

氯吡格雷基因多态性与血栓弹力图相关性研究

裴斐¹, 韩毅²

(1. 解放军总医院 临床药学中心, 北京 100853; 2. 山东省千佛山医院 药剂科, 济南 250014)

【摘要】 目的:通过探讨 *CPY2C19* 基因多态性与抗血小板活性的相关性, 明确中国人群冠心病患者中 *CPY2C19* 基因多态性与血栓弹力图相关性, 提出个体化给药建议, 确保患者疗效, 提升临床药学学科服务水平。**方法:**临床药师按照患者的疾病诊断、现病史以及主诉等进行初步入组 100 名冠心病患者, 通过药师工作站等工作平台实时跟踪患者的抗血小板治疗方案的调整, 并在日常床旁问诊中了解患者的抗血小板治疗效果。对于确定入组的患者应跟踪并详细记录其血栓弹力图以及 *CYP2C19* 基因型的测定结果, 以便后期确定氯吡格雷相关基因多态性在冠心病患者中的分布规律以及氯吡格雷相关基因型与剂量调整及血小板聚集率的相关性。**结果:**100 例入组患者, 慢代谢型有 16 例, 占 16%, 中间代谢型 36%, 快代谢型为 48%。在 45 例患者血栓弹力图中, ADP 抑制率不达标者占 62.2% (28/45)。**结论:**临床药师与临床医师应根据血栓弹力图与 *CYP2C19* 的基因测定相结合, 最终确定患者的个体化抗血小板治疗方案。建议冠心病患者应尽快进行氯吡格雷基因型测定, 在治疗期间可根据临床疗效适当进行血栓弹力图进行抗血小板活性验证。

【关键词】 基因多态性; 氯吡格雷; 血栓弹力图

【中图分类号】 R541.4

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)09-0021-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.09.005

Association between clopidogrel gene polymorphism and thromboembolism

PEI Fei¹, HAN Yi²

(1. Department of Clinical Pharmacy Center, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China; 2. Department of Pharmacy, Qianfoshan Hospital of Shandong Province, Jinan 250014, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the relationship between *CPY2C19* gene polymorphism and antiplatelet activity, specifically in the Chinese population, to elucidate the correlation of *CPY2C19* gene polymorphism and thromboelastogram in patients with coronary heart disease (CHD), to give recommendations of individualized dosage, and ensure therapeutic efficacy, improve the level of clinical pharmacy service. **Methods:** According to the patient's diagnosis, 100 patients were enrolled the study. The following information were recorded: result of thromboelastogram and *CYP2C19* genotype, dose adjustment according to genotyping, and clinical response of antiplatelet treatment. The distribution of *CYP2C19* genotype in Chinese CHD patients, and correlation of clopidogrel dose adjustment and platelet aggregation rate were analyzed. **Results:** Sixteen percent of the 100 patients were poor metabolizers, 36% were intermediate metabolizers and 48% were rapid metabolizers. Of the 45 patients received thromboelastogram, the ADP inhibition rate in 28 patients were below target rate. **Conclusion:** Clinical pharmacists and clinical physicians should consider the results of thromboelastogram as well as *CYP2C19* genotype to determine the patient's individualized antiplatelet therapies. CHD patients should test clopidogrel genotype as soon as possible, and the antiplatelet activity to verify the clinical curative effect.

【Key words】 gene polymorphism; clopidogrel; thromboelastogram

抗血小板药物氯吡格雷是临床应用最为广泛的药物之一, 其属于血小板膜表面 ADP 受体阻滞剂, 是一种前体药物, 代谢过程受到肝脏 P450 酶基因

(如 *CYP2C19*、*CYP2C9*、*CYP3A4/5*、*2B6* 和 *1A2* 等) 多态性的影响。研究显示, 上述的多种基因多态性中, *CYP2C19* 的基因多态性与氯吡格雷抵抗的相

〔收稿日期〕 2017-06-09

〔基金项目〕 2016 年北京药学会临床药学研究项目

〔作者简介〕 裴斐, 男, 副主任药师; 研究方向: 心血管临床药物治疗学; Tel: (010)66937243; E-mail: peifei301@qq.com

关性最大。有些基因突变型个体由于该药物无法代谢产生活性，而导致药物无效，这种未能达到预期的抗血小板作用的现象被称为氯吡格雷抵抗^[1-2]。对于出现氯吡格雷抵抗的患者的抗血小板用药，临床常通过血栓弹力图测定其实际的抗血小板活性。

本文拟探讨在中国人群冠心病患者中 *CYP2C19* 基因多态性与血栓弹力图相关性，开展面向临床的常规个体化给药技术服务，提出个体化给药建议，确保患者疗效，降低患者心血管不良事件发生率，提升临床药学科服务水平。

1 资料与方法

1.1 对象

收集解放军总医院 100 例冠心病患者，冠心病诊断：采用冠脉造影即可确诊。

1.2 方法

采用前瞻性的方法，应用 PCR-RFLP 法测定其氯吡格雷 *CYP2C19* 基因型总结其基因多态性的分布规律；对于上述基因型测定完毕的患者再次筛选采用血栓弹力图测定其抗血小板活性，根据其 ADP 抑制率结果，研究氯吡格雷相关基因型与血小板聚集率的相关性。

2 结果

2.1 氯吡格雷 *CYP2C19* 基因型的测定结果

100 例冠心病患者氯吡格雷 *CYP2C19* 基因型的基本情况，见表 1、图 1。

表 1 100 例男性患者年龄与基因型分布

性别	年龄（岁）	快代谢型	中代谢型	慢代谢型	总和
男（n=71）					
	<40	1	1	0	2
	40~50	4	4	2	10
	>50~60	8	2	1	11
	>60~70	9	9	3	21
	>70	11	11	5	27
	总和	33	27	11	71
女（n=29）					
	<40	0	0	0	0
	40~50	1	0	0	1
	>50~60	1	2	0	3
	>60~70	4	5	2	11
	>70	9	2	3	14
	总和	15	9	5	29

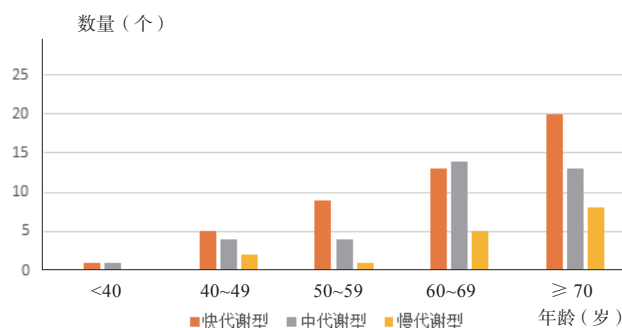


图 1 100 例患者基因型与年龄分布

2.2 血栓弹力图结果

血栓弹力图结果见表 2、表 3。

表 2 血栓弹力图血小板抑制率结果与临床建议

抑制率（AA% 或者 ADP%）	药效	临床建议
<20%	不敏感	更换新药
20%~50%	抑制效果不佳	根据临床、酌情加量
50%~75%	起效	维持现状
>75%	抑制明显	维持现状
>95%	有出血风险	根据临床

表 3 45 例患者血栓弹力图结果与 *CYP2C19* 结果

ADP% 抑制率 (n=45)	<i>CYP2C19</i> 基因测定结果			临床对策
	快代谢型	中代谢型	慢代谢型	
<20% (n=15)	0	2	13	更换为替格瑞洛
20%~50% (n=13)	0	10	3	更换为替格瑞洛
50%~75% (n=8)	5	3	0	加量或者换替格瑞洛
>75% (n=5)	5	0	0	维持现状
>95% (n=4)	4	0	0	维持现状

3 讨论

临床合理用药不能“千人一方”，而应主张个体化给药治疗。个体化给药的概念，既体现在治疗手段“因病而异”，还体现在用药方案“因人而异”，这些个体差异既有个体在年龄、性别、身高、体重等外在生理参数上的不同，又在于其体内基因之间的差异。由于缺乏相应的技术支持，临床上很多疾病无法做到更加精确的个体化治疗，导致部分患者疗效不佳、个别患者发生严重的药源性疾病、一些患者治疗失败，严重影响了临床治疗的有效性和安全性。近年来，随着遗传药理学的发展，临床药学在个体化给药与监测方面的技术日益成熟，为解决此类问题提供了新的治疗手段。

如何通过检测手段使氯吡格雷临床用药更加体现个体化、精确化原则，为临床药学提出了新的任

务。近年来以遗传药理学为基础的药物剂量调整得到各方面的重视,美国FDA甚至已经修改了氯吡格雷的药品说明书,建议氯吡格雷在用药前应做相关基因型检测,以便更好地个体化给药,提高临床用药的有效性和安全性^[3]。但是,目前该药物在中国人体内的基因多态性对疗效的影响以及基因多态性结果与血栓弹力图测定结果的相符性还缺乏定论,亟待临床药学人员与临床医学专业人员共同协作进行探讨,并总结相关规律。

CYP2C19 基因存在多态性,其酶主要有3种不同的代谢类型:快代谢型(*1/*1)、中间代谢型(*1/*2,*1/*3)、慢代谢型(*2/*2,*2/*3,*3/*3)。中国人群中14%为*CYP2C19*慢代谢型,41%为中间代谢型,45%为快代谢型^[4]。其中常规剂量的氯吡格雷在慢代谢型患者中产生的活性代谢物减少,抑制血小板聚集作用下降,形成血栓风险增加;在本研究100例入组患者中,慢代谢型有16例,占16%,中间代谢型36%,快代谢型为48%。与文献结果基本相符。

血栓弹力图方法于1948年由德国人Harter发明,20世纪80年代开始广泛用于临床指导术中输血取得了良好效果,现已成为当今围术期监测凝血功能最重要的指标。目前以血栓弹力图为主要监测手段的体外循环术中凝血功能监测方法已在50多个国家及地区广泛使用。另外,通过血栓弹力图这

一技术平台对各类凝血药物疗效监测的产品也在近年得到迅猛发展,尤其对评估抗血小板药物的效果,指导个性化抗血小板治疗中发挥了较大作用^[5]。

本研究入组的100例患者中,仅45例患者同时测定了血栓弹力图。其原因可能为血栓弹力图价格相对较高,因此医生仅对高危患者或者基因测定为慢代谢型的患者进行了血栓弹力图的结果确认。在45例患者血栓弹力图中,ADP抑制率不达标者占62.2%(28/45),显示了临床药师与临床医师应根据血栓弹力图与*CYP2C19*的基因测定相结合,最终确定患者的个体化抗血小板治疗方案。

【参考文献】

- [1] Goswami S, Cheng-Lai A, Nawarskas J. Clopidogrel and genetic testing: is it necessary for everyone[J]. *Cardiol Rev*, 2012, 20(2):96-100.
- [2] Bozbeyoglu E, Satilmis S, Aksu H, et al. Impact of clopidogrel resistance on ST-segment resolution and no-reflow in acute myocardial infarction with ST-elevation patients treated with a primary percutaneous coronary intervention[J]. *Coron Artery Dis*, 2012, 23(8):523-527.
- [3] 惠红岩,周祥,陈明.利用药物基因检测指导氯吡格雷个体化用药案例分析[J].*中国药师*,2016,19(5):902-903.
- [4] Xie H G. Genetic variations of s-mephenytoin 4-hydroxylase (*CYP2C19*) in the Chinese population[J]. *Life Sci*, 2000, 66:175-181.
- [5] 吴小利,李健,向代军,等.血栓弹力图异常图形分析及临床意义,中华检验医学杂志,2013,36(5):400-404.

英文摘要撰稿要求

英文题名首字母须大写,余均小写(专用词的首字母大写),定冠词the省去;尽量不用缩写。英文题名必须与中文题名一一对应。作者署名和工作单位的书写格式与3.2同。作者姓名用汉语拼音,按《中华人民共和国国家标准(GB/T16159-2012)汉语拼音正词法基本规则》拼写。作者单位与中文单位完全对应一致,最后除了加所在城市名和邮政编码外,还要加国别。第一次出现的英文缩写,其前必须全称详写。英文摘要内容可比中文摘要详细些,也写成结构式,分4部分Objective(目的),Methods(方法),Results(结果),Conclusion(结论)。Keywords列出关键词3~8个,与中文关键词一致,用分号隔开。

——摘自本刊2017年投稿须知