

新疆维吾尔族ACS患者CYP2C19基因多态性与氯吡格雷抗血小板反应性的相关性研究[△]

李治纲^{1*}, 韩彩平¹, 郑丽丽², 史迎新¹, 古再丽努尔·阿卜杜柯尤木¹, 刘珊珊^{1#}(1.喀什地区第二人民医院药学部, 新疆喀什 844000; 2.新疆医科大学附属中医医院药学部, 乌鲁木齐 830001)

中图分类号 R541.4; R973⁺.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)15-1887-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.15.16

摘要 目的:探讨新疆维吾尔族急性冠脉综合征(ACS)患者CYP2C19基因多态性与氯吡格雷抗血小板反应性的相关性。方法:选取2018年1月—2019年1月新疆喀什地区第二人民医院心血管内科收治的维吾尔族ACS患者90例,予阿司匹林+氯吡格雷双联抗血小板治疗且出院后持续用药1年。检测患者血小板聚集抑制率(DPAI),评价其对氯吡格雷的反应性。采用聚合酶链式反应(PCR)-荧光探针法检测其CYP2C19*2、*3基因分型,采用PCR-直接测序法检测其CYP2C19*17基因分型。采用多因素Logistic回归分析探讨基因和非基因因素与患者DPAI的相关性。结果:90例患者中,氯吡格雷抵抗(CR)的患者有10例,非CR患者有80例。CYP2C19*2 G/G、G/A、A/A型患者分别有58、28、4例,CYP2C19*3 G/G、G/A型患者分别有88、2例,CYP2C19*17 C/C、C/T型患者分别有64、26例,各基因型频率均符合Hardy-Weinberg平衡($P>0.05$)。治疗后,CYP2C19*2 G/A、A/A型患者DAPI均较G/G型患者显著降低,且A/A型患者DAPI显著低于G/A型患者($P<0.05$);CYP2C19*17 C/T型患者DAPI较C/C型患者显著升高($P<0.05$);而CYP2C19*3 G/A与A/A型患者DAPI比较差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,CYP2C19基因多态性与新疆维吾尔族ACS患者DPAI独立相关[比值比=2.314,95%置信区间(1.569,3.144), $P=0.009$],而年龄、性别、吸烟等非基因因素与DPAI无关($P>0.05$)。结论:CYP2C19基因多态性与新疆维吾尔族ACS患者氯吡格雷抗血小板反应性有关,*2野生型患者可能具有更高的DPAI,而*17野生型患者可能具有更低的DPAI。

关键词 氯吡格雷;CYP2C19;基因多态性;血小板聚集抑制率;急性冠脉综合征;维吾尔族

Study on the Correlation between CYP2C19 Gene Polymorphisms and Antiplatelet Reactivity of Clopidogrel in Xinjiang Uygur Patients with Acute Coronary Syndrome

LI Zhigang¹, HAN Caiping¹, ZHENG Lili², SHI Yingxin¹, Guzailinuer·abudukeyoumu¹, LIU Shanshan¹(1. Dept. of Pharmacy, Kashi Second People's Hospital, Xinjiang Kashi 844000, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Affiliated TCM Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the correlation between CYP2C19 gene polymorphisms and antiplatelet reactivity of clopidogrel in Xinjiang Uygur patients with acute coronary syndrome (ACS). METHODS: Totally 90 Uygur patients with ACS who were admitted to the cardiovascular department of Xinjiang Kashi Second People's Hospital from Jan. 2018 to Jan. 2019 were selected as the study subjects. They were given anti-platelet therapy of aspirin+clopidogrel, and received the treatment continuously for one year after discharge. The platelet aggregation inhibition (DPAI) rate of the patients were determined, and the response to clopidogrel was evaluated. PCR-fluorescence probe method was used to detect genotype of CYP2C19*2 and *3, and PCR-direct sequencing method was used to detect genotype of *17. Multivariate Logistic regression analysis was adopted to investigate the correlation of gene and non-gene factors with DPAI of patients. RESULTS: Among 90 patients, there were 10 patients with clopidogrel resistance (CR) and 80 patients with non-CR. There were 58, 28 and 4 patients with CYP2C19*2 G/G, G/A, A/A genotype, respectively; there were 88 and 2 patients with CYP2C19*3 G/G, G/A genotype, respectively; there were 64 and 26 patients with CYP2C19*17 C/C, C/T genotype, respectively; the genotype frequency of each genotype was consistent with Hardy-Weinberg equilibrium ($P>0.05$). After treatment, DAPIs of patients with CYP2C19*2 G/A, A/A genotype were decreased significantly, while those of the patients with A/A genotype were significantly lower than patients with G/A genotype patients ($P<0.05$). DAPIs of patients with CYP2C19*17 C/T genotype were increased significantly, compared with C/C genotype patients ($P<0.05$). There was no statistical significance in DAPIs between CYP2C19*3 G/A and A/A genotype patients ($P>0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that CYP2C19 gene polymorphism was independently related

[△] 项目基金:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(No. 2016D01C087)

* 副主任药师, 硕士。研究方向:临床药理学。E-mail:15211030080@fudan.edu.cn

通信作者:副主任药师, 硕士。研究方向:药理学。E-mail: 85775264@qq.com

to DPAI in Xinjiang Uygur patients with ACS [OR=2.314, 95%CI (1.569, 3.144), $P=0.009$], while age, gender, smoking and other non-gene factors were not related to DPAI ($P>0.05$). CONCLUSIONS: *CYP2C19* gene polymorphism is associated with antiplatelet reactivity of clopidogrel in Xinjiang Uygur patients with ACS. *2 wild type patients may have higher DPAI, while *17 wild type patients may have lower DPAI.

KEYWORDS Clopidogrel; *CYP2C19*; Gene polymorphism; Platelet aggregation inhibition rate; Acute coronary syndrome; Uygur nationality

急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)是一种临床上常见的严重的心血管疾病。在西方国家,由ACS造成的死亡人数高达总死亡人数的1/3;在我国,ACS的发病率和病死率呈逐年上升的趋势,已成为严重危害人类健康的流行病之一^[1]。目前,阿司匹林联合氯吡格雷进行抗血小板治疗是经皮冠状动脉介入术ACS患者预防术后缺血事件再次发生的经典治疗方案^[2]。然而由于个体差异,部分患者会出现氯吡格雷抵抗(Clopidogrel resistance, CR),即疗效不佳^[3]。氯吡格雷是一种前体药物,需要经肝脏中的细胞色素P₄₅₀酶(CYP)代谢生成活性产物才能发挥药效。有证据表明,CYP同工酶亚型CYP2C19编码基因的突变与氯吡格雷疗效差异密切相关^[4]。针对不同人种的研究发现,该基因*2、*3突变会降低CYP2C19酶的活性,导致氯吡格雷不能被有效激活,从而降低药物的治疗效果;而*17突变则会增加CYP2C19酶的表达,更有利于药物疗效的发挥^[5]。

我国已经开展了有关汉族ACS患者氯吡格雷疗效与*CYP2C19*基因多态性的相关性研究,且初步证实在氯吡格雷疗效不佳的汉族患者中,*CYP2C19**1/*2型的分布频率较高^[6]。宋博凡^[7]研究了新疆维吾尔族人群*CYP2C19**2基因多态性的分布情况,发现该类人群中*CYP2C19**2各型分布频率与我国汉族人群以及欧洲人群均有明显差异;另外,李振^[8]对我国南疆地区维吾尔族人群*CYP2C19*基因型分布情况进行了研究,发现该类人群*CYP2C19*慢代谢型(*2/*2、*3/*3、*2/*3)的分布频率为4.17%,明显低于汉族人群的13.64%。但新疆维吾尔族ACS患者*CYP2C19*基因多态性与氯吡格雷抗血小板反应性是否存在关联尚不清楚。为此,本研究拟初步评价新疆维吾尔族ACS患者*CYP2C19*基因多态性与氯吡格雷抗血小板反应性的相关性,以期为该药的临床个体化应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准:符合2014年美国心脏协会(AHA)与心脏病学会(ACC)联合发布的ACS诊断标准^[9],主要包括非ST段抬高型心肌梗死等;入选前均未服用过氯吡格雷或噻氯匹定,亦未使用过肝素;年龄>18岁,性别不限;维吾尔族。排除标准:具双联抗血小板治疗禁忌证及器械过敏者;服用非甾体或甾体抗炎药者;出血体质者;近1个月内存在大手术史和深部穿刺介入史者;妊娠期或哺乳期妇女。本研究共选取2018年1月—2019年1月喀什地区第二人民医院心血管内科收治的ACS患者

90例为研究对象。

1.2 治疗方法与疗效判定

本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,所有受试者均知情同意并签署知情同意书。入院后,所有患者均接受标准的双联抗血小板药物治疗:第1日口服负荷剂量阿司匹林肠溶片(意大利Bayer S.p.A.公司,注册证号:H20130078,规格:100 mg)300 mg, qd+硫酸氢氯吡格雷片[深圳信立泰药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20000542,规格:25 mg(以C₁₆H₁₆ClNO₂S计)]300 mg, qd;第2日起口服维持剂量阿司匹林肠溶片100 mg, qd+硫酸氢氯吡格雷片75 mg, qd,并予出院后持续服用1年。

于治疗第5日患者晨起给药前,空腹抽取其外周静脉血2 mL,置于含乙二胺四乙酸(EDTA)的采血管中,于-80℃冻存,用于基因型检测。另同法抽取患者静脉血3 mL,置于含3.13%枸橼酸钠的采血管中,使用CFMS LEPU-8800型血栓弹力图仪[乐普(北京)医疗器械股份有限公司]检测血小板聚集抑制率(DPAI),该检测须在采血后2 h内完成,并将最大DPAI<20%定义为CR^[3]。

1.3 基因型检测

取“1.2”项下冻存的外周静脉血样品,采用核酸提取试剂盒(磁珠法)(深圳联合医学科技有限公司)提取DNA,采用聚合酶链反应(PCR)-荧光探针法检测患者*CYP2C19**2(rs4244285)、*CYP2C19**3(rs4986893)分型,利用PCR-直接测序法检测*CYP2C19**17(rs12248560)分型。PCR扩增于ABI 7500型荧光PCR仪(美国Applied Biosystems公司)上完成,引物由英潍捷基(上海)贸易有限公司设计、合成(序列见表1,其中F、R分别为上、下游引物,P1、P2分别为野生型、突变型匹配探针)。(1)PCR-荧光探针法。PCR反应体系(共40 μL):DNA模板5.0 μL,上、下游引物各0.8 μL,10×Ex Taq Buffer 4.0 μL, dNTP Mixture 4.0 μL,野生型匹配探针0.4 μL,突变型匹配探针0.4 μL, Takara Ex Taq酶0.5 μL,灭菌ddH₂O 24.1 μL。反应条件:95℃预变性3 min,95℃变性15 s,适宜温度下(*CYP2C19**2为60℃,*CYP2C19**3为62℃)退火45 s,共40个循环。分型鉴定:根据样品在相应检测通道内达到特定阈值的循环数(Ct)是否为40~45来判断*2或者*3的分型。(2)直接测序法。PCR反应体系(共40 μL):DNA产物5.0 μL,上、下游引物各1.2 μL,10×Ex Taq Buffer 4.0 μL, dNTP Mixture 4.0 μL, Takara Ex Taq酶0.5 μL,灭菌ddH₂O 24.1 μL。反应条件:95℃预变性

3 min, 95 °C 变性 15 s, 55 °C 退火 45 s, 72 °C 延伸 30 s, 72 °C 再延伸 3 min, 共 30 个循环。分型鉴定: 将产物送至英潍捷基(上海)贸易有限公司进行测序并通过 Sequence Scanner 2.0 软件确定分型。其中, *CYP2C19**2、*3、*17 的野生型均为 *1/*1 (681G/G、636G/G、-806C/C), 突变杂合型分别为 *1/*2 (681G/A、636G/G、-806C/C)、*1/*3 (681G/G、636G/A、-806C/C)、*1/*17 (681G/G、636G/G、-806C/T), 突变纯合型分别为 *2/*2 (681A/A、636G/G、-806C/C)、*3/*3 (681G/G、636A/A、-806C/C)、*17/*17 (681G/G、636G/G、-806T/T)。

表 1 PCR 引物序列

Tab 1 PCR primer sequence

| 基因(位点) | 等位基因 | 引物序列 | 产物大小, bp |
|--------------------------------|------|------------------------------------|----------|
| <i>CYP2C19</i> *2(rs4244285) | G/A | F: 5'-CCAGAGCTTGGCATATTGTATCT-3' | 173 |
| | | R: 5'-ACTTCTCCAAAATATCAGCTTTCCA-3' | |
| | | P1: 5'-CATTGATTATTTCCCGGAA-3' | |
| | | P2: 5'-CCACTATCATTGATTATTTCCAGG-3' | |
| <i>CYP2C19</i> *3(rs4986893) | G/A | F: 5'-CGTTTCGATTATAAAGATCAGCAA-3' | 116 |
| | | R: 5'-TTCTCAGGAAGCAAAAACCTTG-3' | |
| | | P1: 5'-CCCCTGGATCCAGGT-3' | |
| | | P2: 5'-CCCCTGAATCCA-3' | |
| <i>CYP2C19</i> *17(rs12248560) | C/T | F: 5'-ACACTGAGCATTTCCCTCTG-3' | 534 |
| | | R: 5'-AAAATACAGCAGCCTAAACATGAA-3' | |

1.4 统计学方法

采用 JMP Pro 10.0 软件对数据进行统计分析, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。对研究对象一般人口学、既往病史、行为因素等因素进行一般性描述。采用 Shapiro-Wilk 检验分析计量数据是否符合正态分布, 若符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 LSD-*t* 检验; 非正态分布的以中位数(四分位数间距)表示, 经对数转换后, 采用 χ^2 检验; 计数资料以例数或率表示, 采用 χ^2 检验。采用 Fisher's 精确检验或 χ^2 检验分析各基因型频率是否符合 Hardy-Weinberg 平衡。采用多因素 Logistic 回归分析基因和非基因因素对患者 DPAI 的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入维吾尔族 ACS 患者 90 例, 肝、肾功能均正常。其中, 男性 69 例(76.7%)、女性 21 例(23.3%); 存在吸烟史的有 20 例, 存在饮酒史的有 10 例; 伴高血压的有 36 例, 伴糖尿病的有 26 例。90 例患者中, CR 的有 10 例, 非 CR 的有 80 例, CR 发生率为 11.1%; CR 和非 CR 患者的一般临床资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 2。

2.2 *CYP2C19* 基因型分布

90 例患者中, *CYP2C19**2 野生 G/G 型有 58 例(64.4%), 突变杂合型 G/A 型有 28 例(31.1%), 突变纯合型 A/A 型有 4 例(4.4%), 等位基因 G、A 的频率分别为 80.0%、20.0%。*CYP2C19**3 野生 G/G 型有 88 例(97.8%), 突变杂合型 G/A 型有 2 例(2.2%), 未检测到突变纯合 A/A 型, 等位基因 G、A 的频率分别为 98.9%、1.1%。*CYP2C19**17 野生 C/C 型有 64 例(71.1%), C/T

表 2 氯吡格雷不同反应性患者一般临床资料比较

Tab 2 Comparison of general data of patients with different clopidogrel reactivity

| 项目 | CR (n=10) | 非CR (n=80) | 所有患者 (n=90) |
|--|------------------|------------------|------------------|
| 年龄[中位数(四分位数间距)], 岁 | 55(10) | 56(10) | 56(10) |
| 男性/女性, 例 | 7/3 | 62/18 | 69/21 |
| 吸烟史, 例(%) | 2(20.0) | 18(22.5) | 20(22.2) |
| 饮酒史, 例(%) | 1(10.0) | 9(11.2) | 10(11.1) |
| 高血压, 例(%) | 4(40.0) | 32(40.0) | 36(40.0) |
| 糖尿病, 例(%) | 3(30.0) | 23(28.8) | 26(28.9) |
| 白细胞(WBC)[中位数(四分位数间距)], $\times 10^9 L^{-1}$ | 9.8(5.3) | 9.1(4.9) | 9.3(5.1) |
| 红细胞(RBC)($\bar{x} \pm s$), $\times 10^{12} L^{-1}$ | 4.8 \pm 2.5 | 4.4 \pm 2.4 | 4.5 \pm 2.4 |
| 血红蛋白(Hb)($\bar{x} \pm s$), g/L | 135.3 \pm 70.0 | 124.4 \pm 66.1 | 128.6 \pm 68.7 |
| 血小板(PLT)[中位数(四分位数间距)], $\times 10^9 L^{-1}$ | 374.5(197.5) | 345.0(185.7) | 358.6(189.2) |
| 丙氨酸转氨酶(ALT)($\bar{x} \pm s$), U/L | 35.3 \pm 19.1 | 32.6 \pm 17.9 | 33.9 \pm 18.5 |
| 天冬氨酸转氨酶(AST)[中位数(四分位数间距)], U/L | 38.4(21.7) | 35.6(17.9) | 36.8(18.5) |
| 白蛋白(ALB)[中位数(四分位数间距)], g/L | 35.6(18.5) | 32.7(17.5) | 34.1(17.9) |
| 尿素氮(BUN)($\bar{x} \pm s$), mmol/L | 4.7 \pm 2.5 | 4.3 \pm 2.4 | 4.4 \pm 2.4 |

型有 26 例(28.9%), 未检出突变纯合 T/T 型, 等位基因 C、T 的频率分别为 85.6%、14.4%。*CYP2C19**2、*3、*17 各位点基因型频率均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P > 0.05$)。

2.3 *CYP2C19* 基因型和氯吡格雷反应性的相关性

治疗前, *CYP2C19**2、*3、*17 不同基因型患者年龄、性别、吸烟/饮酒史、合并症、WBC 等一般临床资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性(详略)。治疗后, *CYP2C19**2 G/A、A/A 型患者 DAPI 均较 G/G 型患者显著降低, 且 A/A 型患者 DAPI 显著低于 G/A 型患者 ($P < 0.05$); *CYP2C19**17 C/T 型患者 DAPI 较 C/C 型患者显著升高 ($P < 0.05$); 而 *CYP2C19**3 G/A、A/A 型患者 DAPI 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 3。

表 3 *CYP2C19* 不同基因型患者 DPAI 比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of DPAI among patients with different *CYP2C19* genotypes($\bar{x} \pm s$)

| 基因 | 基因型 | 例数 | 治疗后 DPAI, % |
|--------------------|------------|----|-------------------|
| <i>CYP2C19</i> *2 | 野生型(G/G) | 58 | 63.8 \pm 23.1 |
| | 突变杂合型(G/A) | 28 | 48.2 \pm 24.3* |
| | 突变纯合型(A/A) | 4 | 37.7 \pm 18.4** |
| <i>CYP2C19</i> *3 | 野生型(G/G) | 88 | 57.1 \pm 24.2 |
| | 突变杂合型(G/A) | 2 | 39.4 \pm 31.3 |
| <i>CYP2C19</i> *17 | 野生型(C/C) | 64 | 55.6 \pm 24.4 |
| | 突变杂合型(C/T) | 26 | 63.2 \pm 24.6* |

注: 与野生型比较, * $P < 0.05$; 与突变杂合型比较, ** $P < 0.05$

Note: vs. wild type, * $P < 0.05$; vs. heterozygous type, ** $P < 0.05$

2.4 多因素 Logistic 分析结果

以 DPAI 为因变量, 以患者年龄、性别、吸烟/饮酒史、高血压、糖尿病和 *CYP2C19* 基因多态性为自变量进行多因素 Logistic 分析。结果, 新疆维吾尔族 ACS 患者 *CYP2C19* 基因多态性与 DPAI 独立相关[比值比(OR) = 2.314, 95% CI(1.569, 3.141), $P = 0.009$], 而其余因素均与患者 DPAI 无关 ($P > 0.05$), 详见表 4(表中, 以 *CYP2C19* 基因各位点野生型为对照, 评价该基因突变对患者 DPAI 的影响)。

表4 新疆维吾尔族ACS患者DPAI的多因素Logistic分析结果

Tab 4 Multivariate Logistic regression analysis results of DPAI in Xinjiang Uygur patients with ACS

| 自变量 | OR | 95%CI | P |
|--------------|-------|-------------|-------|
| 年龄 | 1.754 | 0.712,2.124 | 0.162 |
| 性别 | 1.214 | 0.841,1.854 | 0.212 |
| 吸烟 | 1.568 | 0.822,2.015 | 0.433 |
| 饮酒 | 1.121 | 0.658,1.611 | 0.287 |
| 高血压 | 1.345 | 0.722,1.833 | 0.365 |
| 糖尿病 | 1.688 | 0.897,2.033 | 0.097 |
| CYP2C19基因多态性 | 2.314 | 1.569,3.144 | 0.009 |

3 讨论

目前,国外有关氯吡格雷代谢功能缺失基因(*CYP2C19**2、*3)和功能增强基因(*CYP2C19**17)多态性与氯吡格雷疗效的相关性研究较多;国内也已有较多关于上述基因多态性的小样本研究报告,但主要基于汉族健康人群或汉族冠心病患者^[10-11],而涉及维吾尔族ACS患者的相关研究较为鲜见。

有证据表明,*CYP2C19*功能型等位基因突变与个体氯吡格雷反应性差异存在明显的关联^[12]。该基因至少存在14个突变位点,其中*2、*3、*17是其主要的突变体。*CYP2C19**2是最常见的酶缺陷型突变位点之一,其位于第5外显子的碱基突变(681G→A)可导致翻译时丢失215~227个氨基酸,最终合成无催化活性的酶;*CYP2C19**3为第4外显子的碱基突变(636G→A),可使212位色氨酸密码子提前生成终止密码子,使得酶合成提前完成,所合成的酶催化活性降低;*CYP2C19**17位于5'侧翼区域的-806C>T处,该位点突变可使得*CYP2C19*基因转录增强,从而增加酶的表达量^[13]。

本研究结果显示,维吾尔族ACS患者中的*CYP2C19**2位点A等位基因频率为20.0%,与宋博凡^[7]研究中新疆维吾尔族人群*CYP2C19**2位点基因多态性的分布情况基本一致。秦延海等^[14]研究显示,汉族ACS患者*CYP2C19**2位点3种基因型(G/G、G/A、A/A型)频率分别为42.0%、41.7%、8.3%,与本研究中的64.4%、31.1%、4.4%不同,提示维吾尔族ACS患者的突变率略低于汉族ACS患者。本研究共检出*CYP2C19**3位点的2种基因型,即G/G、G/A型,分别有88、2例,与热依汗·依明^[15]的研究结果基本一致;共检出*CYP2C19**17位点的2种基因型,即C/C、C/T型,分别有64、26例,C、T等位基因频率分别为85.6%、14.4%,与袁圆等^[16]研究中新疆维吾尔族人群的基因型分布特征基本一致,但与该地区汉族人群的分布明显不同(汉族人群C、T等位基因频率分别为99.6%、0.4%)。

目前,新疆维吾尔族ACS患者*CYP2C19**2、*3、*17基因多态性与氯吡格雷抗血小板反应性之间是否存在关联尚未见报道。为此,本研究在检测ACS患者基因分型的基础上,采用血栓弹力图仪检测了患者的DPAI,初

步分析了上述基因多态性与患者DPAI的相关性。结果显示,治疗后,*CYP2C19**2 G/A、A/A型患者DAPI均较G/G型患者显著降低,且A/A型患者DAPI显著低于G/A型患者,提示该位点突变可降低患者DPAI,增加其CR发生的概率。*CYP2C19**3 G/G型与G/A型患者的DPAI无显著差异,提示该位点突变可能与其DPAI无关。*CYP2C19**17 C/T型患者DAPI显著高于C/C型患者,提示该位点突变可提高患者DPAI,降低其CR发生的概率,但有增加出血风险的可能。多因素Logistic分析结果也表明,与其他非基因因素(年龄、性别等)相比,*CYP2C19*基因多态性是影响维吾尔族ACS患者氯吡格雷疗效最为重要的独立影响因素。

综上所述,本研究共纳入了90例新疆维吾尔族ACS患者,考察了*CYP2C19*基因多态性与其氯吡格雷抗血小板反应性的相关性,为新疆维吾尔族患者的个体化治疗提供了参考。但本研究样本量较少,特别是*3的突变例数极少,且有关*CYP2C19**3基因多态性与患者氯吡格雷疗效的关联性以及*2、*3突变是否可与*17突变相互抵消等还有待大样本、多中心临床研究来进一步探讨。

参考文献

- [1] SAYDAM F, DEĞİRMENCI İ, BIRDANE A, et al. The *CYP2C19**2 and *CYP2C19**17 Polymorphisms play a vital role in clopidogrel responsiveness after percutaneous coronary intervention: a pharmacogenomics study[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2017, 121(1): 29-36.
- [2] DAVIS KA, MIYARES MA, DIETRICH E. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin after ischemic stroke: a review of the evidence[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2015, 72(19): 1623-1629.
- [3] BHOPALWALA AM, HONG RA, KHAN ZR, et al. Routine screening for *CYP2C19* polymorphisms for patients being treated with clopidogrel is not recommended[J]. *Hawaii J Med Public Health*, 2015, 74(1): 16-20.
- [4] HORENSTEIN RB, MADABUSHI R, ZINEH I, et al. Effectiveness of clopidogrel dose escalation to normalize active metabolite exposure and antiplatelet effects in *CYP2C19* poor metabolizers[J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(8): 865-873.
- [5] WÓJCIK T, SZYMKIEWICZ P, WIŚNIEWSKI J, et al. Distribution of polymorphisms in the *CYP2C19* and *AB-CB1* genes among patients with acute coronary syndrome in lower Silesian population[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2019, 28(12): 1621-1626.
- [6] 黄丽云,符青,陈冬琳. *CYP2C19*基因多态性对氯吡格雷抗血小板治疗疗效的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(6): 624-627.
- [7] 宋博凡. 携带*CYP2C19**2、*3功能缺失型等位基因汉族与维吾尔族患者PCI术后使用高剂量氯吡格雷的疗效对比[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2016.

替罗非班治疗急性冠状动脉综合征的快速卫生技术评估^Δ

钱晨月^{1*},张晶晶²,谢林俊³,胡展红¹,门 鹏^{4,5},杨毅恒^{4,5},朱建国^{2,6},缪丽燕^{2,6},翟所迪^{4,5},潘 杰^{1,6#}(1.苏州大学附属第二医院药剂科,江苏苏州 215004;2.苏州大学附属第一医院药剂科,江苏苏州 215006;3.苏州市立医院药剂科,江苏苏州 215002;4.北京大学第三医院药剂科,北京 100191;5.北京大学医学部药物评价中心,北京 100191;6.江苏省医疗保险研究会医疗保障与药物评价专业委员会,南京 215004)

中图分类号 R541.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)15-1891-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.15.17

摘要 目的:对替罗非班治疗急性冠脉综合征(ACS)的获益与风险进行评价,为临床药物选择和决策提供循证依据。方法:系统检索 PubMed、Cochrane 图书馆、中国知网、万方数据等国内外数据库,检索时限均为建库起至2020年4月。由2名研究人员根据纳入与排除标准独立筛选文献并提取资料。对纳入文献进行质量评价后,基于快速卫生技术评估方法,对提取的结果进行分类评价和描述性分析。结果:共纳入13篇系统评价/Meta分析和1篇药物经济学研究。与安慰剂相比,替罗非班可显著降低ACS患者的全因死亡率[OR=0.68,95%CI(0.54,0.86),P=0.0001]和主要心血管不良事件(MACE)发生率[RR=0.24,95%CI(0.14,0.40),P<0.01],同时可提高患者心肌梗死溶栓治疗(TIMI)3级发生率[OR=5.73,95%CI(2.99,10.97),P<0.01];替罗非班与依替巴肽治疗ACS的疗效相当,但替罗非班会增加ACS患者的TIMI小出血风险的发生率[RR=0.61,95%CI(0.38,0.98),P=0.04]。对于非ST段抬高型ACS患者,与安慰剂相比,替罗非班可显著降低其MACE发生率[RR=0.76,95%CI(0.61,0.96),P=0.018],但显著增加了出血风险[OR=1.49,95%CI(1.12,1.98),P=0.006],而对其全因死亡率[RR=0.80,95%CI(0.64,1.01),P=0.066]的影响则无统计学意义。对于ST段抬高型ACS患者,与安慰剂相比,替罗非班可显著降低其全因死亡率[RR=0.61,95%CI(0.35,1.05),P=0.007]和MACE发生率[RR=0.63,95%CI(0.44,0.90),P=0.007];替罗非班联合血脂抽吸亦可显著降低患者的MACE发生率[RR=2.05,95%CI(1.71,2.46),P<0.01],并显著提高其TIMI 3级发生率[OR=3.18,95%CI(2.4,4.22),P<0.01],但对出血风险的影响则无显著性差异(P>0.05)。纳入的药物经济学研究表明,使用比伐芦定治疗的患者可获得10.07 QALYs,采用肝素联合替罗非班治疗的患者可获得9.98 QALYs,比伐芦定相对于后者的增量成本-效果比为28 575.77元/QALYs,低于部分城市人均GDP的3倍。结论:替罗非班治疗ACS的有效性较好,但与依替巴肽和安慰剂相比,该药会增加一定的出血风险。采用国产比伐芦定治疗ACS比替罗非班联合肝素可能更具成本-效果优势。

关键词 替罗非班;急性冠状动脉综合征;有效性;安全性;经济性;快速卫生技术评估

[8] 李振.新疆汉族与维吾尔族心脑血管疾病患者CYP2C19基因多态性分析[D].石河子:石河子大学,2015.

[9] AMSTERDAM EA, WENGER KW, BRINDIS RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(24):e139-e228.

[10] 倪贵华.氯吡格雷代谢相关的基因多态性与脑梗死患者的血小板反应性和缺血性事件的关联研究[D].广州:南方医科大学,2018.

[11] DAI DP, HU LM, GENG PW, et al. In vitro functional analysis of 24 novel CYP2C19 variants recently found in the Chinese Han population[J]. *Xenobiotica*, 2015, 45(11):1030-1035.

[12] RAGIA G, GIANNAKOPOULOU E, KARAGLANI M, et al. Frequency of CYP₄₅₀ enzyme gene polymorphisms in the Greek population: review of the literature, original findings and clinical significance[J]. *Drug Metabol Drug Interact*, 2014, 29(4):235-248.

[13] CUI H, LIN S, CHEN X, et al. Correlation between SNPs in candidate genes and verifynow-detected platelet responsiveness to aspirin and clopidogrel treatment[J]. *Cardio-vasc Drugs Ther*, 2015, 29(2):137-146.

[14] 秦延海,古丽扎尔·买买提明,等.维吾尔族、哈萨克族、汉族人群CYP2C19基因多态性分析[J].*重庆医学*, 2015, 44(33):4632-4634.

[15] 热依汗·依明.汉族、维吾尔族人群氯吡格雷代谢相关CYP2C19基因多态性分析[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2014.

[16] 袁园,赵军,郁长治,等.新疆汉族和维吾尔族人群细胞色素P₄₅₀ 2C19*17基因的单核苷酸多态性研究[J].*中国临床药理学杂志*, 2017, 33(16):1546-1548.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.31700722);江苏省药学会-奥赛康医院药学基金项目(No.A201913)

* 主管药师,硕士。研究方向:药物基因组学、药物经济学。E-mail:qianchenyue0824@foxmail.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:医院药学、药物经济学。电话:0512-67783423。E-mail:panykpan@163.com

(收稿日期:2020-01-19 修回日期:2020-06-08)
(编辑:张元媛)