

基因分型指导下1例支架内再狭窄的个体化治疗

西娜

(解放军第309医院药剂科, 北京 100091)

【摘要】目的:探讨基因分型在经皮冠状动脉介入(PCI)术后支架内再狭窄患者个体化治疗中的作用。**方法:**为1例PCI术后发生支架内再狭窄的患者检测与抗血小板治疗相关的基因型,依据基因分型、药物相互作用等方面制定个体化治疗方案并随访1年。**结果:**用药方案调整后,患者病情好转,生活质量明显改善,1年内未发生任何不良心血管事件及药物不良反应。**结论:**依据基因型和药物相互作用等因素综合为患者实施个体化给药,可降低患者血栓形成和出血的风险,保障患者用药安全、有效,值得临床推荐。

【关键词】基因分型;支架内再狭窄;氯吡格雷抵抗;阿司匹林抵抗

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)04-0073-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.04.018

Individualized therapy of one patient with in-stent restenosis under the guidance of genotyping

XI Na

(Department of Pharmacy, The 309th Hospital of PLA, Beijing 100091, China)

【Abstract】 Objective: To explore the role of genotyping in individualized therapy of the patient with in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention. **Methods:** The clinical pharmacist tested the genotype associated with antiplatelet treatment for the patient, developed appropriate individualized treatment plans according to the genotyping and drug interactions and followed up the patient for 1 year. **Results:** After the adjustment of the medication, the quality of the patient's life improved significantly without any adverse cardiovascular events or adverse drug reactions within one year. **Conclusion:** The safe and effective individualized therapy for patients can be implemented according to genotyping and drug interactions, which could reduce the risk of thrombosis and hemorrhage of patients and be worthy to clinical recommendation.

【Keywords】 genotyping; in-stent restenosis; clopidogrel resistance; aspirin resistance

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)是一种常见的心血管疾病,可导致心律失常、心衰甚至猝死,严重影响患者的生活质量和寿命。冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)已成为治疗ACS的最有效方法,但支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的发生成为目前影响预后的主要因素^[1]。ISR是指支架置入术后6~9个月冠脉造影发现其管腔净丢失率 $\geq 50\%$,发生率约10%~50%,术后3~6个月为高峰期,死亡率高达15%~45%^[2]。PCI术后,抗血小板聚集是预防ISR发生的关键。然而,即使成功实施PCI术并给予双联抗血小板治疗,仍有5%~30%的患者因为存在与基因多态性相关的阿司

匹林抵抗和(或)氯吡格雷抵抗而发生不良心血管事件^[3-4]。笔者通过回顾1例基因分型指导下PCI术后ISR患者的个体化治疗,探讨基因分型指导合理用药的作用与意义。

1 病例介绍

患者,男,72岁,因“反复胸痛1年余,再发伴加重1周”入院。既往有“慢性胃炎”,否认“高血压、糖尿病”等病史,否认饮酒、吸烟史、药物、食物等过敏史。2013年3月25日患者无明显诱因出现胸痛,位于胸骨中段,范围呈一个手掌大小,呈压榨性疼痛,每次持续约15 min后自行缓解,无气促、出汗、反酸、呕吐等不适,诊断为“不

【收稿日期】2014-03-12

【作者简介】西娜,女,主管药师,研究方向:临床药学、个体化基因用药指导, Tel: (010) 66775099, E-mail: xxabc2012@163.com

稳定型心绞痛”，后至本院行急诊PCI术，右冠和前降支分别植入药物支架2枚和1枚，术后患者坚持低盐低脂饮食，规律服用阿司匹林肠溶片（0.1 g，qd）、硫酸氢氯吡格雷片（75 mg，qd）、阿托伐他汀钙片（20 mg，qn）、琥珀酸美托洛尔缓释片（47.5 mg，qd）、奥美拉唑镁肠溶片（20 mg，qd）。2013年8月4日患者无明显诱因再次出现胸前区疼痛，约持续30 min，伴腹痛、反酸、气促、出汗，入本院对症处理后未见明显缓解。

入院查体：T 36.5℃，P 75次/min，R 20次/min，BP 106/72 mmHg(1mmHg=0.133 kPa)。双肺呼吸音清，未闻及干湿性啰音和胸膜摩擦音。心率75次/min，未闻及病理性杂音和额外心音。腹软，左中上腹有压痛，无反跳痛。双下肢无水肿。心电图检查：窦性心律，心率80次/min，II、III、avF、V4-V6导联ST段压低0.05 mV，V1~V2导联可见病理性Q波。生化检查：cTnI 1.74 μg/L、CK-MB 7.73 ng/mL、Myo 43.0 μg/L、空腹血糖7.4 mmol/L、CRP 60.89 mg/L、LDH同工酶111 U/L、HbA1c 6.1%、TC 6.14 mmol/L、TG 1.49 mmol/L、LDL-C 3.90 mmol/L，其余未见明显异常。入院诊断：冠状动脉粥样硬化性心脏病，右冠及前降支支架植入术后，NSTEMI，心功能II级，慢性胃炎。辅助检查：心脏彩超提示左室前壁心肌梗死；左室、左房略大，左室心尖部室壁瘤形成；左室舒张功能减低，收缩功能减低（EF=38%）。2013年3月生化检查：空腹血糖7.5 mmol/L，TC 6.06 mmol/L，TG 3.49 mmol/L，LDL-C 4.30 mmol/L，其余未见明显异常。心脏彩超：各心腔大小正常；主动脉硬化；左室舒张功能减低、收缩功能正常（EF=61%）。

2 治疗经过及用药方案调整

2.1 初始治疗

患者入院后行急诊冠状动脉造影，结果：前降支为近中段原支架内狭窄，狭窄程度为90%~98%，病变长度为30 mm；回旋支呈粥样硬化样病变，可见多处轻度局限性狭窄；右冠脉中远段支架内狭窄，狭窄程度为90%~99%，病变长度为25 mm。后前降支球囊预扩张后见支架近段残余狭窄60%，遂于原支架近段植入Resolute药物支架3.0 mm*20 mm，右冠球囊扩张后未植入支架。术后初始治疗方案为：低分子肝素钠注射液（4 000 u，q 12 h SC）抗凝，阿司匹林肠溶片（0.1 g，qd）、硫酸氢氯吡格雷片（75 mg，qd）抗血小板，阿托

伐他汀钙片（20 mg，qn）调脂，奥美拉唑镁肠溶片（20 mg，qd）、依卡倍特钠颗粒（1 g，tid）及铝镁加混悬液（1.5 g，tid）护胃，琥珀酸美托洛尔缓释片（47.5 mg，qd）抗心肌缺血。术后第2天，患者胸痛症状明显缓解，复查cTnI 0.48 μg/L、CK-MB 3.46 ng/mL、Myo 34.0 μg/L，心电图未见特异性改变，治疗方案不变。

2.2 治疗经过及方案调整

结合该患者的病情和用药特点，临床药师提出了以下调整治疗方案的建议。

2.2.1 抗血小板药物 患者PCI术后一直规律服用双抗药物仍发生ISR，需检测相关基因型以排查是否与基因突变引起的阿司匹林和氯吡格雷抵抗有关，结果如下。阿司匹林：*GP IIIa P1^{A2}*基因（*TT*）、*PEAR1 (G>A)*基因（*GG*），*GP IIIa P1^{A2} (T>C)* *CC*型患者行支架术后，其亚急性血栓事件发生率是*TT*型的5倍，需要更高剂量阿司匹林才能达到抗凝效果^[5]，患者未发生基因突变，故不用调整剂量。氯吡格雷：*CYP2C19*2 (GG)*、*CYP2C19*3 (AA)*、*CYP2C19*17 (CC)*、*PON1-576 (GA)*、*ABCB1-3435 (CT)*。患者*CYP2C19*基因为*3/*3突变，属慢代谢型，酶活性明显减弱，常规剂量（75 mg，qd）的氯吡格雷在体内产生的活性代谢物减少，抑制血小板聚集作用下降，故形成血栓风险增加^[6]。患者的PON1-576位碱基G突变为A，与*GG*型相比，其水解生成活性巯基衍生物的能力降低，有部分氯吡格雷抵抗风险^[7]。*ABCB1*编码区第3435位碱基C变为T，转运效率下降，生物利用度下降，心血管事件发生率明显高于*CC*型^[8]。综上，该患者氯吡格雷的生物利用度较低，且体内活性代谢物减少，形成血栓风险较大，建议氯吡格雷调整至150 mg·d⁻¹或加用西洛他唑，或选用新型抗血小板药物替代氯吡格雷。医嘱采纳，将抗血小板治疗方案调整为阿司匹林肠溶片（0.1 g，qd po）和替格瑞洛片（90 mg，bid po）。

2.2.2 质子泵抑制剂 患者长期服用奥美拉唑，它与氯吡格雷联用时可竞争CYP450 2C19酶结合位点，从而抑制后者的生物转化。奥美拉唑还是CYP2C19酶的强抑制剂，故更加会削弱氯吡格雷的药效^[9]，遂建议医生换用泮托拉唑（40 mg，qd），因具有独特的硫酸化代谢旁路，当与氯吡格雷联用时，其可通过旁路代谢，大大减少对氯吡格雷体内转化的干扰。

2.2.3 降脂类药物 氯吡格雷与阿托伐他汀的代谢均与CYP450 3A4酶相关，且后者与CYP450的亲合力更

强,有可能影响氯吡格雷的生物转化,故建议换用主要经CYP2C9代谢的瑞舒伐他汀。鉴于患者TC和LDL-C既往控制不佳,建议加用依折麦布联合强化降脂^[10]。医嘱采纳,调脂方案变为瑞舒伐他汀(20 mg, qn)和依折麦布片(10 mg, qd),建议密切关注患者肌痛肌病的不良反应及肝功能的变化。

2.2.4 抑制心室重构药物 对比患者两次入院的心脏彩超结果,心梗后5个月内患者已发生了明显的心室重构和心衰,RAAS激活是引起心室重构的重要原因,故建议医生加用盐酸贝那普利片(5 mg, qd po)抑制心室重构,减缓心衰发展进程,医嘱采纳。持续治疗5 d后,患者病情好转给予出院。随访1年内患者各项指标均在正常范围内,生活质量明显改善,无任何不良心血管事件及药物不良反应发生。

3 讨论

3.1 ISR与抗血小板药物抵抗

随着双联抗血小板治疗方案的普及,抗血小板药物抵抗或低反应性已成为ACS患者PCI术后6个月内支架内血栓形成和心源性死亡的独立预测因子^[11]。孔德玉等^[12]调查显示氯吡格雷抵抗发生率约为22%,CREST^[13]研究指出氯吡格雷低反应发生率可达67%,明显高于阿司匹林抵抗,此患者进行了基因检测并被证实确实存在氯吡格雷抵抗。

3.2 氯吡格雷抵抗与基因型

氯吡格雷是不具有生物学活性的药物前体,口服经小肠吸收后肝脏代谢。它在小肠的吸收受到编码外排功能的ABCB1基因的调控。85%药物前体通过酯酶代谢为无活性形式,只有15%通过肝脏内CYP450系统代谢。CYP2C19在其中发挥了重要作用,CYP2C19*2和CYP2C19*3是主要的功能缺失等位基因,均能造成CYP2C19酶活性的降低或完全丧失^[14-15]。根据CYP2C19基因型可将患者对氯吡格雷的不同反应分为:快代谢型、中等代谢型和慢代谢型,该患者即属于CYP2C19*3/*3慢代谢型。

3.3 消除抗血小板药物抵抗方法

新型抗血小板药物的应用有助于减少或消除药物抵抗这一现象,PLATO研究^[15]结果显示,服用替格瑞洛的患者较氯吡格雷发生心脏病事件、中风或死亡的危险性下降16%。患者换用的替格瑞洛不需要经过CYP2C19代谢,也避免了与PPI及他汀类药物发生相互作用。

本例患者基于基因分型及药物相互作用换用了个体化给药方案后,生活质量得到明显改善,提示基

因检测对于PCI术后的特殊患者尤其是高危人群是很有必要的。通过基因检测可筛选出易发生血栓或出血的人群,并避免使用对抗血小板药物作用影响较大的药物,可以更好的为患者改善愈后,值得临床推荐。

【参考文献】

- [1] 张婧娴,刘同库.冠状动脉植入支架术后发生支架内再狭窄的影响因素探究[J].医学综述,2014,20(23):4297-4299.
- [2] 张丽.冠状动脉支架内再狭窄的研究进展[J].山东医药,2013,53(33):98-99,107.
- [3] 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):46-47.
- [4] 曹良元,闫国强.细胞色素P450 2C19基因多态性检测与氯吡格雷临床应用的相关性研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(4):433-434.
- [5] 徐旭,陈忠云,李晓峰,等.阿司匹林抵抗与基因多态性[J].中国医药导报,2012,9(35):61-63.
- [6] 刘雯,苗佳.CYP2C19基因多态性与个体化治疗的研究进展[J].华西医学,2014,29(12):2382-2386.
- [7] 郭志福,陈少萍.药物基因组学指导下的个体化抗栓治疗[J].药学服务与研究,2014,14(4):254-257.
- [8] 路英杰,王立峰.ABCB1与氯吡格雷抵抗的研究进展[J].现代生物医学进展,2012,12(10):1989-1991.
- [9] 蒋蔚茹,钟良.氯吡格雷与质子泵抑制剂的相互作用[J].上海医药,2013,34(21):16-19.
- [10] 魏鹏,吴强,付强.瑞舒伐他汀联合依折麦布对急性冠状动脉综合征患者血脂及超敏C反应蛋白的影响[J].中华临床医师杂志(电子版),2012,6(23):7540-7542.
- [11] Palmerini T, Dangas G, Mehran R, et al. Predictors and implications of stent thrombosis in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ACUITY Trial[J].Circ Cardiovasc Interv, 2011, 4(6):577-584.
- [12] 孔德玉,陈俊,李春坚,等.冠心病患者阿司匹林与氯吡格雷抵抗发生情况的调查研究[J].南京医科大学学报:自然科学版,2013,33(6):788-791.
- [13] Sambu N, Radhakrishnan A, Dent H, et al. Personalised antiplatelet therapy in stent thrombosis: observations from the Clopidogrel Resistance in Stent Thrombosis(CREST) registry[J].Heart, 2012, 98(9): 706-711.
- [14] Simon T, Steg P G, Gilard M, et al. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P4502C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) registry[J].Circulation, 2011, 123(5):474-482.
- [15] Wallentin L, James S, Storey R F, et al. Effector of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial[J].Lancet, 2010, 376(9749): 1320-1328.