

本文引文格式:叶三宁,贺艳,蒋芳,等.基于 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗关系指导冠心病患者抗血小板药物选择临床应用的研究[J].右江民族医学院学报,2025,47(2):270-274.

【论著与临床报道】

基于 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗关系指导 冠心病患者抗血小板药物选择临床应用的研究

叶三宁¹,贺艳¹,蒋芳¹,王欣欣²

(1. 滁州城市职业学院,安徽 滁州 239000;

2. 安徽省滁州市第一人民医院心内科,安徽 滁州 239000)

摘要:目的 研究基于 CYP2C19 基因多态性和氯吡格雷抵抗关系指导冠心病患者抗血小板药物选择的临床应用的价值。方法 纳入滁州市第一人民医院心内科 2020 年 1 月至 2023 年 6 月收治的冠心病患者 634 例,采用简单随机抽样法分为研究组($n=317$)和对照组($n=317$)。两组均行经皮冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI),对照组术后接受阿司匹林、氯吡格雷常规双联抗血小板治疗,研究组则进行 CYP2C19 基因多态性检测,并根据基因检测结果指导氯吡格雷应用或替格瑞洛替换。对比两组患者用药前后最大血小板聚集率(MAR)变化并计算血小板反应指数(PRI),以及 PCI 术后 1 年主要不良心血管事件(MACE)、安全终点事件发生率,并使用多因素 Logistic 回归模型,分析与患者术后 1 年 MACE 发生的相关因素。结果 两组用药后 7 d 时 MAR 均较用药前下降,研究组用药后 7 d 时 MAR、PRI 均低于对照组($P<0.05$)。研究组失访 21 例,对照组失访 29 例,其余患者均纳入结果分析。研究组随访期间 MACE 发生率较对照组更低($P<0.05$),两组安全终点事件发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。Logistic 多因素回归分析示,合并糖尿病是影响冠心病患者 PCI 术后 1 年内发生 MACE 的独立危险因素,基因指导治疗为保护性因素($P<0.05$)。结论 基于 CYP2C19 基因多态性和氯吡格雷抵抗关系指导冠心病患者 PCI 术后抗血小板药物选择,利于改善抗血小板治疗效果,降低 MACE 发生率,且安全性良好。

关键词:CYP2C19 基因多态性;氯吡格雷;冠心病;抗血小板药物

中图分类号:R541.4

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2025)02-0270-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.02.012

Research on the clinical application of guiding the selection of antiplatelet drugs in patients with coronary heart disease based on the relationship between CYP2C19 gene polymorphism and clopidogrel resistance

YE Sanning¹, HE Yan¹, JIANG Fang¹, WANG Xinxin²

(1. Chuzhou City Vocational College, Chuzhou 239000, Anhui, China;

2. Department of Cardiology, The First People's Hospital of Chuzhou, Anhui Province, Chuzhou 239000, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical value of guiding the selection of antiplatelet drugs in patients with coronary heart disease (CHD) based on the relationship between CYP2C19 gene polymorphism and clopidogrel resistance. **Methods** A total of 634 CHD patients admitted to the department of cardiology of the First People's Hospital of Chuzhou from January 2020 to June 2023 were enrolled and were randomly divided into a study group ($n=317$) and a control group ($n=317$) by simple random sampling method. Both groups underwent percutaneous coronary intervention (PCI). The control group received conventional dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel postoperatively, while the study group underwent CYP2C19 gene polymor-

基金项目:安徽省高校自然科学基金项目(2023AH052842)

第一作者:叶三宁,讲师,研究方向:心血管疾病,E-mail:13665505809@163.com

phism testing and was guided in clopidogrel application or switched to ticagrelor based on the genetic test results. The maximum platelet aggregation rate (MAR) changes before and after medication and the platelet reactivity index (PRI) were compared between the two groups. Additionally, the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) and safety endpoint events within 1 year after PCI was calculated. A multivariate logistic regression model was used to analyze the factors associated with the occurrence of MACE within 1 year after operation. **Results** The MAR decreased in both groups 7 days after medication compared to before medication, and the MAR and PRI in the study group were lower than those in the control group 7 days after medication ($P < 0.05$). There were 21 cases of loss to follow-up in the study group and 29 cases in the control group, and the remaining patients were included in the result analysis. The incidence of MACE during the follow-up period was lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$), with no significant difference in the incidence of safety endpoint events between the two groups ($P > 0.05$). Logistic multivariate regression analysis indicated that the comorbid diabetes was an independent risk factor for MACE within 1 year after PCI in CHD patients, and gene-guided therapy was a protective factor ($P < 0.05$). **Conclusion** Guiding the selection of antiplatelet drugs for patients with CHD after PCI based on the relationship between CYP2C19 gene polymorphism and clopidogrel resistance is beneficial for improving the efficacy of antiplatelet therapy, reducing the incidence of MACE, and demonstrating good safety.

Key words: CYP2C19 gene polymorphism; clopidogrel; coronary heart disease; antiplatelet drugs

2023 年最新发布的中国心血管健康与疾病报告显示,我国心血管疾病患病人数高达 3.3 亿,其中冠心病患者数量超过 1 139 万,且患病人数呈逐年上升趋势,在影响患者生活质量的同时也带来了严重的社会和经济负担^[1]。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是临床治疗冠心病的有效手段,且已被大量研究证实有助于心肌缺血的改善,但 PCI 术后支架内血栓形成直接影响患者预后,故有必要长期应用抗血小板药物^[2-3]。阿司匹林联合氯吡格雷是临床标准 PCI 术后抗血小板方案,但约 11%~44% 的患者对氯吡格雷低反应或无反应,即发生氯吡格雷抵抗,且氯吡格雷抵抗与心血管负性事件风险上升直接相关^[4]。研究显示,氯吡格雷经细胞色素酶 P450 代谢后方可转化为具有抗血小板聚集作用的活性产物,而作为 CYP450 酶系中重要药物代谢酶, CYP2C19 基因多态性直接影响着氯吡格雷代谢,并直接影响着抗血小板治疗效果^[5]。替格瑞洛是一种无需代谢激活即可直接作用于 P2Y₁₂ 受体并抑制血小板聚集的药物,近年来,越来越多的研究证实了替格瑞洛在 PCI 术后抗血小板治疗中的重要价值,但基于

CYP2C19 基因多态性指导抗血小板治疗药物选择的获益,当前证据的数量和质量均有限。为此,本研究纳入 634 例冠心病患者并进行 1 年随访,旨在为冠心病患者 PCI 术后抗血小板治疗方案的选择提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入滁州市第一人民医院心内科 2020 年 1 月至 2023 年 6 月收治的冠心病患者,纳入标准:①经冠状动脉造影检查明确诊断为冠心病^[6];②符合 PCI 治疗指征^[7];③预期生存期 ≥ 12 个月;④知晓研究内容并自愿参与研究。排除标准:①近期有出血性疾病发作史,或合并肝功能、凝血功能异常;②合并严重心功能不全,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $\leq 30\%$;③合并恶性肿瘤;④对阿司匹林、氯吡格雷或造影剂过敏。共纳入符合条件的患者 634 例,采用简单随机抽样法分为研究组($n = 317$)和对照组($n = 317$)。两组患者基线 LVEF、病变数量等临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究经本院医学伦理委员会批准后实施(伦理审批号 2020-01-13)。

表 1 两组患者一般临床资料比较

组别	n	性别		年龄/岁	基线 LVEF/%	病变数量	
		男	女			单支病变	多支病变
研究组	317	187(58.99)	130(41.01)	62.15 \pm 8.83	52.62 \pm 9.81	144(45.43)	173(54.57)
对照组	317	195(61.51)	122(38.49)	62.26 \pm 8.71	52.77 \pm 9.59	139(43.85)	178(56.15)
t/χ^2		0.422		0.158	0.195	0.160	
P		0.516		0.875	0.846	0.690	

注:表内计数资料数据用[n(%)]表示,计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示。

1.2 治疗方案 两组患者均由同一组医护人员完成 PCI 治疗,术后均给予阿司匹林口服,每日 1 次、每次 300 mg,1 个月后减量至每日 1 次、每次 100 mg,长期服用。对照组患者给予氯吡格雷口服,每日 1 次、每次 75 mg,持续 1 年。研究组患者行 CYP2C19 基因多态性检测,包括全血 DNA 提取、目的基因 PCR 扩增、基因芯片杂交显色等步骤,并根据检测结果进行 CYP2C19 基因型分析。其中,CYP2C19 * 1/* 1、CYP2C19 * 1/* 2、CYP2C19 * 1/* 3 基因型判定为快代谢型,抗血小板治疗方案与对照组相同,CYP2C19 * 2/* 2、CYP2C19 * 2/* 3、CYP2C19 * 3/* 3 基因型判定为慢代谢型,将氯吡格雷口服更换为替格瑞洛口服,每日 2 次、每次 90 mg,持续 1 年。

1.3 观察指标

1.3.1 血小板聚集率和反应指数 分别于服药前及服药 7 d 后检测患者最大血小板聚集率(maximum aggregation rate, MAR)变化,并计算血小板反应指数(platelet reactivity index, PRI)。采集患者肘静脉血 2 mL,置于 3.2% 枸橼酸钠抗凝真空管内,以 1200 r/min 离心 5 min,留取上层血浆即富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP);将剩余标本以 3 000 r/min 离心 6 min,留取上层血浆即贫血小板血浆(platelet-poor plasma, PPP)。将 250 μ L PRP 和 500 μ L PPP 分别置于 2 个比色杯中,向 PRP 内加入搅拌子,吸取 5 μ L 0.05 mmol/L 腺苷二磷酸加入 PRP,使腺苷二磷酸最终浓度达到 10 μ mol/L。使用血小板聚集仪检测 5 min 内最大 MAR。此外,参照 PLT VASP/P2Y12 试剂盒说明书测定 PRI, PRI 越低则表明对抗血小板治疗反应性越佳^[8]。

1.3.2 随访 采用电话随访、门诊访视等方式对患者开展为期 12 个月的随访,记录其术后 1 年主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)、安全终点事件发生。MACE 包括心源性死

亡、再发心肌梗死、靶血管再次血运重建、支架内血栓形成等。安全终点事件以出血事件发生计,参照出血学术研究会(BARC)定义, ≥ 2 级判定为小出血、 ≥ 3 级判定为大出血^[9]。

1.3.3 影响因素 按照患者 PCI 术后 1 年内是否发生 MACE,将其分别纳入发生组、未发生组,对比两组患者临床资料,将组间比较存在统计学差异的因素纳入多因素 Logistic 回归模型,分析与患者术后 1 年 MACE 发生的相关因素。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 22.0 统计学软件分析本研究相关数据,计数资料以(例数/百分比)即(n/%)表示,并采用 χ^2 检验;计量资料均符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,采用双侧 t 检验;影响因素分析采用 Logistic 多因素回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MAR 变化和 PRI 两组用药后 7 d 时 MAR 均较用药前下降,研究组用药后 7 d 时 MAR、PRI 均较对照组更低($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 MAR 变化和 PRI 比较

组别	n	MAR/%		PRI
		用药前	用药后 7 d	
研究组	317	53.51 \pm 11.06	35.36 \pm 6.72 ^a	45.88 \pm 9.02
对照组	317	53.64 \pm 10.88	41.08 \pm 7.95 ^a	54.85 \pm 10.76
t/χ^2		0.149	9.783	11.375
P		0.881	<0.001	<0.001

注:表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;与用药前比较,a: $P < 0.05$ 。

2.2 随访结果 研究组失访 21 例、对照组失访 29 例,其余患者均纳入结果分析。研究组随访期间 MACE 发生率较对照组更低($P < 0.05$),两组安全终点事件发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3、表 4。

表 3 两组患者随访期间 MACE 发生率比较

组别	n	心源性死亡	心肌梗死	靶血管再次血运重建	支架内血栓形成	其他	合计
研究组	296	1(0.34)	7(2.36)	5(1.69)	1(0.34)	5(1.69)	19(6.42)
对照组	288	2(0.69)	16(5.56)	7(2.43)	5(1.74)	6(2.08)	36(12.50)
χ^2							6.328
P							0.012

注:表内计数资料数据用[n(%)]表示。

2.3 单因素分析 发生 MACE 组与未发生 MACE 组糖尿病患病率、治疗策略比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

2.4 多因素分析 将单因素分析中组间比较存在统

计学差异的因素纳入多因素分析。按表 6 赋值,Logistic 多因素回归分析示,合并糖尿病是影响冠心病患者 PCI 术后 1 年内发生 MACE 的独立危险因素,基因指导治疗为保护性因素($P < 0.05$)。见表 7。

表 4 两组患者随访期间安全终点事件发生率比较

组别	n	小出血	大出血	合计
研究组	296	29(9.80)	8(2.70)	37(12.50)
对照组	288	25(8.68)	6(2.08)	31(10.76)
χ^2				0.428
P				0.513

注:表内计数资料数据用[n(%)]表示。

表 5 发生与未发生 MACE 患者临床资料比较

临床资料	n	发生组		未发生组		t/ χ^2	P
		(n=55)	(n=529)	(n=55)	(n=529)		
年龄/岁	584	62.23±7.64	62.08±8.81	0.122	0.903		
基线 LVEF/%	584	52.14±9.59	52.81±9.62	0.492	0.623		
性别				0.316	0.574		
男	351	35(63.64)	316(59.74)				
女	233	20(36.36)	213(40.26)				
病变数量				0.396	0.529		
单支病变	257	22(40.00)	235(44.42)				
多支病变	327	33(60.00)	294(55.58)				
合并症							
高血压	352	31(56.36)	321(60.68)	0.388	0.533		
糖尿病	159	23(41.82)	136(25.71)	6.525	0.011		
治疗策略				6.328	0.012		
常规治疗	288	36(65.45)	252(47.64)				
基因指导治疗	296	19(34.55)	277(52.36)				

注:表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料数据用[n(%)]表示。

表 6 多因素回归分析赋值表

变量名	变量类型	变量	赋值
Y	因变量	PCI 术后 1 年内发生 MACE	未发生=0,发生=1
X1	自变量	合并糖尿病	未合并=0,合并=1
X2	自变量	基因指导治疗	无=0,有=1

表 7 影响冠心病患者 PCI 术后 1 年内发生 MACE 的多因素回归分析结果

影响因素	b	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
合并糖尿病	0.498	0.122	16.662	0.009	1.645	1.295~2.090
基因指导治疗	-0.433	0.185	5.478	0.003	0.649	0.451~0.932

3 讨论

当前,阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗仍为冠心病患者 PCI 术后首选标准治疗方案,但近年来欧美和我国针对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征的诊疗指南更新,使得氯吡格雷在抗血小板治疗中的绝对地位有所动摇^[10]。其原因在于,越来越多的患者被检出 CYP2C19 基因突变,而 CYP2C19 基因突变会导致氯吡格雷抵抗,从而降低其有效血药浓度,并限制抗血小板治疗效果,增加支架内血栓形成的风险^[11]。

研究显示,白种人群 CYP2C19 基因慢代谢携带率仅为 3%、津巴布韦人群为 4%、韩国人群为 13%,而我国人群 CYP2C19 基因慢代谢携带率高达 15%~

17%^[12-13]。因此,对于我国冠心病患者而言,氯吡格雷 300 mg/d 负荷剂量、75 mg/d 维持剂量的给药模式可能亟需调整。替格瑞洛是一种无需代谢激活即可作用于 P2Y12 受体的新型抗血小板药物,其抗血小板作用主要通过阻碍腺苷二磷酸诱导下游信号传递而发挥,已有超过 2 万例多中心、随机对照研究证实了替格瑞洛在抗血小板治疗中的有效性和安全性^[14]。此次研究尝试基于 CYP2C19 基因多态性指导冠心病患者 PCI 术后抗血小板药物的使用,即将 CYP2C19 基因型慢代谢、氯吡格雷抵抗者的抗血小板药物由氯吡格雷更换为替格瑞洛,旨在取得更为理想的抗血小板聚集效果。结果显示,用药 7 d 后,研究组 MAR、PRI 均较对照组显著下降,其中,更低的 MAR 意味着研究组取得了更为理想的抗血小板聚集治疗效果,而 MAR 下降也被证实有助于冠心病患者 PCI 术后 MACE 的预防^[15]。得益于这一变化,研究组随访期间 MACE 发生率较对照组显著下降,其优势主要在于:基于 CYP2C19 基因多态性指导抗血小板药物选择,能够有效降低 PRI,以确保抗血小板治疗反应,从而预防支架内血栓形成,并在降低心血管缺血风险等方面取得显著获益,最终实现预后改善^[16]。同时,替格瑞洛对血小板的抑制过程具有可逆性,故其长期使用的安全性同样值得肯定。在本次研究中,两组患者安全终点比较差异无统计学意义,印证了上述结论。除此之外,有学者就替格瑞洛与双倍剂量氯吡格雷在预防 MACE 方面的效果开展对照研究,发现对于慢代谢型 CYP2C19 基因型患者而言,替格瑞洛的获益显著优于氯吡格雷^[17]。因此,基于 CYP2C19 基因多态性不仅有助于指导冠心病患者抗血小板药物的选择,未来替格瑞洛的广泛应用可能能够直接避免氯吡格雷低反应性的出现^[18]。本研究结果显示,除糖尿病外,基于 CYP2C19 基因多态性指导替格瑞洛替代应用,能够使冠心病患者 PCI 术后 MACE 发生风险下降 35.1%,再一次印证了基于基因指导治疗的重要意义。未来,本研究将对两组受试者开展进一步长期随访,以明确替格瑞洛停药后远期有效性和安全性,从而为抗血小板药物的选择提供更为充实的循证证据。

综上所述,基于 CYP2C19 基因多态性和氯吡格雷抵抗关系指导冠心病患者 PCI 术后抗血小板药物选择,对于改善抗血小板治疗效果、预防 MACE 发生有益,且安全性良好,值得推广应用。

参考文献:

- [1] SHAWKY A, SABIT H, NAZIH M, et al. CYP2C19 polymorphism in ischemic heart disease patients taking clopidogrel after percutaneous coronary intervention in Egypt

- [J]. *J Epidemiol Glob Health*, 2023, 13(2): 374-383.
- [2] ROCHMAWATI I D, HIDAYAT N, POMANTOW D. The effect of loss-of-function allele (CYP2C19 * 3) with Clopidogrel efficacy in coronary heart disease patients[J]. *Pharm Educ*, 2021, 21(2): 178-183.
- [3] 张先蒙, 谢骏, 张福娅. Lp-PLA2 与冠状动脉粥样硬化性心脏病的研究进展[J]. *牡丹江医学院学报*, 2022, 43(3): 136-138, 147.
- [4] LEE S H, JEONG Y H, HONG D, et al. Clinical impact of CYP2C19 genotype on clopidogrel-based antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2023, 16(7): 829-843.
- [5] NAWAZ U, NOOR M, WAHEED A. Cytochrome P-450 CYP2C19 genetic polymorphism and its relation with clopidogrel resistance [J]. *J Pak Med Assoc*, 2023, 73(12): 2388-2392.
- [6] 李宇, 王怀森, 冯晓俊, 等. 替格瑞洛对比氯吡格雷治疗携带 CYP2C19 功能缺失等位基因的轻度缺血性卒中或短暂性脑缺血发作患者有效性和安全性的系统评价[J]. *中国现代应用药学*, 2024, 41(5): 678-683.
- [7] ZHANG M, WANG J R, ZHANG Y, et al. Effects of individualized antiplatelet therapy, based on CYP2C19 genotyping, on platelet function in patients underwent percutaneous coronary intervention [J]. *Perfusion*, 2022, 37(1): 78-85.
- [8] WÓJCIK T, KAROLKO B, WIŚNIEWSKI J, et al. The influence of acute coronary syndrome on the levels of clopidogrel active metabolite and platelet inhibition in patients with and without CYP2C19 * 2(681G > A), * 3(636G > A) and ABCB1 C3435C > T gene polymorphisms [J]. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*, 2021, 17(2): 179-186.
- [9] 叶尔买克·唐沙哈尔, 阿依别克·乃比, 郭永忠. 新疆冠状动脉旁路移植术后患者氯吡格雷相关基因 CYP2C19 的多态性分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2024, 40(8): 665-668.
- [10] YUAN X Y, LIU Y, ZHANG T, et al. The prognostic difference study on the individualized clopidogrel administration in Hmong and Dong patients based on the CYP2C19 gene polymorphism after percutaneous coronary intervention [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2024, 70(8): 110-115.
- [11] 莫秀丽, 曾梨, 陈文. 冠心宁片治疗稳定性冠心病的临床疗效及对血清 VEGF、ET-1、NO 的影响[J]. *牡丹江医学院学报*, 2021, 42(3): 83-85.
- [12] 时官支, 陈国芳, 姚美雪, 等. CYP2C19 基因快检功能缺失等位基因型 sICAS 患者氯吡格雷剂量的探索研究 [J]. *徐州医科大学学报*, 2023, 43(10): 732-738.
- [13] OSAMA S, WIRTH F, ZAHRA G, et al. CYP2C19 * 2 genetic polymorphism and incidence of in-stent restenosis in patients on clopidogrel: a matched case-control study [J]. *Drug Metab Pers Ther*, 2021, 37(2): 155-161.
- [14] SUSLEYICI B, CIFTCI C, YURDAKUL S, et al. Prevalence of CYP2C19 polymorphisms in clopidogrel treated turkish patients: preliminary results, 2017 [J]. *Curr Pharmacogenomics Pers Med*, 2021, 18(2): 116-122.
- [15] 马冬娇, 陈国芳, 冯尧, 等. 强化氯吡格雷对 CYP2C19 中慢代谢型轻型卒中患者的疗效与安全性 [J]. *中国临床研究*, 2022, 35(8): 1051-1054.
- [16] LEE S Y, BAE D H, KIM M, et al. Clinical impact of platelet reactivity and gene polymorphisms in patients with ischemic heart disease after percutaneous coronary intervention [J]. *Cardiovasc Interv*, 2022, 1(4): 168.
- [17] 孙雪, 格桑罗布, 张令军, 等. CYP2C19 基因与氯吡格雷关系研究的文献计量学及可视化分析 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2021, 19(2): 36-39.
- [18] ALKATTAN A, ALMUTAIRI Y, ALSALAMEEN E, et al. The CYP2C19 genotypes and its effect on clopidogrel as an anti-platelet drug among the Arab population [J]. *Indian J Pharmacol*, 2021, 53(1): 85-87.

收稿日期: 2024-10-16; 修回日期: 2024-11-22

(本文编辑 覃黎黎)