检测五位点氯吡格雷抵抗风险度分析
Table 6. Risk analysis of five-site clopidogrel resistance in male and female patients

CYP2C19 代谢型	ABCB1 基因型	PON1 基因型	例数	风险度分析	用药建议
超快代谢型	CT/CC	GG	3	-1	正常剂量使用氯吡格雷
超快代谢型	CT/CC	GA	4	0	正常剂量使用氯吡格雷
正常代谢型	CT/CC	GG	29	0	正常剂量使用氯吡格雷
正常代谢型	TT	GG	4	1	正常剂量使用氯吡格雷
正常代谢型	CT/CC	GA	25	1	正常剂量使用氯吡格雷
中间代谢型	TT	GG	2	1	正常剂量使用氯吡格雷
中间代谢型	CT/CC	GG	41	1	正常剂量使用氯吡格雷
正常代谢型	TT	GA	4	2	加大氯吡格雷剂量到 150 mg
中间代谢型	TT	GA	11	2	加大氯吡格雷剂量到 150 mg
中间代谢型	CT/CC	GA	44	2	加大氯吡格雷剂量到 150 mg
正常代谢型	TT	AA	3	3	换药
正常代谢型	CT/CC	AA	9	3	换药
中间代谢型	TT	AA	4	3	换药
中间代谢型	CT/CC	AA	8	3	换药
慢代谢型	TT	GG	1	3	换药
慢代谢型	TT	GA	4	3	换药
慢代谢型	CT/CC	GG	5	3	换药
慢代谢型	CT/CC	GA	15	3	换药
慢代谢型	CT/CC	AA	1	4	换药

3 讨论

《中国卫生健康统计年鉴 2020》数据显示,2019 年中国城市居民冠心病的死亡率为 121.59/10 万,农村为 130.14/10 万。2012—2019 年冠心病死亡率呈上升趋势,且农村地区更加明显。目前我国冠

心病患者大约为 1 139 万^[4]。氯吡格雷是临床治疗和预防心脑血管病的常规药物,其可显著降低冠心病患者的缺血性终点事件的发生风险,但是疗效存在着显著的个体差异^[12]。2010 年美国食品药品监督管理局发出氯吡格雷抵抗的“黑框警告”,着重强调了遗传多态性对氯吡格雷药代动力学、药效学的影响^[13]。

氯吡格雷是目前临床最常用的一种血小板聚集抑制剂,是噻吩并吡啶衍生物的一种前体药物,本身没有抗血小板活性,经肠道吸收后,大约 85% 的氯吡格雷被相关酯酶水解为不具有活性的羧酸代谢产物后排出体外,仅有 15% 的氯吡格雷经两步氧化代谢为活性代谢产物。这些活性物质可选择性抑制二磷酸腺苷与其血小板受体的结合以及阻断二磷酸腺苷介导糖蛋白 GPIIb/IIIa 复合物的活化,从而发挥抗血小板的作用。研究显示, CYP2C19、ABCB1、PON1 基因多态性与氯吡格雷在体内吸收、代谢存在显著关联性,是导致氯吡格雷疗效存在个体差异的主要原因^[9,14-15]。

CYP2C19 等位基因中 *2、*3、*17 基因发生突变时会导致 CYP2C19 酶活性的改变,*2、*3 等位基因突变会导致 CYP2C19 酶活性的降低,*17 等位基因突变会导致 CYP2C19 酶活性升高^[16-18]。CYP2C19 是氯吡格雷氧化代谢过程中最关键的酶,CYP2C19 酶活性的变化会导致氯吡格雷疗效的不同,同时不良反应的发生率会升高。携带功能缺失等位基因的患者服用正常剂量氯吡格雷无法达到预期治疗效果。有研究表明,CYP2C19 *2 功能的缺失是预测冠状动脉粥样硬化事件的唯一独立危险因素(OR=2.70,95% CI:1.15~6.34, $P=0.023$),并未发现 CYP2C19 *3 基因多态性与有关不良反应的相关性^[19]。多因素 Logistic 回归分析表明 CYP2C19 *17 是此类出血的独立危险因素^[20]。荟萃分析表明,携带 CYP2C19 *17 的患者正常剂量给予氯吡格雷治疗,临床疗效增加的同时,出血风险也相应增高^[21]。

本研究人群中,CYP2C19 *2 基因型中 GG 型和 GA 型分别占 48.0%、44.1%;CYP2C19 *3 基因型主要为 GG 型,占总数的 89.6%;CYP2C19 *17 基因型主要为 CC 型,占总数的 97.0%。CYP2C19 *2 等位基因突变率为 30.0%;CYP2C19 *3、CYP2C19 *17 等位基因突变率较低,分别为 5.4%、1.5%。有研究表明,在亚洲人群中 CYP2C19 *2、CYP2C19 *3、CYP2C19 *17 等位基因突变频率分别为 28%~35%、2%~7%、0.5%~4%,这与本研究结果基因

频率一致^[22-23]。进一步分析男女患者 CYP2C19 基因型、等位基因突变率,差异无统计学意义。本研究人群中超快代谢型、正常代谢型、中间代谢型、慢代谢型分别占 1.9%、38.9%、47.8%、11.4%,且在男女患者中的分布差异无统计学意义。研究结果表明该地区人群中大约有 60% 的患者存在较高氯吡格雷抵抗风险,此类患者需要加大氯吡格雷剂量到 150 mg 或换药(如替格瑞洛 90 mg,一天两次)^[24]。同时分析了泰安地区 CYP2C19 基因多态性分布及代谢类型与其他地区人群的分布的情况,结果显示 CYP2C19 等位基因频率及代谢型分布与云南、肇庆、湖州、丰台、潍坊、包头地区的分布没有显著性差异,而与宜昌、新疆、吉林、四川地区之间相比有显著性差异。表明 CYP2C19 基因多态性分布及代谢类型存在着地域分布差异,这与之前的研究结果一致^[25]。

氯吡格雷在肠道的吸收受 ABCB1 基因编码的 P-糖蛋白的影响。研究发现,在使用氯吡格雷治疗的患者中,ABCB1 3435T 等位基因携带者与氯吡格雷抵抗及主要不良心血管事件发生率密切相关^[26]。Meta 数据分析显示,C3435T 突变可显著降低服用氯吡格雷患者的血小板活性,与亚洲人群出血风险的发生率有关^[27]。本研究人群中,ABCB1 基因型主要为 CT 型,占总数的 46.8%;ABCB1 等位基因突变率较高,为 60.3%。有研究结果表明在亚洲人中的基因突变频率为 34%~63%,此研究结果与其一致^[28]。进一步分析男女患者 ABCB1 基因型、等位基因突变率,差异无统计学意义。本研究人群中 ABCB1 野生纯合型(TT)97 例,占 16.3%,此基因型影响氯吡格雷在体内的吸收,从而会对氯吡格雷的抗血小板活性产生一定影响。应该关注此类患者氯吡格雷的临床疗效,通过调节氯吡格雷的剂量来达到临床治疗效果。

PON1 是氯吡格雷氧化代谢过程中的关键酶之一。PON1 Q192R 基因多态性是影响 PON1 酶活性的重要部位,与氯吡格雷的疗效显著相关^[29-30]。研究发现,PON1 Q192R 位点基因多态性与血小板反应性及缺血性事件的发生密切相关^[31]。研究发现,PON1 A 等位基因是 PCI 术后患者血小板高反应性的独立危险因素^[32]。本研究人群中,PON1 基因型主要为 GA 型,占总数的 47.1%,PON1 等位基因突变率较高,为 63.0%。此研究结果与文献报道中的中国人群 PON1 基因型分布特点一致^[10,33]。进一步分析男女患者 PON1 基因型、等位基因突变率,差异无统计学意义。本研究人群中 PON1 等位基因突

变率较高,为 63.0%。PON1 在氯吡格雷体内代谢的第二步中起重要作用,对氯吡格雷的抗血小板活性影响较大。在此人群中大约有 37% 的患者在服用氯吡格雷时需要关注其临床疗效,通过调节氯吡格雷的剂量来达到临床治疗效果。

在此研究人群中,结合患者 CYP2C19、ABCB1 及 PON1 基因型计算患者发生氯吡格雷抵抗的风险度,结果显示大约有 51.7% 的患者氯吡格雷抵抗的风险度较低,这部分患者服用常规剂量的氯吡格雷可以达到临床治疗效果。大约有 7.7% 的患者氯吡格雷用药指导意见存在差异。进一步研究其在男、女中的差异,在男、女中的比例分别为 8.0%、7.4%,差异无统计学意义。此研究结果表明 ABCB1、PON1 大约对 7.7% 的患者用药指导结果有影响。

综上所述,泰安地区冠心病人群中正常代谢型和中间代谢型分别占 38.9%、47.8%;超快代谢型 11 例,占 1.9%;慢代谢型为 68 例,占 11.4%。此研究人群中 ABCB1、PON1 大约对 7.7% 的患者用药指导结果存在影响。但本研究仅为单中心研究且样本量有限,会存在一定的局限性。下一步将开展多中心研究,纳入更多的检测指标,扩大样本量,进一步探究吸收、代谢等相关基因多态性对氯吡格雷临床疗效的影响。

[参考文献]

- [1] 吴安东,刘建坤,赵雅,等. 冠心病的遗传机制[J]. 中国科学(生命科学), 2022, 52(2): 123-137.
WU A D, LIU J K, ZHAO Y, et al. Genetics of coronary artery disease [J]. *Sci Sinica (Vita)*, 2022, 52(2): 123-137.
- [2] YU L, LI Z, YANG R R, et al. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with elevated blood glucose in coronary heart disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 895843.
- [3] DING J, WU J, WEI H R, et al. Exploring the mechanism of hawthorn leaves against coronary heart disease using network pharmacology and molecular docking [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 804801.
- [4] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要 [J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612.
China Cardiovascular Health and Disease Report Writing Group. Report on cardiovascular health and diseases in China 2022: an updated summary [J]. *Chin Circ J*, 2023, 38(6): 583-612.
- [5] NEUMANN F J, SOUSA-UVA M, AHLSSON A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2019, 20(7-8 Suppl 1): 1S-61S.
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019) [J]. 中华心血管病杂志, 2019, 49(10): 766-783.
Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. 2019 Chinese Society of Cardiology (CSC) guidelines for the diagnosis and management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Chin J Cardiol*, 2019, 49(10): 766-783.
- [7] MUSALLAM A, ORVIN K, PERL L, et al. Effect of modifying antiplatelet treatment to ticagrelor in high-risk coronary patients with low response to clopidogrel (MATTIS) [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(10): 1246.
- [8] ISHIYAMA H, OKAZAKI S, SAITO K, et al. Rolling stones sign as hard and fast evidence of calcified cerebral emboli [J]. *Neurology*, 2018, 91(1): 41-43.
- [9] ZHANG Z W, CHEN M X, ZHANG L, et al. The impact of cytochrome 450 and paraoxonase polymorphisms on clopidogrel resistance and major adverse cardiac events in coronary heart disease patients after percutaneous coronary intervention [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2020, 21(1): 1.
- [10] WU H Y, QIAN J Y, XU J F, et al. Besides CYP2C19, PON1 genetic variant influences post-clopidogrel platelet reactivity in Chinese patients [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 165(1): 204-206.
- [11] JIN H, SONG J F, SHEN X Y, et al. Multiple genetic mutations increase the risk of thrombosis associated with clopidogrel after percutaneous coronary intervention [J]. *Pharmacogenomics*, 2023, 24(4): 227-237.
- [12] 袁双丽, 袁圆, 安晓婕, 等. 新疆地区冠心病患者氯吡格雷吸收与代谢相关基因 CYP2C19、ABCB1、PON1 的多态性分布研究 [J]. 中国药房, 2021, 32(19): 2388-2393.
YUAN S L, YUAN Y, AN X J, et al. Study on gene polymorphism distribution of clopidogrel absorption and metabolism related gene CYP2C19, ABCB1 and PON1 in patients with coronary heart disease in Xinjiang Uygur autonomous region [J]. *Chin Pharm*, 2021, 32(19): 2388-2393.
- [13] HOLMES D R J R, 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.
- [14] TANAKA T, YAMAGAMI H, IHARA M, et al. Association of CYP2C19 polymorphisms with clopidogrel reactivity and clinical outcomes in chronic ischemic stroke[J]. *Circ J*, 2019, 83(6): 1385-1393.
- [15] 董婧, 石国华, 黄澍, 等. CYP2C19、ABCB1 和 PON1 基因多态性与氯吡格雷抑制血小板聚集作用的相关性研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(23): 2464-2468.
- DONG J, SHI G H, HUANG S, et al. Correlation between CYP2C19, ABCB1, PON1 gene polymorphism and clopidogrel antiplatelet aggregation reactivity[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2018, 38(23): 2464-2468.
- [16] PEREIRA N L, GESKE J B, MAYR M, et al. Pharmacogenetics of clopidogrel: an unresolved issue[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2016, 9(2): 185-188.
- [17] JIN C X, LI Z K, ZHENG X D, et al. Development and validation of T-ARMS-PCR to detect CYP2C19 * 17 allele[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(1): e23005.
- [18] SPOKOYNY I, BARAZANGI N, JARAMILLO V, et al. Reduced clopidogrel metabolism in a multiethnic population: prevalence and rates of recurrent cerebrovascular events[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(4): 694-698.
- [19] ZHANG Y Y, ZHOU X, JI W J, et al. Association between CYP2C19 * 2/* 3 polymorphisms and coronary heart disease[J]. *Curr Med Sci*, 2019, 39(1): 44-51.
- [20] 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.
- [21] LI Y, TANG H L, HU Y F, et al. The gain-of-function variant allele CYP2C19 * 17: a double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(2): 199-206.
- [22] BOTTON M R, WHIRL-CARRILLO M, DEL TREDICI A L, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C19[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(2): 352-366.
- [23] LIU J, XU Z S, LI Y, et al. Comparison between MassARRAY and pyrosequencing for CYP2C19 and ABCB1 gene variants of clopidogrel efficiency genotyping[J]. *Mol Membr Biol*, 2019, 35(1): 1-8.
- [24] HICKS J K, BISHOP J R, SANGKUHL K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 98(2): 127-134.
- [25] ZHONG Z X, HOU J Y, LI B, et al. Analysis of CYP2C19 genetic polymorphism in a large ethnic Hakka population in southern China[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 6186-6192.
- [26] MEGA J L, CLOSE S L, WIVIOTT S D, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis[J]. *Lancet*, 2010, 376(9749): 1312-1319.
- [27] ZHAI Y J, HE H R, MA X C, et al. Meta-analysis of effects of ABCB1 polymorphisms on clopidogrel response among patients with coronary artery disease[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(7): 843-854.
- [28] PETRYSZYN P, DUDKOWIAK R, GRUCA A, et al. C3435T polymorphism of the ABCB1 gene in polish patients with inflammatory bowel disease: a case-control and meta-analysis study[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(9): 1419.
- [29] 向乾才, 罗廷福, 张娟, 等. 氯吡格雷片联合阿司匹林肠溶片治疗急性冠状动脉综合征患者的预后与对氧磷酶 1Q192R 基因多态性的相关性[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(12): 1487-1490.
- XIANG Q C, LUO T F, ZHANG J, et al. Relationship between the prognosis of clopidogrel tablets combined with aspirin enteric-coated tablets in the treatment of acute coronary syndrome and the polymorphism of paraoxonase 1 Q192 R gene[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2021, 37(12): 1487-1490.
- [30] BISWAS M, KALI S K, SARKER A K, et al. Association between Q192R PON1 genetic polymorphism and major adverse cardiovascular events in patients treated with clopidogrel: an updated Meta-analysis[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2023, 22(9): 807-817.
- [31] NISHIO R, SHINKE T, OTAKE H, et al. Paraoxonase-1 activity affects the clopidogrel response in CYP2C19 loss-of-function carriers[J]. *Thromb Res*, 2013, 132(5): 558-564.
- [32] 陆文岐, 周月广, 刘小畅, 等. PON1(rs662) 基因多态性对冠脉介入治疗患者血小板高反应性的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(14): 1397-1400, 1417.
- LU W Q, ZHOU Y G, LIU X C, et al. Association of PON1 (rs662) gene polymorphism with high platelet reactivity in post-PCI patients[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2017, 37(14): 1397-1400, 1417.
- [33] CHAN M Y, TAN K R, TAN H C, et al. CYP2C19 and PON1 polymorphisms regulating clopidogrel bioactivation in Chinese, Malay and Indian subjects[J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(5): 533-542.
- (此文编辑 文玉珊)