

• 论 著 •

沈阳地区冠心病患者氯吡格雷药物代谢相关 CYP2C19 基因多态性分布分析*

赵连爽, 杨紫伟, 代 娣, 郭晓临[△]

(中国医科大学附属第一医院检验科, 沈阳 110001)

摘要:目的 分析沈阳地区冠心病患者细胞色素 P4502C19(CYP2C19)基因型的分布情况。方法 选取 2013 年 4 月至 2015 年 12 月在该院进行经皮冠状动脉支架术(PCI)的冠心病患者 2 601 例为研究对象。采用聚合酶链反应微阵列基因芯片法检测氯吡格雷代谢相关的酶 CYP2C19 * 1, * 2, * 3 等位基因, 其中 CYP2C19 * 1 编码正常酶活性。根据患者携带的 CYP2C19 等位基因不同, 将患者分为不同氯吡格雷代谢型, 其中快代谢型为(* 1/* 1)、中代谢型为(* 1/* 2, * 1/* 3), 慢代谢型(* 2/* 2, * 3/* 3, * 2/* 3)。结果 沈阳地区冠心病患者 CYP2C19 基因型分布由多到少分别为 * 1/* 2, * 1/* 1, * 2/* 2, * 1/* 3, * 2/* 3 及 * 3/* 3, 分别占患者总数的 40.0%、39.1%、9.8%、7.4%、3.6% 和 0.1%; 不同性别在 CYP2C19 基因型上分布比较, 差异无统计学意义($\chi^2=5.718, P=0.335$); 氯吡格雷快、中、慢代谢型分别占 39.1%、47.4% 和 13.6%, 不同代谢型中性别分布比较, 差异无统计学意义($\chi^2=2.310, P=0.315$); 不同年龄段患者氯吡格雷代谢型分布比较, 差异无统计学意义($\chi^2=11.543, P=0.317$)。结论 沈阳地区冠心病拟行 PCI 患者中约 60% 携带 CYP2C19 * 2, * 3 功能缺失基因, 但与性别无关, 建议 PCI 术后个体化使用氯吡格雷抗血小板聚集治疗。

关键词:冠心病; 氯吡格雷; 细胞色素 P4502C19 基因型; 基因多态性

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.06.004 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)06-0754-03

Analysis of polymorphism distribution of clopidogrel metabolism related gene CYP2C19 in patients with coronary artery disease in Shenyang area*

ZHAO Lianshuang, YANG Ziwei, DAI Di, GUO Xiaolin[△]

(Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China)

Abstract: Objective To analyze the genotype distribution of cytochrome P4502C19(CYP2C19) in the patients with coronary heart disease(CHD) in Shenyang area. **Methods** A total of 2 601 patients with CHD receiving percutaneous coronary artery stent (PCI) in our hospital from April 2013 to December 2015 were selected as the research subjects. The PCR microarray gene chip was used to detect the clopidogrel metabolism enzymes related CYP2C19 * 1, * 2 * 3 allele, in which CYP2C19 * 1 encoded normal enzyme activity. According to different CYP2C19 alleles, the patients were divided into different types of clopidogrel metabolism, including the extensive metabolizers (EM, * 1/* 1), intermediate metabolizers (IM, * 1/* 2, * 1/* 3), poor metabolizers (PM, * 2/* 2, * 3/* 3, * 2/* 3). **Results** The distribution of CYP2C19 genotype in CHD patients in Shenyang area from more to less was * 1/* 2, * 1/* 1, * 2/* 2, * 1/* 3, * 2/* 3 and * 3/* 3 respectively, accounting for 40.0%, 39.1%, 9.8%, 7.4%, 3.6% and 0.1% of the total number of patients; there was no statistically significant difference in gender($\chi^2=5.718, P=0.335$). EM, IM and PM clopidogrel metabolic type accounted for 39.1%, 47.4% and 13.6% respectively, there was no statistical difference in gender($\chi^2=2.310, P=0.315$). There was no statistical difference in clopidogrel metabolic type among different age groups($\chi^2=11.543, P=0.317$). **Conclusion** About 60% of CHD patients undergoing PCI carry CYP2C19 * 2, * 3 afunctional gene, but which has no relation to gender, it is suggested that clopidogrel can be used in individualized treatment against platelet aggregation after PCI.

Key words: coronary heart disease; clopidogrel; CYP2C19 gene polymorphisms; gene polymorphism

当前,经皮冠状动脉介入术(PCI)已经成为冠心病(CHD)治疗手段之一。为了降低支架内血栓形成,临床上 PCI 术后患者采用阿司匹林加氯吡格雷的双联抗血小板治疗 1 年已成为共识。2010 年 3 月美国食品药品监督管理局在氯吡格雷说明书中给予黑框警告,建议使用氯吡格雷之前,应当对患者进行氯吡格雷代谢酶细胞色素 P4502C19(CYP2C19)基因型检

测,对于 CYP2C19 功能缺失等位基因(慢代谢型)患者应考虑改用其他抗血小板治疗策略^[1]。本文旨在分析沈阳地区 CHD 患者 CYP2C19 基因型分布情况,以期临床提供个体化用药依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 4 月至 2015 年 12 月本院收治

* 基金项目:国家卫生和计划生育委员会课题(201402018)。

作者简介:赵连爽,男,副主任技师,主要从事临床分子诊断研究。 [△] 通信作者, E-mail: guo_xiaolin001@163.com。

的 CHD 患者 2 601 例。其中男 1 762 例,中位年龄 59.1 岁;女 839 例,中位年龄 64.3 岁。

1.2 方法

1.2.1 CYP2C19 基因型检测 采用聚合酶链反应微阵列芯片杂交方法,试剂和仪器为上海百傲科技有限公司配套试剂盒及 BaiO 系列仪器。标本为混匀的乙二胺四乙酸二钾抗凝静脉血 2 mL,按照试剂说明书进行操作。

1.2.2 氯吡格雷代谢型 无功能缺失等位基因的 CYP2C19 * 1/* 1 为快代谢型;携带 1 个功能缺失等位基因的 CYP2C19 * 1/* 2 和 CYP2C19 * 1/* 3 为中代谢型;携带 2 个功能缺失等位基因的 CYP2C19 * 2/* 2、CYP2C19 * 3/* 3 和 CYP2C19 * 2/* 3 为慢代型。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CYP2C19 基因型分布 2 601 例患者中,CYP2C19 基因型分布由多到少分别为 * 1/* 2、* 1/* 1、* 2/* 2、* 1/* 3、* 2/* 3 和 * 3/* 3,构成比分别为 40.0%、39.1%、9.8%、7.4%、3.6%和 0.1%。各基因型中男女所占比例比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 5.718, P = 0.335$),见表 1。

表 1 CYP2C19 基因型在不同性别中的分布[n(%)]

性别	<i>n</i>	* 1/* 1	* 1/* 2	* 1/* 3	* 2/* 2	* 3/* 3	* 2/* 3
男	1 762	704(40.0)	685(38.9)	132(7.5)	169(9.6)	2(0.1)	70(4.0)
女	839	312(37.2)	355(42.3)	60(7.2)	87(10.4)	0(0.0)	25(3.0)
合计	2 601	1 016(39.1)	1 040(40.0)	192(7.4)	256(9.8)	2(0.1)	95(3.6)

2.2 氯吡格雷代谢型分布 2 601 例患者中,携带 * 1 基因的快代谢型有 1 016 例,占 39.1%,携带 1 个 * 2 或 * 3 基因的中代谢型有 1 232 例,占 47.3%,携带 2 个 * 2 或 * 3 基因的慢代谢型有 353 例,占 13.6%。3 种代谢型中男女所占比例比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.310, P = 0.315$),见表 2。

表 2 氯吡格雷代谢型在不同性别中的分布[n(%)]

性别	<i>n</i>	快代谢型	中代谢型	慢代谢型
男	1 762	704(40.0)	817(46.4)	241(13.6)
女	839	312(37.2)	415(49.4)	112(13.4)
合计	2 601	1 016(39.1)	1 232(47.3)	353(13.6)

2.3 不同年龄段氯吡格雷代谢型分布频率比较 将 2 601 例患者分为 6 个年龄段,各年龄段各代谢型所占比例比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 11.543, P = 0.317$),见表 3。

表 3 不同年龄段患者氯吡格雷代谢型分布[n(%)]

年龄段	快代谢型	中代谢型	慢代谢型
≤40 岁	33(40.7)	36(44.4)	12(14.8)
>40~50 岁	124(36.5)	176(51.8)	40(11.7)
>50~60 岁	342(41.4)	371(44.9)	113(13.7)
>60~70 岁	309(36.2)	425(49.7)	120(14.1)

续表 3 不同年龄段患者氯吡格雷代谢型分布[n(%)]

年龄段	快代谢型	中代谢型	慢代谢型
>70~80 岁	185(42.7)	190(43.9)	58(13.4)
>80 岁	23(34.3)	34(50.8)	10(14.9)

3 讨论

氯吡格雷是一种血小板 P2Y12 受体抑制剂,相关临床研究证明了其抗血小板的作用,可显著降低 PCI 术后患者不良心血管事件的发生率^[2-4]。氯吡格雷是前体药物,需要经过小肠的吸收和药物代谢酶 CYP2C19 代谢才能转化为有活性的代谢产物,只有约 15%给药剂量发挥抗血小板的作用,在形成中间代谢产物及最终代谢产物的氧化过程中分别有 45%和 20%是由 CYP2C19 基因编码的 CYP2C19 蛋白介导^[5]。CYP2C19 基因具有很多 SNP 位点,最常见的是 CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3。CYP2C19 * 2 会导致转录蛋白的剪切突变失活,而 CYP2C19 * 3 能构成 1 个终止子,破坏转录蛋白的活性。CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 两个突变位点能解释几乎 100%的东亚人和 85%的高加索人中的相关弱代谢遗传缺陷,而其他两种等位基因 CYP2C19 * 4 和 CYP2C19 * 5 主要在高加索人中分布。大量证据证实,不同人种在 CYP2C19 底物的代谢能力有很大差异;2%~5%的高加索人是弱代谢者,而 13%~23%的亚洲人是弱代谢者^[6-7]。这是由于在亚洲人中 CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 等位基因的高频率造成的。

CYP2C19 基因多态性存在着种族差异,中国人群中 CYP2C19 功能缺失基因主要是 CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3,其中,慢代谢型在中国人群中的发生率约为 14.6%,远远高于白种人(3.3%),携带 CYP2C19 失去功能基因的患者发生不良临床事件的危险性增加 42%,亚洲人群(中国人群)携带者的危险性大于西方人^[8]。沈阳地区 2 601 例拟行 PCI 的 CHD 患者 CYP2C19 基因型分布与性别、年龄无关,差异无统计学意义($P > 0.05$),这与文献[9-10]报道一致。沈阳地区中代谢型与慢代谢型合计为 60.9%,其中慢代谢型占 13.6%,与 Liu 等^[11]报道的结果相一致,表明沈阳地区 PCI 患者使用氯吡格雷治疗应当采用个体化方案治疗。

对于 CYP2C19 功能缺失基因的患者,可以通过增加氯吡格雷剂量(600 mg 负荷剂量,150 mg/d 服用 7 d;75 mg/d 维持剂量服用 30 d),或者更换第 3 代血小板抑制剂,如普拉格雷。普拉格雷为新一代口服有效噻吩并吡啶类药物。与氯吡格雷一样,普拉格雷也是一个无活性的前体药物,需经细胞色素 P450 酶系代谢转化至活性代谢物后才能不可逆地抑制血小板上的 P2Y12 二磷酸腺苷受体。普拉格雷具有更高的前体药物和活性代谢物转化率以及更高的生物利用度,所以起效更快并能降低个体间的疗效差异,更大程度地降低主要缺血性心血管事件发生率。

参考文献

[1] Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, Writing Committee Members, et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American college of cardiology foundation(下转第 758 页)