

# 基因型检测在氯吡格雷个体化抗血小板治疗中的应用价值

刘俊\*, 朱艳虹, 栾家杰, 汪魏平(皖南医学院弋矶山医院药剂科, 安徽芜湖 241001)

中图分类号 R540 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)12-1097-02  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.12.14

**摘要** 目的:探讨基因型检测在氯吡格雷个体化抗血小板治疗中的应用价值。方法:分析两例患者因基因型差异导致联合使用相同剂量的阿司匹林和氯吡格雷抗血小板治疗后分别引起出血和血栓形成的案例。结果:案例1患者基因型为CYP2C19\*1/\*17突变杂合型,而案例2患者为CYP2C19\*2/\*3突变杂合型、ABCB1-3435C/T突变纯合型(TT),这可能是两例患者给予相同方案治疗后分别引起出血和血栓形成的不同临床事件的原因。结论:氯吡格雷疗效存在高度变异性,且与基因多态性存在明显关联性。基因型检测有助于制订科学合理的抗血小板个体化治疗方案,保障患者用药安全、有效。

**关键词** 氯吡格雷;基因多态性;出血;血栓

## Application Value of Genotype Test on Individual Antiplatelet Therapy with Clopidogrel

LIU Jun, ZHU Yan-hong, LUAN Jia-jie, WANG Wei-ping(Dept. of Pharmacy, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Anhui Wuhu 241001, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the application value of genetic test in individual antiplatelet therapy with clopidogrel. METHODS: It had been described that 2 patients suffering from hemorrhage and thrombosis respectively after receiving combination antiplatelet therapy of aspirin and clopidogrel due to genotype diversities. RESULTS: The genotype of patient in case 1 was CYP2C19\*1/\*17 heterozygotes, while that in case 2 was CYP2C19\*2/\*3 heterozygotes and ABCB1-3435C/T homozygotes (TT), which may be the reasons that 2 patients suffered from hemorrhage or thrombosis after receiving same therapy. CONCLUSIONS: The effect of clopidogrel presented highly variability, which was associated with genetic polymorphism obviously. Genetic test contributes to the development of scientific and rational antiplatelet therapy to ensure safety and effectiveness of drug use.

**KEYWORDS** Clopidogrel; Gene polymorphism; Hemorrhage; Thrombosis

氯吡格雷是二磷酸腺苷(ADP)受体阻断药,其可与血小板膜表面ADP受体结合,使纤维蛋白原无法与血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa结合,从而抑制血小板相互聚集,其可显著降低急性冠状动脉综合征(ACS)非血运重建患者的死亡率与其他心血管事件的发生率,是ACS和经皮冠状动脉介入(PCI)术后的基础抗血栓药物。然而,氯吡格雷的疗效存在高度变异性,在常规剂量的氯吡格雷治疗者中有4%~30%的患者会出现氯吡格雷抵抗或称“治疗反应变异”,导致PCI术后仍有部分患者发生支架内血栓形成。有研究表明,遗传多态性与氯吡格雷的疗效存在明显的关联性<sup>[1]</sup>。为此,笔者介绍两例基因导向的氯吡格雷抗血小板治疗的案例,旨在探讨基因型检测在氯吡格雷个体化治疗中的应用价值。

## 1 案例分析

### 1.1 案例1

患者男性,76岁,因突发左侧腰部疼痛伴肉眼血尿6h入院。患者既往有高血压,规律服用降压药物,血压控制平稳,否认吸烟、饮酒史,否认药物、食物及其他过敏史。2个月前在我院行PCI术,术后给予口服阿司匹林(0.1 g/d)和氯吡格雷(75 mg/d)抗血小板、单硝酸异山梨酯(20 mg, bid)改善冠脉循环、阿托伐他汀钙(20 mg/d)调脂治疗。入院时体格检查示:体温37.2℃,脉搏85次/min,呼吸16次/min,血压130/80 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),左肾区叩击痛。实验室检查:尿隐血(+++),白细胞(±),红细胞235个/μl,红细胞19个/高倍视野

(HP),白细胞3个/HP。肾功能及泌尿系超声检查未见明显异常。入院诊断:血尿待查;冠心病,PCI术后;高血压3级(极高危组)。遂立即停用阿司匹林和氯吡格雷,并给予解痉、补液、利尿、止血等对症支持治疗。连续治疗2d后,患者尿液颜色恢复正常,左侧腰痛明显缓解。氯吡格雷基因型检测:细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)2C19\*2(GG)、CYP2C19\*3(GG)、CYP2C19\*17(CT)、三磷酸腺苷黏合转运体B1(ABCB1)-3435C/T(CC)。复查尿常规示红细胞计数阴性,考虑为氯吡格雷所致药物性血尿。抗血小板治疗方案调整为口服阿司匹林0.1 g/d。继续治疗3d患者未再出现血尿,左侧腰痛基本消失后出院。

### 1.2 案例2

患者男性,80岁,因突发心前区疼痛伴双下肢乏力1d入院。患者既往有高血压和2型糖尿病,坚持服用左旋氨氯地平、二甲双胍和瑞格列奈,自诉血压及血糖控制平稳,有吸烟史20余年,20支/d,已戒断5年,否认饮酒史,否认药物、食物及其他过敏史。3年前在外院行PCI术,并植入两枚药物涂层支架。术后患者持续服用氯吡格雷(75 mg/d)、阿司匹林(0.1 g/d)、单硝酸异山梨酯(20 mg, bid)、阿托伐他汀钙(20 mg/d)、琥珀酸美托洛尔(47.5 mg/d)和奥美拉唑(20 mg, bid)。入院时体格检查示:体温36.5℃,脉搏70次/min,呼吸19次/min,血压130/70 mm Hg,心电图呈窦性心律,心率88次/min,Ⅱ、Ⅲ、aVF、V1~4导联呈QS波,ST段抬高0.1~0.3 mV。实验室检查:空腹血糖8.56 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)7.1%;天冬氨酸氨基转移酶118 U/L,肌酸激酶431 U/L,肌酸激酶同工酶30 U/L;肌钙蛋白0.73 ng/ml;其余未见明显异常。入院诊断:

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0553-5739177。E-mail: Xiaoyu234561@sina.com

冠心病,急性前壁心肌梗死,陈旧性下壁、后壁心肌梗死,PCI术后;高血压3级(极高危组);2型糖尿病。入院后即行冠状动脉造影,结果显示左冠状动脉前降支支架内血栓形成。遂再次行PCI术,并于原支架近端植入一枚药物涂层支架。术后给予抗凝、营养心肌、控制血压和血糖、保护胃黏膜、调脂等对症处理,并继续给予服用阿司匹林(0.1 g/d)和氯吡格雷(75 mg/d)双重抗血小板治疗。术后第2天患者症状明显好转,复查心肌酶谱和肌钙蛋白均较前明显下降,心电图未见特异性改变。氯吡格雷基因型检测:CYP2C19\*2(GA)、CYP2C19\*3(GA)、CYP2C19\*17(CC)、ABCB1-3435C(TT)。将抗血小板治疗方案调整为氯吡格雷150 mg/d和阿司匹林0.1 g/d。连续治疗5 d后,患者病情好转出院。

## 2 讨论

阿司匹林联合氯吡格雷是PCI术后抗血小板治疗的金标准。相关指南推荐PCI术后应给予阿司匹林0.1 g/d长期治疗并联合氯吡格雷75 mg/d至少使用1年<sup>[2]</sup>。氯吡格雷75 mg/d是基于正常人群的研究而得出的剂量与疗效平衡值,亦是目前临床的常规维持剂量,然而临床发现,该剂量并不适用于所有人群,尤其是ACS和糖尿病患者。上述两例患者PCI术后均给予常规剂量阿司匹林和氯吡格雷双重抗血小板治疗后却出现不同的临床事件,案例1患者出现出血事件,而案例2则引发了血栓的形成。

CYP2C19和ABCB1基因多态性与氯吡格雷疗效存在明显关联性,尤其是CYP2C19基因多态性是导致氯吡格雷疗效差异的重要影响因素。CYP2C19\*2和\*3为功能缺陷型等位基因,其在亚洲人群中突变频率分别为30%~50%和5%~10%<sup>[3]</sup>。携带CYP2C19\*2和\*3等位基因者为CYP2C19慢代谢型,此类人群氯吡格雷体内活化速率降低、活性代谢产物减少、抗血小板活性降低,CYP2C19\*2突变型患者发生支架内血栓的风险是非携带者的3倍<sup>[4-5]</sup>。Meta分析的结果表明,在服用氯吡格雷的患者中,携带1~2个CYP2C19功能缺陷型等位基因的患者发生不良临床事件的危险性可能会增加42%,其中亚洲人群的危险性大于西方人群<sup>[6]</sup>。2010年3月,美国食品与药品管理局发出警告并在氯吡格雷药品说明书上添加黑框警示,强调CYP2C19\*2和\*3等位基因对氯吡格雷代谢有着重要影响,CYP2C19慢代谢者服用氯吡格雷具有潜在的因疗效减弱而增加心血管事件的风险。因此,在我国人群中服用氯吡格雷的患者检测CYP2C19\*2和\*3基因型也具有临床指导意义。CYP2C19\*17是功能增强等位基因,其在我国人群中的突变频率为1.2%~3%,CYP2C19\*17携带者与氯吡格雷反应增强及出血危险性有关<sup>[7]</sup>。此外,氯吡格雷在小肠的吸收受到ABCB1基因编码的质子泵P糖蛋白(P-gp)调控,ABCB1基因发生突变可导致氯吡格雷肠道吸收减少,进而影响氯吡格雷临床疗效,引起氯吡格雷抵抗。携带ABCB1-3435 TT型个体较携带CT/CC型个体发生死亡、心肌梗死和卒中的风险增加了72%<sup>[8]</sup>;而携带2个CYP2C19功能缺陷型等位基因和1个ABCB1突变型等位基因的患者心血管事件危险性是非携带者的5倍<sup>[9]</sup>。

本研究的两例患者基因型存在明显差异,案例1患者基因型为CYP2C19\*1/\*17突变杂合型,其氯吡格雷代谢明显增强;而案例2患者为CYP2C19\*2/\*3突变杂合型、ABCB1-3435C/T突变纯合型(TT),氯吡格雷肠道吸收及肝脏代谢均明显减弱,心血管事件发生的风险明显增加。因此,基因型差异可能是导致两例患者给予相同剂量的阿司匹林和氯吡格雷而产生不同临床结局的重要影响因素。与标准剂量氯吡格雷比较,双

倍维持剂量(150 mg/d)的氯吡格雷强化抗血小板治疗可明显降低PCI术后支架内血栓的发生率且不增加患者出血风险<sup>[10]</sup>。因此,依据两例患者基因型差异分别停用氯吡格雷和将氯吡格雷剂量加倍,可实现氯吡格雷抗血小板个体化治疗。

尽管目前关于基因型检测尚存在着争议,但对高危患者进行基因型检测仍有必要。国外也曾报道,对于PCI术后服用氯吡格雷疗效不佳的患者通过基因型检测调整治疗方案后,患者未见心血管不良事件的发生<sup>[11]</sup>。因此,基因型检测将有助于携带突变基因的患者选择适当的个体化抗血小板治疗方案,如增加或减少氯吡格雷的给药剂量或换用其他抗血小板药物,从而提高临床疗效,并减少患者心血管不良事件的发生,以确保临床药物治疗效果最大化,不良反应最小化,实现血栓性疾病的个体化治疗。

## 参考文献

- [1] 祝锦,刘丽宏.氯吡格雷药物基因组学研究进展[J].中国新药杂志,2013,22(15):1774.
- [2] 布伦,张闯,华宁,等.氯吡格雷双倍剂量对冠脉介入术后氯吡格雷抵抗患者缺血及出血事件的影响[J].中国误诊学杂志,2012,12(8):1770.
- [3] 张昌琳,朱宁.细胞色素P450 2C19多态性对氯吡格雷的反应性研究进展[J].心血管病学进展,2011,32(6):858.
- [4] Costach II, Rusu C, Ivanov I, et al. Clopidogrel resistance-risk factor in patients with acute coronary syndromes [J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2012,116(2):383.
- [5] 赵莉,张相林.CYP2C19基因型检测在氯吡格雷治疗急性冠状动脉综合征中的应用价值[J].中国药理学杂志,2012,47(20):1671.
- [6] Jang JS, Cho KI, Jin HY, et al. Meta-analysis of cytochrome P450 2C19 polymorphism and risk of adverse clinical outcomes among coronary artery disease patients of different ethnic groups treated with clopidogrel[J]. *Am J Cardiol*, 2012,110(4):502.
- [7] 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.
- [8] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, 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.
- [9] Simon T, Verstuyft C, Mary-krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2009,360(4):363.
- [10] 郑晓玲.双倍维持剂量氯吡格雷对经皮冠状动脉介入治疗术后患者的影响[J].实用心脑血管病杂志,2013,21(6):46.
- [11] Wight RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA Focused updated of guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: updating the 2007 guideline[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011,57(19):1920.

(收稿日期:2013-10-29 修回日期:2013-12-01)